

1 2 9 0



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA - TRABALHO FINAL

INÊS CORREIA BRASIL

***Hemossiderose do enxerto: Fator Prognóstico para Estenose Biliar pós-transplante hepático?***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE CIRURGIA GERAL

Trabalho realizado sob a orientação de:  
DULCE HELENA SARAMAGO DIOGO CORTES  
RUI PEDRO CAETANO MOREIRA DE OLIVEIRA

MARÇO/2021

**Hemossiderose do enxerto: Fator Prognóstico para Estenose Biliar pós-transplante hepático?**

Dissertação de acesso ao Grau de Mestre em Medicina

Inês Correia Brasil

2015250609

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Dulce Helena Saramago Diogo Cortes

Unidade de Transplantação Hepática de Adultos, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

dudiogo@gmail.com

Rui Pedro Caetano Moreira de Oliveira

Serviço de Anatomia Patológica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

ruipedrocoliveira@hotmail.com

## Índice

Abreviaturas .....	4
Resumo .....	6
Abstract .....	8
Introdução.....	10
Material e métodos .....	11
Resultados.....	15
Discussão e Conclusão .....	22
Agradecimentos.....	27
Referências Bibliográficas .....	28
Anexo I – Seleção da amostra .....	31
Anexo II – Estatística descritiva da amostra.....	32
Anexo III – Estatística inferencial da amostra .....	36

## **Abreviaturas**

AVC – Acidente Vascular Cerebral

CA – Complicação arterial

CB – Complicação Biliar

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

CMV – Citomegalovírus

CPRE – Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica

CPRM – Colangiopancreatografia Por Ressonância Magnética

CPT – Colangiografia Percutânea Transhepática

CTT – Colangiografia por Tubo T

DP – Desvio-Padrão

EA – Estenose Anastomótica

EB – Estenose Biliar

ENA – Estenose Não Anastomótica

GPP – Glândulas Peribiliares Profundas

Ig – Imunoglobulina

I/R – Isquémia/Reperfusão

M – Média

Mdn – Mediana

MELD –Do inglês *Model for End-Stage Liver Disease*

MELD-Na – Do inglês *Model for End-Stage Liver Disease* sódio

SAP – Serviço de Anatomia Patológica

TIF – Tempo de Isquémia Fria

TIQ – Tempo de Isquémia Quente

TIQ1 – Tempo de Isquémia Quente 1

TIQ2 – Tempo de Isquémia Quente 2

TIT – Tempo de Isquemia Total

UTHPA – Unidade de Transplantação Hepática Pediátrica e do Adulto

## Resumo

As estenoses biliares (EB) são uma complicação frequente após transplantação hepática, acarretando um aumento da morbimortalidade e implicando um conjunto adicional de procedimentos terapêuticos. Relativamente às estenoses não anastomóticas (ENA), apesar de serem conhecidos alguns dos seus fatores predisponentes, a sua etiologia não se encontra inteiramente esclarecida. O presente estudo tem como objetivo determinar se existe associação entre a hemossiderose do enxerto na biópsia pós-reperusão e o desenvolvimento de ENA.

Trata-se de um estudo longitudinal e retrospectivo realizado na Unidade de Transplantação Hepática Pediátrica e de Adultos (UTHPA) do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra. De um total de 67 enxertos com grau variável de hemossiderose na biópsia pós-reperusão de transplante hepático, avaliou-se a presença de EB através da revisão de exames imagiológicos e/ou relatórios de colangiopancreatografias retrógradas endoscópicas, colangiopancreatografias por ressonância magnética, colangiografias percutâneas transhepáticas e colangiografias com tubo em T.

Colheram-se variáveis do dador, recetor, enxerto, do procedimento cirúrgico e do período pós-operatório.

Comparou-se com a população a que pertence a amostra a frequência de ENA e de estenose anastomótica e ausência de estenose. Excluíram-se os casos com tempo de seguimento inferior a 12 meses e os que desenvolveram complicações arteriais.

Compararam-se os resultados histológicos das biópsias pós reperusão com as biópsias realizadas no *follow-up*, relativamente à presença e grau de hemossiderose.

Obteve-se um grupo final de 52 casos, no qual 32,7% dos doentes transplantados desenvolveram ENA, o dobro da taxa verificada nas casuísticas da UTHPA.

Verificou-se a influência da idade do dador no desenvolvimento de ENA ( $p=0,033$ ). Os tempos de isquémia fria ( $p=0,075$ ) e de isquémia total ( $p=0,051$ ) foram superiores nos doentes que desenvolveram ENA. O valor médio de MELD-Na (*Model for end-stage liver disease* sódio) foi de 21,88 nos doentes que desenvolveram ENA, valor superior ao dos doentes sem EB.

Quando comparada a presença e grau de hemossiderose entre as biópsias pós-reperusão e as biópsias realizadas no *follow-up* verificou-se uma redução tanto da frequência como da severidade da hemossiderose. Considera-se a hipótese desta

redução da hemossiderose ser influenciada pelo uso de imunossupressão. A presença de ferro, sob a forma de depósitos tecidulares, poderá implicar uma modificação do *status* inflamatório por uma possível ativação das vias da inflamação.

Os resultados obtidos permitem concluir que a presença de hemossiderose no enxerto pós-reperfusão se associa a uma maior incidência ENA, pois obteve-se uma taxa próxima do dobro de outros estudos com a casuística do centro.

Palavras-Chave: Estenoses da via biliar, Estenoses não anastomóticas da via biliar, Transplantação Hepática, Hemossiderose

## Abstract

Biliary strictures (BS) are a frequent complication after hepatic transplantation, entailing an increase in morbidity and mortality and involving an additional set of therapeutic procedures. Regarding non anastomotic strictures (NAS), even though some of their predisponent factors are known, their etiology is not entirely clear. This study aims to determine whether there's an association between graft hemosiderosis in post reperfusion biopsy and the development of NAS.

This is a longitudinal, retrospective study at the Adult and Paediatric Liver Transplantation Unit (UTHPA) of Coimbra Hospital and University Centre (CHUC). Of a total of 67 grafts with variable degree of hemosiderosis in the post reperfusion biopsy of liver transplant, the presence of BS was evaluated through the analysis of imaging and reports from endoscopic retrograde cholangiopancreatographies, magnetic resonance cholangiopancreatographies, percutaneous transhepatic cholangiographies and cholangiographies with T-tube.

Variables of the donor, receptor, graft, surgical procedure and postoperative period were collected.

We compared the sample with the population of origin, regarding the frequency of NAS and anastomotic stricture. The cases with follow-up time inferior to 12 months and those who developed arterial complications were excluded.

The histological results of the post reperfusion biopsies were compared with the biopsies conducted in the follow-up regarding the presence and degree of hemosiderosis.

A final group of 52 cases was obtained, in which 32.7% of the patients who underwent liver transplantation developed NAS, double the value in the UTHPA series.

The influence of the donor age in the development of NAS was verified ( $p=0.0333$ ). The cold ischemia time and total ischemia time were longer in patients who developed NAS. The average score MELD-Na (Model for end-stage liver disease sodium) was 21.88 in patients who developed NAS, greater than those of patients without BS.

There was a reduction in both frequency and severity of hemosiderosis between the post reperfusion biopsies and the ones conducted in the follow-up. We considered this reduction in hemosiderosis to be influenced by the use of immunosuppression.

These results allow us to conclude that the presence of hemosiderosis in the post reperfusion graft is associated with a higher incidence of NAS, since the incidence of

NAS was close to double of that in other series of this center. The presence of iron, in the form of tissue deposits, may imply a modification of the inflammatory status by a possible activation of the inflammation pathways.

Keywords: Biliary strictures, Non anastomotic biliary strictures, hepatic transplantation, hemosiderosis

## **Introdução**

O transplante hepático constitui uma terapêutica para a doença hepática terminal com altas taxas de sucesso(1,2). As EB são uma complicação frequente, acarretando um aumento da morbimortalidade(1,3).

A Unidade de Transplantação Hepática Pediátrica e do Adulto (UTHPA) do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), identificou em estudos retrospectivos, uma incidência de EB após transplante hepático de 38,1%(2,4,5) e 32,1%(6). Destas, 16,7% e 16,9% respetivamente são ENA, valores correspondentes aos limites superiores dos intervalos descritos por outros autores(7).

As EB podem classificar-se em EA e ENA. Se a formação das primeiras se atribui, geralmente, a fatores técnicos, as segundas apresentam uma etiologia ainda não inteiramente esclarecida. A fisiopatologia das ENA é multifatorial, sendo os principais mecanismos descritos para a sua formação os seguintes: a lesão isquémia-reperusão, a lesão induzida por ácidos biliares e a lesão imuno-mediada(3). Estudos realizados com a casuística da UTHPA retrospectivos identificaram a hemossiderose do enxerto como uma possível etiologia de ENA, não descrita na literatura(2).

O presente estudo pretende determinar se os doentes com hemossiderose no enxerto pós-reperusão deste centro desenvolvem mais EB comparativamente à população da UTHPA, avaliando assim, se a hemossiderose no enxerto se comporta como um fator predisponente para ENA após o transplante hepático. Procurou-se ainda avaliar a influência de variáveis do recetor, dador e do procedimento cirúrgico para exclusão de variáveis confundentes.

## **Material e métodos**

### **Desenho do estudo**

Estudo observacional longitudinal retrospectivo.

### **Seleção da amostra**

Para seleção da amostra utilizaram-se os seguintes critérios de inclusão: transplantes hepáticos realizados na UTHPA do CHUC entre 1 de janeiro de 2013 e 31 de dezembro de 2018, receptores com idade igual ou superior a 18 anos, com enxerto de dador após morte cerebral de coração a bater, e com presença de hemossiderose na análise anátomo-patológica da biópsia pós reperfusão no enxerto.

De um total de 287 transplantes realizados na UTHPA, obteve-se uma amostra de 67 casos (23,3%).

Para a análise do desenvolvimento de EB foram excluídos os doentes com tempo de seguimento inferior a 12 meses, por ocorrência de óbito ou desenvolvimento de complicações arteriais. As complicações arteriais pós transplante (trombose da AH, estenose da AH e síndrome da artéria esplénica) foram excluídas pois são eventos que podem alterar a vascularização do enxerto e ser a causa de colangiopatia isquémica(8).

O grupo selecionado foi de 52 casos. Estes foram estratificados em três grupos: doentes que não desenvolveram estenose, doentes que desenvolveram ENA, e doentes que desenvolveram EA (Anexo I – Figura 1).

### **Diagnóstico de estenose**

O desenvolvimento de EB foi avaliado em janeiro de 2021, através da revisão das imagens de exames imagiológicos e respetivos relatórios de CPRE, CPRM, CPT, CTT, todos pelo mesmo cirurgião.

As EB foram definidas como estreitamentos na árvore biliar. Classificaram-se como EA se verificada uma redução de calibre circunscrita ao local da anastomose e de extensão inferior a 5mm(9); ENA se localizadas nas vias biliares intra e/ou extra-hepáticas, extensão superior a 5mm (longas) ou múltiplas(1,3); sem estenose na ausência de evidência de estenose.

Foi calculado o tempo em semanas desde o transplante até ao diagnóstico de EB.

### **Colheita e caracterização histológica das amostras**

A colheita do enxerto pós reperfusão foi realizada num prazo mínimo de 30 minutos após a reperfusão. O fragmento foi colhido no bordo anterior do lobo esquerdo, com tesoura idealmente com uma profundidade de dois centímetros e sem cauterização. Foi posteriormente colocado em formaldeído a 4% e enviada ao SAP.

A biópsia em cunha de parênquima hepático foi processada e preparada para avaliação histológica por dois patologistas experientes em patologia hepatobiliar, de forma cega, com ocultação dos detalhes clínicos. Para cada amostra foram coradas duas lâminas pela metodologia de hematoxilina e eosina (H&E), e uma para cada uma das seguintes técnicas: tricrómio de Masson, PAS-díastase e Perls.

A avaliação do dano de I/R foi efetuada de acordo com o disposto por Ali JM et al.(10): ausente; ligeira – infiltrado neutrofílico mínimo com corpos acidófilos ou perda ocasional da integridade da membrana basal do hepatócito; moderada – agregados de mais de 5 neutrófilos com ou sem necrose ou perda de hepatócitos; severa – perda de hepatócitos com infiltrado neutrofílico severo. Para efeitos de avaliação, neste trabalho, o dano de I/R foi dicotomizado em ausente e presente.

A presença de esteatose foi definida de acordo com o definido por Kleiner DE et al (11) de acordo com a percentagem de esteatose macrovacuolar: ausente; mínima (1-10%), ligeira (11-33%), moderada (34-66%) e severa (superior a 67%). Para efeito de avaliação, neste trabalho foi dicotomizada a presença de esteatose em ausente e presente.

A severidade dos depósitos de ferro foi categorizada de acordo com o descrito por Deugnier Y e Turlin B (12) em ausente, ligeira (depósitos de ferro em menos de 30% dos hepatócitos e de fraca intensidade – grânulos visíveis apenas em objetiva de 40x), moderada (depósitos de ferro em 31 a 60% dos hepatócitos e de intensidade moderada – grânulos visíveis em objetiva de 20x) e severa (depósitos em mais de 61% dos hepatócitos e grânulos visíveis em objetiva de 10x).

### **Caracterização do recetor, dador e enxerto**

Os dados dos recetores, dador e enxerto e procedimento cirúrgico foram obtidos através da consulta de registos de cirurgia e anestesiologia, dos processos clínicos dos doentes, de relatórios do SAP e de registos do Gabinete de Coordenação de Colheita e Transplantação de Órgãos do CHUC.

Para a caracterização do recetor foram colhidos os seguintes dados: género, idade, grupo AB0, grupo Rh, indicação para transplante, MELD, MELD-Na, trombose da

veia porta pré-operatória e serologia IgG CMV. O valor MELD-Na foi o imediatamente anterior à data do transplante. Nos registos com score MELD-Na indisponível este foi calculado através da ferramenta MDCalc-MELD Score(13), com recurso aos valores laboratoriais de bilirrubina total, INR, creatinina e sódio imediatamente anteriores ao transplante.

Para a caracterização do dador foram colhidos os seguintes dados: género, idade, grupo ABO, grupo Rh, presença de trombose da veia porta pré-operatória, histologia da biópsia pós reperfusão.

Para a caracterização do procedimento cirúrgico e do enxerto foram utilizados dados referentes aos tempos de isquémia do enxerto, histologia da biópsia do enxerto após reperfusão, necessidade de reconstrução da artéria hepática na banca.

As informações clínicas foram obtidas sob supervisão, com garantia do anonimato dos doentes.

### **Tempos de isquémia**

Com recurso aos registos cirúrgicos e de anesthesiologia, consideraram-se os seguintes tempos de isquémia do enxerto: TIF: intervalo de tempo desde a clampagem da aorta do dador, durante a colheita de órgão, até à retirada do fígado do gelo para início do implante; TIQ1: tempo decorrido desde a retirada do fígado do gelo à reperfusão do primeiro vaso; TIQ2: tempo decorrido entre a reperfusão do primeiro e do segundo vaso; TTI: tempo decorrido entre o início da isquémia fria e a reperfusão do primeiro vaso.

### **Variáveis pós-transplante**

Foram colhidos dados referentes ao *status* CMV (negativo, reativação ou primoinfeção), desenvolvimento de CA, necessidade de re-transplante e respetiva causa, realização de biópsia no período de *follow-up* e severidade de hemossiderose na mesma, desenvolvimento e classificação de EB e cálculo médio do tempo decorrido entre o transplante e a ocorrência de EB, bem como ocorrência de óbito nos recetores de transplante. A biópsia hepática realizada no período de *follow-up* e respetiva severidade de hemossiderose foi classificada de acordo com os critérios descritos anteriormente e comparada com a biópsia pós reperfusão.

### **Análise estatística**

A análise de dados foi realizada com o *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 25. A avaliação da normalidade foi realizada com o teste Shapiro-Wilk. Nas estatísticas descritivas foram calculadas frequências absolutas (n) e

relativas (%) para as variáveis categóricas, médias (M) e desvios padrão (DP) para as variáveis contínuas com distribuição simétrica e medianas (Mdn) e percentis P25 e P75 (P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>), nas variáveis com distribuição assimétrica. A avaliação da simetria foi realizada com o cálculo do coeficiente de assimetria, enquadrado no intervalo [-2; 2] e observação do histograma. Na associação das variáveis categóricas foram utilizados testes qui-quadrado/ testes de Fisher. No caso das variáveis contínuas com distribuição normal foi utilizado o t-teste ou teste Mann-Whitney caso contrário. O teste de Friedman foi utilizado para comparar a distribuição da severidade da hemossiderose na biópsia pós reperfusão e na biópsia no período de *follow-up*.

O estudo estatístico foi realizado admitindo uma margem de erro de 5% ( $p < 0,05$ ).

Foram comparados apenas os grupos de doentes sem EB e com ENA e consoante as características pré-operatórias dos recetores, bem como características dos dadores, para identificação de variáveis confundentes. Excluíram-se desta análise as EA. Foi comparada a severidade da hemossiderose na biópsia hepática pós reperfusão e na biópsia hepática realizada no *follow-up*.

### **Revisão bibliográfica**

A pesquisa bibliográfica foi realizada através da plataforma online Pubmed, utilizando os termos “*Biliary Strictures*”, “*Non-anastomotic biliary strictures*”, “*Liver transplantation*” e “*Hemossiderosis*”.

## Resultados

### Análise Descritiva

Na Tabela 1 (Anexo II) são apresentadas as variáveis dos recetores. Na sua maioria do sexo masculino (82,1%), com idades compreendidas entre os 21 e os 73 anos, com média de 55,24 anos. Os grupos sanguíneos mais prevalentes foram o O (43,3%) e o A (40,3%). Destes 57 são Rh positivos. (85.1%). O valor médio de MELD foi de 18,66 e o valor médio de MELD-Na foi de 21,40 (DP=8,53). A causa de transplante mais frequente foi a cirrose alcoólica (n=28; 41,9%).

A análise descritiva das variáveis dos dadores pode ser observada na Tabela 2 (Anexo II). A maioria dos dadores era do sexo masculino com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos. Os dois grupos sanguíneos mais frequentes foram o O (51,5%) e o A (37,9%). O AVC hemorrágico foi a causa de morte mais comum. Globalmente o AVC foi a causa de morte mais comum.

Na Tabela 1 são apresentadas as características intra-operatórias, onde se observou que oito (11,9%) enxertos foram submetidos a reconstrução arterial na banca. Apresentam-se também os tempos de isquémia do enxerto e a histologia da biópsia hepática pós reperfusão.

**Tabela 1. Descrição das variáveis intra-operatórias.**

<b>Características intra-operatórias</b>	<b>n(%) ou M(DP)</b>
Reconstrução arterial (n=67)	
Sem reconstrução	59 (88,1%)
Com reconstrução	8 (11,9%)
<b>Histologia da Biópsia hepática pós-reperfusão</b>	
Esteatose (n=67)	
Não	60 (89,6%)
Sim	7 (10,4%)
Grau de Hemossiderose (n=67)	
Mínima (Grau I)	44 (65,7%)
Ligeira (Grau II)	14 (20,9%)
Moderada (Grau III)	8 (11,9%)
Severa (Grau IV)	1 (1,5%)
Lesão de I/R	
Sim	52 (77,6%)
Não	15 (22,4%)
Tempos de isquemia	
TIF (n=66)	316,88 (94,49)
TIQ1 (n=67)	55,44 (28,67)
TIQ2 (n=67)	47,38 (19,28)
TIQ (n=67)	102,82 (34,16)
TIT (n=66)	383,00 (77,65)

I/R: Isquémia/Reperfusão; TIF: tempo de isquémia fria; TIQ1: tempo de isquémia quente 1; TIQ2: tempo de isquémia quente 2; TIT: tempo de isquémia total

Na Figura 2 (Anexo II) é observada a distribuição do grau de severidade da hemossiderose nos enxertos.

Na Tabela 2 são apresentadas as variáveis estudadas do pós-operatório. Foram identificados resultados da serologia de CMV, sendo que em mais de metade não houve evidência de infecção, reativação ou primoinfecção. Ocorreram complicações arteriais em cinco (7,5%) dos casos, nomeadamente três casos de trombose da artéria hepática, um de estenose e um de síndrome da artéria esplénica.

Do grupo inicial de 67 casos relativamente ao desenvolvimento de EB foram excluídos os doentes com tempo de seguimento inferior a 12 meses e que desenvolveram complicações arteriais, sendo o grupo final de 52 casos. Neste grupo (n=52) foram identificadas 17 (32,7%) ENA, cinco (9,6%) EA e 30 casos sem estenose (57,7%). Relativamente à biópsia hepática realizada durante o *follow-up*, esta foi realizada em 43 doentes, sendo que em 19 (44,2%) não se objetivou hemossiderose,

16 (37,2%) apresentavam grau I de hemossiderose, três (7%) apresentavam grau II e cinco (11,6%) apresentavam grau III e nenhuma apresentava grau IV (0%).

**Tabela 2. Descrição das variáveis pós-operatórias.**

<b>Características pós-operatórias</b>	<b>n (%)</b>
<b>Status CMV pós transplante (n=25)</b>	
Negativo	12 (48%)
Reativação	7 (28%)
Primoinfeção	6 (24%)
<b>Complicações arteriais (n=67)</b>	
Sem complicação	62 (92,5%)
Com complicação	5 (7,5%)
<b>Estenose (n=52)</b>	
<b>Não</b>	30 (57,7%)
<b>Estenose anastomótica (EA)</b>	5 (9,6%)
<b>Estenose não anastomótica (ENA)</b>	17 (32,7%)
<b>Excluídos</b>	n=15
<b>Severidade da hemossiderose no <i>follow-up</i> (n=43)</b>	
Ausente	19 (44,2%)
Mínima (Grau I)	16 (37,2%)
Ligeira (Grau II)	3 (7%)
Moderada (Grau III)	5 (11,6%)
<b>Re-transplante (n=67)*</b>	
Não	50 (74,6%)
Sim	17 (25,4%)

\*Causas de re-transplante: ACLF (n=1), cirrose (n=1), colangiopatia isquêmica (n=5), disfunção primária do enxerto (n=3), FHA (n=1), hepatite colestática (n=1); PAF adquirida (n= 1), recidiva de colangite esclerosante primária (n=1); rejeição crônica (n=1), trombose portal (n=1), trombose AH (n=1)

Identifica-se o tempo decorrido entre o transplante hepático e o diagnóstico de EB (Anexo II – Tabela 3). No total de EB, o tempo mediano do desenvolvimento de estenose foi de 26 semanas. Na EA o tempo mediano foi de 51 semanas e na ENA foi de 25 semanas.

Do total de 67 recetores, 23 (34,3%) faleceram até à data do estudo. O tempo mediano do transplante ao óbito foi de 38,5 semanas (Anexo II – Tabela 4).

### **Análise inferencial**

É apresentada a análise realizada para verificar a associação entre as variáveis estudadas, com particular ênfase na comparação entre as ENA e ausência de estenose biliar. São também apresentados os resultados descritivos relativos às EA.

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na comparação das características pré-operatórias dos recetores nos doentes sem EB e com ENA (Anexo II - tabela 5).

Considerando as variáveis dos dadores foi observada uma diferença estatisticamente significativa na idade ( $p=0,033$ ), com idade média mais elevada dos dadores cujos recetores desenvolveram ENA. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nas restantes variáveis (Tabela 3).

**Tabela 3. Comparação das variáveis dos dadores dos doentes com ENA e sem estenoses biliares.**

	<b>EA (n=5)</b>	<b>Sem estenose (n=30)</b>	<b>ENA (n=17)</b>	<b>p-value</b>
Sexo				$p=0,708$
Masculino	4 (80,0%)	21 (70,0%)	11 (64,7%)	
Feminino	1 (20,0%)	9 (30,0%)	6 (35,3%)	
Idade	59,80 (9,20)	54,00 (16,19)	62,41 (9,98)	<b><math>p=0,033</math></b>
Causa de morte				$p=0,215$
TCE	1 (20%)	7 (23,3%)	4 (23,5%)	
AVC isquémico	1 (20%)	7 (23,3%)	1 (5,9%)	
Causas hemorrágicas	3 (60%)	15 (50%)	9 (52,9%)	
Outros	0 (0%)	1 (3,3%)	3 (17,6%)	

AVC: acidente vascular cerebral; EA: Estenose anastomótica; ENA: Estenose não anastomótica; TCE: traumatismo crânio-encefálico

Apresentam-se os resultados relativos à compatibilidade Rh entre dadores e recetores e a sua relação com o desenvolvimento de EB (Anexo III – Tabela 6). Observaram-se duas (33,3%) ENA nos transplantes [dador+, recetor-], onde se observou uma EA (50,0%). A incidência de ENA desenvolvidas nestes casos foi sobreponível à verificada na amostra de 52 casos. Observaram-se duas (50,0%) ENA

nos transplantes de dador feminino e recetor masculino, onde não se observou qualquer EA, sendo neste grupo a incidência de ENA superior à verificada na amostra de 52 casos.

Na comparação das variáveis intra-operatórias dos recetores com ENA e sem EB, os TIF e TIT são superiores nos doentes que desenvolveram ENA (Tabela 4), com tendência para significado estatístico.

**Tabela 4. Comparação das características intra-operatórias dos recetores com ENA e sem estenoses biliares.**

	<i>EA (n=5)</i>	<i>Sem estenose (n=30)</i>	<i>ENA (n=17)</i>	<i>p-value</i>
Reconstrução arterial				<i>p=0,250</i>
Sem reconstrução	5 (100,0%)	27 (90,0%)	17 (100,0%)	
Com reconstrução	0 (0,0%)	3 (10,0%)	0 (0,0%)	
Esteatose				<i>p=0,426</i>
Não	5 (100%)	26 (86,7%)	16 (94,1%)	
Sim	0 (0%)	4 (13,3%)	1 (5,9%)	
Tempos de isquemia				
TIF	340,00 (67,99)	291,76 (85,13)	337,47 (76,47)	<i>p=0,075</i>
TIQ1	61,20 (11,58)	57,93 (28,47)	51,12 (19,44)	<i>p=0,386</i>
TIQ2	52,80 (10,57)	47,20 (20,19)	47,76 (24,75)	<i>p=0,933</i>
TIQ	114,00 (18,14)	105,13 (32,71)	98,88 (33,38)	<i>p=0,539</i>
TIT	401,20 (66,60)	358,17 (60,58)	399,65 (78,86)	<i>p=0,051</i>
Lesão de isquemia reperfusão				<i>p=0,727</i>
Não	2 (40,0%)	7 (23,3%)	3 (17,6%)	
Sim	3 (60,0%)	23 (76,7%)	14 (82,4%)	
Biópsia pós reperfusão				<i>p=0,349</i>
Grau de Hemossiderose				
Mínima	4 (80,0%)	20 (66,7%)	12 (70,6%)	
Ligeira	0 (0%)	6 (20,0%)	4 (23,5%)	
Moderada	0 (0%)	4 (13,3%)	1 (5,9%)	
Severa	1 (20,0%)	0 (0%)	0 (%)	
Total	5 (100%)	30 (100%)	17 (100%)	

EA: Estenose anastomótica; ENA: Estenose não anastomótica

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na comparação das variáveis pós-operatórias dos recetores com ENA e sem EB, considerando as variáveis de: complicações arteriais, serologia de CMV (IgG) e re-transplante.

A presença ou ausência de hemossiderose nas biópsias realizadas no período de *follow-up* não influenciou o desenvolvimento de ENA (Tabela 5).

**Tabela 5. Comparação das características pós-operatórias dos recetores com ENA e sem estenoses biliares.**

	<b>EA (n=5)</b>	<b>Sem estenose (n=30)</b>	<b>ENA (n=17)</b>	<b>p-valor</b>
Complicações arteriais				$p>0,990$
Sem complicações	4 (80%)	28 (93,3%)	16 (94,1%)	
Com complicações	1 (20%)	2 (6,7%)	1 (5,9%)	
IgG CMV				$p>0,990$
Negativo	0 (0%)	7 (50%)	3 (50%)	
Positivo	1 (100%)	7 (50%)	3 (50%)	
Total	1 (100%) n=4	14 (100%) n=16	6 (100%) n=11	
Re-transplante				$p=0,289$
Não	5 (100%)	22 (73,3%)	15 (88,2%)	
Sim	0 (0%)	8 (26,7%)	2 (11,8%)	
Total	5 (100%)	30 (100%)	17 (100%)	
Tempo até desenvolvimento de estenose	51,0 (27,0-51,0)	-	25,0 (16,0 - 46,0)	-
Biopsia no follow-up				$p=0,294$
Grau de Hemossiderose				
Ausente	2 (50%)	9 (60,0%)	7 (43,8%)	
Mínima	1 (25%)	6 (40,0%)	6 (37,5%)	
Ligeira	0 (0%)	0 (0%)	3 (18,8%)	
Moderada	1 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	
Total	4(100%)	15 (100%)	16(100%)	

CMV: Citomegalovírus; EA: Estenose anastomótica; ENA: Estenose não anastomótica; IgG: Imunoglobulina

Na Figura 1 são apresentados os resultados da evolução da hemossiderose entre a biópsia pós reperfusão e a biópsia no período de seguimento. Foi observada redução do grau mínimo e ligeiro de hemossiderose entre e a reperfusão e o *follow-up*.

Em 19 amostras das 43 biópsias realizadas no período de *follow-up* verificou-se a ausência de hemossiderose.

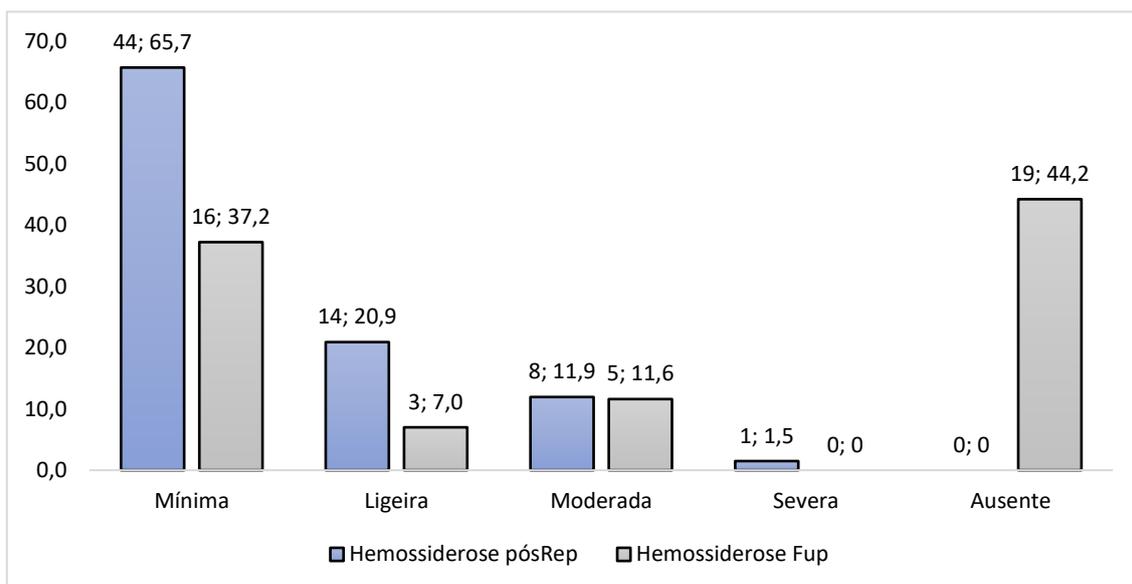


Figura 1. Evolução da hemossiderose entre a biópsia D0 e a realizada no *follow-up*.

## Discussão e Conclusão

Após transplante hepático, 10 a 40% dos doentes transplantados desenvolve CB com taxas de mortalidade entre 8 e 15%(14). As CB mais comuns são a fuga biliar e as EB(15,16). As EA associam-se normalmente à técnica cirúrgica e isquémia local, dando origem a uma cicatriz fibrótica na zona da anastomose(16). Pelo contrário, as ENA revelam uma etiologia heterogénea e multifatorial, podendo localizar-se em qualquer segmento do sistema biliar (intra ou extra-hepáticas). As ENA são consideradas um tipo de complicação biliar grave, com uma incidência de perda do enxerto até 46% aos 2 anos(10).

Num estudo realizado com a casuística da UTHPA em 2017 no período de 01/01/2012 a 04/06/2015, verificaram-se incidências de EB de 38,1%; e de ENA de 16,7% (2), com o desenvolvimento médio de ENA de 27 semanas. Outro estudo com a casuística da UTHPA realizado entre 01/08/2016 e 30/04/2018, obteve incidências de EB de 32,1%; e de ENA de 16,9%(6). Na literatura descreve-se uma incidência de EB de 30%(1,17–19), sendo relevante a identificação de variáveis que influenciam o seu desenvolvimento. Em estudos prévios desenvolvidos neste centro, a hemossiderose do enxerto surge como uma possível variável a considerar, não descrita na literatura, associada ao desenvolvimento de ENA(2,4,6,20).

Na presente série, exclusivamente com enxertos com hemossiderose, obteve-se uma incidência de EB de 42,3%, sendo a incidência de ENA de 32,7%, e de EA de 9,6%, o que corresponde ao dobro da incidência de ENA das casuísticas deste centro, nas quais são considerados todos os tipos de enxerto(2,6). A incidência de EA nesta série foi muito menor do que o descrito noutros estudos com a casuística da UTHPA que relatam incidências de 21,4% e 15,2%(2,6).

No presente estudo o tempo de desenvolvimento médio de ENA foi de 25 semanas, valor concomitante com os estudos prévios deste centro(2).

Estão descritos na literatura como fatores para o desenvolvimento de ENA o aumento dos tempos de isquémia do enxerto(21–23), a imunogenicidade(3,14,24) (incompatibilidade AB0, hepatite autoimune e colangite esclerosante primária e infeção por CMV), as alterações da biópsia do parênquima hepático(25), a lesão de I/R, a lesão das GPP da via biliar do enxerto(3–5), o tempo de cirurgia(26), a perfusão portal inadequada(3) a reconstrução arterial do enxerto na banca(20), enxertos provenientes de dador de coração parado(3,14) e a idade avançada do dador(27).

No presente estudo identificou-se o AVC como a principal causa de morte dos dadores. Encontra-se descrito por alguns autores a maior incidência de AVC em indivíduos do grupo A. Apesar de nesta série a maioria dos dadores pertencer ao grupo 0, em estudos anteriores neste centro verificou-se o grupo A como maioritário quando a principal causa de morte é o AVC(2,20). Das variáveis estudadas e comparadas entre os grupos, estes foram estatisticamente semelhantes com a exceção da idade do dador. Verificou-se uma idade média mais elevada nos dadores cujos recetores desenvolveram ENA ( $p=0,033$ ), tal como referido em estudos anteriores neste centro(4) e o descrito por alguns autores que apresentam a idade do dador entre os 56 e 70 anos como um possível fator de risco para o desenvolvimento de EB(28). Nesta série as variáveis estudadas dos recetores não encontraram diferenças significativas entre os grupos. Na presente casuística o valor de MELD-Na foi superior nos doentes que desenvolveram ENA, porém sem significado estatístico. Não existe consenso na literatura relativamente à influência do score MELD no desenvolvimento de EB. Alguns autores descreverem que o MELD não influencia o desenvolvimento de EB(31), outros identificam-no como fator de risco para EB(18,19,28).

Apesar de não ser evidenciado significado estatístico, o TIF e o TIT foram superiores nos doentes com ENA; a literatura identifica o aumento dos TIF e TIT como fator de risco para EB(23). Também o aumento do TIQ é associado ao maior número de complicações biliares, nomeadamente ENA(26). Neste estudo não se verificou esta associação.

A lesão por I/R do enxerto foi associada a uma maior incidência de ENA após a transplantação hepática, estando este fenómeno relacionado com a maior suscetibilidade dos colangiócitos a fenómenos isquémicos(3,5). No presente estudo não se verificou a influência da lesão por I/R. Não se detetaram diferenças significativas relativamente à frequência de esteatose, contrariamente ao verificado em estudos nestes centro(2). A esteatose pode contribuir para o desenvolvimento de ENA por limitar a microcirculação local(29). Alguns autores descrevem que a esteatose não influencia o desenvolvimento de ENA(24). Para além disso, os fígados esteatóticos estão descritos como mais lesados pela I/R, uma vez que libertam mais radicais livres de oxigénio, promovendo uma maior inflamação e conseqüentemente dano mais severo(30).

A infeção por CMV pode originar fenómenos de vasculite com formação de microtrombos no PVB e deposição de imunocomplexos comprometendo a irrigação das VB, com conseqüente lesão de colangiócitos(1). Não se detetaram diferenças significativas entre os grupos relativamente ao *status* CMV. Um estudo anterior com a casuística da UTHPA identificou a reativação da infeção por CMV e a primoinfeção como

mais frequente(20). A literatura descreve a primoinfeção como mais deletéria para o enxerto que a reativação(3).

No fígado normal, é expectável uma concentração de ferro inferior a 20 $\mu$ mol/g(12) sendo que este não é histologicamente visível sem a utilização de técnicas. Existindo um excesso de ferro, este deposita-se nos hepatócitos, nos macrófagos sinusoidais e portais, nas células endoteliais e biliares. Pode classificar-se esta acumulação de ferro como parenquimatosa, mesenquimatosa ou mista de acordo com o local onde predomina a acumulação(12). Tendo em conta o tipo de acumulação e as lesões hepáticas associadas é possível entender a etiologia da hemossiderose, podendo esta dever-se a alterações genéticas, estados inflamatórios(32), suplementação ou associada a casos com esteatose hepática como sejam o alcoolismo e o síndrome de resistência à insulina(12). A hemocromatose associada ao gene HFE é, das formas hereditárias, a mais comum, sendo associada maioritariamente ao polimorfismo C282Y, e em menor número ao polimorfismo H63D(33). Inicialmente, o excesso de ferro encontra-se nos hepatócitos, estando distribuindo consoante um gradiente decrescente da zona periportal para as zonas centrolobares. Porém com o tempo a carga de ferro nos hepatócitos aumenta e ocorre necrose hepatocelular periportal, havendo uma ativação macrófagica e conseqüente desenvolvimento de fibrose e redistribuição do ferro(12). O controlo do metabolismo do ferro é influenciado pela inflamação, uma vez que as citocinas pro-inflamatórias (nomeadamente IL-6 e IL-22) alteram os níveis das proteínas que regulam a homeostase do ferro(32). Um estudo anteriormente realizado com a casuística da UTHPA avaliou a associação entre as características histológicas das vias biliares de transplantes hepáticos e o desenvolvimento de ENA, tendo descrito a associação entre a inflamação da parede ductal e o desenvolvimento da ENA(6).

A alteração da homeostase do ferro no organismo acarreta uma variedade de condições patológicas, causadas pelo dano tecidual oxidativo resultante da participação do ferro em reações redox. Disto, pode resultar dano e alterações na reparação do DNA e morte celular programada(32).

Estudos anteriores deste centro identificaram a hemossiderose do enxerto como possível fator de risco para o desenvolvimento de ENA(6,20). Como referido anteriormente, nesta série, com enxertos com hemossiderose, obteve-se uma incidência de ENA de quase o dobro da descrita neste centro. Ao estratificar a

severidade da hemossiderose por grau e comparando com o desenvolvimento de ENA, os grupos foram idênticos.

Quando comparada a presença e grau de hemossiderose entre as biópsias pós reperfusão do enxerto e as biópsias realizadas durante o período de *follow-up*, verifica-se uma redução tanto da frequência como da severidade da hemossiderose. A dificuldade de interpretação destes dados reside no facto de neste centro não existir um protocolo para realização de biópsias no *follow-up* e serem os doentes transplantados que apresentam alterações, nomeadamente de parâmetros analíticos, os que realizam biópsia hepática no seguimento. Consideramos a hipótese desta redução da hemossiderose ser devido ao uso de imunossupressão.

Quanto às vantagens deste estudo, trata-se de um estudo unicêntrico, com equipas cirúrgicas homogêneas, em que as amostras foram analisadas por anatomopatologistas experientes na área e em que os todos os diagnósticos de EB foram revistos (imagens e relatórios) pelo mesmo cirurgião. Destaca-se também tratar-se de um estudo original não descrito na literatura.

Quanto às limitações do estudo, podemos aferir que o tamanho da amostra pode ter influenciado a obtenção de significância estatística das associações estudadas.

Dado que a incidência obtida de ENA é superior tanto à descrita na literatura como à deste centro, é proposta a contínua atualização da base de dados e desenvolvimento de estudos com maiores amostras no sentido de se obterem resultados o mais replicáveis possível.

Neste trabalho podemos concluir que a presença de hemossiderose na biópsia do enxerto pós reperfusão está associada a uma maior incidência de ENA, sendo esta uma variável a considerar como possível fator de risco no que é a etiologia multifatorial das ENA. Assumimos a possibilidade de a imunossupressão influenciar o grau de hemossiderose no enxerto no período pós transplante, podendo ser uma possível causa para a redução da sua frequência.

A associação entre a hemossiderose, *status* inflamatório e ENA poderá ainda abrir portas a terapias moduladoras da inflamação, permitindo uma abordagem terapêutica e preventiva em doentes de maior risco.

A identificação de fatores de risco preditivos para o desenvolvimento de ENA é uma mais valia na deteção precoce e na gestão dos doentes após a transplantação hepática, podendo permitir um *follow-up* mais individualizado e rigoroso, diminuindo a morbimortalidade associada às ENA, bem como os custos financeiros imputados a

procedimentos de diagnóstico e tratamento, internamentos e abstinência laboral, bem como na qualidade de vida dos doentes.

## **Agradecimentos**

À Dr<sup>a</sup>. Dulce Diogo, pela sua dedicação, disponibilidade, apoio e competência ao longo deste trabalho.

Ao Dr. Rui Caetano Oliveira, pela sua disponibilidade, competência e incentivo.

Aos doentes transplantados hepáticos, que possibilitaram a realização deste estudo.

À minha mãe, por tudo.

Ao meu pai e irmãs pelos conselhos e paciência ao longo deste percurso.

Aos meus amigos, que nunca duvidaram.

## Referências Bibliográficas

1. Mourad MM, Algarni A, Liossis C, Bramhall SR. Aetiology and risk factors of ischaemic cholangiopathy after liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2014;20(20):6159–69.
2. Leite DC, Diogo D FE. Estenoses biliares anastomóticas e não anastomóticas pós transplante hepático : análise de fatores etiológicos. 2017;
3. de Vries Y, von Meijenfeldt FA, Porte RJ. Post-transplant cholangiopathy: Classification, pathogenesis, and preventive strategies. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* [Internet]. 2018;1864(4):1507–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.06.013>
4. Pacheco CVB, Cortes DHSD, de Oliveira RPCM. Influência do dador e da isquemia na histologia da via biliar do enxerto em transplantação hepática. *Acesso ao grau mestre*. 2012;66:37–9.
5. Diogo D, Pacheco C, Oliveira R, Martins R, Oliveira P, Cipriano MA, et al. Influence of Ischemia Time in Injury of Deep Peribiliary Glands of the Bile Ducts Graft: A Prospective Study. *Transplant Proc*. 2019
6. Silva JAC, Cortes DHSD, de Oliveira RPCM. Estenoses biliares não anastomóticas pós transplante hepático: associação anatomopatológica. 2019;
7. Larghi A, Tringali A, Rimbaş M, Barbaro F, Perri V, Rizzatti G, et al. Endoscopic Management of Benign Biliary Strictures After Liver Transplantation. *Liver Transplant*. 2019;25(2):323–35.
8. Ostroff J. Management of Biliary Complications in the Liver Transplant. 2010;6(4):264–72.
9. Rao HB, Prakash A, Sudhindran S, Venu RP. Biliary strictures complicating living donor liver transplantation: Problems, novel insights and solutions. *World J Gastroenterol*. 2018;24(19):2061–72.
10. Ali JM, Davies SE, Brais RJ, et al. Analysis of Ischemia/Reperfusion Injury in Time-Zero Biopsies Predicts Liver Allograft Outcomes. *Liver Transplant*. 2015:487-499
11. Kleiner DE, Brunt EM, Natta M Van, et al. Design and Validation of a Histological Scoring System for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. 2005:1313-21

12. Deugnier Y, Turlin B. Pathology of hepatic iron overload. *World J Gastroenterol.* 2007;13(35):4755–60.
13. MDCalc. MELD Score (Model for End-Stage Liver Disease) (12 and older) available from: <https://www.mdcalc.com/meld-score-model-end-stage-liver-disease-12-older>. :12.
14. Op Den Dries S, Sutton ME, Lisman T, Porte RJ. Protection of bile ducts in liver transplantation: Looking beyond ischemia. *Transplantation.* 2011;92(4):373–9.
15. Verdonk RC, Buis CI, Jagt EJ Van Der, et al. Nonanastomotic Biliary Strictures after Liver Transplantation, Part 2: Management, Outcome, and Risk Factors for Disease Progression. *Liver Transplant.* 2007;13(5):725–32.
16. Verdonk RC, Buis CI, Porte RJ, et al. Anastomotic Biliary Strictures After Liver Transplantation Causes and Consequences. *Liver Transplant.* 2006;13:726–735
17. Kienlein S, Schoening W, Andert A, et al. Biliary complications in liver transplantation: Impact of anastomotic technique and ischemic time on short- and long-term outcome. *World J Transplant.* 2015;5(4):300-09
18. 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 Transplant.* 2008;14:73-80
19. 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):765–75.
20. Aguiar ARR, Cortes DHSD, Paiva BCBSO. Impacto da reconstrução arterial em transplantação hepática: complicações biliares
21. Cursio R, Gugenheim J. Ischemia-Reperfusion Injury and Ischemic-Type Biliary Lesions following Liver Transplantation. *J Transplant.* 2012;2012:1–17.
22. Foley DP, Fernandez LA, Levenson G, et al. Biliary Complications After Liver Transplantation From Donation After Cardiac Death Donors: An Analysis of Risk Factors and Long-term Outcomes From a Single Center. 2011;253(4):817–25.
23. Sanchez-Urdazpal L, Gores JG, Ward EM. et al. Ischemic-type Biliary Complications after Orthotopic Liver Transplantation. 1992;
24. DeOliveira ML, Jassem W, Valente R, et al. Biliary Complications After Liver Transplantation Using Grafts from Donors After Cardiac Death: Results from a

- Matched Control Study in a Single Large Volume Center. *Ann Surg.* 2011;254(5):716–22.
25. Baccarani U, Isola M, Adani GL, et al. Steatosis of the hepatic graft as a risk factor for post-transplant biliary complications. *Clin Transplant.* 2010;24(5):631–5.
  26. Guichelaar MMJ, Benson JT, Malinchoc M, Krom RAF, Wiesner RH, Charlton MR. Risk factors for and Clinical Course of Non-Anastomotic Biliary Strictures After Liver Transplantation. *Am J Transplant.* 2003;3(7):885–90.
  27. Moench C, Moench K, Lohse AW, Thies JC, Otto G. Prevention of Ischemic-Type Biliary Lesions by Arterial Back-Table Pressure Perfusion. *Liver Transplant.* 2003;9 (3):285-89
  28. Axelrod DA, Lentine KL, Xiao H, et al. National Assessment of Early Biliary Complications Following Liver Transplantation: Incidence and Outcomes. *Liver Transplant.* 2014;20:446-56
  29. Frongillo F, Lirosi MC, Sganga G, et al. Graft Steatosis as a Risk Factor of Ischemic-Type Biliary Lesions in Liver Transplantation. *Transplant Proc* 2014;46(7):2293–4.
  30. Tashiro H, Kuroda S, Mikuriya Y, Ohdan H. Ischemia-reperfusion injury in patients with fatty liver and the clinical impact of steatotic liver on hepatic surgery. *Surg Today.* 2013;
  31. Kohli DR, Harrison ME, Adike AO, et al. Predictors of Biliary Strictures After Liver Transplantation Among Recipients of DCD (Donation After Cardiac Death) Grafts. *Dig Dis Sci.* 2019.
  32. Gozzelino R, Arosio P. Iron homeostasis in health and disease. *Int J Mol Sci.* 2016;17(1):2–14.
  33. Associação Europeia para o Estudo do Fígado. Normas de Orientação Clínica da EASL para hemocromatose associada ao gene HFE. *J Hepatol* (2010).

## Anexo I – Seleção da amostra

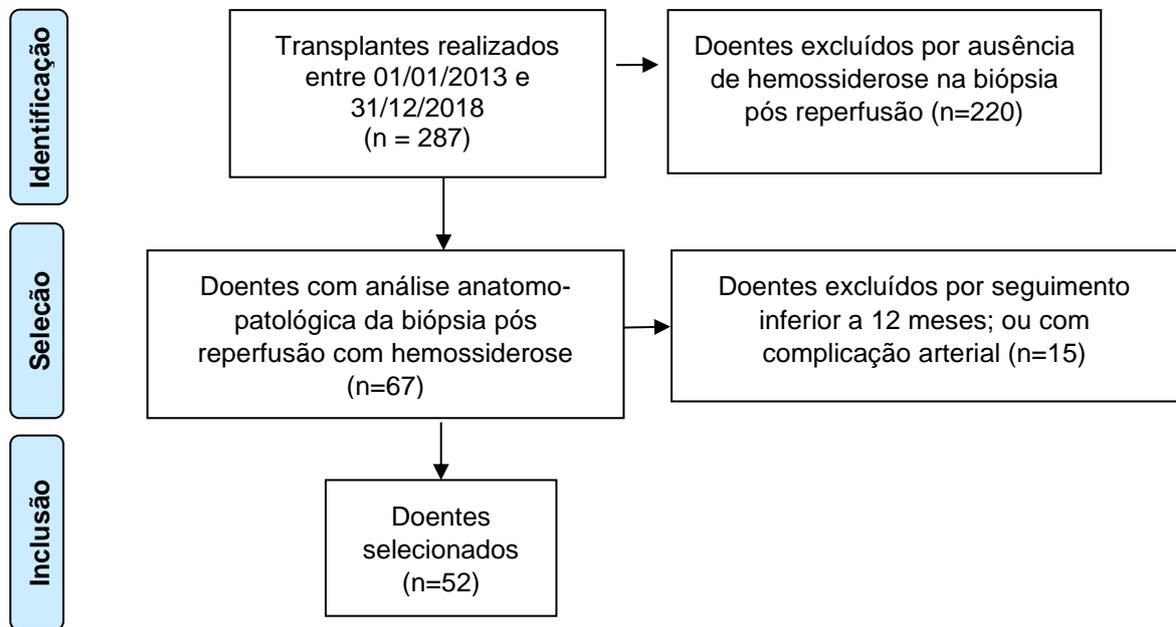


Figura 1. Prisma para a seleção da amostra

## Anexo II – Estatística descritiva da amostra

Tabela 1. Descrição das variáveis dos recetores.

<b>Características dos recetores</b>	<b>n(%) ou M(DP)</b>
Sexo	
Masculino	55 (82,1%)
Feminino	12 (17,9%)
Total	67 (100%)
Idade ao transplante (n=67)	55,24 (11,05)
Grupo sanguíneo	
0	29 (43,3%)
A	27 (40,3%)
B	9 (13,4%)
AB	2 (3%)
Total	67 (100%)
Fator Rh	
+	57 (85,1%)
-	10 (14,9%)
Total	67 (100%)
MELD (n=67)	18,66 (10,61)
MELD-Na (n=67)	21,40 (8,53)
Causa do transplante	
Carcinoma hepatocelular	4 (6%)
Cirrose alcoólica	28 (41,9%)
Cirrose viral	6 (9%)
Re-transplante	10 (14,9%)
Falência hepática aguda	4 (6%)
Outras*	15 (22,4%)
Trombose da Veia Porta pre-op (n=67)	10 (14,9%)

\* Carcinoma hilar(n=1), cirrose criptogénica(n=3), cirrose por hepatite auto-imune(n=1), colangite esclerosante primária(n=3), hiperoxalúria primária tipo I(n=1), metástase de carcinoma coloretal(n=1), polineuropatia amiloidótica familiar(n=3), rejeição crónica(n=1), telangiectasia hemorrágica hereditária(n=1).

**Tabela 2. Descrição das variáveis dos dadores.**

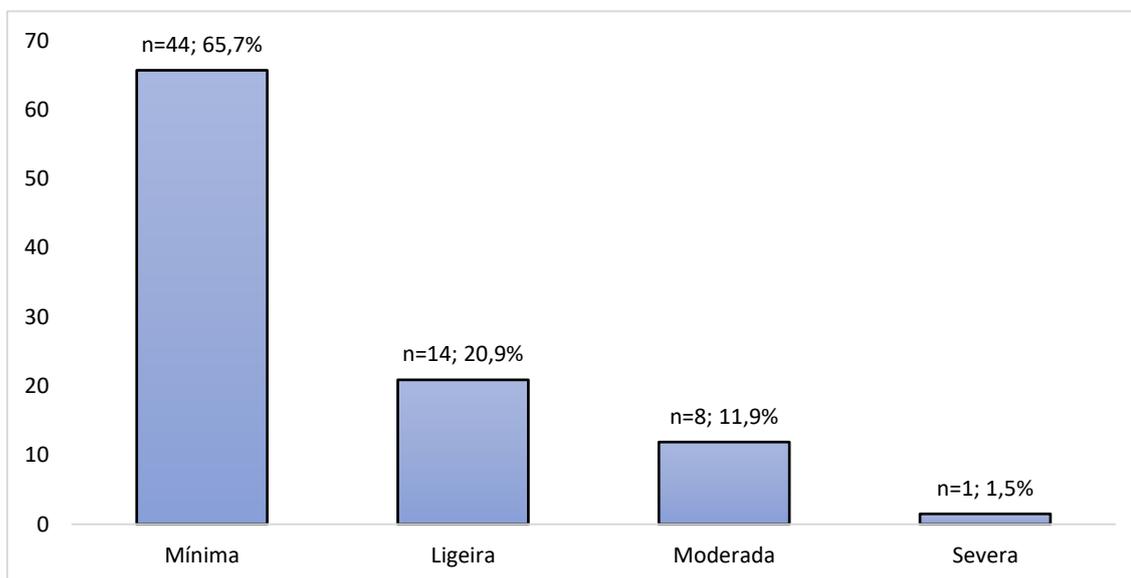
<b>Características dos dadores</b>	<b>n(%) ou M(DP)</b>
Sexo	
Masculino	49 (73,1%)
Feminino	18 (26,9%)
Total	67 (100%)
Idade ao transplante (n=66)	57,94 (13,97)
Grupo sanguíneo	
0	34 (51,5%)
A	25 (37,9%)
B	6 (9,1%)
AB	1 (1,5%)
Total	66 (100%)
Sem informação disponível	n=1
Fator Rh	
+	57 (86,4%)
-	9 (13,6%)
Total	66 (100%)
Sem informação disponível	n=1
Causa de morte (n=67)	
TCE	17 (25,4%)
AVC isquémico	9 (13,4%)
AVC hemorrágico	36 (53,7%)
Outros*/**	5 (7,5%)

AVC: acidente vascular cerebral TCE: traumatismo crânio-encefálico

\*outros: Anóxia(n=1), meningite(n=1), tumor benigno(n=2)

\*\* Dador vivo, transplante sequencial (n=1)

**Figura 2. Grau de hemossiderose do enxerto – exame histológico da biópsia pós reperfusão.**



**Tabela 3. Tempos de desenvolvimento de estenose.**

	<b>Semanas (Mdn P25-P75)</b>
Estenose anastomótica (EA) (n=5)	51,0 (22,5 – 80,5)
Estenose não anastomótica (ENA) (n=17)	25,0 (16,0 – 48,0)
Total de estenoses biliares (n=22)	26,0 (17,5 – 51,0)

**Tabela 4. Avaliação da mortalidade.**

	<b>N(%) ou Mdn (P25-75)</b>
Óbito	
Não	44 (65,7%)
Sim	23 (34,3%)
Total	67 (100%)
Semanas transplante-óbito (n=22)	38,5 (9,5 – 38,5)

**Tabela 5. Comparação das características pré-operatórias dos recetores com ENA e sem estenoses biliares.**

	<b>EA (n=5)</b>	<b>Sem estenose (n=30)</b>	<b>ENA (n=17)</b>	<b>p-value</b>
Sexo				<i>p</i> >0,990
Masculino	4 (80,0%)	24 (80,0%)	14 (82,4%)	
Feminino	1 (20,0%)	6 (20,0%)	3 (17,6%)	
Total	5 (100%)	30 (100%)	17 (100%)	
Idade	57,80 (9,50)	54,13 (13,19)	55,29 (9,16)	<i>p</i> =0,750
Grupo sanguíneo				<i>p</i> =0,961
0	3 (60,0%)	12 (40,0%)	7 (41,2%)	
A	2 (40,0%)	13 (43,3%)	6 (35,3%)	
B	0 (0%)	4 (13,3%)	3 (17,6%)	
AB	0 (0%)	1 (3,3%)	1 (5,9%)	
Total	5 (100%)	30 (100%)	17 (100%)	
Fator Rh				<i>p</i> >0,990
+	3 (60,0%)	26 (86,7%)	15 (88,2%)	
-	2 (40,0%)	4 (13,3%)	2 (11,8%)	
Total	5 (100%)	30 (100%)	17 (100%)	
Serologia IgG CMV				<i>p</i> =0,322
Positivo	3 (100%)	7 (58,3%)	1 (33,3%)	
Negativo	0 (0%)	5 (41,7%)	2 (66,7%)	
Total	3 (100%)	12 (100%)	3 (100%)	
Sem informação	n=3	n=18	n=12	
MELD (n=67)	19,00 (7,84)	16,00 (6,19)	15,59 (8,84)	<i>p</i> =0,852
MELD-Na (n=67)	21,80 (7,12)	18,43 (6,06)	21,88 (9,19)	<i>p</i> =0,128
Trombose da Veia Porta pré-operatória	1 (20%)	2 (6,7%)	3 (17,6%)	<i>p</i> =0,434

EA: Estenose anastomótica; ENA: Estenose não anastomótica; Ig: Imunoglobulina; MELD: do inglês *Model for end-stage liver disease*; Na: sódio

### Anexo III – Estatística inferencial da amostra

**Tabela 6. Compatibilidade entre dadores e recetores no Rh e sexo e associação com estenose.**

	Dador	Recetor	n (%)	Sem estenose	EA	ENA	Total
<b>Rh (n=66)</b>							
	+	+	49 (74,2%)	22 (59,5%)	3 (8,1%)	12 (32,4%)	37
	-	-	2 (3,0%)	1 (50,0%)	1 (50,0%)	0 (0,0%)	2
	+	-	8 (12,1%)	3 (50,0%)	1 (16,7%)	2 (33,3%)	6
	-	+	7 (10,6%)	3 (50,0%)	0 (0,0%)	3 (50,0%)	6
<b>Género (n=67)</b>							
	F	F	6 (9,0%)	4 (66,7%)	1 (16,7%)	1 (16,7%)	6 (0)
	M	M	43 (64,2%)	19 (59,4%)	4 (12,5%)	9 (28,1%)	32 (11)
	M	F	12 (17,9%)	5 (50,0%)	0 (0,0%)	5 (50,0%)	10 (2)
	F	M	6 (9,0%)	2 (50,0%)	0 (0,0%)	2 (50,0%)	4 (2)

EA: Estenose anastomótica; ENA: Estenose não anastomótica; F: feminino; M: masculino