



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS CIRÚRGICAS

LUÍS EDUARDO VERAS PINTO

**FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À TROMBOSE DE ARTÉRIA HEPÁTICA:
ANÁLISE DE 1050 TRANSPLANTES DE FÍGADO**

FORTALEZA

2018

LUÍS EDUARDO VERAS PINTO

**FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À TROMBOSE DE ARTÉRIA HEPÁTICA:
ANÁLISE DE 1050 TRANSPLANTES DE FÍGADO**

Dissertação de mestrado submetida à coordenação do programa de Pós-Graduação em Ciências Cirúrgicas, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Cirurgia.

Orientador: Prof. Dr. José Huygens Parente Garcia.

FORTALEZA

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

V584f Veras Pinto, Luis Eduardo.

Fatores de Risco associados à trombose de artéria hepática: análise de 1050 transplantes de fígado / Luis Eduardo Veras Pinto. – 2018.
60 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Cirurgia, Fortaleza, 2018.
Orientação: Prof. Dr. José Huygens Parente Garcia.
Coorientação: Prof. Dr. Gustavo Rêgo Coelho.

1. Transplante de fígado. 2. Trombose. I. Título.

CDD 617

LUÍS EDUARDO VERAS PINTO

**FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À TROMBOSE DE ARTÉRIA HEPÁTICA:
ANÁLISE DE 1050 TRANSPLANTES DE FÍGADO**

Dissertação de mestrado submetida à coordenação do programa de Pós-Graduação em Cirurgia, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Cirurgia.

Aprovada em: ____/____/____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. José Huygens Parente Garcia (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Gustavo Rêgo Coelho
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Marcos Aurélio Pessoa Barros
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

À Deus

Aos meus pais, Edilson e Ana Márcia.

Aos meus irmãos Lia e Paulo Ricardo.

À minha esposa, Gabriella.

Aos meus filhos Luis Gabriel e Maria Eduarda.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Doutor Lusmar Rodrigues Veras, coordenador do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia, por incentivar a pesquisa científica e pela dedicação aos projetos de pesquisa do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

Ao Prof. Doutor José Huygens Parente Garcia, cirurgião e professor titular da Universidade Federal do Ceará, chefe do serviço de Aparelho Digestivo, Transplante Hepático e orientador deste trabalho, exemplo de dedicação e amor ao ensino e à profissão, incansável na arte de curar, mestre na arte de compartilhar o conhecimento.

Aos médicos da equipe de transplante de fígado do Hospital Universitário Walter Cantídio, principalmente os cirurgiões, pelos ensinamentos e pela contribuição ao trabalho e à minha vida profissional: João Batista Marinho Vasconcelos, Paulo Everton Garcia Costa, Gustavo Rêgo Coelho, Marcos Aurélio Pessoa Barros, Denissa Ferreira Gomes de Mesquita e Amaury de Castro e Silva Filho.

A todos os profissionais envolvidos com o transplante hepático no Hospital Universitário Walter Cantídio, que me ajudaram na coleta dos dados, em especial a residente e colega Madalena Coutinho, aos enfermeiros Bartolomeu Neto, Maria José e Clébia Azevedo, e aos acadêmicos da liga de transplante de fígado pela incansável tarefa de preencher o banco de dados.

À Profa. Doutora Maria do Socorro de Sousa Cartágenes, Farmacêutica da Universidade Federal do Maranhão, pela sua competência e dedicação, auxiliando na análise dos dados estatísticos.

“O verdadeiro cirurgião nunca é destemido. Ele teme pelos seus pacientes, teme pelos seus resultados, pelos seus próprios erros, mas nunca teme por si mesmo.”

Samuel J. Mixter (1880–1958)

RESUMO

A trombose de artéria hepática (TAH) é causa importante de perda do enxerto, e complicações biliares isquêmicas. Sua incidência varia de 2 a 9% em adultos, com uma mortalidade em torno de 55%. Os fatores de risco para TAH, tem sido relacionado a aspectos técnicos da anastomose arterial e fatores não cirúrgicos. O objetivo deste estudo foi avaliar os fatores de risco para desenvolvimento de TAH. A amostra se constituiu de 1050 casos de transplantes hepáticos realizados no Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará realizados de maio de 2002 a dezembro de 2014. Foi realizado um estudo retrospectivo e transversal, e as variáveis estudadas no doador foram: idade, grau de esteatose, causa da morte e grupo sanguíneo; no receptor as variáveis foram: idade, sexo, MELD, CHILD, tempo de isquemia quente (TIQ), tempo de isquemia fria (TIF), etiologia da doença hepática e técnica usada na anastomose. A análise univariada indicou que as variáveis relacionadas com trombose de artéria hepática são: o MELD calculado ($p = 0,04$) e o TIQ ($p = 0,005$). Na análise multivariada, idade do receptor ≥ 42 anos, (OR = 4,96; IC 95%, 2,26-10,93; $p = 0,001$), MELD calculado $\geq 14,5$ (OR = 2,35; IC 95%, 1,07-5,18; $p = 0,034$) e TIQ ≥ 35 minutos (OR = 3,85; IC 95%, 1,43-10,38; $p = 0,008$) são fatores de risco independentes para TAH. No teste de razão de prevalência para análise da variável anastomose, observou-se que anastomose em sutura contínua tem 263% mais trombose, quando comparados com sutura em pontos separados ($p = 0,018$). Conclui-se que idade > 42 anos, TIQ ≥ 35 minutos e MELD calculado > 14 são fatores de risco pra TAH. A anastomose em sutura contínua aumenta risco de TAH quando comparada a anastomose em pontos separados.

Palavras-chave: Trombose de artéria hepática. Fatores de risco. Transplante de fígado.

ABSTRACT

Hepatic artery thrombosis (HAT) is an important cause of graft loss and ischemic biliary complications. Its incidence ranges from 2 to 9% in adults, with a mortality rate of up to 55%. The risk factors related to HAT have been related to technical aspects of arterial anastomosis and non-surgical factors. The objective of this study was to evaluate the risk factors for the development of TAH. The sample consisted of 1050 cases of liver transplant performed at the Walter Cantídio University Hospital of the Federal University of Ceará from May 2002 to December 2014. A retrospective and cross-sectional study was carried out, and the variables studied in the donor were: age, degree of steatosis, cause of death and blood group; in the recipient, the variables were: age, gender, MELD, CHILD, warm ischemia time (WIT), cold ischemia time (CIT), liver disease etiology and anastomosis technique. Univariate analysis indicated that the variables related to hepatic artery thrombosis are: calculated MELD ($p = 0.04$) and WIT ($p = 0.005$). In the multivariate analysis, age of the recipient ≥ 42 years (OR = 4.96, 95% CI, 2.26-10.93, $p = 0.001$), pure MELD ≥ 14.5 (OR = 2.35, 95% CI, 1.07-5.18, $p = 0.034$) and warm ischemia time ≥ 35 minutes (OR = 3.85, 95% CI, 1.43-10.38, $p = 0.008$) are independent risk factors for TAH. In the prevalence ratio test for analysis of the anastomosis as a variable, it was observed that anastomosis in continuous suture has 263% more chance of thrombosis when compared to interrupted suture ($p = 0.018$). It is concluded that age > 42 years, WIT ≥ 35 minutes and pure MELD > 14 are risk factors for TAH. Anastomosis in continuous suture increases risk of TAH when compared to anastomosis with interrupted suture.

Keywords: Hepatic artery thrombosis. Risk factors. Liver transplant.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 – Quadro com as contra-indicações absolutas e relativas ao transplante de fígado	16
Imagem 1 – Aorta, veia cava e veia mesentérica inferior dissecadas durante captação de órgãos	25
Imagem 2 – Dissecção arterial na cirurgia de banco	26
Imagem 3 – Técnica de <i>piggyback</i> com exposição da veia cava e pinçamento da veia porta	27
Figura 1 – Preparação da anastomose arterial. Passagem das suturas de reparo para anastomose em pontos separados	28
Imagem 4 – Anastomose da artéria hepática (aspecto final)	28
Quadro 2 - Classificação de CHILD-PUGH	30
Figura 2 - Gráfico mostrando o número de trombozes por ano	32
Figura 3 - Gráfico com MELD calculado na análise univariada	36
Figura 4 - Gráfico com TIQ na análise univariada	37
Gráfico 1 - Gráfico mostrando a curva de ROC	39
Gráfico 2 - Frequência de TAH de acordo com a técnica de anastomose arterial	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição de frequência das variáveis classificatórias dos doadores de fígado.....	33
Tabela 2 - Distribuição de frequência das variáveis classificatórias dos receptores de fígado.....	34
Tabela 3 - Distribuição de frequência da variável CHILD-PUGH.....	34
Tabela 4 - Estatística descritiva das variáveis numéricas.....	35
Tabela 5 - Teste T de student independente das variáveis numéricas em relação aos receptores que trombosaram ou não.....	36
Tabela 6 - Teste de Qui-quadrado das variáveis classificatórias em relação aos grupos de receptores que tiveram ou não trombose.....	37
Tabela 7 - Análise da curva ROC da variável dependente trombose em receptores com as variáveis independentes (MELD calculado e ajustado e Tempo de Isquemia Quente).....	38
Tabela 8 - Pontos de cortes (<i>cuttoff</i>) das variáveis independentes.....	39
Tabela 9: Pontos de cortes (<i>cuttoff</i>) das variáveis independentes. (<i>Continuação</i>)	40
Tabela 10 - Regressão logística multivariada da trombose do receptor.....	40
Tabela 11. Teste do qui-quadrado de independência de variáveis classificatórias em relação ao tipo de anastomose	41
Tabela 12. Teste do qui-quadrado de independência de variáveis classificatórias em relação ao tipo de anastomose	42
Tabela 13 - Proporção de trombose em relação a técnica da anastomose.....	43
Tabela 14 - Associação do tipo de anastomose e a trombose nos receptores de transplantes de fígado	43
Tabela 15 - Associação da trombose nos receptores de transplantes de fígado e o óbito.....	44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABTO	Associação Brasileira Transplante Órgãos
CHC	Carcinoma Hepatocelular
DPE	Disfunção primária do enxerto
DRI	Donor Risk Index
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
INR	International Normalized Ratio
MELD	Model of End stage Liver Disease
NFE	Não Função Enxerto
ROC	Receiving Operating Characteristic
SAME	Serviço Arquivo Médico
TH	Transplante Hepático
TAH	Trombose Artéria Hepática
TIF	Tempo Isquemia Fria
TIQ	Tempo Isquemia Quente
UFC	Universidade Federal Ceará
UNOS	United Network for Organ Sharing

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 Transplante hepático	15
1.1.1 <i>Indicações</i>	15
1.1.2 <i>Contra-indicações</i>	16
1.1.3 <i>Complicações Gerais</i>	17
1.1.4 <i>Complicações Vasculares</i>	17
1.2 Trombose de Artéria Hepática	18
1.2.1 <i>Epidemiologia</i>	18
1.2.2 <i>Etiologia e fisiopatologia</i>	18
1.2.3 <i>Apresentação Clínica</i>	19
1.2.4 <i>Diagnóstico</i>	20
1.2.5 <i>Tratamento</i>	20
1.3 Justificativa	21
2 OBJETIVOS	22
2.1 Geral	22
2.2 Específico	22
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS	23
3.1 Amostra	23
3.2 Coleta de Dados	23
3.3 Análise estatística	24
3.4 Transplante hepático	24
3.4.1 <i>Tempo de Isquemia Fria e Tempo de Isquemia Quente</i>	29
3.4.2 <i>Escore MELD</i>	29
3.4.3 <i>Classificação Child-Pugh</i>	30
4 RESULTADOS	31

5 DISCUSSÃO	45
6 CONCLUSÃO	51
REFERÊNCIAS.....	52
ANEXOS	59
Anexo A - Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa	59
Anexo B - Critérios de Milão.....	59
Anexo C - Critérios de Barcelona (BCLC).....	60

1 INTRODUÇÃO

O transplante hepático foi um avanço na hepatologia moderna e se tornou um procedimento difundido em todo o mundo. Atualmente, decorridos mais de 40 anos do primeiro transplante de fígado, são realizados mais de 10 mil transplantes de fígado ao ano no mundo. A sobrevida de pacientes transplantados de fígado no primeiro ano é de 80 a 90% (NHS, UK, 2015). Essa evolução progressiva nos resultados, se deu provavelmente pelo refinamento da técnica cirúrgica, avanços na monitorização e anestesia, novos imunossuppressores e melhor controle das complicações infecciosas. No entanto, o transplante hepático passou por períodos de grandes dificuldades e de incerteza quanto ao seu papel curativo.

O transplante de fígado foi inicialmente descrito em 1955, proposto por Welch, através de um transplante ectópico na cavidade abdominal (WELCH, 1955). Em 1958, Francis Moore descreveu a técnica do transplante ortotópico de fígado em cães, e mais tarde publicaria a sua experiência de 30 casos de transplantes caninos (MOORE *et al.*, 1959).

Em 1963, o cirurgião americano Thomas Starzl, iniciou seus trabalhos com transplante hepático. Em 1º de março de 1963, Starzl e colaboradores realizaram o primeiro transplante em uma criança de 3 anos com atresia de vias biliares, que foi a óbito no intra-operatório por distúrbio de coagulação e hemorragia incontrolável. Os pacientes, inicialmente, recebiam o esquema de imunossupressão proposto para o transplante renal com Azatioprina e corticóides, que obteve resultados desapontadores; no caso dos cinco primeiros transplantes de fígado, nenhum paciente sobreviveu mais que 23 dias (STARZL *et al.*, 1963). Somente em 1967, com base nos estudos de Roy Calne, foi iniciado a utilização do soro anti-linfocitário (CALNE; WILLIAMS, 1968); possibilitou-se então uma série de transplantes com sucesso. O primeiro caso foi de uma paciente com carcinoma hepatocelular avançado que sobreviveu mais de 1 ano com função hepática preservada e foi a óbito por recidiva da doença (STARZL *et al.*, 1968).

O sucesso dos casos iniciais com a melhora da sobrevida inicial, contrastavam com 70% de mortalidade nos maiores serviços do mundo. As complicações infecciosas e a rejeição crônica eram as principais causas de morte precoce e tardia, respectivamente, nos transplantados de fígado (STARZL *et al.*, 1977).

Calne, em 1979, utilizou pela primeira vez a ciclosporina em dois pacientes submetidos a transplante de fígado, iniciando capítulo importante na história do transplante de fígado (CALNE *et al.*, 1979). Em 1983, o *National Institutes of Health*, após avaliar o resultado de 531 casos, aprovou o transplante de fígado como terapia válida para o tratamento de doenças hepáticas terminais.

Uma grande série publicada por Starlz, em 1989, mostrou 1.179 pacientes submetidos a transplante hepático e a sobrevida em 1 e 5 anos foi, respectivamente 73 e 64%, mostrando uma grande evolução com o uso da ciclosporina na sobrevida do enxerto hepático (STARZL *et al.*, 1989).

Em 1990, foi relatado por Todo, os resultados do uso do imunossupressor tacrolimo (TODO *et al.*, 1990). O uso e a experiência com tacrolimo, mostrando sua segurança e bons resultados frente a ciclosporina, levou a uma melhora importante da qualidade de vida e maior sobrevida do enxerto, transformando o tacrolimo como principal imunossupressor no transplante hepático (FUNG *et al.*, 1990).

Em 1968, realizou-se o primeiro transplante de fígado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. O paciente sobreviveu 7 dias, porém desenvolveu infecção e rejeição aguda do enxerto seguido de óbito (BACCHELLA; MACHADO, 2004). Em 1985, foram reiniciados na mesma instituição, os transplantes de fígado com Silvano Raia. Em 1988, Raia *et al.*, realizou o primeiro transplante intervivos do mundo (RAIA; NERY; MIES, 1989).

No dia 18 de maio de 2002, foi realizado por Dr. José Huygens Parente Garcia e equipe, o primeiro transplante hepático do estado do Ceará, no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), na Universidade Federal do Ceará (UFC) (GARCIA *et al.*, 2005). O serviço de transplante hepático do HUWC - UFC se tornou referência nacional, quando nos anos de 2014, 2015 e 2016 se tornou o serviço com maior número transplantes de fígado/ano na América Latina (ABTO, 2017). Atualmente, no início de 2018, o serviço conta com mais de 1.500 transplantes realizados de forma ininterrupta.

A crescente quantidade de receptores e a escassez de doadores em todo o mundo, teve grande benefício quando em julho de 2006, foi introduzido o sistema Model of End-Stage Liver Disease (MELD) no Brasil, que aloca os pacientes em lista de acordo com a gravidade dos receptores, uma vez que o sistema antigo que listava os receptores por ordem cronológica. O sistema MELD, que foi criado nos Estados Unidos em 2002, se baseia em um escore que prediz a gravidade e a

mortalidade relacionadas a doença hepática terminal. Utiliza valores séricos de bilirrubina total, creatinina e o INR (*International Normalized Ratio*). O escore MELD é calculado segundo a fórmula: $\{0,957 \times \log e [\text{creatinina (mg/dL)}] + 0,378 \times \log e [\text{bilirrubina (mg/dL)}] + 1,120 \times \log e (\text{INR}) + 0,643\}$ (KAMATH; KIM, 2007).

A escassez de órgãos leva os grandes centros a transplantar pacientes extremamente enfermos, diminuindo a eficácia e piorando a sobrevivência dos receptores. O uso de estratégias para ampliar o número de transplantes vem sendo utilizadas como o uso de doadores com critérios expandidos e o emprego de máquinas de perfusão que parecem modular a lesão de isquemia-reperfusão (HENRY *et al.*, 2012).

1.1 Transplante hepático

As indicações de transplante hepático atualmente apresentam-se bem estabelecidas no mundo, porém mudaram ao longo dos anos. Essas indicações são divididas de acordo com a causa da doença hepática aguda, insuficiência hepática crônica com cirrose ou doenças metabólicas (SILVA JUNIOR *et al.*, 2002).

1.1.1 Indicações

A avaliação de um paciente para TH é um processo multidisciplinar, que envolve no mínimo um hepatologista, dois cirurgiões, enfermeiro, psicólogo, dois médicos anestesiológicos e assistente social, e frequentemente é necessário uma ou mais consultas com subespecialidades adicionais (REDDY; CIVAN, 2016). As indicações de transplante são: (1) doenças colestáticas como cirrose biliar primária e secundária, colangite esclerosante, atresia biliar e fibrose cística; (2) hepatites crônicas decorrente de infecção por hepatite B, hepatite C, hepatite D, ou hepatite crônica ativa auto-imune, cirrose criptogênica, toxicidade de drogas crônica e/ou toxina; (3) cirrose alcoólica: esses pacientes são considerados para transplante, caso preencham critérios específicos que são, abstinência de álcool durante seis meses, participação de programa para tratamento de alcoolistas e presença de suporte psicológico; (4) doenças metabólicas: como hemocromatose, doença de Wilson, deficiência de alfa-1-antitripsina, doença de armazenamento de glicogênio, tirosinemia e polineuropatia amiloidótica familiar; (5) necrose hepática fulminante

aguda: causada por hepatite viral, toxicidade de medicamentos e/ou outras toxina e doença de Wilson; (6) doenças hepáticas vasculares: síndrome de Budd-Chiari e doença hepática veno-oclusiva; (7) Doenças malignas: são candidatos a transplante pacientes com carcinoma hepatocelular (maior ou igual a 2 cm, que esteja dentro dos critérios de Milão, com diagnóstico baseados nos critérios de Barcelona e sem indicação de ressecção), Colangiocarcinoma em serviços com protocolos definidos (protocolo Mayo-clinic), Hepatoblastoma, Hemangioendotelioma epitelióide e metástase hepática de tumor neuroendócrino; (8) trauma (REDDY; CIVAN, 2016).

1.1.2 Contra-indicações

As contra-indicações ao Transplante hepático são bem estabelecidas e diminuíram com o tempo. Essa diminuição se deu principalmente com o controle das causas infecciosas e neoplásicas, através do controle sistêmico com drogas e protocolos de acompanhamento para avaliar recidiva tumoral (SONG *et al.*, 2014).

Deve-se ter cuidado especial na avaliação cardiovascular, quando o paciente é avaliado para garantir que o paciente tenha uma boa probabilidade de sobreviver ao procedimento cirúrgico, assim com identificar fatores que contraindique o transplante hepático (REDDY; CIVAN, 2016). As contra-indicações absolutas e relativas estão listadas no Quadro 1.

Quadro 1 – Quadro com as contra-indicações absolutas e relativas ao transplante de fígado.

<p>Contra-indicações Absolutas</p>	<p>Doença maligna extra-hepática Doença hepática maligna com invasão macrovascular ou invasão tumoral difusa Infecção ativa Abuso de álcool e/ou substâncias em atividade Comorbidades graves Morte encefálica</p>
<p>Contra-indicações Relativas</p>	<p>Idade avançada Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana Trombose de veia porta Problemas psicossociais</p>

Fonte: adaptado de REDDY, CIVAN, 2016.

1.1.3 Complicações Gerais

No transplante hepático, as complicações se distribuem de maneira diferente baseado no tempo de pós-transplante. O primeiro mês após o transplante é o período de maior risco para o receptor que está sujeito aos fatores anestésicos e cirúrgicos, como complicações técnicas em vias biliares e artéria hepática. Nesse período podem ocorrer também disfunção primária do enxerto (DPE), não função do enxerto (NFE) e grande parte das infecções bacterianas. A rejeição celular aguda tem seu pico de ocorrência nessa fase (PEREIRA, 2006).

Do segundo ao sexto mês, podem ainda ocorrer complicações decorrente da cirurgia e de infecções bacterianas, porém as infecções fúngicas e virais oportunistas começam a ser mais frequentes. Em longo prazo, as principais causas de morbidade de mortalidade vão depender, parcialmente, da indicação do transplante, pela possível recorrência da doença inicial (PEREIRA, 2006).

Existem também os efeitos colaterais causados pelos medicamentos imunossupressores, como hipertensão arterial, diabetes e toxicidade renal e neural que podem levar a complicações cardiovasculares, cerebrovasculares e insuficiência renal. Além do citado, a imunossupressão também pode levar ao aparecimento de novas neoplasias, que não existiam previamente ao transplante, principalmente as linfoproliferativas. As infecções e a rejeição ductopênica ainda podem ser complicações desse período (COELHO *et al.*, 2000).

A frequência e causa dos óbitos difere com o tempo do pós-transplante. A maioria dos óbitos ainda ocorre nos três primeiros meses após o transplante e são geralmente devido à infecção, complicações técnicas do procedimento e não funcionamento primário do enxerto (COELHO; PAROLIN; RÉA NETO, 2001).

1.1.4 Complicações Vasculares

A maioria das complicações vasculares ocorrem durante os primeiros meses após o transplante hepático e geralmente estão relacionadas a imperfeições na anastomose ou anormalidades vasculares iatrogenicamente induzidas, doença aterosclerótica pré-existente, manipulação da árvore vascular, presença de acotovelamentos ou tortuosidades, anormalidades fisiológicas ou metabólicas que predispõem trombose, ou a combinação desses vários fatores. Problemas

vasculares são frequentemente associados também com fatores que aumentam a dificuldade técnica da cirurgia e das anastomoses vasculares como vasos de fino calibre ou variação anatômica, e com anormalidade metabólicas ou fisiológicas que diminuem o fluxo sanguíneo hepático ou promovem coagulação como nos casos de trombofilias ou insuficiência cardíaca. O conjunto desses fatores aumentam o risco de trombose. (GUNSAR *et al.*, 2003).

1.2 Trombose de Artéria Hepática

1.2.1 Epidemiologia

Trombose de Artéria Hepática (TAH) é a mais frequente e mais severa complicação vascular, pois é causa importante de perda do enxerto, disfunção primária do enxerto e complicações biliares isquêmicas. Sua incidência varia de 2 a 9% em adultos (STANGE *et al.*, 2003; ABOU *et al.*, 2001), podendo chegar a 20% em algumas literaturas (BEKKER; PLOEM; DE JONG, 2009; GUNSAR *et al.*, 2003). As taxas de mortalidade, dependendo de fatores como tempo de pós-transplante, sintomas e modalidade terapêutica, variam de 11 a 35% em adultos. No transplante pediátrico essa taxa se encontra em torno de 50% dos casos (SEVMIS *et al.*, 2011).

1.2.2 Etiologia e fisiopatologia

Fatores associados a TAH incluem dissecação da parede da artéria hepática, problemas técnicos na anastomose, estenose não estudada do tronco celíaco, compressão pelo ligamento arqueado mediano, variação anatômica arterial do doador ou receptor, reconstruções complexas na banca e aumento da resistência causada pela rejeição ou lesão de isquemia-reperfusão severa (ABOU *et al.*, 2001). O uso de quimioembolização como tratamento do carcinoma hepatocelular (CHC) pode traumatizar a artéria, resultando em um aumento da inflamação e friabilidade arterial podendo predispor TAH (DUFFY *et al.*, 2009). Houve um aumento da indicação de transplante hepático por CHC, em aproximadamente 20%, e secundariamente leva também a um estado de hipercoagulabilidade. Quanto as causas relacionadas ao doador, a idade ≥ 60 anos é causa importante de TAH precoce, enquanto morte por causa cerebrovascular pode ser fator de risco em TAH tardio (VIVARELLI *et al.*, 2004).

A esteatose hepática do doador não é evidenciada na literatura como causa de complicações vasculares, mas mantém-se como fator de risco importante para complicações biliares (LI *et al*, 2012).

A Ligadura de qualquer ramo da artéria hepática (direita, esquerda ou segmentar) em pacientes não-transplantados é realizada com segurança nos casos de sangramento de origem hepática e raramente resulta em necrose biliar (FELICIANO,1989). Geralmente nesses casos se observa somente uma elevação transitória de enzimas, provavelmente devido a ramos colaterais poupados no ato da ligadura, mantendo o fluxo sanguíneo portal oxigenado. No transplante hepático devido a dissecação do enxerto na captação, são retirados os tecidos gordurosos contendo ramos colaterais impedindo este processo.

O dano causado pela TAH é explicado devido a maior susceptibilidade do parênquima do enxerto e árvore biliar à isquemia; essas alterações são mais graves quando comparadas a no fígado nativo não transplantado. Isso acontece devido à escassez de circulação colateral no enxerto durante os primeiros meses, pois esse tecido é dissecado durante a cirurgia de banco para se obter toda a extensão da artéria hepática livre para anastomose. A artéria hepática do enxerto irriga primariamente os ductos biliares intra e extra-hepáticos, tecidos conectivos hilares e linfonodos, levando no caso de TAH a complicações como “colangiopatia isquêmica” ou “colangite isquêmica” (CAMERON *et al.*, 2005).

1.2.3 Apresentação Clínica

Os sintomas agudos ou crônicos na TAH variam de acordo com o intervalo entre o transplante hepático e a instalação da trombose de artéria hepática. TAH que ocorre em menos de 4 semanas é classificado com precoce e a trombose ocorrida após 4 semanas é classificada com tardia (DRAZAN *et al.*,1996). A manifestação aguda mais dramática é a necrose hepática isquêmica fulminante que ocorre em 1/3 dos casos de pacientes com TAH (SHAKED *et al.*, 1992). O paciente geralmente evolui rapidamente com febre, sepse, alteração do estado mental, hipotensão e coagulopatia. Os outros 1/3 de receptores com TAH apresentam a forma subaguda precoce ou tardia com sintomas progressivos de lesão isquêmica biliar, apresentando leucocitose, elevação de transaminases, colangite e sepse associado a micro ou macro abscessos, evoluindo

progressivamente para necrose biliar intra-hepática (NORTHOVER; TERBLANCHE, 1978). No 1/3 restante de pacientes, a TAH geralmente cursa assintomática, sendo diagnosticada incidentalmente durante avaliação de outras alterações como rejeição celular ou recorrência de doença primária. A TAH assintomática pode evoluir com importante morbidade e mortalidade, se não for tratada (NORTHOVER; TERBLANCHE, 1978).

1.2.4 Diagnóstico

O diagnóstico da TAH é feito utilizando ultrassonografia com doppler como rastreio no pós-operatório ou seletivamente de acordo com protocolo de cada serviço. Após sugerido o diagnóstico de TAH pelo doppler, realiza-se seletivamente um exame mais específico complementar através da angiografia celíaca ou angiotomografia (OH *et al.*, 2001). Uma alternativa para o diagnóstico seria também a ultrassonografia com microbolhas (BERSTAD; BRABRAND; FOSS, 2009).

1.2.5 Tratamento

O tratamento da TAH é eminentemente cirúrgico, com a grande maioria dos pacientes necessitando re-transplante. Os pacientes com TAH notificada em até 15 dias após TH, segundo a portaria número 2.600 de 21 de maio de 2009, são referidos como urgência e recebem MELD ajustado de 40, e após esse período assumem o MELD de 29. Quando os receptores têm sintomas leves, exploração cirúrgica com trombectomia ou reconstrução arterial (revisão da anastomose ou interposição de enxerto de artéria ilíaca) podem ter bons resultados (PINNA *et al.*, 1996; VIVARELLI *et al.*, 2004). Em pacientes assintomáticos, alternativas não-cirúrgicas podem ser tentadas como trombólise intra-arterial, com ou sem angioplastia, ou colocação de *stents*. (REYES-CORONA *et al.*, 2007; BOYVAT *et al.*, 2008; SINGHAL *et al.*, 2010). Apesar de todas essas medidas a taxa de mortalidade varia de 11 a 56% na TAH precoce, com o re-transplante incidindo em mais de 83% (STANGE *et al.*, 2003; OH *et al.*, 2001).

1.3 Justificativa

O transplante hepático é reconhecido mundialmente em vários países como tratamento principal para pacientes com doença hepática terminal. Apesar da variedade de transplantes realizados mundialmente (HASHIKURA *et al.*, 2002), vários aspectos relacionados a esse procedimento ainda estão em estudo, como a trombose de artéria hepática.

Trombose de artéria hepática era considerada uma afecção secundária unicamente a fatores técnicos-cirúrgicos. No entanto, evidências recentes tem mostrado vários fatores não-cirúrgicos como sua causa, dentre eles a idade dos doadores, receptor em estado de hipercoagulabilidade, episódios de rejeição e infecção por citomegalovírus (VAROTTI *et al.*, 2005; LISMAN *et al.*, 2009).

A morbidade e mortalidade por TAH precoce, apesar de extensivamente estudada pela literatura internacional ao associar fatores não-cirúrgicos como possíveis causas de TAH, não tem alterado efetivamente essa incidência. A necessidade de se evitar TAH, causa importante de perda de enxerto, associado à escassez dos mesmos, torna necessário a avaliação da possibilidade de fatores não cirúrgicos influenciando essa estimativa.

Nessa pesquisa pretendemos analisar fatores de risco dos doadores e receptores, cirúrgicos e não-cirúrgicos, associados com trombose de artéria hepática em 1050 transplantes de fígado em um único centro. A identificação dos fatores de risco, podem ajudar a concentrar uma maior atenção nos grupos com maior risco de TAH, melhorando o rastreio ou iniciando terapêuticas profiláticas neste mesmo grupo, levando uma menor mortalidade e morbidade por esta entidade.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Analisar os fatores de risco relacionados a trombose de artéria hepática em 1050 transplantes de fígado realizados em um único centro.

2.2 Específico

- Analisar a técnica cirúrgica da anastomose arterial como fator de risco para trombose de artéria hepática;
- Analisar a mortalidade após re-transplante por trombose de artéria hepática.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foi realizado estudo retrospectivo e transversal, onde foram revisados os prontuários, oriundos do serviço de arquivo médico (SAME) desta instituição de todos os pacientes submetidos a transplante hepático por doador falecido pelo serviço de Transplante de Fígado do Hospital Universitário Walter Cantídio – UFC, no período de maio de 2002 a agosto de 2014, correspondente a realização de 1050 transplantes hepáticos. Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará sob parecer número 2.438.986

3.1 Amostra

Os critérios de inclusão para este estudo foram os 1050 casos consecutivos de transplante hepático realizados no HUWC-UFC. Não foram excluídos pacientes da amostra.

3.2 Coleta de Dados

A coleta foi realizada através da avaliação dos prontuários dos pacientes submetidos ao transplante de fígado e preenchimento uma planilha criada no MICROSOFT EXCEL, onde foi organizada de acordo com as variáveis a serem estudadas. Foram obtidas as informações sobre os dados do doador: nome, idade, sexo, grupo sanguíneo, causa do óbito, grau de esteatose; e os dados do receptor: nome, Idade, sexo, grupo sanguíneo, Etiologia da doença hepática, CHILD, MELD calculado, MELD ajustado, tempo de isquemia quente e tempo de isquemia fria.

Os pacientes que apresentaram trombose de artéria hepática foram identificados na tabela com coloração diferente dos demais. O ponto de corte para diferenciar a técnica da anastomose se deu a partir do transplante de número 105, sendo todos os transplantes antes deste realizados com sutura contínua e após esse número, foram realizados com sutura em pontos separados.

3.3 Análise estatística

Os dados foram avaliados pelo programa IBM SPSS Statistics 20 (2011). Inicialmente, foi aplicado a estatística descritiva, ou seja, gráficos e tabelas de frequência de todas as variáveis do doador e receptor. Depois foi feita a estatística descritiva das variáveis numéricas, ou seja, estimou-se o mínimo, máximo, média e desvio padrão. Em seguida, avaliou-se a diferença de médias dessas mesmas variáveis numéricas através do teste paramétrico T de student independente em relação a presença ou não trombose no grupo dos receptores. Posteriormente, avaliou-se a associação das variáveis classificatórias com relação aos grupos de doadores através do teste de Qui-quadrado de independência. O mesmo foi aplicado em relação ao grupo de receptores (teve ou não trombose). Para avaliar os fatores de risco, utilizou-se como referência o artigo do Projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira (Castro *et al.*, 2008) que estabeleceu os seguintes fatores de risco para os doadores fígado: Idade > 55 anos; nível de esteatose > 30% e tempo de isquemia fria > 12 horas. As demais variáveis numéricas que não se tinha um valor de referência, utilizou-se a análise da Curva ROC (Receiving Operating Characteristic) para o estabelecimento de alguns pontos de corte (*cutoff*) para posteriormente serem usados na análise de regressão logística multivariada. Para se avaliar os fatores de risco em relação as variáveis dependentes (fatores de risco para trombose nos receptores), aplicou-se a regressão logística multivariada. As variáveis dependentes foram transformadas em variáveis binárias (0 = não trombose e 1 = trombose). Foi utilizado o método *backward stepwise conditional*. O nível de significância para se rejeitar a hipótese de nulidade será de 5%, ou seja, considerar-se-á como estatisticamente significativo um valor de $p < 0,05$.

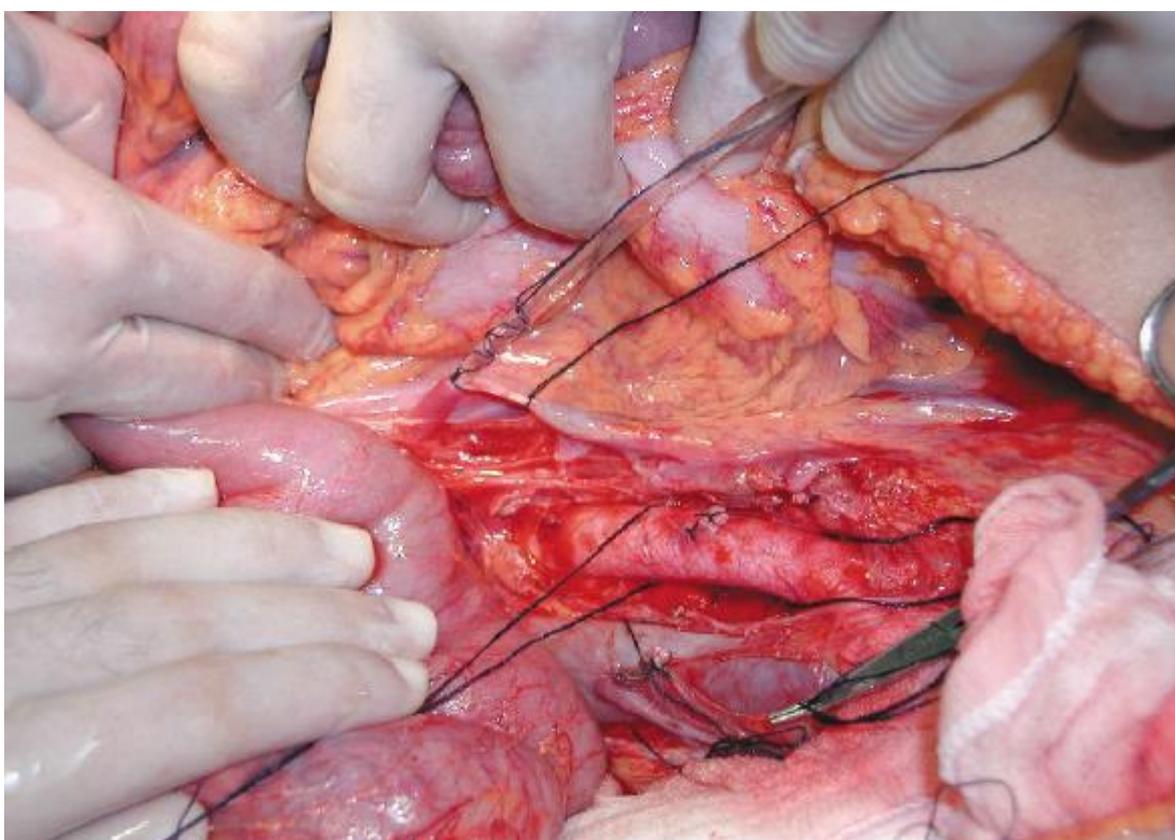
3.4 Transplante hepático

O transplante hepático foi realizado de maneira universalmente aceita, dividido em quatro etapas: cirurgia do doador, cirurgia de banco ou *backtable*, hepatectomia do receptor e implante do enxerto hepático (CALNE; WILLIAMS, 1968).

A cirurgia do doador consistiu na perfusão com solução de preservação a 4°C através da aorta infrarrenal e, simultaneamente, pela veia mesentérica inferior, ao

mesmo tempo em que os órgãos intra-abdominais são exanguinados através da secção da veia cava inferior próximo ao átrio direito. Iniciou-se a isquemia fria, momento também em que o fígado foi mantido em contato com soro fisiológico congelado e picado. Procedeu-se à retirada em bloco do órgão, preservando as estruturas vasculares – artéria hepática, veia porta, veia cava retro-hepática e colédoco.

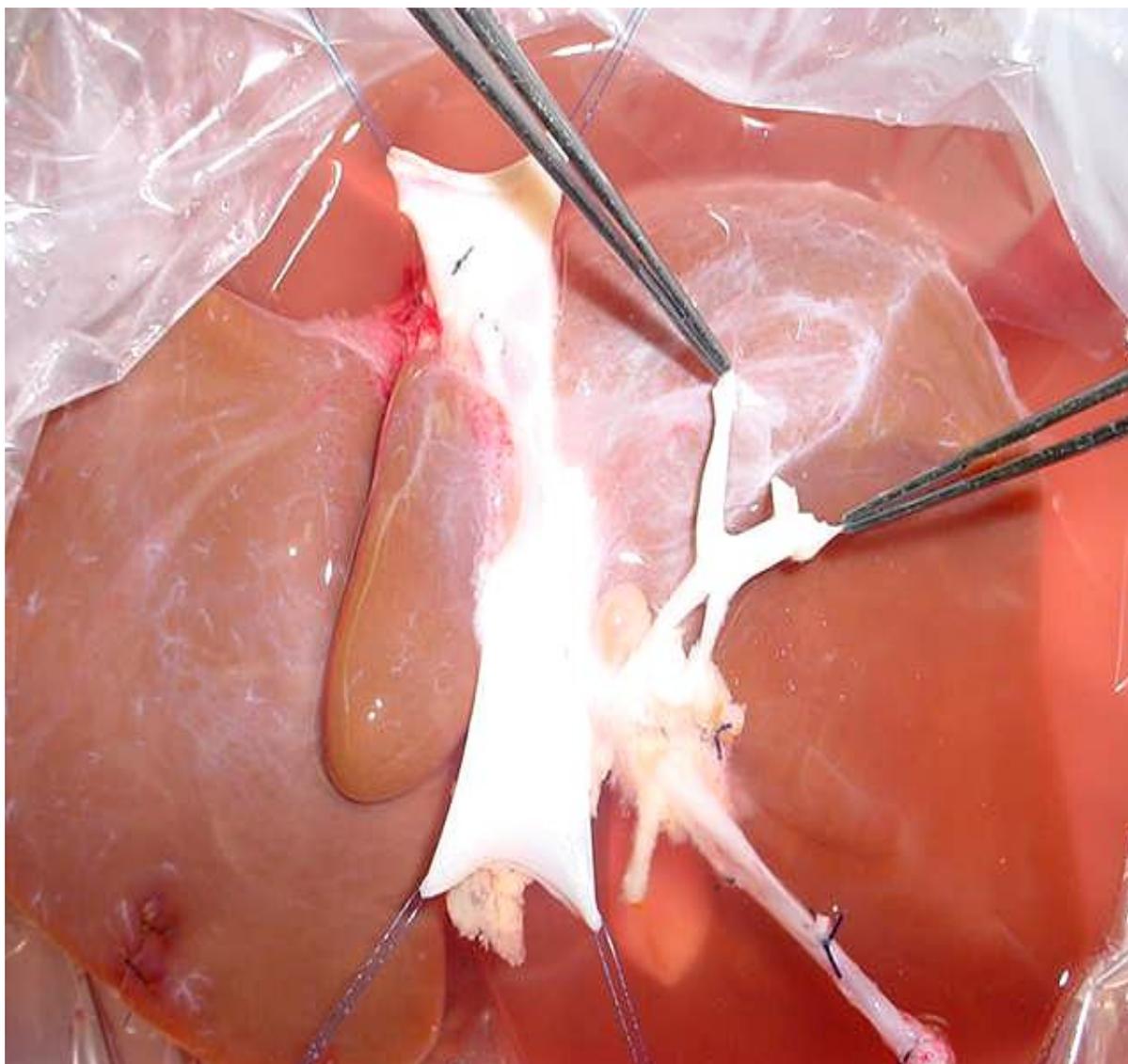
Imagem 1 – Aorta, veia cava e veia mesentérica inferior dissecadas durante captação de órgãos.



Fonte: GARCIA *et al.*, 2002;

A cirurgia do preparo do enxerto em mesa ou *backtable*, foi realizada com o fígado imerso em solução de preservação, que por sua vez estava em contato com gelo estéril. Essa etapa da cirurgia tem o objetivo de realizar a dissecção das estruturas vasculares e corrigir alguma lesão que possa ter ocorrido.

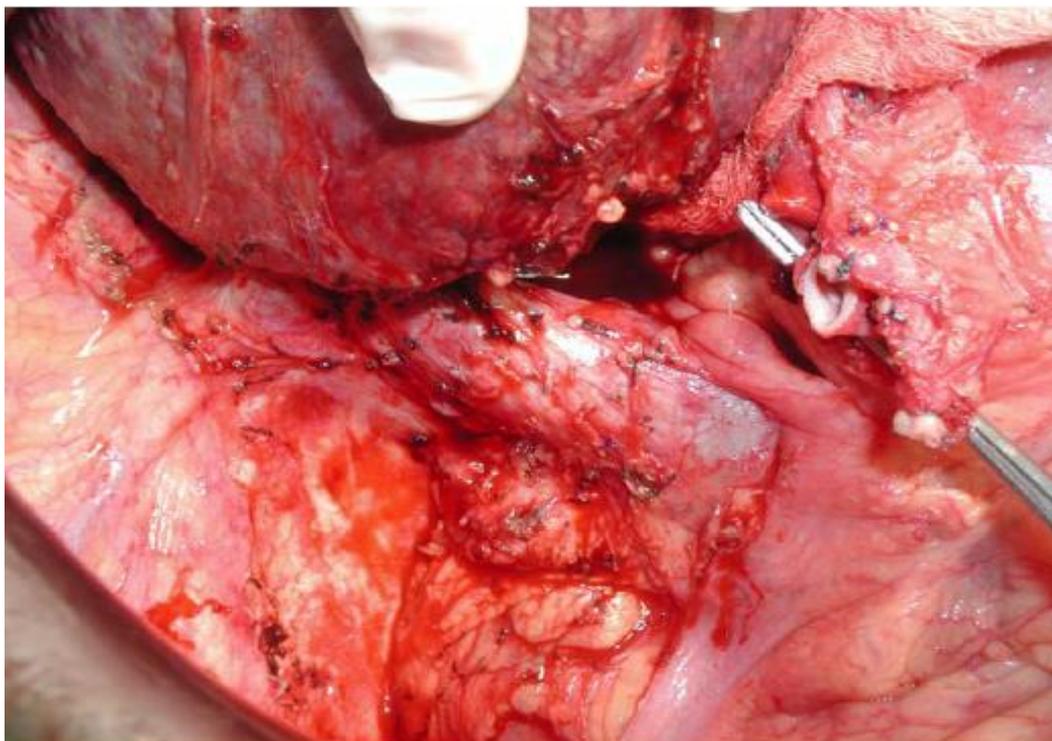
Imagem 2 – Dissecção arterial na cirurgia de banco.



Fonte: GARCIA *et al.*, 2002;

A hepatectomia do receptor foi realizada com a técnica de preservação da veia cava – técnica de *piggyback* (TZAKIS; TODO; STARZL, 1989). Inicialmente ocorre a dissecção do hilo hepático com ligadura proximal da artéria hepática, veia porta e colédoco. Em seguida, expõe-se a veia cava e as artérias hepáticas, que são seccionadas após clampeamento e preparadas para anastomose. Após a hemostasia adequada, o enxerto hepático foi retirado da solução com gelo estéril para o início do implante do órgão; é o fim da isquemia fria e o início da isquemia quente.

Imagem 3 – Técnica de *piggyback* com exposição da veia cava e pinçamento da veia porta



Fonte: GARCIA *et al.*, 2002;

Por fim, o implante do enxerto hepático foi realizado com a confecção das anastomoses da veia cava do enxerto com as três veias hepáticas do receptor e da veia porta do enxerto com veia porta do receptor. Após essas duas anastomoses, o fluxo sanguíneo através das veias hepáticas e da veia porta foi restabelecido e o enxerto foi reperfundido, é o fim da isquemia quente. Foi realizada ainda anastomose arterial para restabelecer o fluxo sanguíneo na artéria hepática e anastomose biliar.

A anastomose arterial é realizada com uso de lupas de aumento que propiciam magnificação do campo e evitam toques indevidos na parede da mesma para que não ocorra dissecação inadvertida. Sempre que possível é confeccionado uma taça na bifurcação dos ramos arteriais tanto do doador como do receptor, permitindo um maior diâmetro da anastomose. Durante os primeiros 105 transplantes hepáticos era realizada a anastomose com fio de polipropileno 7-0, em sutura contínua, tanto posterior quanto anterior. A partir do transplante de número 106 houve modificação na técnica de anastomose quando passou a ser realizada com sutura em pontos separados de polipropileno 7-0. Nesta técnica a artéria é reparada em 3 pontos equidistantes: as 03hs, 6hs e 09hs; é realizada sutura em pontos separados em cada 1/3 reparado, anteriorizando a região posterior com o uso de pinças de reparo. A

anastomose biliar utilizada foi colédoco-colédoco término-terminal com fio absorvível monofilamentar PDS 6.0; parede posterior com sutura contínua e parede anterior com pontos separados. Em casos selecionados, foi utilizada a derivação biliodigestiva, colédoco-jejunoanastomose com alça em Y-de-Roux.

Figura 1 – Preparação da anastomose arterial. Passagem das suturas de reparo para anastomose em pontos separados

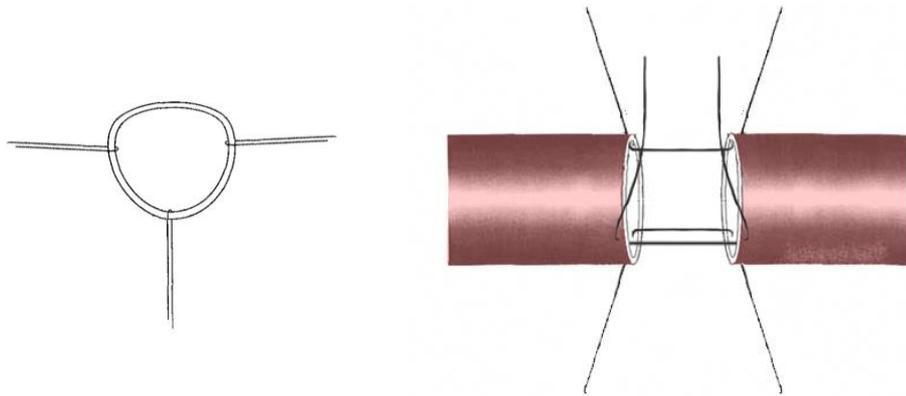


Imagem 4 – Anastomose da artéria hepática (aspecto final)



Fonte: Foto cedida por Dr. Huygens Garcia.

Durante o seguimento dos pacientes no período pós-operatório, o diagnóstico das complicações vasculares foi realizado através de exames sanguíneos, associados a exames de imagem. Inicialmente, o ultrassom abdominal com doppler foi realizado no 1º e 3º dia pós-operatório, para avaliar alterações do fluxo da artéria hepática, utilizando como parâmetro principal o índice de resistência da mesma. Nos casos alterações no doppler ou dúvida diagnóstica, é realizado uma angiotomografia dos vasos hepáticos para confirmar ou excluir a suspeita de afecções nas anastomoses venosas e arterial.

3.4.1 Tempo de Isquemia Fria e Tempo de Isquemia Quente

O tempo de isquemia fria (TIF) é iniciado na cirurgia de captação, no momento do clameamento da aorta, quando os órgãos abdominais são perfundidos com solução de preservação e levados a hipotermia com a colocação de gelo na cavidade abdominal. O TIF termina quando o enxerto é retirado da caixa térmica e colocado sobre o receptor para que sejam feitas as anastomoses. Nesse momento, inicia-se o tempo de isquemia quente (TIQ). O TIQ terminará após o término das anastomoses das veias hepáticas, veia porta e abertura do *clamp* da porta para reperusão sanguínea do enxerto. O tempo de isquemia total compreende o somatório em minutos do TIF e TIQ.

3.4.2 Escore MELD

O cálculo do MELD obedece a uma formula matemática, que pode ser acessada no endereço eletrônico da United Network for Organ Sharing – UNOS (www.unos.org). Este escore entrou em vigor no Brasil em julho de 2006, através de portaria publicada pelo Ministério da Saúde de número 1.160, modificando o critério cronológico para gravidade. A fórmula utiliza três parâmetros laboratoriais: creatinina (Cr), bilirrubinas (BT) e tempo de atividade de protrombina (TAP). A equação é: $9,57 \times \log_e \text{Cr mg/dL} + 3,78 \times \log_e \text{BT mg/dL} + 11,20 \times \log_e \text{INR} + 6,42$.

Observação: arredondando-se o resultado para o próximo número inteiro. O valor máximo de creatinina vai até 4.

- MELD calculado: valor absoluto obtido pela equação matemática.

- MELD ajustado: Valor atribuído ao MELD dos pacientes contemplados com situação especial. Inicia-se com 20 pontos, após três meses 24 e em seis meses depois 29. A situação especial foi concedida aos pacientes conforme portaria 2.600 publicada em 21 de outubro de 2009 pelo Ministério da Saúde. Situações especiais:

a) Tumor neuroendócrino metastático, irressecável, com tumor primário já ressecado, e sem doença extra-hepática detectável; b) Hepatocarcinoma maior ou igual a dois cm, dentro dos critérios de Milão, com diagnóstico baseado nos critérios de Barcelona e sem indicação de ressecção; c) Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) - graus I e II; d) Síndrome hepatopulmonar - PaO₂ menor que 60mm/Hg em ar ambiente; e) Hemangioma gigante irressecável com síndrome compartimental, adenomatose múltipla, hemangiomatose ou doença policística; f) Carcinoma fibrolamelar irressecável e sem doença extra-hepática; g) Adenomatose múltipla irressecável com presença de complicações; h) Doenças metabólicas com indicação de transplante - fibrose cística, glicogenose tipo I e tipo IV, doença policística, deficiência de alfa-1-antitripsina, doença de Wilson, oxalose primária.

3.4.3 Classificação Child-Pugh

A classificação de CHILD-TURCOTTE-PUGH, foi criada para, através da avaliação de elementos clínicos e laboratoriais, estabelecer um score que avalia as funções primárias do fígado (WIKLUND, 2004)

Quadro 2 - Classificação de CHILD-PUGH

INDICADORES	PONTOS		
	1	2	3
Albumina	> 3,5 g%	3,0 a 3,5 g%	< 3,0 g%
Bilirrubina	< 2,0 mg%	2,0 a 3,0 mg%	> 3,0 mg%
Ascite	ausente	discreta	tensa
Grau de encefalopatia	não	leve	grave
Tempo de protrombina	> 75%	50 a 74 %	< 50 %

Adaptado de: WIKLUND, 2004.

4 RESULTADOS

A amostra se constituiu de 1050 casos consecutivos de transplante de fígado realizados no Hospital Universitário Walter Cantídio, da Universidade Federal do Ceará, no período de maio de 2002 a dezembro de 2014. Os casos foram organizados de forma cronológica e enumerados de 1 a 1050 conforme foram realizados os transplantes hepáticos ao longo dos anos, de forma que os pacientes submetidos a re-transplante também foram incluídos na amostra.

Dos 1050 casos iniciais completados em dezembro de 2014, haviam pacientes com dados de no máximo uma variável incompleta, que foram mantidos. Todos os pacientes com trombose de artéria hepática apresentavam dados completos, não comprometendo a análise deste grupo específico.

Com a amostra final em 1050 casos de transplante hepático, foi realizado a análise baseada na presença ou não de trombose de artéria hepática e os fatores de risco estratificados entre fatores não-cirúrgicos com avaliação de variáveis de doadores e receptores, e técnica da anastomose como fator cirúrgico que comparou o tipo de anastomose realizada entre anastomose em sutura contínua *versus* anastomose em pontos separados. Da amostra total, 30 pacientes apresentaram trombose de artéria hepática, um total de 2,8% de trombose nesta amostra.

Quando se avaliou o grupo dos doadores, as variáveis estudadas são: sexo, faixa etária, Grupo sanguíneo, Grau de esteatose e causa do óbito que resultou na doação. Avaliando a frequência das variáveis estudadas observou-se uma taxa de frequência maior no sexo masculino de 68,3%, seguido por 31,7% do sexo feminino.

A faixa etária do doador mais frequente foi de 20 a 29 anos responsável por 24,6%, seguido da faixa etária de 30 a 39 anos com 17,4%. A incidência de doadores é menor nas faixas etárias > 60 anos, englobando um total somado de 24,2%. A média de idade dos doadores foi de 35,8±16,1 anos. Na avaliação do grupo sanguíneo (ABO), houve uma maior incidência de doadores do tipo O (52,8%) e do tipo A (35,0%). Os grupos sanguíneos B (9,1%) e AB (2,8%) foram menos frequentes. Na variável, grau de esteatose, avaliada subjetivamente durante a captação de órgãos, foram divididas em 3 grandes grupos, a frequência maior no grupo < 30% de esteatose com 74,5%, seguidos de 6,8% no grupo com esteatose de 30 – 60% e 1% no grupo esteatose > 60%.

Quando foi avaliado a causa de óbito dos doadores notou-se uma variedade de etiologias, porém a incidência maior está relacionada a etiologia por trauma crânio encefálico (57,3%) e Doença Cérebro vascular que engloba os AVCs por causa isquêmica e hemorrágica, apresentando incidência de 11,8% e 21,7% respectivamente.

Na avaliação dos receptores foram analisadas as seguintes variáveis: sexo, faixa etária, grupo sanguíneo, etiologia, CHILD, MELD calculado, MELD ajustado, Tempo de Isquemia Fria e Tempo de Isquemia Quente. Na variável sexo, houve também uma maior incidência no sexo masculino (70,4%), enquanto no sexo feminino contabilizou um total de 29,6%.

A faixa etária do receptor teve uma maior incidência nos pacientes com >50 anos. A faixa de idade mais incidente foi de 50 – 59 anos com 34,4% dos casos, seguido de paciente entre 60- 69 anos com 22,2%. A idade do receptor foi em média $48,8 \pm 14,6$ anos.

Quanto a etiologia dos receptores submetidos a transplante hepático da amostra, houve maior incidência nos pacientes portadores de Cirrose por Vírus Hepatite C (29,8%), seguidos de Cirrose alcoólica (21,2%), cirrose criptogênica (11%), Cirrose por vírus da hepatite B e Cirrose por hepatite auto-imune (6,2%), entre os mais frequentes.

Figura 2- Gráfico mostrando o número de trombozes por ano.

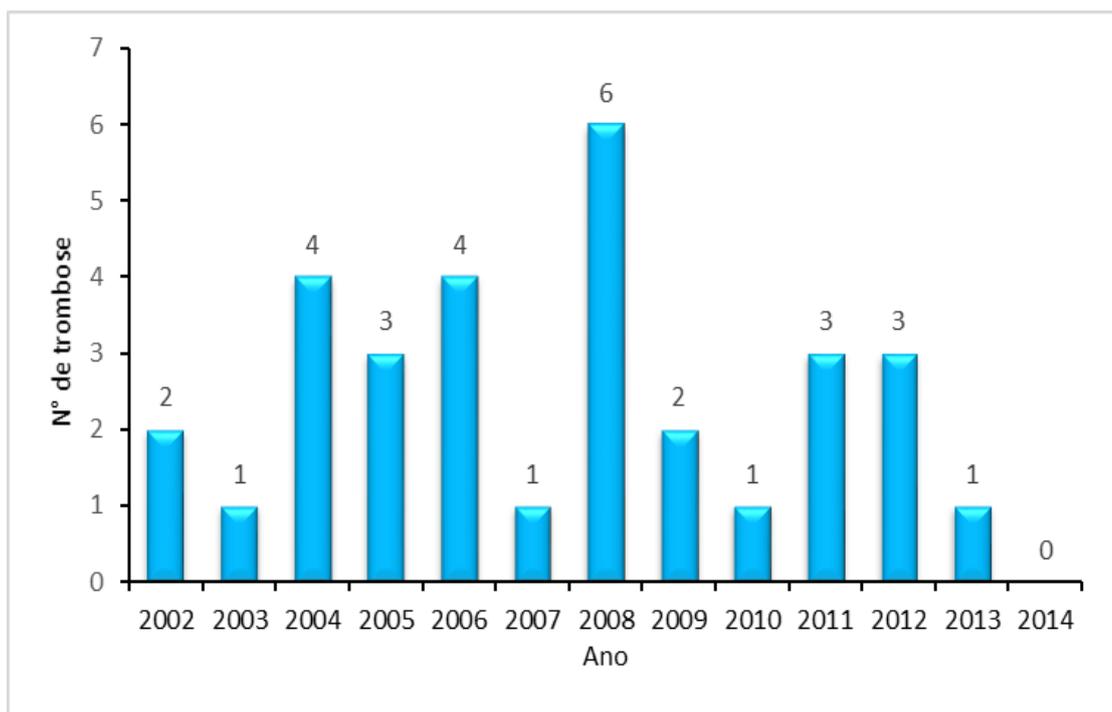


Tabela 1 - Distribuição de frequência das variáveis classificatórias dos doadores de fígado.

Variável	n	%
Sexo do doador		
Masculino	718	68.3
Feminino	333	31.7
Faixa etária do doador		
< 10	16	1.5
10-19	169	16.1
20-29	259	24.6
30-39	183	17.4
40-49	180	17.1
50-59	148	14.1
60-69	75	7.1
≥ 70	19	1.8
Ignorado	3	0.3
Grupo sanguíneo do doador		
A	368	35.0
AB	29	2.8
B	96	9.1
O	556	52.8
Ignorado	3	0.3
Causa do óbito (n=1050)		
TCE	602	57.3
AVC	352	33.5
PAF	17	1.6
Tumor SNC	11	1.0
Organofosforado	10	1.0
Edema cerebral	5	0.5
Hemorragia subaracnoide	5	0.5
Encefalopatia hipóxica	4	0.4
Em branco	3	0.3
Hidrocefalia	3	0.3
Aneurisma	2	0.2
Hipóxia	4	0.4
Intoxicação	2	0.2
Outras causas c/1 caso	30	2.9

Tabela 2 - Distribuição de frequência das variáveis classificatórias dos receptores de fígado.

Variável	n	%	Variável	n	%
Faixa etária do receptor			Etiologia		
< 10	5	0.5	VHC	317	30.1
10-19	58	5.5	OH	223	21.2
20-29	80	7.6	CRIPTOGÊNICA	116	11.0
30-39	92	8.7	HBV	115	10.9
40-49	201	19.1	HAI	65	6.2
50-59	361	34.3	HEPATITE FULMINANTE	37	3.5
60-69	234	22.2	DISFUNÇÃO DO ENXERTO RETX	10	1.0
≥ 70	21	2.0	CEP	17	1.6
Grupo sanguíneo do receptor			DOENÇA DE WILSON	16	1.5
A	377	35.8	TAH	30	2.8
AB	37	3.5	BUDDCHIARI	15	1.4
B	117	11.1	CBSECUNDARIA	11	1.0
O	521	49.5	HCC	11	1.0
			CB PRIMÁRIA	10	1.0
			Outras etiologias c/ 1 caso	34	3.2

Quando a variável foi a classificação de CHILD-TURCOTTE-PUGH, verificou-se que 48,6% dos receptores eram CHILD B, enquanto 31,3% eram CHILD C e com menor incidência vem receptores CHILD A com 9,5%, que estão mais associados a situação especial.

Tabela 3 - Distribuição de frequência da variável CHILD-PUGH.

Variável	n	%
Classificação de Child-Pugh		
Sem classificação	109	10.4
A	8	0.8
A5	52	4.9
A6	39	3.7
A9	1	0.1

Tabela 3 - Distribuição de frequência da variável CHILD-PUGH.

B	7	0.7
B09	1	0.1
B6	1	0.1
B7	136	12.9
B8	185	17.6
B9	180	17.1
B9+	1	0.1
C	19	1.8
C10	184	17.5
C11	66	6.3
C12	36	3.4
C13	15	1.4
C14	8	0.8
C15	1	0.1
NI	3	0.3

As demais variáveis foram abordadas separadamente através da estatística descritiva onde se abordaram separadamente as variáveis numéricas. Os valores de MELD calculado e MELD ajustado, foram em média, respectivamente $19,6 \pm 7,0$ e $21,5 \pm 8,1$. Os tempos de isquemia fria e de isquemia quente nos receptores foram respectivamente $343,1 \pm 113,6$ minutos e $36,9 \pm 11,5$ minutos.

Tabela 4 - Estatística descritiva das variáveis numéricas.

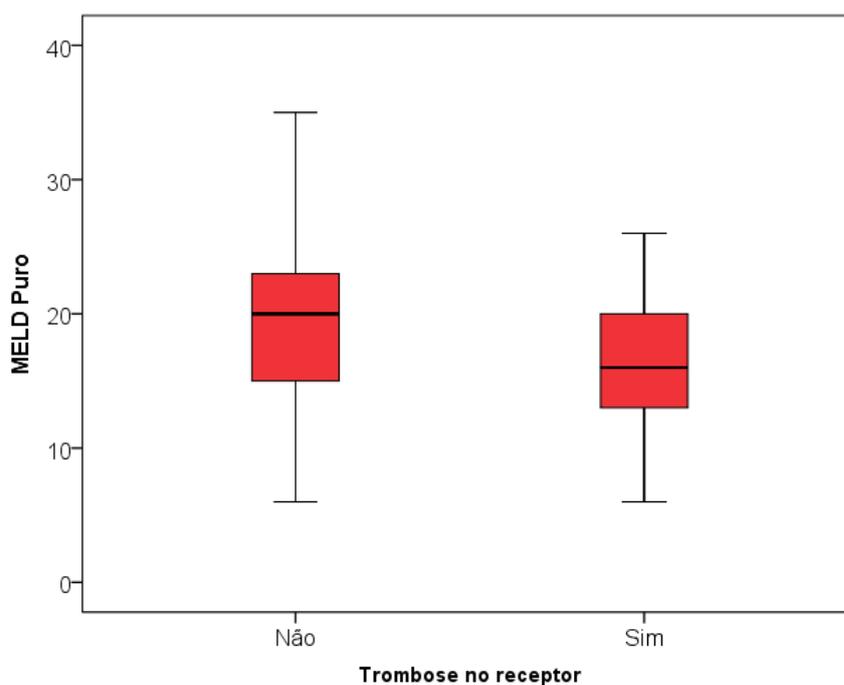
Variável	N	Mínimo	Máximo	Média	DP
Idade do doador	1049	2	84	35.8	16.1
Idade do receptor	1052	3	72	48.8	14.6
MELD calculado	1012	6	56	19.6	7.0
MELD ajustado	1001	6	92	21.5	8.1
TIF	1022	12	1020	343.1	113.6
TIQ	1022	8	110	36.9	11.5

Após a análise descritiva foi realizado o teste T nas mesmas variáveis numéricas. Foi encontrado diferença significativa ($p < 0,05$) nas médias das variáveis MELD calculado e TIQ em relação ao grupo dos receptores (com e sem trombose).

Tabela 5 - Teste T de student independente das variáveis numéricas em relação aos receptores que trombosaram ou não.

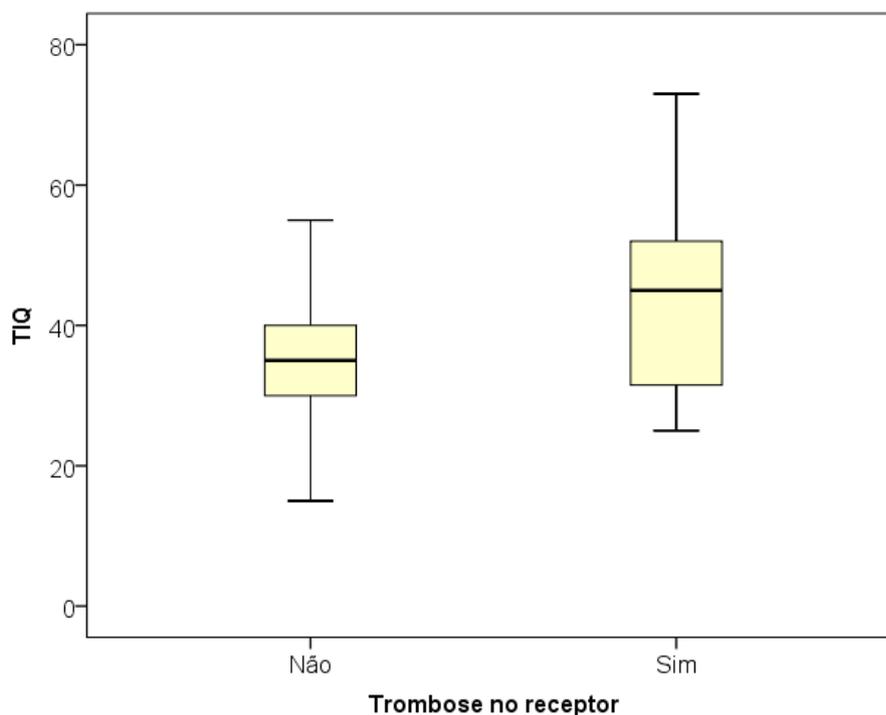
Variável	Trombose receptor	N	Média	DP	p
Idade do doador	Não	1018	35.8	16.2	0.773
	Sim	31	36.6	14.7	
Idade do receptor	Não	1021	48.8	14.6	0.369
	Sim	31	46.4	14.8	
MELD calculado	Não	982	19.7	7.0	0.043
	Sim	30	17.1	6.4	
MELD ajustado	Não	972	21.5	8.2	0.297
	Sim	29	19.9	5.4	
TIF	Não	991	342.6	113.2	0.428
	Sim	31	359.0	127.6	
TIQ	Não	991	36.7	11.4	0.005
	Sim	31	44.0	13.4	

Figura 3 - Gráfico com MELD calculado na análise univariada.



MELD: Model of End stage Liver Disease

Figura 4 – Gráfico com TIQ na análise multivariada.



TIQ: Tempo de isquemia quente

Na análise utilizando o teste Qui-quadrado de independência em relação aos pacientes transplantados que apresentaram trombose de artéria hepática não foram identificadas variáveis com p estatisticamente significantes.

Tabela 6 - Teste de Qui-quadrado das variáveis classificatórias em relação aos grupos de receptores que tiveram ou não trombose.

Variável	Trombose no receptor				Total	p
	Não	%	Sim	%		
Sexo do doador						
Masculino	698	97.2	20	2.8	718	0.644
Feminino	322	96.7	11	3.3	333	
Faixa etária do doador						
< 10	16	100.0	0	0.0	16	0.589
10-19	165	97.6	4	2.4	169	
20-29	251	96.9	8	3.1	259	
30-39	175	95.6	8	4.4	183	
40-49	176	97.8	4	2.2	180	

Tabela 6 - Teste de Qui-quadrado das variáveis classificatórias em relação aos grupos de receptores que tiveram ou não trombose.

50-59	142	95.9	6	4.1	148	
60-69	75	100.0	0	0.0	75	
>= 70	18	94.7	1	5.3	19	
Grupo sanguíneo						
A	358	97.3	10	2.7	368	
AB	27	93.1	2	6.9	29	0.589
B	94	97.9	2	2.1	96	
O	539	96.9	17	3.1	556	
Grau de esteatose						
< 30	757	96.6	27	3.4	784	
> 60	10	100.0	0	0.0	10	
30-60	70	97.2	2	2.8	72	0.564
Não	169	98.8	2	1.2	171	
NI	4	100.0	0	0.0	4	

Tabela 7 - Análise da curva ROC da variável dependente trombose em receptores com as variáveis independentes (MELD calculado, ajustado e Tempo de Isquemia Quente)

Variável	Área	Erro padrão	p	IC 95%	
				Inferior	Superior
MELD calculado	0.391	0.052	0.046	0.289	0.494
MELD ajustado	0.432	0.051	0.209	0.332	0.531
TIQ	0.659	0.057	0.004	0.546	0.771

Observa-se que somente a variável TIQ apresentou uma curva ROC com uma boa área (65,9%), bem próxima do ideal ($\geq 70\%$) e que foi significativa ($p < 0,05$), indicando que ela apresenta bons valores para discriminar que pode ter ou não trombose nos doadores. As demais variáveis (MELD calculado ou ajustado) a área da curva ROC foram muito baixas, apesar de uma delas ter sido significativa ($p < 0,05$), mas não seria boa discriminar adequadamente os dois grupos. Mesmo assim

procurou-se avaliar quais valores nas 3 variáveis independentes poderia dar uma boa sensibilidade e especificidade na classificação do grupo doadores que poderiam ou não ter trombose.

Gráfico 1 – Gráfico mostrando a curva de ROC

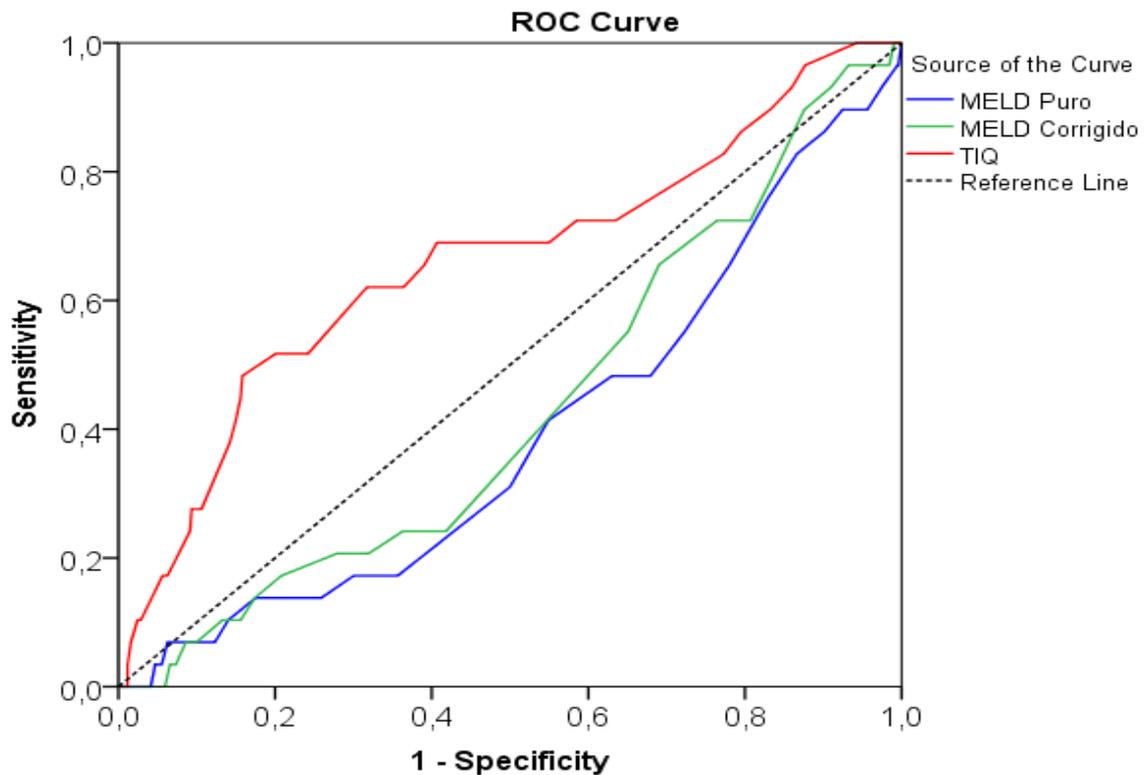


Tabela 8 - Pontos de cortes (*cuttoff*) das variáveis independentes.

Variável	Positivo se maior ou igual a	Sensibilidade	1 - Especificidade
MELD calculado	12.50	0.828	0.866
	13.50	0.759	0.829
	14.50	0.655	0.780
	15.50	0.552	0.723
	16.50	0.483	0.679
	17.50	0.483	0.631
MELD ajustado	16.50	0.714	0.807
	17.50	0.714	0.765
	18.50	0.643	0.690

Tabela 8 - Pontos de cortes (*cutoff*) das variáveis independentes.

19.50	0.536	0.651
20.50	0.214	0.419

Tabela 9: Pontos de cortes (*cutoff*) das variáveis independentes. (*Continuação*)

TIQ	32.50	0.724	0.585
	33.50	0.690	0.550
	34.50	0.690	0.527
	35.50	0.690	0.407
	36.50	0.655	0.391
	37.50	0.621	0.364
	38.50	0.621	0.333

Tabela 10 - Regressão logística multivariada da trombose do receptor.

	Variável na equação	p	OR	IC95% OR	
				Inferior	Superior
	Sexo do receptor (masculino)	0.183	0.57	0.25	1.30
	Idade do receptor (≥ 42 anos)	0.001	4.96	2.26	10.93
	Idade do receptor (≥ 55 anos)	0.004	6.29	1.78	22.20
	Tipo sanguíneo do receptor (A, AB ou B)	0.863	0.93	0.41	2.11
Step 1a	MELD calculado (≥ 14.5)	0.034	2.35	1.07	5.18
	MELD ajustado (≥ 19)	0.374	0.67	.273	1.629
	TIF (≥ 5 h)	0.290	0.63	.266	1.485
	TIQ (≥ 35)	0.008	3.85	1.43	10.38
	Constant	0.363	0.27		

Como pode ser observado na Tabela 9, após 17 etapas de seleção pelo método *backward stepwise conditional* somente as variáveis TIQ (≥ 35), MELD calculado (≥ 14.5) e idade do receptor (≥ 42 anos) foram significativas para a trombose nos receptores de fígado. Sendo todas elas fatores de risco (OR > 1) para

a trombose, principalmente a idade maior ou igual a 42 anos e depois o Tempo de Isquemia Quente maior ou igual a 35 minutos.

Foi realizado o teste do qui-quadrado de independência de variáveis classificatórias em relação ao tipo de anastomose.

Tabela 11. Teste do qui-quadrado de independência de variáveis classificatórias em relação ao tipo de anastomose

Variável	Anastomose				Total	p
	sutura contínua	%	pontos separados	%		
Etiologia						
VHC	37	35.2	277	29.3	314	
OH	27	25.7	196	20.7	223	
CRIPTOGÊNICA	7	6.7	109	11.5	116	
HBV	4	3.8	111	11.7	113	
HAI	1	1.0	64	6.8	65	
HEPATITE FULMINANTE	4	3.8	30	3.2	34	
DISFUNÇÃO DO ENXERTO RETX	2	1.9	22	2.3	24	
CEP	3	2.9	14	1.5	17	
DOENÇA DE WILSON	0	0.0	16	1.7	16	
TAH	7	6.7	9	1.0	16	
BUDDCHIARI	1	1.0	14	1.5	15	
CBSECUNDARIA	1	1.0	10	1.1	11	
HCC	2	1.9	9	1.0	11	0.004
CB PRIMÁRIA	3	2.9	7	0.7	10	
HEMOCROMATOSE	0	0.0	7	0.7	7	
DEFICIENCIA ALFA1 ANTITRIPS	0	0.0	6	0.6	6	
PAF	0	0.0	6	0.6	6	
HEPATITE FULMINANTE	0	0.0	3	0.3	3	
HVC	0	0.0	3	0.3	3	
DOENÇA DE CAROLI	1	1.0	1	0.1	2	
NASH	0	0.0	2	0.2	2	
TU NEURO ENDÓCRINO	0	0.0	2	0.2	2	
Outras etiologias c/ 1 caso	4	3.8	30	3.2	34	
Total	105	100.0	947	100.0	1052	

Tabela 12. Teste do qui-quadrado de independência de variáveis classificatórias em relação ao tipo de anastomose

Variável	Anastomose				Total	p
	sutura contínua	%	pontos separados	%		
Sexo do receptor						
Feminino	27	25.7	284	30.0	311	0.362
Masculino	78	74.3	663	70.0	741	
Faixa etária do receptor						
< 10	0	0.0	5	0.5	5	0.189
10-19	4	3.8	54	5.7	58	
20-29	7	6.7	73	7.7	80	
30-39	5	4.8	87	9.2	92	
40-49	28	26.7	173	18.3	201	
50-59	40	38.1	321	33.9	361	
60-69	21	20.0	213	22.5	234	
>= 70	0	0.0	21	2.2	21	
Grupo sanguíneo						
A	37	35.2	340	35.9	377	0.554
AB	2	1.9	35	3.7	37	
B	9	8.6	108	11.4	117	
O	57	54.3	464	49.0	521	
Child						
Sem informação	1	1.0	108	11.4	109	0.018
A	12	11.4	88	9.3	100	
B	54	51.4	457	48.3	511	
C	38	36.2	291	30.7	329	
NI	0	0.0	3	0.3	3	
Grau de esteatose						
Ignorado	0	0.0	11	1.2	11	0.001
< 30	98	93.3	686	72.4	784	
> 60	2	1.9	8	0.8	10	
30-60	5	4.8	67	7.1	72	
Não	0	0.0	171	18.1	171	
NI	0	0.0	4	0.4	4	
Total	105	100.0	947	100.0	1052	

Tabela 13 - Proporção de trombose em relação a técnica da anastomose.

Anastomose	Trombose	%
Sutura contínua	6.7	72.5
Pontos separados	2.5	27.5

A avaliação seguinte leva em conta os fatores de risco cirúrgicos, quando separamos dois grupos em duas eras diferentes. Nos 105 primeiros transplantes hepáticos era realizado de rotina anastomose em sutura contínua. A partir desse transplante até o final do estudo houve mudança técnica na anastomose da artéria hepática, passando a ser realizada em pontos separados. A prevalência de trombose nos pacientes com sutura contínua era de 6,7%. Com a mudança para anastomose em pontos separados essa prevalência caiu para 2,5%.

Tabela 14 - Associação do tipo de anastomose e a trombose nos receptores de transplantes de fígado.

Trombose no receptor	Anastomose				Total	RP	p
	Sutura contínua	%	Pontos separados	%			
Sim	7	6.7	24	2.5	31	2,63	0.018
Não	98	93.3	923	97.5	1021		
Total	105	100.0	947	100.0	1052		

Como pode ser observado na tabela 11 há uma diferença significativa ($p < 0,05$) no teste razão de prevalências dos receptores de transplantes de fígado dependendo do tipo de sutura, as anastomoses em pontos separados reduziram significativamente a probabilidade de trombose. Pacientes com sutura contínua tiveram um aumento de 263% de trombose quando comparado com sutura em pontos separados.

Gráfico 2 - Frequência de TAH de acordo com a técnica de anastomose arterial.

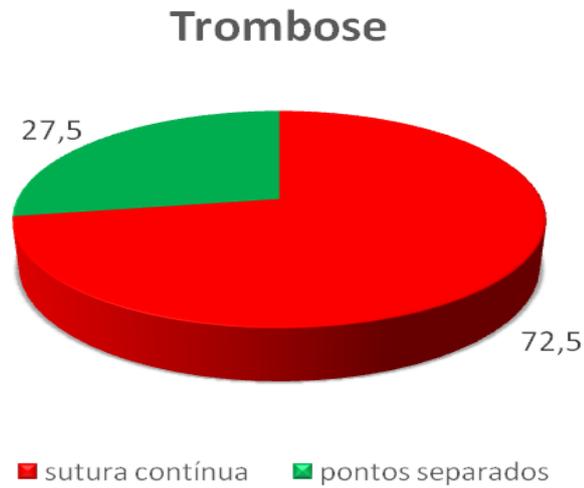


Tabela 15 - Associação da trombose nos receptores de transplantes de fígado e o óbito.

Desfecho	Trombose no receptor				Total	RP	p
	Sim	%	Não	%			
Óbito	2	6.5	10	1.0	12	6.59	0.005
Alta	29	93.5	1011	99.0	1040		
Total	31	100.0	1021	100.0	1052		

Ao ser realizado o teste de razão de prevalência, observa-se que nos receptores de transplantes com trombose houve uma frequência maior de óbito, um aumento de 659% no óbito.

5. DISCUSSÃO

O fígado tem duplo suprimento sanguíneo através da veia porta e artéria hepática, o que não acontece com a via biliar, motivo pelo qual é tão sensível a perda do suprimento sanguíneo arterial (TAKASAKI; HANO, 2001).

Ao contrário do que acontece no transplante hepático em ratos (WONG; ZHANG; LEE, 2001), a perfusão arterial do enxerto hepático em receptores de transplante hepático em humanos é essencial para manter a função hepática do mesmo. Apesar da baixa incidência de 3 a 9%, trombose de artéria hepática geralmente é um problema devastador que requer re-transplante e está associado com importante morbidade e mortalidade (STANGE *et al.*, 2003). Panaro *et al.*, (2011), mostrou em seu estudo 30 casos que apresentaram 36,7% de neovascularização após TH, confirmado por angio-tomografia.

Os fatores de risco para complicações vasculares em geral e particularmente para trombose de artéria hepática tem sido extensivamente estudado ao longo de vários anos pela literatura mundial. O serviço de transplante hepático do Hospital Universitário Walter Cantídio – UFC, já conta desde 2002 com mais de 1000 transplantes realizados e conta com uma publicação nos primeiros 200 transplantes por Coelho *et al.*, (2000) que avalia fatores cirúrgicos como risco para trombose de artéria hepática. Outras variáveis não-cirúrgicas ainda não foram motivo de estudo neste serviço.

Uma série de 1,192 casos de transplante hepático publicada por Stange *et al.*, (2014), ilustra bem essa situação quando mostra uma incidência de 2,5% de TAH, porém com uma mortalidade de 55% e índice de re-transplante em torno de 80% dos casos. Em 2007, Salvalaggio *et al.*, publicou uma grande série de 17,563 transplantes de doador cadáver e 1,228 transplantes hepáticos intervivos, com uma incidência de TAH de 0,8% e 3,5% respectivamente, mostrando o impacto de centros com grande experiência e grande volume na obtenção de bons resultados. No HUWC – UFC houve um crescimento exponencial do número de transplantes ao longo dos anos, conferindo ao serviço um dos centros de maior volume de transplante hepático da América Latina.

Em 2009, Bekker *et al.*, publicou uma revisão sistemática na qual incluiu 71 estudos de 1990 a 2007, com um total de 21,822 transplantes de fígado, que mostrou uma concordância com trombose de artéria hepática os seguintes fatores:

Doador CMV+/Receptor CMV-, re-transplantes, variação anatômica arterial, baixo peso do receptor e tempo de cirurgia prolongado. Porém em 2007, Piscaglia *et al.*, em um estudo com 255 pacientes, mostrou no estudo de regressão logística a idade >60 como fator de risco para trombose de artéria hepática (OR para idade >60 anos; P = 0.017). A idade > 60 anos tem sido bastante associada a maior risco de TAH quando se avalia o doador. Marudanayagan *et al.*, (2010), mostrou também que um MELD \leq 23 e idade \leq 55 anos a um melhor resultado após re-transplante de fígado. Apesar da literatura escassa ao mostrar a idade do receptor como fator de risco, o presente estudo revelou uma influência da idade > 42 anos como fator de risco independente para trombose. Sugere-se que tal fato deve estar provavelmente associado ao maior risco de doença arterial sistêmica (aterosclerose) e aumento de comorbidades, que são mais comuns em pacientes com idade elevada.

O MELD é uma variável bastante avaliada nas mais relevantes publicações desde o início de sua utilização em 2002 nos Estados Unidos, porém não tem sido associada ao risco de trombose de artéria hepática diretamente, sendo associado geralmente a perda de enxertos e a uma maior morbidade e mortalidade dos pacientes. Esses dados são confirmados na publicação de Dudek *et al.*, (2014), que mostra uma menor sobrevivência do enxerto em pacientes com MELD elevado. Grat *et al.*, (2013), mostrou num estudo com 786 receptores, o MELD como fator de risco independente para menor sobrevivência do enxerto, podendo contribuir indiretamente para TAH tardia. No presente estudo o MELD calculado elevado foi fator de risco independente para trombose de artéria hepática, e apesar de não estar diretamente associada a TAH, algumas publicações como em Bonney *et al.*, (2009), mostrou em 1090 transplantes realizados, em que o MELD > 30 associado a um alto Donor Risk Index (DRI) aumentou em 2 vezes o risco de complicações vasculares quando comparado com doadores de baixo DRI. Essa provável relação identificada no estudo pode estar relacionada a uma maior gravidade do receptor, pois o MELD calculado alto está diretamente associado ao grau de gravidade do receptor, logo com risco maior de disfunção do enxerto, aumento da resistência arterial e secundariamente trombose de artéria hepática.

No presente estudo, o tempo de isquemia fria não mostrou qualquer relação com TAH; por outro lado, o tempo de isquemia quente foi fator de risco para trombose na análise univariada e confirmado na análise multivariada. A literatura já tem mostrado que aumento do tempo cirúrgico, tempo de isquemia fria prolongada e

tempo de isquemia quente prolongada aumentam o risco de TAH precoce. O TIF foi encontrado como fator de risco por Silva *et al.*, (2006) em uma longa série de 1,257 pacientes submetidos a TAH, com uma média de 770 minutos de TIF nos pacientes com TAH e 693 minutos nos pacientes não-TAH ($p = 0,12$). O TIF no presente estudo não foi fator de risco para TAH e isso deve provavelmente ao baixo tempo de isquemia fria, que felizmente é mérito importante da equipe de transplante do HUWC.

Apesar de ser sempre citado, o tempo de isquemia quente não é extensivamente avaliado e para o conhecimento deste trabalho não há publicações mostrando o TIQ como fator de risco. Quando analisamos estatisticamente a média de TIQ mostrada no trabalho é de 36,5 minutos, o que nos leva a crer como possível causa do achado, a presença de receptores mais enfermos ou com complicações na anastomose de veia porta, como trombose não estudada da veia porta, que podem consequentemente prolongar o TIQ levando a lesão do endotélio vascular e consequentemente a trombose de artéria hepática.

No presente estudo foram avaliados também os fatores cirúrgicos relacionados a trombose de artéria hepática. Na amostra em estudo, foram realizados os primeiros transplantes, mais especificamente de 1 a 105, utilizando anastomose em sutura contínua, com fio de polipropileno 7-0 ou 8-0. Nos primeiros 100 casos de transplante hepático do presente estudo, as anastomoses contínuas foram realizadas pelo mesmo cirurgião, com experiência em anastomose vascular, adquirida em transplantes renais e confecção fistulas arteriovenosas. Aliado a experiência vascular, o início do transplante hepático no HUWC foi precedido pelo transplante hepático experimental em porcos, mostrados por Garcia, (2002), em sua tese de mestrado. A curva de aprendizado em transplante hepático foi avaliada por Kim *et al.*, (2009), quando mostrou que a experiência prévia em transplante hepático é fator fundamental para a diminuição da curva em centros iniciantes. Em Copca *et al.*, (2013), em sua publicação com transplante hepático experimental em porcos, mostrou benefício na melhora da curva de aprendizado, principalmente ao melhorar as habilidades de sutura e diminuir tempo do procedimento.

Mesmo com experiência previa em anastomoses vasculares, em 2008, COELHO *et al.* em publicação realizada no mesmo serviço do presente trabalho, mostrou uma taxa de 10% de complicações arteriais em pacientes submetidos a transplante hepático com anastomose em sutura contínua. No presente estudo a

anastomose em sutura contínua apresentou uma prevalência de 6.5% de trombose de artéria hepática. Em Zhao *et al.*, (2003), em 72 casos consecutivos de transplante hepático, utilizando técnica de cirurgia microvascular, com anastomose arterial em pontos separados e uso de lupa de magnificação 3.5x, apresentou somente 1.4% de trombose de artéria hepática.

Assim, em 2005, a partir do transplante de número 106 a 1050, estimulado pela publicação de Zhao *et al.*, (2003), e com a incidência de TAH apresentada no serviço, optou-se por modificação técnica na anastomose arterial. Neste período deu-se início a realização da anastomose em pontos separados, utilizando fio de polipropileno 7-0 ou 8-0, com a utilização de lupas de magnificação entre 2.5x a 4.0x, baseado na preferência do cirurgião principal e primeiro assistente.

Starzl *et al.*, (1976), infere em sua publicação, há mais de 25 anos, a importância da meticulosa reconstrução arterial e uso de técnicas microcirúrgicas. Mori *et al.*, (1992), introduziu o conceito de microcirurgia para reconstrução de anastomose da artéria hepática, pela universidade de Kyoto; sua publicação enfatiza o uso da técnica microvascular com o advento de microscópio ou lupas de magnificação e utilização de sutura em pontos separados mostrando superioridade sobre a técnica convencional. Hatano *et al.*, (1997), já mostrava em sua publicação que o manuseio delicado da artéria hepática durante anastomose utilizando técnica microcirúrgica reduz o risco de trombose de artéria hepática.

As anastomoses arteriais no presente serviço são preferencialmente realizadas após confecção de taças para ampliação do diâmetro da artéria. O preparo da anastomose arterial é cuidadoso, evitando-se pinçamento direto da parede arterial, com delicado manuseio da mesma, evitando assim, dissecação retrograda da parede arterial. Mantém-se a anastomose o mais retificado possível para prevenir o *kinking*, complicação causada pelo acotovelamento do segmento arterial anastomosado.

A importância do aumento do diâmetro das artérias e do uso de lupas de aumento, foi demonstrada no estudo realizado por Li *et al.*, (2012), com amostra de 187 receptores em transplantes intervivos, aumentando o diâmetro das artérias, que eram em média 2.5mm, que dobravam de tamanho ao seccioná-las obliquamente; mostrou também que a utilização de lupas com 4.5x de magnificação apresenta resultados semelhantes ao uso do microscópio. Em Panaro *et al.*, (2012), descreveu a técnica de "*omental patch*" e em outra publicação, o mesmo autor, mostrou o uso

de selantes hemostáticos para evitar *kinking*, com aparente benefício. Em Herrero *et al.*, (2017), em estudo comparativo sobre a técnica cirúrgica utilizada nas anastomoses arteriais, mostra que uma artéria hepática longa do enxerto parece ser a principal causa de *kinking*.

Na presente amostra quando se comparou proporcionalmente os tipos de anastomose, observamos uma incidência de trombose de 2,5% em paciente com sutura em pontos separados. Na análise, chegou-se à conclusão que receptores que tem anastomose em sutura continua tem 263% mais trombose, quando comparados com sutura em pontos separados.

Reconstruções arteriais complexas realizadas na cirurgia de banco (VIVARELLI *et al.*, 2004) e utilização de enxertos vasculares (DEL GAUDIO *et al.*, 2005) são extensivamente estudados e consagrados como fatores de risco para transplante de artéria hepática. Warner *et al.*, (2011), mostrou em 1.914 transplantes em adultos, complicações de causa técnica, utilizando anastomose continua. Duffy *et al.*, (2009), mostra também, em uma série com 4.234 pacientes, que artéria de pequeno diâmetro, variação anatômica, múltiplas anastomoses e trauma arterial por quimioembolização são fatores de risco para TAH.

Apesar de não abordarmos outras variáveis cirúrgicas no presente estudo, descritas anteriormente, acreditamos que fatores locais e técnicos na anastomose tem grande influência nos resultados. Tzeng, Hsieh e Chen (2011), publicaram um pequeno estudo mostrando benefícios da anastomose em pontos separados nos casos de dissecção da parede arterial, aumentando o tempo cirúrgico em apenas 20 minutos quando comparados a sutura continua. Zheng *et al.* (2011), em uma publicação com 198 pacientes, em que comparou anastomose em pontos separados com anastomose em sutura contínua, mostrou incidência de TAH em 1% e 6,3% respectivamente. Rela *et al.*, (1995), em uma modificação técnica publicada, semelhante à usado no presente serviço, mostra uma incidência de somente 1.3%. Quando comparou anastomose continua com anastomose em planos separados, Coelho *et al.*, (2008), mostrou também uma menor incidência de TAH no grupo de anastomose em pontos separados (2% vs 10%).

No presente estudo, mesmo em casos de variação anatômica com reconstrução arterial e enxertos vasculares, a anastomose com o coto arterial do enxerto aorto-hepático é realizada também em pontos separados, não levando em conta tais fatores.

No presente estudo, foi analisado também a taxa de re-transplante por trombose e a mortalidade nos casos de re-transplante. Na presente amostra 100% das trombozes de artéria hepática, sejam elas precoces ou tardias, foram tratadas a re-transplante. Dos pacientes re-transplantados por TAH, 40% foram a óbito, mostrando que nos receptores de transplantes com trombose houve uma frequência maior, um aumento de 559% no óbito. Como já reportado por Stange *et al.* (2003) e Oh *et al.* (2001), independente das medidas realizadas para prevenir trombose de artéria hepática com uso de anticoagulantes ou anti-agregantes plaquetários, a literatura mostra uma mortalidade de TAH precoce em torno de 11 a 56% e taxa de re-transplante podendo chegar a 83%. Podemos justificar a alta taxa de re-transplantes do presente estudo se deve à baixa acessibilidade e experiência da equipe de radiointervenção/cirurgia vascular em procedimentos endovasculares, que poderiam beneficiar os pacientes com TAH de forma não cirúrgica ajudando a reduzir a taxa de mortalidade contabilizada desde a era da anastomose em sutura contínua, que foi mostrado no presente estudo como sendo fator de risco para trombose de artéria hepática.

Os fatores de risco não cirúrgicos sugerem uma melhor prevenção ou rastreamento para tentar diminuir o risco de trombose em pacientes com as variáveis achadas. A anastomose em pontos separados parece ser superior do ponto de vista técnico pois diminui o risco de complicações locais, há uma maior precisão a cada ponto e com uso de técnicas de microcirurgia há um maior cuidado com o manuseio da artéria causando menos lesão e dissecação da parede arterial. Porém, a literatura mostra que outras variáveis técnicas, como número de anastomoses, variação anatômica e reconstruções complexas, são fatores de risco para TAH e necessita em estudos técnicos e randomizados a serem realizados na posterioridade, a fim de comparar a influência da técnica cirúrgica no desenvolvimento da TAH.

6. CONCLUSÃO

1. O tempo de isquemia quente prolongado, o MELD calculado elevado e a idade do receptor foram fatores de risco independentes para Trombose de Artéria Hepática, após realização de Transplante de Fígado em adultos.

2. A anastomose em pontos separados reduziu significativamente a probabilidade de trombose. Transplantados com sutura contínua tiveram um aumento de 263% de trombose quando comparado com os de sutura em pontos separados.

3. O re-transplante por trombose de artéria hepática foi associado a maior mortalidade de receptores.

REFERÊNCIAS

ABOU EL-ELLA, K.; AL SEBAYEL, M.; RAMIREZ, C.; HUSSIEN, R. Outcome and risk factors of hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation in adults. **Transplant Proc.** 33: 2712. 2001.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS. **Registro Brasileiro de Transplantes** 2014. Ano XXIII, nº 4. São Paulo, 2017.

BACCHELLA, T.; MACHADO, M.C. The first clinical liver transplantation of Brazil revisited. **Transplant Proc.** 36(4):929-30. 2004.

BEKKER, J.; PLOEM, S.; DE JONG, KP. Early hepatic artery thrombosis after liver transplantation: a systematic review of the incidence, outcome and risk factors. **Am J Transplant.** 9:746–57. 2009.

BERSTAD, A.E.; BRABRAND, K.; FOSS, A. Clinical utility of microbubble contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of hepatic artery occlusion after liver transplantation. **Transpl Int.** 22: 954. 2009.

BONNEY, G.K.; ALDERSLEY, M.A.; ASTHANA, S.; TOOGOOD, G.J.; POLLARD, S.G. LODGE, J.P.A. et al. Donor Risk Index and MELD Interactions in Predicting Long-Term Graft Survival: A Single-Centre Experience. **Transplantation.** 87: 1858–1863. 2009.

BOYVAT, F.; AYTEKIN, C.; HARMAN, A.; SEVMIS, S.; KARAKAYALI, H.; HABERAL, M. Endovascular stent placement in patients with hepatic artery stenoses or thromboses after liver transplant. **Transplant Proc.** 40: 22. 2008.

CALNE, R.Y.; ROLLES, K.; WHITE, D.J.; THIRU, S.; EVANS, D.B.; MCMASTER, P. et al. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. **Lancet.** 2(8151):1033-6. 1979.

CALNE, R.Y.; WILLIAMS, R. Liver transplantation in man. I. Observations on technique and organization in five cases. **Br Med J**, v. 4, p. 535-540, 1968.

CAMERON, A.M.; BUSUTTLIL, R.W. Ischemic cholangiopathy after liver transplantation. **Hepatobiliary Pancreat Dis Int.** 4:495–501. 2005.

CASTRO, M.C.R.; BERNARDO, W.M.; WROCHAWSKI, E.R.; FERRAZ NETO, BENHUR.; LIMA, A.S.; SABAT, B.D. et al. **Doadores Limítrofes no Transplante de Fígado.** Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. 2008

- COELHO, G.R.; LEITAO JR, A.S.; CAVALCANTE, F.P.; BRASIL, I.R.C.; CESAR-BORGES, G.; COSTA, P.E.G. et al. Continuous Versus Interrupted Suture for Hepatic Artery Anastomosis in Liver Transplantation: Differences in the Incidence of Hepatic Artery Thrombosis. **Transplantation Proceedings**, 40, 3545–3547, 2008.
- COELHO, J.C.U.; MATIAS, J.E.F.; PAROLIN, M.B.; MARTINS, EL.; SALVALAGGIO, P.R.O.; GONÇALVES, C.G. Complicações vasculares pós-transplante hepático. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**. Vol. 27, no 6, 378. 2000.
- COELHO, J.C.U.; PAROLIN, M.B.; MATIAS, J.E.F.; JORGE, F.M.F.; CANAN JÚNIOR, L.W. Causa de óbito tardio em transplantados de fígado. **Rev. Assoc. Med. Bras**. 49 (2): 177-180. 2003.
- COELHO, J.C.U.; PAROLIN, M.B.; RÉA NETO, A. Complicações pós-operatórias no transplante hepático. **Ci Bras Med Int**. 10: 357-390. 2001.
- COPCA, N.; HANNA, A.; PIVNICERU, C.; CONSTANTINICA, V.; RADILESCU, G.; GARDEAN, G. et al. Experimental Liver Transplantation on Pigs - Technical Considerations. **Chirurgia**. 4;108: 542-546. 2013.
- DEL GAUDIO, M.; GRAZI, G.L.; ERCOLANI, G.; RAVAIOLI, M.; VAROTTI, G.; CESCONE, M. et al. Outcome of hepatic artery reconstruction in liver transplantation with an iliac arterial interposition graft. **Clin Transplant**. 19(3):399-405. 2005.
- DRAZAN, K.; SHAKED, A.; OLTHOFF, K.M.; IMAGAWA, D.; JURIM, O.; KIAI, K. et al. Etiology and management of symptomatic adult hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation (OLT). **Am Surg**. 62:237–40. 1996.
- DUDEK, K.; KORNASIEWICZ, O.; REMISZEWSKI, P.; ZIENIEWICZ, K.; WRÓBLEWSKI, T.; KRAWCZYK, M. Results of liver transplantation from old donors. **Transplant Proc**. 46(8):2762-5. 2014. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.09.022.
- DUFFY, J.P.; HONG, J.C.; FARMER, D.G.; GHOBRIAL, R.M.; YERSIZ, H.; HIATT, J.R. et al. Vascular Complications of Orthotopic Liver Transplantation: Experience in More than 4,200 Patients. **J Am Coll Surg**. Vol. 208, No. 5. 2009. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2008.12.032.
- FELICIANO, D.V. Surgery for liver trauma. **Surg Clin North Am**. 69: 273. 1989.
- FUNG, J.J.; TODO, S.; JAIN, A.; MCCAULEY, J.; ALESSIANI, M.; SCOTTI, C. et al. Conversion from cyclosporine to FK 506 in liver allograft recipients with cyclosporinerelated complications. **Transplant Proc**. 22(1):6-12. 1990.
- GARCIA, J.H.P.; VASCONCELOS, J.B.M.; BRASIL, I.R.C.; COSTA, P.E.G.; VIEIRA, R.P.G.; MORAES, M.O. Transplante de fígado: resultados iniciais. **Rev Col Bras Cir**, v. 32, p. 100-103, 2005.

GARCIA, José Huygens Parente. **Implantação do transplante ortotópico de fígado humano no Estado do Ceará**. 2002. 100 f. Tese (Doutorado em Farmacologia) - Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina, Fortaleza, 2002.

GRAT, M.; KORNASIEWICZ, O.; GRAT, K.; ANTCZAK, A.; LIGOCKA, J.; HOLOWKO, W. et al. Short and long-term outcomes after primary liver transplantation in elderly patients. **Pol Prz Chir**. 85: 581–588. 2013.

GUNSAR, F; ROLANDO, N.; PASTACALDI, S.; PATCH, D.; RAIMONDO, M.L; DAVIDSON, B. et al. Late hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation. **Liver transplantation**. Official publication of the American association for the study of liver diseases and the international liver transplantation society. Jun; 9(6):605-611. 2003.

HASHIKURA, Y.; KAWASAKI, S.; MIYAGAWA, S.; TERADA, M.; IKEGAMI, T.; NAKAZAWA, Y. et al. Recent advance in living donor liver transplantation. **World J Surg**. 26:243-246. 2002.

HATANO, E.; TERAJIMA, H.; YABE, S.; ASONUMA, K.; EGAWA, H.; KIUCHI, T. et al. Hepatic artery thrombosis in living related liver transplantation. **Transplantation**. 27;64(10):1443-6. 1997.

HENRY, S.D.; NACHBER, E.; TULIPAN, J.; STONE, J.; BAE, C.; REZNIK, L. et al. Hypothermic machine preservation reduces molecular markers of ischemia/reperfusion injury in human liver transplantation. **Am J Transplant**. 12(9):2477-86. 2012.

HERRERO, A.; SOUCHE, R.; JOLY, E.; BOISSET, G.; HABIBEH, H.; BOUYABRINE, H. et al. Early hepatic artery thrombosis after liver transplantation: What is the impact of the arterial reconstruction type?. **World J Surg**, 41:2101–2110, 2017. DOI 10.1007/s00268-017-3989-4.

KAMATH, P.S.; KIM, W.R.; Advanced Liver Disease Study Group. The model for end-stage liver disease (MELD). **Hepatology**; 45:797-805. 2007.

KIM, S.H.; CHO, S.Y.; PARK, S.J.; LEE, K.W.; HAN, S.S.; LEE, S. et al. Learning curve for living-donor liver transplantation in a fledgling cancer center. **Transplantation**. 22; 1164-1171. 2009.

LEE, K.W.; HAN, S.; LEE, S.; CHA, H.H.; AHN, S.; AHN, H.S. et al. Higher risk of posttransplant graft failure in male recipients of female donor grafts might not be due to anastomotic size disparity. **Transplantation**. 2018 13. doi: 10.1097/TP.0000000000002118.

LI, C.; MI, K.; WEN, TF.; YAN, LN.; LI, B.; YANG, JY. et al. A learning curve for living donor liver transplantation. **Dig Liver Dis**. Jul;44(7):597-602. 2012. doi: 10.1016/j.dld.2012.01.016.

LI, P.-C.; JENG, L.-B.; YANG, H.-R.; LEE, C.-C.; POON, K.-S.; CHEN, T.-H. et al. Hepatic Artery Reconstruction in Living Donor Liver Transplantation: Running Suture Under Surgical Loupes by Cardiovascular Surgeons in 180 Recipients. **Transplantation Proceedings**, 44, 448–450, 2012.

LI, P.C.; THORAT, A.; JENG, L.B.; YANG, H.R.; LI, M.L.; YEH, C.C. et al. Hepatic artery reconstruction in living donor liver transplantation using surgical loupes: Achieving low rate of hepatic arterial thrombosis in 741 consecutive recipients-tips and tricks to overcome the poor hepatic arterial flow. **Liver Transpl**. 23(7):887-898. 2017. doi: 10.1002/lt.24775.

LISMAN, T.; PORTE, R.J. Hepatic artery thrombosis after liver transplantation: more than just a surgical complication? **Transpl Int**. 22: 162. 2009.

MADALOSSO, C.; DE SOUZA, N.F. JR.; ILSTRUP, D.M.; WIESNER, R.H.; KROM, R.A. Cytomegalovirus and its association with hepatic artery thrombosis after liver transplantation. **Transplantation**. 66: 294. 1998.

MARUDANAYAGAM, R.; SHANMUGAM, V.; SANDHU, B.; GUNSON, B.K.; MIRZA, D.F.; MAYER, D. et al. Liver retransplantation in adults: a single-centre, 25-year experience. **HPB**, 12, 217–224. 2010. DOI:10.1111/j.1477-2574.2010.00162.x

MOORE, F.D.; SMITH, L.L.; BURNAP, T.K.; DALLENBACH, F.D.; DAMMIN, G.J.; GRUBER, U.F. et al. One-stage homotransplantation of the liver following total hepatectomy in dogs. **Transplantation Bulletin**. 6(1):103-7. 1959.

MORI, K.; NAGATA, I.; YAMAGATA, S.; SASAKI, H.; NISHIZAWA, F.; TAKADA, Y. et al. The introduction of microvascular surgery to hepatic artery reconstruction in living-donor liver transplantation--its surgical advantages compared with conventional procedures. **Transplantation**. 54(2):263-8. 1992.

NATIONAL HEALTH SERVICE, UNITED KINGDOM; Annual Report on Liver Transplantation; Report for 2014/2015; September – 2015.

NORTHOVER, J.; TERBLANCHE, J. Bile duct blood supply. Its importance in human liver transplantation. **Transplantation**. 26:67–9. 1978.

OH, C.K.; PELLETIER, S.J.; SAWYER, R.G.; RASHARD DACUS, A.; MCCULLOUGH, C.S.; PRUETT, T.L. et al. Uni- and multi-variate analysis of risk factors for early and late hepatic artery thrombosis after liver transplantation. **Transplantation**. 71:6, 767–772, 2001.

PANARO, F.; BOUYABRINE, H.; CARABALONA, J.P.; MARCHAND, J.P.; JABER, S.; NAVARRO, F. Hepatic artery kinking during liver transplantation: survey and prospective intraoperative flow measurement. **J Gastrointest Surg.** 16(8):1524–1530. 2012.

PANARO, F.; GALLIX, B.; BOUYABRINE, H.; RAMOS, J.; ADDEO, P.; TESTA, G. et al. Liver transplantation and spontaneous neovascularization after arterial thrombosis: “the neovascularized liver”. **Transplantation International**, 24, 949–957, 2011.

PEREIRA, T.S. **Infecções pós-transplante de fígado: características e fatores de risco.** São Paulo. Dissertação [Mestrado em Patologia Humana] - Faculdades de Ciências Médicas. 2006.

PINNA, A.D.; SMITH, C.V.; FURUKAWA, H.; STARZL, T.E.; FUNG, J.J. Urgent revascularization of liver allografts after early hepatic artery thrombosis. **Transplantation.** 62: 1584. 1996.

PISCAGLIA F, VIVARELLI M, LA BARBA G, MORSELLI-LABATE AM, TADDEI S, CUCCHETTI A et al. Analysis of risk factors for early hepatic artery thrombosis after liver transplantation. Possible contribution of reperfusion in the early morning. **Dig Liver Dis.** 39:52–59. 2007. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2006.08.004>. PMID:16996330.

RAIA, S.; NERY, J.R.; MIES, S. Liver transplantation from live donors. **Lancet.** 2(8661):497.1989.

REDDY, S.S.; CIVAN, J.M. From child-pugh to model for end-stage liver disease. Deciding who needs a liver transplant. **Med Clin North Am.** 100(3):449-64. 2016.

RELA, M.; HEATON, N.D.; MUIESAN, P.; TAN, K.C. A technique for hepatic artery anastomosis during orthotopic liver transplantation. **Transpl Int.** 8(3):244-5. 1995.

REYES-CORONA, J.; GONZALEZ-HUEZO, M.S.; ZEA-MEDINA, M.V.; ZAMORA-VALDES, D.; VICTORIA-CAMPOS, J.L.; MONDRAGON-SANCHEZ, R.J. Paclitaxel coated-stent for early-onset thrombosis after liver transplantation. **Ann Hepatol.** 6: 272. 2007.

SALVALAGGIO, P.R.; MODANLOU, K.A.; EDWARDS, E.B.; HARPER, A.M.; ABECASSIS M.M. Hepatic artery thrombosis after adult living donor liver transplantation: the effect of center volume. **Transplantation,** V. 84, N. 7, 2007.

SEVMIS, S.; KARAKAYALI, H.; TUTAR, N. et al. Management of early hepatic arterial thrombosis after pediatric living-donor liver transplantation. **Transplant Proc.** 2011;43: 605-608.

SHAKED, A.; MCDIARMID, S.V.; HARRISON, R.E.; GELEBERT, H.A.; COLONNA, J.O.; BUSUTTIL, R.W. Hepatic artery thrombosis resulting in gas gangrene of the transplanted liver. **Surgery**. 111:462–5. 1992.

SILVA JUNIOR, O.C.; SANKARANKUTTY, A.K.; OLIVEIRA, R.G.; PACHECO, E.; RAMALHO, F.S.; DAL SASSO, K. et al. Transplante de fígado: indicação e sobrevida. **Acta Cirúrgica Brasileira**. 17 (83). 2002.

SILVA, M.A.; JAMBULINGAM, P.S.; GUNSON, B.K.; MAYER, D.; BUCKELS, J.A.; MIRZA, D.F. Hepatic artery thrombosis following orthotopic liver transplantation: a 10-year experience from a single centre in the United Kingdom. **Liver Transpl**. 12(1):146-51. 2006.

SINGHAL, A.; STOKES, K.; SEBASTIAN, A.; WRIGHT, H.I.; KOHLI, V. Endovascular treatment of hepatic artery thrombosis following liver transplantation. **Transpl Int**. 23: 245. 2010.

SONG, A.T.W.; AVELINO-SILVA, V.I.; PECORA, R.A.A.; PUGLIESE, V.; D'ALBUQUERQUE, L.A.C.; ABDALA, E. Liver transplantation: Fifty years of experience. **World J Gastroenterol**, v. 20, n. 18, p. 5363-5374, 2014.

STANGE, B.J.; GLANEMANN, M.; NUSSLER, N.C.; SETTMACHER, U.; STEINMULLER, T.; NEUHAUS, P. Hepatic Artery Thrombosis After Adult Liver Transplantation. **Liver Transplantation**, V. 9, 6, pp 612-620. 2003.

STARZL, T.E.; GROTH, C.G.; BRETTSCHEIDER, L.; PENN, I.; FULGINITI, V.A.; MOON, J.B. et al. Orthotopic homotransplantation of the human liver. **Ann Surg**. 168(3):392-415. 1968.

STARZL, T.E.; MARCHIORO, T.L.; VONKAULLA, K.N.; HERMANN, G.; BRITAIN, R.S.; WADDELL, W.R. Homotransplantation of the liver in humans. **Surg Gynecol Obstet**. 117:659-76. 1963.

STARZL, T.E.; PORTER, K.A.; PUTNAM, C.W.; SCHROTER, G.P.; HALGRIMSON, C.G.; WEIL, R. et al. Orthotopic liver transplantation in ninety-three patients. **Surg Gynecol Obstet**. 142(4):487-505. 1976.

STARZL, T.E.; PUTNAM, C.W.; KOEP, L.J. Current status of liver transplantation. **South Medical J**. 70(4):389-90. 1977.

STARZL, T.E.; TODO, S.; TZAKIS, A.G.; GORDON, R.D.; MAKOWKA, L.; STIEBER, A. et al. Liver transplantation: an unfinished product. **Transplant Proc**. 21(1 Pt 2):2197-200. 1989.

TAKASAKI, S.; HANO, H. Three-dimensional observations of the human hepatic artery (arterial system in the liver). **J Hepatol**. 34:455-466. 2001

TODO, S.; FUNG, J.J.; DEMETRIS, A.J.; JAIN, A.; VENKATARAMANAN, R.; STARZL, T.E. Early trials with FK 506 as primary treatment in liver transplantation. **Transplant Proc.** 22(1):13-6. 1990.

TZAKIS, A.; TODO, S.; STARZL, T.E. Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. **Ann Surg.** v. 210, p. 649-652, 1989.

TZENG, Y.S.; HSIEH, C.B.; CHEN, S.G. Continuous versus interrupted suture for hepatic artery reconstruction using a loupe in living-donor liver transplantation. **Ann Transplant.** 16(4):12-5. 2011.

VAROTTI, G.; GRAZI, G.L.; VETRONE, G.; ERCOLANI, G.; CESCONE, M.; DEL GAUDIO, M. et al. Causes of early acute graft failure after liver transplantation: analysis of a 17-year single-centre experience. **Clin Transpl.** 19: 492. 2005.

VIVARELLI, M.; CUCCHETTI, A.; LA BARBA, G.; BELLUSCI, R.; DE VIVO, A.; NARDO, B. et al. Ischemic arterial complications after liver transplantation in the adult: multivariate analysis of risk factors. **Arch Surg.** 139:1069. 2004.

WARNER, P.; FUSAI, G.; GLANTZOUNIS, G.K.; SABIN, C.A.; ROLANDO, N.; PATCH, D. et al. Risk factors associated with early hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation - univariable and multivariable analysis. **Transplant international.** 24:401-8. 2011. doi: 10.1111/j.1432-2277.2010.01211.x.

WELCH, C.S. [Liver graft]. *Maroc Medical.* 34(359):514-5. **French.** 1955.

WIKLUND, R.A. Preoperative preparation of patients with advanced liver disease. **Crit Care Med.** 32:106-15. 2004.

WONG, J.; ZHANG, Y.; LEE, S.S. Hemodynamic characterization of arterialized and nonarterialized liver transplants in the rat. **Can J Gastroenterol.** 15:435-440. 2001.

ZHAO, J.C.; LU, S.C.; YAN, L.N.; LI, B.; WEN, T.F.; ZENG, Y. et al. Incidence and treatment of hepatic artery complications after orthotopic liver transplantation. **World J Gastroenterol.** 9(12):2853-5. 2003.

ZHENG S.S., YU Z.Y., LIANG T.B., WANG W.L., SHEN Y., ZHANG M. Prevention and treatment of hepatic artery thrombosis after liver transplantation. **Hepatobiliary Pancreat Dis Int.** 2004;3:21-25.

ANEXOS

Anexo A - Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa

UFC - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ /



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Fatores de risco associados a Trombose de Artéria Hepática após transplante hepático em adultos: Experiência de 1000 casos em único centro

Pesquisador: Luis Eduardo Veras Pinto

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 80824217.4.0000.5054

Instituição Proponente: Departamento de Cirurgia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

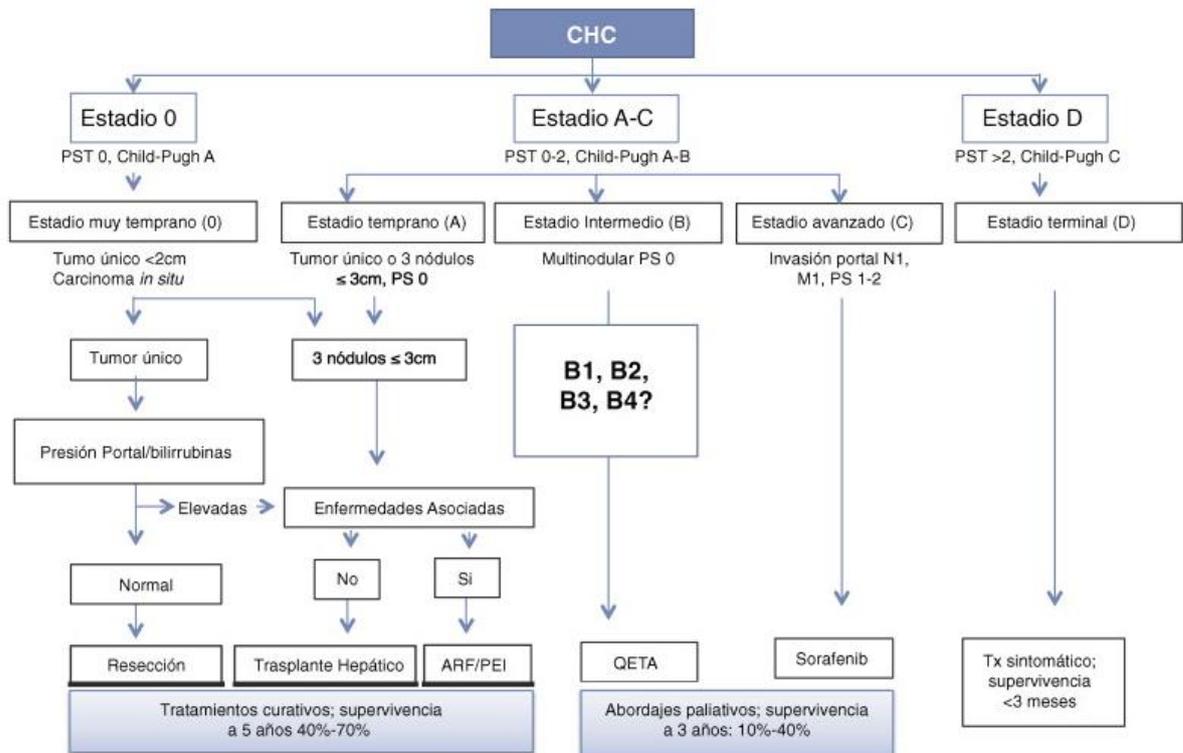
Número do Parecer: 2.438.986

Anexo B – Critérios de Milão

Critério de Milão
Nódulo único < 5 cm
Até 3 nódulos < 3 cm
* Ausência de metástases
* Ausência de trombose vascular tumoral

Fonte: Adaptado de Mazzaferro V., N Engl J Med, 1996.

Anexo C – Críterios de Barcelona (BCLC)



Fonte: Adaptado de Llovet JM, *et al.*, 2008.