



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

DENISE CARDOSO LEITE

***ESTENOSES BILIARES ANASTOMÓTICAS E NÃO ANASTOMÓTICAS
PÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO: ANÁLISE DE FATORES ETIOLÓGICOS***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE CIRURGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DRA. DULCE HELENA SARAMAGO DIOGO CORTES

DR. EMANUEL SAN-BENTO FURTADO

MARÇO/2017

Estenoses Biliares Anastomóticas e Não Anastomóticas Pós-Transplante Hepático:

Análise de Fatores Etiológicos

Dissertação de Acesso ao Grau de Mestre em Medicina

Denise Cardoso Leite

2014224069

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

denicleite@gmail.com

Orientador: Dulce Helena Saramago Diogo Cortes

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Coorientador: Emanuel San-Bento Furtado

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

ÍNDICE

ABREVIATURAS	4
RESUMO	6
ABSTRACT	7
INTRODUÇÃO	9
MATERIAIS E MÉTODOS	11
I – Design Metodológico	11
II – Seleção da Amostra	11
III- Instrumentos e Procedimentos de Recolha de Dados	11
IV- Instrumentos e Procedimentos de Análise de Dados	14
V- Instrumentos e Procedimentos de Pesquisa Bibliográfica	14
RESULTADOS	15
I - Amostra	15
II - Estenoses	15
III – Análise das variáveis dos Recetores	16
IV – Análise das variáveis dos Dadores	19
V – Análise das variáveis do Enxerto	22
VI – Análise de Variáveis de Procedimento Cirúrgico e de Tempo de Isquémia do Enxerto	24
VII – Análise das variáveis das Estenoses Biliares	28
DISCUSSÃO E CONCLUSÃO	30
AGRADECIMENTOS	38
BIBLIOGRAFIA	39
ANEXO 1 – Análise de Dados	43
ANEXO 2 – Cruzamento das variáveis AB0 e Compatibilidade Rh do Dador	63
ANEXO 3 - Lesão de Reperfusão integrada em variável dicotómica	64

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Descrição da amostra em estudo.....	15
Tabela 2 – Descrição do grupo de casos do estudo.....	15
Tabela 3 – Descrição das estenoses com as ENA em subgrupos.....	16
Tabela 4 – Comparação de variáveis descritivas dos recetores.....	17
Tabela 5 – Causas de transplante hepático.....	18
Tabela 6 – Níveis plasmáticos de imunossupressão dos recetores.....	18
Tabela 7 – Comparação de variáveis descritivas dos dadores.....	19
Tabela 8 – Causas de morte dos dadores.....	21
Tabela 9 – Compatibilidade entre grupo sanguíneo AB0 de dador e recetor.....	21
Tabela 10 – Compatibilidade entre grupo sanguíneo Rhesus de dador e recetor.....	22
Tabela 11 – Caracterização histológica dos enxertos transplantados.....	23
Tabela 12 – Presença e classificação de lesão de reperfusão em enxerto do dador	23
Tabela 13 – Tempos referentes aos procedimentos cirúrgicos e tempos de isquémia.....	24
Tabela 14 – Tempos referentes aos procedimentos cirúrgicos e tempos de isquémia, nas estenoses.....	25
Tabela 15 – Tempos referentes aos procedimentos cirúrgicos e tempos de isquémia para os diferentes tipos de estenoses.....	26
Tabela 16 – Exposição de variáveis relativas à anastomose biliar.....	27
Tabela 17 – Cirurgião responsável pela anastomose da via biliar.....	28
Tabela 18 – Tempo decorrido até desenvolvimento de estenose.....	28
Tabela 19 – Tempo decorrido até desenvolvimento dos diferentes tipos de estenoses.....	28
Tabela 20 – Procedimentos realizados nas estenoses das vias biliares.....	29
Tabela 21 – Procedimentos realizados nos diferentes tipos de estenoses das vias biliares.....	29

ABREVIATURAS

AVC – Acidente vascular cerebral.

CA – Grupo de Casos.

CB – Complicações biliares.

CHC - Carcinoma Hepatocelular.

CHUC- Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

CMV – Citomegalovírus.

CO – Grupo de Controlos.

CPT - Colangiografia Percutânea Transhepática.

CPRE - Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica.

CPRM – Colangiopancreatografia por ressonância magnética.

DMC – Dadores em Morte Cerebral.

EA – Estenose anastomótica.

EENA – Estenose exclusivamente não anastomótica.

EM – Estenose mista.

ENA – Estenose não anastomótica.

EVB – Estenoses das vias biliares.

GCCT – Gabinete de Coordenação de Colheita e Transplantação.

IgG – Imunoglobulina G.

IMS – Imunossupressão.

MELD - Model for End-Stage Liver Disease.

PAF - Polineuropatia amiloidótica familiar adquirida.

STT- Sutura termino-terminal.

TCE – Traumatismo Crânio-encefálico.

TIF – Tempo de isquemia frio.

TIQ- Tempo isquemia quente.

TIT- Tempo de isquemia total.

TTC - Tempo total de cirurgia.

UTHPA - Unidade de Transplantação Hepática Pediátrica e de Adultos.

RESUMO

As complicações biliares (CB), nomeadamente as estenoses das vias biliares (EVB), constituem uma causa comum de morbidade após transplante hepático. Este estudo retrospectivo tem como objetivo analisar diversos fatores que poderão estar envolvidos na etiologia das EVB.

Realizado estudo a amostra de 126 transplantes, no período entre 01/01/2012 a 04/06/2015, agrupada em casos (n=48) e controlos (n=78). O grupo de casos (CA) inclui todos os doentes com registo de estenose em relatórios clínicos, distinguida em estenose anastomótica (EA) e estenose não anastomótica (ENA). As ENA foram subdivididas em estenose exclusivamente não anastomótica (EENA) e estenose mista (EM). Os doentes que não desenvolveram estenoses foram incluídos no grupo de controlos (CO). Os dados dos grupos e variáveis referentes ao recetor, procedimento cirúrgico, dador e enxerto foram analisados através do *software IBM SPSS Statistics 22*.

O estudo revelou uma incidência de EVB de 38,1%, uma incidência de 21,4% de EA (n=27) e 16,7% de ENA (n=21). As EENA (n=12) mostram incidência de 9,5% e EM (n=9) de 7,1% na amostra. As anastomoses biliares realizadas pelo Cirurgião C predominaram no grupo de CO (p=0,004). O tempo de isquémia quente (TIQ) 1 revelou-se superior nas EM (p=0,017). Verificou-se um predomínio de enxertos histologicamente normais nas EENA (p=0,024). As anastomoses biliodigestivas apenas se observaram no CO (p=0,023). Colangiografia percutânea transhepática (CPT) foi maioritariamente realizada nas EENA (p=0,007).

Os resultados conseguidos expõem a experiência deste centro, permitindo uma avaliação retrospectiva com possíveis aplicações prospetivas. O estudo releva que este centro tem uma taxa elevada de estenoses, principalmente EA. Não foi comprovada a influência das variáveis estudadas na etiologia das EVB após transplante hepático, mas obtiveram-se

resultados de interesse relativamente à prevalência de carcinoma hepatocelular, estabilidade hemodinâmica, tempos de isquemia do enxerto, hemossiderose do enxerto e o grupo sanguíneo A entre os grupos e diferentes estenoses.

Palavras-chave: Estenoses Biliares; Transplantes; Transplantes hepáticos; Estudos Retrospectivos; Procedimentos Cirúrgicos das Vias Biliares.

ABSTRACT

Biliary complications (BC), namely biliary stenosis (BS), are a common cause of morbidity after hepatic transplantation. This retrospective study aims to analyze several factors that may be involved in the etiology of BS.

A study was carried out between 01/01/2012 and 06/04/2015 with a sample of 126 transplants, grouped into cases (n=48) and controls (n=78). The case group (CA) included all patients with stenosis recorded in clinical reports, distinguished in anastomotic stenosis (AS) and non-anastomotic stenosis (NAS). NAS were subdivided into exclusively non-anastomotic stenosis (ENAS) and mixed stenosis (MS). Patients who did not develop stenoses were included in the control group (CO). Data from the groups and variables related to the recipient, surgical procedure, donor, and graft were analyzed using the *IBM SPSS Statistics 22 software*.

The study revealed a BS incidence of 38.1%, a AS incidence of 21.4% (n=27), and 16.7% of NAS (n=21). ENAS (n=12) showed a incidence of 9.5% and MS (n=9) of 7.1% in the sample. Biliary anastomosis made by surgeon C were predominant in the CO group (p=0.004). The warm ischemia time 1 (WIT) as higher in the MS (p=0.017). There was a predominance of histologically normal grafts in the ENAS (p=0.024). Bilodigestive anastomoses were only

observed in the CO ($p=0.023$). Percutaneous Transhepatic Cholangiography (PTC) was mostly executed in ENAS ($p=0.007$).

The obtained results expose the experience of this center, allowing a retrospective evaluation with possible prospective applications. The study shows that this center has a high rate of stenoses, mainly AS. An influence of the studied variables on the etiology of BS after hepatic transplantation wasn't proved, but results of interest were obtained regarding the prevalence of hepatocellular carcinoma, hemodynamic stability, graft ischemia times, graft hemosiderosis, and blood type A between groups and various stenoses.

Keywords: Biliary stenosis; Liver transplantation; Transplants; Retrospective Studies; Biliary Tract Surgical Procedures.

INTRODUÇÃO

O transplante hepático constitui uma opção terapêutica para doentes com patologia hepática terminal. Os progressos conseguidos na área de transplantação hepática são irrevogáveis, com procedimentos em constante renovação e com altas taxas de sucesso nas últimas décadas.¹⁻⁴ No entanto mantêm-se significativas as taxas de morbidade e mortalidade (2%-7%)¹ em consequência da alta incidência (30%-40%)³⁻⁵ de CB.

As CB, dada a suscetibilidade do epitélio biliar a lesões, são comuns no pós-transplante com uma variedade de manifestações, tanto funcionais como estruturais, que conduzem a uma deterioração do enxerto. Para além da possibilidade de perda de órgão, outras agravantes desta situação são a mobilização de recursos imagiológicos e terapêuticos, com mais internamentos e procedimentos, existindo não só o impacto na qualidade de vida do doente como a inferência económica.^{4,6}

Uma das manifestações de CB que ocorrem em maior frequência são as EVB.¹⁻³ Este estreitamento das vias pode ser qualificado conforme o local em que se evidenciam, nomeadamente na anastomose da via biliar e não anastomótica numa das vias biliares do enxerto. As EA são caracterizadas como estreitamento do local de anastomose a via biliar do recetor e do dador e têm uma incidência de cerca de 5%-17%.^{2,4,7} Este tipo de estenose está habitualmente associado a fatores técnicos. A realização da anastomose no final de um procedimento longo e exaustivo e o aparecimento precoce, nos primeiros 6 meses, podem justificar este fato.^{4,6} As ENA correspondem a um estreitamento ou irregularidades das vias biliares intra ou extra-hepáticas, não considerando as alterações junto à anastomose. É mencionada uma incidência variável (entre 1%-20%^{1,2}) para esta complicação, cujo tempo de manifestação pode surgir após semanas ou alguns anos.⁸ O mecanismo deste tipo de lesão é menos evidente que o referido para a EA, havendo o pressuposto da sua associação a causas de natureza isquémica, como na presença de trombose da artéria hepática ou tempos de isquémia

prolongados do enxerto. ENA também se observam na ausência de patologia arterial hepática, estando associadas outras causas do foro imunológico, como na incompatibilidade ABO.^{1,2,4,9}

É notório que a influência de vários fatores e a interação dos mesmos sobre o risco de aparecimento das EVB aqui referidas não está completamente elucidado.³ Assim, serve este estudo retrospectivo para analisar diversas variáveis, referentes ao recetor, procedimento cirúrgico, dador e enxerto, que poderão estar a contribuir para o desenvolvimento destas EVB. Este é o primeiro estudo do género na UTHPA do CHUC, tendo como objetivo conceder não só importantes informações retrospectivas, como conclusões com possíveis aplicações prospetivas para este centro.

MATERIAIS E MÉTODOS

I – *Design* Metodológico.

Foi realizado um estudo retrospectivo caso-controlo. Esta metodologia permitiu obter dados sobre a exposição dos grupos às variáveis em estudo e concluir sobre a influência destas na etiologia de EVB.

II – Seleção da Amostra

A amostra foi selecionada com os seguintes critérios de inclusão: doentes submetidos a transplante hepático no CHUC; transplantados no período entre 01/01/2012 a 04/06/2015; idade mínima de 18 anos; follow-up mínimo de 6 meses. Para o CA foi considerado como critério adicional: desenvolvimento de complicações estenóticas nas vias biliares. Para o CO foram considerados os doentes que não desenvolveram complicações nas vias biliares, com um prazo de 12 meses. A amostra obtida, no total de 126 transplantes, contou com 48 transplantes no CA e 78 no CO.

III- Instrumentos e Procedimentos de Recolha de Dados

O trabalho de investigação decorreu entre Junho de 2015 e Dezembro de 2016.

Para seleção da amostra e divisão em grupos, procedeu-se à identificação de todos os transplantes entre o período de tempo selecionado através da consulta dos registos dos procedimentos cirúrgicos. Utilizou-se a base de dados informática do CHUC para aceder aos processos clínicos, nomeadamente cartas de alta e relatórios de CPT, CPRE, CPRM. Excluíram-se os transplantes e doentes que não cumpriam os critérios selecionados e os restantes foram agrupados em grupo de casos (CA), que correspondem aos doentes que

desenvolveram estenoses, e o grupo de controlo (CO) constituído pelos doentes que não desenvolveram EVB.

Para este estudo recolheram-se dados referentes ao recetor, dador, procedimento cirúrgico e enxerto.

Para caracterização dos recetores analisaram-se as seguintes variáveis: idade, sexo, grupo sanguíneo (AB0 e Rhesus), score MELD, níveis plasmáticos da IMS, resultados da serologia IgG do CMV e causa de transplante. Esta última variável foi categorizada em cirrose alcoólica, CHC, retransplante e outros (PAF, cirrose vírica, falência hepática, rejeição crónica, síndrome Rendu-Osler-Weber, cirrose biliar secundária a neoplasia, cirrose biliar primária, cirrose criptogénica, cirrose hepática autoimune, hiperoxalúria primária tipo 1 e metástase hepática de tumor neuroendócrino). A pontuação do score de MELD foi recolhida dos registos cirúrgicos ou calculada¹⁰ pelos valores laboratoriais imediatamente antes do transplante (INR, bilirrubina total e creatinina). Foram recolhidos dados sobre a IMS, sendo apenas considerada IMS por tacrolimus e os valores obtidos nos controlos analíticos das 3 semanas após o transplante. A colheita de dados foi realizada ao 5º dia de pós-transplante e os valores das seguintes semanas colhidos ao 12º e 19º dia. Pelo fato do doseamento não ser realizado diariamente, alguns dos valores foram colhidos 1 ou 2 dias antes ou após os dias referidos.

Na recolha de dados dos dadores, foram consultados registos do GCCT do CHUC sob supervisão, preservando a confidencialidade da informação. Foram recolhidas e analisadas as variáveis: idade, grupo sanguíneo (AB0 e Rhesus), resultado da serologia IgG do CMV, estabilidade hemodinâmica e causa de morte. As causas foram categorizadas em hemorragia intracraniana, TCE, AVC isquémico e outras (anoxia, tromboembolia pulmonar, tumor cerebral, edema cerebral e meningite).

Os dados histológicos do enxerto foram obtidos por consulta dos relatórios histológicos de biópsia hepática realizada na data do transplante. Foram classificados como normais ou com esteatose, hemossiderose, fibrose e outras descrições (hepatite cirúrgica e reativa, bilirrubinostase, granuloma epitelióide, complexo de Von Meyenbour e histiocitose). A existência de lesão de reperfusão, classificada como ausente, mínima, ligeira, moderada e grave por *Suzuki* (1993)¹¹ foi considerada.

Sobre o procedimento cirúrgico analisaram-se as seguintes variáveis: técnica de transplante, tempos operatórios e tempos de isquemia, técnica de reconstrução da via biliar, material de sutura, utilização de dreno de Kehr, motivo para a sua utilização e cirurgião responsável pela reconstrução da via biliar, sendo excluídos da análise os cirurgiões com poucos procedimentos realizados. Considerou-se o TIF – entre o início de isquemia do enxerto (clampagem da aorta no dador) e a remoção do enxerto do gelo; o TIQ – que se divide em 2 tempos: o primeiro, o tempo entre a remoção do enxerto do gelo e a desclampagem da veia porta, e o segundo medido desde desclampagem da veia porta até à desclampagem da artéria hepática; o TIT- desde a clampagem da aorta do dador à desclampagem da veia porta no recetor; o TTC – desde a incisão cirúrgica no recetor até ao encerramento da parede abdominal.

Foram colhidos dados sobre a técnica e os fios de sutura utilizados na anastomose biliar. Nas anastomoses utilizam-se suturas biliodigestivas e coledococoledocostomia, sendo que esta última técnica foi agrupada em STT contínua, STT com pontos separados ou STT mista.

As EVB foram agrupadas em EA e ENA. Este diagnóstico foi o resultado dos dados colhidos dos relatórios das CPRM, CPRE e CPT. Nas ENA foi criado um subgrupo que as divide em EENA e em EM, utilizadas sempre que nos relatórios dos exames foram referenciados simultaneamente EA e ENA.

O tempo decorrido entre o transplante e o desenvolvimento da complicação foi determinado através do primeiro registo de estenose em relatórios clínicos.

Foram colhidos dados relativamente à terapêutica adotada para cada caso, nomeadamente CPRE, CPT, cirurgia e retransplante.

IV- Instrumentos e Procedimentos de Análise de Dados

A análise estatística foi efetuada com recurso ao *software IBM SPSS Statistics 22*. Averiguou-se se as variáveis quantitativas provinham de uma população com distribuição aproximadamente normal através do teste Shapiro-Wilk. Variáveis com distribuição normal foram representadas pela média e desvio-padrão, caso contrário, pela mediana, 1º quartil e 3º quartil. A comparação de variáveis quantitativas entre dois grupos independentes foi realizada recorrendo-se ao teste t-Student ou teste Mann-Whitney. Para comparar variáveis quantitativas entre três grupos independentes utilizou-se a análise de variância (ANOVA) e teste Kruskal-Wallis.

Variáveis qualitativas foram descritas por frequências absolutas e relativas. A associação entre variáveis qualitativas foi avaliada recorrendo a testes de independência Qui-quadrado e testes exatos de Fisher, recorrendo-se à simulação de Monte Carlo quando aplicável.

O nível de significância adotado para este estudo foi de 0,05.

V- Instrumentos e Procedimentos de Pesquisa Bibliográfica

A pesquisa bibliográfica foi realizada através da plataforma *online Pubmed*, utilizando os termos “Liver transplantation” e “Biliary Strictures”.

RESULTADOS

I - Amostra

Entre 01/01/2012 e 04/06/2015 realizaram-se no total 198 transplantes hepáticos a 186 doentes na UTHPA do CHUC. Dos 198 transplantes, 72 foram excluídos, 64 por não cumprir os critérios de inclusão e 8 por não existirem dados suficientes disponíveis.

A amostra (n=126) contou assim com 48 transplantes no grupo de casos e 78 de controlo. Da amostra estudada, 38,1% desenvolveram estenoses biliares.

Tabela 1 – Descrição da amostra em estudo.

	Frequência (n)	Percentagem (%)
Controlos	78	61,9
Casos	48	38,1
Total	126	100,0

II - Estenoses

Foram identificadas 27 EA, correspondendo a uma incidência de 21,4% nesta amostra e a 56,3% das estenoses. As ENA (n=21) apresentaram uma incidência de 16,7% e correspondem a 43,8% das estenoses. (Tabela 2)

Tabela 2 – Descrição do grupo de casos do estudo.

	Frequência (n)	CA (%)	Amostra (%)
EA	27	56,3	21,4
ENA	21	43,8	16,7
Total	48	100,0	38,1

Analisando os subgrupos de ENA, verificou-se uma maior incidência de EENA (9,5%) na amostra em comparação com as EM (7,1%). (tabela 3)

Tabela 3 – Descrição das estenoses com as ENA em subgrupos.

	Frequência (n)	CA (%)	Amostra (%)
EA	27	56,3	21,4
EENA	12	25	9,5
EM	9	18,8	7,1
Total	48	100,0	38,1

III – Análise das variáveis dos Recetores.

Observou-se em ambos os grupos uma predominância de indivíduos do sexo masculino (tabela 4), o mesmo aplicando-se ao tipo de estenoses, embora se tenha verificado um maior número de casos de indivíduos do sexo feminino nas ENA (38,1%) quando comparadas com as EA (14,8%), sem significado estatístico ($p=0,065$).

Os grupos não apresentaram diferenças estatisticamente significativas relativamente às variáveis idade do recetor e pontuação de score MELD.

Relativamente ao grupo sanguíneo AB0 observou-se um predomínio do grupo A no CO (53,8%), enquanto o grupo sanguíneo 0 foi o mais comum no CA (43,8%).

Realizou-se a comparação da incidência do grupo de sangue A entre grupos, devido à diferença observada. Com $p=0,092$ não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre grupos para a incidência de grupo sanguíneo A. Verificou-se uma maior incidência de grupo A nos casos de EA (50%) comparativamente às ENA (23,8%), não sendo esta observação estatisticamente significativa ($p=0,066$). (tabela Ib – Anexo 1)

Relativamente aos resultados da serologia IgG de CMV, o CA apresentou uma proporção de indivíduos com resultado negativo superior ao do CO, no entanto, sem diferença estatisticamente significativa ($p=0,240$).

Tabela 4 – Comparação de variáveis descritivas dos recetores.

	Casos	Controlos	P-value
Idade (anos) ¹	(n=48) 57 (50 - 62,5)	(n=78) 54,50 (47 - 60)	0,088 ²
Sexo (%)	(n=48) Feminino – 25% Masculino – 75%	(n=78) Feminino – 25,6% Masculino – 74,4%	0,936 ³
Score MELD¹	(n=46) 15 (10,75 - 22,25)	(n=77) 17 (12,50 - 22)	0,239 ²
Grupo AB0 (%)	(n=47) 0 – 44,7% A – 38,3% B – 8,5 % AB – 8,5 %	(n=78) 0 – 39,7% A – 53,8% B – 2,6 % AB – 3,8 %	0,587 ³ 0,092 ³ 0,197 ³ 0,424 ³
Serologia CMV - IgG (%)	(n=48) Positiva – 85,4% Negativa – 14,6%	(n=78) Positiva – 92,3% Negativa – 7,7%	0,240 ³

¹Apresentado por mediana (1º quartil - 2º quartil).

²Aplicado teste de U de Mann-Whitney para variáveis independentes.

³Aplicado teste Qui-quadrado e teste exato de Fisher.

Sobre a causa de transplante (tabela 5), no CA (n=47) evidenciou-se o CHC com 40,4% ($p=0,059$). A percentagem de retransplantes foi superior no CO com 24,4% ($p=0,059$). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre grupos e causas de transplante. Nos casos que desenvolveram EA foi o CHC (48,1%) a causa predominante. Nas “outras causas”, os casos de ENA ($p=0,004$) e os subgrupos de casos EENA e EM ($p=0,010$) apresentaram incidências superiores à observada nas EA. (tabelas IIb e IIc – Anexo 1).

Tabela 5 – Causas de transplante hepático.

	Casos (n=47)	Controlos (n=78)	Total (n=125)	P-value¹
Cirrose alcoólica (%)	25,5%	25,6%	25,6%	0,989
CHC (%)	40,4%	24,4%	30,4%	0,059
Retransplante (%)	10,6%	24,4%	19,2%	0,059
Outras causas* (%)	23,4%	25,6%	24,8%	0,779

¹Aplicado teste Qui-quadrado.

*PAF, cirrose vírica, falência hepática, rejeição crónica, síndrome Rendu-Osler-Weber, cirrose biliar secundária a neoplasia, cirrose biliar primária, cirrose criptogénica, cirrose hepática autoimune, hiperoxalúria primária tipo 1 e metástases hepáticas.

A análise dos níveis plasmáticos de tacrólimus revelou diferenças entre grupos, nomeadamente na 1^a e 2^a semana (tabela 6). Todavia, não foi encontrado significado estatístico. Verificaram-se níveis plasmáticos inferiores na 1^a e 2^a semana nos casos de ENA (tabela IIIb – Anexo 1), a análise dos subgrupos de ENA revelou ainda níveis inferiores nos casos de EM (tabela IIIc – Anexo 1).

Tabela 6 – Níveis plasmáticos de imunossupressão dos recetores.

	Casos	Controlos	P-value²
IMS 1^a semana (ng/ml) ¹	(n=37) 4,8 (2,5 - 7,4)	(n=67) 5,6 (3,2 - 7,5)	0,447
IMS 2^a semana (ng/ml) ¹	(n=40) 6,2 (4,6 - 9)	(n=69) 7,2 (5,4 - 9,7)	0,145
IMS 3^a semana (ng/ml) ¹	(n=42) 7,3 (5,4 - 9,8)	(n=69) 7,6 (5,9 - 9,2)	0,633

¹Apresentado por mediana (1^o quartil - 2^o quartil).

²Aplicado teste de U de Mann-Whitney para variáveis independentes.

IV – Análise das variáveis dos Dadores

A idade dos dadores entre grupos não apresentou diferenças significativas ($p=0,199$). (tabela 7) Dentro do CA observou-se que as EA têm um valor de mediana de idade (59 anos) superior às EENA e EM (55 anos). (tabelas IVc – Anexo1).

Relativamente à variável estabilidade hemodinâmica, foi observada um predomínio da estabilidade no CO (95,2%), comparativamente ao CA (79,2%). Não foi encontrada associação estatística entre CA e CO e a estabilidade hemodinâmica do dador ($p=0,089$). Quando comparadas as EA com a ENA ($p=0,053$), verificou-se nos casos de EA que 35,7% dos dadores apresentaram instabilidade hemodinâmica, o que não ocorreu nas ENA (0%). (tabelas IVb e IVc – Anexo 1).

Quanto ao CMV, em ambos os grupos predominaram os dadores com serologia positiva IgG, sendo as percentagens semelhantes entre grupos ($p=0,778$).

Tabela 7 – Comparação de variáveis descritivas dos dadores.

	Casos (n=48)	Controlos (n=78)	Total (n=126)	P-value
Idade (anos) ¹	(n=47) 55 (45 - 65)	(n=73) 50 (43 - 63)		0,199 ²
Estabilidade Hemodinâmica (%)	(n=24) Estável – 79,2% Não Estável – 20,8%	(n=42) Estável – 95,2% Não Estável – 4,8%	(n=66) Estável – 89,4% Não Estável – 10,6%	0,089 ³
Serologia CMV – IgG (%)	(n=47) Positiva – 89,4% Negativa – 10,6%	(n=73) Positiva – 87,7% Negativa – 12,3%	(n=73) Positiva – 88,3% Negativa – 11,7%	0,778 ³

¹Apresentado por mediana (1º quartil - 2º quartil).

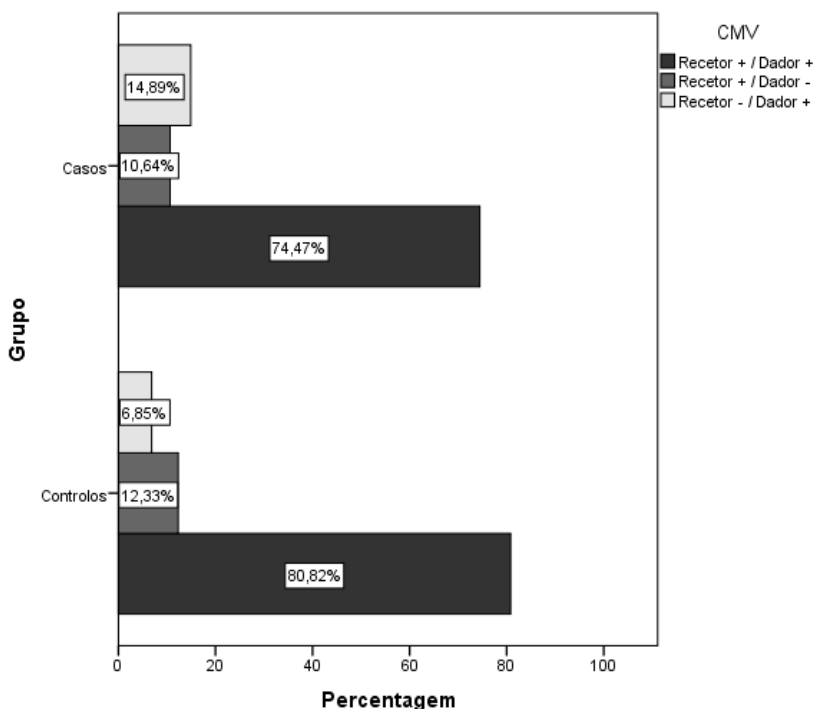
²Aplicado teste de U de Mann-Whitney para variáveis independentes.

³Aplicado teste Qui-quadrado e teste exato de Fisher.

Através do cruzamento de serologias CMV dador e recetor, observou-se que a maioria dos recetores com serologia IgG positiva receberam um enxerto com serologia IgG positiva em ambos os grupos (Gráfico 1) com uma percentagem superior no CA (74,47%). Neste grupo, 14,89% dos recetores com serologia IgG negativa receberam um enxerto de dador com serologia IgG positiva, que nos casos de ENA atingem um valor de 20% que quase duplica o valor apresentado por EA (11,1%). (tabelas V – Anexo 1).

Este cruzamento de dados não demonstrou diferenças estatisticamente significativas entre grupos e serologia CMV ($p=0,356$).

Gráfico 1 – Representação gráfica do cruzamento das variáveis serologia CMV do recetor com serologia CMV do dador.



A tabela 8 mostra a comparação entre grupos da causa de morte do dador. Não foi descrita diferença com significado estatístico ($p=0,438$). No entanto, salienta-se o predomínio da hemorragia intracraniana como causa de morte (59,2% na amostra). Salienta-se o fato de que o AVC isquémico apenas foi causa de morte do dador nos casos que desenvolveram EA (tabela VIb – Anexo 1).

Tabela 8 – Causas de morte dos dadores.

	Casos (n=47)	Controlos (n=73)	Total (n=120)	P-value¹
TCE (%)	17%	26%	22,5%	0,249
Hemorragia intracraniana (%)	63,8%	56,2%	59,2%	0,404
AVC isquémico (%)	8,5%	12,3%	10,8%	0,511
Outras causas* (%)	10,6%	5,5%	7,5%	0,311

*Anoxia, tromboembolia pulmonar, tumor cerebral, edema cerebral e meningite.

¹Aplicado teste do Qui-quadrado.

Quanto à compatibilidade AB0 do dador relativamente ao recetor (tabela 9), a maioria dos transplantes da amostra realizou-se entre indivíduos com compatibilidade isogrupal (90,1%), ocorrendo apenas um caso de transplante incompatível cujo recetor desenvolveu EENA (tabela VIIc – Anexo 1).

Tabela 9 – Compatibilidade entre grupo sanguíneo AB0 de dador e recetor.

	Casos (n=48)	Controlos (n=73)	Total (n=121)	P-value¹
Isogrupal (%)	89,6%	90,4%	90,1%	0,455
Compatível (%)	8,3%	9,6%	9,1%	
Incompatível (%)	2,1%	0%	0,8%	

¹Aplicado teste do Qui-quadrado.

Na análise da compatibilidade Rhesus a maioria da amostra (n=119) apresentou compatibilidade entre recetor e dador (77,3%). Com semelhança nos percentuais entre grupos (ver tabela 10), não foi observado significado estatístico (p=0,880).

Para melhor perceção da compatibilidade de grupos sanguíneos entre recetor e dador realizou-se o cruzamento de dados destas duas variáveis. (Anexo 2 e Gráfico 2)

Tabela 10 – Compatibilidade entre grupo sanguíneo Rhesus de dador e recetor.

	Casos (n=47)	Controlos (n=72)	Total (n=119)	<i>P-value</i> ¹
Compatível (%)	76,6%	77,8%	77,3%	0,880
Incompatível (%)	23,4%	22,2%	22,7%	

¹Aplicado o teste do Qui-quadrado.

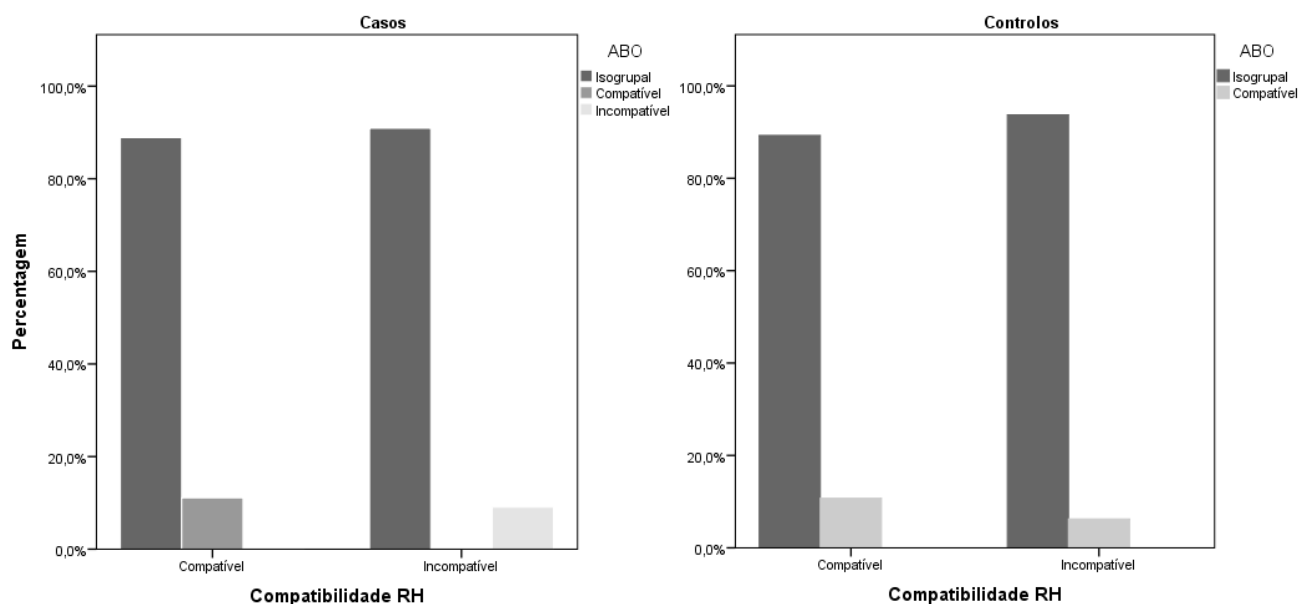


Gráfico 2 – Representação gráfica do cruzamento das variáveis compatibilidade ABO e Rhesus.

V – Análise das variáveis do Enxerto

Obtivemos resultados de biópsia do enxerto em 116 casos. Verificou-se que, em 47,4% da amostra, o recetor recebeu um enxerto descrito histologicamente como “normal”, com uma predominância no CO (52,8%) quando comparado com o CA (38,6%) (tabela 11). Observou-se uma maior percentagem de enxertos com histologia “normal” nos casos de EENA (77,8%) comparativamente às restantes estenoses (p=0,023). (Tabela IXc – Anexo 1)

A existência de esteatose foi observada com maior frequência no CA (31,8%), particularmente nos enxertos dos casos com EA e EM (Tabela IXc – Anexo 1). Todos os enxertos em análise para este estudo apresentavam uma esteatose classificada como mínima (score 0 – <5% parênquima) ou ligeira (score 1 – 5-33% do parênquima).¹²

A hemossiderose apresentou-se com maior frequência nos enxertos do CA (13,6%) quando comparada com CO (4,2%).

Tabela 11 – Caracterização histológica dos enxertos transplantados.

	Casos (n=44)	Controlos (n=72)	Total (n=116)	<i>P-value</i> ¹
Normal (%)	38,6%	52,8%	47,4%	0,139
Esteatose (%)	31,8%	22,2%	25,9%	0,252
Hemossiderose (%)	13,6%	4,2%	7,8%	0,081
Fibrose (%)	2,3%	5,6%	4,3%	0,648
Outras causas* (%)	13,6%	15,3%	14,7%	0,808

¹Aplicado o teste do Qui-quadrado.

*Hepatite cirúrgica e reativa, bilirrubinostase, granuloma epitelióide, complexo de Von Meyenbour e histiocitose.

Observou-se maioritariamente a ausência ou não referência de lesão de reperfusão nos enxertos (77,4% na amostra) com percentuais próximos em ambos os grupos (tabela 12). Salientou-se a presença de lesão ligeira nas ENA (p=0,070), com uma percentagem de 26,3% (versus 4% nas EA). (tabela Xb – Anexo 1).

Tabela 12 – Presença e classificação de lesão de reperfusão em enxerto do dador

	Casos (n=44)	Controlos (n=71)	Total (n=115)	<i>P-value</i> ¹
Ausente / Não referida (%)	77,3%	77,5%	77,4%	0,981
Ligeira (%)	13,6%	16,9%	15,6%	0,640
Moderada (%)	9,1%	5,6%	7%	0,479

¹Aplicado o teste do Qui-quadrado e teste exato de Fisher.

Foi construída uma variável dicotômica através da junção das classificações de ligeira e moderada (anexo 3), não sendo encontradas diferenças estatisticamente significativas entre CA e CO e lesão de reperfusão ($p=0,981$).

VI – Análise de Variáveis de Procedimento Cirúrgico e de Tempo de Isquémia do Enxerto

Quanto aos tempos de isquémia do enxerto e tempos de cirurgia, observou-se uma tendência a valores ligeiramente superiores no CA comparativamente ao CO. As medianas destes tempos encontram-se descritas na tabela 13. Não foram encontradas diferenças com significado estatístico entre os grupos.

Tabela 13 – Tempos referentes aos procedimentos cirúrgicos e tempos de isquémia.

	Casos (n=48)	Controlos (n=78)	P-value ²
TIF (minutos) ¹	(n=47) 327 (296 - 380)	(n=75) 318 (270 - 400)	0,298
TIQ 1 (minutos) ¹	(n=47) 50 (42 - 56)	(n=75) 48 (44 - 56)	0,800
TIQ 2 (minutos) ¹	(n=47) 45 (39 - 51)	(n=75) 42 (35 - 50)	0,139
TIT (minutos) ¹	(n=47) 390 (343 - 432)	(n=75) 373 (323 - 443)	0,329
TTC (minutos) ¹	(n=46) 493 (440 - 535)	(n=73) 480 (412 - 530)	0,391

¹Apresentado por mediana (1º quartil - 2º quartil).

²Aplicado Teste de U de Mann-Whitney para variáveis independentes.

Os TIF e de TIT foram superiores nos doentes que desenvolveram as EA quando comparados com os que desenvolveram ENA, no entanto sem significância estatística (tabela 14).

Tabela 14 – Tempos referentes aos procedimentos cirúrgicos e tempos de isquémia, nas estenoses.

	EA (n=27)	ENA (n=21)	<i>P-value</i>
TIF (minutos)¹	(n=27) 348 (307 - 380)	(n=20) 316 (283 - 363)	0,093 ⁴
TIQ 1 (minutos)¹	(n=27) 47 (41 - 55)	(n=20) 53 (45 - 57)	0,322 ⁴
TIQ 2 (minutos)¹	(n=27) 45 (36 - 61)	(n=20) 49 (40 - 51)	0,682 ⁴
TIT (minutos)¹	(n=27) 402 (356 - 435)	(n=20) 360 (333 - 420)	0,124 ⁴
TTC (minutos)²	(n=27) 490±68	(n=19) 491±101	0,952 ³

¹Apresentado por mediana (1º quartil - 2º quartil).

²Apresentado por média e desvio padrão.

³Aplicado teste t-Student.

⁴Aplicado Teste de U de Mann-Whitney para variáveis independentes.

No TIT, os indivíduos com EA e EM exibiram tempos superiores aos observados para ENA (tabela 15). No TIQ 1, verificaram-se diferenças estatisticamente significativas entre as EA, EENA e EM (p=0,017), sendo que, foi mais prolongado nas EM. Procedendo com a análise deste resultado estatístico, verificaram-se que as diferenças encontravam-se entre os seguintes pares de grupos: entre EM e EA (p=0,040) e entre EM e ENA (p=0,023).

Tabela 15 – Tempos referentes aos procedimentos cirúrgicos e tempos de isquemia para os diferentes tipos de estenoses.

	EA (n=27)	EENA (n=12)	EM (n=9)	P-value
TIF (minutos) ¹	(n=27) 348 (307 - 380)	(n=11) 300 (280 - 327)	(n=9) 327 (285 - 373)	0,155 ⁴
TIQ 1 (minutos) ¹	(n=27) 47 (41 - 55)	(n=11) 47 (38 - 55)	(n=9) 58 (55 - 61)	0,017⁴
TIQ 2 (minutos) ¹	(n=27) 45 (36 - 61)	(n=11) 43 (39 - 50)	(n=9) 50 (49 - 51)	0,459 ⁴
TIT (minutos) ¹	(n=27) 402 (356 - 435)	(n=11) 355 (318 - 381)	(n=9) 404 (341 - 431)	0,093 ⁴
TTC (minutos) ²	(n=27) 490±68	(n=12) 468±87	(n=7) 531±118	0,283 ³

¹Apresentado por mediana (1º quartil - 2º quartil).

²Apresentado por média e desvio padrão.

³Aplicado Teste ANOVA.

⁴Aplicado o teste Kruskal-Wallis para variáveis independentes.

A utilização de dreno de Kehr foi semelhante entre os grupos, com uma maior percentagem de utilização de dreno no CA (27,1%) versus CO (21,3%). (tabela 16)

Os fios utilizados na anastomose biliar foram o polipropileno (Prolene®) e polidioxanona (PDS®). Obtiveram-se dados em 115 casos. Foi detetada uma equivalência na utilização dos dois fios na amostra total e no CO. Contudo, no CA, analisou-se uma discrepância nesta utilização com um predomínio da utilização de PDS® nas EA e EENA. (tabela XIIc – Anexo 1)

Na maioria dos indivíduos de ambos os grupos (n=115) foi utilizada a técnica de STT continua (81,7%). A utilização da STT mista foi predominante no CA (13,6%). Não se verificou utilização de STT com pontos separados no CO, existindo apenas um caso desta STT no CA (2,3%). As anastomoses biliodigestivas foram utilizadas apenas no CO (11,3%), havendo diferenças estatisticamente significativas nesta observação (p=0,023).

Tabela 16 – Exposição de variáveis relativas à anastomose biliar.

	Casos (n=48)	Controlos (n=78)	Total (n=126)	P-value¹
Dreno de Kehr (%)	(n=48) Sim – 27,1% Não – 72,9%	(n=75) Sim – 21,3% Não – 78,7%	(n=123) Sim – 23,6% Não – 76,4%	0,464
Fio de Sutura (%)	(n=42) PDS® – 54,8% Prolene® – 45,2%	(n=73) PDS® – 49,3% Prolene® – 50,7%	(n=115) PDS® – 51,3% Prolene® – 48,7%	0,574
Técnica de Sutura (%)	(n=44) STT continua – 84,1%	(n=71) STT continua – 80,3%	(n=115) STT continua – 81,7%	0,607
	STT pontos separados – 2,3%	STT pontos separados – 0%	STT pontos separados – 0,9%	-
	STT mista – 13,6%	STT mista – 8,4%	STT mista – 10,4%	0,532
	Anastomoses Biliodigestivas* – 0%	Anastomoses Biliodigestivas* – 11,3%	Anastomoses Biliodigestivas* – 7%	0,023

*hepatico-jejunal e hepatico-duodenal.

¹Aplicado o teste do Qui-quadrado.

Os cirurgiões que realizaram as anastomoses biliares foram contabilizados neste estudo (tabelas XIII – Anexo 1). No CA (n=41) a maioria foi realizada pelo cirurgião A (56,1%), enquanto no CO (n=63) o responsável pela maioria das anastomoses foi o cirurgião C (41,3%). Através das disparidades observadas, foi possível determinar diferenças estatisticamente significativas entre grupos e cirurgião C (p=0,004).

Tabela 17 – Cirurgião responsável pela anastomose da via biliar.

	Casos (n=41)	Controlos (n=63)	Total (n=104)	<i>P-value</i> ¹
Cirurgião A	56,1%	38,1%	45,2%	0,071
Cirurgião B	29,3%	20,6%	24%	0,314
Cirurgião C	14,6%	41,3%	30,8%	0,004

¹Aplicado teste do Qui-quadrado.

A técnica cirúrgica foi uma das variáveis consideradas para este estudo. A técnica adotada na maioria dos procedimentos foi a de Piggyback, com exceção de um procedimento cirúrgico com Clássica no CO.

VII – Análise das variáveis das Estenoses Biliares

O tempo decorrido entre o transplante e o diagnóstico variou entre os diferentes tipos de estenose (tabela 16 e 17). Não se observaram diferenças com significado estatístico.

Tabela 18 – Tempo decorrido até desenvolvimento de estenose.

	EA (n=27)	ENA (n=21)	<i>P-value</i> ²
Tempo até Diagnóstico (semanas) ¹	(n=27) 17 (8 - 29)	(n=18) 24 (9 - 36)	0,253

¹Apresentado por mediana (1º quartil - 2º quartil).

²Aplicado o teste Man-Whitney para variáveis independentes.

Tabela 19 – Tempo decorrido até desenvolvimento dos diferentes tipos de estenoses.

	EA (n=27)	EENA (n=12)	EM (n=9)	<i>P-value</i> ²
Tempo até Diagnóstico (semanas) ¹	(n=27) 17 (8 - 29)	(n=9) 28 (17 - 60)	(n=9) 10 (8 - 30)	0,270

¹Apresentado por mediana (1º quartil - 2º quartil).

²Aplicado o teste Kruskal-Wallis para variáveis independentes.

Relativamente ao tratamento para a resolução das EVB (tabela 20 e 21), a CPRE revelou-se o método mais utilizado (60,8%). Com menor frequência recorreu-se à CPT. Existem diferenças com significado estatístico entre a realização deste procedimento e as EA e ENA ($p=0,014$). CPT é mais frequente nos casos EENA (45,4%) comparativamente aos restantes tipos de estenose ($p=0,007$).

Quanto a outros procedimentos, as únicas tratadas por cirurgia foram as EA (19,2%), enquanto a maioria dos retransplantes foram realizados nos casos de ENA (15%). Os doentes foram submetidos a mais do que um procedimento, sendo considerado para análise o procedimento que levou à resolução da estenose.

Tabela 20 – Procedimentos realizados nas estenoses das vias biliares.

	EA (n=26)	ENA (n=20)	Total (n=46)	<i>P-value</i> ¹
CPRE (%)	69,2%	50%	60,8%	0,185
CPT (%)	3,8%	35%	17,4%	0,014
Cirurgia (%)	19,2%	0%	10,9%	0,059
Retransplante (%)	7,8%	15%	10,9%	0,640

¹Aplicado teste do Qui-quadrado.

Tabela 21 – Procedimentos realizados nos diferentes tipos de estenoses das vias biliares.

	EA (n=26)	EENA (n=11)	EM (n=9)	Total (n=46)	<i>P-value</i> ¹
CPRE (%)	69,2%	36,4%	66,7%	60,8%	0,209
CPT (%)	3,8%	45,4%	22,2%	17,4%	0,007
Cirurgia (%)	19,2%	0%	0%	10,9%	0,172
Retransplante (%)	7,8%	18,2%	11,1%	10,9%	0,810

¹Aplicado teste do Qui-quadrado com simulação de Monte Carlo.

Todas as tabelas com os dados analisados encontram-se no Anexo 1.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

As CB são a principal causa de morbidade por transplante hepático. Têm vindo, ao longo dos últimos anos, a ser tema de vários estudos e análises. Apesar de estarem descritos vários fatores etiológicos e de risco relacionados com o desenvolvimento destas intercorrências, as suas taxas de incidência mantêm-se significativas.

A incidência de 38,1% das EVB, observada na amostra em estudo, é elevada em comparação com os valores de 30% de CB descritos na literatura^{1,3,4,8}, embora alguns estudos façam referência a valores de 40%⁵. Foi encontrada uma incidência 21,4% de EA na amostra, também elevada comparativamente às referências de 17% na literatura^{2,4,7}. Por sua vez, as ENA corroboram os resultados observados em estudos anteriores^{1,4} com 16,7% de incidência na amostra. O subgrupo das ENA foi criado de forma a analisar disparidades das EM comparativamente às restantes estenoses e averiguar se existem diferenças etiológicas. A incidência observada foi de 7,1% nas EM e 9,5% nas EENA, na totalidade da amostra.

Observou-se que a idade do recetor é superior no CA, tendo as EA e EENA os valores mais elevados com medianas de idade de 56 anos. Apesar de este estudo não revelar relação entre idade do recetor e o desenvolvimento de EVB, a literatura considera a idade do recetor, entre 56-70 anos¹³, como um possível fator de risco, com relevo para as EA¹⁴, o que vai de encontro aos resultados deste estudo.

Não foram observadas diferenças significativas nos valores do score MELD entre os grupos em estudo, pelo que não se comprovou neste estudo a associação com a incidência de EVB, estando de acordo com outros estudos retrospectivas.¹⁵ No entanto, o MELD do recetor é identificado em algumas publicações como fator de risco.^{3,8,13,9}

O grupo sanguíneo AB0 e o sexo do recetor, não se revelam determinantes para o desenvolvimento de EVB neste estudo. Verificou-se uma maior percentagem de indivíduos do sexo feminino nas ENA quando comparadas com as EA ($p=0,065$), observação que não se encontra referenciada na literatura consultada. Também é observada uma maior percentagem de indivíduos com grupo sanguíneo A no CO comparativamente ao CA ($p=0,092$), não tendo sido encontradas referências na literatura consultada sobre este resultado.

A incompatibilidade AB0 é tida como fator de risco para o desenvolvimento de EVB^{2,4,6,9,16}. Na análise da compatibilidade dos grupos sanguíneos AB0 e Rhesus deste estudo verificou-se que a maioria dos transplantes apresenta compatibilidade entre recetor e dador. As diferenças observadas no grupo Rhesus, considerado pela literatura como fator de risco para o desenvolvimento de EVB¹⁶, não se apresentaram significativas neste estudo ($p=0,880$).

Relativamente à causa do transplante, não se pode afirmar que esteja relacionada com o aparecimento de EVB. Nota-se que no CA, o CHC é a causa subjacente predominante, particularmente nas EA e EM.

Não foi encontrada relação estatística entre os níveis séricos de tacrólimus e as EVB. *Nacif L. et al.*¹⁷ refere que valores entre 6-10 ng/ml de tacrolimus após transplante permitem evitar a toxicidade do fármaco e a rejeição do enxerto. É possível observar que, na 2ª e 3ª semana pós-transplante os níveis séricos no CA e CO encontram-se dentro do intervalo adequado referido. Na 1ª semana, foram registados valores inferiores aos indicados no estudo referido em ambos os grupos, sobretudo no CA, nas ENA e EM. De referir, um estudo retrospectivo que relata a presença de correlação entre o aparecimento de ENA e a utilização de tacrolimus ($p=0,0001$), expondo possível associação entre o aumento na utilização deste fármaco e o aparente aumento de incidência destas estenoses.⁸

A maioria dos transplantes realizou-se entre recetores e enxertos com serologia positiva para CMV em ambos os grupos, não sendo possível alcançar conclusões com significado estatístico. A literatura refere que a infeção CMV origina lesões no plexo vascular peri-biliar associadas ao desenvolvimento de EVB, em particular de ENA^{4,6,7}. Um estudo de *Howell J. et al.*⁸ indica que recetores com IgG positiva demonstravam proteção para o desenvolvimento de ENA ($p=0,02$) pela redução da suscetibilidade à infeção de CMV. Observa-se também no presente estudo uma maior percentagem de recetores com serologia positiva no CO. Na análise referida não é excluída a hipótese de um *mismatch* entre recetor e dador poder ser um fator de risco para EVB, o que está de acordo com a percentagem de *mismatch* mais elevada observada no CA neste estudo. Uma nova infeção ou reativação de CMV no pós-transplante constitui uma causa significativa de morbilidade¹⁶ e pode levar ao desenvolvimento de estenoses, contudo, este ponto não foi abordado neste estudo.

Neste estudo, a mediana de idade dos dadores é superior no CA, embora sem significado estatístico. Esta observação vai de encontro ao descrito pela literatura, que indica uma idade elevada do dador como fator de risco para o aparecimento de estenoses no pós-transplante.^{1,3,8,9}

Não é possível retirar conclusões sobre a estabilidade hemodinâmica do dador constituir um fator de risco para o desenvolvimento das EVB. Ambos os grupos apresentam dadores predominantemente “estáveis”. Porém, o CA, e em particular as EA, apresentam uma percentagem consideravelmente superior de dadores “instáveis”. Estudos que interrelacionam esta variável com o risco de desenvolvimento de estenoses dão ênfase ao aparecimento de ENA⁹, diferindo do observado neste estudo.

Neste estudo, a causa de morte não é fator etiológico comprovado para EVB, embora se verifique uma maior incidência de AVC isquémico nos casos de EA. No UTHPA todos os

transplantes hepáticos no período em estudo foram realizados com enxertos provenientes de DMC como se pode observar na Tabela 8.

Quanto ao enxerto, na análise de relatórios histológicos observou-se que o CA apresenta uma percentagem considerável de enxertos com esteatose, sobretudo nas EA e EM, o que é evidenciado por outros estudos como fator de risco para o desenvolvimento de EVB, uma vez que compromete a microcirculação hepática^{4,6,15,9}. Já a hemossiderose, com percentagem destacada nas ENA, é associada ao desenvolvimento de fibrose hepática e cirrose¹⁸, no entanto, apesar de pesquisa bibliográfica alargada, não foram encontradas referências na literatura sobre estudos com DMC, podendo ser alvo de futuros estudos.

Verifica-se uma maior percentagem de lesão de reperfusão no CA quando comparado com o CO, particularmente as lesões ligeiras nas ENA, o que é relevante considerando que estas lesões originam danos no epitélio biliar que conseqüentemente podem originar EVB.⁵ Nesta unidade, a biópsia hepática era, no período inicial deste estudo, obtida durante a preparação do enxerto, passando depois a ser realizada após a reperfusão do enxerto. Não foi possível colher dados exatos relativamente ao *timing* da colheita das biópsias, logo entendemos que não podemos considerar os nossos resultados conclusivos.

Os tempos de isquémia do enxerto estão habitualmente relacionados com a lesão do epitélio biliar, particularmente o TIF que está descrito em vários estudos como fator de risco resoluto para o desenvolvimento de EB e que deve ser limitado a 10h (600 minutos).^{15,9} Na amostra deste estudo apenas dois transplantes do CO ultrapassaram o limite referido. Os valores de TIF mostraram-se inferiores aos valores apresentados por outros estudos (503 minutos) que obtiveram também resultados inconclusivos^{1,14}. Apesar de a literatura mencionar que o TIF está associado ao desenvolvimento de ENA^{2,15}, neste estudo é a EA que revela tempos de TIF superiores, com um valor de $p=0,093$.

No TIQ, dividido em 1 e 2, não são encontrados resultados com significado estatístico o que vai de encontro aos resultados de outros estudos^{8,19}. Porém, existe literatura que evidencia uma possível correlação entre TIQ e o risco de desenvolvimento de EVB^{4,6}. O TIT é superior no CA, sendo possível obter uma diferença ($p=0,093$) entre o subgrupo EENA (mediana de 355 minutos) e os restantes tipos de estenoses que apresentam tempos superiores. Existe uma tendência a valores superiores por parte do CA, comparativamente ao CO, nos vários tempos analisados.

O TIQ 1 da EM revelou-se estatisticamente significativo ($p=0,017$), ou seja, revelou ser um possível fator de risco para o desenvolvimento deste tipo de estenose. Segundo *Ijtsma et al.*²⁰ a fase anepática está fortemente associada a disfunção do enxerto no pós-transplante, com correlação com o TIQ1. Como a fase anepática precede e engloba o TIQ1, eventos potencialmente nocivos que ocorrem neste período não são tidos em consideração quando é avaliada a influência de TIQ 1 nas lesões do enxerto. Esta publicação determinou um ponto de *cut-off* de 100 minutos (92 a 117 minutos) para esta fase após os quais existe maior risco de complicações do enxerto e uma menor sobrevivência do recetor. Outras investigações consideraram também a fase anepática prolongada um fator de risco para complicações biliares.⁶

Nas anastomoses biliares em estudo foram utilizados fios de sutura PDS® e Prolene®, com calibres que variam dos 5-0 a 7-0. Os fios PDS® são predominantemente utilizados no CA, podendo contribuir para a etiologia da estenose, embora não exista significado estatístico.

Neste centro são maioritariamente realizadas anastomose de coledococoledocostomia, particularmente STT contínuas, sendo a STT também a mais utilizada pela maioria dos centros.^{2,21} No presente estudo as suturas biliodigestivas são apenas utilizadas no CO mas, tanto estas como as STT, estão associadas ao risco de desenvolvimento de EVB segundo a

literatura.^{6,13} A literatura também refere que a STT com pontos separados leva a menor incidência de EA⁹ e neste estudo esta técnica de sutura não se observou neste tipo de estenose.

O presente estudo analisou o cirurgião que realizou as anastomoses biliares. Esta variável revela-se estatisticamente significativa entre grupos ($p=0,004$) nas anastomoses executadas pelo Cirurgião C, maioritariamente realizadas ao CO. Deve ser mencionado que neste centro os procedimentos complexos são realizados por um cirurgião sénior, o que pode constituir um viés com influência neste resultado.

Relativamente à utilização do dreno de Kehr as opiniões dividem-se. Alguns estudos afirmam existir associação etiológica entre o dreno e as EVB após o transplante^{6,21}, enquanto outros referem não haver relação.^{1,2,9} No presente estudo não se encontrou relação significativa.

Na análise do tempo decorrido entre os procedimentos e os diagnósticos das estenoses, as EA revelaram uma mediana de 17 semanas, estando este espaço de tempo associado a complicações técnicas do procedimento cirúrgico.^{4,9} O tempo que decorre até se desenvolver ENA pode ser variável. Contudo, o valor de mediana de 28 semanas observado neste estudo é caracterizada por outras análises como estenose de desenvolvimento precoce, sendo o seu desenvolvimento atribuído a fatores isquémicos.^{2,8} As EM apresentam o menor tempo, mediana de 10 semanas, constituindo um grupo heterogéneo, podem ter associação com complicações técnicas e fatores isquémicos.

A CPRE é considerada o procedimento a utilizar no caso de STT, especialmente na resolução de EA^{14,9,21} como se observa neste estudo. As EA são as únicas complicações submetidas a tratamento cirúrgico (19,2%) com valores que coincidem com os 10-20% referidos pela literatura.^{9,21} Nas ENA o procedimento mais utilizado é a CPT, havendo a necessidade de realizar retransplante em 15% destes casos. No total, a taxa de retransplantes

observados neste estudo (10,9%) encontra-se consideravelmente abaixo da referida pela literatura, que indica que 30-50% dos doentes com EVB são submetidos a retransplante.²¹

Sobre as limitações do presente estudo retrospectivo, a pequena amostragem dos subgrupos não permitiu, em diversas situações, aplicar testes estatísticos de significância devido ao número reduzido ou nulo de acontecimentos observados. Relata-se também dificuldades na recolha de dados, devido à ausência ou dificuldade no acesso, e na categorização de algumas variáveis. A leitura de relatórios elaborados por diferentes entidades, muitas vezes com descrições distintas para a mesma situação, poderá constituir uma limitação neste estudo. Expostas estas dificuldades, uma amostra maior e mais homogênea com uma base de dados mais completa poderia originar uma melhor avaliação estatística, com transposição mais fiável dos resultados da amostra para a totalidade da população.

Em suma, não foi possível retirar conclusões com significado estatístico sobre a influência da maioria das variáveis em estudo na etiologia das estenoses biliares após transplante hepático. Apesar disto, observamos que alguns dos valores analisados correlacionam-se com os fatores etiológicos já estabelecidos pela literatura, como se verifica na idade do dador e recetor. Outras variáveis, como o CHC, a estabilidade hemodinâmica, a hemossiderose do enxerto e o grupo sanguíneo A, apresentam-se com resultados que justificam estudos posteriores sobre a sua influência na etiologia destas EVB.

É inteligível a existência de vários estudos com resultados contraditórios, expondo a complexidade deste tema. Salienta-se também o fato de cada estudo relatar a sua experiência particular, através da análise e comparação de variáveis com a sua população, centro hospitalar e equipa cirúrgica distintas.

Os resultados obtidos expõem a experiência deste centro, permitindo uma avaliação retrospectiva ao procedimento cirúrgico e restantes variáveis. Este centro tem uma taxa elevada

de estenoses, principalmente EA, que na literatura e neste trabalho estão associadas a fatores técnicos; como o TIF, que sugere influência no desenvolvimento de EA neste estudo. As conclusões obtidas, mesmo não significativas, podem ser relevantes e incitar modificações com a sua adaptação à prática deste centro, procurando melhorar *outcomes* e aprimorar as técnicas utilizadas, tendo como objetivo último a redução da incidência destas EVB.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora, Dra. Dulce Diogo, pela sua disponibilidade e sábia orientação ao longo de todo este percurso. Agradeço por me ter introduzido a esta temática e pelo seu incansável auxílio.

Ao meu coorientador e coordenador da UTHPA, Dr. Emanuel Furtado, pelo apoio e por possibilitar a realização deste estudo.

Ao Dr. Dário Gomes e ao Professor Doutor Paulo Donato, pela disponibilidade e ajuda na recolha de dados.

À Dra. Marisa Loureiro, pela simpatia e pelos inúmeros ensinamentos.

A todos os doentes intervenientes, por terem possibilitado a concretização deste estudo.

À Liliana, pela sua ajuda e excelentes conselhos.

À Catarina e à Rita, companheiras nesta aventura, pela sua paciência e motivação.

À Carolina, pelo seu apoio incondicional.

Aos meus pais e irmão, por tudo.

BIBLIOGRAFIA

1. Kienlein S, Schoening W, Andert A, Kroy D, Neumann UP, Schmeding M. Biliary complications in liver transplantation: Impact of anastomotic technique and ischemic time on short- and long-term outcome. *World J Transplant.* 2015;5(4):300-309. doi:10.5500/wjt.v5.i4.300.
2. Gastaca M. Biliary complications after orthotopic liver transplantation: A review of incidence and risk factors. *Transplant Proc.* 2012;44(6):1545-1549. doi:10.1016/j.transproceed.2012.05.008.
3. Welling TH, Heidt DG, Englesbe MJ, et al. Biliary complications following liver transplantation in the model for end-stage liver disease era: effect of donor, recipient, and technical factors. *Liver Transpl.* 2008;14(1):73-80. doi:10.1002/lt.21354.
4. Mourad MM, Algarni A, Liossis C, Bramhall SR. Aetiology and risk factors of ischaemic cholangiopathy after liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2014;20(20):6159-6169. doi:10.3748/wjg.v20.i20.6159.
5. Karimian N, Op Den Dries S, Porte RJ. The origin of biliary strictures after liver transplantation: Is it the amount of epithelial injury or insufficient regeneration that counts? *J Hepatol.* 2013;58(6):1065-1067. doi:10.1016/j.jhep.2013.02.023.
6. Nemes B, Gámán G, Doros A. Biliary complications after liver transplantation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;9(4):447-466. doi:10.1586/17474124.2015.967761.
7. Verdonk RC, Buis CI, Porte RJ, Haagsma EB. Biliary complications after liver transplantation: a review. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 2006;(243):89-101. doi:10.1080/00365520600664375.
8. Howell JA, Gow PJ, Angus PW, et al. Early-onset versus late-onset nonanastomotic biliary strictures post liver transplantation: Risk factors reflect different pathogenesis. *Transpl Int.* 2012;25(7):765-775. doi:10.1111/j.1432-2277.2012.01501.x.
9. Seehofer D, Eurich D, Veltzke-Schlieker W, Neuhaus P. Biliary complications after liver transplantation: Old problems and new challenges. *Am J Transplant.* 2013;13(2):253-265. doi:10.1111/ajt.12034.
10. MELD Score for End-Stage Liver Disease Calculator. <http://reference.medscape.com/calculator/peld-score-end-stage-liver-disease>.

11. Suzuki S, Toledo-Pereyra LH, Rodriguez FJ CD. Neutrophil infiltration as an important factor in liver ischemia and reperfusion injury. *Transplantation*. 1993;55(6):1265-1271. doi:10.1097/00007890-199306000-00011.
12. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313-1321. doi:10.1002/hep.20701.
13. Axelrod DA, Lentine KL, Xiao H, et al. National assessment of early biliary complications following liver transplantation: Incidence and outcomes. *Liver Transplant*. 2014;20(4):446-456. doi:10.1002/lt.23829.
14. Verdonk RC, Buis CI, Porte RJ, et al. Anastomotic biliary strictures after liver transplantation: causes and consequences. *Liver Transpl*. 2006;12(5):726-735. doi:10.1002/lt.20714.
15. Heidenhain C, Pratschke J, Puhl G, et al. Incidence of and risk factors for ischemic-type biliary lesions following orthotopic liver transplantation. *Transpl Int*. 2010;23(1):14-22. doi:10.1111/j.1432-2277.2009.00947.x.
16. Reddy MS, Varghese J, Venkataraman J, Rela M. Matching donor to recipient in liver transplantation: Relevance in clinical practice. *World J Hepatol*. 2013;5(11):603-611. doi:10.4254/wjh.v5.i11.603.
17. Nacif LS, David AI, Pinheiro RS, et al. An analysis of tacrolimus-related complications in the first 30 days after liver transplantation. *Clin (São Paulo, Brazil)*. 2014;69(11):745-749. doi:10.6061/clinics/2014(11)07.
18. Shaked O, Gonzalez A, Bahirwani R, et al. Donor hemosiderosis does not affect liver function and regeneration in the setting of living donor liver transplantation. *Am J Transplant*. 2014;14(1):216-220. doi:10.1111/ajt.12504.
19. de Vries AB, Koornstra JJ, Lo Ten Foe JR, et al. Impact of non-anastomotic biliary strictures after liver transplantation on healthcare consumption, use of ionizing radiation and infectious events. *Clin Transplant*. 2016;30(1):81-89. doi:10.1111/ctr.12664.
20. IJtsma AJC, van der Hilst CS, de Boer MT, et al. The clinical relevance of the anhepatic phase during liver transplantation. *Liver Transplant*. 2009;15(9):1050-1055. doi:10.1002/lt.21791.

21. Memeo R, Piardi T, Sangiuolo F, Sommacale D, Pessaux P. Management of biliary complications after liver transplantation. *World J Hepatol.* 2015;7(29):2890-2895. doi:10.4254/wjh.v7.i29.2890.

ANEXO 1 – Análise de Dados

Tabela I - Recetor

Tabela Ia – Comparação de variáveis descritivas dos recetores.

	Casos	Controlos	P-value
Idade (anos) ¹	(n=48) 57 (50 - 62,5)	(n=78) 54,50 (47 - 60)	0,088 ²
Sexo (%)	(n=48) Feminino – 25% Masculino – 75%	(n=78) Feminino – 25,6% Masculino – 74,4%	0,936 ³
Score MELD¹	(n=46) 15 (10,75 - 22,25)	(n=77) 17 (12,50 - 22)	0,239 ²
Grupo AB0 (%)	(n=47) 0 – 44,7% A – 38,3% B – 8,5 % AB – 8,5 %	(n=78) 0 – 39,7% A – 53,8% B – 2,6 % AB – 3,8 %	0,587 ³ 0,092 ³ 0,197 ³ 0,424 ³
Serologia CMV - IgG (%)	(n=48) Positiva – 85,4% Negativa – 14,6%	(n=78) Positiva – 92,3% Negativa – 7,7%	0,240 ³

¹Apresentado por mediana (1º quartil - 2º quartil).

²Aplicado teste de U de Mann-Whitney para variáveis independentes.

³Aplicado teste Qui-quadrado e teste exato de Fisher.

Tabela Ib – Comparação de variáveis descritivas dos recetores entre estenoses.

	EA	ENA	P-value
Idade (anos) ¹	(n=27) 56,59 (±8,53)	(n=21) 55,10 (±9,88)	0,576 ³
Sexo (%)	(n=27) Feminino – 14,8% Masculino – 85,2%	(n=21) Feminino – 38,1% Masculino – 61,9%	0,065 ⁴
Score MELD²	(n=25) 14 (10 - 21)	(n=21) 17 (11 - 22)	0,544 ⁵
Grupo AB0 (%)	(n=26) 0 – 34,6% A – 50% B – 7,7% AB – 7,7%	(n=21) 0 – 57,1% A – 23,8% B – 9,5% AB – 9,5 %	0,122 ⁴ 0,066 ⁴ 1,000 ⁴ 1,000 ⁴
Serologia CMV - IgG (%)	(n=27) Positiva – 88,9% Negativa – 11,1%	(n=21) Positiva – 81% Negativa – 19%	0,683 ⁴

¹Apresentado por média e desvio padrão.

²Apresentado por mediana (1º quartil - 2º quartil).

³Aplicado teste t-Student.

⁴Aplicado teste Qui-quadrado e teste exato de Fisher.

⁵Aplicado teste de U de Mann-Whitney para variáveis independentes.

Tabela Ic – Comparação de variáveis descritivas dos recetores entre as diferentes estenoses.

	EA	EENA	EM	P-value
Idade (anos) ¹	(n=27) 56,59 (±8,53)	(n=12) 56,33 (±9,58)	(n=9) 53,44 (±10,61)	0,665 ³
Sexo (%)	(n=27) Feminino – 14,8% Masculino – 85,2%	(n=12) Feminino – 33,3% Masculino – 66,7%	(n=9) Feminino – 44,4% Masculino – 55,6%	0,163 ⁵
Score MELD²	(n=25) 14 (10 - 21)	(n=12) 14 (10 - 20)	(n=9) 18 (17 - 23)	0,369 ⁴
Grupo AB0 (%)	(n=26) 0 – 34,6% A – 50% B – 7,7% AB – 7,7%	(n=12) 0 – 66,7% A – 25% B – 0% AB – 8,3 %	(n=9) 0 – 44,4% A – 22,2% B – 22,2 % AB – 11,2 %	0,175 ⁵ 0,219 ⁵ 0,225 ⁵ 1,000 ⁵
Serologia CMV – IgG (%)	(n=12) Positiva – 75% Negativa – 25%	(n=27) Positiva – 88,9% Negativa – 11,1%	(n=9) Positiva – 88,9% Negativa – 11,1%	0,543 ⁵

¹Apresentado por média e desvio padrão.

²Apresentado por mediana (1º quartil - 2º quartil).

³Aplicado Teste ANOVA.

⁴Aplicado o teste Kruskal-Wallis para variáveis independentes.

⁵Aplicado teste do Qui-quadrado, com simulação de Monte Carlo.

Tabela II – Causas de Transplante

Tabela IIa – Causas de transplante hepático.

	Casos (n=47)	Controlos (n=78)	Total (n=125)	P-value¹
Cirrose alcoólica (%)	25,5%	25,6%	25,6%	0,989
CHC (%)	40,4%	24,4%	30,4%	0,059
Retransplante (%)	10,6%	24,4%	19,2%	0,059
Outras causas* (%)	23,4%	25,6%	24,8%	0,779

¹Aplicado teste Qui-quadrado. *PAF, cirrose vírica, falência hepática, rejeição crónica, síndrome Rendu-Osler-Weber, cirrose biliar secundária a neoplasia, cirrose biliar primária, cirrose criptogénica, cirrose hepática autoimune, hiperoxalúria primária tipo 1 e metástases hepáticas.

Tabela IIb – Causas de transplante hepático dos recetores nas estenoses

	EA (n=27)	ENA (n=20)	Total (n=47)	P-value¹
Cirrose alcoólica (%)	33,3%	15%	25,5%	0,154
CHC (%)	48,1%	30%	40,4%	0,210
Retransplante (%)	11,2%	10%	10,6%	1,000
Outras causas* (%)	7,4%	45%	23,4%	0,004

¹Aplicado teste Qui-quadrado. *PAF, cirrose vírica, falência hepática, rejeição crónica, síndrome Rendu-Osler-Weber, cirrose biliar secundária a neoplasia, cirrose biliar primária, cirrose criptogénica, cirrose hepática autoimune, hiperoxalúria primária tipo 1 e metástases hepáticas.

Tabela IIc – Causas de transplante hepático dos recetores nas diferentes estenoses.

	EA (n=27)	EENA (n=12)	EM (n=8)	Total (n=47)	P-value¹
Cirrose alcoólica (%)	33,3%	25%	0%	25,6%	0,173
CHC (%)	48,1%	25%	37,5%	40,4%	0,424
Retransplante (%)	11,2%	8,3%	12,5%	10,6%	1,000
Outras causas* (%)	7,4%	41,7%	50%	23,4%	0,010

¹Aplicado teste Qui-quadrado.*PAF, cirrose vírica, falência hepática, rejeição crónica, síndrome Rendu-Osler-Weber, cirrose biliar secundária a neoplasia, cirrose biliar primária, cirrose criptogénica, cirrose hepática autoimune, hiperoxalúria primária tipo 1 e metástases hepáticas.

Tabela III - Imunossupressão do Recetor

Tabela IIIa – Níveis plasmáticos de imunossupressão dos recetores.

	Casos	Controlos	P-value²
IMS 1ª semana (ng/ml) ¹	(n=37) 4,8 (2,5 - 7,4)	(n=67) 5,6 (3,2 - 7,5)	0,447
IMS 2ª semana (ng/ml) ¹	(n=40) 6,2 (4,6 - 9)	(n=69) 7,2 (5,4 - 9,7)	0,145
IMS 3ª semana (ng/ml) ¹	(n=42) 7,3 (5,4 - 9,8)	(n=69) 7,6 (5,9 - 9,2)	0,633

¹Apresentado por mediana (1º quartil - 2º quartil).

²Aplicado teste de U de Mann-Whitney para variáveis independentes.

Tabela IIIb – Níveis plasmáticos de imunossupressão dos recetores nas estenoses.

	EA	ENA	P-value
IMS 1ª semana (ng/ml) ¹	(n=22) 5 (3,8 - 7,4)	(n=15) 3,6 (2,1 - 9,3)	0,400 ³
IMS 2ª semana (ng/ml) ¹	(n=23) 7,0 (5,1 - 8,8)	(n=17) 5,3 (4,4 - 9,2)	0,551 ³
IMS 3ª semana (ng/ml) ²	(n=23) 7,9 (±3,6)	(n=19) 7,9 (±4,0)	0,964 ⁴

¹Apresentado por mediana (1º quartil - 2º quartil).

²Apresentado por média e desvio padrão.

³Aplicado teste de U de Mann-Whitney para variáveis independentes.

⁴Aplicado teste T-Student.

Tabela IIIc – Níveis plasmáticos de imunossupressão observados nas diferentes estenoses.

	EA	EENA	EM	P-value
IMS 1ª semana (ng/ml) ¹	(n=22) 5 (3,8 - 7,4)	(n=9) 3,6 (2,1 – 11,6)	(n=6) 3,6 (2,4 – 3,7)	0,464 ³
IMS 2ª semana (ng/ml) ²	(n=23) 7,1 (±3,2)	(n=10) 7,7 (±4,6)	(n=7) 6,1 (±4,2)	0,702 ⁴
IMS 3ª semana (ng/ml) ²	(n=23) 7,9 (±3,6)	(n=11) 9,1 (±4,4)	(n=8) 6,3 (±3,1)	0,283 ⁴

¹Apresentado por mediana (1º quartil - 2º quartil).

²Apresentado por média e desvio padrão.

³Aplicado o teste Kruskal-Wallis para variáveis independentes.

⁴Aplicado Teste ANOVA.

Tabela IV – Dador
Tabela IVa – Comparação de variáveis descritivas dos dadores.

	Casos (n=48)	Controlos (n=78)	Total (n=126)	P-value
Idade (anos) ¹	(n=47) 55 (45 - 65)	(n=73) 50 (43 - 63)	-	0,199 ²
Estabilidade Hemodinâmica (%)	(n=24) Estável – 79,2% Não Estável – 20,8%	(n=42) Estável – 95,2% Não Estável – 4,8%	(n=66) Estável – 89,4% Não Estável – 10,6%	0,089 ³
Serologia CMV – IgG (%)	(n=47) Positiva – 89,4% Negativa – 10,6%	(n=73) Positiva – 87,7% Negativa – 12,3%	(n=73) Positiva – 88,3% Negativa – 11,7%	0,778 ³

¹Apresentado por mediana (1º quartil - 2º quartil).

²Aplicado teste de U de Mann-Whitney para variáveis independentes.

³Aplicado teste Qui-quadrado e teste exato de Fisher.

Tabela IVb – Comparação de variáveis descritivas dos doadores nas estenoses.

	EA (n=27)	ENA (n=21)	Total (n=48)	P-value
Idade (anos) ¹	(n=27) 55 (±15)	(n=21) 54 (±14)	-	0,744 ²
Estabilidade Hemodinâmica (%)	(n=14) Estável – 64,3% Não Estável – 35,7%	(n=10) Estável – 100% Não Estável – 0%	(n=24) Estável – 79,2% Não Estável – 20,8%	0,053 ³
Serologia CMV – IgG (%)	(n=27) Positiva – 88,9% Negativa – 11,1%	(n=20) Positiva – 90% Negativa – 10%	(n=47) Positiva – 89,4% Negativa – 10,6%	1,000 ³

¹Apresentado por média e desvio padrão.

²Aplicado teste t-Student.

³Aplicado teste Qui-quadrado e teste exato de Fisher.

Tabela IVc – Comparação de variáveis descritivas dos doadores nas diferentes estenoses.

	EA (n=27)	EENA (n=12)	EM (n=9)	Total (n=47)	P-value
Idade (anos) ¹	(n=27) 59 (45 - 68)	(n=12) 55 (47 - 69)	(n=9) 55 (45 - 57)	-	0,550 ²
Estabilidade Hemodinâmica (%)	(n=14) Estável – 64,3% Não Estável – 35,7%	(n=5) Estável – 100% Não Estável – 0%	(n=5) Estável – 100% Não Estável – 0%	(n=24) Estável – 79,2% Não Estável – 20,8%	0,133 ³
Serologia CMV - IgG (%)	(n=27) Positiva – 88,9% Negativa – 11,1%	(n=12) Positiva – 100% Negativa – 0%	(n=8) Positiva – 75% Negativa – 25%	(n=47) Positiva – 89,4% Negativa – 10,6%	0,269 ³

¹Apresentado por mediana (1º quartil - 2º quartil).

²Aplicado o teste Kruskal-Wallis para variáveis independentes.

³Aplicado teste Qui-quadrado e teste exato de Fisher, com simulação Monte Carlo.

Tabela V – Cruzamento CMV

Tabela Va - Cruzamento dos resultados de serologia IgG CMV do recetor e dador.

	Casos (n=27)	Controlos (n=73)	Total (n=120)	P-value¹
Recetor + e Dador+	74,5%	80,8%	78,3%	0,356
Recetor + e Dador -	10,6%	12,3%	11,7%	
Recetor - e Dador +	14,9%	6,8%	10%	

¹Aplicado teste Qui-quadrado.

Tabela Vb - Cruzamento dos resultados de serologia IgG CMV do recetor e dador nas estenoses.

	EA (n=27)	ENA (n=20)	Total (n=47)	P-value¹
Recetor + e Dador+	77,8%	70%	74,5%	0,699
Recetor + e Dador -	11,1%	10%	10,6%	
Recetor - e Dador +	11,1%	20%	14,9%	

¹Aplicado teste Qui-quadrado.

Tabela Vc - Cruzamento dos resultados de serologia IgG CMV do recetor e dador nas diferentes estenoses.

	EA (n=27)	EENA (n=12)	EM (n=8)	Total (n=47)	P-value¹
Recetor + e Dador+	77,8%	75%	62,5%	74,5%	0,428
Recetor + e Dador -	11,1%	0%	25%	10,6%	
Recetor - e Dador +	11,1%	25%	12,5%	14,9%	

¹Aplicado teste Qui-quadrado, com simulação de Monte Carlo.

Tabela VI – Causa de Morte do Dador**Tabela VIa – Causas de morte dos dadores.**

	Casos (n=47)	Controlos (n=73)	Total (n=120)	P-value¹
TCE (%)	17%	26%	22,5%	0,249
Hemorragia intracraniana (%)	63,8%	56,2%	59,2%	0,404
AVC isquémico (%)	8,5%	12,3%	10,8%	0,511
Outras causas* (%)	10,6%	5,5%	7,5%	0,311

*Anoxia, tromboembolia pulmonar, tumor cerebral, edema cerebral e meningite.

¹Aplicado teste do Qui-quadrado.

Tabela VIb – Causas de morte dos dadores, observadas nas estenoses

	EA (n=27)	ENA (n=20)	Total (n=47)	P-value¹
TCE (%)	11,1%	25%	17%	0,258
Hemorragia intracraniana (%)	66,7%	60%	63,8%	0,638
AVC isquémico (%)	14,8%	0%	8,5%	0,126
Outras causas* (%)	7,4%	15%	10,6%	0,638

*Anoxia, tromboembolia pulmonar, tumor cerebral, edema cerebral e meningite.

¹Aplicado teste do Qui-quadrado e teste exato de Fisher.

Tabela VIc – Causas de morte dos dadores nas diferentes estenoses.

	EA (n=27)	EENA (n=12)	EM (n=8)	Total (n=47)	P- value¹
TCE (%)	11,1%	25%	25%	17%	0,485
Hemorragia intracraniana (%)	66,7%	58,3%	62,5%	63,8%	0,915
AVC isquémico (%)	14,8%	0%	0%	8,5%	0,270
Outras causas* (%)	7,4%	16,7%	12,5%	10,6%	0,817

*Anoxia, tromboembolia pulmonar, tumor cerebral, edema cerebral e meningite.

¹Aplicado teste do Qui-quadrado, com simulação de Monte Carlo.

Tabela VII – Compatibilidade AB0

Tabela VIIa – Compatibilidade entre grupo sanguíneo AB0 de dador e recetor.

	Casos (n=48)	Controlos (n=73)	Total (n=121)	P-value¹
Isogrupal (%)	89,6%	90,4%	90,1%	0,455
Compatível (%)	8,3%	9,6%	9,1%	
Incompatível (%)	2,1%	0%	0,8%	

¹Aplicado teste do Qui-quadrado.

Tabela VIIb – Compatibilidade entre grupo sanguíneo AB0 de dador e recetor nas estenoses.

	EA (n=27)	ENA (n=21)	Total (n=48)	P-value¹
Isogrupal (%)	88,9%	90,5%	89,6%	0,445
Compatível (%)	11,1%	4,8%	8,3%	
Incompatível (%)	0%	4,8%	2,1%	

¹Aplicado teste do Qui-quadrado, com simulação de Monte Carlo.

Tabela VIIc – Compatibilidade entre grupo sanguíneo AB0 de dador e recetor nas diferentes estenoses.

	EA (n=27)	EENA (n=12)	EM (n=9)	Total (n=48)	P-value¹
Isogrupal (%)	88,9%	83,4%	100%	89,6%	0,525
Compatível (%)	11,1%	8,3%	0%	8,3%	
Incompatível (%)	0%	8,3%	0%	2,1%	

¹Aplicado teste do Qui-quadrado, com simulação de Monte Carlo.

Tabela VIII – Compatibilidade Rhesus

Tabela VIIIa – Compatibilidade entre grupo sanguíneo Rhesus de dador e recetor.

	Casos (n=47)	Controlos (n=72)	Total (n=119)	<i>P-value</i> ¹
Compatível (%)	76,6%	77,8%	77,3%	0,880
Incompatível (%)	23,4%	22,2%	22,7%	

¹Aplicado o teste do Qui-quadrado.

Tabela VIIIb – Compatibilidade entre grupo sanguíneo Rhesus de dador e recetor nas estenoses.

	EA (n=27)	ENA (n=20)	Total (n=47)	<i>P-value</i> ¹
Compatível (%)	77,8%	75%	76,6 %	0,546
Incompatível (%)	22,2%	25%	23,4%	

¹Aplicado o teste do Qui-quadrado e teste exato de Fisher.

Tabela VIIIc – Compatibilidade entre grupo sanguíneo Rhesus de dador e recetor nas diferentes estenoses.

	EA (n=27)	EENA (n=12)	EM (n=8)	Total (n=47)	<i>P-value</i> ¹
Compatível (%)	77,8%	66,7%	87,5%	76,6%	0,648
Incompatível (%)	22,2%	33,3%	12,5%	23,4%	

¹Aplicado o teste do Qui-quadrado, com simulação de Monte Carlo.

Tabela IX – Biópsia do Enxerto.

Tabela IXa – Caracterização histológica dos enxertos transplantados.

	Casos (n=44)	Controlos (n=72)	Total (n=116)	P-value¹
Normal (%)	38,6%	52,8%	47,4%	0,139
Esteatose (%)	31,8%	22,2%	25,9%	0,252
Hemossiderose (%)	13,6%	4,2%	7,8%	0,081
Fibrose (%)	2,3%	5,6%	4,3%	0,648
Outras causas* (%)	13,6%	15,3%	14,7%	0,808

¹Aplicado o teste do Qui-quadrado. *Hepatite cirúrgica e reativa, bilirrubinostase, granuloma epitelióide, complexo de Von Meyenbour e histiocitose.

Tabela IXb – Caracterização histológica dos enxertos transplantados nas estenoses.

	EA (n=26)	ENA (n=18)	Total (n=44)	P-value¹
Normal (%)	30,8%	50%	38,6%	0,198
Esteatose (%)	38,5%	22,2%	31,8%	0,256
Hemossiderose (%)	11,5%	16,7%	13,6%	0,676
Fibrose (%)	0%	5,6%	2,3%	0,409
Outras causas* (%)	19,2%	5,6%	13,7%	0,375

¹Aplicado o teste do Qui-quadrado e teste exato de Fisher. *Hepatite cirúrgica e reativa, bilirrubinostase, granuloma epitelióide, complexo de Von Meyenbour e histiocitose.

Tabela IXc – Caracterização histológica dos enxertos das diferentes estenoses.

	EA (n=26)	EENA (n=9)	EM (n=9)	Total (n=44)	P-value¹
Normal (%)	30,8%	77,8%	22,3%	38,6%	0,024
Esteatose (%)	38,5%	0%	44,4%	31,8%	0,085
Hemossiderose (%)	11,5%	22,2%	11,1%	13,6%	0,826
Fibrose (%)	0%	0%	11,1%	2,3%	0,413
Outras causas* (%)	19,2%	0%	11,1%	13,7%	0,376

¹Aplicado o teste do Qui-quadrado, com simulação de Monte Carlo. *Hepatite cirúrgica e reativa, bilirrubinostase, granuloma epitelióide, complexo de Von Meyenbour e histiocitose.

Tabela X – Lesão de Reperfusão.

Tabela Xa – Presença e classificação de lesão de reperfusão em enxerto do dador.

	Casos (n=44)	Controlos (n=71)	Total (n=115)	<i>P-value</i> ¹
Ausente / Não referida (%)	77,3%	77,5%	77,4%	0,981
Ligeira (%)	13,6%	16,9%	15,6%	0,640
Moderada (%)	9,1%	5,6%	7%	0,479

¹Aplicado o teste do Qui-quadrado e teste exato de Fisher.

Tabela Xb – Presença e classificação de lesão de reperfusão no enxerto do dador nas estenoses.

	EA (n=25)	ENA (n=19)	Total (n=44)	<i>P-value</i> ¹
Ausente / Não referida (%)	88%	63,2%	77,3%	0,074
Ligeira (%)	4%	26,3%	13,6%	0,070
Moderada (%)	8%	10,5%	9,1%	1,000

¹Aplicado o teste do Qui-quadrado e teste exato de Fisher.

Tabela Xc – Presença e classificação de lesão de reperfusão no enxerto do dador nas diferentes estenoses.

	EA (n=25)	EENA (n=10)	EM (n=9)	Total (n=44)	<i>P-value</i> ¹
Ausente / Não referida (%)	88%	60%	66,7%	77,3%	0,178
Ligeira (%)	4%	30%	22,2%	13,6%	0,081
Moderada (%)	8%	10%	11,1%	9,1%	1,000

¹Aplicado o teste do Qui-quadrado, com simulação de Monte Carlo.

Tabela XI – Tempos do Procedimento Cirúrgico

Tabela XIa – Tempos referentes aos procedimentos cirúrgicos e tempos de isquémia.

	Casos (n=48)	Controlos (n=78)	P-value²
TIF (minutos)¹	(n=47) 327 (296 - 380)	(n=75) 318 (270 - 400)	0,298
TIQ 1 (minutos)¹	(n=47) 50 (42 - 56)	(n=75) 48 (44 - 56)	0,800
TIQ 2 (minutos)¹	(n=47) 45 (39 - 51)	(n=75) 42 (35 - 50)	0,139
TIT (minutos)¹	(n=47) 390 (343 - 432)	(n=75) 373 (323 - 443)	0,329
TTC (minutos)¹	(n=46) 493 (440 - 535)	(n=73) 480 (412 - 530)	0,391

¹Apresentado por mediana (1º quartil - 2º quartil).

²Aplicado Teste de U de Mann-Whitney para variáveis independentes.

Tabela XIb – Tempos referentes aos procedimentos cirúrgicos e tempos de isquémia, nas estenoses.

	EA (n=27)	ENA (n=21)	P-value
TIF (minutos)¹	(n=27) 348 (307 - 380)	(n=20) 316 (283 - 363)	0,093 ⁴
TIQ 1 (minutos)¹	(n=27) 47 (41 - 55)	(n=20) 53 (45 - 57)	0,322 ⁴
TIQ 2 (minutos)¹	(n=27) 45 (36 - 61)	(n=20) 49 (40 - 51)	0,682 ⁴
TIT (minutos)¹	(n=27) 402 (356 - 435)	(n=20) 360 (333 - 420)	0,124 ⁴
TTC (minutos)²	(n=27) 490±68	(n=19) 491±101	0,952 ³

¹Apresentado por mediana (1º quartil - 2º quartil).

²Apresentado por média e desvio padrão.

³Aplicado teste t-Student.

⁴Aplicado Teste de U de Mann-Whitney para variáveis independentes.

Tabela XIc – Tempos referentes aos procedimentos cirúrgicos e tempos de isquémia para os diferentes tipos de estenoses.

	EA (n=27)	EENA (n=12)	EM (n=9)	P-value
TIF (minutos) ¹	(n=27) 348 (307 - 380)	(n=11) 300 (280 - 327)	(n=9) 327 (285 - 373)	0,155 ⁴
TIQ 1 (minutos) ¹	(n=27) 47 (41 - 55)	(n=11) 47 (38 - 55)	(n=9) 58 (55 - 61)	0,017⁴
TIQ 2 (minutos) ¹	(n=27) 45 (36 - 61)	(n=11) 43 (39 - 50)	(n=9) 50 (49 - 51)	0,459 ⁴
TIT (minutos) ¹	(n=27) 402 (356 - 435)	(n=11) 355 (318 - 381)	(n=9) 404 (341 - 431)	0,093 ⁴
TTC (minutos) ²	(n=27) 490±68	(n=12) 468±87	(n=7) 531±118	0,283 ³

¹Apresentado por mediana (1º quartil - 2º quartil).

²Apresentado por média e desvio padrão.

³Aplicado Teste ANOVA.

⁴Aplicado o teste Kruskal-Wallis para variáveis independentes.

Tabela XII – Anastomose Biliar

Tabela XIIIa – Exposição de variáveis relativas à anastomose biliar.

	Casos (n=48)	Controlos (n=78)	Total (n=126)	P-value¹
Dreno de Kehr (%)	(n=48) Sim – 27,1%	(n=75) Sim – 21,3%	(n=123) Sim – 23,6%	0,464
	Não – 72,9%	Não – 78,7%	Não – 76,4%	
Fio de Sutura (%)	(n=42) PDS® – 54,8%	(n=73) PDS® – 49,3%	(n=115) PDS® – 51,3%	0,574
	Prolene® – 45,2%	Prolene® – 50,7%	Prolene® – 48,7%	
Técnica de Sutura (%)	(n=44) STT continua – 84,1%	(n=71) STT continua – 80,3%	(n=115) STT continua – 81,7%	0,607
	STT pontos separados – 2,3%	STT pontos separados – 0%	STT pontos separados – 0,9%	-
	STT mista – 13,6%	STT mista – 8,4%	STT mista – 10,4%	0,532
	Anastomoses Biliodigestivas* – 0%	Anastomoses Biliodigestivas* – 11,3%	Anastomoses Biliodigestivas* – 7%	0,023

* hepatico-jejunal e hepatico-duodenal.

¹Aplicado o teste do Qui-quadrado.

Tabela XIIIb – Exposição de variáveis relativas à anastomose biliar nas estenoses.

	EA (n=27)	ENA (n=12)	Total (n=48)	P-value¹
Dreno de Kehr (%)	(n=27)	(n=21)	(n=48)	0,838
	Sim – 25,9%	Sim – 28,6%	Sim – 27,1%	
	Não – 74,1%	Não – 71,4%	Não – 72,9%	
Fio de Sutura (%)	(n=24)	(n=18)	(n=42)	0,591
	PDS® – 58,3%	PDS® – 50%	PDS® – 54,8%	
	Prolene® – 41,7%	Prolene® – 50%	Prolene® – 45,2%	
Técnica de Sutura (%)	(n=26)	(n=18)	(n=44)	
	STT continua – 80,8%	STT continua – 88,9%	STT continua – 84,1%	0,682
	STT pontos separados – 0%	STT pontos separados – 5,6%	STT pontos separados – 2,3%	-
	STT mista – 19,2%	STT mista – 5,6%	STT mista – 13,6%	0,375
	Anastomoses Biliodigestivas* – 0%	Anastomoses Biliodigestivas* – 0%	Anastomoses Biliodigestivas* – 0%	-

* hepatico-jejunal e hepatico-duodenal.

¹Aplicado o teste do Qui-quadrado e teste exato de Fisher.

Tabela XIIc – Exposição de variáveis relativas à anastomose biliar nas diferentes estenoses.

	EA (n=27)	EENA (n=12)	EM (n=9)	Total (n=48)	<i>P-value</i> ¹
Dreno de Kehr (%)	(n=27)	(n=12)	(n=9)	(n=48)	1,000
	Sim – 25,9%	Sim – 25%	Sim – 33,3%	Sim – 27,1%	
	Não – 74,1%	Não – 75%	Não – 66,7%	Não – 72,9%	
Fio de Sutura (%)	(n=24)	(n=10)	(n=8)	(n=42)	0,692
	PDS® – 58,3%	PDS® – 60%	PDS® – 37,5%	PDS® – 54,8%	
	Prolene® – 41,7%	Prolene® – 40%	Prolene® – 62,5%	Prolene® – 45,2%	
Técnica de Sutura (%)	(n=26)	(n=10)	(n=8)	(n=44)	
	STT continua – 80,8%	STT continua – 90%	STT continua – 87,5%	STT continua – 84,1%	0,855
	STT pontos separados – 0%	STT pontos separados – 10%	STT pontos separados – 0%	STT pontos separados – 2,3%	-
	STT mista – 19,2%	STT mista – 0%	STT mista – 12,5%	(STT mista – 13,6%	0,350
	Anastomoses Biliodigestivas* – 0%	Anastomoses Biliodigestivas* – 0%	Anastomoses Biliodigestivas* – 0%	Anastomoses Biliodigestivas* – 0%	-

* hepatico-jejunal e hepatico-duodenal.

¹Aplicado teste Qui-quadrado, com simulação de Monte Carlo.

Tabela XIII – Cirurgião

Tabela XIIIa – Cirurgião responsável pela anastomose da via biliar.

	Casos (n=41)	Controlos (n=63)	Total (n=104)	<i>P-value</i> ¹
Cirurgião A	56,1%	38,1%	45,2%	0,071
Cirurgião B	29,3%	20,6%	24%	0,314
Cirurgião C	14,6%	41,3%	30,8%	0,004

¹Aplicado teste do Qui-quadrado.

Tabela XIIIb – Cirurgião responsável pela anastomose da via biliar nas estenoses.

	EA (n=23)	ENA (n=18)	Total (n=41)	<i>P-value</i> ¹
Cirurgião A	60,9%	50%	56,1%	0,486
Cirurgião B	26,1%	33,3%	29,3%	0,613
Cirurgião C	13%	16,7%	14,6%	1,000

¹Aplicado teste do Qui-quadrado e teste exato de Fisher.

Tabela XIIIc – Cirurgião responsável pela anastomose da via biliar nas diferentes estenoses.

	EA (n=23)	EENA (n=10)	EM (n=8)	Total (n=41)	<i>P-value</i> ¹
Cirurgião A	60,9%	70%	25%	56,1%	0,136
Cirurgião B	26,1%	20%	50%	29,3%	0,418
Cirurgião C	13%	10%	25%	14,6%	0,703

¹Aplicado teste do Qui-quadrado e teste exato de Fisher.

Tabela XIV – Tempo de Desenvolvimento de Estenose

Tabela XIVa – Tempo decorrido até desenvolvimento de estenose.

	EA (n=27)	ENA (n=21)	<i>P-value</i> ²
Tempo até Diagnóstico (semanas) ¹	(n=27) 17 (8 - 29)	(n=18) 24 (9 - 36)	0,253

¹Apresentado por mediana (1º quartil - 2º quartil).

²Aplicado o teste Man-Whitney para variáveis independentes.

Tabela XIVb – Tempo decorrido até desenvolvimento dos diferentes tipos de estenoses.

	EA (n=27)	EENA (n=12)	EM (n=9)	<i>P-value</i> ²
Tempo até Diagnóstico (semanas) ¹	(n=27) 17 (8 - 29)	(n=9) 28 (17 - 60)	(n=9) 10 (8 - 30)	0,270

¹Apresentado por mediana (1º quartil - 2º quartil).

²Aplicado o teste Kruskal-Wallis para variáveis independentes.

Tabela XV – Procedimentos

Tabela XVa – Procedimentos realizados nas estenoses das vias biliares.

	EA (n=26)	ENA (n=20)	Total (n=46)	P-value¹
CPRE (%)	69,2%	50%	60,8%	0,185
CPT (%)	3,8%	35%	17,4%	0,014
Cirurgia (%)	19,2%	0%	10,9%	0,059
Retransplante (%)	7,8%	15%	10,9%	0,640

¹Aplicado teste do Qui-quadrado.

Tabela XVb – Procedimentos realizados nos diferentes tipos de estenoses das vias biliares.

	EA (n=26)	EENA (n=11)	EM (n=9)	Total (n=46)	P-value¹
CPRE (%)	69,2%	36,4%	66,7%	60,8%	0,209
CPT (%)	3,8%	45,4%	22,2%	17,4%	0,007
Cirurgia (%)	19,2%	0%	0%	10,9%	0,172
Retransplante (%)	7,8%	18,2%	11,1%	10,9%	0,810

¹Aplicado teste do Qui-quadrado com simulação de Monte Carlo.

ANEXO 2 – Cruzamento das variáveis ABO e Compatibilidade Rh do Dador.

ABO * Compatibilidade_RH * Grupo Crosstabulation

Grupo				Compatibilidade_RH		Total
				Compatível	Incompatível	
Controlos	ABO Isogrupal	Count	50	15	65	
		% within ABO	76,9%	23,1%	100,0%	
		% within Compatibilidade_RH	89,3%	93,8%	90,3%	
	Compatível	Count	6	1	7	
		% within ABO	85,7%	14,3%	100,0%	
		% within Compatibilidade_RH	10,7%	6,3%	9,7%	
	Total	Count	56	16	72	
		% within ABO	77,8%	22,2%	100,0%	
		% within Compatibilidade_RH	100,0%	100,0%	100,0%	
	Casos	ABO Isogrupal	Count	32	10	42
			% within ABO	76,2%	23,8%	100,0%
			% within Compatibilidade_RH	88,9%	90,9%	89,4%
Compatível		Count	4	0	4	
		% within ABO	100,0%	0,0%	100,0%	
		% within Compatibilidade_RH	11,1%	0,0%	8,5%	
Incompatível		Count	0	1	1	
		% within ABO	0,0%	100,0%	100,0%	
		% within Compatibilidade_RH	0,0%	9,1%	2,1%	
Total		Count	36	11	47	
		% within ABO	76,6%	23,4%	100,0%	
		% within Compatibilidade_RH	100,0%	100,0%	100,0%	
Total	ABO Isogrupal	Count	82	25	107	
		% within ABO	76,6%	23,4%	100,0%	
		% within Compatibilidade_RH	89,1%	92,6%	89,9%	
	Compatível	Count	10	1	11	
		% within ABO	90,9%	9,1%	100,0%	
		% within Compatibilidade_RH	10,9%	3,7%	9,2%	
	Incompatível	Count	0	1	1	
		% within ABO	0,0%	100,0%	100,0%	
		% within Compatibilidade_RH	0,0%	3,7%	0,8%	
	Total	Count	92	27	119	
		% within ABO	77,3%	22,7%	100,0%	
		% within Compatibilidade_RH	100,0%	100,0%	100,0%	

ANEXO 3 - Lesão de Reperfusão integrada em variável dicotômica.

Crosstab

		Grupo		Total
		Controlos	Casos	
Lesão_Reperf_Dicot Ausente	Count	55	34	89
	% within Lesão_Reperf_Dicot	61,8%	38,2%	100,0%
	% within Grupo	77,5%	77,3%	77,4%
presente	Count	16	10	26
	% within Lesão_Reperf_Dicot	61,5%	38,5%	100,0%
	% within Grupo	22,5%	22,7%	22,6%
Total	Count	71	44	115
	% within Lesão_Reperf_Dicot	61,7%	38,3%	100,0%
	% within Grupo	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,001 ^a	1	,981		
Continuity Correction ^b	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,001	1	,981		
Fisher's Exact Test				1,000	,577
Linear-by-Linear Association	,001	1	,981		
N of Valid Cases	115				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 9,95.

b. Computed only for a 2x2 table