

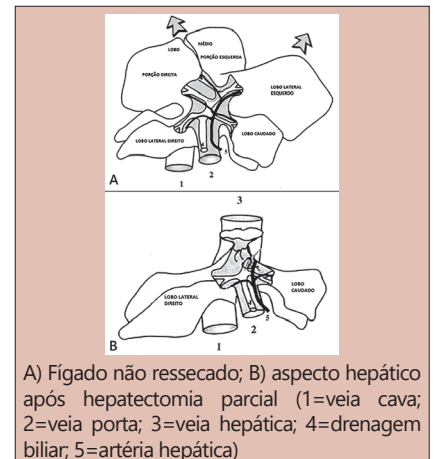


Hepatectomia hemoconservadora no rato: preservação do hematócrito e da regeneração hepática

Conservation of both hematocrit and liver regeneration in hepatectomies: a vascular occlusion approach in rats

Eduardo Augustus **MALINOWSKI**¹, Jorge Eduardo Fouto **MATIAS**², Ana Paula **PERCICOTE**³,
Tháisa **NAKADOMARI**², Rogério **ROBES**⁴, Ricardo Rasmussen **PETTERLE**⁵, Lúcia De **NORONHA**³,
Jose Luiz De **GODOY**²

RESUMO - Racional: As hepatectomias compreendem considerável perda sanguínea e utilização de hemoderivados, o que diretamente estão relacionados com maior morbimortalidade. A hepatectomia hemoconservadora (HH) é modificação da técnica de oclusão vascular seletiva em hepatectomia. Ela pode ser alternativa cirúrgica para evitar ou diminuir o uso de hemoderivados no perioperatório. **Objetivo:** Avaliar os efeitos da HH sobre o volume globular (VG), concentração de hemoglobina (HB) e sobre a regeneração hepática em ratos. **Métodos:** Dois grupos de ratos Wistar foram constituídos: controle (n=6) e intervenção (n=6). Os do grupo controle foram submetidos à hepatectomia parcial de Higgins e Anderson e os do grupo Intervenção à HH. VG e HB foram medidos nos dias D0, D1 e D7. A relação peso do fígado/peso do rato foi calculada em D0 e D7. A regeneração hepática foi analisada qualitativamente e quantitativamente. **Resultados:** Houve diminuição dos níveis de VG e HB nos ratos do grupo controle a partir de D1, atingindo decréscimo de 18% em D7 (p=0,01 e p=0,008 respectivamente); a HH permitiu a manutenção dos níveis de VG e HB nos ratos do grupo intervenção. A HH não alterou a regeneração hepática. **Conclusão:** HH resultou em níveis maiores de VG e HB pós-operatórios sem alterar a regeneração hepática. Pode-se considerar estes dados como a prova necessária para a translação à pesquisa clinicocirúrgica.



A) Fígado não ressecado; B) aspecto hepático após hepatectomia parcial (1=veia cava; 2=veia porta; 3=veia hepática; 4=drenagem biliar; 5=artéria hepática)

DESCRITORES - Hepatectomia. Hematócrito. Período pós-operatório. Preservação de sangue.

ABSTRACT - Background: Hepatectomies promote considerable amount of blood loss and the need to administrate blood products, which are directly linked to higher morbimortality rates. The blood-conserving hepatectomy (BCH) is a modification of the selective vascular occlusion technique. It could be a surgical maneuver in order to avoid or to reduce the blood products utilization in the perioperative period. **Aim:** To evaluate in rats the BCH effects on the hematocrit (HT) variation, hemoglobin serum concentration (HB), and on liver regeneration. **Methods:** Twelve Wistar rats were divided into two groups: control (n=6) and intervention (n=6). The ones in the control group had their livers partially removed according to the Higgins and Anderson technique, while the rats in the treatment group were submitted to BCH technique. HT and HB levels were measured at day D0, D1 and D7. The rate between the liver and rat weights was calculated in D0 and D7. Liver regeneration was quantitatively and qualitatively evaluated. **Results:** The HT and HB levels were lower in the control group as of D1 onwards, reaching an 18% gap at D7 (p=0.01 and p=0.008, respectively); BCH resulted in the preservation of HT and HB levels to the intervention group rats. BCH did not alter liver regeneration in rats. **Conclusion:** The BCH led to beneficial effects over the postoperative HT and serum HB levels with no setbacks to liver regeneration. These data are the necessary proof of evidence for translational research into the surgical practice.

HEADINGS - Hepatectomy. Hematocrit. Liver. Bloodless medical and surgical procedures.

Mensagem central

A hepatectomia compreende uma considerável perda de sangue e a necessidade de usar derivados do sangue. A técnica hemoconservadora é a modificação com oclusão vascular seletiva. Pode ser uma alternativa cirúrgica para prevenir ou diminuir o uso de alternativas sanguíneas no período perioperatório. A avaliação em ratos mostrou menor diminuição nos níveis de VG e HB em comparação ao controle, indicando possível uso em humanos.

Perspectiva

A perda de sangue e a necessidade de hemoderivados no período perioperatório são frequentes nas hepatectomias. No entanto, com a oclusão seletiva, pode evitar ou diminuir o uso de derivados sanguíneos durante a cirurgia. Sua eficácia nos níveis de VG, HB e na regeneração hepática foi estudada em ratos. Isso resultou em maiores níveis de VG e HB no pós-operatório, sem alterar a regeneração hepática. Esses dados podem ser considerados a prova necessária para a tradução para pesquisa clínica e cirúrgica.



www.facebook.com/revistaabcd



www.instagram.com/revistaabcd



www.twitter.com/revistaabcd

Trabalho realizado no ¹Setor de Ciências da Saúde; ²Departamento de Cirurgia, Setor de Ciências da Saúde; ³Departamento de Patologia, Setor de Ciências da Saúde; ⁴Medicina Veterinária, Setor de Ciências Agrárias; ⁵Estatística, Setor de Ciências da Saúde; Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

Como citar este artigo: Malinowski EA, Matias JEF, Percicote AP, Nakadomari T, Robes R, Petterle RR, Noronha L, Godoy JL. Hepatectomia hemoconservadora no rato: preservação do hematócrito e da regeneração hepática. ABCD Arq Bras Cir Dig. 2020;33(1):e1484. DOI: /10.1590/0102-672020190001e1484

Correspondência:

José Luiz de Godoy
E-mail: de_godoy@yahoo.com

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesse: não há
Recebido para publicação: 11/08/2019
Aceito para publicação: 19/11/2019

INTRODUÇÃO

O fígado é órgão complexo. Laboratório por excelência e possui mais de cinco mil funções⁶. É o único órgão que tem duas vascularizações sanguíneas distintas: esplâncnica, a partir da veia porta, e arterial sistêmica, a partir do tronco celiaco. O débito sanguíneo originário destas duas vascularizações é de 1350 ml/min, ou seja, 27% do débito cardíaco em repouso, inserido em um gradiente de pressão porta-cava de apenas 9 mmHg. Como grande reservatório sanguíneo, pode normalmente conter 450 ml de sangue (10% do volume circulante) ou até um litro em casos de aumento de pressão no átrio direito.

O sangramento nos principais procedimentos cirúrgicos que envolvem o fígado, como as hepatectomias parciais¹¹ e o transplante hepático, ocorre quase inevitavelmente e ainda representa problema preocupante quando maciço⁹. O uso racional de hemoderivados e o cuidado quanto à hemorragia intraoperatória se fazem muito presentes na rotina da hepatectomia. Estas ações são embasadas em estudos que constataram que maiores taxas de morbimortalidade são esperadas em pacientes que foram submetidos à transfusão sanguínea e/ou perderam muito sangue na operação^{9,12,19}. Então, para o correto manejo da volemia a equipe cirúrgica pode lançar mão de técnicas de autotransfusão como a recuperação celular intraoperatória e hemodiluição aguda normovolêmica, além de diversas modalidades de oclusão vascular¹⁵.

Em geral, as previsões de sangramento são baseadas na gravidade da doença hepática, nas provas de coagulação pré-operatórias, no estado clínico do receptor, na qualidade do fígado doado e experiência da equipe de transplante. Perdas de sangue são frequentemente difíceis de serem medidas durante o transplante hepático, e muitas vezes elas são quantificadas indiretamente pelo cálculo da quantidade de sangue necessária para manter ou alcançar um valor de volume globular ou de hemoglobina pré-determinados⁹.

Após hepatectomia parcial ou transplante hepático, no qual o enxerto hepático reduzido é obtido de fígado cadavérico ou de doador vivo, ocorre a regeneração hepática. Esse fenômeno muito complexo visa a restabelecer a relação peso do fígado/peso do corpo. O modelo clássico de estudo da regeneração hepática foi descrito por Higgins e Anderson em 1931, os quais realizaram hepatectomia parcial de 2/3 no rato e constataram, então, que em sete a dez dias após o procedimento, o fígado recupera o seu peso, restabelecendo a relação normal entre peso do fígado/peso do corpo, que no rato corresponde a 3.58%¹⁷.

No rato, o pico de síntese de ácido desoxirribonucleico pelos hepatócitos - inicialmente, uma célula tipicamente quiescente, com duração de vida de 200 a 400 dias - ocorre 24 h após a hepatectomia parcial, momento em que 35% dos hepatócitos estão ativamente sintetizando ácido desoxirribonucleico - fase S do ciclo celular do hepatócito⁸. A regeneração hepática torna-se ainda mais peculiar, pois também se desenvolve em condições ex-vivo. Quando estudada em condições ex-vivo, em aparelho com fígado de rato isolado-perfundido, a regeneração hepática induzida por hepatectomia parcial se desenvolve de maneira similar à regeneração hepática in vivo em termos de tempo, quantidade e também na distribuição lobular dos hepatócitos que estão ativamente duplicando o seu ácido desoxirribonucleico⁷.

O objetivo deste trabalho foi estudar o efeito da hepatectomia hemoconservadora no rato sobre os valores do volume globular e da concentração de hemoglobina (g/dl) pós-operatória, assim como avaliar os efeitos dessa técnica de oclusão vascular sobre a regeneração hepática.

MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética institucional sob o número 230751662287/2017-18.

Animais

Doze ratos machos Wistar (*Rattus norvegicus albinus*), 220-355 g e 9-11 semanas de idade foram utilizados e alocados no Laboratório de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil. Foram controladas as variáveis de temperatura ambiente (20-22°C), ventilação e manutenção de ciclos claro-escuro (12-12 h). Os ratos foram alimentados ad libitum com ração comercial padrão e supridos com água da rede de abastecimento da cidade. No período pré-operatório foram alocados em grupos de no máximo cinco animais, em caixas de acrílico idênticas preenchidas com maravalha, enquanto que no período pós-operatório permaneceram em caixas individuais, apropriadamente identificadas.

Procedimentos cirúrgicos

As operações foram realizadas em condições limpas, porém não estéreis, utilizando-se material de microcirurgia. Os ratos foram sedados com injeção intramuscular de cetamina (30 mg/kg) e xilazina (2 mg/kg), e anestesiados em seguida com inalação de solução de isoflurano (1%) e oxigênio (100%) a 0.5 l/min. Pesagem foi aferida em D0, D1 e D7 por balança de precisão. Os pesos dos lobos hepáticos ressecados após a hepatectomia parcial, biópsia do lobo caudado e hepatectomia total foram aferidos em D0, D1 e D7, respectivamente.

A área abdominal foi tricotomizada, submetida à antisepsia com solução alcoólica de polivinilpirolidona 10% e feita laparotomia mediana. A parede abdominal foi fechada em dois planos utilizando sutura contínua com fio náilon 4-0 (BiolineT). Dois mililitros de soro fisiológico foram deixados na cavidade abdominal para hidratação pós-operatória. Analgesia pós-operatória foi feita com injeção intraperitoneal de meloxicam (0,2 mg/kg), e injeção intraperitoneal de lombina (0,1 mg/kg) foi aplicada para reversão da sedação.

Hepatectomia parcial de 2/3

Os pedículos vascular/biliar dos lobos médio e lateral esquerdo foram isolados e ligados em bloco com algodão 4-0 conforme a técnica de Higgins e Anderson¹⁷ (Figura 1). O parênquima dos lobos médio e lateral esquerdo foi seccionado a 3 mm da ligadura do pedículo e esses dois lobos foram ressecados com o sangue contido em seu interior. O parênquima ressecado foi pesado. Os lobos ressecados foram utilizados para analisar a histologia do fígado normal.

Hepatectomia parcial de 2/3 hemoconservadora

Os ramos portal, arterial e biliar dos lobos médio e lateral esquerdo foram isolados e ligados com algodão 4-0. Esperou-se 15 min para que o cirurgião começasse a preparação para a ligadura das veias supra-hepáticas e à secção do parênquima hepático. O parênquima dos lobos médio e lateral esquerdo foi seccionado a 3 mm da ligadura do pedículo. O parênquima ressecado foi pesado. Os lobos ressecados foram utilizados para analisar a histologia do fígado normal.

Desenho experimental

Dois grupos foram constituídos: grupo controle (n=6) e grupo intervenção (n=6). Em ambos se realizaram hepatectomias parciais de Higgins e Anderson (D0) e efetuou-se biópsia hepática do segmento anterior do lobo caudado 24 h após (D1). Os ratos foram submetidos à eutanásia em D7. No grupo controle, os lobos lateral esquerdo e médio foram ressecados após ligadura em bloco dos pedículos vasculares conforme descrito originalmente por Higgins e Anderson. No grupo intervenção, os ramos da veia porta e da artéria hepática que irrigam os lobos médio e lateral esquerdo, assim como o ducto biliar que drena estes lobos, foram ligados (mínimo de 10 min) previamente à ligadura das veias supra-hepáticas e à secção do parênquima hepático. Amostras de sangue (200 µl) obtidas por punção da veia cava infra-hepática foram coletadas nos

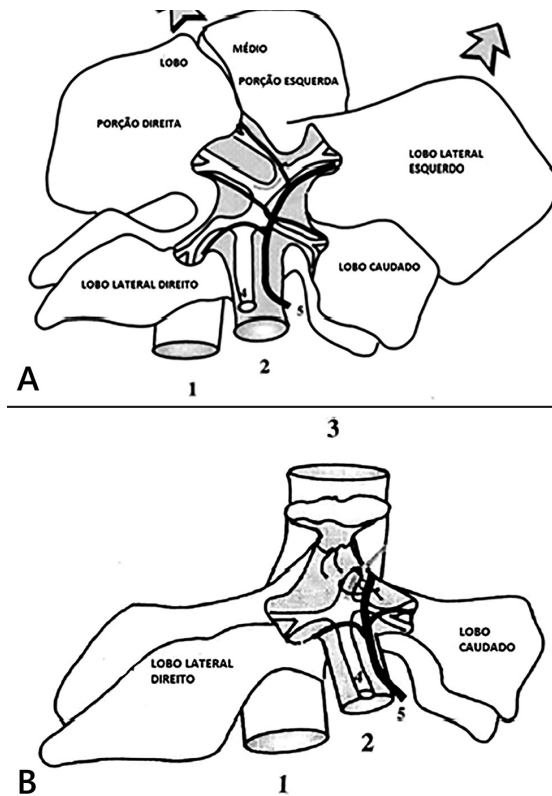


FIGURA 1 - A) Fígado normal, lobos lateral esquerdo e médio foram luxados cranialmente, expondo a vasculatura hepática assim como os lobos caudado e lateral direito; B) aspecto do fígado após hepatectomia parcial de acordo com Higgins e Anderson: 1 - veia cava infra-hepática; 2 - veia porta; 3 - veia supra-hepática; 4 - via biliar; 5 - artéria hepática.

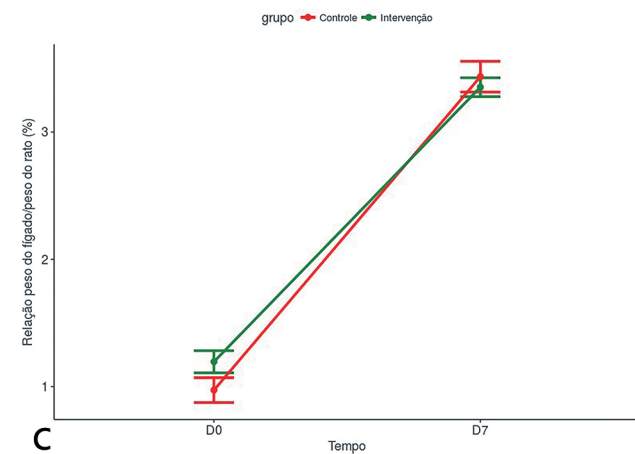
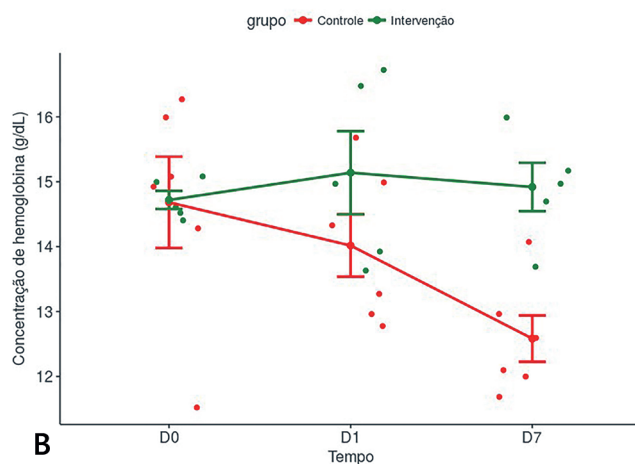
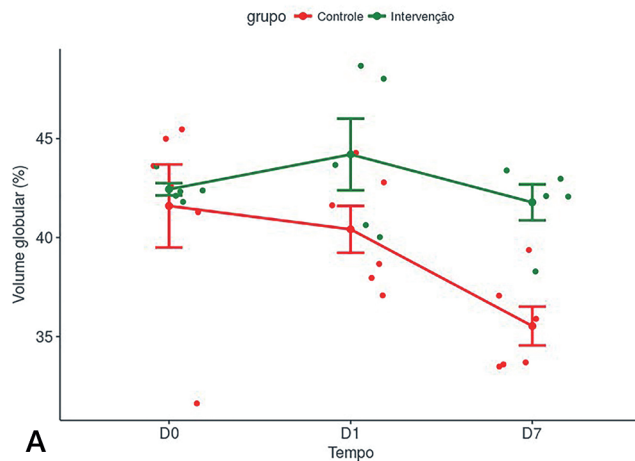


FIGURA 2 – A) Distribuição dos valores do volume globular (%) em D0, D1 e D7. As barras se referem ao erro-padrão em torno da média; B) concentração de hemoglobina (g/dl) em D0, D1 e D7. As barras se referem ao erro padrão em torno da medi; C) relação peso do fígado/ peso do rato em D0 e em D7 nos grupos controle e intervenção. Em D0, peso do fígado residual; em D7, peso do fígado residual regenerado.

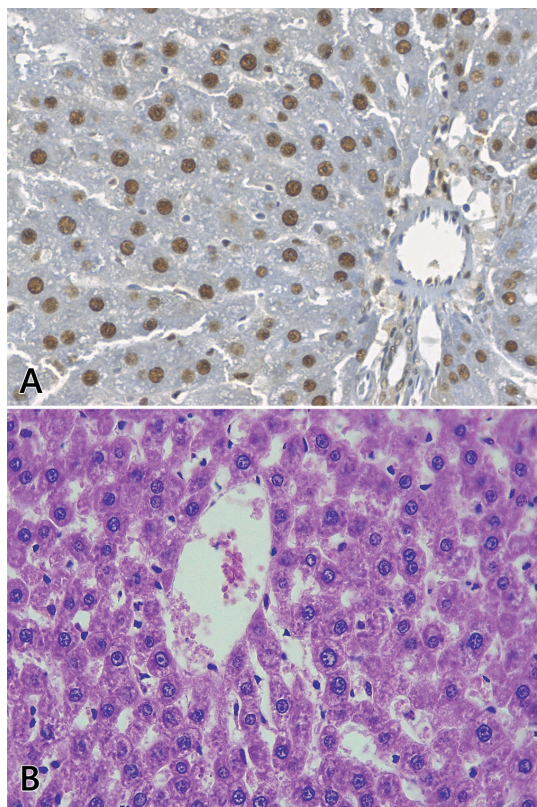


FIGURA 3 – A) Dilatação sinusoidal perivenular central em biópsia hepática realizada D7 após hepatectomia total; B) campo de grande aumento de zona periportal em D1 imunocorada com anticorpo anti-PCNA.

ratos de ambos os grupos em D0, D1 e D7 e armazenados em tubos de EDTA K2 (Microtainer®, BD) a 4° C por 6 h antes da análise hematológica.

Análise hematológica

Foi realizada no aparelho HoribaT ABX Micros 60® após período de ambientação e homogeneização das amostras de aproximadamente 10 min para a primeira amostra. O volume globular (%) e a concentração de hemoglobina (g/dl) foram aferidos.

Análise histológica qualitativa

As amostras de fígado (D0, D1 e D7) foram rapidamente submergidas em solução de formalina a 10% após aferição do peso e enviadas para análise histológica onde foram fixadas, coradas em H&E e delas foram retirados cortes histológicos em parafina de quatro micrômetros de espessura. Cada lâmina foi examinada por observador independente em microscópio óptico Olympus T com amplificação de 500x. Análise de alteração parenquimatosa ou portal foi realizada.

Análise histológica quantitativa

Técnicas de imunistoquímica foram utilizadas para se avaliar a regeneração hepática por meio da observação da quantidade de núcleos de hepatócitos em proliferação. As amostras foram desparafinadas com xilol aquecido a 37° C, desidratadas em série alcoólica com concentrações gradativas e reidratadas com água. Álcool metílico e peróxido de hidrogênio foram usados como primeiros bloqueadores endógenos de peroxidase, e água destilada e peróxido de hidrogênio como segundos bloqueadores. A recuperação antigênica foi realizada por meio de solução de recuperação antigênica da BioSB® em banho de água a 99° C por 30 min. As amostras foram incubadas durante a noite com anticorpo primário anti-PCNA na diluição de 1:200 que é anticorpo monoclonal de camundongo (clones PC10, DAKOT, DakoCytomation, Hostrup, Denmark). Dako Advanced Thrp System, Dako, Cytomation, Inc, CA, USA foi utilizado por 30 min como o anticorpo secundário. Diamino-benzidina foi utilizada para revelação das reações. As lâminas foram então contracoradas com hematoxilina de Mayers. A técnica convencional, excluindo o anticorpo primário, foi empregada como controle negativo. Controles positivos foram usados em todas as reações. Ao total, foram realizadas reações de imunistoquímica em 36 lâminas (três para cada rato-D0, D1 e D7). As lâminas imunocoradas foram fotografadas com o aparelho Axio Scan.Z1 Digitizer e as imagens foram analisadas com o programa Image Pro Plus 4. De cada lâmina foram obtidas 600 imagens de grande aumento aproximadamente. Destas, 30 (10 da zona centrolobular, 10 da zona intermediária e 10 da zona periportal) foram escolhidas voluntariamente. Foram excluídas imagens com artefatos. Um campo de grande aumento do controle positivo que apresentou adequados níveis de imunexpressão tecidual de PCNA foi usado como "máscara". Nesse campo o observador manualmente selecionou tons castanho no núcleo de hepatócitos - padrão a ser seguido pelo software de análise de imagem. A máscara então foi superimposta em todas as outras imagens escolhidas. O software foi capaz de contar automaticamente a quantidade de núcleos corados com o anticorpo anti-PCNA. Os valores foram anotados e deles obtidos valores médios.

Análise estatística

A comparação entre os grupos controle e intervenção foi feita pelo teste de Mann-Whitney. Comparação intragrupo da análise hematológica em D0, D1 e D7 foi feita utilizando teste de Wilcoxon. No que tange aos resultados obtidos dos ensaios imunistoquímicos foi realizada análise de variância (ANOVA) com efeito de interação entre grupos (controle e intervenção) e regiões (periportal, mediolobular e centrolobular). Toda análise dos dados foi feita no software estatístico R, versão 3.4.0. Os

valores foram expressos em médias e desvio-padrão amostral. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

RESULTADOS

Todos os ratos sobreviveram à hepatectomia parcial (D0) e à biópsia hepática (D1). No grupo intervenção, o tempo de ligadura dos ramos portal, arterial e biliar previamente à ligadura das veias supra-hepáticas e à secção do parênquima hepático foi de 15,3 min ($\pm 1,98$). Os resultados da análise hematológica de um dos ratos do grupo intervenção foram excluídos do trabalho.

Em D0, D1 e D7 não foi encontrada diferença estatisticamente significativa em relação aos pesos dos ratos controle e intervenção (Tabela 1).

TABELA 1 - Comparação do peso dos ratos (g) em D0, D1 e D7

	Controle	Intervenção	p
D0	260,5 \pm 22,4	291,0 \pm 48,1	0,1797
D1	244,5 \pm 19,1	272,9 \pm 47,3	0,1797
D7	265,5 \pm 22,4	289,0 \pm 49,6	0,3939

Valores expressos em médias \pm desvio-padrão; p=probabilidade de significância

O tempo intraoperatório da hepatectomia parcial no grupo controle foi de 51,2 min ($\pm 8,6$) enquanto que no grupo intervenção foi de 65,5 min ($\pm 11,3$) ($p=0,053$). Ao seccionar o parênquima para realizar a hepatectomia parcial, houve extravasamento de sangue do parênquima hepático dos ratos do grupo controle; nenhum sangramento foi observado ao realizar esse procedimento no grupo intervenção.

Evidenciou-se que a hepatectomia hemoconservadora resultou em valores mais elevados de volume globular e da concentração de hemoglobina (g/dl) no período pós-operatório no grupo intervenção em relação ao grupo controle. Essas variáveis se mostraram mais elevadas no grupo intervenção em D1 e mantiveram-se em D7. Em D1, os resultados para essas variáveis no grupo intervenção possuíam apenas tendência a serem maiores do que os do grupo controle. A análise estatística observou também a similaridade entre os grupos em D0, no que diz respeito à média de volume globular e concentração de hemoglobina (g/dl) em cada grupo (Figuras 2A e 2B, Tabela 2).

TABELA 2 - Valores do volume globular (%) e da concentração de hemoglobina (g/dl) em D0, D1 e D7 nos ratos dos grupos controle e intervenção

	Controle	Intervenção	p
VG D0	41,60 \pm 5,14pp	42,44 \pm 0,69pp	0,583
VG D1	40,42 \pm 2,90pp	44,20 \pm 4,05pp	0,1775
VG D7	35,53 \pm 2,40pp	41,78 \pm 2,03pp	0,0135
Hb D0	14,68 \pm 1,72	14,72 \pm 0,31	0,7144
Hb D1	14,02 \pm 1,18	15,14 \pm 1,43	0,2002
Hb D7	12,58 \pm 0,87	14,92 \pm 0,83	0,0086

Valores expressos em médias \pm desvio-padrão; VG=volume globular; Hb=concentração de hemoglobina (g/dl); pp=pontos percentuais; p=probabilidade de significância.

O tempo decorrido entre a hepatectomia parcial (D0) e a realização da biópsia do lobo caudado (D1) foi de 1408 min ($\pm 50,4$) e 1361,8 min ($\pm 27,5$) nos grupos controle e intervenção, respectivamente. A relação peso do fígado/peso do rato foi calculada em D0 e em D7 (Figura 2C). Em D0, a relação peso do fígado residual/peso foi de 0,97% e 1,14% nos ratos do grupo controle e intervenção, respectivamente ($p=0,132$). Em D7, a relação peso do fígado residual regenerado/peso do rato foi de 3,38% e de 3,35% nos ratos do grupo controle e intervenção, respectivamente ($p=1,00$).

Mínimas alterações do parênquima hepático ou da configuração do ácido descrito por Rappaport foram observadas na análise histológica dos fígados de ambos os grupos em D0, D1 e D7. O

resultado mais consistente foi o de dilatação sinusoidal perivenular central, como se vê na Figura 3, em todos os fígados em D1 e D7. Além disso, a maioria das lâminas de D1 apresentaram tumefação perivenular central de hepatócitos.

Em relação aos resultados dos ensaios imunoistoquímicos, na Figura 3-B pode-se observar exemplo de um dos campos de grande aumento de zona periportal corada com anticorpo anti-PCNA. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada na comparação entre número de hepatócitos em processo de mitose (Tabela 3). Nas três zonas histológicas hepáticas descritas por Rappaport, os grupos controle e intervenção obtiveram número estatisticamente semelhante de hepatócitos em regeneração.

TABELA 3 - Hepatócitos em mitose nas zonas histológicas hepáticas em D1 nos ratos dos grupos controle e intervenção

	Controle	Intervenção	p
Periportal	83,40 ± 10,11	91,97 ± 14,57	0,113
Mediolobular	88,23 ± 8,92	88,93 ± 15,76	0,981
Centrilobular	82,85 ± 7,57	92,92 ± 11,90	0,588

Valores expressos em médias ± desvio-padrão; p=probabilidade de significância

DISCUSSÃO

Este trabalho demonstrou primeiramente a vantagem da hepatectomia hemoconservadora à manutenção do volume globular e da concentração de hemoglobina no pós-operatório de hepatectomia parcial no rato. Segundo, não interfere na regeneração hepática e trata-se de técnica cirúrgica simples, restrita à ligadura de ramos, da veia porta e da artéria hepática, aferentes a um determinado lobo ou segmento hepático associada à drenagem do sangue contido no parênquima do fígado a ser ressecado.

A hepatectomia hemoconservadora evitou diminuição do perfil hematológico (níveis 18% mais altos de volume globular e concentração de hemoglobina) pós-operatório. Vantagem que pode ser crucial para manter níveis de volume globular e concentração de hemoglobina acima do limiar de indicação de transfusão. De modo geral e de acordo com a Associação Americana de Bancos de Sangue, a hemotransfusão está indicada quando o valor da concentração de hemoglobina do paciente estável e hospitalizado se mostrar menor do que 7 g/dl ou 8 g/dl em pacientes de operações ortopédicas, cardíacas e com comorbidades do sistema cardiovascular¹⁰. Entretanto, muito recentemente, Sean *et al*¹ valendo-se das mais modernas evidências e painéis de discussão com especialistas multiprofissionais na área de transfusão em hepatectomias, publicaram os critérios de Ottawa que preconizam limiares de 7,5 g/dl no período intraoperatório; 7 g/dl para pacientes sem doença coronária no período pós-operatório e 8 g/dl para coronariopatas no pós-operatório; 7,5 g/dl para pacientes no pós-operatório imediato ou com redução de 1,5 g/dl durante o pós-operatório; sangramento significativo e alterações no segmento ST sempre requisitam transfusão.

No presente trabalho a regeneração hepática, avaliada por dados morfométricos, desenvolveu-se de maneira similar nos grupos controle e intervenção (Figura 2C). Em D0, os pesos dos lobos hepáticos residuais (lobo lateral direito e lobo caudado) foram estimados a partir da subtração da relação (%) peso do fígado ressecado (lobo médio e lobo lateral esquerdo) / peso do rato, do valor de 3,58% - valor referência do peso do fígado normal/peso do rato¹⁷. Em D0, houve tendência de valores menores da relação peso do fígado residual/peso do rato no grupo controle em relação ao grupo intervenção. Esse resultado pode advir do fato de que no grupo controle os lobos médio e lateral esquerdo estavam repletos de sangue quando ressecados, o que aumentou o peso desses medido na balança. Na subtração

posterior do valor de 3,58%, surge a impressão de que os lobos residuais são menores no grupo controle.

A hepatectomia hemoconservadora é um tipo de exclusão vascular em cirurgia hepática. As diversas alternativas para essa exclusão, total ou seletiva, visam principalmente a reduzir a perda sanguínea durante a hepatectomia. Revisão recente do tema por Hoekstra *et al*¹⁸, aponta o paciente ideal para cada uma das diferentes técnicas, como se vê a seguir em linhas gerais: 1) se a perda sanguínea prevista é pouca, nenhuma técnica de exclusão vascular deve ser utilizada; 2) caso contrário, manobra de Pringle contínua em fígados com parênquima saudável e manobra de Pringle intermitente em fígados cirróticos; 3) ressecção de tumores que envolvam a veia cava deve ser feita com exclusão vascular total do fígado, se possível com soluções hipotérmicas para reduzir problemas quanto às funções hepática e renal no período pós-operatório; 4) em pacientes que não suportam a disfunção hemodinâmica provocada pela exclusão vascular total do fígado ou nos quais a manobra de Pringle não é suficiente para conter a hemorragia, exclusão vascular seletiva do fígado pode ser empregada. Entretanto, em nenhum dos trabalhos sobre oclusão vascular estudados^{2,4,8,10,15} existe o conceito de recuperar o sangue contido no parênquima hepático a ser ressecado. Em nenhum desses estudos avaliou-se os valores do volume globular (%) e da concentração de hemoglobina (g/dl) pós-operatória.

A quantidade de sangue perdido e a utilização de hemoderivados no perioperatório estão relacionados à maior morbimortalidade¹⁹. Por conta dessa relação, uma miríade de autores já publicou trabalhos que estudaram intervenções cirúrgicas (como as exclusões vasculares ou bisturi harmônico para dissecação¹⁷ e anestésicas que previnem ou reduzem a necessidade de empregar transfusões sanguíneas em hepatectomias. Sima *et al*²³ desenvolveram algoritmo que prevê com 70% de acurácia a necessidade de hemotransfusão no período peroperatório da cirurgia hepática. Estudo recente²⁰ utilizou este e outros dois preditores de risco de transfusão^{5,21} para elaborar uma nova ferramenta preditora, simplificada em três pontos: anemia, extensão da ressecção e malignidade hepática primária. Esses artifícios permitem ao cirurgião escolher técnica operatória mais apropriada e ao anestesista encaminhar o paciente para condutas que economizem os recursos do banco de sangue, como a doação de sangue autólogo pré-operatória, hemodiluição aguda normovolêmica, ou recuperação celular intraoperatória.

Quando condutas cirúrgicas e/ou não-cirúrgicas não forem capazes de preservar o hematócrito do paciente, inevitavelmente deve-se cogitar a infusão de hemoderivados. Embora a melhor seleção de doadores de sangue, como a triagem de possíveis infectados, tenha diminuído a probabilidade de ocorrência de efeitos colaterais relacionados à transfusão sanguínea, riscos em potencial ainda existem. De acordo com Goodnough¹³ as reações adversas mais frequentes relacionadas com essa prática são: excesso de infusão de fluidos (um em 20U) podendo ocasionar edema agudo de pulmão se administrados rapidamente; reações alérgicas leves (um em 30-100U) e reação febril não hemolítica (um em 20-200). Há que se pensar também na, por vezes, escassa disponibilidade de bolsas de sangue específicas e nos custos. Estudo australiano de 2015 demonstrou que pacientes transfundidos de maneira geral custam 1,83x mais do que não transfundidos²⁴. Outro estudo feito nos EUA em 2009 aponta custo (envolvendo todos os processos desde a captação à transfusão, pagamento de profissionais, e materiais) médio de US\$ 761.00 (+/-294,00) por unidade de concentrado de hemácias²².

Entretanto, não se pode precisar se a recuperação do volume sanguíneo foi total ou parcial. Uma perspectiva para otimizar a hepatectomia hemoconservadora - e recuperar todo o sangue - é a possibilidade de lavar com solução salina o parênquima do lobo a ser ressecado. Após a ligadura seletiva da veia porta e artéria hepática irrigando os lobos a serem ressecados, cateterização desses vasos e a seguir perfusão com solução salina até o parênquima hepático se mostrar esvaziado de sangue poderia ser empreendida, sem causar repercussão

hemodinâmica. O procedimento é difícil de ser realizado em um animal tão pequeno como o rato. Entretanto, os dados obtidos nesse trabalho permitem sugerir um protocolo clínico para os serviços que realizam hepatectomias e transplantes hepáticos.

CONCLUSÃO

A hepatectomia hemoconservadora permitiu a manutenção dos valores de volume globular e da concentração de hemoglobina à custa da recuperação do sangue contido no interior do parênquima hepático a ser ressecado.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Ráilson Henneberg pela orientação e viabilização quanto à realização das medições dos níveis de hematócrito e hemoglobina realizadas no LEAC – Laboratório Escola de Análises Clínicas da UFPR

REFERÊNCIAS

- Bennett SM, Tinmouth AM, McIsaac DIM, English SM, Hebert PCM, Karanickolas PJM, et al. Ottawa Criteria for Appropriate Transfusions in Hepatectomy: Using the RAND/UCLA Appropriateness Method. [Article]. *Annals of Surgery*. 2018;267(4):766-74.
- Bismuth H, Castaing D, Garden OJ. Major hepatic resection under total vascular exclusion. *Annals of Surgery*. 1989;210(1):13-9.
- Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, Grossman BJ, Cohn CS, Fung MK, et al. Clinical Practice Guidelines From the AABB: Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. *Jama*. 2016;316(19):2025-35.
- Chiappa A, Makuuchi M, Zbar AP, Biella F, Vezzoni A, Pozzi S, et al. Comparison of continuous versus intermittent hepatic pedicle clamping in an experimental model. *Hepato-Gastroenterology*. 2001;48(41):1416-20.
- Cockbain AJ, Masudi T, Lodge JPA, Toogood GJ, Prasad KR. Predictors of blood transfusion requirement in elective liver resection. *Hpb*. 2010;12(1):50-5.
- Columbano A, Shinozuka H. Liver regeneration .8. Liver regeneration versus direct hyperplasia. *Faseb Journal*. 1996;10(10):1118-28.
- De Godoy JL, Fabre M, Cherruau B, McIntyre M, Soubrane O, Houssin D, et al. Hepatic regeneration in the isolated perfused rat liver followed by liver transplantation. *Hepatology*. 1998;27(3):697-702.
- Evans PM, Vogt DP, Mayes JT, Henderson JM, Walsh RM. Liver resection using total vascular exclusion. *Surgery*. 1998;124(4):807-15.
- Feltracco P, Brezzi ML, 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 Journal of Hepatology*. 2013;5(1):1-15.
- Figueras J, Llado L, Ruiz D, Ramos E, Busquets J, Rafecas A, et al. Complete versus selective portal triad clamping for minor liver resections: a prospective randomized trial. *Ann Surg*. 2005;241(4):582-90.
- Fonseca GM, Jeismann VB, Kruger JAP, Coelho FF, Montagnini AL, Herman P. Liver resection in Brazil: a national survey. *Arq Bras Cir Dig*. 2018;31(1):e1355.
- Giménez ME, Houghton EJ, Davrieux CF, Serra E, Pessaix P, Palermo M, et al. Percutaneous radiofrequency assisted liver partition with portal vein embolization for staged hepatectomy (PRALPPS). *Arq Bras Cir Dig*. 2018;31(1):e1346.
- Goodnough LT. Blood management: transfusion medicine comes of age. *The Lancet*. 381(9880):1791-2.
- Grisham JW. A Morphologic Study of Deoxyribonucleic Acid Synthesis and Cell Proliferation in Regenerating Rat Liver; Autoradiography with Thymidine-H³. *Cancer Research*. 1962;22(7 Part 1):842.
- Gurusamy KS, Sheth H, Kumar Y, Sharma D, Davidson BR. Methods of vascular occlusion for elective liver resections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(1):Cd007632.
- Hanyong S, Wanyee L, Siyuan F, Hui L, Yuan Y, Chuan L, et al. A prospective randomized controlled trial: comparison of two different methods of hepatectomy. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(2):243-8.
- Higgins GM. Arch. Experimental pathology of the liver. I. Restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal. *Arch Pathol*. 1931;12:186-202.
- Hoekstra JW, van Trigt JD, Reiniers MJ, Busch OR, Gouma DJ, van Gulik TM. Vascular Occlusion or Not during Liver Resection: The Continuing Story. *Digestive Surgery*. 2012;29(1):35-42.
- Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Ben-Porat L, Little S, et al. Improvement in Perioperative Outcome After Hepatic Resection: Analysis of 1,803 Consecutive Cases Over the Past Decade. *Annals of Surgery*. 2002;236(4):397-407.
- Lemke M, Law CHL, Li J, Dixon E, Tun Abraham M, Hernandez Alejandro R, et al. Three-point transfusion risk score in hepatectomy. *British Journal of Surgery*. 2017;104(4):434-42.
- Pulitano C, Arru M, Bellio L, Rossini S, Ferla G, Aldrighetti L. A risk score for predicting perioperative blood transfusion in liver surgery. *British Journal of Surgery*. 2007;94(7):860-5.
- 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(4):753-65.
- Sima CS, Jarnagin WR, Fong Y, Elkin E, Fischer M, Wuest D, et al. Predicting the Risk of Perioperative Transfusion for Patients Undergoing Elective Hepatectomy. *Annals of Surgery*. 2009;250(6):914-21.
- Trentino KM, Farmer SL, Swain SG, Burrows SA, Hofmann A, Ienco R, et al. Increased hospital costs associated with red blood cell transfusion. *Transfusion*. 2015;55(5):1082-9.