



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

LILIANA SOFIA AMARAL DOMINGUES

***FACTORES PREDITIVOS DO SÍNDROME DA ARTÉRIA ESPLÉNICA
PÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO: EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE CIRURGIA GERAL

Trabalho realizado sob a orientação de:
DULCE HELENA SARAMAGO DIOGO CORTES
PAULO JOSÉ DE MIRANDA LEMOS ROMÃO DONATO

JANEIRO/2017

Factores Preditivos do Síndrome da Artéria Esplénica pós Transplante Hepático:

Experiência de um centro

Dissertação de acesso ao grau de Mestre em Medicina

Liliana Sofia Amaral Domingues

2011167187

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

lilianadomingues@msn.com

Orientador: Dulce Helena Saramago Diogo Cortes

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Co-orientador: Paulo José de Miranda Lemos Romão Donato

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

ÍNDICE

ABREVIATURAS	4
RESUMO	5
ABSTRACT	6
INTRODUÇÃO	7
MATERIAIS E MÉTODOS	10
Tratamento Estatístico	12
RESULTADOS	14
Receptor do Enxerto	14
Tomografia Computorizada	16
EcoDoppler	20
Dador do Enxerto	21
Enxerto	22
Embolização da Artéria Esplénica	24
Regressão Logística	25
DISCUSSÃO E CONCLUSÃO	26
Limitações do Estudo	29
AGRADECIMENTOS	31
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32
ANEXO 1: Outputs da regressão logística	35
ANEXO 2: Curva ROC para a variável volume do baço	36
APÊNDICE 1: Esquema resumo dos exames de imagem	39

APÊNDICE 2: Esquema resumo do ecodoppler. 40

ÍNDICE DE TABELAS

TABELA 1 - ANÁLISE COMPARATIVA DAS VARIÁVEIS DO RECEPTOR. 15

TABELA 2 - CAUSAS DE TRANSPLANTE HEPÁTICO. 15

TABELA 3 - ANÁLISE COMPARATIVA DAS VARIÁVEIS DO EXAME DE IMAGEM. 17

TABELA 4 - ANÁLISE COMPARATIVA DAS VARIÁVEIS DO ECO DOPPLER. 21

TABELA 5 - ANÁLISE COMPARATIVA DAS VARIÁVEIS DO DADOR. 22

TABELA 6 - ANÁLISE COMPARATIVA DAS VARIÁVEIS DO ENXERTO. 23

TABELA 7 - GRAU DE ESTEATOSE E DE ALTERAÇÕES REPERFUSÃO/PRESERVAÇÃO NA BIÓPSIA. 23

TABELA 8 – COMPARAÇÃO DAS DIFERENÇAS DAS VARIÁVEIS ENTRE O GRUPO DE CASOS E GRUPO DE CONTROLO. 24

ABREVIATURAS

AE – Artéria esplénica

AH – Artéria hepática

AVC – Acidente Vascular Cerebral

BSAi - *Body surface area index*

CBP – Cirrose Biliar Primária

CHC – Carcinoma Hepatocelular

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

GRWR – *Graft to recipient weight ratio*

IMC – Índice de Massa Corporal

MELD – *Model for End-Stage Liver Disease*

PAF – Polineuropatia amiloidótica familiar

RI – Índice de Resistência

SAS – Síndrome da artéria esplénica - “*splenic artery syndrome*”

TCE – Traumatismo crânio encefálico

TH – Transplante Hepático

VHB – Vírus da Hepatite B

VHC – Vírus da Hepatite C

RESUMO

O Síndrome da artéria esplénica (SAS) é definido como uma diminuição do fluxo da AH associado ao aumento do fluxo na AE ou na artéria gastroduodenal resultando na hipoperfusão arterial do fígado transplantado. O presente estudo pretende identificar factores preditivos de SAS.

Foram avaliadas variáveis do dador, receptor e enxerto, de doentes submetidos a TH entre 1/03/2010 e 31/08/2016. O grupo de casos (n=27) corresponde aos indivíduos que desenvolveram SAS e grupo de controlo (n=43) aos que não desenvolveram. O tratamento dos dados foi realizado com recurso ao software SPSS versão 22.

Observaram-se diferenças significativas em relação ao volume do baço, rácio volume baço/volume fígado, diferença de calibres entre a AE e AH e rácio entre o volume do baço e o IMC do receptor, entre o grupo de casos e o controlo, (1137,39(±512,91) cm³ vs 523,93(±258,10) cm³; 0,8517(±0,29) vs 0,40(±0,23); 2,15(±1,62) mm vs 0,83(±1,50) mm; 47,91(±24,54) vs 18,91(±8,82) respectivamente). A média da diferença entre o RI pré embolização e pós embolização foi de 0,18(±0,14), denotando uma melhoria significativa após a embolização da AE (p<0,001, IC: 95% 0,11-0,25).

Após análise por regressão logística é possível concluir que o volume do baço é factor de risco para o SAS. Destaca-se igualmente, que são evidentes diferenças significativas entre os grupos em relação ao rácio volume baço/volume fígado e diferença de calibres entre a AE e a AH no pré TH, no entanto não foi possível avaliar o seu poder preditivo no desenvolvimento de SAS. Neste sentido é relevante em estudos futuros desenvolver um desenho metodológico prospectivo com vista à análise do poder preditivo destas variáveis.

Palavras chave: Transplante hepático; Artéria Esplénica; Embolização; Doenças Vasculares; Estudos Retrospectivos;

ABSTRACT

Splenic artery syndrome (SAS) is described as a decrease in hepatic artery (HA) flow associated with increased flow in the splenic artery (SA) or gastroduodenal artery resulting in arterial hypoperfusion. The present study aim is to identify predictive factors of SAS.

The donor, recipient and graft variables were collected and analyzed from patients undergoing liver transplantation (LT) between 1/03/2010 and 31/08/2016. The case group (n=27) corresponded to the cases who developed SAS and the control group (n=43) to cases they didn't develop. Data processing was performed using SPSS software version 22.

Significant differences were observed in relation to spleen volume, spleen volume/liver volume ratio, difference in caliber between SA and HA, and the ratio between spleen volume and body mass index (BMI) of the recipient and between the group and control (1137,39(±512,91) cm³ vs 523,93(±258,10) cm³; 0,8517(±0,29) vs 0,40(±0,23); 2,15(±1,62) mm vs 0,83(±1,50) mm; 47,91(±24,54) vs 18,91(±8,82) respectively). The mean difference between pre-embolization and post embolization RI (resistive index) was 0.18(±0.14), which demonstrates a significant improvement after embolization of the SA (p <0.001, CI: 95% 0.11-0.25).

After analysis by logistic regression it's possible to conclude that spleen volume is a risk factor for SAS. It's also important to note that significant differences between groups were evident in relation to the ratio spleen volume/liver volume and difference in caliber between SA and HA in the pre LT, but it wasn't possible to evaluate its predictive power in the development of SAS. In this sense, it's relevant in future studies to develop a prospective methodological design in order to analyze the predictive power of these variables.

Keywords: Liver Transplantation; Splenic Artery; Embolization; Vascular Diseases; Retrospective Studies;

INTRODUÇÃO

O Síndrome da artéria esplénica (SAS) é uma das complicações arteriais que ocorre no período pós-transplante e é descrito como uma diminuição do fluxo da artéria hepática na ausência de trombose ou estenose (1), sendo comum a associação com um fluxo aumentado na artéria esplénica. Este fenómeno é ainda pouco esclarecido e controverso (1), no entanto é responsável por hipoperfusão não oclusiva da artéria hepática no período pós transplante.

A sua descrição foi feita pela primeira vez em 1991 por *Manner*, citado por *Soniya Pinto* (2014)(1), descrevendo este síndrome como um verdadeiro síndrome de roubo em que haveria desvio preferencial de fluxo da artéria hepática para a artéria esplénica ou para a artéria gastroduodenal.

Contudo, em 2008, *Quintini*(1,2) modificou o conceito propondo a hiperperfusão portal como causa deste fenómeno não tendo conseguido comprovar a sua teoria. Mais tarde, em 2012, *Saad*(2,3) alterou a teoria e argumentou que o aumento do fluxo portal pode ocorrer por uma resposta primária a uma hipoperfusão da artéria hepática.

O SAS é uma condição sub diagnosticada, no entanto nos últimos anos tem vindo a ganhar relevância (4) considerando-se uma incidência estimada de 0,6% a 10,1% (2,3,5). Esta disparidade deve-se ao facto de não existirem critérios imagiológicos para o diagnóstico. A avaliação de indícios de SAS engloba dados clínicos, laboratoriais e alterações nos exames de imagem, sendo um diagnóstico por exclusão (2). No Doppler não existem características específicas, no entanto, um RI elevado na AH parece ser um indicador positivo para tal, sendo usualmente reportado. Nos últimos anos, o diagnóstico de SAS é confirmado por uma melhoria significativa do fluxo da AH após a realização da embolização da AE (2,4).

No que concerne ao tratamento, há duas modalidades: tratamento profilático realizado durante o transplante, e o tratamento aquando do diagnóstico, realizado no período pós transplante. O tratamento profilático consiste na laqueação da artéria esplénica - “*splenic artery ligation/banding*” - e permite uma redução das complicações no período pós transplante. A embolização da AE (6) é o tratamento realizado, na maioria das vezes, para resolver o SAS no período pós transplante mas também é possível recorrer à oclusão da AE por balão e a técnicas cirúrgicas (2).

Apesar do tratamento profilático permitir uma redução das complicações, é uma intervenção que não é isenta de risco, dado que prolonga o tempo cirúrgico, associando-se a áreas de enfarte no baço e aumenta o risco de complicações pancreáticas, nomeadamente fistulas e alterações vasculares(7). Por conseguinte, é premente a necessidade da identificação de um grupo de doentes com maior risco de desenvolvimento de SAS com vista à sua prevenção.

A literatura publicada nos últimos anos (2,6,8,9) evidencia vários estudos que focam a identificação de factores preditivos associados ao SAS, tendo como objectivo conhecer e compreender quais os que apresentam relação ou influenciam o seu desenvolvimento. O reconhecimento destes factores permite identificar um grupo com maior risco para o seu desenvolvimento e que, por sua vez, irá beneficiar de um tratamento profilático que visa a redução das complicações.

Esta investigação clínica retrospectiva, através da colheita e análise de vários parâmetros dos casos diagnosticados com SAS, tem como objetivo identificar possíveis factores que predispõem ao aparecimento deste fenómeno em doentes transplantados. A informação decorrente deste estudo poderá contribuir para a melhoria da tomada de decisão para o tratamentos profilático, a partir da identificação de variáveis de risco.

Como a literatura internacional é escassa sobre este tema, este trabalho poderá contribuir de uma forma significativa no aporte de informação acerca de possíveis factores preditivos do desenvolvimento de SAS no pré transplante.

MATERIAIS E MÉTODOS

A amostra deste estudo retrospectivo teve como base a informação clínica dos doentes que desenvolveram SAS a partir de TH, realizados no CHUC entre 1 de Março de 2010 e 31 de Agosto de 2016. Estes doentes foram identificados cruzando os dados entre os relatórios de alta e os doentes submetidos a angiografia. O grupo de controlo foi constituído por doentes transplantados, entre 1 de Março de 2014 e 29 de Agosto de 2015, que não desenvolveram a complicação. A informação foi obtida através da consulta dos processos clínicos e análise retrospectiva das imagens de tomografia computadorizada.

Foram excluídos os doentes transplantados em idade pediátrica em ambos os grupos e os doentes que realizaram embolização da AE durante o TH no grupo de controlo.

Foram recolhidos dados em relação ao receptor, ao dador e ao enxerto. Em relação ao receptor foram investigados e tratados os dados de parâmetros gerais como género, idade, altura, peso, grupo sanguíneo AB0, pontos no score MELD, causa de transplante e número de transplantes a que foi sujeito. Os parâmetros colhidos e analisados referentes ao dador foram: idade, género, altura, peso, grupo sanguíneo AB0 e causa de morte. Quanto ao enxerto foram obtidos parâmetros gerais tais como peso e alterações presentes no exame anatomopatológico.

Relativamente às causas do transplante hepático, estas foram agrupadas em quatro categorias: cirrose alcoólica, cirrose causada por vírus (VHB e VHC), carcinoma hepatocelular e outras (CBP, colangite esclerosante, falência hepática aguda, PAF adquirida, hemacromatose e hiperoxalúria primária tipo 1).

Com recurso às imagens da tomografia computadorizada foram obtidos o volume do fígado, o volume do baço e os calibres da AE e da AH. A medição do calibre dos vasos (AE e AH) foi realizada com recurso a estudos seccionais após administração de contraste

endovenoso, efectuando-se a medição do maior calibre transversal da AH própria e da AE antes das ramificações terminais, após se verificar a regularidade do calibre. O volume do baço e do fígado foram calculados com base em estudos imagiológicos seccionais volumétricos, tendo as volumetrias sido efectuadas com recurso ao software Osirix Lite 7.0.4.

Recorrendo aos relatórios do ecoDoppler investigámos as velocidades da AH, do fluxo da veia porta e o RI no período pós-transplante e pós-embolização no caso do grupo de casos. A velocidade da AH e do fluxo da veia porta foram agrupadas em “Normal” e “Anormal” de acordo com a avaliação qualitativa e quantitativa presente no relatório. Assim, para velocidade da AH normal foram consideradas todas as descrições qualitativas “permeável” e “normal” e quantitativas de velocidades ≥ 35 cm/s; para velocidade da AH anormal foram consideradas avaliações qualitativas tais como “não é visualizada”, “sistólica baixa”, “diminuição” e “ausência de fluxo diastólico” e dados quantitativos < 35 cm/s. Quanto ao fluxo da veia porta, velocidade normal para avaliações qualitativas de “permeável” e “normal” e quantitativas de velocidades entre 16 e 40 cm/s; para velocidades anormais foram consideradas velocidades > 40 cm/s e descrições qualitativas “aumentada”.

Quanto às causas de morte dos doadores, estas foram agrupadas em vários grupos de acordo com os registos existentes: AVC hemorrágico, AVC isquémico, rotura de aneurisma e outras (encefalopatia hipóxica, TCE, anóxia cerebral, hematoma da fossa posterior, hemorragia subaracnoideia, tromboembolia pulmonar e tumor cerebral).

Com o objectivo de avaliar as alterações anatomopatológicas do enxerto, foi realizada uma divisão por estádios de acordo com a percentagem de esteatose (10) e as alterações de reperfusão/preservação, descritas no relatório da anatomia patológica, sendo agrupados em: alterações ligeiras (grau de esteatose $< 33\%$ ou alterações ligeiras de reperfusão), alterações moderadas (grau de esteatose entre 33% e 66% ou alterações moderadas de reperfusão) e alterações severas (grau de esteatose $> 66\%$ ou alterações severas de reperfusão).

Com recurso a determinadas variáveis em relação ao receptor, ao dador e ao enxerto, foram realizados rácios: volume baço/volume figado nativo, volume do baço/IMC do receptor, artéria esplénica/artéria hepática, superfície corporal do dador/superfície corporal do receptor (BSAi) e peso do enxerto/ peso do receptor (GRWR).

A embolização da AE foi realizada proximalmente, através de acesso femoral, com recurso a coils.

Também foi realizada uma pesquisa na literatura existente, usando o Medscape e a PubMed como motores de buscas, com uma lista de palavras chave em inglês: *liver transplantation, splenic artery syndrome, splenic artery embolization*.

Tratamento Estatístico

O tratamento dos dados foi realizado recorrendo ao software estatístico SPSS, versão 22. Na análise estatística considerou-se um nível de significância de 5%.

A média e o desvio padrão foram determinados para todas as variáveis quantitativas em estudo, excepto para a variável número de dias após transplante em que foi realizada a embolização da AE, sendo realizada a mediana. A análise da distribuição de frequências foi realizada para as variáveis qualitativas.

Para avaliação do requisito da normalidade das variáveis, sempre que aplicável, será utilizado o teste de Shapiro-wilk, sendo o teste mais recomendado para $n < 50$. Para populações com distribuições não normais, na comparação entre os grupos será utilizado o teste de *Mann-Whitney*. Em populações com distribuições normais, e após avaliar a característica de homocedasticidade, sendo usado para o efeito o teste de Levene, será usado o teste de *Satterwaite* e o teste *T de student*, em populações não homocedásticas e populações homocedásticas, respectivamente.

Para avaliar o benefício da embolização da AE comparando os valores médios dos RI pré embolização e pós embolização, no grupo de casos, será usado o teste *Paired Samples*.

Para identificar possíveis factores preditivos no desenvolvimento do SAS será realizada a regressão logística *Stepwise Backward Conditional*. Na análise Univariada será considerado um valor de significância de $p > 0,250$, de forma a não excluir variáveis relevantes.

RESULTADOS

De 1 de Março de 2010 a 31 de Agosto de 2016 foram transplantados 370 doentes no CHUC, sendo 70 excluídos por serem doentes transplantados em idade pediátrica e 5 por realização de embolização da AE. Dos doentes transplantados não excluídos (n=295), 27 (9,2%) desenvolveram SAS.

Receptor do Enxerto

De acordo com a informação presenta na tabela 1, o grupo de casos (n=27) e o grupo de controlo (n=43) foram constituídos maioritariamente por indivíduos do género masculino, tendencialmente com 50 e 57 anos de idade respectivamente.

Em relação à variável pontos no score MELD, a média no grupo de casos foi de 18,11 ($\pm 5,33$) versus 17,26 ($\pm 9,31$) no grupo de controlo, não revelando diferenças significativas entre os grupos ($p > 0,05$). A frequência das variáveis qualitativas grupo sanguíneo e re-transplante, e a média e desvio padrão da variável IMC, encontram-se descritas na Tabela 1.

Relativamente às causas de transplante, no grupo de casos 33,3% ocorreram por cirrose (22,2% alcoólica e 11,1% viral), 29,6% devido a carcinoma hepatocelular e 37% por outras causas. No grupo de controlo, 34,9% ocorreram por cirrose (30,2% cirrose alcoólica e 4,7% cirrose viral), 32,6% por carcinoma hepatocelular e 32,6% por outras causas (ver Tabela 2).

Tabela 1 - Análise comparativa das variáveis do receptor.

	Casos (n=27)	Controlo (n=43)
Idade média (anos)	50,01 ± 10,93	57,31 ± 9,68
Género (%)	Masculino: 63 Feminino: 37	Masculino: 79,1 Feminino: 20,9
IMC (kg/m²)	25,39 ± 4,42	27,95 ± 5,02
Grupo sanguíneo (%)	0: 51,9 A: 40,7 B: 3,7 AB: 3,7	0: 35,9 A: 56,4 B: 2,6 AB: 5,1
Score MELD	18,11 ± 5,33	17,26 ± 9,31
Re-transplante (%)	25,9	14,6

Tabela 2 - Causas de Transplante Hepático.

		Casos (n=27)	Controlo (n=43)
Cirrose (%)	Alcoólica	22,2	30,2
	Viral	11,1	4,7
Carcinoma hepatocelular (%)		29,6	32,6
Outras¹ (%)		37,0	32,6

¹ CBP, colangite esclerosante, falência hepática aguda, PAF adquirida, hemacromatose, hiperoxalúria primária tipo 1

Quanto ao rácio entre a superfície corporal do dador e a superfície corporal do receptor (BSAi), a média foi de 1,01 (±0,12) e 1,19 (±0,12) no grupo de casos e controlo respectivamente, não havendo diferenças significativas entre os mesmos (p>0,05).

Tomografia Computorizada

Dos 27 indivíduos que constituem o grupo de casos, 22 apresentavam tomografia computadorizada e 5 doentes não tinham qualquer exame de imagem. Dos 43 indivíduos que constituem o grupo de controlo, 36 apresentavam tomografia computadorizada, 2 tinham ressonância magnética e 5 não tinham qualquer exame de imagem (ver Apêndice 1).

Quanto à variável volume do baço, a média foi de 1137,39 (\pm 512,91) cm³ versus 523,93 (\pm 258,10) cm³ no grupo de casos e controlo, respectivamente, havendo diferenças significativas ($p < 0,05$) (ver gráfico 1).

No que respeita à variável calibre da AE, nos casos a média foi de 7,37 (\pm 1,10) mm. No grupo de controlo a média foi de 6,25 (\pm 1,32) mm.

Em relação ao volume do fígado, nos casos a média do volume foi de 1489,22 (\pm 480,18) cm³, enquanto que no controlo foi de 1492,60 (\pm 354,13) cm³, não havendo diferenças significativas ($p > 0,05$, CI: 95% -258,7 – 251,93).

A média da variável calibre da AH foi de 5,15 (\pm 0,82) mm nos casos versus 5,59 (\pm 1,44) mm no grupo de controlo.

Quanto ao rácio volume baço/volume fígado, a média foi de 0,852 (\pm 0,29) no grupo de casos e de 0,40 (\pm 0,23) no grupo de controlo, revelando diferenças significativas entre os grupos ($p < 0,05$) (ver gráfico 2).

No que concerne à variável diferença de calibres entre a AE e a AH, nos casos, o valor médio foi de 2,15 (\pm 1,62) mm, enquanto que no grupo de controlo foi de 0,83 (\pm 1,50) mm (ver gráfico 3). No grupo de casos, a média do rácio entre o calibre da AE e da AH foi de 1,47 (\pm 0,42) e no grupo de controlo foi de 1,20 (\pm 0,35). Observam-se diferenças significativas

entre os grupos em ambas as variáveis ($p < 0,05$ CI:95% 0,302 – 2,333) ($p < 0,05$) respectivamente.

A média da variável rácio entre volume do baço e o IMC do receptor foi de 47,91 ($\pm 24,54$) e de 18,91 ($\pm 8,82$) no grupo de casos e controlo respectivamente (ver gráfico 4). Quanto a este rácio, há diferenças significativas entre os grupos ($p < 0,05$ CI:95% 20,667 – 42,932).

A média e o desvio padrão das variáveis referenciadas encontram-se na Tabela 3.

Tabela 3 - Análise comparativa das variáveis do exame de imagem.

	Casos	Controlo
Volume do baço (cm³)	1137,39 (\pm 512,91) (n=22)	523,93 (\pm 258,10) (n=36)
Calibre da artéria esplénica (mm)	7,37 (\pm 1,10) (n=20)	6,25 (\pm 1,32) (n=31)
Volume do fígado (cm³)	1489,22 (\pm 480,18) (n=16)	1492,60 (\pm 354,13) (n=28)
Calibre da artéria hepática (mm)	5,15 (\pm 0,82) (n=18)	5,59 (\pm 1,44) (n=22)
Rácio v. Baço/ v. Fígado	0,8517 (\pm 0,29) (n=16)	0,40 (\pm 0,23) (n=26)
Diferença de calibres entre a artéria esplénica e a artéria hepática (mm)	2,15 (\pm 1,62) (n=17)	0,83 (\pm 1,50) (n=22)
Rácio artéria esplénica/artéria hepática	1,47 (\pm 0,42) (n=17)	1,20 (\pm 0,35) (n=22)
Rácio volume do baço/IMC receptor	47,91 (\pm 24,54) (n=22)	18,91 (\pm 8,82)) (n=33)

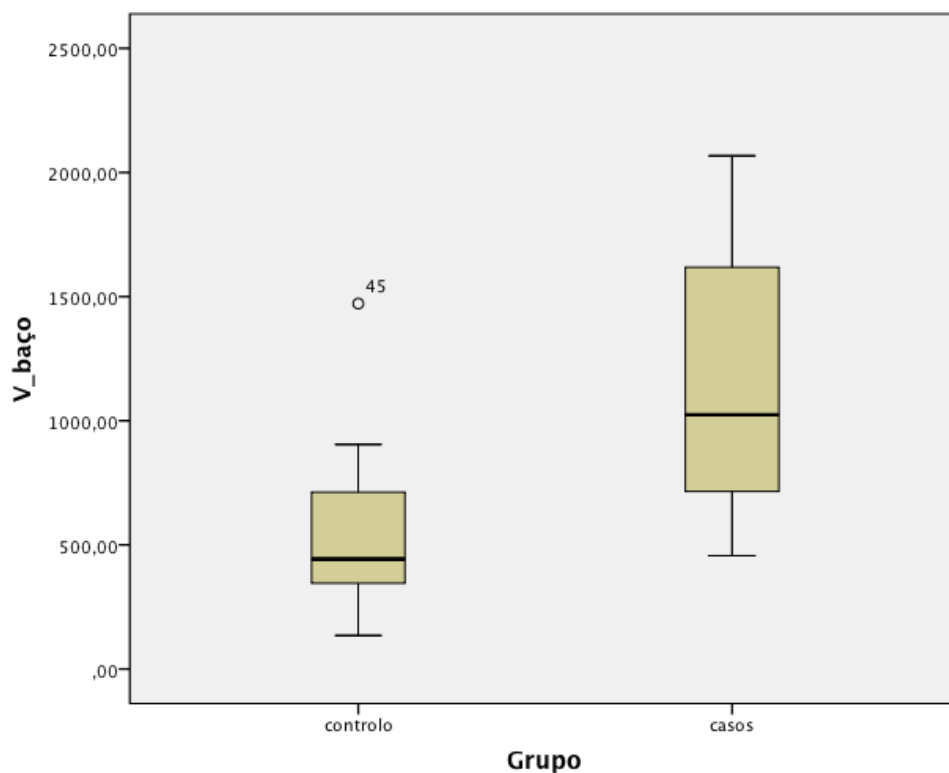


Gráfico 1: Comparação da variável volume do baço.

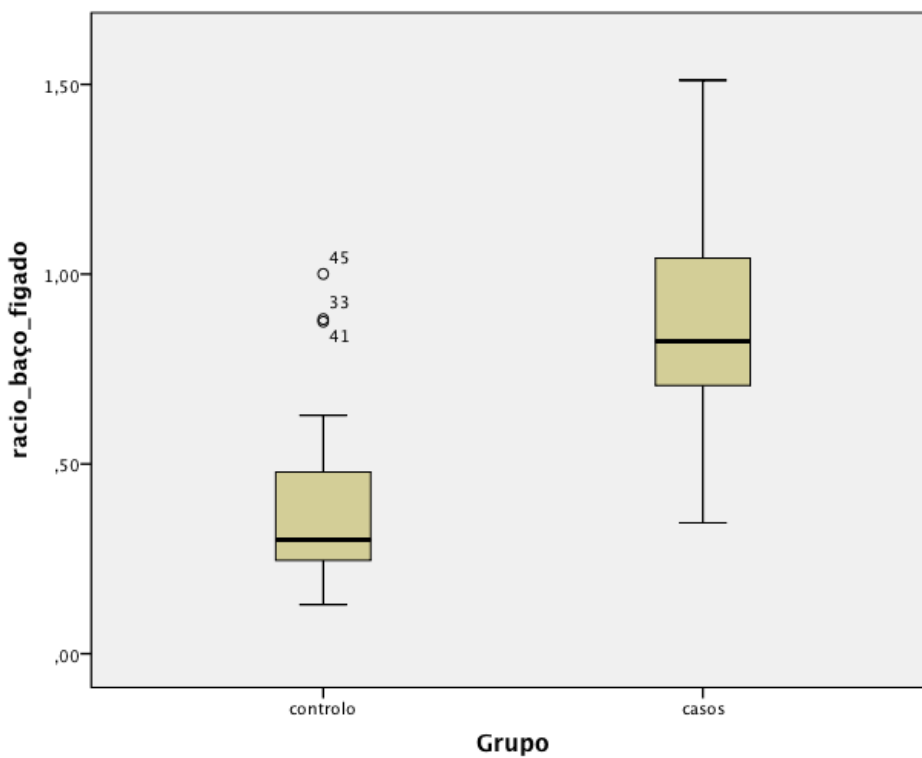


Gráfico 2: Comparação da variável rácio volume do baço sobre volume do fígado.

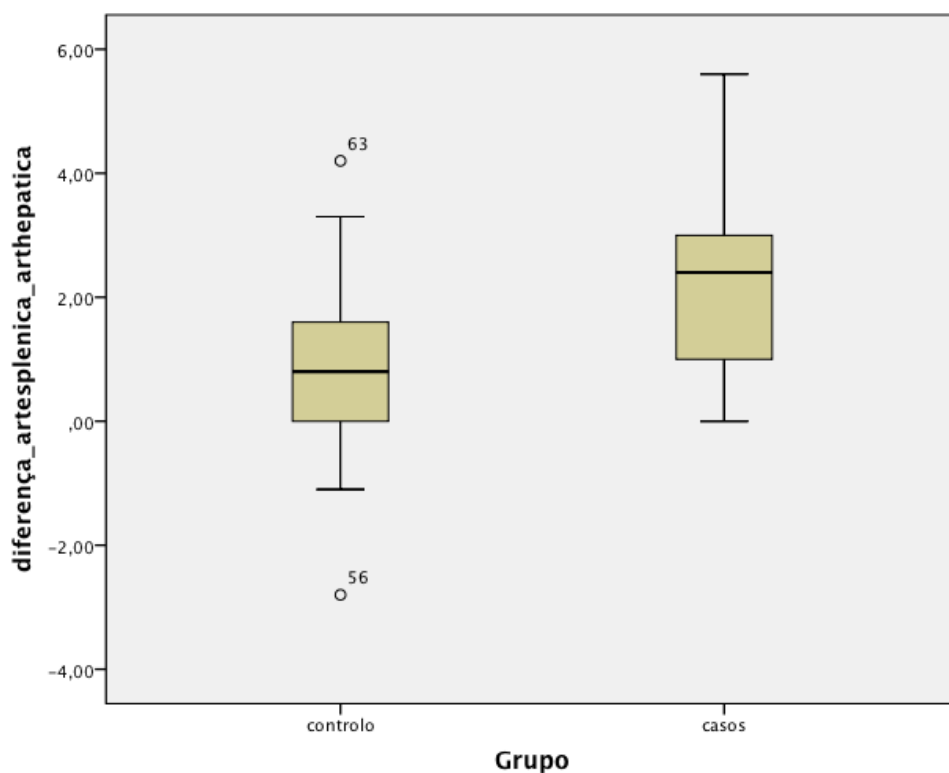


Gráfico 3: Comparação da variável diferença de calibre entre a artéria esplénica e a artéria hepática.

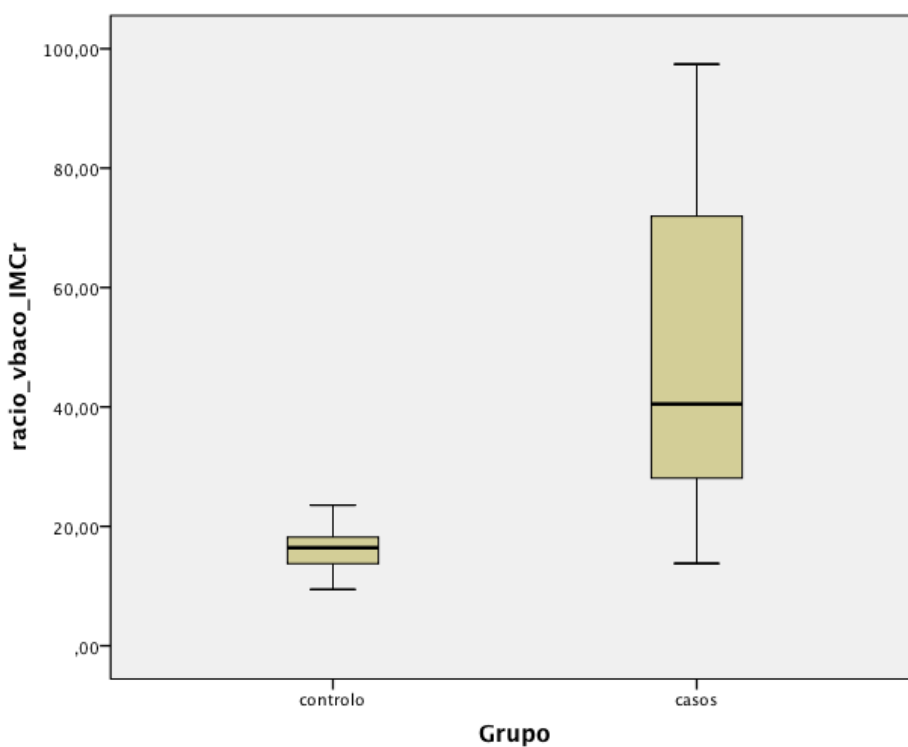


Gráfico 4: Comparação da variável rácio entre o volume do baço e o IMC do receptor.

EcoDoppler

Dos 27 doentes que constituem o grupo de casos, 21 apresentavam dados referentes ao ecoDoppler e 6 não apresentavam referência ao exame. Quanto ao grupo de controlo, 36 apresentavam dados do ecoDoppler enquanto 7 não apresentavam (ver Apêndice 2).

A média e o desvio padrão das variáveis RI (pré embolização e pós embolização no grupo de casos, e RI no grupo de controlo) e a distribuição de frequência da variável velocidade da AH e do fluxo da veia porta encontram-se na Tabela 4.

A média da variável diferença entre o RI pré embolização e pós embolização foi de 0,18(\pm 0,14). Os resultados evidenciam diferenças significativas entre os RI antes e após a embolização da AE ($p < 0,001$, IC: 95% 0,11-0,25), denotando melhoria do quadro clínico.

Quanto à variável velocidade do fluxo na veia porta, em 14 doentes do grupo de casos foi possível observar valores numéricos, a média desta variável pré embolização foi de 67,57(\pm 21,09) cm^2 e pós embolização 47,93(\pm 15,92) cm^2 , não revelando diferenças significativas.

Tabela 4 - Análise comparativa das variáveis do ecoDoppler.

	Casos		Controlo
	Pré embolização	Pós embolização	
Índice de resistência	0,86 (±0,13) (n=21)	0,67 (±0,12) (n=20)	0,67 (±0,12) (n=36)
Diferença entre RI	0,18 (±0,14)		
Velocidade da artéria hepática (%)	normal ¹ : 14,3 anormal ² : 85,7 (n=14)	normal ¹ : 69,2 anormal ² : 30,8 (n=14)	normal ¹ : 96,9 anormal ² : 3,1 (n=32)
Velocidade do fluxo da veia porta (%)	normal ³ : 25,0 anormal ⁴ : 75,1 (n=16)	normal ³ : 63,2 anormal ⁴ : 36,8 (n=19)	normal ³ : 41,7 anormal ⁴ : 58,4 (n=36)

¹ (“descrições qualitativas “permeável” e “normal” e quantitativamente velocidades ≥ 35 cm/s”;

² “avaliações qualitativas tais como “não é visualizada”, “sistólica baixa”, “diminuição” e “ausência de fluxo diastólico” e dados quantitativos < 35 cm/s”;

³ (“avaliações qualitativas de “permeável” e “normal” e quantitativas de velocidades entre 16 e 40 cm/s”;

⁴ (“velocidades > 40 cm/s e descrições qualitativas “aumentada”:

Dador do Enxerto

Com a observação da Tabela 5, concluiu-se que tanto no grupo de casos como no de controlo, os dadores eram maioritariamente do género masculino, com idades de 56 e 54 anos respectivamente.

As variáveis IMC, grupo sanguíneo e causa de morte, encontram se descritas na Tabela 5.

Tabela 5 - Análise comparativa das variáveis do dador.

	Casos (n=27)	Controlo (n=43)
Idade média (anos)	55,74 (\pm 14,63)	54,32 (\pm 14,85)
Género (%)	Masculino: 66,7 Feminino: 33,3	Masculino: 58,1 Feminino: 41,9
IMC (kg/m²)	25,13 (\pm 2,60)	26,84 (\pm 4,38)
Grupo sanguíneo (%)	O: 48,1 A: 48,1 B:3,7	O: 39,5 A: 60,4
Causa de Morte (%)	AVC hemorrágico:51,9 AVC isquémico:18,5 outras causas ¹ : 29,6	AVC hemorrágico: 51,1 Rotura de aneurisma:13,9 AVC isquémico: 4,8 outras causas ¹ : 30,2

¹ encefalopatia hipóxica, traumatismo crânio encefálico, anóxia cerebral, hematoma da fossa posterior, hemorragia subaracnoideia, tromboembolia pulmonar e tumor cerebral

Enxerto

A média e o desvio padrão da variável peso do enxerto e as frequências das alterações na biópsia encontram se nas Tabela 6 e 7.

Quanto ao rácio entre o peso do enxerto e do receptor (GRWR), a média foi de 0,021(\pm 0,005) correspondendo a 2,1% e de 0,020(\pm 0,005) o que corresponde a 2,0% no grupo de casos e controlo respectivamente, não havendo diferenças significativas.

Tabela 6 - Análise comparativa das variáveis do enxerto.

	Casos (n=27)	Controlo (n=43)
Peso enxerto (g)	1355,95 (±257,65)	1465,42 (±378,55)
GRWR (%)	2,1	2,0

Tabela 7 - Grau de esteatose e de alterações reperfusão/preservação na biópsia.

	Casos (n=27)	Controlo (n=43)
Esteatose (%)	Ligeira :12,0 Sem alterações: 88,0	Ligeira: 20,1 Moderada: 4,7 Sem alterações: 75,2
Alterações de reperfusão/preservação (%)	Ligeira: 32,0 Moderada: 4,0 Sem alterações: 64	Ligeira: 23,3 Moderada: 9,3 Severa: 4,7 Sem alterações: 62,7

Quanto às variáveis presentes na Tabela 8, há diferenças estatísticas significativas entre o grupo de casos e o grupo de controlo em todas as variáveis excepto no score MELD, volume do fígado nativo, GRWR e no rácio entre a superfície corporal do dador e a do receptor (BSAi).

Tabela 8 – Comparação das diferenças das variáveis entre o grupo de casos e grupo de controlo.

	Sig	Intervalo de confiança 95%	
		Inferior	Superior
Volume do baço	0,000 ¹	-	-
Rácio volume do baço/volume do fígado	0,018 ¹	-	-
Diferença entre a artéria esplénica e a artéria hepática	0,012 ²	0,302	2,333
BSAi	0,702 ¹	-	-
Rácio entre o calibre da artéria esplénica e a artéria hepática	0,015 ¹	-	-
Rácio do peso do enxerto sobre o peso do receptor (GRWR)	0,552 ²	-	-
Rácio volume do baço sobre IMC do receptor	0,000 ²	20,669	42,932
Volume do fígado nativo	0,871 ²	-238,28	280,12
Score MELD	0,616 ²	- 2,840	4,765

¹ Teste Não Paramétrico; ² Teste Paramétrico.

Embolização da Artéria Esplénica

O tratamento do SAS por embolização da AE, tendo em conta a mediana e excluindo *outliers*, ocorreu ao 5º dia após o transplante.

Regressão Logística

Na regressão logística foram inseridas as variáveis com plausibilidade clínica, nomeadamente: volume do baço, rácio do volume do baço/volume do fígado, diferença entre o calibre da AE e a AH e rácio entre a superfície corporal do dador e do receptor.

Na análise univariada foram incluídas todas as variáveis, revelando que a variável rácio entre as superfícies corporais não apresenta associação com o desenvolvimento de SAS ($p > 0,250$). Sendo assim, na análise multivariada foram incluídas as variáveis volume do baço, diferença entre o calibre da AE e a AH e rácio entre o volume do baço sobre o volume do fígado (ver anexo 1).

No modelo final, a única variável retida foi o volume do baço ($p < 0,05$). Um volume do baço maior está associado a um risco aumentado de desenvolver SAS (aumento de aproximadamente 1%). O ponto de corte foi estimado a partir da área da curva ROC, com uma acurácia de 87,6%, para uma sensibilidade de 50% e especificidade de 97%, sendo que o valor encontrado foi de 1023,96 cm³ (ver anexo 2).

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

O fenómeno de SAS ainda se encontra pouco documentado e esclarecido, no entanto os valores de incidência começam a ganhar destaque, face às consequências clínicas para o doente e gastos em saúde. A incidência do síndrome da artéria esplénica neste estudo foi de 9,2%, sendo que este resultado vai ao encontro dos resultados publicados em estudos anteriores, apontando valores de incidência na ordem de 0,6 a 10,1% (2,5,11).

Considerando a dificuldade no reconhecimento de indicadores clínicos claros para o diagnóstico de SAS o número de dias até ao diagnóstico é uma variável importante a analisar, considerando as repercussões clínicas dos mesmo. De acordo com os resultados da literatura publicada, a maioria dos doentes com SAS são diagnosticados e intervencionados nos primeiros 2 meses após o transplante (6). Considerando os resultados do presente estudo, podemos observar que 50% dos doentes que desenvolveram SAS foram diagnosticados e intervencionados até ao 5º dia pós transplante, sendo que o valor mínimo foi de 2 dias e o máximo de 87 dias. Em relação a estes resultados podemos inferir que o diagnóstico de SAS neste centro ocorre maioritariamente numa fase imediata pós transplante. No entanto, no âmbito deste estudo, não nos é possível inferir as repercussões clínicas e económicas quando o diagnóstico ocorre em diferentes momentos.

Rácios peso do enxerto sobre o peso do receptor (GRWR) inferiores a 0,8 % estão associados a maior risco de disfunção do enxerto (6,12). Neste estudo, tanto no grupo de casos como no controlo, este rácio apresentava valores superiores, cumprindo os requisitos para evitar a disfunção do enxerto.

Neste estudo, constatou-se que o volume do baço e o rácio volume do baço/volume do fígado no período pré-transplante eram superiores no grupo de casos quando comparado com o controlo, o que vai ao encontro da literatura publicada(8).

Segundo um estudo de *Grieser C.* valores de volumes de baço superiores a 829 ml tinham 75% de precisão para o desenvolvimento de SAS (2,7). No presente estudo, os resultados da regressão logística, permitem concluir que o volume do baço é um factor de risco para o desenvolvimento de SAS, sendo que quanto maior é volume de baço maior é a possibilidade de desenvolver SAS, aumentando o risco em 1%. Foi encontrado como valor de *cut-off* um volume do baço de 1023,96 cm³, para sensibilidade de 50% e especificidade de 97%, a partir do qual o risco de desenvolver SAS aumenta. Os dados encontrados neste trabalho revelam uma diferença do *cut-off* do volume do baço e um aumento de risco com pouca significância clínica uma vez que a determinação do volume do baço ocorre de forma distinta e o número total de doentes incluídos na regressão logística foi limitado, devido a condicionantes próprias de estudos retrospectivos, no entanto destaca-se que é considerado um factor de risco.

De acordo com estudos anteriores, um calibre da AE superior ao da AH está associado a um risco aumentado para o desenvolvimento de SAS (6). No presente estudo, concluiu-se que a AE foi superior á AH em todos os doentes do grupo do casos, para os quais foi possível realizar a medição. Apesar de terem sido encontradas diferenças significativas entre os calibres das respectivas artérias entre o grupo de casos, não foi efectivamente comprovado como factor de risco.

No que respeita ao rácio do volume do baço sobre o volume do fígado são evidentes diferenças significativas entre o grupo de casos e de controlo, contudo, neste estudo, não foi identificado como factor de risco.

Foi possível concluir que os pontos no score MELD, o volume do fígado e o rácio da superfície corporal do dador sobre a do receptor não apresentavam significado estatístico, não estando associados ao maior risco de desenvolvimento da complicação.

Tendo em consideração a literatura publicada (13), a disfunção do enxerto pode ser influenciada pelo rácio entre a superfície corporal do dador e do receptor - *Body surface area index* (BSAi). BSAi inferiores a 0,78 ou superiores a 1,24 apresentam maior risco para disfunção do enxerto (13). Na presença de BSAi inferiores a 0,78, a resistência vascular encontra-se aumentada o que poderá alterar os fluxos e agravar lesões de isquemia/reperfusão. Concomitantemente, pode associar-se a falência pulmonar ou renal. No presente estudo, a média da variável BSAi foi de 1,01(\pm 0,12) e 1,19(\pm 0,12) no grupo de casos e controlo respectivamente, estando dentro dos valores considerados adequados(13) (0,78–1,24) para evitar a disfunção do enxerto.

Considerando os resultados apresentados na Tabela 5, é possível observar as diferenças existentes entre os dadores do grupo de casos e de controlo. Dadores com idade superior a 40 anos apresentam um risco aumentado para o desenvolvimento de complicações arteriais (14), este facto pode ser justificado pelas alterações arterioscleróticas presentes nos vasos. Contudo, neste estudo, a média de idades entre o grupo de casos e de controlo não demonstrou diferenças que permitissem justificar a presença ou ausência de complicações vasculares. Quanto à causa de morte, é importante salientar que 18,5% dos dadores do grupo de casos morreram por AVC isquémico versus 4,8% dos dadores do grupo de controlo, o que

poderá estar relacionado com um risco aumentando de alterações arterioscleróticas nos vasos do enxerto no grupo dos casos.

No que respeita à técnica de embolização, tendo em consideração os índices de resistência pré e pós embolização do grupo de casos, são evidentes diferenças significativas, o que sugere que a embolização da artéria esplénica foi uma técnica efetiva neste estudo.

Quanto à causa de transplante hepático verificam-se diferenças significativas na frequência de transplante hepático por cirrose de causa viral entre o grupo de casos e o grupo de controlo. Este resultado ainda não foi relatado em nenhum estudo referenciado, no entanto, salienta-se a maior frequência de transplante hepático por cirrose viral no grupo de casos.

Limitações do Estudo

Este estudo foi um estudo retrospectivo, não randomizado, constituído por uma população heterogénea e com um pequeno número de doentes. A heterogeneidade do registo clínico condicionou a categorização das variáveis. Dada a natureza do presente estudo existiu uma elevada taxa de valores omissos, limitando a análise estatística particularmente na regressão logística.

Na globalidade, o presente estudo contribui para a melhoria da prática clínica, na medida em que permitiu um aporte de conhecimento relevante e significativo para caracterizar o perfil dos doentes, considerando indicadores clínicos e imagiológicos, que desenvolveram SAS, e assim, identificar doentes de risco.

Numa segunda instância, os resultados deste estudo, permitem contribuir para a melhoria da tomada de decisão para o tratamento profilático, considerando o factor de risco

identificado e as diferenças clínicas evidenciadas pelos doentes. Assim, a identificação de variáveis de risco permite a realização de tratamento profilático. Apesar do tratamento profilático permitir uma redução das complicações, não é uma intervenção isenta de risco sendo necessário uma ponderação risco/benefícios. Para além disso, é preciso ter em consideração que para se realizar embolização da AE pós transplante, é necessária a realização de uma angiografia por um radiologista experiente e a utilização de contraste endovenoso. Ao ser realizado durante o TH, o tratamento profilático evita que o doente seja sujeito a mais uma intervenção, previne a toxicidade do contraste e permite gerir recursos financeiros e humanos, que nem sempre estão disponíveis.

Em conclusão, os resultados deste trabalho demonstram que o volume do baço é um factor de risco para o desenvolvimento de SAS. O presente trabalho também permite concluir que o rácio volume baço/volume fígado, a diferença de calibres entre a AE e a AH, o rácio entre o calibre da AE e a AH e o rácio entre o volume do baço sobre o IMC do receptor, no pré transplante, apresentavam diferenças entre o grupo de casos e de controlos. Para além disso, também demonstrou que a embolização da artéria esplénica é um tratamento eficaz para esta complicação, nesta série.

Considerando o exposto anteriormente, em estudos futuros deve planear-se um protocolo de investigação de um estudo coorte prospectivo com o intuito de validar e confirmar se as diferenças encontradas neste estudo são factores de risco para o desenvolvimento de SAS, sendo para tal necessária uma amostra com dimensão superior e um estudo prospectivo, ultrapassando as limitações próprias dos desenhos de estudo retrospectivos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora, Dra. Dulce Diogo pelo excelente trabalho de orientação, por toda a dedicação, disponibilidade e motivação que me transmitiu ao longo deste percurso.

Ao meu co-orientador, Professor Doutor Paulo Donato, pelas orientações e conselhos sábios, pelo incentivo.

Ao Dr. Francisco Silva, pelo apoio e ajuda na recolha de dados e por toda disponibilidade.

A todos os doentes que participaram no estudo e sem os quais não seria possível de realizar.

Aos meus pais pelo apoio incondicional, e à minha irmã, pela paciência e pela ajuda incansável ao longo deste percurso.

Aos meus amigos, pelo companheirismo e paciência. À Sara, a minha fiel companheira de aventuras. À Patrícia por me mostrar que trabalhar com gosto, não cansa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Quintini C, Hirose K, Hashimoto K, Diago T, Aucejo F, Eghtesad B, et al. Splenic artery steal syndrome is a misnomer: the cause is portal hyperperfusion, not arterial siphon. *Liver Transplant*. 2008;14:374–9.
2. Pinto S, Reddy SN, Horrow MM, Ortiz J. Splenic Artery Syndrome after orthotopic liver transplantation: a review. *Int J Surg [Internet]*. 2014;12(11):1228–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25311773>
3. Saad WE, Anderson CL, Kowarschik M, Turba UC, Schmitt TM, Kumer SC, et al. Quantifying Increased Hepatic Arterial Flow with test balloon occlusion of the splenic artery in liver transplant recipients with suspected splenic steal syndrome: quantitative digitally subtracted angiography correlation with arterial doppler parameters. *Vasc Endovascular Surg*. 2012;46(5):384–92.
4. Garcia-Criado À, Gilabert R, Bianchi L, Vilana R, Burrel M, Barrufet M, et al. Impact of contrast-enhanced ultrasound in the study of hepatic artery hypoperfusion shortly after liver transplantation: contribution to the diagnosis of artery steal syndrome. *Eur Radiol*. 2014;25(1):196–202.
5. Arterial D, Anatomy AS, Arteriography H. Management of Nonocclusive Hepatic Artery Complications After Liver Transplantation. 2007;(1).
6. Presser SJ, Podrabsky P, Denecke T, Mogl MT, Nu NC. Evolving experience with prevention and treatment of splenic artery syndrome after orthotopic liver transplantation. 2010;23:831–41.

7. Grieser C, Denecke T, Steffen IG, Avgenaki M, Fröhling V, Mogl M, et al. Multidetector computed tomography for preoperative assessment of hepatic vasculature and prediction of splenic artery steal syndrome in patients with liver cirrhosis before transplantation. *Eur Radiol.* 2010;20(1):108–17.
8. Presser N, Quintini C, Tom C, Wang W, Liu Q, Diago-Uso T, et al. Safety and Efficacy of splenic artery embolization for portal hyperperfusion in liver transplant recipients: a 5-year experience. *Liver Transplant.* 2015;21:435–41.
9. Song J, Shi B, Zhu Z, Zheng D, Li G, Feng L, et al. New strategies for prevention and treatment of splenic artery steal syndrome after liver transplantation. 2014;20(41):15367–73.
10. Ekstedt M, Kechagias S, Bodin L. Semiquantitative evaluation overestimates the degree of steatosis in liver biopsies: a comparison to stereological point counting. 2005;d:912–6.
11. Saad WEA. Nonocclusive Hepatic Artery Hypoperfusion Syndrome (Splenic Steal Syndrome) in Liver Transplant Recipients. 2012;1(212):140–6.
12. Liu C, Song J, Lu W, Yang J, Jiang L, Yan L, et al. Hepatic Arterial Buffer Response Maintains the Homeostasis of Graft Hemodynamics in Patient Receiving Living Donor Liver Transplantation. *Dig Dis Sci* [Internet]. Springer US; 2015; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10620-015-3881-8>
13. Fukazawa K, Yamada Y, Nishida S, Hibi T, Arheart KL, Jr EAP. Determination of the safe range of graft size mismatch using body surface area index in deceased liver transplantation. 2013;26(ii):724–33.

14. Reddy MS, Varghese J, Venkataraman J, Rela M. Matching donor to recipient in liver transplantation : Relevance in clinical practice. 2013;5(11):603–11.

ANEXO 1: Outputs da regressão logística

Variables not in the Equation

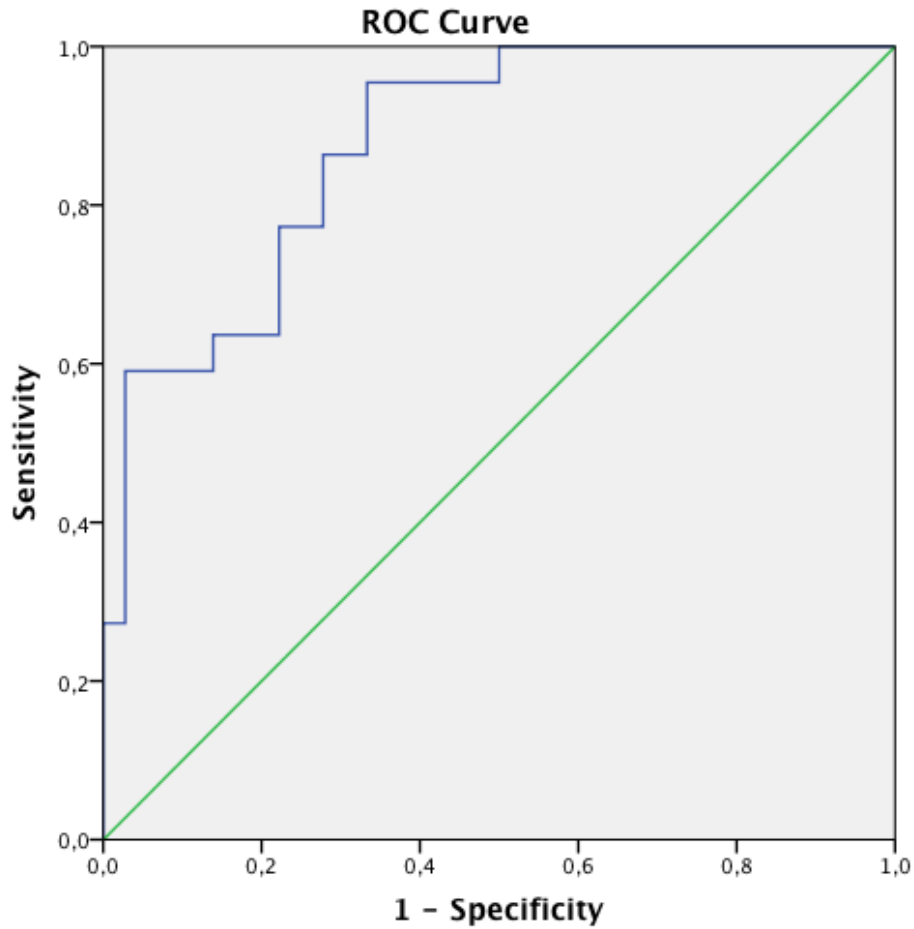
	Score	df	Sig.
Step 0 Variables V_baço	9,638	1	,002
ratio_baço_figado	9,854	1	,002
diferença_artesplenica_arhepatica	3,104	1	,078
ratio_superficiecorporalD_R	,089	1	,766
Overall Statistics	10,448	4	,034

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 ^a V_baço	,005	,004	1,546	1	,214	1,005
ratio_baço_figado	2,888	3,384	,729	1	,393	17,961
diferença_artesplenica_arhepatica	,166	,386	,185	1	,667	1,181
Constant	-6,076	2,647	5,271	1	,022	,002
Step 2 ^a V_baço	,006	,004	1,687	1	,194	1,006
ratio_baço_figado	3,096	3,338	,860	1	,354	22,105
Constant	-6,188	2,735	5,118	1	,024	,002
Step 3 ^a V_baço	,008	,004	4,455	1	,035	1,008
Constant	-6,139	2,750	4,984	1	,026	,002

a. Variable(s) entered on step 1: V_baço, ratio_baço_figado, diferença_artesplenica_arhepatica.

ANEXO 2: Curva ROC para a variável volume do baço



Area Under the Curve

Test Result Variable(s): V_baço

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,876	,044	,000	,790	,963

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Coordinates of the Curve

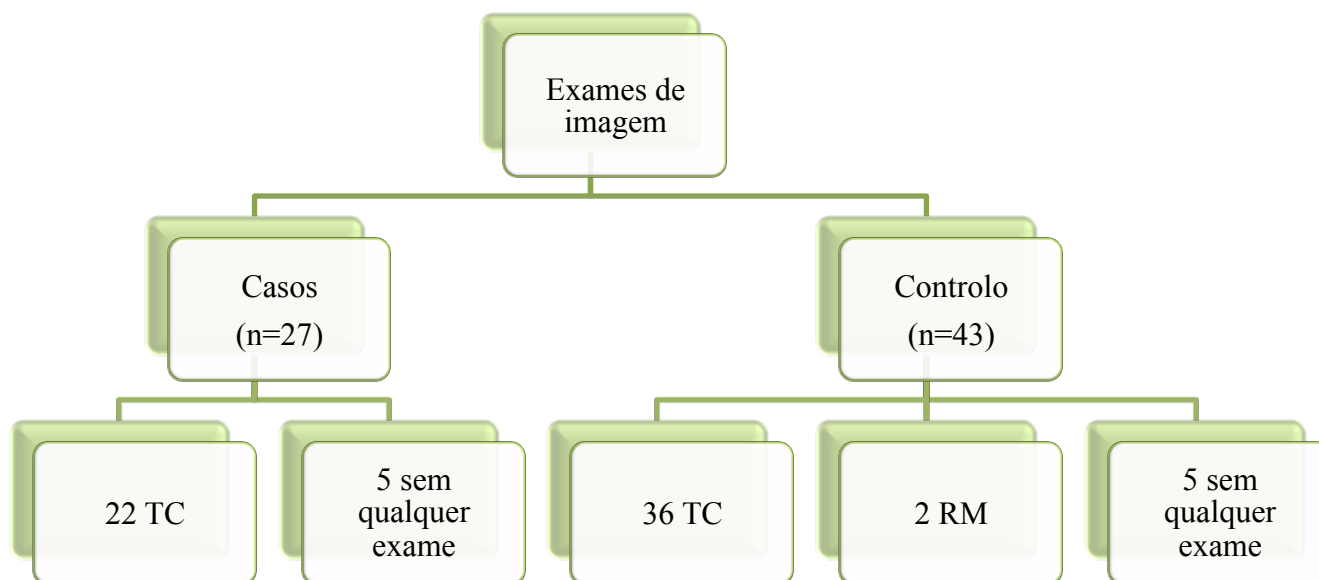
Test Result Variable(s): V_baço

Positive if Greater Than or Equal To ^a	Sensitivit y	1 - Specificity
133,8600	1,000	1,000
187,2250	1,000	,972
240,5000	1,000	,944
253,5250	1,000	,917
278,4500	1,000	,889
304,3850	1,000	,861
320,5750	1,000	,833
328,0200	1,000	,806
337,8050	1,000	,778
345,3500	1,000	,750
359,7650	1,000	,722
376,2850	1,000	,694
382,4950	1,000	,667
391,4100	1,000	,639
401,3200	1,000	,611
406,3000	1,000	,583
409,2500	1,000	,556
414,0400	1,000	,528
437,2400	1,000	,500
462,6450	,955	,500
472,9650	,955	,472
485,0550	,955	,444
520,9150	,955	,417
549,7400	,955	,389
552,3200	,955	,361
558,3650	,955	,333
563,6300	,909	,333
582,1750	,864	,333
603,1395	,864	,306
632,2395	,864	,278
666,2950	,818	,278
691,7900	,773	,278
711,9650	,773	,250
715,1800	,773	,222
715,5850	,727	,222
716,1600	,682	,222
722,1350	,636	,222

728,0200	,636	,194
740,2300	,636	,167
756,8450	,636	,139
795,9300	,591	,139
834,1000	,591	,111
855,2100	,591	,083
888,7250	,591	,056
927,0700	,591	,028
962,1400	,545	,028
1023,9550	,500	,028
1109,1550	,455	,028
1222,2950	,409	,028
1313,0750	,364	,028
1366,7800	,318	,028
1439,2150	,273	,028
1544,8200	,273	,000
1665,1250	,227	,000
1744,4800	,182	,000
1810,7800	,136	,000
1923,6300	,091	,000
2034,8750	,045	,000
2068,5300	,000	,000

a. The smallest cutoff value is the minimum observed test value minus 1, and the largest cutoff value is the maximum observed test value plus 1. All the other cutoff values are the averages of two consecutive ordered observed test values.

APÊNDICE 1: Esquema resumo dos exames de imagem.



APÊNDICE 2: Esquema resumo do ecoDoppler.

