



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Faculdade de Medicina de Botucatu

Leonardo Pelafsky

"A CONTAGEM DE PLAQUETAS PRÉ-OPERATÓRIA É FATOR DE RISCO EM PACIENTES CIRRÓTICOS COM HEPATOCARCINOMA SUBMETIDOS A HEPATECTOMIA? REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE DE ESTUDOS COORTE"

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Bases Gerais da Cirurgia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista - UNESP - para obtenção do título de Mestre em Bases Gerais da Cirurgia.

Orientador: Prof. Adj. Rogério Saad Hosne

Co-orientadora: Profa. Dra. Regina El Dib

Botucatu - SP

2014

DEDICATÓRIA

Aos meus amores, Valquiria e Maria Eduarda. É impossível imaginar minha vida sem vocês.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao Prof. Adj. Rogério Saad Hosne, que muito contribuiu para a minha formação desde a graduação, agradeço a amizade, confiança, e a oportunidade de desenvolver este trabalho.

À Profª. Drª. Regina El Dib, agradeço a disponibilidade, paciência e dedicação em todas as etapas deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que direta ou indiretamente colaboraram para a elaboração deste trabalho, em especial:

Aos meus pais, Bernardo e Tercia, e meus irmãos, Gerson e Fernanda, pelo incentivo e apoio incondicional.

Ao Prof. Dr. Juan Carlos Llanos, pelas sugestões e ajuda durante toda elaboração do trabalho.

Ao Prof. Dr. Paulo Nascimento Jr. e Dr. Rodrigo Severo de Camargo Pereira pela análise criteriosa e valiosas observações que contribuíram na finalização deste projeto.

À colega Claudia Nishida Hasimoto, pela colaboração, incentivo e amizade.

Aos funcionários do Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, especialmente a Mari Ribeiro Jorge, Douglas de Jesus Jacinto Pinto, Henrique Pedroso de Camargo Moraes e Simone Barroso Corvino Camargo pela disponibilidade, consideração e apoio.

Aos funcionários da Seção de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, que sempre me atenderam de forma prestativa e eficiente.

À todos os meus professores da Disciplina de Gastrocirurgia da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP pelo apoio e incentivo.

À todos os professores e colegas do Programa de Pós-Graduação em Bases Gerais da Cirurgia o incentivo e ensinamentos compartilhados.

EPÍGRAFE

"A mente que se abre a uma nova idéia jamais voltará ao seu tamanho original."

Albert Einstein

SUMÁRIO

RESUMO.....	01
ABSTRACT.....	02
LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	03
LISTA DE TABELA.....	04
LISTA DE QUADRO.....	05
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLO.....	06
1 – INTRODUÇÃO.....	07
2 – OBJETIVO.....	10
3 – PERGUNTA DA PESQUISA.....	11
4 – MÉTODO.....	12
5 – RESULTADOS.....	19
6 – DISCUSSÃO.....	33
7 – CONCLUSÃO.....	36
REFERÊNCIAS.....	37
APÊNDICE.....	46
ANEXO.....	49

RESUMO

Introdução: Pacientes cirróticos com carcinoma hepatocelular (CHC) tem um elevado risco de complicações pós-operatórias . Para reduzir a morbidade e a possibilidade de insuficiência hepática , é essencial identificarmos os fatores de risco que estão associados com ressecções hepáticas. Alguns estudos têm mostrado que as plaquetas promovem regeneração do fígado após hepatectomia. O objetivo deste estudo foi o de esclarecer a importância da contagem de plaquetas como um preditor de insuficiência hepática pós-hepatectomia em pacientes cirróticos com CHC. **Métodos:** Usando PUBMED , EMBASE e LILACS, uma pesquisa bibliográfica foi realizada para identificar os estudos que avaliaram a relação entre a baixa contagem de plaquetas ($<100.000/\text{mm}^3$) e insuficiência hepática em pacientes cirróticos que foram submetidos à ressecção de CHC. Nosso desfecho primário de interesse foi insuficiência hepática pós- hepatectomia . Os desfechos secundários foram mortalidade, complicações e sobrevida global e livre de doença . **Resultados:** Relacionadas à disfunção hepática , encontramos uma diferença significativa, mostrando que os pacientes com contagem de plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$ tiveram menor incidência de disfunção hepática em comparação com aqueles com contagem de plaquetas $<100.000/\text{mm}^3$ (OR 0,17 [IC 95% 0,11-0,27] , I² = 0 %). Encontramos também uma diferença significativa , mostrando que os pacientes com contagem de plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$ apresentaram menor morbidade em comparação com aqueles com contagem de plaquetas $<100.000/\text{mm}^3$ (OR 0,42 [IC 95% 0,29-0,62] , I² = 0 %). Além disso , verificou-se uma diferença significativa , mostrando que os pacientes com contagem de plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$ apresentaram menor mortalidade em comparação com aqueles com contagem de plaquetas $<100.000/\text{mm}^3$ (OR 0,12 [IC 95% 0,05-0,27] , I² = 15%). **Conclusão:** A revisão atual corrobora com os achados que mostram que uma baixa contagem de plaquetas pré-operatória está associada com disfunção hepática, além do aumento da morbidade e mortalidade pós-operatória.

Palavras-chave : Plaquetas, carcinoma hepatocelular, hepatectomia, disfunção hepática

ABSTRACT

Background: Patients with hepatocellular carcinoma and underlying liver diseases have a high risk of postoperative complications. To reduce morbidity and the possibility of liver failure, it is essential to identify the risk factors that are associated with hepatic resections. Some studies have shown that platelets promote liver regeneration after hepatic resection. The aim of this study was to clarify the importance of platelet count as a predictor of post-hepatectomy liver failure after liver resection for cirrhotic patients with HCC .**Methods:** Using PUBMED, EMBASE, and LILACS, a literature search were conducted to identify studies that evaluated the relationship between low platelet count ($<100.000/\text{mm}^3$) and liver insufficiency in patients with underlying liver diseases who were undergoing resection of hepatocellular carcinoma. Our primary outcome of interest was post-hepatectomy liver failure. The secondary outcomes were mortality, major complications and disease-free and overall survivals. **Results:** Related to liver dysfunction, we found a significant difference showing that patients with platelet count $\geq 100.000/\text{mm}^3$ had lower incidence of liver dysfunction compared with those with platelet count $<100.000/\text{mm}^3$ (OR 0.17 [95% CI 0.11 to 0.27], $I^2=0\%$). We also found a significant difference showing that patients with platelet count $\geq 100.000/\text{mm}^3$ had lower incidence of major complications compared with those with platelet count $<100.000/\text{mm}^3$ (OR 0.42 [95% CI 0.29 to 0.62], $I^2=0\%$). In addition, we found a significant difference showing that patients with platelet count $\geq 100.000/\text{mm}^3$ had a lower occurrence of death compared with those with platelet count $<100.000/\text{mm}^3$ (OR 0.12 [95% CI 0.05 to 0.27], $I^2=15\%$). **Conclusion:** The current review corroborates the findings that a low preoperative platelet count is associated with liver dysfunction and with both postoperative major complications and mortality.

Key-words: Platelets, hepatocellular carcinoma, hepatectomy, liver dysfunction

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Descrição da seleção dos estudos

Figura 2: Gráfico de risco de viés

Figura 3: Meta-análise dos efeitos associados com baixa contagem de plaquetas e disfunção hepática em pacientes cirróticos, que foram submetidos à ressecção de carcinoma hepatocelular.

Figura 4: Meta-análise dos efeitos associados com baixa contagem de plaquetas e complicações pós-operatórias em pacientes cirróticos, que foram submetidos à ressecção de carcinoma hepatocelular.

Figura 5: Meta-análise dos efeitos associados com baixa contagem de plaquetas e mortalidade em pacientes cirróticos que foram submetidos à ressecção de carcinoma hepatocelular.

LISTA DE TABELA

Tabela 1: Características dos estudos incluídos

LISTA DE QUADRO

Quadro 1: Estudos excluídos e as razões para sua exclusão

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLO

APRI - *aspartato aminotransferase (AST) / platelet count ratio index*

CHC – Carcinoma Hepatocelular

CENTRAL – Cochrane Central Register of Controlled Trials

EMBASE - Excerpta Medica Database

HP – Hipertensão Portal

JLC – Juan Carlos Llanos

LP – Leonardo Pelafsky

LILACS - Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde

MELD - Model for End stage liver disease

MEDLINE - Medlars Online

mm³ - Milímetros Cúbicos

nL - Nanolitros

N- Tamanho da amostra

RED – Regina El Dib

RSH – Rogério Saad Hosne

SCIELO - Scientific Eletronic Library Online

TxH – Transplante Hepático

VHB – Vírus da Hepatite B

VHC – Vírus da Hepatite C

% - porcentagem

1. INTRODUÇÃO

O carcinoma hepatocelular (CHC) é a neoplasia primária mais comum do fígado e representa a terceira causa de mortalidade por câncer no mundo¹. Fibrose e cirrose são precursores de CHC², a maior incidência é relatada na Ásia Oriental e ocorre mais frequentemente em homens³. Este câncer está associado a infecção pelo vírus da hepatite C (VHC), vírus da hepatite B (VHB) e álcool.

A ressecção hepática é o tratamento de escolha para o carcinoma hepatocelular em pacientes não-cirróticos. Infelizmente, este grupo representa menos de 5 % dos pacientes em países ocidentais⁴. Os pacientes com CHC e portadores de hepatopatia crônica têm um alto risco de complicações pós-operatórias, como hemorragia grave e principalmente insuficiência hepática, causada pela deficiência na capacidade de regeneração do fígado⁵. Na década de 1980, a mortalidade após ressecções hepáticas em pacientes com cirrose hepática era mais de 10%⁶. Com a melhora na técnica cirúrgica e no cuidado pós-operatório durante as últimas décadas, a taxa de mortalidade chega a menos de 5 % em centros de cirurgia hepática avançada⁷.

No entanto, a morbidade pós-operatória ainda é elevada, com taxas que variam entre 26 e 56 %⁸⁻⁹. O transplante hepático (TxH) é o tratamento de escolha para pacientes com cirrose e carcinoma hepatocelular precoce, mas em algumas regiões a ressecção é a base do tratamento cirúrgico devido à escassez de doadores de órgãos. Para evitar a insuficiência hepática pós-operatória e diminuir as taxas de mortalidade, é necessária uma correta avaliação pré-operatória da função hepática. A classificação de Child-Turcotte -Pugh e Model for End stage liver disease (MELD) são ferramentas úteis e freqüentemente usadas para determinar a função do fígado, mas a alta incidência de morbidade pós-operatória ainda é motivo de preocupação. Com o objetivo de reduzir a morbidade e a possibilidade de falência hepática pós-operatória é essencial identificarmos fatores de risco associados às hepatectomias.

A presença de hipertensão portal (HP), é considerada contra-indicação para ressecção hepática. De acordo com o critério do grupo Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), somente os pacientes cirróticos Child A, sem hiperbilirrubinemia e sem sinais de HP (definida como

presença de varizes de esôfago ou contagem de plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$ associada a esplenomegalia) são candidatos a ressecção¹⁰. Entretanto, a literatura é conflitante no papel prognóstico da HP no pós-operatório de hepatectomias. Estudos mostram que pacientes cirróticos com a função hepática preservada (avaliada pela classificação de Child ou MELD) com ou sem HP apresentam resultados pós-operatórios semelhantes a curto e longo prazo¹¹⁻¹⁶.

A contagem de plaquetas, mesmo sendo considerada como um parâmetro de hipertensão portal não é utilizada na avaliação rotineira da função do fígado, entretanto estudos têm mostrado que as plaquetas promovem a regeneração do fígado após ressecção hepática¹⁷. O objetivo do estudo foi esclarecer a importância da contagem de plaquetas isolada como um preditor de insuficiência hepática pós-operatória em pacientes cirróticos portadores de CHC submetidos a hepatectomia.

2. OBJETIVO

Avaliar os efeitos associados à baixa contagem de plaquetas no desenvolvimento de insuficiência hepática pós-operatória em pacientes cirróticos submetidos a ressecção de carcinoma hepatocelular através de uma revisão sistemática de estudos de coorte.

3. PERGUNTA DA PESQUISA

A contagem de plaquetas pré-operatória é fator de risco para desenvolvimento de disfunção hepática pós-operatória em pacientes cirróticos portadores de CHC submetidos à hepatectomia?

4. MÉTODO

Esta pesquisa seguiu as recomendações metodológicas da Colaboração Cochrane (Higgins 2009).

4.1. Desenho do estudo

Revisão sistemática de estudos de coorte histórico.

4.2. Local do estudo

O trabalho foi desenvolvido na Faculdade de Medicina de Botucatu –UNESP– Departamento de Cirurgia e Ortopedia com o auxílio da Biblioteca da UNESP e do Centro Cochrane do Brasil.

4.3. Critérios de Inclusão

4.3.1 Tipos de estudos

Esta revisão incluiu estudos de coorte histórico, pois têm um caráter observacional e prospectivo.

4.3.2 Tipos de participantes

Os estudos foram incluídos se os participantes de interesse fossem cirróticos submetidos à hepatectomia por carcinoma hepatocelular, independentemente da idade e sexo. Foram considerados os valores de contagem de plaquetas $<100.000/\text{mm}^3$ como baixo, e os doentes que cumpriram este critério foram considerados o grupo de casos. O grupo controle foi o mesmo perfil de pacientes, mas com uma contagem de plaquetas normal ou alta, definida nesta revisão como $\geq 100.000/\text{mm}^3$. Se um estudo utilizou um ponto de corte $\geq 150.000/\text{mm}^3$ ou o índice APRI, foi realizada uma análise de subgrupo.

4.3.3 – Tipos de desfechos avaliados

Desfecho primário:

1. Insuficiência Hepática pós-operatória (definida pelos autores dos estudos incluídos)

Desfechos secundários:

1. Mortalidade;
2. Morbidade;
3. Sobrevida Global;
4. Sobrevida Livre de Doença.

4.4 – Estratégia de busca

Usando PUBMED (1966 a junho de 2013), EMBASE (1980 a junho de 2013) e LILACS (1982 a junho de 2013), uma pesquisa bibliográfica foi realizada para identificar os estudos que avaliaram a relação entre a baixa contagem de plaquetas e insuficiência hepática. Não houve restrição de idioma. A data da última pesquisa foi de 5 junho de 2013. A estratégia de pesquisa foi composta dos termos: contagem de plaquetas, ressecção hepática e regeneração hepática para maximizar a sensibilidade.

Listas de Referência

Referências bibliográficas dos estudos relevantes identificados pela busca eletrônica foram analisadas para citações adicionais.

Contato pessoal

Especialistas na área foram contatados para informações sobre estudos não publicados.

((Blood Platelet) OR (Blood Platelets) OR Thrombocytes OR Thrombocyte OR Platelets OR Platelet OR (platelet count) OR (platelet counts) OR (Blood Platelet Number) OR (Blood Platelet Numbers) OR (Platelet Number) OR (Platelet Numbers) OR (Blood Platelet Count) OR (Blood Platelet Counts) OR (platelet count) OR (platelet counts) OR (Blood Platelet Number) OR (Blood Platelet Numbers) OR (Platelet Number) OR (Platelet Numbers) OR (Blood Platelet Count) OR (Blood Platelet Counts)) **AND** (((liver OR livers) **AND** (Regeneration OR Regenerations)) OR (Hepatectomy OR Hepatectomies) OR (liver resection))

4.5. Descrição dos passos da revisão

4.5.1. Extração de dados

Dois revisores (LP e JCL) selecionaram de forma independente os estudos identificados pela pesquisa bibliográfica e dados extraídos. Posteriormente, as divergências entre os examinadores foram discutidas com os outros dois autores (RSH e RED) para chegar a um consenso.

4.6. Avaliação do risco de viés de estudos incluídos

Foram considerados como potenciais fatores de confusão: extensão da ressecção (hepatectomias maiores e menores), escore de Child (C contra A) e comorbidades (por exemplo, diabetes, hipertensão).

O risco de viés foi avaliado através da análise da amostra selecionada, de acordo com as diretrizes para a avaliação da qualidade em estudos de prognósticos baseados em Hayden¹⁸ e MOOSE¹⁹ e adaptado El Dib²⁰ (Anexo 1). Foram avaliados a população amostral, o caráter prospectivo do *follow up*, a incidência de *drop out*, a adequação da população aos critérios de inclusão e randomização. Os estudos foram classificados como alto ou baixo risco de viés.

4.7 Análise de subgrupo

As análises de subgrupo são análises secundárias nas quais os participantes são divididos em grupos de acordo com as características comuns e os desfechos são analisados para determinar se algum efeito significativo do tratamento ocorre de acordo com essa característica. Nesta revisão, as análises de subgrupo seriam realizadas nos seguintes casos:

1. Contagem de plaquetas com ponto de corte $\geq$ ou $\leq$ 150.000/mm³
2. APRI $\geq$ ou $\leq$ a 10

4.8 Análise Estatística

Usando os dados disponíveis relatados, foram calculados intervalos de confiança de 95% (IC) em torno das *Odds Ratios* (OR) para combinar os resultados em um gráfico de meta-análise (*Forest plot*)²¹.

Quando alguns dados foram perdidos, foram feitas tentativas de contato com os autores dos estudos primários para os dados em falta. Se não houvesse resposta, ou os dados em falta não podiam ser fornecidos, tais resultados foram

excluídos da análise. As características dos estudos com os resultados em falta foram descritas na tabela dos estudos incluídos.

4.9 Investigação de Heterogeneidade

A heterogeneidade dos estudos foi explorada no teste χ^2 e o valor de I^2 . Classificou-se heterogeneidade usando os seguintes valores I^2 : 0 a 40%: pode não ser importante, de 30% a 60%: podem representar heterogeneidade moderada, 50% a 90%: podem representar uma grande heterogeneidade, e 75% a 100%: heterogeneidade considerável.

Se houvesse considerável heterogeneidade, as possíveis fontes de heterogeneidade seriam exploradas através da remoção de estudos com baixa qualidade metodológica e usando análises de subgrupos para resultados específicos e características-chave (por exemplo, presença de diabetes e idade do diagnóstico de CHC).

5. RESULTADOS

5.1 Estudos incluídos

A pesquisa identificou cerca de 532 títulos (Figura 1). Após a exclusão dos registros duplicados e estudos que não preencheram os critérios de inclusão, 11 estudos foram solicitados em texto completo. Após a avaliação dos artigos completos, sete²²⁻²⁸ estudos preencheram todos os critérios de inclusão. As características detalhadas dos estudos incluídos²²⁻²⁸ são descritas na Tabela 1, e os estudos excluídos estão descritos no quadro 1.

Todos os estudos incluídos foram classificados como coorte histórico²²⁻²⁸. O tamanho da amostra variou 151-625 participantes. Seis estudos relataram critérios de exclusão, que incluíram tumor sincrônico, Child-Pugh C, apenas procedimentos ablativos, TxH, invasão tumoral vascular grave, comprometimento de linfonodos e metástase hepática adicional. Somente Ishizawa (2009)²² não informou critérios de exclusão. Nenhum dos estudos incluídos calcularam o tamanho da amostra. Ichikawa (2009)²³ avaliou 297 homens e 69 mulheres, entre 30 a 85 anos, que foram submetidos à ressecção hepática para o carcinoma hepatocelular. Taketomi (2007)²⁴ avaliou 625 pacientes após a hepatectomia durante o período de internação.

Kaneko (2005)²⁵ estudou 145 homens e 53 mulheres, incluindo 49 que apresentaram baixa e 149 que apresentaram alta contagem de plaquetas antes da ressecção hepática. Ishizawa (2009), acompanhou 162 homens e 41 mulheres, dos quais 36 tinham baixa contagem de plaquetas e 167 de alta durante o período pós-hepatectomia . Yang (2011)²⁶ estudou 279 homens e 26 mulheres , a partir de 10 anos de idade até 79 anos, que foram submetidos a ressecções hepáticas durante a internação hospitalar, e este grupo incluiu 62 com baixa e 243 com alta contagem de plaquetas pré-operatória . Maithel (2011)²⁷ avaliou 151 homens e 80 mulheres, com idades entre 19 e 89 anos, 60 dias após a ressecção hepática, o grupo incluiu 50 pacientes com baixa e 181 com alta contagem de plaquetas. Amano (2011)²⁸ seguiu 35 pacientes com baixa e 116 com alta contagem de plaquetas por 10 anos após a ressecção hepática. Kaneko (2005) estudou 145 homens e 53 mulheres, incluindo 49 com baixa e 149 com alta contagem de plaquetas. Os estudos foram realizados no Japão e na China.

	Amano 2011	Ichikawa 2009	Ishizawa 2009	Kaneko 2005	Maithel 2011	Taketomi 2007	Yang 2011
Mean age	NR	63.8	67	65	64	61.6	49.2
Gender M/F	127/24	297/69	162/41	145/53	151/80	498/127	279/26
Child score A/B/C	129/22/0	NR	172/31/0	173/25	178/47/6	464/146/15	270/35
• Diabetes	NR	62	NR	NR	63	162	38
• Cardiovascular disease	NR	NR	NR	NR	NR	NR	36
• Chronic renal disease	NR	NR	NR	NR	NR	NR	4
• Chronic respiratory disease	NR	NR	NR	NR	NR	NR	10
Type of hepatitis virus HCV/non-HCV	90/61	253/113	117/86	102/96	53/178	440/185	20/185
Extent of resection Minor/Major	82/69	227/139	158/45	34/164	97/134	133/492	NR

Tabela 1. Características dos estudos incluídos

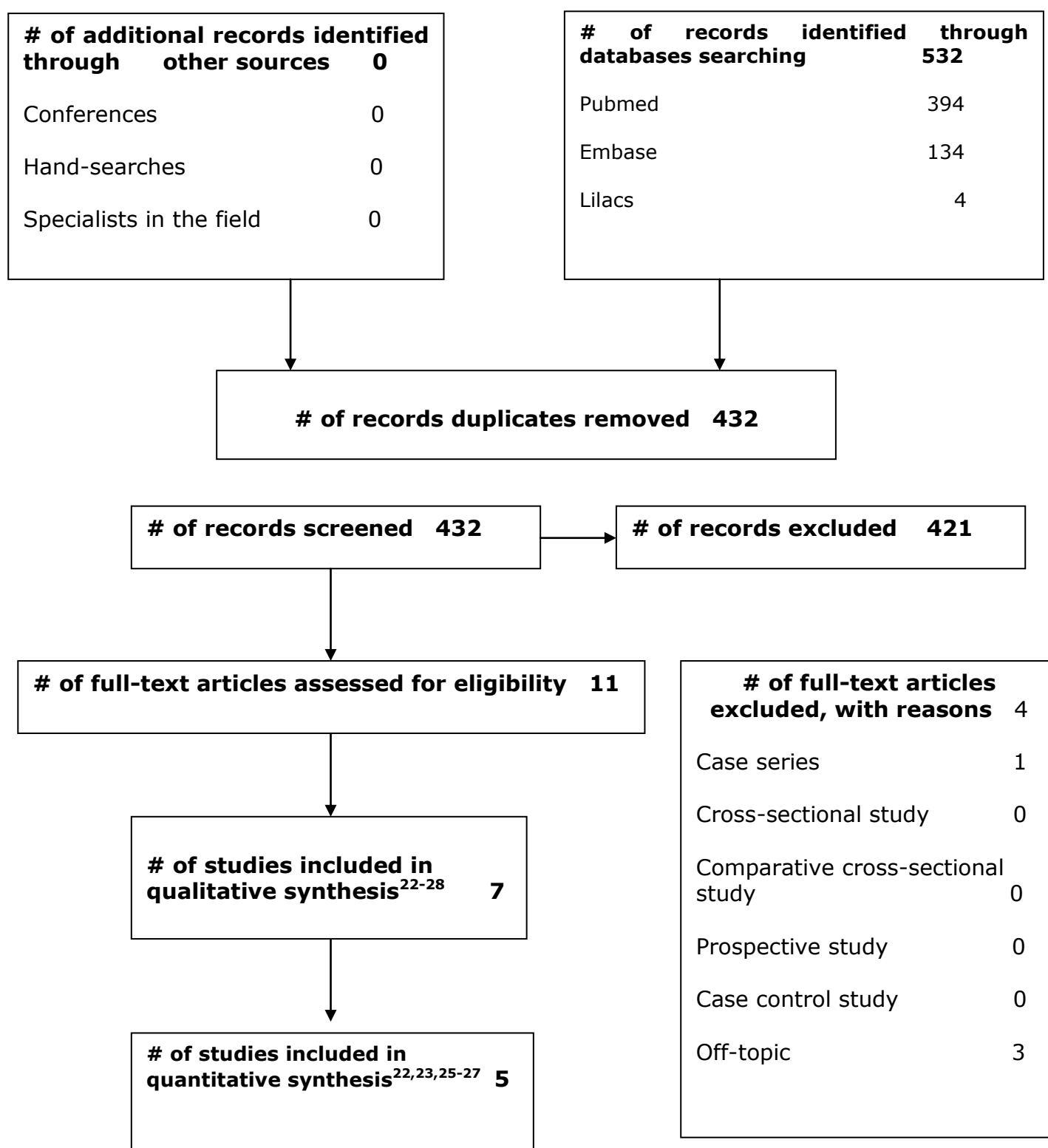


FIGURA 1. Descrição da seleção dos estudos

Quadro 1. Estudos excluídos e as razões para sua exclusão

ESTUDOS EXCLUÍDOS	RAZÃO PARA A EXCLUSÃO
Sugimachi et al., 2008	Pacientes com Plaquetas $\leq 5.000/\text{mm}^3$
Chen et al., 2005	Intervenção: Esplenectomia
Cheng-Chung et al., 2004	Intervenção: Esplenectomia
Oh et al., 2003	Intervenção: Esplenectomia

5.2 Risco de Viés

Com relação à avaliação do risco de viés (Figura 2) , todos os estudos mencionaram a ocorrência de outros riscos que poderiam ser potenciais fatores de confusão, como idade, doenças cardiovasculares, doenças renais e respiratórias crônicas, diabetes, extensão da ressecção e vírus da hepatite C. Por isso, classificamos este item como apresentando alto risco de viés . Além disso, todos os estudos foram classificadas como tendo um alto risco de viés para os dados de resultados incompletos, por tratar-se de estudos de coorte histórico. Quanto a avaliação dos resultados, apenas Amano (2011) foi classificado como tendo um alto risco de viés para medição de resultados , pois os autores não avaliaram disfunção hepática , em vez disso , eles mediram a sobrevida global e livre de doença. Nenhum estudo foi duplo cego randomizado, por isso foram classificados com alto risco de viés também. Finalmente,

todos os estudos foram classificados como baixo risco de viés em termos das análises porque eles forneceram medições adequadas para os dados de prognóstico . No entanto, a avaliação global de todos os domínios mostrou que havia um alto risco geral de viés.

	Other exposures/risk factors	Incomplete outcome data (attrition bias)	Outcome measurement	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Assessment of confounding	Analysis
Amano 2011	-	-	-	-	-	+
Ichikawa 2009	-	-	+	-	+	+
Ishizawa 2009	-	-	+	-	+	+
Kaneko 2005	-	-	+	-	+	+
Maithel 2011	-	-	+	-	+	+
Taketomi 2007	-	-	+	-	+	+
Yang 2011	-	-	+	-	+	+

Figura 2. Gráfico de risco de viés

5.3 Meta-análise

Na meta-análise de quatro estudos incluídos^{22,23,26,27} nesta revisão, houve uma diferença significativa em todas as subcategorias relacionadas com disfunção hepática: contagem de plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$ (OR 0,20 [IC 95%,10-,36] , $I^2 = 0\%$); $\geq 150.000/\text{mm}^3$ (OR 0,14 [95% IC 0,06-0,33]), e APRI ≤ 10 (OR 0,17 [95% IC 0,11-0,27]. Além disso, para o efeito global, também encontramos uma diferença significativa, mostrando que os pacientes com contagem de plaquetas elevada apresentaram menor incidência de disfunção hepática em comparação com aqueles com contagem de plaquetas baixas (OR 0,17 [IC 95% 0,11-0,27], $I^2 = 0\%$) (Figura 3).

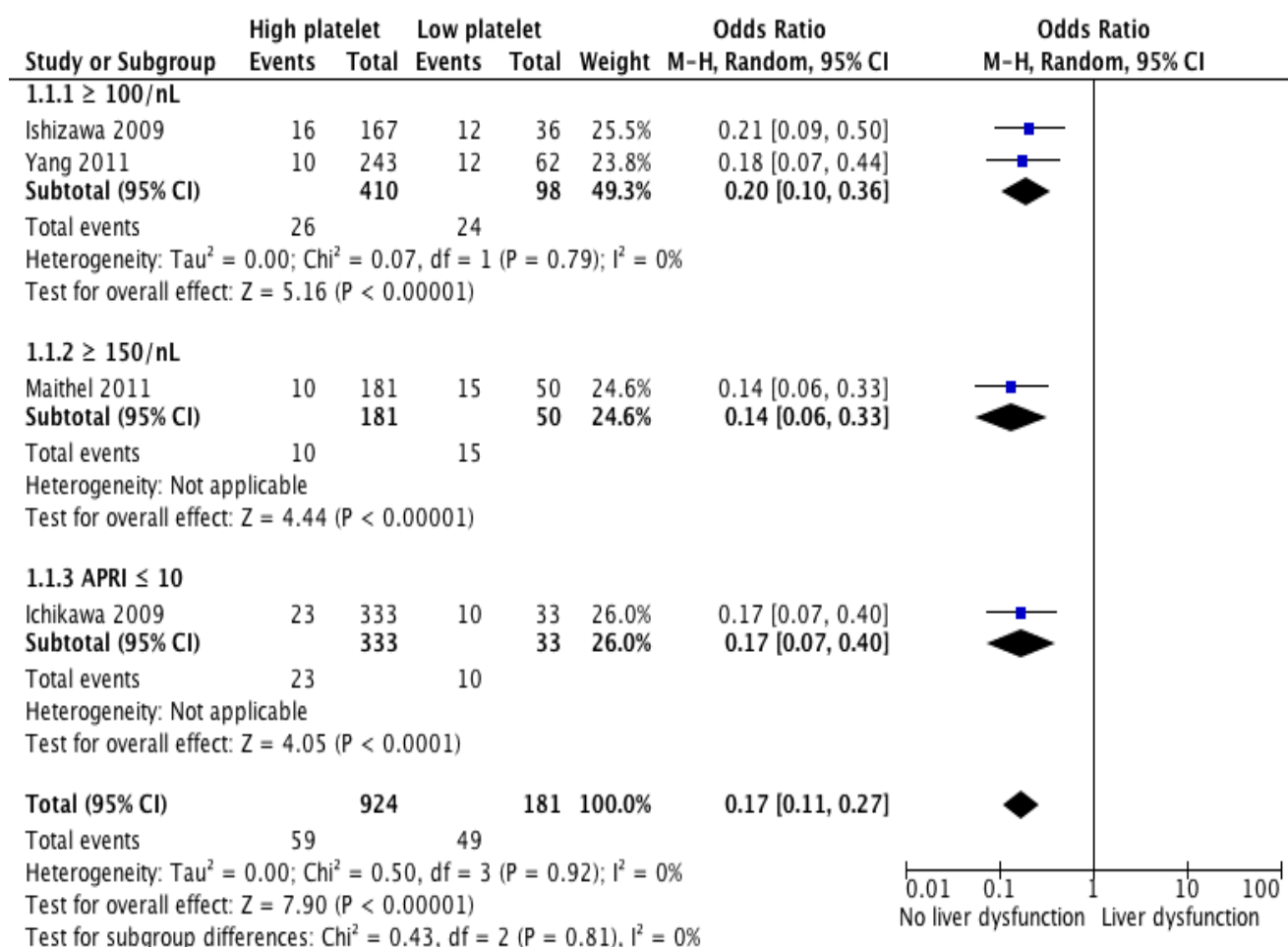


Figura 3. Meta-análise dos efeitos associados com baixa contagem de plaquetas e disfunção hepática em pacientes cirróticos, que foram submetidos à ressecção de carcinoma hepatocelular.

Na meta-análise de três estudos incluídos²⁵⁻²⁷ nesta revisão, houve uma diferença significativa em todas as subcategorias relacionadas a complicações: $\geq 100.000/\text{mm}^3$ (OR 0,42 [IC 95% 0,27-0,66], $I^2 = 0\%$) e $\geq 150.000/\text{mm}^3$ (OR 0,41 [IC 95% 0,20-0,87]). Além disso, para o efeito global, também encontramos uma diferença significativa, mostrando que os pacientes com contagem de plaquetas aumentadas apresentaram menor incidência de complicações pós-operatórias em comparação com aqueles com contagem de plaquetas baixas (OR 0,42 [IC 95% 0,29-0,62], $I^2 = 0\%$) (Figura 4).

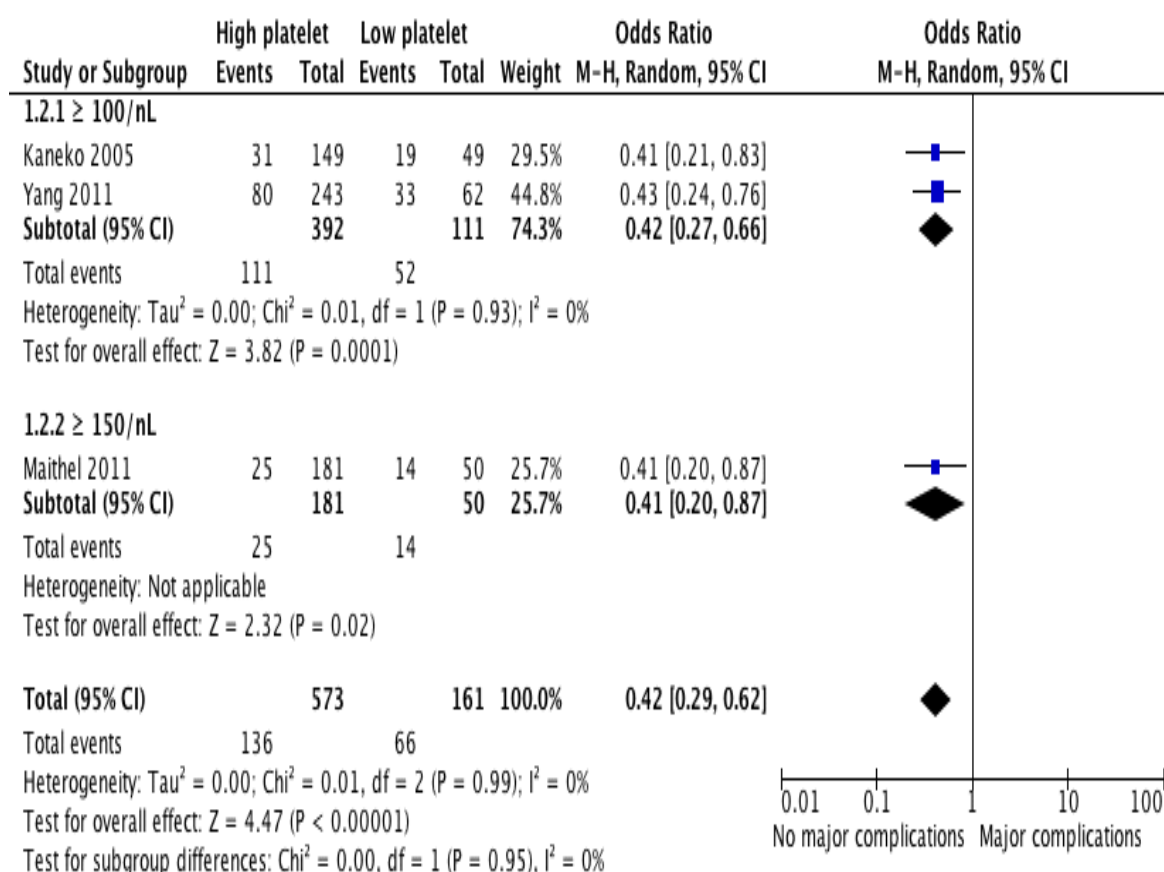


Figura 4. Meta-análise dos efeitos associados com baixa contagem de plaquetas e complicações pós-operatórias em pacientes cirróticos, que foram submetidos à ressecção de carcinoma hepatocelular.

Na meta-análise de cinco estudos incluídos^{22,23,25-27} nesta revisão, houve uma diferença significativa em todas as subcategorias relacionadas com a mortalidade: $\geq 100.000/\text{mm}^3$ (OR 0,09 [IC 95% 0,03-0,30], $I^2 = 0\%$); $\geq 150.000/\text{mm}^3$ (OR 0,21 [IC 95% 0,08-0,52]), e $\text{APRI} \leq 10$ (OR 0,03 [IC 95% 0,00-0,30]). Além disso, para o efeito global, também encontramos uma diferença significativa, mostrando que os pacientes com contagem de plaquetas aumentadas apresentaram menor ocorrência de morte em comparação com aqueles com contagem de plaquetas baixas (OR 0,12 [IC 95% 0,05-0,27], $I^2 = 15\%$) (Figura 5).

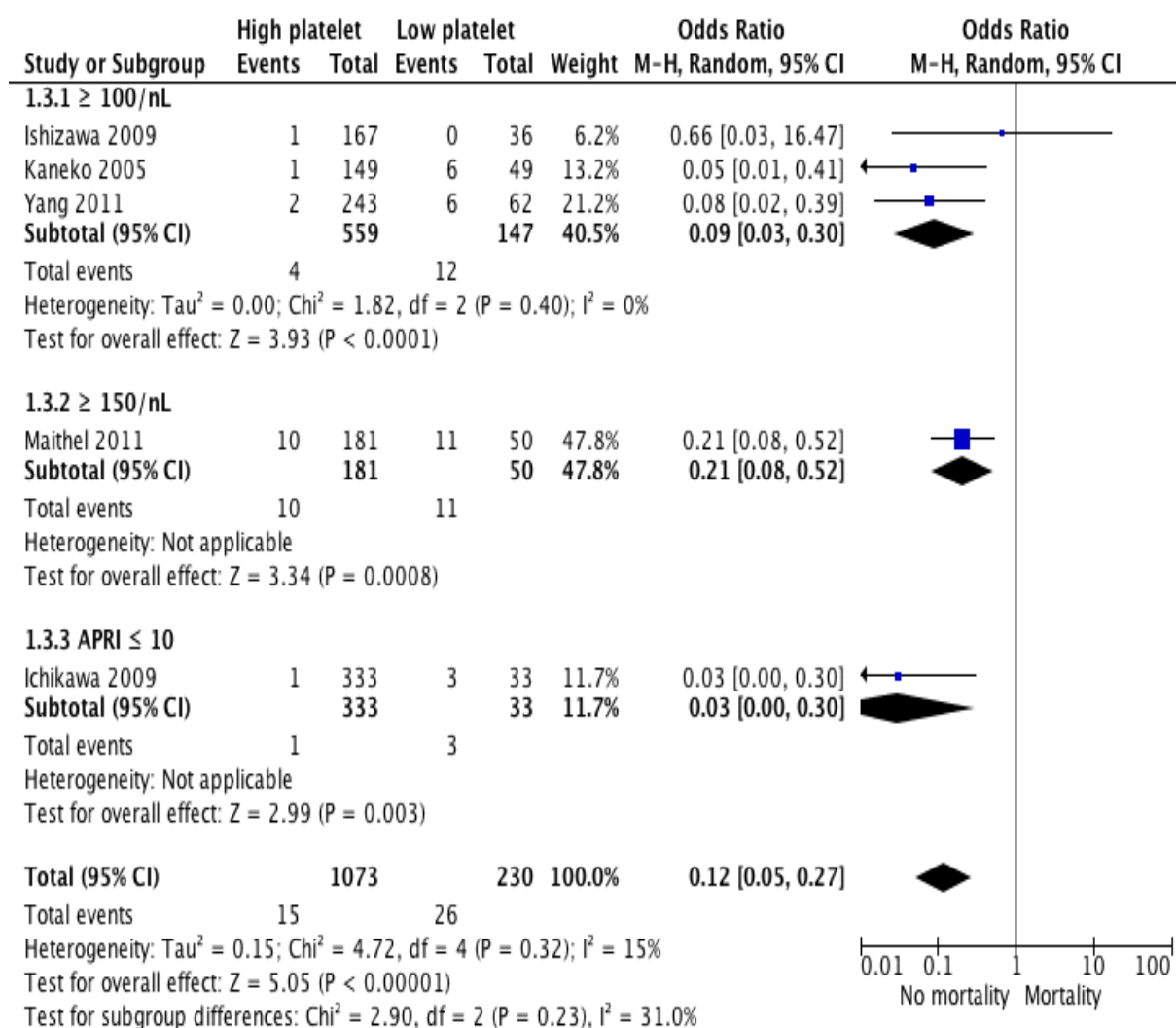


Figura 5. Meta-análise dos efeitos associados com baixa contagem de plaquetas e mortalidade em pacientes cirróticos que foram submetidos à ressecção de carcinoma hepatocelular.

No estudo Amano (2011), após 3 anos, 88 dos 116 pacientes com alta contagem de plaquetas estavam vivos, em comparação com 21 dos 35 pacientes com contagem de plaquetas baixas ($p < 0,001$). Após cinco e 10 anos, a sobrevida global dos pacientes com contagem de plaquetas alta foi de 75 e 51 do total de 116 pacientes, respectivamente, em comparação com nove e 0 dos 35 pacientes com baixa contagem de plaquetas ($p < 0,001$). Após três, cinco e 10 anos, 48, 41 e 24 dos 116 pacientes com contagem elevada de plaquetas apresentavam sobrevida livre de doença em comparação com cinco, dois e 0 de 35 pacientes com baixa contagem de plaquetas ($p < 0,001$).

6- DISCUSSÃO

O tratamento de HCC em pacientes cirróticos é determinado após a avaliação da extensão do tumor, da presença ou não de hipertensão portal, e da avaliação criteriosa da condição clínica pré-operatória do paciente. Quatro estudos^{22,23,26,27} mostraram que a baixa contagem de plaquetas pré-operatória está associada com disfunção hepática (Figura 3). Insuficiência hepática pós-hepatectomia é uma complicação temida e potencialmente letal, principalmente em relação à qualidade e volume do fígado remanescente. Em fígados saudáveis, pode chegar a 7% após a hepatectomias maiores, mas em fígados cirróticos, chega a mais de 30%³⁰ e representa a principal causa de morte após a hepatectomia (> 60%)³⁰.

A definição mais usada de insuficiência hepática pós-hepatectomia é o "50-50 criteria"³² (tempo de protrombina <50% e bilirrubina > 5 mmol / L no 5º pós-operatório), mas não existe uma definição padronizada de insuficiência hepática pós-hepatectomia, o que torna difícil a comparação entre os estudos e instituições e é uma possível limitação do presente estudo. Outra limitação é a variedade de procedimentos cirúrgicos. Os estudos incluídos comparam hepatectomias maiores e menores, o que é um possível fator de confusão.

Ichikawa (2009) avaliou a *atividade aspartato aminotransferase (AST) / platelet count ratio index (APRI)*, um marcador bioquímico para fibrose em cirróticos^{31,32}, e mostrou que $APRI > 10$ é um fator de risco para o desenvolvimento de coma hepático com hiperbilirrubinemia, ascite intratável e sangramento por varizes após a ressecção hepática, assim, ele propôs usar APRI como preditor pré-operatório de insuficiência hepática. Ishizawa (2009) identificou uma contagem de plaquetas $< 100.000/mm^3$ como um fator de risco independente para o desenvolvimento de ascite no pós-operatório, e da mesma forma, Yang (2009) correlacionou baixa contagem de plaquetas com bilirrubina total sérica $> 60 \text{ mmol / l}$, tempo de protrombina $> 18 \text{ s}$, e / ou encefalopatia. Maithel (2011) registrou um aumento na incidência de ascite e / ou pico de nível de bilirrubina total superior a 7 mg / dl em pacientes com contagem de plaquetas $< 150.000/mm^3$ e sugeriu o uso de uma versão modificada de Child-Pugh, trocando encefalopatia pela contagem de plaquetas. Esta classificação modificada mostrou que a plaquetopenia está relacionada à disfunção hepática, complicações e mortalidade.

As classificações de Child- Pugh e MELD são freqüentemente usadas para avaliar a função hepática , mas faltam marcadores de risco mais específicos preditores de complicações pós-operatórias. Observamos, também, que três estudos²⁵⁻²⁷ mostraram que a contagem de plaquetas está correlacionada de forma independente com a morbidade pós-operatória (Figura 4), incluindo hemorragia intra - abdominal, disfunção hepática, fístula biliar, infecção respiratória, derrame pleural e insuficiência renal aguda. Além disso, cinco^{22,23,25-27} estudos mostraram que a baixa contagem de plaquetas também é um fator de risco independente para a mortalidade após ressecção hepática (Figura 5).

Amano (2011) mostrou que uma baixa contagem de plaquetas é um fator de risco independente para a sobrevida livre de doença e sobrevida global em três , cinco e 10 anos, mostrando a importância da contagem de plaquetas pré-operatória no acompanhamento destes pacientes .

7- CONCLUSÃO

Em conclusão, esta revisão corrobora com os achados que uma baixa contagem de plaquetas pré-operatória está associada com disfunção hepática além de complicações maiores e mortalidade pós-operatória. Sendo um preditor de disfunção hepática pós-operatória, é importante desenvolvermos ferramentas que utilizem a contagem de plaquetas na avaliação pré-operatória diminuindo a morbi-mortalidade.

REFERÊNCIAS

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J *et al.* Global cancer statistics
Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. CA Cancer J Clin. 2005
Mar-Apr;55(2):74-108.
2. Seeff LB. Introduction. The burden of hepatocellular
carcinoma. Gastroenterology. 2004 Nov;127(5 Suppl
1):S1-4.
3. Curado MP, Edwards B, Shin HR *et al.* editors. Vol. IX.
Lyon, France: IARC; 2007. Cancer Incidence in Five
Continents. IARC Scientific Publications, No. 160.
4. L. Bolondi, S. Sofia, S. Siringo *et al.* Surveillance
programme of cirrhotic patients for early diagnosis and
treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness
analysis. Gut, 48 (2001), pp. 251–259.

5. Lin T, Chiou- Chiang C (1965) Metabolic function and regeneration of cirrhotic and non-cirrhotic livers after hepatic lobectomy in man. Ann Surg 162:959-972.

6. Thompson HH, Tompkins RK, Longmire WP Jr (1983) Major hepatic resection. A twenty five year experience. Ann Surg 197:375-388.

7. Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, Yeung C, Wong J (1999) Hepatectomy for hepatocellular carcinoma: toward zero hospital deaths. Ann Surg 299:322-330.

8. Fong Y, Sun RL, Jarnagin W, Blumgart LH. An analysis of 412 cases of hepatocellular carcinoma at a Western center. Ann Surg 1999;229 (6) 790- 800.

9. Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M *et al*. Liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: univariate and multivariate analysis of risk factors for intrahepatic recurrence. *Ann Surg* 2003;237 (4) 536- 543.
10. Llovet JM, Bru C, Bruix J. (1999) Prognosis of hepatocellular carcinoma:the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 19:329–338.
11. Capussotti L, Ferrero A, Vigano L, Muratore A, Polastri R, Bouzari H.(2006) Portal hypertension: contraindication to liver surgery? *World JSurg* 30:992–999.
12. Kawano Y, Sasaki A, Kai S, Endo Y, Iwaki K, Uchida H *et al*. (2008)Short- and long-term outcomes after hepatic resection for hepatocellularcarcinoma with concomitant esophageal varices in patient with cirrhosis.*Ann Surg Oncol* 15:1670–1676.

13. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T *et al.* (2008) Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 134:1908–1916.

14. Cucchetti A, Ercolani G, Vivarelli M *et al.* (2009) Is portal hypertension a contraindication to hepatic resection? *Ann Surg* 250:922–928.

15. Choi GH, Park JY, Hwang HK *et al.* (2011) Predictive factors for long-term survival in patients with clinically significant portal hypertension following resection of hepatocellular carcinoma. *Liver Intern* 31:485–493.

16. Ruzzenente A, Valdegamberi A, Campagnaro T *et al.* (2011) Hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with portal hypertension: is liver resection always contraindicated? *World J gastroenterol* 17:5083–5088.

17. Lasurtel m, Graf R, Aleil B *et al.* Platelet-derived serotonin mediates liver regeneration. *Science*. 2006; 312:104-7.

18. Hayden, J. A., Cote, P., & Bombardier, C. (2006). Evaluation of the quality of prognosis studies in systematic reviews. *Annals of Internal Medicine*, 144(6), 427–437.

19. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC *et al.* Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000; 283(15): 2008-12.

20. El Dib R, Pierre R, Weber SAT, Ridley G, Williams K. Risk of bias and data extraction form for prognosis studies. 20th Cochrane Colloquium, New Zealand, Australia, 2012a.
21. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG (editors). Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.2 [updated September 2009]. The Cochrane Collaboration, 2009. Available from www.cochranehandbook.org.
22. Ishizawa T, Hasegawa K, Kokudo N *et al*. Risk factors and managemant of ascites after resection to treat hepatocellular carcinoma. Arch Surg.2009;144(1):46-51.
23. Ichikawa T, Uenishi T, Takemura S *et al*. A simple noninvasively determined index predicting hepatic failure

following liver resection for hepatocellular carcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Surg (2009);16:42-48.

24. Taketomi A, Kitagawa D, Itoh S *et al*. Trends in morbidity and mortality after hepatic resection for hepatocellular carcinoma: A institute's experience with 625 patients. J Am Coll Surg 2007;204:580-587.

25. Kaneko K, Shirai Y, Wakai T *et al*. Low preoperative platelet count predict a high mortality after partial hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol 2005;11(37):5888-5892.

26. Yang T, Zhang J, Lu J *et al*. Risk factors influencing postoperative outcomes of major hepatic resection of hepatocellular carcinoma for patients with underlying liver diseases. World J Surg (2011) 35:2073-2082.

27. Maithel SK, Kneuretz PJ, Kooby DA *et al.* Importance of low preoperative platelet count in selecting patients for resection of hepatocellular carcinoma: A multi-institutional analysis. J Am Coll Surg 2011;212:638-648.

28. Amano H, Tashiro H, Oshita A *et al.* Significance of platelet count in the outcomes of hepatectomized patients with hepatocellular carcinoma exceeding the Milan criteria. J Gastrointest Surg (2011) 15:1173-1181.

29. Golse N, Bucur PO, Adam R *et al.* New paradigms in post-hepatectomy liver failure J Gastrointest Surg 2013 17:593-605.

30. Sun H-C, Qin L-X, Wang L *et al.* Risk factors for postoperative complications after liver resection. HBPD INT.2005;4(3):370-374.

31. Balzan S, Belghiti J, Farges O *et al.* The "50-50 criteria" on post-operative day 5: an acute predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann Surg* 2005;242(6):824-828.

32. Wai CT, Greeson JK, Fontana RJ *et al.* A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*.2003;38:518-526.

33. Castera L, Vergniol J, Foucher J *et al.* Prospective comparasion of transient elastography, fibrotest, APRI, and liver biopsy for assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005;128:343-350.

Apêndice 1. Risco de viés e formulário de extração de dados para estudos de prognóstico.

Study ID (author's name/year):			
Design of study			
Type:			
Study participation / Clinical information			
Item	Judgement*	Extraction data for exposed group	Extraction data for non exposed group
Source population: Underlying liver diseases undergoing resection of hepatocellular carcinoma	N/A		
Was random sample used from the population? Which sources and methods of selection of Participants they used?			
Exclusion criteria	N/A		
Other exposures/risk factors (potential confounders) included?			
Did the authors calculate the sample size?	N/A		
When was the period of recruitment?	N/A		
Where was the place of	N/A		

recruitment? (setting and country)			
Was the study run retrospectively or prospectively?			
Patients' age and gender at HCC resection?	N/A		
Incomplete outcome data (attrition bias)			
Item	Judgement*	Extraction data for exposed group	Extraction data for non exposed group
What was the proportion of study sample completing the study and providing outcome data?			
Outcome measurement			
Item	Judgement*	Extraction data for exposed group	Extraction data for non exposed group
Which are the outcome measures?	N/A		
Is the outcome of interest/primary outcome (liver dysfunction) adequately measured in study participants to sufficiently limit 'potential bias?			
Follow-up length appropriate	N/A		
Continuous or dichotomous	N/A		
Missing data – how handled			

Were the assessors of outcomes blinded to the type of exposure (platelet count)?

Assessment of confounding			
Item	Judgment*	Extraction data for exposed group	Extraction data for non exposed group

Are important potential confounders accounted for in the analysis (i.e., appropriate adjustment)?

What methods were used?

Analysis			
Item	Judgement*	Extraction data for exposed group	Extraction data for non exposed group

Analysis described

N/A

Analysis provides sufficient presentation of data

Is the statistical analysis appropriate for the design of the study?

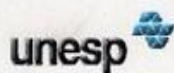
*Low risk of bias, uncertain risk of bias, or high risk of bias.

**Yes, partly, no, not described.

***Less than 20% in each group = low risk of bias.

N/A = not applicable

Anexo – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu

Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.
CEP: 18.618-970
Fone: (14) 3880-1608 / 3880-1609
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 22 de novembro de 2013

Of. 178/2013-CEP

Ilustríssima Senhor
Dr. Leonardo Pelafsky
Departamento de Cirurgia e Ortopedia da
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezado Dr. Leonardo,

Informo que o Projeto de Pesquisa "Pacientes cirróticos com carcinoma hepatocelular submetidos a hepatectomia apresentando plaquetopenia correm maior risco que aqueles com plaquetas normais?", de autoria de Vossa Senhoria, foi analisado e constatado que se trata de Revisão Sistemática da Literatura, portanto não necessitando de Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Trajano Sardenberg
Coordenador do CEP