



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

FACULDADE
DE
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA RITA REIS AGUIAR

***Impacto da reconstrução arterial em transplantação hepática:
complicações biliares***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE CIRURGIA GERAL

Trabalho realizado sob a orientação de:
DULCE HELENA SARAMAGO DIOGO CORTES
BÁRBARA CECÍLIA BESSA DOS SANTOS OLIVEIROS PAIVA

ABRIL/2019

**Impacto da reconstrução arterial em transplantação hepática:
complicações biliares**

Dissertação de acesso ao Grau de Mestre em Medicina

Ana Rita Reis Aguiar

2016249507

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

anaritaisaguiar@gmail.com

Dulce Helena Saramago Diogo Cortes

Unidade de Transplantação Hepática Pediátrica e do Adulto, Centro Hospitalar e
Universitário de Coimbra, Portugal

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

netdiogo@gmail.com

Bárbara Cecília Bessa dos Santos Oliveiros Paiva

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

boliveiros@fmed.uc.pt

Índice

Abreviaturas	3
Resumo	4
Abstract	5
Introdução	6
Materiais e Métodos	8
Resultados	12
Discussão e Conclusão	23
Agradecimentos	28
Referências Bibliográficas	29
Apêndice A – Estatística descritiva da amostra	32
Apêndice B – Estatística inferencial da amostra de variações anatómicas	37
Apêndice C – Critérios de classificação histológica da biópsia pós-reperusão	38

Abreviaturas

AGD – Artéria gastroduodenal
AGE – Artéria gástrica esquerda
AH – Artéria hepática
AHC – Artéria hepática comum
AHD – Artéria hepática direita
AHE – Artéria hepática esquerda
AHP – Artéria hepática própria
AMS – Artéria mesentérica superior
CA – Complicações arteriais
CB – Complicações biliares
CHC – Carcinoma hepatocelular
CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
CMV – Citomegalovírus
CPRE – Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica
CPRM – Colangiopancreatografia por ressonância magnética
CPT – Colangiografia percutânea transhepática
EA – Estenose anastomótica
EB – Estenose biliar
ENA – Estenose não anastomótica
GCA – Grupo de casos
GCO – Grupo controlo
I/R – Isquémia/reperfusão
IgG – Imunoglobulina G
MELD – *Model for End-Stage Liver Disease*
NA – Não aplicável
SAE – Síndrome da artéria esplénica
SE – Sem estenose
TC – Tronco celíaco
TIF – Tempo de isquémia fria
TIQ – Tempo de isquémia quente
TIQ1 – Tempo de isquémia quente 1
TIQ2 – Tempo de isquémia quente 2
TTI – Tempo total de isquémia
UTHPA – Unidade de Transplantação Hepática Pediátrica e do Adulto
VB – Vias biliares

Resumo

As estenoses biliares (EB) constituem uma complicação frequente após transplante hepático. A Unidade de Transplantação Hepática Pediátrica e do Adulto (UTHPA) do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) apresenta uma incidência elevada (38,1%) de EB. O presente estudo tem como objetivo determinar se a reconstrução da artéria hepática (AH) na banca tem influência no desenvolvimento de EB pós-transplante.

Trata-se de um estudo retrospectivo longitudinal realizado na UTHPA do CHUC entre 1 de maio de 2012 e 31 de dezembro de 2017. Neste período, foram realizados 299 transplantes em recetores adultos. Após aplicação de critérios de inclusão pré-definidos obteve-se uma amostra de 116 transplantes, agrupada em casos (n=29) e controlos (n=85). O grupo de casos (GCA) incluiu os transplantes submetidos a reconstrução da AH na banca e no grupo controlo (GCO) foram incluídos transplantes sem necessidade de reconstrução arterial. Foram colhidas variáveis do recetor, dador, enxerto, procedimento cirúrgico e pós-operatório e analisadas estatisticamente através da comparação entre grupos, ao nível de significância de 5%. Procedeu-se ainda ao registo e análise estatística de todas as variações anatómicas (n=67) da AH identificadas em enxertos implantados em adultos durante o período de estudo.

O GCA revelou uma incidência total de EB pós-transplante de 68,2%, superior à observada no GCO, 32,1% ($p=0,018$), sobretudo à custa de uma maior incidência de estenoses anastomóticas (EA). O GCA também apresentou maior incidência de trombose intraoperatória da AH ($p=0,042$) e de complicações arteriais ($p=0,015$), maior frequência de índices de resistência da AH baixos ($p=0,015$) e ainda uma taxa de retransplante superior ($p<0,001$) em relação ao GCO. Verificou-se uma incidência de 22,4% de variações anatómicas da AH nos enxertos utilizados durante este período. O tipo de variação anatómica mostrou associação com a necessidade de reconstrução da AH na banca ($p<0,001$).

Os resultados obtidos permitem concluir que a reconstrução arterial da AH na banca influencia o desenvolvimento de EB pós-transplante. A ocorrência de trombose intraoperatória da AH e índices de resistência da AH inferiores poderão contribuir para este efeito.

Palavras-Chave: Transplante de Fígado; Ductos Biliares; Estenoses Biliares; Reconstrução Arterial na Banca; Variação Anatômica.

Abstract

Biliary strictures (BS) are a common complication following liver transplantation. The incidence of BS in the Adult and Paediatric Liver Transplantation Unit (UTHPA) of the Coimbra Hospital and University Centre (CHUC) is high (38,1%). This study aimed to identify whether back-table hepatic artery (HA) reconstruction influences or not the development of BS.

Longitudinal, retrospective study performed in the UTHPA of the CHUC between May 1st, 2012, and December 31st, 2017. During this period, 299 liver transplants were made in adult recipients. Regarding predefined inclusion criteria, it was obtained a sample of 116 transplants, grouped in cases (n=29) and controls (n=85). The group of cases (GCA) included the transplants that needed back-table HA reconstruction while the control group (GCO) included the ones without back-table arterial reconstruction. Data from the recipient, donor, graft, surgical procedure and post-transplant were collected and statistically analyzed, comparing both groups with a 5% significance level. All the HA anatomic variations identified in grafts for adult recipients during this period of time were recorded and analyzed.

GCA revealed a total BS incidence of 68,2% following liver transplantation comparatively to 32,1% of BS in the GCO ($p=0,018$), mainly due to a higher incidence of anastomotic strictures (AS). In the GCA, intraoperative HA thrombosis was also more frequent ($p=0,042$), as well as arterial complications ($p=0,015$). Lower hepatic artery resistive index (HARI) were found more frequently in GCA ($p=0,015$) and the retransplantation rate was higher in this group ($p<0,001$). HA anatomic variations were identified in 22,4% of the grafts and the type of anatomic variation showed association with the need for back-table HA reconstruction ($p<0,001$).

With these results we can conclude that back-table HA reconstruction influences the development of BS after liver transplantation. Intraoperative HA thrombosis and lower HARI may contribute to this effect.

Keywords: Liver Transplantation; Bile Duct Diseases; Biliary Strictures; Back-table Arterial Reconstruction; Anatomic Variations.

Introdução

O transplante hepático é uma modalidade terapêutica utilizada na patologia hepática terminal com uma evolução notória ao longo das últimas décadas, que se traduz por um aumento da sobrevivência pós-transplante, sendo de 83% aos 12 meses e 71% aos 5 anos.¹ Apesar dos progressos que têm contribuído para o sucesso deste procedimento, as complicações biliares (CB) continuam a ter uma incidência significativa, destacando-se as estenoses biliares (EB).^{2,3}

Estudos previamente realizados na Unidade de Transplantação Hepática Pediátrica e do Adulto (UTHPA) do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) revelaram uma incidência de EB pós transplante de 38,1%^{4,5}, valor superior ao descrito por outros autores^{2,6} e que condiciona um aumento da morbimortalidade.

As EB podem ser classificadas de acordo com a sua localização em anastomóticas (EA) ou não anastomóticas (ENA). As primeiras têm uma incidência de 6-12%^{2,6} e a sua etiologia está maioritariamente relacionada com fatores técnicos. Já as segundas apresentam uma incidência de 1-20%⁶ e, embora a sua etiologia não se encontre totalmente esclarecida, há evidências de uma origem multifatorial que inclui a lesão de isquemia-reperusão (I/R), a citotoxicidade promovida pelos sais biliares e mecanismos imuno-mediados, tais como a incompatibilidade ABO ou a infeção por citomegalovírus (CMV).⁷ As ENA de início precoce, até um ano após transplante, são geralmente de etiologia isquémica, sendo as formas mais tardias secundárias a processos imunológicos.²

As ENA de apresentação múltipla com atingimento difuso da árvore biliar podem ser incluídas numa entidade mais abrangente, designada por colangiopatia isquémica, consequência de um fluxo sanguíneo alterado, sem que se verifique estenose ou trombose da artéria hepática (AH).^{7,8}

Variações anatómicas da AH são frequentes, com uma incidência que oscila entre 20-50%^{9,10} em diferentes séries descritas na literatura. A identificação destas variantes no enxerto conduz, por vezes, à necessidade de recorrer a reconstruções arteriais de maior ou menor complexidade, na banca, previamente ao implante.

No período pós-transplante imediato, a irrigação arterial das vias biliares (VB) do enxerto depende exclusivamente da AH, uma vez que a vascularização colateral é seccionada durante a colheita.³ O epitélio das VB é particularmente vulnerável a fenómenos isquémicos quando comparado aos hepatócitos ou ao endotélio vascular e qualquer

alteração no fluxo desta artéria contribui para um risco acrescido de lesões biliares, nomeadamente de estenoses.¹¹

Considerando a etiologia multifatorial e apenas parcialmente esclarecida destas complicações, o presente estudo tem como objetivo principal avaliar se a reconstrução da AH na banca influencia ou não o desenvolvimento de EB pós-transplante.

Trata-se de um estudo importante para a UTHPA do CHUC, tendo em conta a elevada taxa de EB de causa não identificada que apresenta, pelo que se pretende contribuir para o seu esclarecimento e ainda promover o desenvolvimento estratégias que possam reduzir a sua incidência.

Materiais e Métodos

Desenho do Estudo

Estudo observacional, retrospectivo, longitudinal de caso-controlo.

Seleção da Amostra

A amostra foi selecionada de acordo com os seguintes critérios de inclusão: transplantes hepáticos realizados na UTHPA do CHUC; no período de 1 de maio de 2012 a 31 de dezembro de 2017; recetores com idade mínima de 18 anos; enxertos de dador em morte cerebral de coração a bater. Durante este período, foram realizados 367 transplantes hepáticos, 68 em recetores pediátricos e 299 em recetores adultos.

No grupo de casos (GCA) foi adicionalmente utilizado como critério a necessidade de reconstrução da AH na banca. Para criação do grupo controlo (GCO) foram selecionados os transplantes sem necessidade de reconstrução arterial que tinham informação de ecoDoppler pós-operatório disponível, obtendo-se um rácio caso-controlo de aproximadamente 1:3.

Obteve-se uma amostra com n=29 no GCA e n=87 no GCO, perfazendo um total de 116 transplantes hepáticos em 113 doentes.

Para análise da associação das variáveis com o desenvolvimento de EB foram excluídos os casos de incompatibilidade ABO, devido à possibilidade de lesão imuno-mediada do epitélio biliar e vascular, e ainda os doentes com menos de seis meses de *follow up* pós-transplante.

Procedeu-se ainda à recolha e análise de dados de todos os enxertos com variações anatómicas da AH implantados em adultos durante o período de estudo. Obteve-se uma amostra de 67 enxertos com variações anatómicas da AH. Foi colhida informação relativamente ao tipo de variação, à necessidade de reconstrução na banca e ao tipo de reconstrução realizada.

Caracterização do recetor, dador, procedimento cirúrgico e enxerto

Os dados referentes ao recetor, dador, procedimento cirúrgico e enxerto foram obtidos através da consulta de registos cirúrgicos e de anestesiologia informatizados e em suporte de papel, de registos do Gabinete Coordenador da Colheita e Transplantação do CHUC e de relatórios informatizados do Serviço de Anatomia Patológica. A colheita de todos os dados tratados neste estudo foi supervisionada, salvaguardando o anonimato.

Para caracterização do recetor, foram analisadas as variáveis: idade, género, indicação para transplante, *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD) score, grupo sanguíneo (ABO e Rhesus) e serologia IgG CMV. Nos registos com score MELD indisponível, este foi calculado através da ferramenta de cálculo MDCalc-MELD Score¹², utilizando os valores laboratoriais de bilirrubina total, INR e creatinina imediatamente anteriores ao transplante.

Relativamente ao dador foram considerados os seguintes dados: idade, género, causa de morte, grupo sanguíneo (ABO e Rhesus), serologia IgG CMV, peso, volumes de Celsior® perfundidos na aorta do dador e na banca e tempo de ventilação, em dias. Utilizando o peso do dador e o volume de Celsior® perfundido na aorta, foram calculados os volumes de perfusão por Kg de dador, definindo-se dois grupos: ≤ 100 mL/Kg e >100 mL/Kg. Os volumes de Celsior® perfundidos na banca foram também categorizados em dois grupos: 1L e <1 L.

Quanto ao procedimento cirúrgico e enxerto, foi colhida e analisada informação referente aos tempos de isquémia, histologia da biópsia do enxerto após reperfusão, necessidade de reconstrução ou não da AH na banca e tipo de reconstrução realizada, anatomia da AH do enxerto e foram ainda registados e analisados os casos de trombose intraoperatória da AH.

Os tempos de isquémia considerados neste estudo foram: tempo de isquémia fria (TIF), definido pelo período entre a clampagem da aorta no dador e a remoção do enxerto do gelo; tempo de isquémia quente (TIQ), subdividido em TIQ1 - intervalo de tempo entre a remoção do enxerto do gelo e a reperfusão do primeiro vaso - e TIQ2 - período entre a reperfusão do primeiro vaso e a reperfusão do segundo vaso; tempo total de isquémia (TTI), desde a clampagem da aorta no dador até à revascularização do primeiro vaso no recetor. Neste centro, o primeiro vaso a ser reperfundido é quase exclusivamente a veia porta.

A caracterização da biópsia pós reperfusão foi realizada tendo em conta os critérios histológicos (Apêndice C-Tabela 1): esteatose, de acordo com a classificação de Kleiner DE et al.¹³; lesão I/R, segundo a classificação de Ali JM et al.¹⁴; hemossiderose, adaptação de Deugnier Y e Turlin B¹⁵.

As variações anatómicas da AH descritas nos registos cirúrgicos foram classificadas segundo Michels¹⁶ (Tabela 1). Considerou-se como anatomia normal a vascularização do enxerto pelas artérias hepáticas direita (AHD) e esquerda (AHE), terminais da artéria hepática própria (AHP) com origem na artéria hepática comum (AHC), proveniente do tronco celíaco (TC).

Tabela 1. Classificação da anatomia da artéria hepática segundo Michels

Anatomia da AH	Classificação de Michels
Anatomia normal	Tipo I
AHE substituta proveniente AGE	Tipo II
AHD substituta proveniente AMS	Tipo III
Associação dos tipos II e III	Tipo IV
AHE acessória proveniente AGE	Tipo V
AHD acessória proveniente AMS	Tipo VI
AHE acessória proveniente AGE + AHD acessória proveniente AMS	Tipo VII
AHE acessória proveniente AGE + AHE substituta proveniente AMS	Tipo VIII
AHC substituta proveniente AMS	Tipo IX
AHD e AHE substitutas provenientes AGE	Tipo X

AGE, artéria gástrica esquerda; AHC, artéria hepática comum; AHD, artéria hepática direita; AHE, artéria hepática esquerda; AMS, artéria mesentérica superior.

Identificação das estenoses biliares

Para identificação das EB foram revistos os resultados de análises laboratoriais, de relatórios e imagens de ecografias/ecoDoppler do enxerto, de colangiografias percutâneas transhepáticas (CPT), de colangiopancreatografias por ressonância magnética (CPRM) e de colangiopancreatografias retrógradas endoscópicas (CPRE), todos pelo mesmo cirurgião.

As EB foram definidas como estreitamentos na árvore biliar e classificadas em EA, quando verificada uma redução de calibre circunscrita ao local da anastomose e de curta extensão (inferior a 5mm)¹⁷, ou ENA, se localizadas nas VB intra e/ou extra-hepáticas, se extensão superior a 5 mm (longas), ou ainda se em múltiplas localizações.^{7,8,11} Na ausência destas alterações, foi atribuída a classificação “sem estenose” (SE). Dois dos casos, apesar da longa extensão (um com 8 mm e outro com 11 mm), foram classificados como EA porque se iniciavam na zona da anastomose e apresentavam VB do enxerto de comprimento superior ao desejável.

Determinou-se o tempo decorrido, em meses, desde o transplante até à primeira identificação de EB em relatórios clínicos e obteve-se informação sobre o tratamento realizado. Na análise estatística das estenoses pós-transplante foram excluídos os doentes com tempo de seguimento inferior a 6 meses e os casos de incompatibilidade AB0, obtendo-se para este efeito um GCA com n=22 e um GCO com n=85.

Variáveis pós-transplante

Foram analisadas as cartas de alta, os resultados de análises laboratoriais e de ecoDoppler para colheita de outros dados do período pós-operatório: *status* CMV (negativo, reativação ou primoinfeção), índice de resistência (IR) da AH, complicações arteriais (CA), nomeadamente estenose, trombose, pseudoaneurisma ou *kinking* da AH e síndrome da artéria esplénica (SAE), tratamento das CA, necessidade de retransplante e respetiva causa.

Foi colhido o valor do IR da AH do 5º dia pós-operatório, considerando que nesta altura a estabilidade hemodinâmica do recetor já teria sido restabelecida ou, quando indisponível, do dia anterior. Este índice calcula-se pela fórmula¹⁸ a seguir apresentada, sendo VPS a velocidade de pico sistólica e VDF a velocidade diastólica final na AH.

$$\text{Índice de resistência (IR)} = \frac{VPS - VDS}{VPS}$$

O IR foi qualificado em baixo, normal ou elevado segundo os valores de referência 0,55-0,80¹⁸.

Análise estatística

As variáveis qualitativas foram descritas através das frequências absolutas e relativas, enquanto que as quantitativas foram descritas pela média e desvio-padrão, juntamente com informação da mediana e dos quartis da distribuição, e ainda da amplitude de variação.

Nas comparações realizadas recorreu-se à aplicação do teste exato de Fisher nos casos em que a variável dependente era qualitativa, ou à aplicação do teste t-Student para duas amostras independentes ou do teste de Mann-Whitney no caso da variável dependente ser quantitativa, consoante esta tinha ou não distribuição aproximadamente normal (respetivamente), tendo os desvios à normalidade sido avaliados pelo teste de Shapiro-Wilk.

A análise estatística foi efetuada utilizando o *software SPSS Statistics*, versão 25, e avaliada ao nível de significância de 5%.

Revisão bibliográfica

Na pesquisa bibliográfica foi utilizada a plataforma online Pubmed e foram introduzidos os termos “Liver transplantation”, “Back-table arterial reconstruction”, “Biliary strictures” e “Hepatic artery anatomic variations”

Resultados

Descrição da Amostra

No período entre 1 de maio de 2012 e 31 de dezembro de 2017 foram realizados 367 transplantes hepáticos na UTHPA, 68 em recetores pediátricos e 299 em recetores adultos.

Obteve-se uma amostra (n=116) de 29 transplantes no GCA e 87 no GCO (Tabela 2), refletindo a proporção caso-controlo de 1:3 utilizada neste estudo.

Tabela 2. Distribuição caso-controlo na amostra

	Frequência (n)	Percentagem (%)
Controlos	87	75,0
Casos	29	25,0
Total	116	100,0

De entre as características dos recetores (Tabela 3), destaca-se a média de idades de 55,26 anos no GCO e de 56,31 anos nos GCA, bem como o predomínio do género masculino em ambos os grupos. O grupo sanguíneo A Rh + foi o mais frequente nos dois grupos (Apêndice A-Tabela 1). O carcinoma hepatocelular (CHC) e a cirrose alcoólica foram as principais indicações para transplante, com frequências respetivas de 41,4% e 24,1% no GCO e igual frequência (24,1%) no GCA (Apêndice A-Gráficos 1 e 2).

Tabela 3. Variáveis dos recetores na amostra

		Controlos (n=87)	Casos (n=29)
Idade (anos) ¹		55,26 ± 10,94 (n=87)	56,31 ± 9,61 (n=29)
Género	Feminino	17,2% (n=15)	24,1% (n=7)
	Masculino	82,8% (n=72)	75,9% (n=22)
Serologia IgG CMV	Negativo	17,7% (n=14)	19,2% (n=5)
	Positivo	82,3% (n=65)	80,8% (n=21)

CMV, Citomegalovírus; IgG, Imunoglobulina G.
¹Média±DP.

Relativamente aos dadores (Tabela 4), verificou-se uma média de idades de 55,62 anos no GCO e de 59,07 anos no GCA, sendo a distribuição de géneros equivalente em ambos. À semelhança dos recetores, o grupo sanguíneo A Rh + foi o mais frequente nos dois grupos (Apêndice A-Tabela 2). As principais causas de morte foram o acidente vascular cerebral, em 65,1% do GCO e em 58,6% do GCA, e o traumatismo crânio-encefálico, em 20,9% do GCO e em 20,7% dos GCA (Apêndice A-Tabela 3).

Tabela 4. Variáveis dos dadores na amostra

		Controlos (n=86)	Casos (n=29)
Idade (anos) ¹		55,62 ± 16,93 (n=86)	59,07 ± 13,27 (n=29)
Género	Feminino	45,3% (n=39)	55,2% (n=16)
	Masculino	54,7% (n=47)	44,8% (n=13)
Serologia IgG CMV	Negativo	12,5% (n=10)	10,7% (n=3)
	Positivo	87,5% (n=70)	89,3% (n=25)

CMV, Citomegalovirus; IgG, Imunoglobulina G.
¹Média±DP.

Para análise do desenvolvimento de EB pós-transplante, obteve-se a amostra presente na Tabela 5, resultado da exclusão dos casos de incompatibilidade ABO ou com *follow-up* inferior a 6 meses (NA). Verifica-se que no GCO a taxa de transplantes em que não ocorreu EB (64,4%) é muito superior à taxa do GCA (24,1%).

Tabela 5. Frequências e taxas de estenoses biliares no GCO e GCA

	Controlos n (%)	Casos n (%)
SE	56 (64,4)	7 (24,1)
EA	18 (20,7)	9 (31,1)
ENA	11 (12,6)	6 (20,7)
NA	2 (2,3)	7 (24,1)
Total	87 (100,0)	29 (100,0)

SE, sem estenose; EA, estenose anastomótica; ENA, estenose não anastomótica; NA, não aplicável.

Comparação da análise das variáveis entre GCA e GCO

1) Variáveis dos recetores

Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos relativamente à idade, género e *score* MELD nos recetores (Tabela 6). No entanto, registou-se uma idade mediana superior no CGA (60 anos) relativamente ao GCO (57 anos).

Tabela 6. Comparação das variáveis dos recetores entre GCO e GCA

		Controlos (n=87)	Casos (n=29)	<i>p-value</i>
Idade (anos) ¹		57 (49-64) (n=87)	60 (48-63) (n=29)	0,709 ²
Género	Feminino	17,2% (n=15)	24,1% (n=7)	0,586 ³
	Masculino	82,8% (n=72)	75,9% (n=22)	
MELD ¹		16 (12-23) (n=87)	16 (11,5-31) (n=29)	0,278 ²

CMV, Citomegalovirus; MELD, *Model for End-Stage Liver Disease*.
¹Mediana (P25-P75) ²Teste de Mann-Whitney ³Teste Qui-quadrado.

Quanto às indicações para transplante, verificou-se diferença estatisticamente significativa entre GCO e GCA ($p=0,001$). O CHC e a polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) foram indicações mais frequentes para transplante no GCO, enquanto que a insuficiência hepática aguda e o retransplante por disfunção ou não função inicial do enxerto foram mais frequentes no GCA. A cirrose alcoólica apresentou igual frequência em ambos os grupos (Tabela 7).

Tabela 7. Comparação das indicações para transplante entre GCO e GCA

		Controlos (n=87)	Casos (n=29)	<i>p-value</i>
Indicação para transplante	CHC	41,4% (n=36)	24,1% (n=7)	0,001¹
	Cirrose alcoólica	24,1% (n=21)	24,1% (n=7)	
	PAF	8,1% (n=7)	6,9% (n=2)	
	IHA	-	13,8% (n=4)	
	Retransplante	-	13,8% (n=4)	
	Cirrose VHB + alcoólica	4,6% (n=4)	-	
	Outras*	21,8% (n=19)	17,3% (n=5)	

*Especificadas no Apêndice A-Gráficos 1 e 2.
CHC, carcinoma hepatocelular; IHA, insuficiência hepática aguda; PAF, polineuropatia amiloidótica familiar; VHB, vírus da hepatite B.
¹Teste exato de Fisher.

2) Variáveis dos dadores

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre CGO e GCA quanto à idade, género, causa de morte e dias de ventilação dos dadores (Tabela 8).

Tabela 8. Comparação das variáveis dos dadores entre GCO e GCA

		Controlos (n=86)	Casos (n=29)	<i>p-value</i>
Idade (anos) ¹		58 (45-69,25) (n=86)	61 (50-68,5) (n=29)	0,455 ²
Género	Feminino	45,3% (n=39)	55,2% (n=16)	0,396 ³
	Masculino	54,7% (n=47)	44,8% (n=13)	
Causa de morte	AVC	65,1% (n=56)	58,6% (n=17)	0,458 ⁴
	TCE	20,9% (n=18)	20,7% (n=6)	
	HSA	4,7% (n=4)	13,8% (n=4)	
	Outras*	9,3% (n=8)	6,9% (n=2)	
Tempo de ventilação (dias) ¹		1,5 (0-3) (n=82)	1 (0-2,75) (n=28)	0,763 ²

*Especificadas no Apêndice A-Tabela 3.

AVC, acidente vascular cerebral; HSA, hemorragia subaracnoideia; TCE, traumatismo crânio-encefálico.

¹Mediana (P25-P75) ²Teste de Mann-Whitney ³Teste Qui-Quadrado ⁴Teste exato de Fisher.

Os volumes de solução de preservação perfundidos na aorta do dador e durante a preparação do enxerto na banca também não evidenciaram diferenças com significado estatístico (Tabelas 9 e 10). Em todos os enxertos foi utilizada a solução de preservação Celsior®.

Tabela 9. Comparação do volume de perfusão de Celsior® na aorta do dador entre GCO e GCA

		Controlos (n=59)	Casos (n=20)	<i>p-value</i>
P Ao (mL/Kg)	≤100	96,6% (n=57)	85,0% (n=17)	0,100 ¹
	>100	3,4% (n=2)	15,0% (n=3)	

P Ao, volume de Celsior® perfundido na aorta do dador.

¹Teste exato de Fisher.

Tabela 10. Comparação do volume de perfusão de Celsior® no enxerto (banca) entre GCO e GCA

		Controlos (n=56)	Casos (n=19)	<i>p-value</i>
P Banca (L)	1	64,3% (n=36)	68,4% (n=13)	0,788 ¹
	>1	35,7% (n=20)	31,6% (n=6)	

P Banca, volume de Celsior® perfundido na banca durante a preparação do enxerto.

¹Teste Qui-quadrado.

3) Variáveis do enxerto

Relativamente à análise histológica pós-reperusão do enxerto, não foram registadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos quanto ao grau de esteatose, lesão I/R e hemossiderose (Tabela 11).

Tabela 11. Comparação da histologia pós-reperusão do enxerto

		Controlos (n=81)	Casos (n=29)	<i>p-value</i>
Esteatose ¹	0	80,2% (n=65)	75,9% (n=22)	0,806 ⁴
	1	2,5% (n=2)	3,4% (n=1)	
	2	14,8% (n=12)	20,7% (n=6)	
	3	2,5% (n=2)	-	
Lesão I/R ²	0	40,8% (n=33)	37,9% (n=11)	0,622 ⁴
	1	7,4% (n=6)	-	
	2	34,6% (n=28)	44,8% (n=13)	
	3	16,0% (n=13)	17,3% (n=5)	
	4	1,2% (n=1)	-	
Hemossiderose ³	0	90,1% (n=73)	86,2% (n=25)	0,352 ⁴
	2	6,2% (n=5)	3,5% (n=1)	
	3	2,5% (n=2)	10,3% (n=3)	
	4	1,2% (n=1)	-	

Lesão I/R, lesão de isquemia/reperusão.

¹Segundo Kleiner DE et al; ²Segundo Ali JM et al; ³Segundo Deugnier Y e Turlin B ⁴Teste exato de Fisher.

Verificou-se a existência de associação ($p < 0,001$) entre a anatomia da AH do enxerto e a necessidade de reconstrução desta artéria na banca (Tabela 12). Na maioria dos enxertos não submetidos a reconstrução na banca, foi descrita uma anatomia normal da AH - tipo I da classificação de Michels (83,9%). Todos os tipos de variações anatómicas ocorreram mais frequentemente em enxertos que necessitaram de reconstrução arterial, à exceção do tipo II que foi observado com igual frequência (6,9%) em ambos os grupos.

Foram ainda identificadas oito variações não incluídas na classificação de Michels, duas no GCO, um tronco hepatomesentérico e uma AHE proveniente da artéria gastroduodenal (AGD), e seis no GCA: AHE acessória com origem na aorta; AHE acessória do tronco celíaco (TC); AHC proveniente da artéria gástrica esquerda (AGE); AHD ramo da artéria mesentérica superior (AMS) e AGD ramo da AHE; AHD ramo da AMS e AHE ramo do TC; AHD ramo da AMS e AHE ramo da aorta.

Tabela 12. Comparação da anatomia da artéria hepática do enxerto entre GCO e GCA

		Controlos (n=87)	Casos (n=29)	<i>p-value</i>
Classificação de Michels	Tipo I	83,9% (n=73)	-	<0,001¹
	Tipo II	6,9% (n=6)	6,9% (n=2)	
	Tipo III	1,2% (n=1)	37,9% (n=11)	
	Tipo V	5,7% (n=5)	6,9% (n=2)	
	Tipo VI	-	6,9% (n=2)	
	Tipo VII	-	17,2% (n=5)	
	Tipos V e IX coexistentes	-	3,5% (n=1)	
	N/I	2,3% (n=2)	20,7% (n=6)	

N/I, variação anatómica não incluída na classificação de Michels

¹Teste exato de Fisher.

Todos os tempos de isquémia foram mais prolongados no grupo submetido a reconstrução arterial, com diferença estatisticamente significativa no TTI ($p=0,046$) e com a diferença de TIF a aproximar-se da significância estatística ($p=0,072$) (Tabela 13).

Tabela 13. Comparação dos tempos de isquémia, em minutos, entre GCO e GCA

	Controlos	Casos	<i>p-value</i>
TIF ¹	336 (294-373,5) (n=41)	355 (321,5-380) (n=29)	0,072 ³
TIQ1 ²	47,14 ± 10,61 (n=42)	49,41 ± 10,99 (n=29)	0,385 ⁴
TIQ2 ¹	46 (36-54) (n=44)	47 (42-52,5) (n=29)	0,561 ³
TTI ¹	381 (335-422) (n=41)	408 (376-432) (n=29)	0,046³

TIF, tempo de isquémia fria; TIQ1, tempo de isquémia quente 1; TIQ2, tempo de isquémia quente 2; TTI, tempo total de isquémia.

¹Mediana (P25-P75) ²Média±DP ³Teste de Mann-Whitney ⁴Teste T-student.

4) Trombose intraoperatória da AH

A trombose intraoperatória da AH (Tabela 14) foi mais frequente no GCA, com significado estatístico ($p=0,042$).

Tabela 14. Comparação da ocorrência de trombose intraoperatória da artéria hepática entre GCO e GCA

		Controlos (n=87)	Casos (n=29)	<i>p-value</i>
Trombose intraoperatória	Sim	4,6% (n=4)	17,2% (n=5)	0,042¹
	Não	95,4% (n=83)	82,8% (n=24)	

¹Teste exato de Fisher.

5) Variáveis pós-transplante

Para análise destas variáveis, foram excluídos os doentes com menos de seis meses de *follow up* pós-transplante e os casos de incompatibilidade AB0, obtendo-se um GCA com n=22 e um GCO com n=85.

Verificou-se a existência de associação ($p=0,018$) entre a reconstrução da AH na banca e o desenvolvimento de EB (Tabela 15), sendo estas mais frequentes no GCA, independentemente do tipo de estenose (EA ou ENA). No entanto, esta diferença deve-se maioritariamente a uma frequência superior de EA no GCA. A incidência total de EB foi de 34,1% no GCO e de 68,2% no GCA.

Tabela 15. Comparação do desenvolvimento de estenoses biliares entre GCO e GCA

	Controlos (n=85)	Casos (n=22)	<i>p-value</i>
SE	65,9% (n=56)	31,8% (n=7)	0,018¹
EA	21,2% (n=18)	40,9% (n=9)	
ENA	12,9% (n=11)	27,3% (n=6)	

SE, sem estenose; EA, estenose anastomótica; ENA, estenose não anastomótica.

¹Teste Qui-Quadrado.

As EB surgiram mais cedo no GCA, sendo que neste grupo 25% dos casos ocorreram até ao final do primeiro mês. No entanto, não se verificou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p=0,086$), com uma mediana de quatro meses em ambos (Tabela 16).

Tabela 16. Comparação do tempo até diagnóstico da primeira estenose biliar entre GCO e GCA

	Controlos (n=85)	Casos (n=22)	<i>p-value</i>
Meses pós transplante ¹	4 (2-6)	4 (1-6)	0,086 ²

¹Mediana (P25-P75) ²Teste de Mann-Whitney

Nos casos de EB submetidas a terapêutica invasiva, foram utilizadas estratégias que incluíram CPRE, CPT e reintervenção cirúrgica (Apêndice A-Tabela 4). No GCO, 96,3% das EB foram submetidas a intervenção terapêutica, enquanto que no GCA foi realizada terapêutica invasiva em 73,3% dos casos. A CPRE com dilatação pneumática da estenose e colocação de prótese biliar foi o principal tratamento realizado, quer no GCO (29,6%), quer no GCA (26,7%).

A reconstrução arterial mostrou estar associada ($p=0,015$) com o desenvolvimento de CA após o transplante (Tabela 17). Estas complicações, nomeadamente a estenose e trombose da AH, surgiram com maior frequência no GCA comparativamente ao GCO. A incidência total de CA foi de 4,7% no GCO e de 22,7% no GCA (Apêndice A-Tabela 5). No GCO ocorreu um caso de estenose da AH, um SAE (tratado com laqueação da artéria esplénica), um pseudoaneurisma e um caso de *kinking* da AH. No GCA ocorreram três casos de estenose, uma trombose e um caso de *kinking* da AH.

As intervenções terapêuticas realizadas para estas CA podem ser consultadas no Apêndice A-Tabela 6, destacando-se a realização de dois retransplantes no CGA, um por estenose da AH e outro por trombose da AH.

Tabela 17. Comparação do desenvolvimento de complicações arteriais pós-transplante

	Controlos (n=85)	Casos (n=22)	<i>p-value</i>
CA presente	4,7% (n=4)	22,7% (n=5)	0,015¹
CA ausente	95,3% (n=81)	77,3% (n=17)	

CA, complicação arterial.

¹Teste exato de Fisher.

Foi encontrada associação ($p < 0,001$) entre a reconstrução arterial na banca e a necessidade de retransplante, que mostrou maior frequência no GCA, independentemente da causa (Tabela 18). No GCO observou-se um retransplante (1,2%) por EA. No GCA a taxa de retransplante foi de 31,8%, maioritariamente de causa não biliar: um por estenose da AH, um por trombose da AH, um por cirrose do enxerto e outro por rejeição celular aguda. As causas biliares para retransplante no GCA foram dois casos de ENA e uma EA.

Tabela 18. Comparação da necessidade de retransplante e respetivas causas

	Controlos (n=85)	Casos (n=22)	<i>p-value</i>
S/N	98,8% (n=84)	68,2% (n=15)	<0,001¹
C/N - causa biliar	1,2% (n=1)	13,6% (n=3)	
C/N - causa não biliar	-	18,2% (n=4)	

C/N, com necessidade de retransplante; S/N, sem necessidade de retransplante.

¹Teste exato de Fisher.

A reativação da infeção por CMV e a primoinfeção foram mais frequentes no GCA comparativamente ao GCO, no entanto esta diferença não foi estatisticamente significativa (Tabela 19).

Tabela 19. Comparação do *status* CMV pós-transplante

		Controlos (n=75)	Casos (n=20)	<i>p-value</i>
CMV	Negativo	56,0% (n=42)	30,0% (n=6)	0,111 ¹
	Reativação	33,3% (n=25)	50,0% (n=10)	
	Primoinfeção	10,7% (n=8)	20,0% (n=4)	

CMV, citomegalovirus.

¹Teste Qui-quadrado.

Verificou-se existência de associação ($p = 0,015$) entre a realização ou não de reconstrução arterial e o valor de IR da AH no pós-operatório (Tabela 20). Valores normais de IR foram encontrados com maior frequência no GCO, enquanto que valores considerados baixos foram detetados predominantemente no GCA.

Tabela 20. Comparação do índice de resistência da artéria hepática pós-transplante

	Controlos (n=85)	Casos (n=15)	<i>p-value</i>
Baixo (< 0,55)	3,5% (n=3)	26,7% (n=4)	0,015¹
Normal (0,55-0,80)	80% (n=68)	60% (n=9)	
Elevado (> 0,80)	16,5% (n=14)	13,3% (n=2)	

¹Teste exato de Fisher.

Variações anatômicas da AH nos enxertos

Num total de 299 enxertos implantados em adultos no período de estudo, foram identificados 67 enxertos com variações anatômicas da AH (Tabela 21), que corresponde a uma incidência de 22,4% de variações da AH neste centro. As mais frequentes foram os tipos V (26,9%), II (22,4%) e III (17,9%) da classificação de Michels. Nesta série, 16,5% das variações identificadas (n=11) não se enquadraram nesta classificação, com predomínio da AHE substituta proveniente AGD, encontrada em dois enxertos.

Tabela 21. Frequência absoluta e relativa das variações anatômicas da artéria hepática encontradas, segundo a classificação de Michels

Varição Anatômica	n (%)	Classificação de Michels
AHE acessória proveniente AGE	18 (26,9)	Tipo V
AHE substituta proveniente AGE	15 (22,4)	Tipo II
AHD substituta proveniente AMS	12 (17,9)	Tipo III
AHD acessória proveniente AMS + AHE acessória proveniente AGE	6 (9,0)	Tipo VII
AHD acessória proveniente AMS	3 (4,5)	Tipo VI
AHE substituta proveniente AGD	2 (3,0)	NI
AHC substituta proveniente AMS	1 (1,5)	Tipo IX
AHC substituta proveniente AMS + AHE acessória proveniente AGE	1 (1,5)	Tipo V + Tipo IX
AGD substituta proveniente AHD	1 (1,5)	NI
Tronco hepatomesentérico	1 (1,5)	NI
AHE substituta proveniente TC	1 (1,5)	NI
AHE acessória proveniente TC	1 (1,5)	NI
AHC substituta proveniente AGE	1 (1,5)	NI
AHD proveniente AMS + AHE proveniente Ao	1 (1,5)	NI
AHD substituta proveniente AMS + AHE substituta proveniente TC	1 (1,5)	NI
AHD substituta proveniente AMS + AGD substituta proveniente AHE	1 (1,5)	NI
AHE acessória proveniente Ao	1 (1,5)	NI

AGD, artéria gastroduodenal; AGE, artéria gástrica esquerda; AHC, artéria hepática comum; AHD, artéria hepática direita; AHE, artéria hepática esquerda; AMS, artéria mesentérica superior; Ao, artéria aorta; NI, variação anatômica não incluída na classificação de Michels; TC, tronco celíaco.

Em 43,3% das variações identificadas, houve necessidade de reconstrução arterial na banca. O tipo de reconstrução mais frequente foi a anastomose da AHD à AGD (20,9%), verificada nas variações anatómicas que incluíam uma AHD substituta ou acessória com origem na AMS. Os tipos de reconstrução realizados e respectivas frequências podem ser consultados no Apêndice A-Tabela 7.

Verificou-se a existência de associação entre o tipo de variação anatómica identificada e a necessidade de reconstrução arterial ($p < 0,001$). Nos tipos III, VI e VII da classificação de Michels foi mais frequente a reconstrução da AH na banca, enquanto que os tipos II e V não necessitaram de reconstrução na maioria dos casos (Apêndice B-Tabela 1).

Discussão e Conclusão

As EB são uma importante complicação no pós-transplante hepático, contribuindo para uma morbimortalidade acrescida. A sua etiologia multifatorial tem sido objeto de vários estudos^{3,6-8}, visando uma melhor compreensão dos mecanismos e o desenvolvimento de estratégias para reduzir a sua incidência.

Na pesquisa bibliográfica realizada, não foram encontrados estudos que relacionassem a reconstrução da AH na banca com o desenvolvimento de EB após transplante hepático.

Neste estudo, o GCO apresentou uma incidência total de estenoses de 34,1%, com 21,2% de EA e 12,9% de ENA, valores sobreponíveis às incidências de EB descritas na literatura^{2,6} e ligeiramente inferiores aos documentados num estudo prévio de 2017 na UTHPA do CHUC⁵, que englobou doentes com e sem reconstrução da AH na banca. Em contraste com estas incidências, no GCA verificou-se uma incidência total de 68,2% de EB, com 40,9% de EA e 27,3% de ENA. Esta diferença estatisticamente significativa ($p=0,018$) sugere que a reconstrução arterial aumenta a probabilidade de desenvolvimento de EB, sobretudo de EA. Alguns autores sugerem que a isquémia também pode contribuir significativamente para o desenvolvimento de EA, embora este efeito seja mais acentuado nas ENA.¹⁷ Segundo outros autores, EA que surgem mais de 3 meses após o transplante devem-se habitualmente a processos fibróticos desencadeados por isquémia da VB.²

Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre GCA e GCO no que diz respeito à idade e género do dador e recetor. Estas variáveis foram analisadas, considerando que a literatura aponta a idade avançada do recetor¹⁹ e dador (superior a 50 anos)¹¹ como fatores de risco para o desenvolvimento de EB, uma vez que a suscetibilidade do enxerto a lesões I/R é proporcional à idade.⁸ O género feminino do dador é também descrito como fator de risco para o desenvolvimento de EA.¹⁹

Neste estudo não foi encontrada diferença nos valores do *score* MELD entre os dois grupos, ambos com mediana de 16. Não há uniformidade na literatura relativamente a este facto. Segundo alguns autores o *score* MELD não influenciou o desenvolvimento de EB²⁰; no entanto uma revisão sistemática estabeleceu associação entre *score* MELD superior a 25 e uma maior incidência de CB.²¹

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na histologia do enxerto entre GCA e GCO quanto ao grau de esteatose, de lesão I/R e de hemossiderose.

Um estudo prévio realizado na UTHPA do CHUC revelou uma maior frequência de esteatose hepática em doentes que desenvolveram EB⁵, e graus de esteatose macrovacuolar superiores a 25% foram descritos como fator de risco para lesões biliares do tipo isquêmico, devido ao compromisso da microcirculação hepática pela acumulação lipídica nos hepatócitos.²² A lesão I/R, que pode ocorrer em múltiplas etapas da transplantação, foi associada em vários estudos a uma incidência superior de ENA após transplante, relacionada com a maior suscetibilidade dos colangiócitos a fenómenos isquêmicos.^{7,23} A hemossiderose hepática foi ainda sugerida como fator de risco para EB em estudos previamente realizados nesta unidade^{4,5}, não se encontrando esta relação descrita na bibliografia revista, pelo que seria uma temática relevante a abordar em estudos futuros.

Este estudo identificou uma associação clara entre a reconstrução da AH na banca e a ocorrência de trombose intraoperatória desta artéria ($p=0,042$). Em todos os casos, a artéria foi repermeabilizada no intraoperatório e foi administrado ácido acetilsalicílico ou alteplase. No GCA, dos cinco casos de trombose intraoperatória da AH, quatro (80%) desenvolveram complicações pós-transplante hepático: um dos casos desenvolveu EA, um desenvolveu trombose da AH e ENA, um desenvolveu estenose da AH e outro desenvolveu ENA. No GCO, dos quatro casos de trombose intraoperatória da AH, apenas um (25%) desenvolveu complicações pós-transplante hepático: estenose da AH e ENA. Como o número de casos de trombose intraoperatória da AH foi reduzido nesta série, sugere-se a realização estudos adicionais para verificar se esta complicação se associa ou não a taxas superiores de CB e CA no pós-transplante.

Verificou-se um prolongamento de todos os tempos de isquémia no GCA relativamente ao GCO, com diferença estatisticamente significativa em relação ao TTI ($p=0,046$) e com TIF a tender para a significância estatística ($p =0,072$). Verificou-se uma diferença de 19 minutos na mediana do TIF entre GCA e GCO que provavelmente corresponderá ao tempo da reconstrução arterial na banca. Esta diferença pode ter contribuído para a incidência superior de EB no grupo submetido a reconstrução arterial. Vários estudos referem tempos de isquémia prolongados como fatores de risco para o desenvolvimento de EB, sendo o TIQ o que mais se associa a lesão biliar e ao desenvolvimento de EB na UTHPA^{5,23}.

Foi analisado o *status* CMV pós-transplante, que neste estudo não mostrou diferenças estatisticamente significativas entre GCA e GCO. A literatura descreve a primoinfeção como mais deletéria para o enxerto do que a reativação de uma infeção pré-existente.^{2,7} A infeção por CMV pode originar fenómenos de vasculite com formação de

microtrombos no plexo vascular peribiliar, comprometendo a irrigação das VB, com consequente lesão de colangiócitos.⁸

As variações anatómicas da AH são frequentes entre a população geral (20-50%)^{9,10} e, quando identificadas em enxertos, podem levar à necessidade de reconstrução da AH na banca, previamente ao implante. A incidência de variações da AH nesta série foi de 22,4%, valor concordante com as incidências descritas em transplantes hepáticos na literatura (10-30%)¹⁰. Recorreu-se à classificação de Michels¹⁶ neste estudo por ser a mais utilizada por diversos autores e por ser mais completa, na medida em que distingue artérias substitutas de acessórias, o que é relevante do ponto de vista cirúrgico.²⁴

No presente estudo, a necessidade de reconstrução arterial demonstrou estar dependente da anatomia da AH do enxerto ($p < 0,001$), tendo sido realizada em 43,3% das variações anatómicas identificadas.

A análise das variações anatómicas da AH entre os dadores apontou o tipo de variação como possível indicador da necessidade de reconstrução arterial na banca ($p < 0,001$), sendo que os tipos III, VI e VII da classificação de Michels necessitaram de reconstrução na banca na maioria dos casos. Nesta série, o tipo encontrado com maior frequência foi o V (em 26,9% das variações identificadas e em 6% do total de enxertos), no entanto Michels descreveu o tipo III como o mais frequente (11%), seguido dos tipos II (10%) e V (8%).²⁵ Numa revisão sistemática que analisou 19013 doentes o tipo III também foi a variante identificada com maior frequência (3,7%).²⁴

No GCO, as variações anatómicas identificadas que não necessitaram de reconstrução foram principalmente dos tipos II e V (AHE substituta ou acessória proveniente da AGE). Nestes casos a anastomose arterial foi realizada ao TC do enxerto, o que é possível quando a AH do recetor é de grande calibre.

Algumas das variações anatómicas da AH identificadas que não se enquadravam na classificação de Michels²⁵ também foram descritas em outras séries^{16,26}, nomeadamente: AGD proveniente da AHD; AHC com origem na AGE; tronco hepatomesentérico; AHD ramo da AMS e AHE ramo da aorta; AHE substituta ou acessória com origem no TC.

O índice de resistência da AH ao 5º dia pós-operatório apresentou valores baixos (inferiores a 0,55) com maior frequência no GCA do que no GCO ($p = 0,015$), o que pode refletir uma maior dificuldade e heterogeneidade do fluxo ao longo da AH. As artérias reconstruídas na banca são habitualmente mais longas, podendo descrever trajetos tortuosos e diferentes da artéria nativa. Este facto pode originar alterações do fluxo em

diferentes pontos críticos da artéria, que podem resultar na deficiente perfusão arterial do enxerto.

As CA foram mais frequentes no GCA do que no GCO, com valor estatisticamente significativo ($p=0,015$), o que poderá ser explicado por IR anormalmente baixos da AH e pela maior frequência de trombose intraoperatória da AH no GCA. É importante salientar que, nesta série, as CA mais graves (estenose e trombose da AH) ocorreram maioritariamente no GCA. Na literatura, as complicações vasculares foram consideradas fator de risco para CB.²⁷

A necessidade de retransplante foi também superior no GCA ($p<0,001$). A taxa de retransplante neste grupo foi de 31,8%, maioritariamente por causas não biliares, em contraste como 1,2% de retransplantes no GCO. Esta taxa elevada nos casos submetidos a reconstrução arterial é preocupante pelo acréscimo de morbimortalidade destes doentes e pela necessidade de uma utilização adicional de órgãos.

Como limitações deste estudo, salienta-se o facto de se tratar de um estudo retrospectivo, o que pode determinar com maior probabilidade a ocorrência de erros relacionados com a disponibilidade de dados e ainda o facto da amostra de GCA apresentar uma dimensão reduzida. Deste modo, propõe-se a continuidade do registo e análise dos casos submetidos a reconstrução arterial na banca neste centro para obter uma série de maior dimensão que possa corroborar os resultados deste estudo.

Em resumo, no grupo submetido a reconstrução arterial na banca, verificou-se uma incidência superior trombose intraoperatória da AH, maior frequência de alterações no ecoDoppler nos primeiros dias pós-transplante traduzidas por IR da AH mais baixos, maior incidência de CB e CA após transplante e ainda uma taxa de retransplante mais elevada.

Com este estudo é possível hipotetizar que a reconstrução arterial na banca se associa a uma limitação do fluxo na AH após o transplante, comprometendo a irrigação adequada das VB do enxerto, o que poderá contribuir para uma incidência superior de EB. A identificação de valores de IR da AH baixos poderá indicar maior risco de complicações, justificando um *follow-up* mais apertado e uma intervenção mais precoce nestes doentes.

Tendo em conta os resultados deste estudo, há que pensar em estratégias para reduzir a incidência de EB nos doentes submetidos a reconstrução arterial do enxerto hepático. Pode-se sugerir que, em vez de reconstrução na banca, sejam realizadas no recetor duas anastomoses arteriais em separado, sempre que a anatomia arterial do recetor o permita. No entanto, há que ter em conta que esta alternativa contribuirá para o prolongamento do TIQ2, o maior responsável pela ocorrência de lesão biliar²³. A solução

poderá passar pela realização das anastomoses arteriais previamente à da veia porta, com reperfusão arterial prévia à venosa ou em simultâneo, de modo a proteger a VB do efeito deletério da isquémia quente.⁷

Por último, sugere-se que para a determinação da necessidade de efetuar reconstrução arterial na banca se realize a angiografia do enxerto em algumas situações, de modo a evitar reconstruções desnecessárias. Neste centro a angiografia do enxerto é utilizada em alguns casos, por exemplo, na distinção entre uma artéria substituta ou acessória. Estudos adicionais e prospetivos são importantes para compreender se a realização da angiografia por rotina terá impacto na redução de EB pós-transplante.

Concluindo, este trabalho permitiu a identificação de um fator que explique a elevada taxa de EB na UTHPA do CHUC.

Agradecimentos

À minha orientadora, Dr^a Dulce Diogo, por ter sugerido o tema deste estudo que me motivou desde o início, pela disponibilidade constante, competência e orientação fundamental ao longo de todo o trabalho.

À minha coorientadora, Professora Doutora Bárbara Oliveiros, pela disponibilidade, incentivo e orientação estatística decisiva para a realização deste estudo.

Ao meu colega, Pedro Manuel Nolasco Pinto, pela disponibilização de informação do seu trabalho, essencial para tornar este estudo mais completo.

Aos doentes transplantados na UTHPA do CHUC, sem os quais a realização deste trabalho não teria sido possível.

Aos meus pais, pelo apoio constante.

A todos os familiares, amigos e colegas que me incentivaram neste percurso.

Referências Bibliográficas

1. European Liver Transplant Registry. Evolution of LTs in Europe – Patient and Graft Survival [documento na internet]. European Liver and Intestine Transplant Association; 2015. Disponível em: <http://www.eltr.org/Evolution-of-LTs-in-Europe.html>
2. Larghi A, Tringali A, Rimbasi M, Barbaro F, Perri V, Rizzatti G, et al. Endoscopic Management of Benign Biliary Strictures After Liver Transplantation. *Liver Transpl.* 2019;25(2):323-35.
3. Coelho JCU, Leite LO, Molena A, Freitas AC, Matias JEF. Biliary complications after liver transplantation. *Arq Bras Cir Dig.* 2017;30(2):127-31.
4. Pacheco CVB, Cortes DHSD, Oliveira RPCM. Influência do dador e da isquemia na histologia da via biliar do enxerto em transplantação hepática. [dissertação]. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; 2018.
5. Leite DC, Cortes DHSD, Furtado ES-B. Estenoses Biliares Anastomóticas e Não Anastomóticas Pós-Transplante Hepático: Análise de Fatores Etiológicos. [dissertação]. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; 2017.
6. Gastaca M. Biliary Complications after Orthotopic Liver Transplantation: A Review of Incidence and Risk Factors. *Transplant Proc.* 2012;44(6):1545-9.
7. de Vries Y, von Meijenfildt FA, Porte RJ. Post-transplant cholangiopathy: Classification, pathogenesis, and preventive strategies. *Biochim Biophys Acta.* 2018;1864:1507-15.
8. Mourad MM, Algarni A, Lioussis C, Bramhall SR. Aetiology and risk factors of ischaemic cholangiopathy after liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2014;20(20):6159-69.
9. Andraus W, Haddad LB, Ducatti L, Martino RB, Santos VR, D'Albuquerque LA. Artery reconstruction in liver transplantation: the best reconstruction of right hepatic artery variation. *Arq Bras Cir Dig.* 2013;26(1):62-5.
10. Pérez-Saborido B, Pacheco-Sánchez D, Rebollo AB, Fuentes PP, Díaz EA, Rodríguez FL, et al. Incidence of Hepatic Artery Variations in Liver Transplantation: Does It Really Influence Short- and Long-Term Results? *Transplant Proc.* 2012;44(9):2606-8.

11. Chang JH, Lee I, Choi MG, Han SW. Current diagnosis and treatment of benign biliary strictures after living donor liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2016;22(4):1593-606.
12. MDCalc. MELD Score (Original, Pre-2016, Model for End-Stage Liver Disease) [ferramenta de cálculo na Internet]. Disponível em: <https://www.mdcalc.com/meld-score-original-pre-2016-model-end-stage-liver-disease>.
13. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and Validation of a Histological Scoring System for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology.* 2005;41(6):1313-21.
14. Ali JM, Davies SE, Brais RJ, Randle LV, Klinck JR, Allison ME, et al. Analysis of Ischemia/Reperfusion Injury in Time-Zero Biopsies Predicts Liver Allograft Outcomes. *Liver Transpl.* 2015;21(4):487-99.
15. Deugnier Y, Turlin B. Pathology of hepatic iron overload. *Semin Liver Dis.* 2011;31(3):260-71.
16. Fonseca-Neto OCLD, Lima HCS, Rabelo P, Melo PSV, Amorim AG, Lacerda CM. Anatomic variations of hepatic artery: a study in 479 liver transplantations. *Arq Bras Cir Dig.* 2017;30(1):35-37.
17. Rao HB, Prakash A, Sudhindran S, Venu RP. Biliary strictures complicating living donor liver transplantation: Problems, novel insights and solutions. *World J Gastroenterol.* 2018;24(19):2061-72.
18. Sanyal R, Zarzour JG, Ganeshan DM, Bhargava P, Lall CG, Little MD. Postoperative Doppler evaluation of liver transplants. *Indian J Radiol Imaging.* 2014;24(4):360-6.
19. Villa NA, Harrison ME. Management of Biliary Strictures After Liver Transplantation. *Gastroenterol Hepatol.* 2015;11(5):316-28.
20. Kohli DR, Harrison ME, Adike AO, Kurdi B, Fukami N, Faigel DO, et al. Predictors of Biliary Strictures After Liver Transplantation Among Recipients of DCD (Donation After Cardiac Death) Grafts. *Dig Dis Sci.* 2019.

21. Nemes B, Gámán G, Doros A. Biliary complications after liver transplantation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9(4):447-66.
22. Frongillo F, Lirosi MC, Sganga G, Grossi U, Nure E, Avolio AW, et al. Graft Steatosis as a Risk Factor of Ischemic-Type Biliary Lesions in Liver Transplantation. *Transplant Proc*. 2014;46(7):2293-4.
23. Diogo D, Pacheco C, Oliveira R, Martins R, Cipriano M, Tralhão JG, et al. The influence of ischemia time in injury of deep peribiliary glands of the bile ducts graft: a prospective study. *Transplant Proc*. 2019.
24. Noussios G, Dimitriou I, Chatzis I, Katsourakis A. The Main Anatomic Variations of the Hepatic Artery and Their Importance in Surgical Practice: Review of the Literature. *J Clin Med Res*. 2017;9(4):248-52.
25. Michels NA. Newer anatomy of the liver and its variant blood supply and collateral circulation. *Am J Surg*. 1966;112:337-47.
26. Koçer IB, Yörük MD, Bilge O. Arterial sources of the liver: two different variations with a brief review. *Glob Surg*. 2018;4(1):1-3.
27. Freitas ACT, Coelho JCU, Parolin MB, Matias JEF, Neto CZ, Gonçalves CG. Fatores de risco e conduta nas complicações do trato biliar no transplante hepático. *Rev Col Bras Cir*. 2000;27(6):359-65.

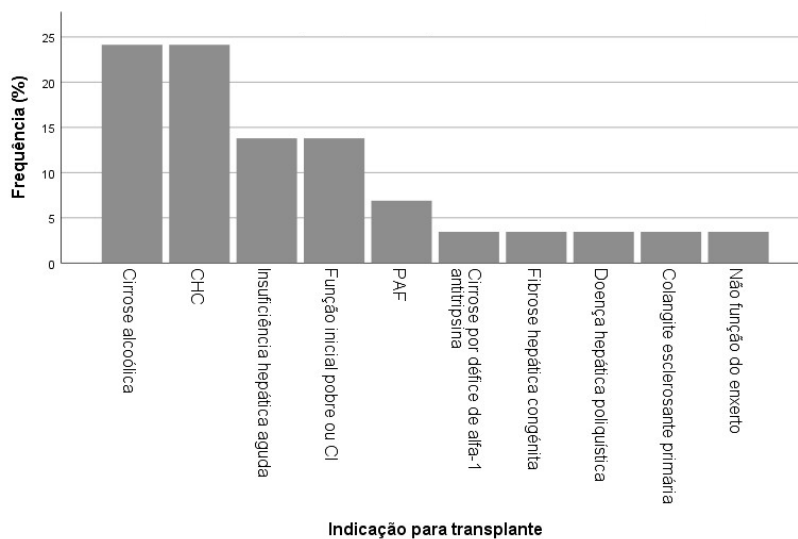
Apêndice A – Estatística descritiva da amostra

Caracterização do recetor e dador

Tabela 1. Frequência relativa do grupo sanguíneo dos recetores no GCA e GCO

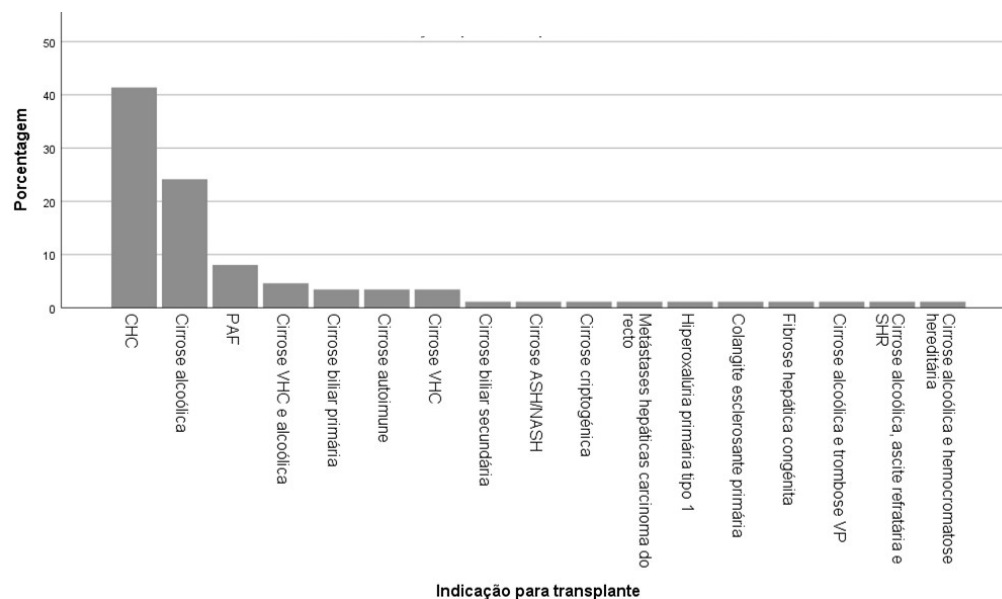
		Controlos (n=87)		Casos (n=29)	
		Rh +	Rh -	Rh +	Rh -
Grupo AB0	0	26,4% (n=23)	5,8% (n=5)	27,6% (n=8)	6,9% (n=2)
	A	49,4% (n=43)	5,8% (n=5)	58,6% (n=17)	-
	B	3,4% (n=3)	3,4% (n=3)	6,9% (n=2)	-
	AB	5,8% (n=5)	-	-	-

Gráfico 1. Frequência relativa das indicações para transplante no GCA



CHC, carcinoma hepatocelular; CI, colangiopatia isquémica; PAF, polineuropatia amiloidótica familiar.

Gráfico 2. Frequência relativa das indicações para transplante no GCO



ASH/NASH, esteato-hepatite alcoólica/não alcoólica; CHC, carcinoma hepatocelular; PAF, polineuropatia amiloidótica familiar; SHR, síndrome hepato-renal; VHC, vírus da hepatite C; VP, veia porta.

Tabela 2. Frequência relativa do grupo sanguíneo dos dadores em GCO e GCA

		Controlos (n=83)		Casos (n=28)	
		Rh +	Rh -	Rh +	Rh -
Grupo AB0	0	32,5% (n=27)	6,0% (n=5)	39,3% (n=11)	3,6% (n=1)
	A	42,2% (n=35)	12,1% (n=10)	42,8% (n=12)	7,1% (n=2)
	B	3,6% (n=3)	2,4% (n=2)	3,6% (n=1)	3,6% (n=1)
	AB	1,2% (n=1)	-	-	-

Tabela 3. Frequência relativa das causas de morte dos dadores em GCO e GCA

	Controlos (n=86)	Casos (n=29)
AVC	65,1% (n=56)	58,6% (n=17)
TCE	20,9% (n=18)	20,7% (n=6)
HSA	4,7% (n=4)	13,8% (n=4)
Tumor cerebral	1,2% (n=1)	3,4% (n=1)
Enfarte TC	-	3,4% (n=1)
Encefalopatia anóxica	3,5% (n=3)	-
TEP	1,2% (n=1)	-
Mal epilético	1,2% (n=1)	-
Hematoma subdural	1,2% (n=1)	-
HIC	1,2% (n=1)	-

AVC, acidente vascular cerebral; HIC, hipertensão intracraniana; HSA, hemorragia subaracnoideia; TC, tronco cerebral; TCE, traumatismo crânio-encefálico; TEP, tromboembolismo pulmonar.

Complicações pós-transplante

Tabela 4. Frequência relativa das intervenções terapêuticas nas estenoses biliares

	Controlos (n=27)	Casos (n=15)
Sem intervenção	3,7% (n=1)	26,7% (n=4)
Dilatação pneumática CPRE	-	6,7% (n=1)
Dilatação pneumática + prótese CPRE	29,7% (n=8)	26,7% (n=4)
Dilatação mecânica + prótese CPRE	7,4% (n=2)	6,7% (n=1)
Dilatação pneumática CPT	18,5% (n=5)	-
Drenagem biliar externa CPRE	3,7% (n=1)	-
Drenagem biliar externa CPT	7,4% (n=2)	6,7% (n=1)
Ressecção cirúrgica	25,9% (n=7)	13,3% (n=2)
Retransplante	3,7% (n=1)	13,3% (n=2)

CPRE, colangiopancreatografia retrógrada endoscópica; CPT, colangiografia percutânea transhepática.

Tabela 5. Frequência relativa das complicações arteriais pós-transplante entre GCO e GCA

	Controlos (n=85)	Casos (n=22)
S/C	95,3% (n=81)	77,3% (n=17)
Estenose AH	1,2% (n=1)	13,6% (n=3)
Trombose AH	-	4,5% (n=1)
<i>Kinking</i> AH	1,2% (n=1)	4,5% (n=1)
SAE	1,2% (n=1)	-
Pseudoaneurisma AH	1,2% (n=1)	-

AH, artéria hepática; S/C, sem complicação arterial; SAE, síndrome da artéria esplénica.

Tabela 6. Frequência relativa das intervenções terapêuticas realizadas nas complicações arteriais

	Controlos (n=4)	Casos (n=5)
Sem intervenção	25% (n=1)	40% (n=2)
Laqueação AE	25% (n=1)	-
Embolização AE	25% (n=1)	-
<i>Stent</i> AH	25% (n=1)	-
Angioplastia com balão	-	20% (n=1)
Retransplante	-	40% (n=2)

AE, artéria esplénica; AH, artéria hepática.

Variações anatómicas da AH nos enxertos

Tabela 7. Tipos de reconstrução arterial na banca nos enxertos com variação anatômica da artéria hepática

Tipo de reconstrução	Frequências
Sem reconstrução arterial	56,7% (n=38)
AHD – AGD	20,9% (n=14)
AHD – AE	4,5% (n=3)
AHE – AGD	4,5% (n=3)
AHE – AGE	3,0% (n=2)
AHD – AP	1,5% (n=1)
AHE – AHC	1,5% (n=1)
AHC – AGD	1,5% (n=1)
AGE – AGD	1,5% (n=1)
AMS – TC	1,5% (n=1)
AHD - AGD e AHE – AE	1,5% (n=1)
AHE - AE e AHC – AGE	1,5% (n=1)

AE, artéria esplênica; AGD, artéria gastroduodenal; AGE, artéria gástrica esquerda; AHC, artéria hepática comum; AHD, artéria hepática direita; AHE, artéria hepática esquerda; AMS, artéria mesentérica superior; AP, artéria pilórica; TC, tronco celíaco.

Apêndice B – Estatística inferencial da amostra de variações anatómicas da artéria hepática

Tabela 1. Comparação do tipo de variação anatómica da artéria hepática com a necessidade de reconstrução arterial na banca

		Com reconstrução (n=29)	Sem reconstrução (n=38)	<i>p-value</i>
Classificação de Michels	Tipo II	6,9% (n=2)	34,3% (n=13)	<0,001¹
	Tipo III	37,9% (n=11)	2,6% (n=1)	
	Tipo V	6,9% (n=2)	42,1% (n=16)	
	Tipo VI	6,9% (n=2)	2,6% (n=1)	
	Tipo VII	17,2% (n=5)	2,6% (n=1)	
	Tipo IX	-	2,6% (n=1)	
	Tipo V + Tipo IX	3,5% (n=1)	-	
	N/I	20,7% (n=6)	13,2% (n=5)	

N/I, variação anatómica não incluída na classificação de Michels

¹Teste exato de Fisher.

Apêndice C – Critérios de classificação histológica da biópsia pós-reperfusão

Tabela 1. Critérios de classificação histológica da biópsia pós-reperfusão do enxerto

	Esteatose macrovacular¹	Lesão de isquemia/reperfusão²	Hemossiderose³
0	0%	Ausente	0%
1	<5%	Mínima – discreto infiltrado neutrofílico nos sinusóides com integridade dos hepatócitos	<5%
2	5-33%	Ligeira – perda ocasional da integridade da membrana basal do hepatócito ou corpos acidófilos com infiltrado neutrofílico discreto dos sinusóides	5-30%
3	34-66%	Moderada – >5 neutrófilos com ou sem necrose ou lesão de hepatócitos	31-60%
4	>66%	Severa – lesão de hepatócitos associada a infiltrado neutrofílico mais exuberante	>60%

¹Segundo Kleiner DE et al; ²Segundo Ali JM et al; ³Segundo Deugnier Y e Turlin B.