
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA

DANIEL REIS WAISBERG

**Repercussões da ligadura da artéria gastroduodenal do receptor no fluxo
sanguíneo arterial do enxerto e na perfusão dos ductos biliares durante o
transplante hepático**

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 01 de novembro de 2011.

A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

São Paulo

2023

DANIEL REIS WAISBERG

Repercussões da ligadura da artéria gastroduodenal do receptor no fluxo sanguíneo arterial do enxerto e na perfusão dos ductos biliares durante o transplante hepático

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Luiz Augusto Carneiro D'Albuquerque

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 01 de novembro de 2011.

A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Waisberg, Daniel Reis
Repercussões da ligadura da artéria
gastroduodenal do receptor no fluxo sanguíneo
arterial do enxerto e na perfusão dos ductos
biliares durante o transplante hepático / Daniel
Reis Waisberg. -- São Paulo, 2023.
Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências em Gastroenterologia.
Orientador: Luiz Augusto Carneiro D Albuquerque.

Descritores: 1.Transplante de fígado 2.Doenças dos
ductos biliares 3.Arteria hepática 4.Fluxo sanguíneo
regional 5.Microcirculação 6.Ductos biliares

USP/FM/DBD-486/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Ao meu pai, Jaques, pelo exemplo de cirurgião, professor e pesquisador, que desde cedo nos incentivou a trilhar a trajetória da investigação científica.

À minha mãe, Gema, por tentar nos guiar sempre para o melhor caminho.

À minha esposa, Flávia, por seu amor incondicional, mesmo nas condições mais adversas que a vida por vezes nos impõe.

À minha filha Clarissa, por simplesmente me completar.

Aos meus irmãos, Deborah e Idel, pela amizade, companhia e apoio.

Aos meus avós, Eunice e Antônio (in memoriam), por sempre acreditarem em mim.

Ao meu tio Meyer (in memoriam), pelo seu fascínio contagiante pela ciência, cuja partida inesperada jamais superaremos.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Luiz Augusto Carneiro D'Albuquerque, meu orientador, não somente deste trabalho, mas também de toda minha trajetória profissional, modelo maior de sabedoria, liderança e comprometimento com os ideais universitários, por nos dar toda a oportunidade e apoio dentro de seu Serviço desde nossos primeiros passos na graduação.

Ao Professor Rodrigo Bronze de Martino, nosso coorientador, pela oportunidade de realizar esse trabalho com tanta disponibilidade e entusiasmo, por sua amizade e seus conselhos sempre certos, exemplo como médico e como pessoa.

Ao Professor Flávio Henrique Ferreira Galvão, que desde muito cedo me acolheu como aluno de iniciação científica no LIM-37, cuja grande paixão pela ciência e pela cirurgia experimental encantou-me, inspirou-me e conduziu-me ao caminho do transplante de órgãos. Meus eternos agradecimentos, pois tenho certeza de que sua presença foi determinante para direção de minha vida acadêmica e profissional.

Ao Professor Wellington Andraus, por sua incansável busca pelo desenvolvimento científico, exemplo de cirurgião, de otimismo e de dedicação aos pacientes, pelos conselhos e ensinamentos que muito contribuíram para o meu progresso pessoal e profissional.

Ao Professor Vinícius Rocha Santos, exemplo de dinamismo e praticidade, por sua amizade, conselhos e dedicação aos residentes e pacientes.

Ao Dr. André Dong Won Lee, pelas oportunidades cirúrgicas e conselhos desde os tempos da graduação, pelo caloroso convívio e cuidado extremo aos pacientes.

Ao Dr. Rafael Soares Nunes Pinheiro, nossa “dupla” de transplante, ao Dr. Rubens Macedo Arantes Jr. e à Dra. Líliliana Ducatti Lopes, parceiros de

equipe, pelo companheirismo ao longo desses anos, pelos ensinamentos cirúrgicos e pela prazerosa convivência.

Aos colegas Dra. Alice Tung Wan Song, Professora Luciana Bertocco de Paiva Haddad, Dr. Lucas Souto Nacif, Professor Edson Abdalla, Professor Luiz Marcelo Sá Malbouisson, Dr. Joel Avancini Rocha, Dr. Matheus Fachini Vane, Dr. João Paulo Costa dos Santos, Dra. Paola Sofia Espinoza Alvarez, Dra. Roberta Figueiredo Vieira, Dr. Itajiba Paternosti Sabbag, Dra. Débora Raquel Benedita Terrabuio Cançado, Dra. Mariana Hollanda Martins da Rocha, Dr. Alberto de Queiroz Farias e todos os demais membros da Disciplina de Transplante de Órgãos do Aparelho Digestivo do HC-FMUSP, pelo companheirismo nas atividades quotidianas, pelos ensinamentos e pelo grato convívio.

Aos Professores Ulysses Ribeiro Jr. e José Jukemura, pela extrema dedicação ao programa de pós-graduação.

Aos membros da comissão julgadora do exame de qualificação, Professor Flávio Henrique Galvão, Professora Elaine Cristina de Ataíde, Dr. Rafael Soares Nunes Pinheiros, pela disponibilidade em avaliar e corrigir este trabalho, levando ao seu aprimoramento, meus sinceros agradecimentos.

À secretária da pós-graduação Vilma de Jesus Libério, pelo apoio constante aos pós-graduandos.

Às secretárias da Disciplina de Transplante de Órgãos do Aparelho Digestivo Mariliza Ottani Fernandes da Silva, Karina Seggato e Daniele Abud Quagliano, pelo apoio, disponibilidade e por serem sempre muito prestativas.

Às enfermeiras Marlene Oliveira Duarte, Dorotéia da Silva Freitas Muniz Gomes, Valdeci Miranda, Juliana Marquezi Pereira, Lucinete Pereira Marques Nery, Ana Paula de Moura Dias, Vanessa Borges de Santana Inoue e Ângela Fumiko Kamimura pelo apoio e manifestações constantes de amizade.

Às instrumentadoras Sandra Cristina Pereira Arrais, Rosana Alves Torres e Miriã da Cruz Lopes Pintor, circulantes Maria Patrícia da Silva e Daniele

Siqueira Campos, bioquímicas Cinthia Lanchotte Ferreira, Alcione Sanches de Alexandre e Cinira Cintra Camargo, funcionários administrativos Jairo Marques Moreira, Alessandra Crescenzi e Roberto Pereira de Senna, funcionários do Laboratório de Investigação Médica-37 (LIM-37) Genilton Serejo Mesquita, Genivaldo Silva, Sandra Nassa Sampietre, e a todos os funcionários da Disciplina de Transplante de Órgãos do Aparelho Digestivo do HC-FMUSP, pela convivência, amizade, empenho e companheirismo em nossa jornada.

À Isabel Figueiredo, pela revisão ortográfica e gramatical.

Aos residentes, estagiários e alunos, fontes de dúvidas e desafios, que nos estimulam a nos aperfeiçoar.

Aos pacientes, que confiam, sem receio, suas vidas aos nossos cuidados, tornando-se a fonte de nosso conhecimento e aperfeiçoamento prático.

“O que prevemos raramente ocorre; o que menos esperamos geralmente acontece.”

(Benjamin Disraeli)

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)*.

Universidade de São Paulo. *Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: parte IV (Vancouver) / Sistema Integrado de Bibliotecas da USP*; Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, coordenadora; Maria Cláudia Pestana; Maria Cristina Cavarette Dziabas; Eliana Maria Garcia; Maria Fátima dos Santos; Maria Marta Nascimento; Suely Campos Cardoso. 3.ed. rev. ampl. mod. -- São Paulo: SIBi/USP, 2016, 100 p.: il. -- (Cadernos de estudos; 9).

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

RESUMO

Waisberg DR. Repercussões da ligadura da artéria gastroduodenal do receptor no fluxo sanguíneo arterial do enxerto e na perfusão dos ductos biliares durante o transplante hepático [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2023.

Introdução: Complicações biliares ainda permanecem como importante causa de morbimortalidade no pós-operatório de transplante hepático, durante o qual a artéria gastroduodenal do receptor é frequentemente ligada. Entretanto, os efeitos desta manobra sobre o fluxo arterial do enxerto e sobre a perfusão das vias biliares persistem desconhecidos. **Objetivo:** Avaliar a repercussão da ligadura da artéria gastroduodenal do receptor no fluxo sanguíneo da artéria hepática do enxerto e na microcirculação das extremidades biliares do enxerto e do receptor durante o transplante hepático. **Métodos:** Foram estudados pacientes adultos que foram submetidos ao transplante de fígado com doador falecido entre fevereiro de 2019 a abril de 2021, nos quais foi realizada anastomose arterial à jusante da artéria gastroduodenal do receptor e anastomose biliar colédoco-coledociana término-terminal. Após a arterialização do enxerto e preparação dos cotos biliares para anastomose, foi mensurado o fluxo sanguíneo na artéria hepática do enxerto e na microcirculação da extremidade distal da via biliar do enxerto e na extremidade proximal da via biliar do receptor, com e sem o clampeamento da artéria gastroduodenal do receptor. Características clínicas dos pacientes foram coletadas prospectivamente até o término do estudo em outubro de 2022. O nível de significância estatística foi determinado como 5%. **Resultados:** O estudo foi composto por 28 pacientes. A idade média foi de $56,32 \pm 10,93$ anos e 71,42% era do sexo masculino. A mediana do MELD-Na fisiológico foi de 18 e a maioria dos pacientes eram Child B (57,14%). Durante o seguimento, houve 4 casos de estenose de anastomose biliar, 1 caso de estenose tardia de artéria hepática, 1 caso de trombose de artéria hepática e 2 óbitos. O tempo médio de seguimento dos 26 pacientes restantes foi de 30,26 meses. O clampeamento da artéria gastroduodenal do

receptor elevou de modo significativo o fluxo sanguíneo na artéria hepática do enxerto (mediana pré- e pós-clampeamento: 260,50 e 324,50mL/min, $p < 0,001$, respectivamente) e também na microcirculação da extremidade distal da via biliar do enxerto (média pré- e pós-clampeamento: 125,32 e 142,32 unidades arbitrárias [UA], $p = 0,023$, respectivamente). Já na microcirculação da extremidade proximal da via biliar do receptor, o clampeamento não gerou alterações significativas (média pré- e pós-clampeamento: 158,82 e 148,32 UA, $p = 0,289$, respectivamente). Pacientes com complicações biliares apresentaram valores de fluxo na artéria hepática e nas extremidades biliares do enxerto e do receptor semelhantes estatisticamente aos pacientes que não desenvolveram complicações (365,5 vs 285,5mL/min, $p = 0,596$; 105 vs 135,75 UA, $p = 0,225$; 210,5 vs 148,95 UA, $p = 0,096$, respectivamente). Correlações significativas foram encontradas entre os fluxos na artéria hepática do enxerto e na extremidade biliar do receptor sem clampeamento da artéria gastroduodenal do receptor ($\rho = 0,454$, $p = 0,015$) e entre os fluxos na artéria hepática e na extremidade biliar do enxerto com clampeamento ($\rho = 0,412$, $p = 0,029$). **Conclusão:** A interrupção do fluxo sanguíneo pela artéria gastroduodenal do receptor aumenta o fluxo na artéria hepática do enxerto, resultando em um incremento de fluxo na microcirculação da extremidade distal da via biliar do enxerto. Por outro lado, não foram observadas variações significativas na perfusão da extremidade biliar proximal do receptor.

Palavras-chave: Transplante de fígado. Doenças dos ductos biliares. Artéria hepática. Fluxo sanguíneo regional. Microcirculação. Ductos biliares.

ABSTRACT

Waisberg DR. Impact of tying the recipient's gastroduodenal artery on the arterial blood flow of the graft and on the perfusion of the bile ducts during liver transplantation [thesis]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2023.

Introduction: Biliary complications remain an important cause of morbidity and mortality in the postoperative period of liver transplantation, during which the recipient's gastroduodenal artery is frequently tied. However, the effects of this surgical step on the arterial blood flow of the graft and on the perfusion of the bile ducts remain unknown. **Objective:** To evaluate the impact of tying the recipient's gastroduodenal artery on the blood flow of the hepatic artery of the graft and on the microcirculation of the biliary stumps of the graft and of the recipient during liver transplantation. **Methods:** Adult patients who underwent deceased donor liver transplantation between February 2019 and April 2021 were studied, in whom arterial anastomosis was performed downstream of the recipient's gastroduodenal artery and end-to-end biliary anastomosis was also performed. After graft arterialization and preparation of the biliary stumps for anastomosis, the blood flow was measured in the hepatic artery of the graft and in the microcirculation of the biliary stumps of the graft and of the recipient, with and without clamping the recipient's gastroduodenal artery. Clinical characteristics of patients were collected prospectively until the end of follow-up in October 2022. The level of statistical significance was determined as 5%. **Results:** The study consisted of 28 patients. The mean age was 56.32 ± 10.93 years and 71.42% were male. The median physiological MELD-Na was 18 and the majority of patients were Child B (57.14%). During follow-up, there were 4 cases of biliary anastomosis stenosis, 1 case of late hepatic artery stenosis, 1 case of hepatic artery thrombosis and 2 deaths. The median follow-up time for the remaining 26 patients was 30.26 months. Clamping of the recipient's gastroduodenal artery significantly increased the blood flow in the hepatic artery of the graft (median pre- and post-clamping: 260.50 and 324.50 mL/min, $p < 0.001$, respectively) and

also in the microcirculation of the biliary stump of the graft (mean pre- and post-clamping: 125.32 and 142.32 arbitrary units [AU], $p=0.023$, respectively). In the microcirculation of the recipient's biliary stump, clamping did not cause significant changes (mean pre- and post-clamping: 158.82 and 148.32 AU, $p=0.289$, respectively). Patients with biliary complications had similar values of blood flow in the hepatic artery of the graft and in the biliary stumps of the graft and of the recipient in comparison to patients who did not develop complications (365.5 vs 285.5 mL/min, $p=0.596$; 105 vs 135.75 AU, $p=0.225$; 210.5 vs 148.95 AU, $p=0.096$, respectively). Significant correlations were found between the flows in the hepatic artery of the graft and in the recipient's biliary stump without clamping the recipient's gastroduodenal artery ($\rho=0.454$, $p=0.015$) and between the flows in the hepatic artery and in the biliary stump of the graft with clamping ($\rho=0.454$, $p=0.015$). **Conclusion:** Interruption of blood flow through the recipient's gastroduodenal artery augments the flow in the hepatic artery of the graft, increasing the microvascular blood flow of the biliary stump of the graft. On the other hand, significant variations in the perfusion of the recipient's biliary stump were not observed.

Keywords: Liver transplantation. Bile duct diseases. Hepatic artery. Regional blood flow. Microcirculation. Bile ducts.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Padrão habitual de vascularização arterial da via biliar extra-hepática.....	28
Figura 2 -	Arcada comunicante na placa hilar.....	29
Figura 3 -	Drenagem venosa da via biliar	32
Figura 4 -	Classificação de Yerdel para trombose não-tumoral de veia porta em cirróticos	49
Figura 5 -	Aspecto intra-operatório do momento de realização das medidas do estudo.....	50
Figura 6 -	Fluxômetro utilizado no estudo.....	51
Figura 7 -	Exemplo intra-operatório de utilização do fluxômetro.....	52
Figura 8 -	Dispositivo O2C.....	53
Figura 9 -	Exemplo intra-operatório de utilização do dispositivo O2C na via biliar do enxerto	54
Figura 10 -	Exemplo intra-operatório de utilização do dispositivo O2C na via biliar do receptor	54
Figura 11 -	Aspecto final intra-operatório após finalização das medidas do estudo.....	55
Figura 12 -	Comparação do fluxo sanguíneo na artéria hepática do enxerto com e sem o clampeamento da artéria gastroduodenal do receptor	71
Figura 13 -	Comparação dos valores de fluxo sanguíneo na microcirculação da extremidade distal da via biliar do enxerto com e sem o clampeamento da artéria gastroduodenal do receptor	73

Figura 14 - Comparação do fluxo sanguíneo na microcirculação da extremidade proximal da via biliar do receptor com e sem o clampeamento da artéria gastroduodenal do receptor	75
Figura 15 - Comparação do fluxo final da artéria hepática do enxerto entre pacientes que desenvolveram ou não complicações biliares	77
Figura 16 - Comparação dos valores finais de fluxo sanguíneo na microcirculação da extremidade distal da via biliar do enxerto em pacientes com e sem complicações biliares	78
Figura 17 - Comparação dos valores finais do fluxo sanguíneo na microcirculação da extremidade proximal da via biliar do receptor em pacientes com e sem complicações biliares	79

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Incidência e tempo de ocorrência no pós-operatório de complicações biliares após o transplante hepático	33
Tabela 2 - Características clínicas– dados relacionados ao receptor.....	63
Tabela 3 - Características clínicas dos pacientes incluídos – dados relacionados ao doador / enxerto	65
Tabela 4 - Características clínicas dos pacientes incluídos – dados intra-operatórios do transplante	67
Tabela 5 - Características clínicas dos pacientes incluídos – dados pós-operatórios.....	68
Tabela 6 - Estatística descritiva das medidas de fluxo sanguíneo na artéria hepática do enxerto. Os valores (mL/min) incluem média, mediana, desvio padrão (DP) e 1º e 3º quartis.....	70
Tabela 7 - Estatística descritiva das medidas de fluxo sanguíneo na microcirculação da extremidade distal da via biliar do enxerto.....	72
Tabela 8 - Estatística descritiva das medidas de fluxo sanguíneo na microcirculação da extremidade proximal da via biliar do receptor.....	74
Tabela 9 - Comparação entre pacientes que desenvolveram complicações biliares (CB) com aqueles que não desenvolveram no tocante ao fluxo sanguíneo na artéria hepática do enxerto e na microcirculação da via biliar do enxerto e do receptor.....	76
Tabela 10 - Comparação entre pacientes que apresentaram ou não complicações biliares (CB) em relação à porcentagem de ligadura definitiva da artéria gastroduodenal (AGD) do receptor no final do transplante	76

Tabela 11 - Correlações entre fluxo na artéria hepática do enxerto e na microcirculação da via biliar.....	81
Tabela 12 - Correlações entre fluxo na artéria hepática do enxerto e variáveis clínicas.....	82
Tabela 13 - Correlações entre idade e fluxo sanguíneo na microcirculação da via biliar	83
Tabela 14 - Correlações entre fluxo sanguíneo na microcirculação da via biliar e variáveis clínicas.....	84

LISTA DE SIGLAS

A – IV	Artéria do Segmento IV
AC	Arcada Comunicante
AGD	Artéria Gastroduodenal
AH	Artéria Hepática
AHC	Artéria Hepática Comum
AHD	Artéria Hepática Direita
AHE	Artéria Hepática Esquerda
APDSP	Artéria Pancreaticoduodenal Superior Posterior
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CAPPEQ	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CB	Complicações Biliares
CMV	Citomegalovírus
CNCDO-1	Centro de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos-1
COVID-19	Doença do Coronavírus 2019
CPRE	Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica
D2	2ª Porção Duodenal
DCD	<i>Donor after Cardiac Death</i> (Doadores após Parada Cardíaca)
DHAD	Ducto Hepático Anterior Direito
DHC	Ducto Hepático Comum

DHD	Ducto Hepático Direito
DHE	Ducto Hepático Esquerdo
DHGNA	Doença Hepática Gordurosa Não-Alcólica
DHPD	Ducto Hepático Posterior Direito
DP	Desvio Padrão
DRI	<i>Donor Risk Index</i> (Índice de Risco do Doador)
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HTK	Histidina-Triptofano-Cetoglutarato
IC	Intervalo de Confiança
IGL-1	<i>Institut Georges Lopez-1</i> (Instituto Georges Lopez-1)
IMC	Índice de Massa Corpórea
InCor	Instituto do Coração
MELD	<i>Model of End-Stage Liver Disease</i> (Modelo de Doença Hepática Terminal)
MELD-Na	<i>Model of End-Stage Liver Disease – Sodium</i> (Modelo de Doença Hepática Terminal – Sódio)
PE / PR	Relação Peso Enxerto / Peso Receptor
RAD	Ramo anterior Direito
RPD	Ramo Posterior Direito
SPS-1	<i>Statistic Preservation Solution-1</i> (Solução de Preservação Estática-1)
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i> (Pacote Estatístico)

para Ciências Sociais)

TIPS	<i>Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt</i> (Shunt Portossistêmico Intra-Hepático Transjugular)
UA	Unidades Arbitrárias
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VB	Via Biliar
VGD	Veia Gástrica Direita
VHB	Vírus da Hepatite B
VHC	Vírus da Hepatite C
VMS	Veia Mesentérica Superior
VP	Veia Porta
VPD	Veia Porta Direita
VPDSP	Veia Pancreatoduodenal Superior Posterior
VPE	Veia Porta Esquerda

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	25
1.1	FISIOPATOLOGIA DAS COMPLICAÇÕES BILIARES.....	25
1.2	ANATOMIA DAS VIAS BILIARES.....	26
1.2.1	Suprimento arterial das vias biliares	26
1.2.2	Drenagem venosa das vias biliares	30
1.3	FATORES DE RISCO PARA COMPLICAÇÕES BILIARES.....	30
1.4	TIPOS DE COMPLICAÇÕES BILIARES.....	32
1.5	RELAÇÃO ENTRE COMPLICAÇÕES ARTERIAIS E BILIARES NO TRANSPLANTE HEPÁTICO.....	35
2	REVISÃO DE LITERATURA	39
2.1	SÍNDROME NÃO-OCCLUSIVA DE HIPOPERFUSÃO DA ARTÉRIA HEPÁTICA PELA ARTÉRIA GASTRODUODENAL.....	39
3	JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	42
4	OBJETIVO	44
5	MÉTODOS	46
5.1	POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	46
5.2	ASPECTOS ÉTICOS.....	46
5.4	DESENHO DO ESTUDO.....	46
5.5	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO, NÃO-INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	47
5.5.1	Critérios de inclusão	47

5.5.2	Crêterios de não-inclusão	47
5.5.3	Crêterios de exclusão	48
5.6	MENSURA�O DO FLUXO SANGUÍNEO NA ARTÉRIA HEPÁTICA E NA VIA BILIAR	48
5.7	DADOS CLÍNICOS	55
5.7.1	Dados relacionados ao receptor	56
5.7.2	Dados relacionados ao doador/enxerto	56
5.7.3	Dados intra-operatórios do transplante	57
5.7.4	Dados p�s-operatórios	58
5.8	ANÁLISE ESTATÍSTICA	59
6	RESULTADOS	62
6.1	DADOS CLÍNICOS	62
6.1.1	Dados Relacionados ao Receptor	62
6.1.2	Dados relacionados ao doador/enxerto	64
6.1.3	Dados intra-operatórios do transplante	66
6.1.4	Dados p�s-operatórios	68
6.2	ANÁLISE DO FLUXO SANGUÍNEO NA ARTÉRIA HEPÁTICA DO ENXERTO	70
6.3	ANÁLISE DO FLUXO SANGUÍNEO NA MICROCIRCULA�O DA VIA BILIAR DO ENXERTO	72
6.4	ANÁLISE DO FLUXO SANGUÍNEO NA MICROCIRCULA�O DA VIA BILIAR DO RECEPTOR	73

6.5	COMPARAÇÃO ENTRE PACIENTES QUE DESENVOLVERAM CB COM AQUELES QUE NÃO DESENVOLVERAM	75
6.6	CORRELAÇÕES ENTRE VARIÁVEIS.....	79
7	DISCUSSÃO	86
8	CONCLUSÃO	99
	REFERÊNCIAS	101
	ANEXOS.....	110

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O transplante hepático constitui o tratamento de escolha para pacientes portadores de doença hepática terminal^{1,2}. Os avanços tecnológicos, de técnica cirúrgica, imunossupressão e cuidados anestésicos e de terapia intensiva resultaram em uma melhora expressiva de resultados nas últimas décadas, alcançando atualmente taxas de sobrevida em 1 e 5 anos de 85-90% e 70%, respectivamente³. Entretanto, alguns desafios persistem, sendo que as complicações biliares (CB) pós-transplante, não obstante toda a evolução de técnica operatória e da preservação de órgãos, mantêm-se em índices de 11 a 35%^{4,5}. Apesar de a maioria delas ocorrer mais comumente nos primeiros 3 meses de pós-operatório, elas também podem acontecer vários anos após o transplante⁶, sendo responsáveis por significativa morbidade, visto que frequentemente levam a repetidos procedimentos endoscópicos e percutâneos para tratamento⁷.

1.1 FISIOPATOLOGIA DAS COMPLICAÇÕES BILIARES

A prevenção de CB não é simples e está bastante relacionada em garantir uma vascularização adequada da via biliar durante todas as fases do transplante de fígado tanto no doador quanto no receptor. Muitas complicações estão relacionadas a irrigação delicada dos ductos biliares do enxerto, que depende predominantemente de vasos originários das artérias hepáticas. Interrupções no fluxo sanguíneo arterial do enxerto podem gerar lesões irreversíveis na árvore biliar^{8,9}. A má perfusão dos ductos biliares pode ocorrer devido a erros técnicos, como falha em reconhecer variações anatômicas durante a captação do órgão, reconstruções complexas devido à desproporção de tamanho entre os cotos biliares do doador e receptor ou presença de múltiplos ductos. Além disso, outros fatores de risco incluem questões relacionadas à imunossupressão e

características do enxerto^{5,10}. Dentro desse contexto, torna-se necessário destacar a vascularização da via biliar.

1.2 ANATOMIA DAS VIAS BILIARES

1.2.1 Suprimento arterial das vias biliares

Em contraste com o parênquima hepático que possui um suprimento sanguíneo duplo pela artéria hepática e pela veia porta, as vias biliares, tanto intra quanto extra-hepáticas, são classicamente consideradas como dependentes exclusivamente do fluxo arterial para sua oxigenação¹¹. Cerca de 50% do fluxo da artéria hepática é destinado para a vascularização das vias biliares¹².

A árvore biliar pode ser dividida em 4 segmentos:

- a) porção intra-hepática, que engloba os ductos biliares dos diversos segmentos hepáticos;
- b) porção hilar, que consiste nos ductos hepáticos direito e esquerdo;
- c) porção supraduodenal, que consiste no ducto hepático comum (DHC) e a parte mais proximal do colédoco;
- d) porção retropancreática, que engloba a parte mais distal do colédoco;

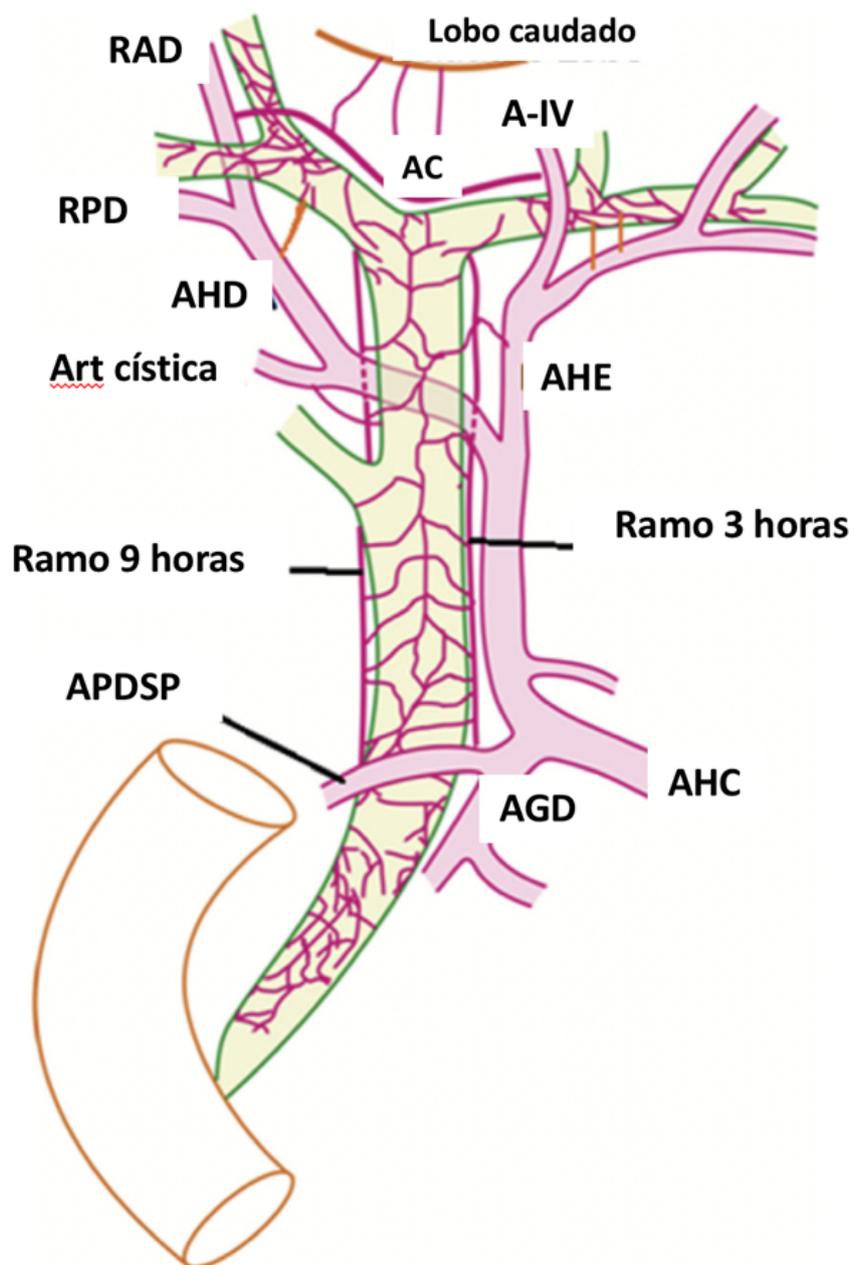
Acredita-se que a porção supraduodenal da via biliar, principalmente na porção média do colédoco, apresente pior vascularização arterial em comparação com as outras porções, devido à presença de ramos arteriais terminais nessa região¹³. É importante destacar que justamente nessa topografia são realizadas grande parte das anastomoses biliares primárias no transplante hepático com doador falecido.

O DHC e colédoco no ligamento hepatoduodenal são irrigados por 6 a 8 pequenas artérias de cerca de 0,3mm de diâmetro, com ramos de sentido longitudinal ascendente ou descendente¹³. Aqueles mais proeminentes correm nas bordas laterais dos ductos, sendo denominados ramos às 3 e 9 horas ou ramos marginais (figura 1)¹⁴. Os ramos ascendentes derivam das artérias Artéria pancreaticoduodenal superior posterior (APDSP) (também conhecida como artéria retroduodenal), supraduodenal, gastroduodenal (AGD) e retroportal, ao passo que os ramos descendentes derivam da artéria hepática direita (AHD), artéria hepática esquerda (AHE) e artéria cística¹⁵. Estes provêm cerca de um terço do fluxo arterial, enquanto os ramos ascendentes contribuem com dois terços. Próxima a borda inferior do ducto cístico, existe uma zona de transição entre tais ramos, em que os ramos das 3 e 9 horas originam pequenos vasos para formar o plexo epicoledoceano na superfície do colédoco¹³. A artéria retroportal se origina do tronco celíaco (42% dos casos) ou da artéria mesentérica superior (58% dos casos), sendo uma importante fonte de irrigação para as porções retroduodenal e supraduodenal do colédoco¹⁵. Trata-se de um vaso presente em 90% dos casos, com calibre médio de 0,92mm, portanto maior que o dos ramos das 3 e 9 horas¹⁴.

A porção retropancreática do colédoco é suprida por ramos da APDSP e artéria retroportal¹³. Já a porção hilar do DHC, direito e esquerdo e ducto cístico é vascularizada por ramos da artéria cística, AHD e esquerda, formando um plexo hilar que pode originar conexões por colaterais entre o hemifígado direito e esquerdo. Esta arcada comunicante (AC) é conhecida como artéria marginal transversa hilar¹⁶ (figura 2).

A porção intra-hepática das vias biliares é nutrida pelo plexo peribiliar formado a partir de uma rica rede microvascular originada dos ramos arteriais intra-hepáticos¹⁶. Lesões isquêmicas são assim menos frequentes nos ductos biliares intra-hepáticos, em razão da presença de canais de colaterais arteriais e conexões artério-portais. O plexo peribiliar intra-hepático se continua com o plexo ao redor da via biliar extra-hepática, formando assim um importante canal de comunicação entre a artéria hepática e AGD, que pode representar uma fonte de circulação colateral para o fígado no caso de oclusão da artéria hepática¹⁷.

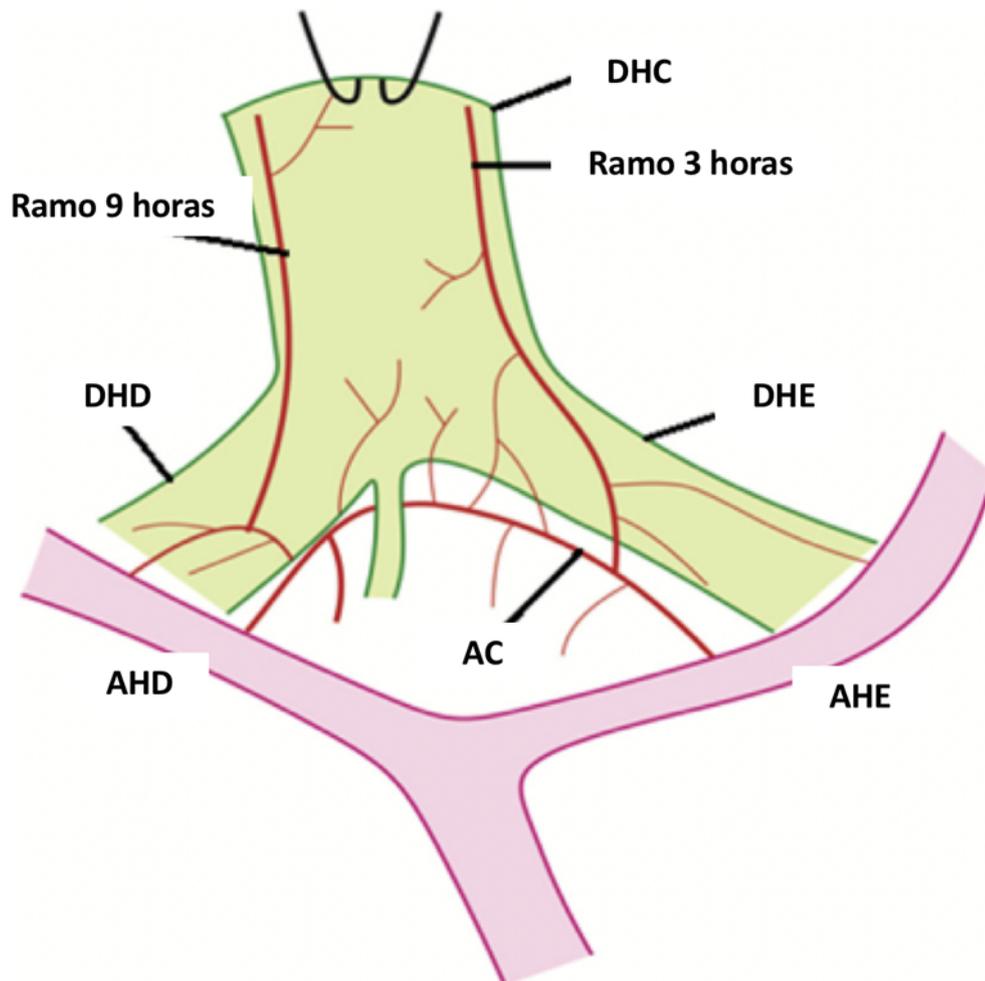
Figura 1 - Padrão habitual de vascularização arterial da via biliar extra-hepática



Nota: A porção supraduodenal do colédoco é primariamente suprida pelas artérias marginais de 3 horas (esquerda) e 9 horas (direita), que se originam inferiormente da APDSP e superiormente da AHD, AHE e artéria cística. Essas artérias marginais dão origem ao plexo epicoledoceano. Cranialmente, as artérias marginais se unem para formar o plexo hilar, o qual nutre os ductos biliares no hilo hepático. A AC conecta a AHD e esquerda e está presente superiormente à confluência do ducto hepática direito e esquerdo. Ela se origina à direita do ramo anterior direito (RAD) e à esquerda da artéria do segmento IV (A-IV). AHC: artéria hepática comum; AGD, artéria gastroduodenal; RPD: ramo posterior direito da AHD.

Fonte: Adaptado de Ramesh Babu et al., 2014¹³.

Figura 2 - Arcada comunicante na placa hilar



Nota: Responsável pela vascularização do ducto hepático direito (DHD) e esquerdo (DHE) no hilo hepático e conecta a AHD com a AHE. As artérias marginais das 3 e 9 horas unem-se superiormente à AC. O DHC é mostrado tracionado para cima para expor a AC.

Fonte: Adaptado de Ramesh Babu et al., 2014¹³.

1.2.2 Drenagem venosa das vias biliares

No tocante à drenagem venosa da via biliar, existem 2 plexos descritos: o epicoledoceano (contendo pequenas veias de 1mm que formam uma fina trama reticular na superfície dos ductos biliares) e o paracoledoceano, que corre paralelo à via biliar em sua porção lateral e forma as 2 veias marginais (3 e 9 horas)¹⁸. Em alguns casos, existe também um vaso marginal às 6 horas na superfície posterior do colédoco. Inferiormente, tais veias marginais se comunicam com as veias pancreatoduodenal superior posterior, gástrica direita e tronco gastrocólico. Superiormente, elas drenam no plexo hilar hepático, que desemboca em ramos da veia porta e se comunica com veias do lobo caudado e do segmento IV (figura 3).

1.3 FATORES DE RISCO PARA COMPLICAÇÕES BILIARES

A etiologia das CB é multifatorial, sendo descritos vários fatores de risco que podem levar a sua ocorrência. É interessante notar que muitos deles podem incidir de maneira concomitante.

Dentre os fatores imunológicos, destaca-se a infecção por citomegalovírus (CMV), sobretudo no pós-operatório mais tardio¹⁹, que pode causar a síndrome de desaparecimento de ductos biliares²⁰ devido à precipitação de rejeição crônica em pacientes susceptíveis por conta de antígenos leucocitários humanos não-compatíveis entre doador e receptor^{20,21}.

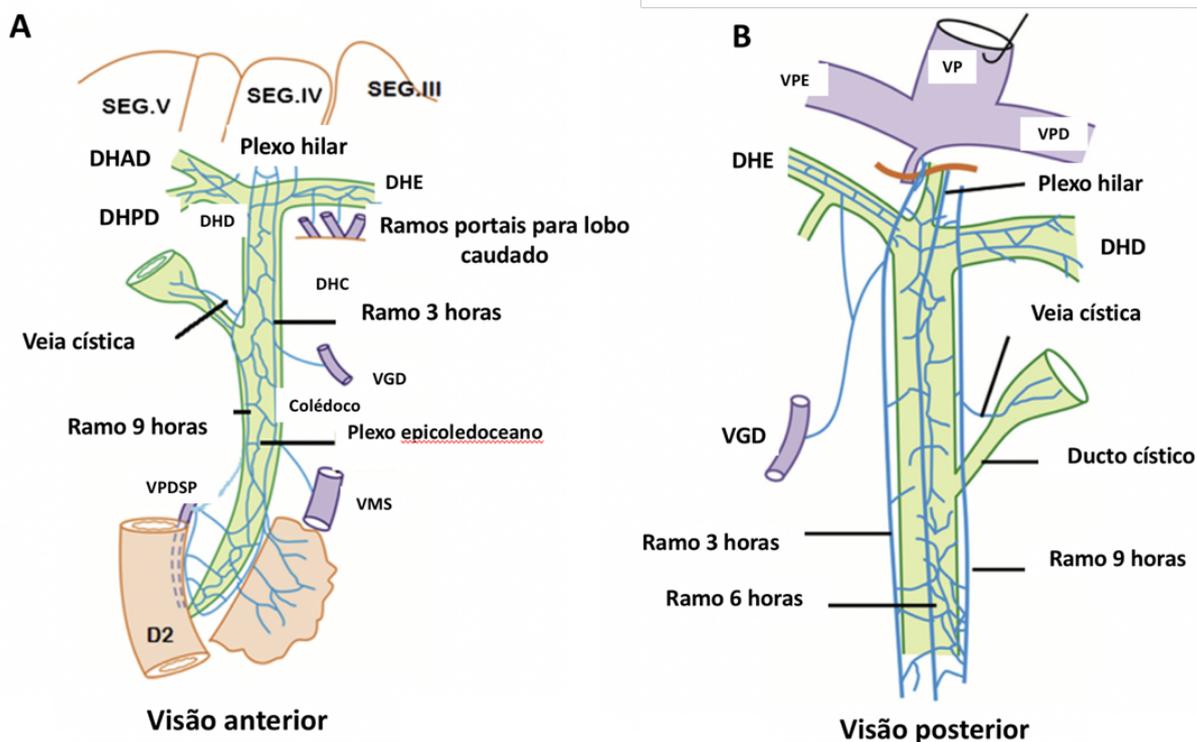
No tocante aos fatores relacionados às características de doador, encontramos enxertos de doadores com critérios expandidos, que comumente apresentam maior índice de risco de doador (DRI, do inglês “*Donor Risk Index*”)²², especialmente aqueles provenientes de doadores após parada cardíaca (DCD, do inglês “*donor after cardiac death*”)²³. Outro fator de risco é a presença de esteatose no enxerto, especialmente quando maior que 25%, pois

a presença de infiltração gordurosa no parênquima do fígado está associada a uma diminuição de até 50% do espaço sinusóide hepático, diminuindo o fluxo sanguíneo e levando a lesões isquêmicas na via biliar²⁴. Fatores relacionados às características do receptor também são descritos e incluem colangite esclerosante primária como causa de hepatopatia e pacientes com escore no Modelo de Doença Hepática Terminal (MELD, do inglês “*Model of End-Stage Liver Disease*”) maior que 25 pontos²⁵.

Em relação à técnica cirúrgica, alguns autores relatam maior risco de colonização bacteriana, sangramento e fístulas biliares com uso de derivação bilio-digestiva com colédoco-jejunostomia em Y-de-Roux, em comparação com a colédoco-coledocoanastomose primária²⁶, embora outros apontem resultados semelhantes entre as duas técnicas^{27,28}. De qualquer modo, é imprescindível que a reconstrução seja realizada com tecidos bem vascularizados e sem tensão em ambos os casos. Na maioria dos transplantes com doador falecido em adultos, utiliza-se hoje em dia a anastomose primária, em virtude de sua facilidade técnica, acesso facilitado à via biliar por métodos endoscópicos e preservação do esfíncter de Oddi, o que mantém uma barreira natural à passagem do conteúdo intestinal para a via biliar e diminui o risco de colangite²⁹.

No tocante ao tipo de sutura empregada (pontos contínuos ou separados) e ao tipo de fio utilizado (material absorvível ou não), ambos apresentam resultados semelhantes^{30,31}. No passado, era comum a utilização de drenos de Kehr nas anastomoses primárias coledocianas, com o intuito de se avaliar a produção de bile e de se manter um acesso fácil ao estudo radiológico das vias biliares do enxerto. Entretanto, ao longo da década de 90, o emprego de tais drenos reduziu-se bastante, uma vez que se demonstrou uma incidência elevada de complicações relacionadas ao dreno de Kehr, em torno de 30%²⁷, incluindo fístulas biliares quando da sua retirada (planejada ou acidental), obstrução e migração do dreno, hemobilia, maior tempo de internação hospitalar e maior necessidade de estudos contrastados da via biliar³². Atualmente, o uso de dreno de Kehr de modo rotineiro no transplante hepático não é advogado.

Figura 3 - Drenagem venosa da via biliar



Nota: **A** – Visão anterior. O plexo epicoledoceano drena em 2 veias marginais (3 e 9 horas), as quais drenam na veia gástrica direita (VGD), veia pancreatoduodenal superior posterior (VPDSP) e veia mesentérica superior (VMS), e se conectam ao plexo hilar. A veia cística sempre drena na veia marginal direita (9 horas). O plexo hilar e o plexo ao longo dos DHD e DHE drenam em ramos portais para o lobo caudado e demais segmentos adjacentes à *porta hepatis* (segmentos III, IV e V). DHDA: ducto hepático anterior direito; DHPD: ducto hepático posterior direito; DHC: ducto hepático comum; D2: segunda porção duodenal. **B** – Visão posterior. O ramo marginal das 6 horas corre posteriormente na via biliar e está presente apenas em alguns casos. VP: veia porta; VPD: veia porta direita; VPE: veia porta esquerda.

Fonte: Adaptado de Ramesh Babu et al., 2014¹³.

1.4 TIPOS DE COMPLICAÇÕES BILIARES

As CB mais comuns incluem: estenose de anastomose biliar, fístulas biliares, estenoses não relacionadas à anastomose, biliomas, disfunção do esfíncter de Oddi, hemobilia e obstruções biliares por mucocele de ducto cístico, cálculos, lama e molde biliares^{4,5} (tabela 1).

Tabela 1 - Incidência e tempo de ocorrência no pós-operatório de complicações biliares após o transplante hepático

Complicações	Localização	Taxa de incidência	Tempo após transplante
Estenose de anastomose	Anastomose biliar	4 – 9%	Maioria dentro do 1º ano, porém podem acontecer depois de mais de 10 anos
Estenoses não relacionadas à anastomose	Intra-hepática	2 – 20%	- Precoce (1º ano): relacionada a lesões isquêmicas
			- Tardia: (após 1º ano): relacionadas a questões imunológicas
Fístulas biliares	Anastomose biliar	1 – 25%	- Precoce (até 3 meses): isquemia local, complicação técnica
	Superfície cruenta (enxertos parciais)		- Tardia: remoção de dreno de Kher
Bilioma	Intra-hepática	5 - 10%	Tardios, relacionados a complicações vasculares
Disfunção de Esfíncter de Oddi	Papila duodenal	2 - 5%	35 semanas em média, relacionada à denervação durante operação

Fonte: Adaptado de Magro et al., 2021⁵.

As estenoses, por definição, são estreitamentos isolados localizados até 1 cm do local da anastomose biliar. São consideradas precoces quando ocorrem até 3 meses após o transplante, sendo relacionadas principalmente à diferença de tamanho entre os ductos do doador e receptor ou à presença de edema³³. Já as estenoses tardias acontecem mais de 3 meses de pós-operatório e são causadas por isquemia local e fibrose. As estenoses de anastomoses podem

aparecer dentro de um intervalo bastante longo, desde 7 dias até vários anos após o transplante, porém a maioria ocorre dentro de um ano³³.

As estenoses não-relacionadas à anastomose são definidas como estreitamentos ou irregularidades na árvore biliar distante mais de 1cm do local de anastomose biliar. São muitas vezes intra-hepáticas e relacionadas ao aparecimento de cálculos, moldes e lama biliar. Um dos fatores de risco mais importantes é a trombose de artéria hepática, que acomete até 50% dos casos³⁴. Outros fatores de risco incluem tempo de isquemia fria prolongada (maior que 10 horas), reações imunomediadas por incompatibilidade do sistema sanguíneo ABO e lesão de isquemia e reperfusão^{5,10}. Quando difusas pela árvore biliar, são conhecidas como colangiopatia isquêmica¹² e estão relacionadas à maior sensibilidade do colangiócito à isquemia, em comparação ao hepatócito ou às células de Kupffer³⁵. Essas lesões são mais frequentemente descritas em casos com tempo de isquemia fria maior que 12 horas ou tempo prolongado para arterialização do enxerto¹⁰. Outros fatores de risco incluem síndrome não-oclusiva de hipoperfusão da artéria hepática, estenose arteriosclerótica do tronco celíaco do receptor ou estenose intermitente do mesmo durante inspiração devido à síndrome do ligamento arqueado mediano³⁶.

Observa-se que em enxertos provenientes de doadores DCD existe uma incidência maior de colangiopatia isquêmica (30 a 50%), em comparação com órgãos advindos de doadores com morte encefálica (4 a 15%)³⁷. Isso ocorre porque, em enxertos DCD, existe um segundo tempo de isquemia quente, correspondente ao tempo entre a parada espontânea da circulação e o início da perfusão com solução de preservação, ocasionando assim maior lesão isquêmica na árvore biliar. Deste modo, a incidência de CB como um todo em transplantes com órgãos DCD acaba por ser maior do que em transplantes com doador falecido por morte encefálica (29% *versus* 17%)³⁸. Por outro lado, estenoses não-relacionadas à anastomose mais tardias, após o primeiro ano de pós-operatório, são mais relacionadas a questões imunológicas, como infecção por CMV, rejeição ductopênica e incompatibilidade do sistema sanguíneo ABO³⁹. Pacientes com colangite esclerosante primária também apresentam maior risco para estenoses mais tardias, com prevalência variando de 6 a 37%⁴⁰.

As fístulas biliares consistem no vazamento de bile do ducto hepático ou ducto cístico com ou sem a formação de biliomas, com uma incidência de 7,8% em casos de transplantes com doador falecido e 9,5% com doador intervivos⁴¹. Fístulas precoces ocorrem em até 3 meses de pós-operatório e estão relacionadas à necrose isquêmica da porção final do ducto biliar ou à falha técnica. Em casos de transplantes com enxertos parciais (enxerto bipartido ou intervivos), elas podem também se desenvolver na face cruenta do órgão.

A disfunção do esfíncter de Oddi é uma dilatação das vias biliares do receptor associada a alterações bioquímicas sugestivas de colestase (aumento de fosfatase alcalina e gama glutamil transferase séricas) na ausência de obstrução biliar mecânica⁵. É causada principalmente pela denervação do esfíncter de Oddi durante o ato operatório, o que resulta em um defeito de relaxamento da ampola de Vater¹⁰. O principal fator de risco é a utilização do dreno de Kehr e o tempo médio de aparecimento é de 35 semanas após o transplante⁴².

Biliomas são secundários ao extravasamento de bile dentro do parênquima hepático. Uma complicação severa é a necrose de ductos biliares e a ruptura dos mesmos para a cavidade abdominal¹⁰. Podem também infectar e levar à formação de abscessos hepáticos⁴³. Frequentemente ocorrem em associação com outros tipos de CB, como a colangiopatia isquêmica.

1.5 RELAÇÃO ENTRE COMPLICAÇÕES ARTERIAIS E BILIARES NO TRANSPLANTE HEPÁTICO

Déficits de perfusão arterial do enxerto estão ligadas intimamente à fisiopatologia de diversas CB pós-transplante hepático. A complicação arterial mais frequente é a trombose da artéria hepática, que deve ser sempre pesquisada quando do diagnóstico de patologias biliares no enxerto¹⁰. Sua incidência atinge cerca de 3% em centros de grande volume, sendo maior em casos com uso de enxertos pediátricos⁴⁴.

Outra complicação arterial bastante relevante é a síndrome não-oclusiva de hipoperfusão da artéria hepática, antigamente conhecida como síndrome de roubo de fluxo, em que ocorre redução da perfusão arterial pela artéria hepática do enxerto em virtude de um direcionamento preferencial do fluxo para a artéria esplênica ou AGD⁴⁵. Sua incidência varia de 3,1 a 11,5%^{46,47}. A fisiopatologia dessa síndrome não está totalmente esclarecida e o seu conceito não é amplamente aceito dentro da comunidade transplantadora. Por um lado, sua ocorrência é atribuída ao calibre aumentado do vaso (esplênica ou AGD), o que gera um efeito sifão em que o fluxo sanguíneo se direciona preferencialmente para esse caminho de menor resistência em relação à artéria hepática com uma anastomose vascular³⁶. Por esse motivo, a síndrome não-oclusiva de hipoperfusão da artéria hepática é muito mais comum envolvendo a artéria esplênica, pois em casos de hipertensão portal severa com esplenomegalia e hiperesplenismo, esse vaso pode ter um diâmetro bastante aumentado. Outros fatores de risco incluem estenoses na artéria hepática do enxerto e resistência arterial intra-hepática aumentada devido à rejeição ou lesão de isquemia e reperfusão, as quais contribuiriam para o desvio do fluxo sanguíneo do enxerto⁴⁸. Por outro lado, uma outra explicação fisiopatológica para essa síndrome considera que o hiperfluxo portal geraria resposta tampão da artéria hepática, diminuindo assim o seu fluxo⁴⁹. Isso explicaria por que a síndrome é com bastante frequência observada em pacientes com hipertensão portal severa que são submetidos a transplante hepático intervivos. O hiperfluxo portal resultante ocasionaria dano intrasinusoidal pelo aumento da pressão portal intra-hepática, o que causaria uma resposta tampão da artéria hepática na tentativa de diminuir o fluxo intrasinusoidal, levando à sua vasoconstrição exagerada⁵⁰.

O diagnóstico da síndrome deve ser suspeitado em pacientes no pós-operatório recente de transplante hepático que evoluam com alterações laboratoriais de transaminases e/ou enzimas canaliculares. O exame de imagem inicial de escolha é o ultrassom com Doppler hepático⁴⁵. Para diagnóstico, considera-se um fluxo diminuído na artéria hepática (menor que 35cm/s) associado ao aumento do índice de resistividade (maior que 0,8) e à ausência de hipoperfusão portal⁵¹. Para confirmação diagnóstica, recomenda-se o emprego de angiografia dinâmica, que mostra contrastação precoce da artéria

esplênica ou AGD, juntamente com fluxo diminuído e tardio na artéria hepática, além de perfusão precoce da veia porta⁴⁶. O tratamento da síndrome não-oclusiva de hipoperfusão da artéria hepática envolve a interrupção do fluxo sanguíneo pelo vaso responsável pela síndrome⁵². No caso da artéria esplênica, isso pode ser feito por ligadura direta, esplenectomia ou embolização por métodos endovasculares. Dado seu caráter minimamente invasivo, essa última opção tem se tornado a escolha preferencial^{36,47}. Outra opção é a realização de nova anastomose arterial do enxerto diretamente na aorta do receptor³⁶.

Alguns grupos estabeleceram critérios para realizar a ligadura profilática da artéria esplênica durante o intra-operatório do transplante hepático com doador falecido e assim evitar a síndrome não-oclusiva de hipoperfusão da artéria hepática. Tais critérios incluem pacientes cirróticos com esplenomegalia com diâmetro da artéria esplênica maior que o da artéria hepática em tomografia de abdômen ou pacientes com diagnóstico prévio da síndrome em angiografia realizada no pré-operatório⁴⁷. Pacientes sem evidência de esplenomegalia (por exemplo, casos de hepatite fulminante) ou aqueles com trombose de veia porta, shunts portossistêmicos de grande calibre ou shunt portossistêmico intra-hepático transjugular (TIPS, do inglês "*transjugular intrahepatic portosystemic shunt*") não são considerados candidatos à ligadura profilática devido ao risco de hipofluxo portal com a ligadura de artéria esplênica⁴⁷. Interessantemente, Zhang et al.⁵³ demonstrou que uma razão entre o diâmetro da artéria esplênica e artéria hepática maior que 1,26 está associada à ocorrência da síndrome. Já Song et al.⁵² consideram como fator de risco quando o diâmetro da artéria hepática excede em 5mm ou é 1,5 vezes maior que o diâmetro da artéria hepática.

REVISÃO DE LITERATURA

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 SÍNDROME NÃO-OCCLUSIVA DE HIPOPERFUSÃO DA ARTÉRIA HEPÁTICA PELA ARTÉRIA GASTRODUODENAL

A incidência de síndrome não-oclusiva de hipoperfusão da artéria hepática causada pela artéria gastroduodenal é muito mais rara do que pela artéria esplênica, sendo assim muito menos estudada na literatura. Aliás, o conceito da síndrome não é largamente aceito e seu impacto no transplante de fígado permanece incerto. Encontramos apenas 2 relatos de casos em relação especificamente à AGD como causa de síndrome não-oclusiva de hipoperfusão da artéria hepática^{54,55}. Em séries de casos de pacientes acometidos por essa síndrome, encontramos:

- - Série de Vogl et al.⁵⁶: 4 casos causados pela AGD e 18 pela artéria esplênica (prevalência de 18,19%);
- - Série de Langer et al.⁵⁷: 1 caso causada pela AGD e 7 pela artéria esplênica (prevalência de 12,50%);
- - Série de Nüssler et al.³⁶: 3 casos causados pela AGD e 41 pela artéria esplênica (prevalência de 6,81%);
- - Série de Mogl et al.⁴⁷: 2 casos causados pela AGD e 24 pela artéria esplênica (prevalência de 7,69%).

Desse modo, constata-se que entre os pacientes com síndrome não-oclusiva de hipoperfusão da artéria hepática, a AGD é responsável por 6,81 a 18,19% dos casos. O tratamento mais empregado foi a embolização pós-operatória da AGD (10 casos)^{36,47,56,57}. Em 1 caso, foi realizada a ligadura da AGD durante o transplante hepático, após Doppler intra-operatório sugerir o diagnóstico da síndrome⁵⁴ e, em outro caso, foi realizado infusão de

prostaglandina a fim de se dilatar a artéria hepática do enxerto e aumentar o seu fluxo⁵⁵.

Na literatura, não se encontram critérios estabelecidos para ligadura profilática da AGD para se evitar a síndrome não-oclusiva de hipoperfusão da artéria hepática. Classicamente, na história do transplante hepático com doador falecido, a ligadura da AGD era recomendada a fim de se aumentar o fluxo arterial para o enxerto⁵⁸. Mais recentemente, alguns grupos também recomendam sua ligadura por questões técnicas: a) utilização de *patch* da bifurcação da artéria hepática comum e AGD do receptor para anastomose arterial; b) opção tática para se tornar a anastomose arterial o menos redundante possível e se expor melhor a artéria hepática comum e própria do receptor⁵⁹. Ademais, existem centros que ultimamente advogam a ligadura profilática da AGD com o objetivo específico de se evitar a síndrome não-oclusiva de hipoperfusão da artéria hepática e consequentes CB no enxerto^{52,60}. Outros centros, por outro lado, não realizam a ligadura da AGD de modo rotineiro atualmente devido ao receio de pancreatite aguda pós-operatória. Além disso, em casos de transplante hepático intervivos, raramente se liga a AGD⁵⁴.

JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Durante o transplante de fígado o ligamento hepatoduodenal é completamente seccionado, assim como a via biliar extra-hepática e a artéria hepática. Portanto a vascularização do canal biliar do enxerto se faz exclusivamente pelo plexo vascular do enxerto, alimentado pela artéria hepática após sua revascularização. E a via biliar do receptor é vascularizada pelo plexo vascular do coto biliar distal, com importante participação da AGD do receptor. Este vaso é frequentemente ligado durante o transplante de fígado com doador falecido. Além disso, o ponto mais proximal da via biliar do receptor e a porção mais distal da via biliar do enxerto, provavelmente as regiões menos vascularizadas dos dois sistemas, são exatamente as mais comumente usadas para a confecção da anastomose biliar primária. Isso mostra a importância do estudo do fluxo sanguíneo do canal biliar e explica a alta incidência de CB no transplante hepático.

Se não há consenso com relação à AGD do receptor como causa da síndrome não-oclusiva de hipoperfusão da artéria hepática, também não há evidência da melhora do fluxo da artéria hepática do enxerto com sua ligadura sistemática. Também não se tem evidência dos efeitos dessa ligadura no fluxo sanguíneo nas extremidades da via biliar do enxerto e do receptor, com as quais é confeccionada a anastomose biliar primária. Este estudo visa, pois, à análise das consequências da ligadura da AGD do receptor sobre o fluxo sanguíneo na artéria hepática do enxerto e nos cotos biliares anastomosados durante o transplante de fígado com doador falecido.

OBJETIVO

4 OBJETIVO

Avaliar a repercussão da ligadura da artéria gastroduodenal do receptor no fluxo sanguíneo da artéria hepática do enxerto e na via biliar do enxerto e do receptor durante o transplante de fígado com doador falecido.

MÉTODOS

5 MÉTODOS

5.1 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Pacientes adultos que foram submetidos ao transplante de fígado, com doador falecido, no Serviço de Transplante de Fígado do Departamento de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) no período de fevereiro de 2019 a abril de 2021.

5.2 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado na Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPESQ) do HC-FMUSP sob o número: 1.857.954 (Anexo A).

5.3 OBTENÇÃO DO TERMO DE CONSENTIMENTO

Os pacientes que participaram do estudo foram esclarecidos sobre o procedimento e consentiram livremente. Para registro formal desta decisão, eles assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo B).

5.4 DESENHO DO ESTUDO

O desenho do estudo é do tipo observacional prospectivo de coorte.

5.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO, NÃO-INCLUSÃO E EXCLUSÃO

5.5.1 Critérios de inclusão

- a) Pacientes submetidos a transplante hepático com doador falecido no Serviço de Transplante de Fígado do HC-FMUSP, nos quais se utilizou a artéria hepática própria do receptor para a confecção da anastomose arterial (preservando-se a AGD) e também nos quais foi realizada reconstrução biliar por meio de anastomose primária coledoceana.
- b) Pacientes que concordaram com a realização do estudo, sob forma de consentimento informado.

5.5.2 Critérios de não-inclusão

- a) Pacientes que se recusaram a participar do estudo.
 - b) Pacientes submetidos a derivação biliodigestiva.
 - c) Pacientes submetidos à anastomose arterial com utilização da artéria hepática comum do receptor, artéria esplênica, tronco celíaco ou conduto arterial.
 - d) Pacientes nos quais, durante o transplante, o cirurgião decidiu utilizar a artéria hepática própria do receptor com a ligadura da AGD para confecção de *patch*. Algumas vezes essa decisão se baseou na condição da artéria para a confecção da anastomose ou por razões de proporcionalidade com a artéria do enxerto.
-

-
- e) Pacientes com trombose complexa de veia porta - graus II, III e IV de Yerdel et al.⁶¹ (figura 4) – ou naqueles em que não se realizou anastomose da veia porta do enxerto com a veia porta do receptor, por qualquer motivo.
 - f) Pacientes submetidos a transplante hepático intervivos ou com enxerto bipartido.

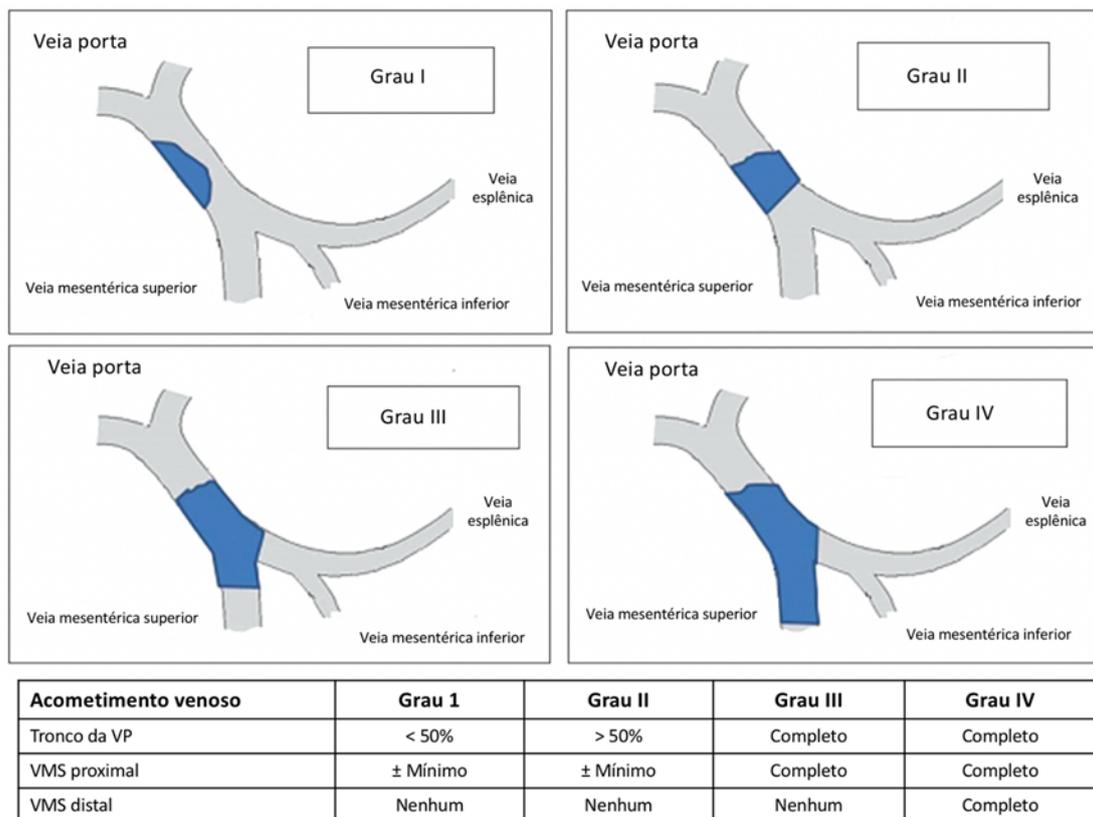
5.5.3 Critérios de exclusão

- a) Pacientes nos quais não foi possível a medida do fluxo da artéria hepática, da via biliar do enxerto ou do coto biliar do receptor, devido a questões técnicas com os aparelhos utilizados para esses fins.

5.6 MENSURAÇÃO DO FLUXO SANGUÍNEO NA ARTÉRIA HEPÁTICA E NA VIA BILIAR

Os pacientes participantes do estudo foram informados do estudo e esclarecidos dos procedimentos a serem realizados durante a operação: a) fluxometria da artéria hepática à jusante da anastomose arterial com e sem o clampeamento da artéria gastroduodenal; b) mensuração do fluxo sanguíneo na microcirculação da extremidade distal da via biliar do enxerto e da extremidade proximal da via biliar do receptor antes da confecção da anastomose biliar (figura 5).

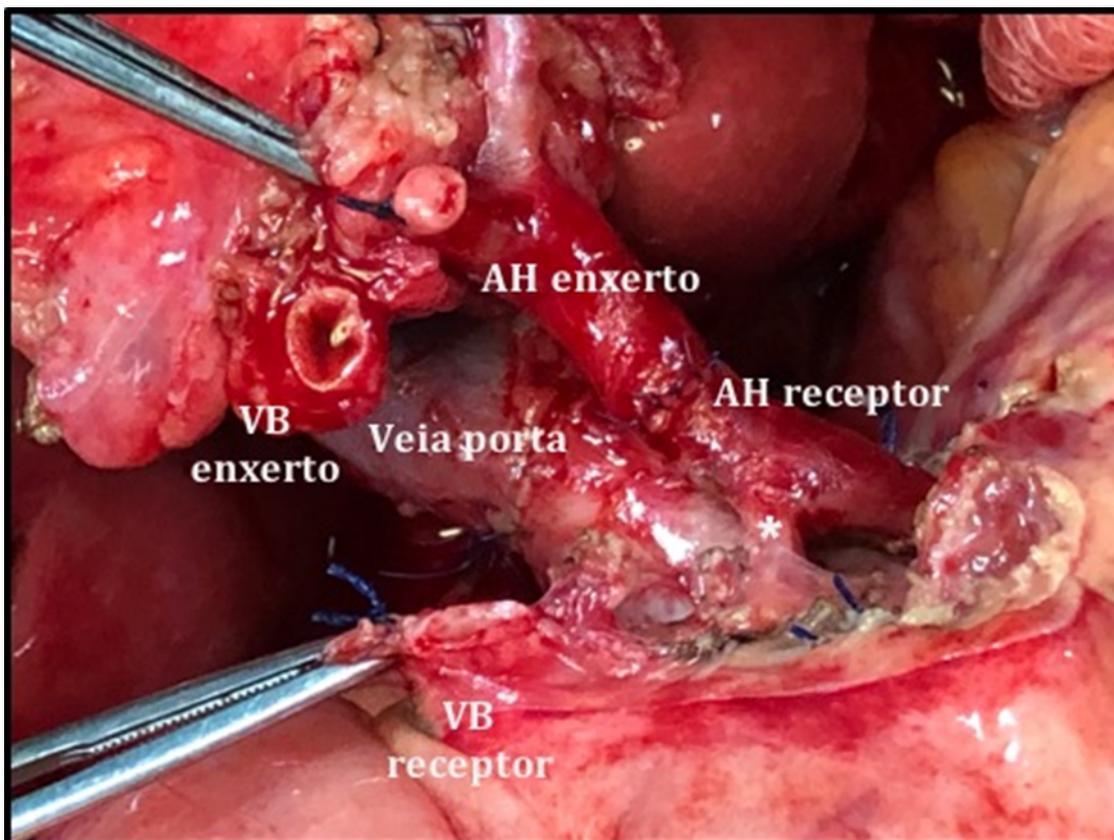
Figura 4 - Classificação de Yerdel para trombose não-tumoral de veia porta em cirróticos



Nota: VMS, veia mesentérica superior; VP, veia porta.

Fonte: Adaptado de Yerdel MA, et al., 2000⁶¹.

Figura 5 - Aspecto intra-operatório do momento de realização das medidas do estudo



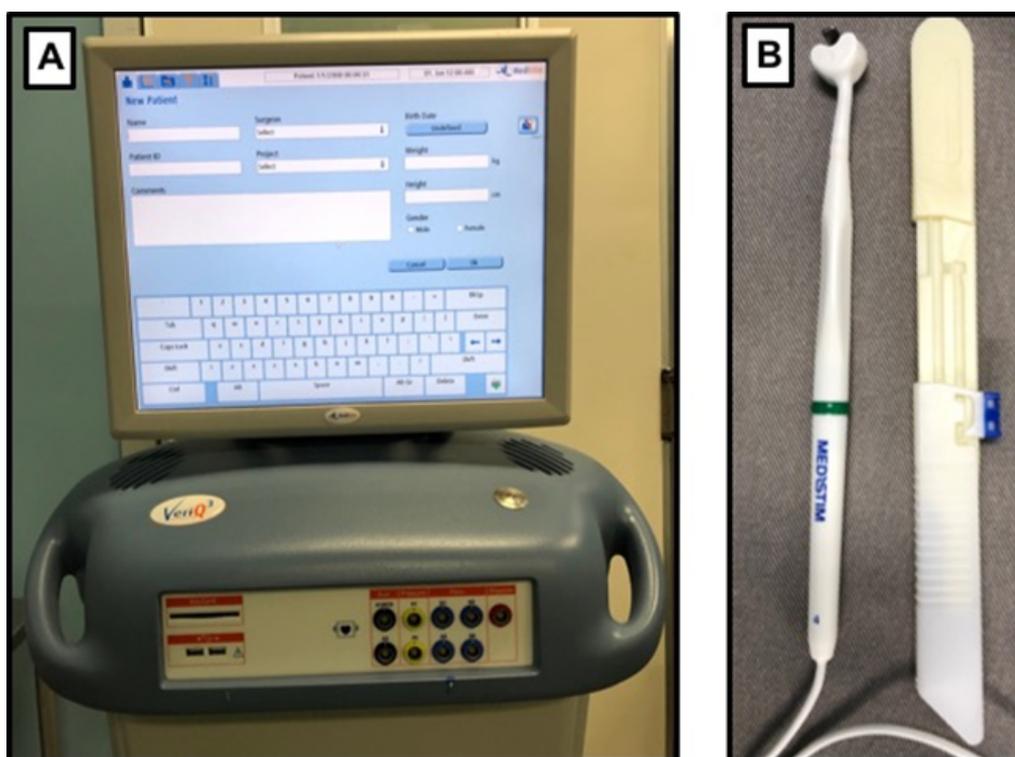
Nota: É analisado o fluxo sanguíneo na artéria hepática (AH) do enxerto e na microcirculação da via biliar (VB) do enxerto e do receptor. A anastomose arterial foi realizada e os cotos de via biliar foram preparados para realização da anastomose primária. A artéria gastroduodenal do receptor (*) foi isolada para permitir seu clampeamento.

Fonte: Acervo do autor, 2023.

Durante o transplante de fígado, depois de finalizada a ressecção do fígado cirrótico nativo, realiza-se o implante do enxerto hepático com a revascularização do mesmo através da veia porta. A confecção da anastomose arterial e a arterialização do enxerto se dá na sequência. O cirurgião, baseado nas condições do campo operatório não somente decide a localização da confecção da anastomose arterial como também seleciona o vaso mais adequado do lado do receptor e do lado do enxerto hepático de modo a não haver redundância excessiva ou encurtamento com tração da anastomose. Esta, por sua vez, pode ser confeccionada à montante ou à jusante da AGD do receptor.

Quando decidido por realizar a anastomose à jusante da AGD do receptor, foi realizada a medida do fluxo sanguíneo da artéria hepática do enxerto com e sem o clampeamento da AGD. A medida do fluxo arterial foi realizada com auxílio do fluxômetro Medtronic Med-Stim AS Inc (Medistim, Oslo, Noruega). Trata-se de um dispositivo que mede o fluxo sanguíneo por tempo de trânsito de volume de sangue através de utilização direta de uma sonda ergonômica, maleável e estéril, que é acoplada a artéria de forma a abraçá-la (figura 6). O aparelho fornece não apenas a medida do fluxo sanguíneo, mas também curva de onda de pulso. Para tanto, há necessidade de se acoplar a sonda de tamanho adequado de acordo com o calibre do vaso sanguíneo a ser estudado (figura 7). Como padronização, a sonda era colocada perpendicularmente à artéria hepática do enxerto.

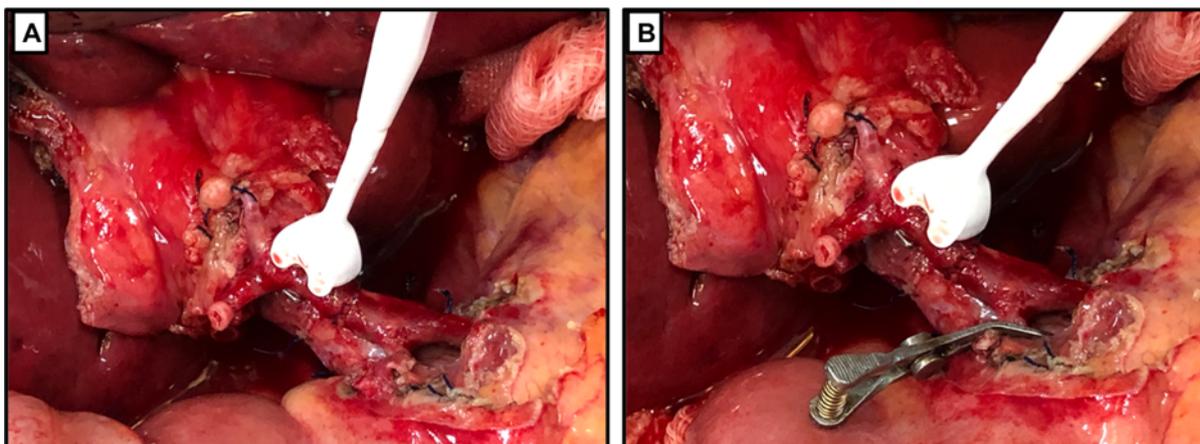
Figura 6 - Fluxômetro utilizado no estudo



Nota: **A** – Monitor para mensuração do fluxo sanguíneo na artéria hepática do enxerto (Medtronic Med-Stim AS Inc - Medistim, Oslo, Noruega). **B** – Sonda estéril de 4 french utilizada no presente estudo, que é reesterilizada a cada uso.

Fonte: Acervo do autor, 2023.

Figura 7 - Exemplo intra-operatório de utilização do fluxômetro



Nota: Medida do fluxo sanguíneo arterial na artéria hepática comum do enxerto sem clampeamento da artéria gastroduodenal (A) e com clampeamento da mesma (B).

Fonte: Acervo do autor, 2023.

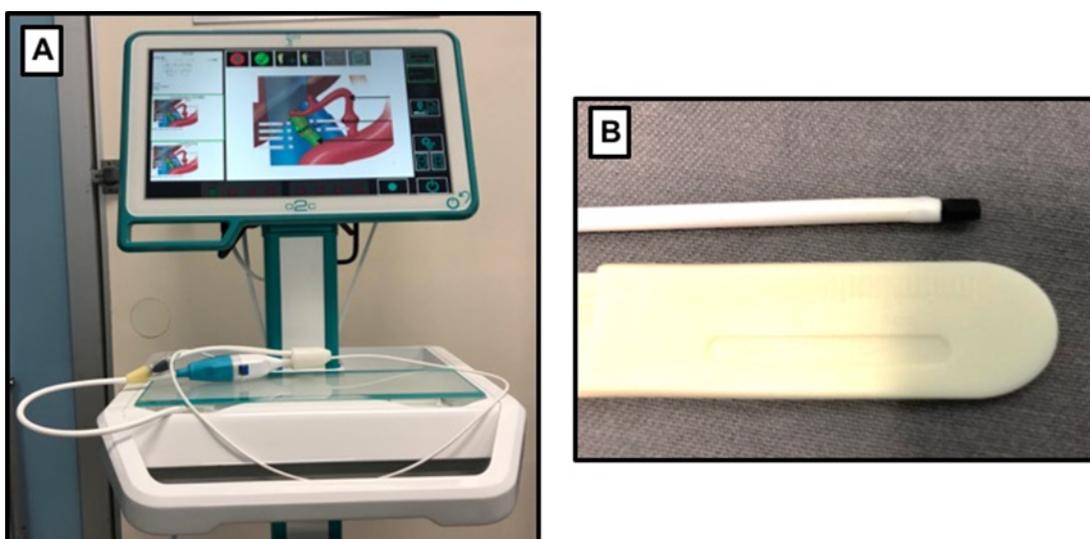
Após medida do fluxo sanguíneo arterial, foi realizada medida do fluxo sanguíneo microvascular na extremidade distal da via biliar do enxerto e na extremidade proximal da via biliar do receptor antes da confecção da anastomose biliar com e sem o clampeamento da AGD. Foi utilizado o dispositivo O2C (Lea MedizinTechnik, Giesen, Alemanha), um aparelho que combina duas técnicas ópticas em uma única fibra: fluxometria Doppler por laser e espectrofotometria por refração (figura 8). Esse aparelho é capaz de analisar a microcirculação do tecido com o qual está em contato, estimando o fluxo em vasos menores que 100 μm de diâmetro, incluindo arteríolas e capilares⁶². O fluxo sanguíneo microvascular é determinado pela análise dos espectros de potência de células sanguíneas em movimento gerados por frequências Doppler de ondas de laser retrodifundidas com comprimento de 820nm⁶³. O valor do fluxo sanguíneo microvascular é definido matematicamente como o primeiro momento dos espectros de potência Doppler (portanto, relaciona-se com a velocidade dos eritrócitos), multiplicado pelo número de eritrócitos em movimento⁶³. O fluxo sanguíneo é calculado, mas não medido de fato, pois a área de superfície dos vasos não é conhecida e, assim, os valores são expressos em unidades arbitrárias (UA)⁶³. Para realização das medidas, utilizou-se uma sonda plana capaz de fazer medidas por 4 a 6 mm de profundidade, que era introduzida

dentro do canal biliar do enxerto e do receptor envolvida em um protetor plástico estéril e alocada sobre a mucosa da via biliar.

No presente estudo, realizaram-se 3 medidas consecutivas na extremidade distal da via biliar do enxerto e 3 medidas na extremidade proximal da via biliar do receptor inicialmente sem o clampeamento da AGD. Em seguida, repetiram-se as 3 medidas em cada coto da via biliar após o clampeamento da AGD (figuras 9 e 10). Optou-se pela realização de 3 medidas do mesmo ponto, uma vez que a compressão aplicada pelo avaliador sobre o tecido por meio da sonda, caso seja demasiadamente alta, pode alterar os valores obtidos⁶³. Assim, para análise estatística, foram utilizados os valores medianos das medidas obtidas em cada ponto.

Após avaliação das medidas de fluxo da artéria hepática e do fluxo sanguíneo da microcirculação do canal biliar com e sem o clampeamento da AGD conforme descrito acima, o cirurgião decidiu pela ligadura definitiva ou não da AGD do receptor no intra-operatório (figura 11).

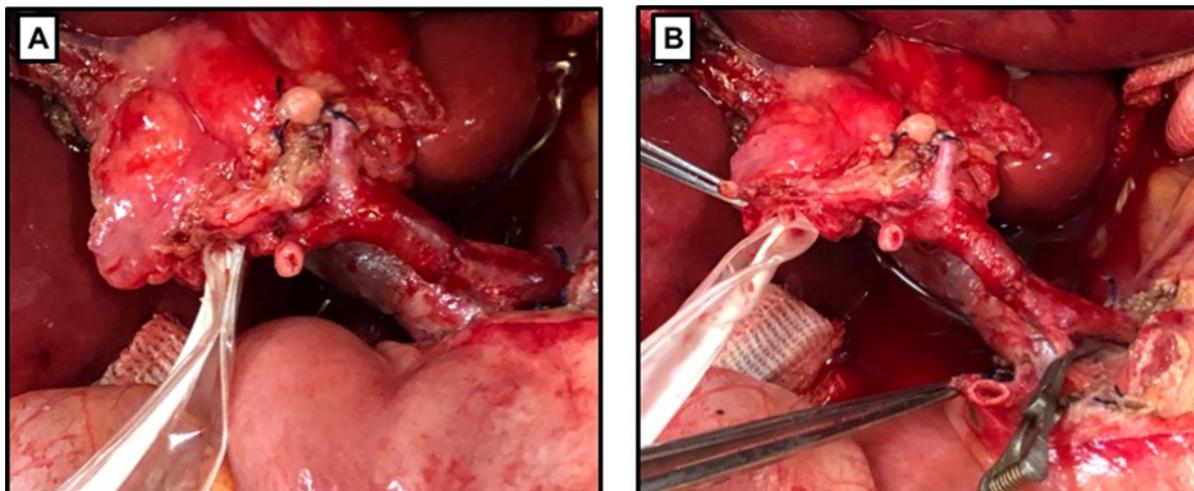
Figura 8 - Dispositivo O2C



Nota: **A** – Aparelho utilizado para mensuração do fluxo sanguíneo na microcirculação da via biliar (Lea MedizinTechnik, Giesen, Alemanha). **B** – Sonda de pequenas dimensões que era introduzida no interior do canal biliar, após ser envolvida por protetor plástico estéril.

Fonte: Acervo do autor, 2023.

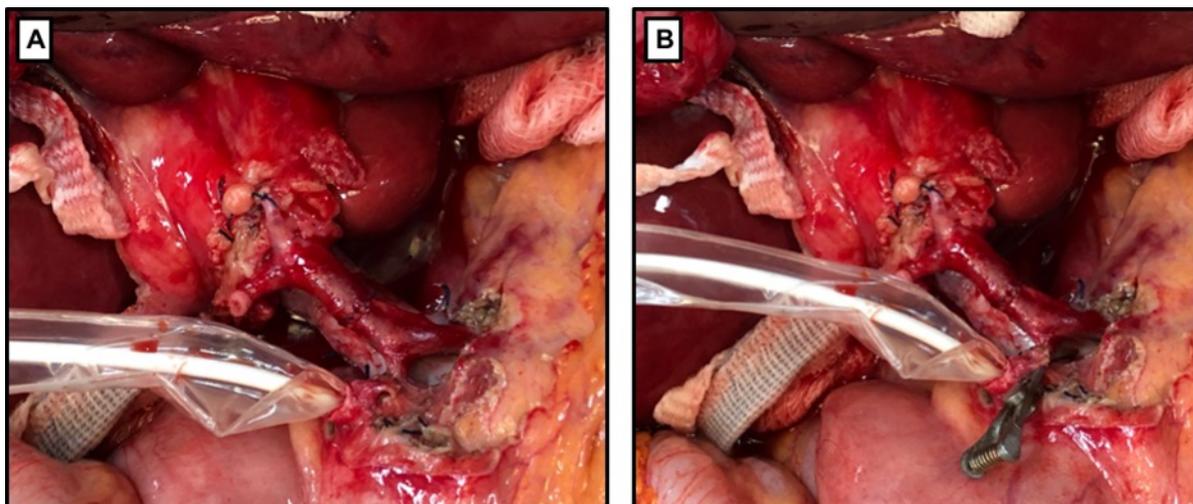
Figura 9 - Exemplo intra-operatório de utilização do dispositivo O2C na via biliar do enxerto



Nota: Medida do fluxo sanguíneo na microcirculação da extremidade distal da via biliar do enxerto sem clampeamento da artéria gastroduodenal (A) e com clampeamento da mesma (B).

Fonte: Acervo do autor, 2023.

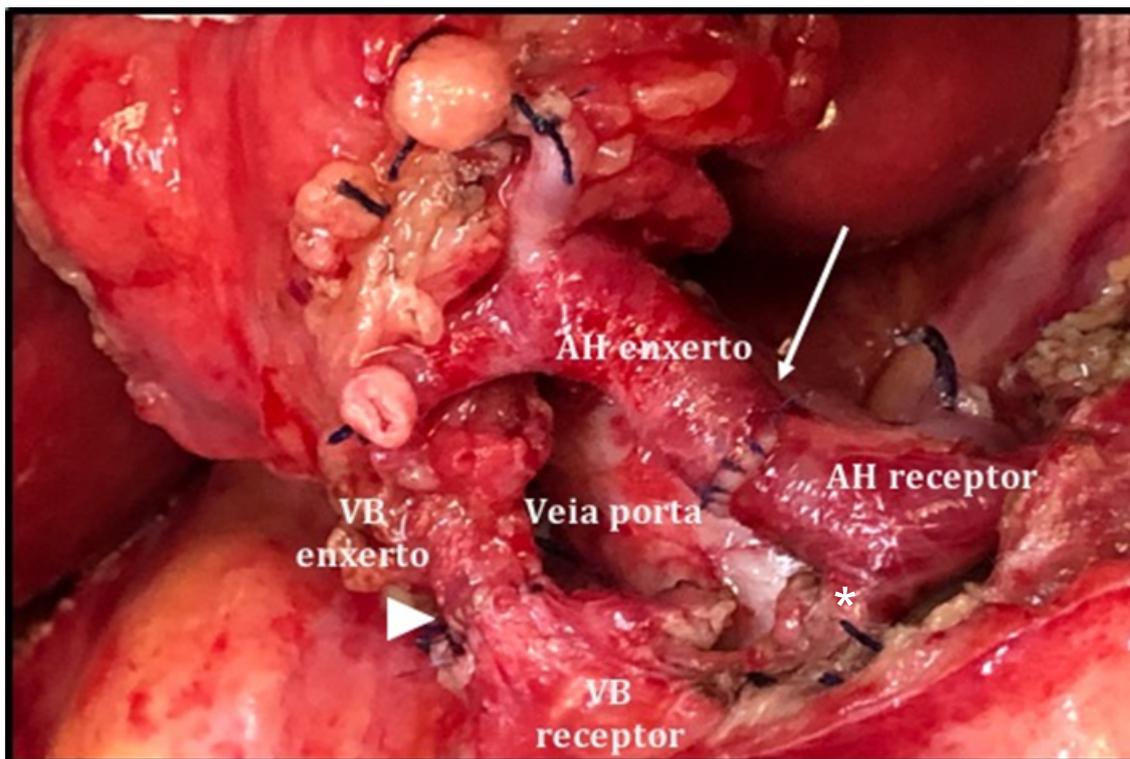
Figura 10 - Exemplo intra-operatório de utilização do dispositivo O2C na via biliar do receptor



Nota: Medida do fluxo sanguíneo na microcirculação da extremidade proximal da via biliar do receptor sem clampeamento da artéria gastroduodenal (A) e com clampeamento da mesma (B).

Fonte: Acervo do autor, 2023.

Figura 11 - Aspecto final intra-operatório após finalização das medidas do estudo



Nota: Realizada a anastomose biliar (cabeça de seta). A seta indica a anastomose arterial. AH, artéria hepática; VB, via biliar. Neste exemplo, não foi realizada a ligadura definitiva da artéria gastroduodenal do receptor, que se encontra pérvia (*).

Fonte: Acervo do autor, 2023.

5.7 DADOS CLÍNICOS

Para caracterização da casuística, variáveis clínicas foram coletadas prospectivamente durante o seguimento dos pacientes até término do estudo em outubro de 2022. Os dados coletados encontram-se listados abaixo:

5.7.1 Dados relacionados ao receptor

- a) Dados demográficos dos pacientes, como idade, sexo, altura, peso, índice de massa corpórea (IMC) e grupo sanguíneo ABO.
- b) Etiologia da doença hepática.
- c) Data do transplante.
- d) Pontuação no Modelo de Doença Hepática Terminal – Sódio (MELD-Na, do inglês “*Model of End-Stage Liver Disease – Sodium*”) na listagem e no momento do transplante (fisiológico).
- e) Classificação de Child-Turcotte-Pugh.
- f) Concessão de “situação especial” em lista de transplante.
- g) Localização do paciente no momento do transplante (hospitalizado ou proveniente de residência).
- h) Cirurgia prévia no andar superior do abdômen.
- i) Presença de trombose não-tumoral de veia porta e classificação de Yerdel et al., quanto ao grau⁶¹.
- j) Hemodiálise pré-transplante.
- k) Presença de comorbidades clínicas e tabagismo.

5.7.2 Dados relacionados ao doador/enxerto

- a) Características demográficas do doador (idade, sexo e causa de morte encefálica).
-

-
- b) Peso do enxerto.
 - c) PE/PR% - relação peso do enxerto / peso do receptor.
 - d) DRI
 - e) Grau de esteatose do enxerto hepático.
 - f) Solução de preservação utilizada.
 - g) Presença e tipo de variação anatômica arterial no enxerto.

5.7.3 Dados intra-operatórios do transplante

- a) Imunossupressores utilizados como esquema de indução.
 - b) Técnica cirúrgica empregada durante o transplante hepático (convencional ou piggyback).
 - c) Tempo de cirurgia.
 - d) Tempo de isquemia quente, fria e total.
 - e) Tempo de arterialização.
 - f) Peso do explante.
 - g) Número de bolsas de concentrados de hemácias, plasma fresco congelado, concentrados de plaquetas, crioprecipitado e frascos de fibrinogênio transfundidos no intra-operatório.
 - h) Estratégia cirúrgica no manejo de trombose de veia porta (se presente).
 - i) Artéria do doador utilizada para anastomose arterial e técnica cirúrgica utilizada.
-

-
- j) Patência da AGD do receptor ao final do transplante, isto é, se o cirurgião optou ou não pela ligadura definitiva da mesma.

5.7.4 Dados pós-operatórios

- a) Tempo de permanência no hospital, em unidade de terapia intensiva (UTI) e em enfermaria.
- b) Imunossupressores utilizados como esquema de manutenção.
- c) Hemodiálise pós-transplante.
- d) Complicações pós-operatórias durante a internação para o transplante:
- complicações biliares (fístula, estenose, biliomas, entre outras).
 - estenose e trombose de artéria.
 - estenose e trombose de veia porta.
 - infecção por citomegalovírus e rejeição pós-transplante.
- e) Classificação Clavien-Dindo de complicações pós-operatórias⁶⁴ durante a internação para o transplante.
- f) Reoperações.
- g) Não-funcionamento primário e retransplante.
- h) Tipo de tratamento empregado em complicações biliares e arteriais.
- i) Óbito o e sobrevida.
- j) Complicações arteriais e biliares tardias (após alta hospitalar do transplante hepático).
-

- k) Tempo de seguimento até término do estudo (outubro/2022).

5.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis qualitativas foram apresentadas como número de casos e porcentagens. O teste de Shapiro-Wilk foi usado para determinar se os valores quantitativos se ajustavam ou não a uma distribuição normal. As variáveis paramétricas e não paramétricas foram então apresentadas como média \pm desvio padrão ou mediana (1º quartil – 3º quartil), respectivamente.

Os valores do fluxo sanguíneo na artéria hepática do enxerto com e sem o clampeamento da AGD foram comparados pelo teste de Wilcoxon pareado, após o teste de Shapiro-Wilk mostrar que essas variáveis não tinham distribuição normal ($p=0,001$). Os valores do fluxo sanguíneo microvascular nos cotos biliares do enxerto e do receptor com e sem o clampeamento da AGD foram distribuídos normalmente pelo teste de Shapiro-Wilk ($p=0,43$) e, assim, foram comparados pelo teste t pareado.

Para comparar os valores finais do fluxo sanguíneo na artéria hepática do enxerto entre os pacientes que apresentaram CB e os que não apresentaram, foi utilizado o teste de Mann-Whitney. O teste t independente com variâncias iguais assumidas foi utilizado para comparar os valores finais do fluxo sanguíneo microvascular nos cotos biliares do enxerto e do receptor entre tais pacientes, pois o teste de Levene não foi significativo ($p=0,38$ e $p=0,82$, respectivamente). Já o teste de qui-quadrado foi utilizado para comparar a porcentagem de ligadura definitiva de AGD entre esses dois grupos.

Os coeficientes de correlação de Spearman e Pearson foram usados para medir a força e a direção da associação entre variáveis não paramétricas e paramétricas, respectivamente.

Todos os testes realizados levaram em consideração um α bidirecional de 0.05 e intervalo de confiança (IC) de 95% e foram realizados com apoio

computacional dos softwares SPSS® (do inglês “*Statistical Package for the Social Sciences*”, Pacote Estatístico para Ciências Sociais) versão 25.0 (IBM Inc, Armonk, Nova York, EUA) e Excel 2016® (Microsoft Inc, Redmond, Washington, EUA).

RESULTADOS

6 RESULTADOS

6.1 DADOS CLÍNICOS

Um total de 30 pacientes foram selecionados para o estudo no período de fevereiro de 2019 a abril de 2021 de acordo com os critérios de inclusão e não-inclusão apontados acima. Dois pacientes foram excluídos devido à impossibilidade de realização da medida de fluxo da microcirculação da via biliar do enxerto, em virtude do calibre muito pequeno da mesma, impedindo a introdução da sonda em seu interior. Dessa maneira, a casuística final do trabalho foi composta por 28 pacientes.

6.1.1 Dados Relacionados ao Receptor

A tabela 2 mostra as variáveis clínicas dos receptores incluídos no estudo. A mediana de idade foi de 58,5 anos e a maioria deles eram do sexo masculino (71,42%). A etiologia do transplante hepático mais frequente foi cirrose por etilismo prévio (46,42%), seguida por infecção crônica por hepatite C (14,28%). A maioria dos pacientes apresentava situação especial (53,57%), principalmente por carcinoma hepatocelular (25%) e ascite refratária (25%). A mediana do MELD-Na fisiológico foi de 18 e a maioria dos pacientes eram Child B (57,14%). Um total de 5 pacientes (17,85%) apresentavam trombose parcial do tronco da veia porta (tipo I da classificação de Yerdel et al.)⁶¹. Um paciente foi submetido a transplante duplo fígado-rim devido à doença renal crônica grave não dialítica concomitante e dois pacientes apresentavam cirurgia prévia no abdome superior (1 biópsia hepática aberta e 1 laparoscópica). Sete pacientes (25%) estavam internados no momento do transplante e dois deles estavam em hemodiálise por insuficiência renal aguda secundária à síndrome hepatorenal (7,14%).

Tabela 2 - Características clínicas– dados relacionados ao receptor

Idade (anos)	58,5 (52,5 – 64)
Sexo	
Masculino	20 (71,42%)
Feminino	8 (28,57%)
Peso receptor (kg)	78,16 ± 15,41
IMC receptor (kg/m²)	27,72 ± 5,06
Tipo sanguíneo	
O	9 (32,14%)
A	11 (39,28%)
B	5 (17,85%)
AB	3 (10,71%)
Etiologia da Doença Hepática	
Cirrose Alcólica	13 (46,42%)
Infecção Crônica por VHC	4 (14,28%)
DHGNA	3 (10,71%)
Criptogênica	3 (10,71%)
Colangite Esclerosante Primária	2 (7,14%)
Hepatite Fulminante	2 (7,14%)
Infecção Crônica por VHB	1 (3,57%)
Classificação de Child-Pugh-Turcotte	
A	4 (14,28%)
B	16 (57,14%)
C	6 (21,425)
MELD-Na (fisiológico)	18 (12 – 24)
MELD-Na (de lista)	24 (20-29)
Pacientes com situação especial	15 (53,57%)
Carcinoma Hepatocelular	7 (25%)
Ascite refratária	7 (25%)
Encefalopatia Hepática Recorrente	1 (3,57%)

Continua

	Conclusão
Comorbidades	
Ausente	9 (32,14%)
Hipertensão Arterial Sistêmica	14 (50%)
Diabetes Mellitus tipo II	9 (32,14%)
Doença Arterial Coronária	2 (7,14%)
Insuficiência Renal Crônica não-dialítica	2 (7,14%)
Tabagismo	2 (7,14%)
Acidente Vascular Cerebral prévio	1 (3,57%)
<hr/>	
Pacientes hospitalizados no momento do transplante	7 (25%)
Peritonite Bacteriana Espontânea	3 (10,71%)
Hepatite Fulminante	2 (7,14%)
Hemorragia Digestiva Alta	1 (3,57%)
Insuficiencia Renal Aguda	1 (3,57%)
<hr/>	
Hemodiálise pré-transplante	2 (7,14%)
<hr/>	
Trombose de veia porta (Yerdel grau I)	5 (17.85%)
<hr/>	
Cirurgia Prévia Abdômen Superior	2 (7.14%)

Nota: MELD-Na, do inglês “*Model of End-Stage Liver Disease – Sodium*” (Modelo de Doença Hepática Terminal – Sódio); DHGNA, Doença Hepática Gordurosa não-Alcólica; VHB, Vírus da Hepatite B; VHC, Vírus da Hepatite C.

Fonte: Desenvolvido pelo autor, 2023.

6.1.2 Dados relacionados ao doador/enxerto

A tabela 3 sintetiza as informações relacionadas ao doador/enxerto. A mediana de idade dos doadores foi de 52 anos, sendo a maioria deles eram do sexo masculino (60,71%). A causa de morte encefálica mais comum foi traumatismo crânio-encefálico (39,28%). As médias de peso do enxerto e DRI foram de 1380 g e 1,49, respectivamente. A maior parte dos enxertos não apresentava esteatose (53,57%) ou variação anatômica arterial (92,85%). Nos dois casos em que o enxerto apresentou variação, não houve prejuízo à medida do fluxo sanguíneo arterial (em um caso a artéria hepática comum era ramo

direto da aorta e em um caso havia AHE acessória originando-se da artéria gástrica esquerda, portanto a medida foi realizada no tronco celíaco do enxerto, que foi anastomosado à artéria hepática própria do receptor).

Tabela 3 - Características clínicas dos pacientes incluídos – dados relacionados ao doador / enxerto

Idade (anos)	52 (30,25 – 59,25)
Sexo	
Masculino	17 (60,71%)
Feminino	11 (39,28%)
Causa Morte encefálica	
Trauma crânio-encefálico	11 (39,28%)
Hemorragia subaracnóidea	7 (25%)
AVC hemorrágico	7 (25%)
AVC isquêmico	3 (10,71%)
Peso do enxerto (g)	1380 ± 278.11
PE / PR (%)	1,83 ± 0,54
DRI	1,49 ± 0,31
Solução de Preservação	
IGL-1®	24 (85,71%)
SPS-1®	3 (10,71%)
Custodiol®	1 (3,57%)
Grau de esteatose do enxerto	
Ausente	15 (53,57%)
Leve	12 (42,85%)
Moderada	1 (6,67%)
Varição Anatômica	
Ausente	26 (92,85%)
Artéria hepática comum diretamente da aorta	1 (6,67%)

Continua

	Conclusão
Artéria hepática esquerda acessória	1 (6,67%)

Nota: AVC, Acidente Vascular Cerebral; DRI, do inglês “*Donor Risk Index*” (Índice de Risco do Doador); PE/PR, relação Peso do Enxerto / Peso do Receptor; IGL-1, do francês “*Institut Georges Lopez-1* (Instituto Georges Lopez-1)”; SPS-1, do inglês “*Statistic Preservation Solution-1* (Solução de Preservação Estática – 1)”.

Fonte: Desenvolvido pelo autor, 2023.

6.1.3 Dados intra-operatórios do transplante

A tabela 4 apresenta os dados intra-operatórios do transplante. Todos foram realizados por meio de técnica de *piggyback* e o esquema de indução de imunossupressão incluiu uso de metilprednisolona isoladamente em 16 pacientes (57,14%) e em conjunto com anticorpo monoclonal anti-CD25 (basiliximabe) em 12 (42,85%). Em todos os casos com trombose de veia porta foi realizada trombectomia e anastomose venosa rimária. As médias de peso do explante e de tempo cirúrgico foram de 1318 g e 407,46 min, respectivamente. As medianas do tempo de isquemia fria, quente e total foram de 429,6, 30 e 426,3, respectivamente. O tempo médio para arterialização foi de 54,06 min. A maior parte das anastomoses arteriais foi realizada na artéria hepática comum do enxerto (71,42%), com metade dos casos com técnica com sutura contínua e metade com pontos separados. Por questões do método do estudo, a artéria do receptor escolhida para a anastomose sempre foi a artéria hepática própria. Ao final da realização das medidas, o cirurgião optou pela ligadura definitiva da AGD em 10 pacientes (35,71%).

Tabela 4 - Características clínicas dos pacientes incluídos – dados intra-operatórios do transplante

Tempo de Cirurgia (min)	407,46 ± 57,64
Tempo de isquemia fria (min)	429,6 (390 – 468,6)
Tempo de isquemia quente (min)	30 (25-35)
Tempo de isquemia total (min)	462,3 (406,2 – 489,6)
Tempo de arterialização (min)	54,06 ± 12,56
Peso do explante (g)	1318,03 ± 276,08
Hemoderivados transfundidos no intra-operatório (n)	
Concentrados de hemácias	2 (0-3)
Plasma Fresco Congelado	0 (0-0)
Concentrados de Plaquetas	0 (0-0)
Crioprecipitado	não utilizado
Frascos de Fibrinogênio	0 (0-3)
Artéria do enxerto anastomosada	
Artéria hepática comum	20 (71,42%)
Artéria hepática própria	7 (25%)
Tronco celíaco	1 (3,57%)
Técnica da anastomose arterial	
Sutura contínua	14 (50%)
Pontos separados	14 (50%)
Patência da artéria gastroduodenal ao final do transplante	
Aberta	18 (64,28%)
Ligadura Definitiva	10 (35,71%)

Fonte: Desenvolvido pelo autor, 2023.

6.1.4 Dados pós-operatórios

A tabela 5 sumariza os dados relacionados ao pós-operatório dos receptores. As medianas de tempo de internação em UTI, enfermaria e total foram de 5,5, 8 e 16 dias, respectivamente. O esquema de manutenção de imunossupressão mais utilizado foi tríplice, com uso de cortóide, tacrolimus e micofenolato (50% dos casos). A complicação operatória mais comum foi a disfunção renal, com 7 casos sem necessidade de diálise e 5 com emprego dessa modalidade. Um total de 5 pacientes foram reoperados. A maior parte dos pacientes apresentou classificação de Clavien-Dildo II para complicações pós-operatórias (39,28%).

Tabela 5 - Características clínicas dos pacientes incluídos – dados pós-operatórios

Esquema manutenção imunossupressão	
Tacrolimus + corticóide	13 (46,42%)
Tacrolimus / corticóide / micofenolato sódico	14 (50%)
Tacrolimus / corticóide / everolimus	1 (3,57%)
Tempo de internação (dias)	
Unidade terapia intensiva	5,5 (3,5 – 9,5)
Enfermaria	8 (5-13,75)
Total	16 (10 – 27,25)
Hemodiálise pós-transplante	5 (17,85%)
Complicações pós-operatórias durante internação para transplante hepático	
Disfunção renal sem hemodiálise	7 (25%)
Disfunção renal com hemodiálise	5 (17,85%)
Infecção por citomegalovírus	2 (7,14%)
Rejeição celular aguda	2 (7,14%)
	Continua

	Conclusão
Sangramento	2 (7,14%)
Eventração	2 (7,14%)
Monoilíase esofágica	1 (3,57%)
COVID-19	1 (3,57%)
Estenose de via biliar	1 (3,57%)
Trombose de Artéria Hepática	1 (3,57%)
Fibrilação atrial	1 (3,57%)
Infarto agudo miocárdio	1 (3,57%)

Reoperação	
Sangramento	3 (10,71%)
Eventração	2 (7,14%)

Classificação de Clavien-Dindo para complicações pós-operatórias

Ausente	5 (17,85%)
I	0
II	11 (39,28%)
IIIa	1 (3,57%)
IIIb	5 (17,85%)
IVa	4 (14,28%)
IVb	0
V	2 (7,14%)

Nota: COVID-19, do inglês *Coronavirus Disease 2019 (Doença do Coronavírus 2019)*.

Fonte: Desenvolvido pelo autor, 2023.

No tocante às CB, houve 4 casos de estenose de anastomose biliar. Uma foi diagnosticada no 4º dia de pós-operatório e as outras 3 foram tardias, sendo a mediana do tempo de diagnóstico após o transplante de 4,75 meses. Três pacientes foram tratados com sucesso por meio de dilatação e passagem sucessiva de próteses biliares por colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) e um deles ainda se encontra em vigência de tratamento por essa modalidade ao término do estudo.

Em relação às complicações arteriais, houve 1 caso de estenose tardia, (diagnosticada 7 meses após o transplante e tratada com angioplastia e

passagem de *stent*) e 1 caso de trombose de artéria hepática. Este paciente foi submetido a transplante duplo fígado-rim, mas evoluiu com disfunção de ambos os enxertos, apresentado trombose de veia renal no 8º dia de pós-operatório e posteriormente trombose de artéria hepática no 16º dia. O paciente se manteve em condições críticas e não apresentou *performance status* para realização de retransplante, evoluindo a óbito no 25º dia de pós-operatório. Outro paciente faleceu no pós-operatório tardio (56º dia) devido à doença do coronavírus 2019 (COVID-19, do inglês “*Coronavirus Disease 2019*”). A mediana de tempo de seguimento dos 26 pacientes restantes foi de 30,26 (21,31 – 38,43) meses. Não houve casos de não-funcionamento primário, retransplante ou trombose pós-operatória de veia porta.

6.2 ANÁLISE DO FLUXO SANGUÍNEO NA ARTÉRIA HEPÁTICA DO ENXERTO

A tabela 6 mostra os resultados da análise estatística descritiva dos valores de fluxo sanguíneo observados na artéria hepática do enxerto antes e após clampeamento da AGD do receptor.

Tabela 6 - Estatística descritiva das medidas de fluxo sanguíneo na artéria hepática do enxerto. Os valores (mL/min) incluem média, mediana, desvio padrão (DP) e 1º e 3º quartis

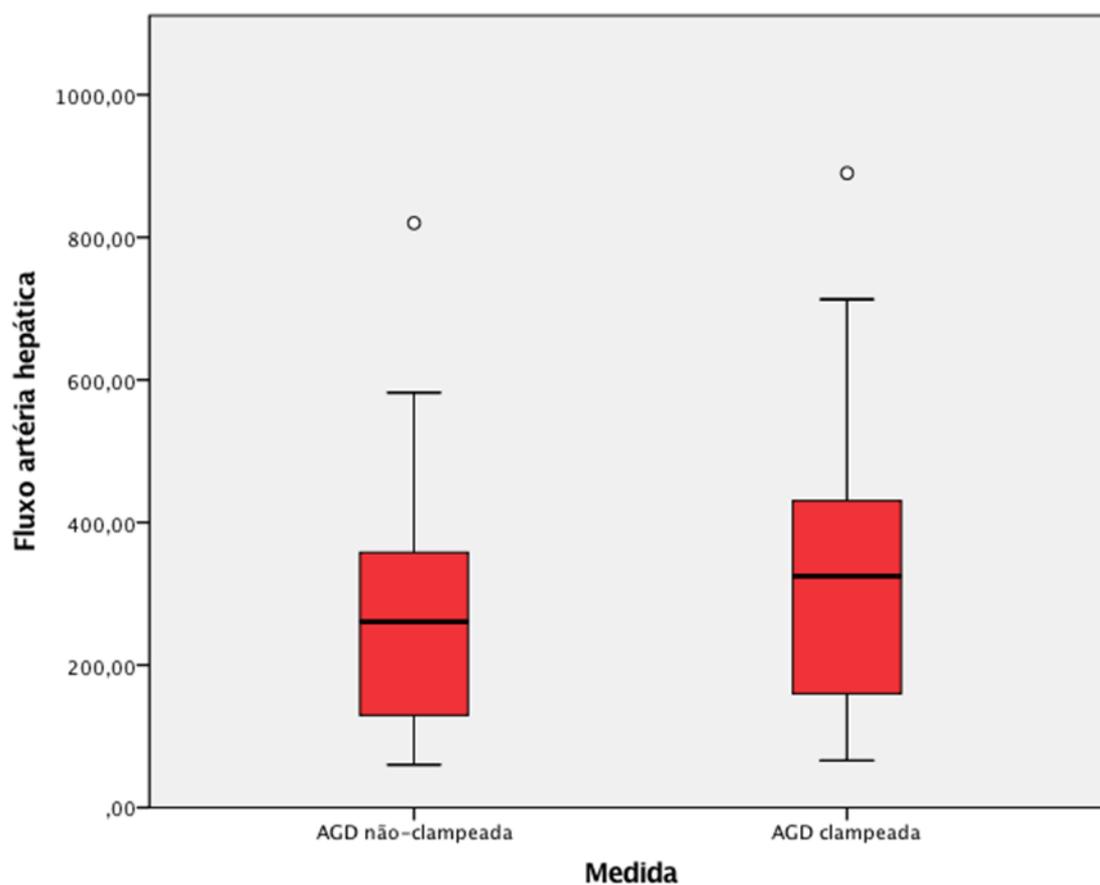
	Média	DP	Mediana	1º quartil	3º quartil
Fluxo sem clampeamento da AGD	273,71	171,92	260,50	127,25	364
Fluxo com clampeamento da AGD	358	194,49	324,50	155	441,25

Fonte: Desenvolvido pelo autor, 2023.

A figura 12 mostra que o clampeamento da AGD elevou o fluxo sanguíneo na artéria hepática do enxerto de forma significativa ($p < 0,001$) baseado no teste

de Wilcoxon. Na Tabela 6, observamos que a média (273,71 mL/min) e mediana (260,50 mL/min) do fluxo da artéria hepática sem o clampeamento da AGD foram significativamente menores quando comparadas aos valores após o clampeamento (média 331,11 mL/min e mediana 324,50 mL/min).

Figura 12 - Comparação do fluxo sanguíneo na artéria hepática do enxerto com e sem o clampeamento da artéria gastroduodenal do receptor



Nota: Boxplot mostrando valores em mL/min.

p-valor < 0,001 baseado no teste de Wilcoxon de amostras emparelhadas.

Fonte: Desenvolvido pelo autor, 2023.

6.3 ANÁLISE DO FLUXO SANGUÍNEO NA MICROCIRCULAÇÃO DA VIA BILIAR DO ENXERTO

A tabela 7 mostra os resultados da análise estatística descritiva dos valores de fluxo sanguíneo observados na microcirculação da via biliar do enxerto antes e após clampeamento da AGD do receptor.

Tabela 7 - Estatística descritiva das medidas de fluxo sanguíneo na microcirculação da extremidade distal da via biliar do enxerto

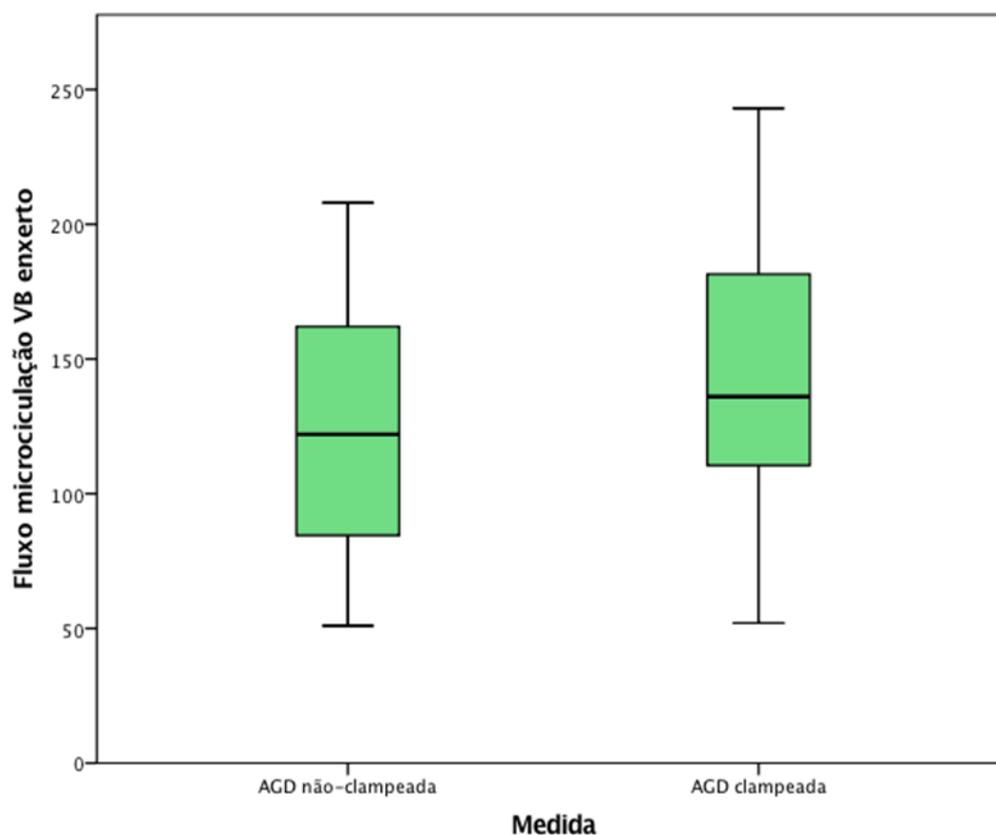
	Média	DP	Mediana	1º quartil	3º quartil
Fluxo sem clampeamento da AGD	125,32	46,39	122	83,75	164
Fluxo com clampeamento da AGD	142,67	50,03	136	109,75	181,75

Nota: Os valores (unidades arbitrárias - UA) incluem média, mediana, desvio padrão (DP) e 1º e 3º quartis.

Fonte: Desenvolvido pelo autor, 2023.

A figura 13 mostra que o clampeamento da AGD elevou o fluxo sanguíneo na microcirculação da extremidade distal da via biliar do enxerto de modo significativo ($p=0,023$), baseado no teste t pareado. Na Tabela 7, observamos que a média (125,32 UA) e mediana (122 UA) do fluxo sanguíneo na microcirculação da via biliar do enxerto sem o clampeamento da AGD foram significativamente menores quando comparadas aos valores após o clampeamento (média 142,32 UA e mediana 136 UA).

Figura 13 - Comparação dos valores de fluxo sanguíneo na microcirculação da extremidade distal da via biliar do enxerto com e sem o clampeamento da artéria gastroduodenal do receptor



Nota: *Boxplot* mostrando valores em unidades arbitrárias (UA).

Fonte: Desenvolvido pelo autor, 2023.

6.4 ANÁLISE DO FLUXO SANGUÍNEO NA MICROCIRCULAÇÃO DA VIA BILIAR DO RECEPTOR

A tabela 8 mostra os resultados da análise estatística descritiva dos valores de fluxo sanguíneo observados na microcirculação da via biliar do receptor antes e após clampeamento da AGD do receptor.

Tabela 8 - Estatística descritiva das medidas de fluxo sanguíneo na microcirculação da extremidade proximal da via biliar do receptor

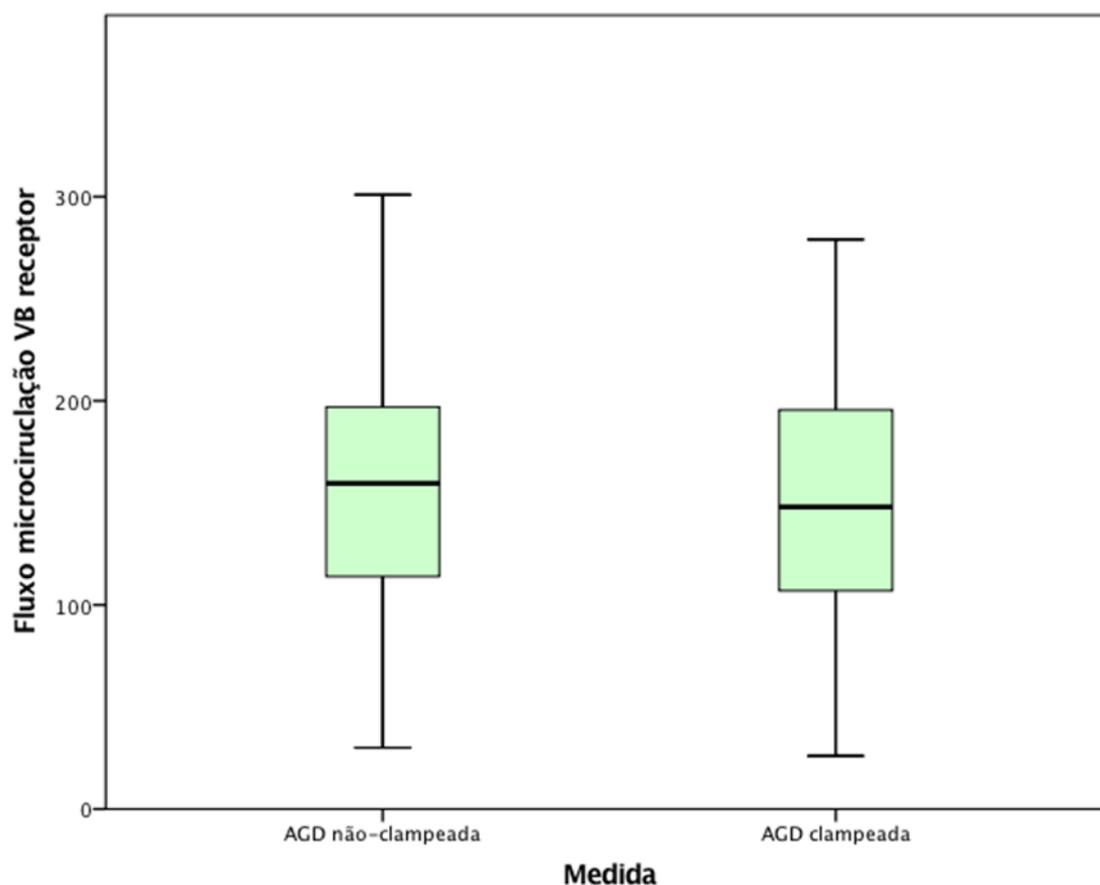
	Média	DP	Mediana	1º quartil	3º quartil
Fluxo sem clampeamento da AGD	158,82	72,04	159,5	111	197,5
Fluxo com clampeamento da AGD	148,32	59,90	148	103	201,75

Nota: Os valores (unidades arbitrárias - UA) incluem, incluindo média, mediana, desvio padrão (DP) e 1º e 3º quartis.

Fonte: Desenvolvido pelo autor, 2023.

Na Tabela 8, observamos que a média (158,82 UA) e mediana (159,5 UA) do fluxo sanguíneo observados na microcirculação da via biliar do receptor sem o clampeamento da AGD foram estatisticamente similares aos valores após o clampeamento (média 148,32 UA e mediana 148 UA) segundo o teste t pareado ($p=0,289$). Assim, conforme observado na figura 14, o clampeamento da AGD não alterou de modo significativo o fluxo sanguíneo na microcirculação da extremidade proximal da via biliar do receptor.

Figura 14 - Comparação do fluxo sanguíneo na microcirculação da extremidade proximal da via biliar do receptor com e sem o clampeamento da artéria gastroduodenal do receptor



Nota: Boxplot mostrando valores em unidades arbitrárias (UA).

Fonte: Desenvolvido pelo autor, 2023.

6.5 COMPARAÇÃO ENTRE PACIENTES QUE DESENVOLVERAM CB COM AQUELES QUE NÃO DESENVOLVERAM

Quatro pacientes da casuística apresentaram estenose da anastomose biliar. Dividindo os pacientes em 2 grupos de acordo com a ocorrência ou não de CB, não se observou diferença significativa entre eles no tocante aos valores finais de fluxo sanguíneo na artéria hepática do enxerto ($p=0,59$) e na microcirculação da via biliar do enxerto ($p=0,22$) e do receptor ($p=0,096$), conforme mostrado na tabela 9 e nas figuras 15 a 17. A porcentagem de ligadura

definitiva de AGD do receptor foi também semelhante estatisticamente entre os grupos ($p=0,629$), conforme observado na tabela 10.

Tabela 9 - Comparação entre pacientes que desenvolveram complicações biliares (CB) com aqueles que não desenvolveram no tocante ao fluxo sanguíneo na artéria hepática do enxerto e na microcirculação da via biliar do enxerto e do receptor

Fluxo Sanguíneo	Pacientes sem CB (n=24)	Pacientes com CB (n=4)	p
Artéria hepática do enxerto (mL/min)	285,5 (118,25–365)	365,5 (236,5–425,5)	0,596*
Microcirculação da via biliar do enxerto (UA)	135,75 ± 46,28	105 ± 42,05	0,225#
Microcirculação da via biliar do receptor (UA)	148,95 ± 65,78	210,50 ± 67,60	0,096#

Nota: *teste de Mann-Whitney; #teste T independente com variâncias iguais assumidas.

Abreviações: UA, unidades arbitrárias

Fonte:Desenvolvido pelo autor, 2023.

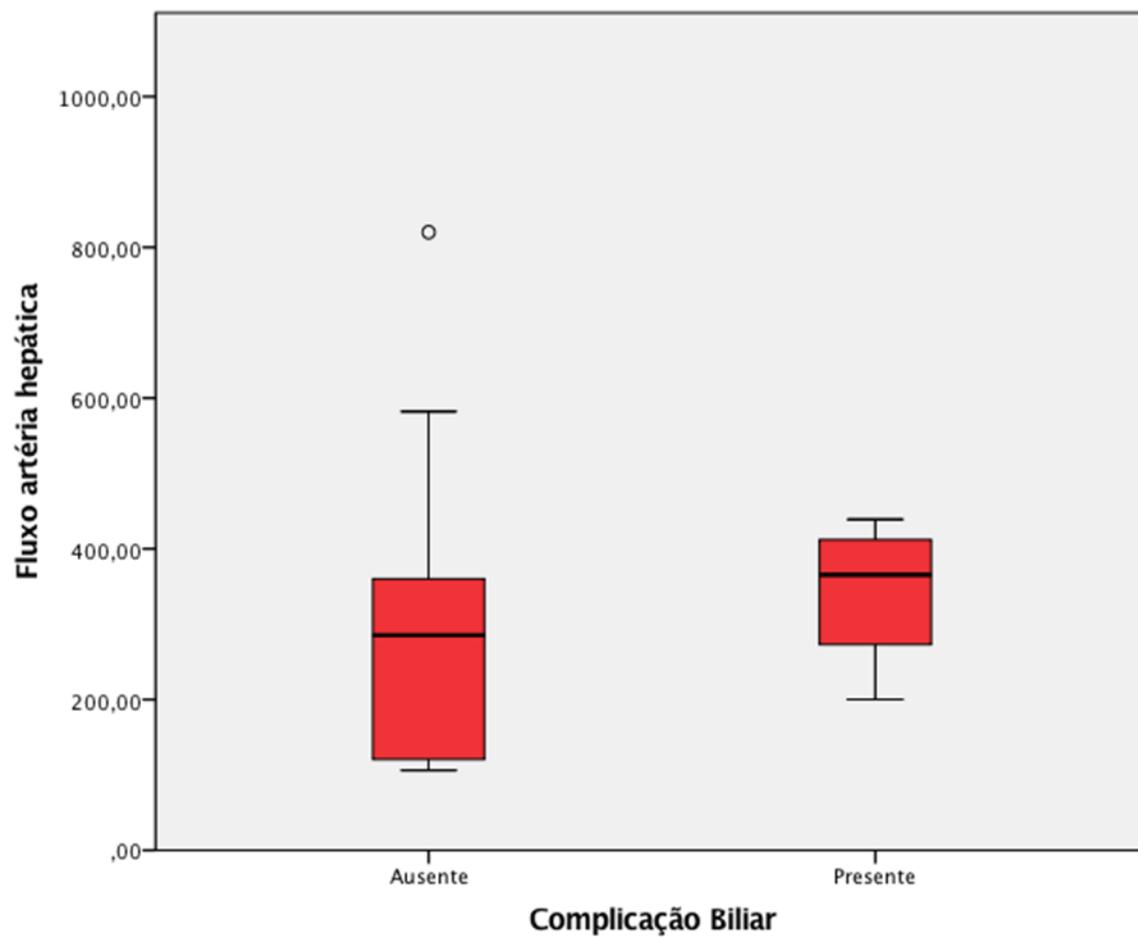
Tabela 10 - Comparação entre pacientes que apresentaram ou não complicações biliares (CB) em relação à porcentagem de ligadura definitiva da artéria gastroduodenal (AGD) do receptor no final do transplante

Variável	Pacientes sem CB (n=24)	Pacientes com CB (n=4)	p
Ligadura definitiva da AGD ao final do transplante	9 (37,5%)	1 (25%)	0,629*

Nota: *teste de qui-quadrado.

Fonte: Desenvolvido pelo autor, 2023.

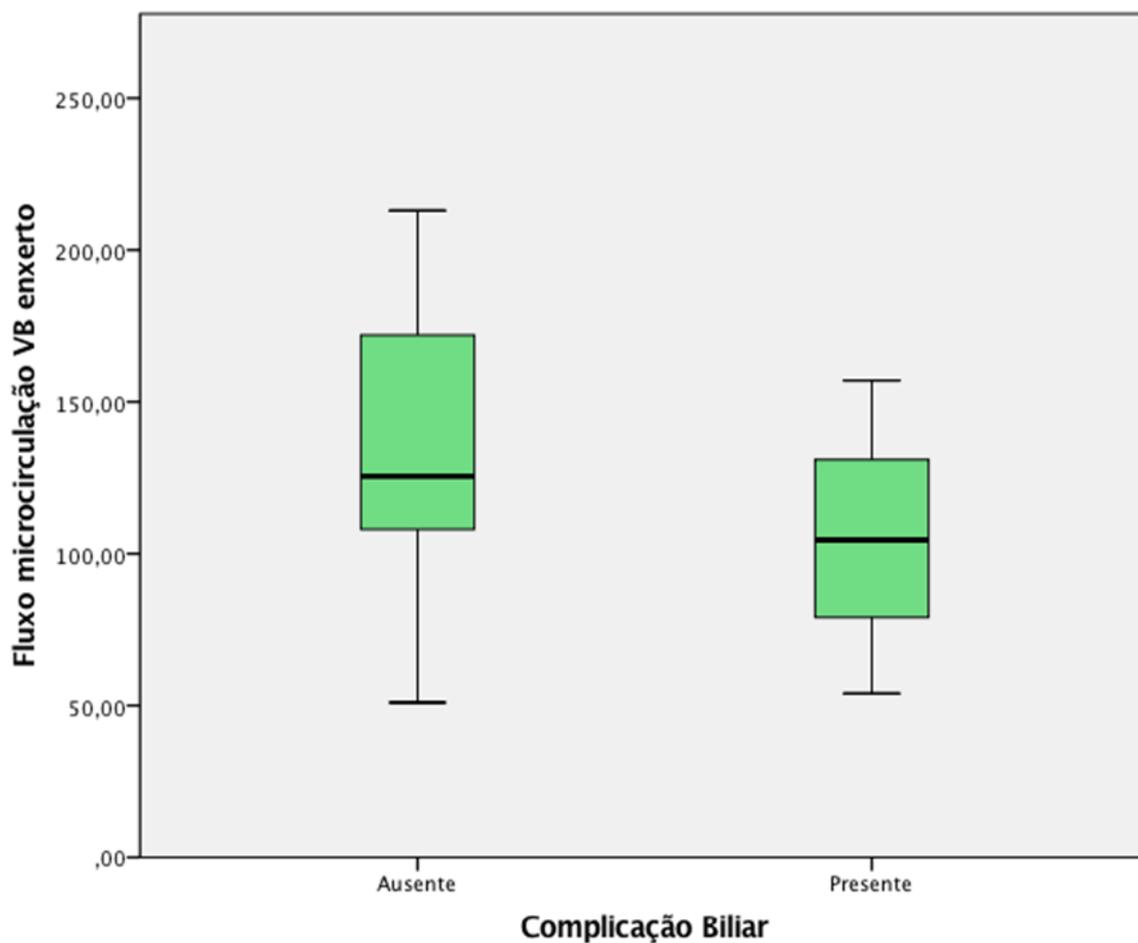
Figura 15 - Comparação do fluxo final da artéria hepática do enxerto entre pacientes que desenvolveram ou não complicações biliares



Nota: *Boxplot* com valores em mL/min.

Fonte: Desenvolvido pelo autor, 2023.

Figura 16 - Comparação dos valores finais de fluxo sanguíneo na microcirculação da extremidade distal da via biliar do enxerto em pacientes com e sem complicações biliares

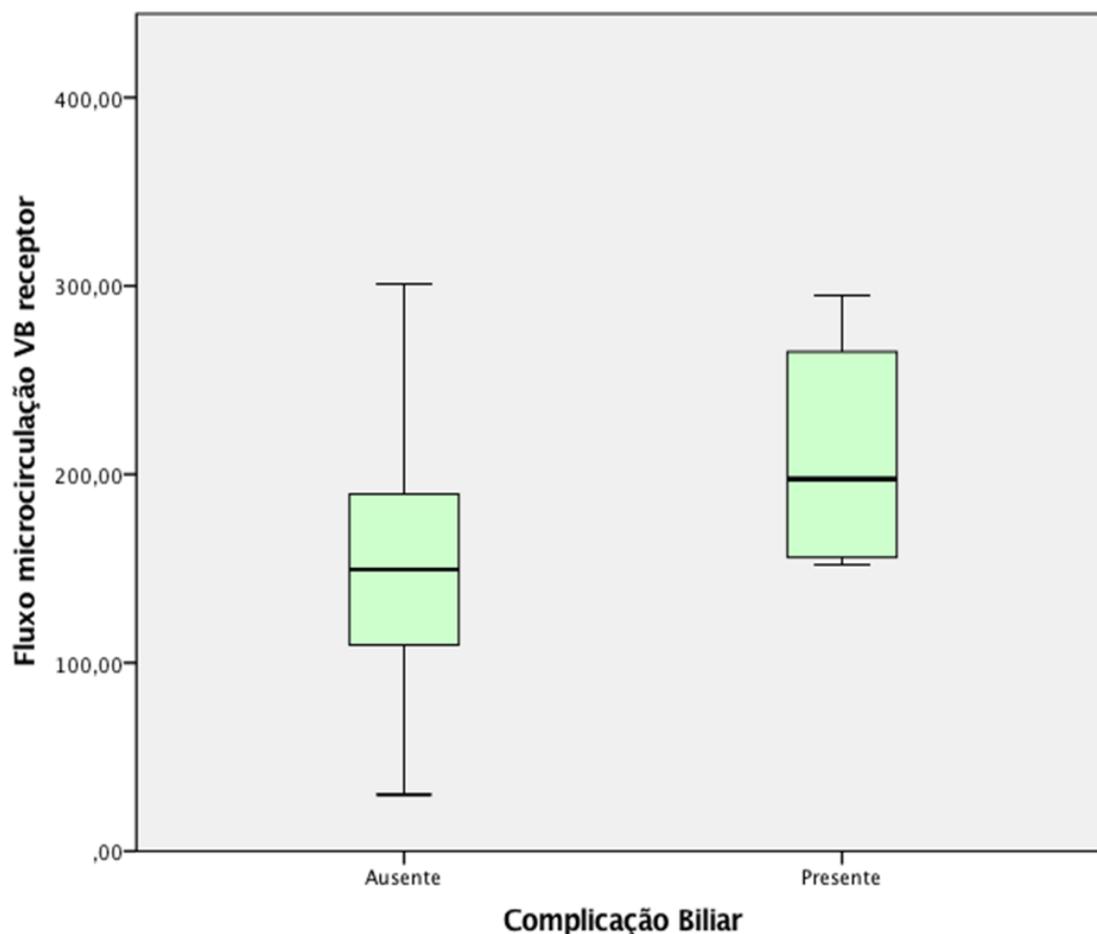


Nota: *Boxplot* mostrando valores em UA (unidades arbitrárias).

p-valor= 0,225 baseado no teste *T* independente com variâncias iguais assumidas

Fonte: Desenvolvido pelo autor, 2023.

Figura 17 - Comparação dos valores finais do fluxo sanguíneo na microcirculação da extremidade proximal da via biliar do receptor em pacientes com e sem complicações biliares



Nota: *Boxplot* comparando os valores em UA (unidades arbitrárias).

Fonte: Desenvolvido pelo autor, 2023.

6.6 CORRELAÇÕES ENTRE VARIÁVEIS

A tabela 11 exibe a correlação entre fluxo na artéria hepática do enxerto e o fluxo sanguíneo na microcirculação da via biliar do enxerto e do receptor. Foi observada uma correlação positiva significativa entre: a) o fluxo na artéria hepática sem o clampeamento da AGD e o fluxo na microcirculação da via biliar do receptor também sem o clampeamento da AGD ($\rho=0,454$, $p=0,015$); b) o fluxo na artéria hepática com a AGD clampeada e o fluxo na microcirculação da via

biliar do enxerto também com a AGD clampeada ($\rho=0,412$, $p=0,029$); c) fluxo da artéria hepática do enxerto com e sem o clampeamento da AGD ($\rho=0,942$, $p<0,0001$).

A tabela 12 mostra a correlações entre o fluxo na artéria hepática do enxerto com e sem o clampeamento da AGD e as variáveis de peso do enxerto, peso do explante, PE/PR, idade, peso e IMC do receptor. Não foi observada correlação significativa entre nenhuma dessas variáveis.

A tabela 13 apresenta correlações entre a idade e o fluxo sanguíneo na microcirculação da via biliar do enxerto e do receptor. Uma correlação negativa significativa foi observada entre a idade do receptor e o fluxo na microcirculação da via biliar do receptor com a AGD clampeada ($\rho=-0,467$, $p=0,012$).

A tabela 14 traz correlações entre o fluxo sanguíneo na microcirculação da via biliar do enxerto e do receptor e variáveis clínicas. Correlações positivas significativas foram encontradas entre: a) o fluxo na via biliar do enxerto com e sem o clampeamento da AGD ($r=0,691$, $p<0,0001$); b) o fluxo na via biliar do receptor com e sem o clampeamento da AGD ($r=0,711$, $p<0,0001$); c) entre o fluxo na via biliar do receptor sem clampeamento da AGD e peso do enxerto ($r=0,390$, $p=0,040$); d) entre o fluxo na via biliar do receptor com clampeamento da AGD e peso do enxerto ($r=0,385$, $p=0,043$).

Tabela 11 - Correlações entre fluxo na artéria hepática do enxerto e na microcirculação da via biliar

		Fluxo VB enxerto AGD não-clampeada	Fluxo VB enxerto AGD clampeada	Fluxo VB receptor AGD não- clampeada	Fluxo VB receptor AGD clampeada	Fluxo artéria AGD não- clampeada	Fluxo artéria AGD clampeada
Fluxo artéria AGD não- clampeada	Coeficiente ρ de Spearman	0,250	0,370	0,454	0,367	1,000	0,942
	p	0,199	0,053	0,015	0,055	.	0,000
Fluxo artéria AGD clampeada	Coeficiente ρ de Spearman	0,266	0,412	0,347	0,324	0,942	1,000
	p	0,172	0,029	0,071	0,093	0,000	.

Nota: AGD, artéria gastroduodenal; VB, via biliar

Fonte: Desenvolvido pelo autor, 2023.

Tabela 12 - Correlações entre fluxo na artéria hepática do enxerto e variáveis clínicas

		Peso enxerto	Peso explante	PE/PR	Peso receptor	IMC	Idade
Fluxo artéria AGD não- clampeada	Coeficiente ρ de Spearman	0,336	0,167	0,252	0,012	0,057	-0,231
	ρ	0,080	0,395	0,195	0,950	0,775	0,237
Fluxo artéria AGD clampeada	Coeficiente ρ de Spearman	0,327	0,267	0,246	0,001	0,038	-0,226
	ρ	0,089	0,170	0,207	0,996	0,847	0,247

Nota: AGD, artéria gastroduodenal; IMC, índice de massa corpórea; PE/PR, peso enxerto / peso receptor.

Fonte:Desenvolvido pelo autor, 2023.

Tabela 13 - Correlações entre idade e fluxo sanguíneo na microcirculação da via biliar

		Fluxo VB enxerto AGD não-clampeada	Fluxo VB enxerto AGD clampeada	Fluxo VB receptor AGD não-clampeada	Fluxo VB receptor AGD clampeada
Idade	Coeficiente ρ de Spearman	-0,073	-0,151	-0,312	-0,467
	p	0,710	0,443	0,105	0,012

Nota: AGD, artéria gastroduodenal; VB, via biliar

Fonte: Desenvolvido pelo autor, 2023.

Tabela 14 - Correlações entre fluxo sanguíneo na microcirculação da via biliar e variáveis clínicas

		Fluxo VB enxerto AGD não- clampeada	Fluxo VB enxerto AGD clampeada	Fluxo VB receptor AGD não- clampeada	Fluxo VB receptor AGD clampeada	Peso receptor	IMC	Peso enxerto	Peso explante	PE / PR
Fluxo VB enxerto AGD não- clampeada	Coeficiente r de Pearson	1	0,691	0,265	0,330	-0,041	0,033	-0,150	0,074	-0,063
	p		0,000	0,172	0,086	0,835	0,867	0,445	0,707	0,751
Fluxo VB enxerto AGD clampeada	Coeficiente r de Pearson	0,691	1	0,280	0,336	-0,173	-0,056	0,015	-0,224	0,151
	p	0,000		0,149	0,081	0,377	0,777	0,938	0,253	0,443
Fluxo VB receptor AGD não- clampeada	Coeficiente r de Pearson	0,265	0,280	1	0,711	0,058	-0,068	0,390	-0,327	0,248
	p	0,172	0,149		0,000	0,768	0,730	0,040	0,090	0,203
Fluxo VB receptor AGD clampeada	Coeficiente r de Pearson	0,330	0,336	0,711	1	-0,040	-0,080	0,385	-0,153	0,291
	p	0,086	0,081	0,000		0,842	0,685	0,043	0,436	0,132

Nota: AGD, artéria gastroduodenal; IMC, índice de massa corpórea; PE/PR, peso enxerto / peso receptor; VB, via biliar.

Fonte: Desenvolvido pelo autor, 2023.

DISCUSSÃO

7 DISCUSSÃO

A ligadura rotineira da AGD do receptor durante o transplante de fígado é atualmente uma questão de debate. Na história do transplante hepático, ela foi preconizada para aumentar o fluxo arterial no enxerto⁵⁸. Mais recentemente, alguns autores a recomendam por razões técnicas, como a obtenção de uma artéria hepática mais curta para anastomose e evitar redundância⁵⁹. Por outro lado, alguns autores evitam a ligadura da AGD devido à preocupação com a diminuição da vascularização da porção distal da árvore biliar do receptor e com possível pancreatite aguda pós-operatória⁶⁵⁻⁶⁷. Até o momento, não há evidências na literatura para apoiar qualquer uma dessas abordagens. O presente estudo fornece alguns dados que defendem a ligadura rotineira da AGD, pois, em nossa casuística, isso ampliou o fluxo sanguíneo na artéria hepática do enxerto, o que levou a um aumento do fluxo de sangue na microcirculação da extremidade distal da via biliar do enxerto, sem comprometer a vascularização da extremidade proximal da via biliar do receptor. Apesar desses efeitos benéficos, vale ressaltar que os cirurgiões em nosso estudo optaram pela ligadura definitiva da AGD em apenas 35,71% dos casos. Isso pode ser explicado pelo fato de o estudo ser prospectivo e, portanto, os resultados da ligadura do AGD não estavam bem estabelecidos durante sua execução. A maioria dos cirurgiões provavelmente baseou sua decisão nos valores do fluxo sanguíneo na artéria hepática do enxerto, optando por não ligar a AGD quando esse já estava acima de 100mL/min, o que geralmente é considerado um valor adequado para o fluxo arterial do enxerto⁵¹.

A contribuição da AGD do receptor para o fluxo arterial do enxerto é discutível na comunidade transplantadora. No entanto, existem algumas evidências da influência da AGD no fluxo sanguíneo da artéria hepática quando analisamos casos de síndrome não-oclusiva de hipoperfusão da artéria hepática causada pela AGD. Embora essa síndrome esteja muito mais relacionada à artéria esplênica, com apenas 12 casos ocasionados pela AGD relatados na literatura^{36,47,54-57}, a existência desse fenômeno mostra que a AGD pode influenciar o fluxo arterial para o enxerto e, portanto, sua ligadura pode modulá-

lo. Alguns centros, de fato, recomendam a ligadura rotineira da AGD para prevenir possível síndrome não-oclusiva de hipoperfusão da artéria hepática^{52,60}.

A vascularização da árvore biliar ainda não é totalmente compreendida. Em sua porção extra-hepática, ela é suprida pelo sistema capilar peribiliar, que normalmente se origina das artérias marginais de 3 horas (esquerda) e 9 horas (direita) que correm nas bordas laterais da via biliar extra-hepática. Esses vasos originam-se inferiormente de ramos ascendentes que emergem da APDSP, da artéria supraduodenal, da AGD e da artéria retroportal, e superiormente de ramos descendentes que derivam das artérias hepática direita, hepática esquerda e cística^{13,15,18}. Portanto, acredita-se tradicionalmente que os ductos biliares são totalmente nutridos pelo sistema arterial. Dados mais recentes, por outro lado, sugerem que o sistema capilar peribiliar também é formado por ramos da veia porta, que se acredita constituir as colaterais porto-portais observadas na obstrução portomesentérica e nos cavernomas portais¹³.

Um dos inconvenientes da ligadura da AGD seria o risco de se levar a pancreatite isquêmica pós-operatória, uma vez que a vascularização da cabeça pancreática seria diminuída. Entretanto, o pâncreas é uma víscera altamente vascularizada, recebendo nutrição arterial por meio de ramos tanto do tronco celíaco quanto da artéria mesentérica superior⁶⁸. A cabeça é suprida por ramos das artérias pancreaticoduodenais superiores e inferiores, provenientes do tronco celíaco e artéria mesentérica superiores, respectivamente, que se anastomosam formando uma ampla rede de vascularização⁶⁹. Já o colo, corpo e cauda o são pelo ramo esquerdo da artéria pancreática dorsal, conhecido como artéria pancreática transversa, ramos transversais diretos da artéria esplênica e artéria pancreática caudal, que é proveniente da artéria esplênica ou da artéria gastroepiplóica esquerda⁶⁸⁻⁷¹. A origem da artéria pancreática dorsal é variável, ocorrendo na maior parte das vezes, na artéria hepática comum, na artéria esplênica, no tronco celíaco ou na artéria mesentérica superior, embora existam casos mais raros como em uma AHD acessória aberrante, na artéria pancreaticoduodenal inferior ou mesmo na AGD^{68,72,73}. O ramo direito da artéria pancreática dorsal pode inclusive chegar até cabeça pancreática e anastomosar-se com as artérias pancreaticoduodenais⁷³, demonstrando assim uma complexa e rica rede de vascularização arterial do pâncreas, tornando improvável a

ocorrência de pancreatite de origem isquêmica com a ligadura da AGD. De fato, existem casos nos quais não se é possível realizar anastomose arterial na artéria comum do receptor, por má-qualidade dessa artéria, levando o cirurgião a seccionar proximalmente a artéria esplênica e realizar a anastomose utilizando a emergência do tronco celíaco ou mesmo a rodar o coto mais proximal da artéria esplênica para realizar a anastomose nesse local. Mesmo nesses casos, em que a AGD e a artéria esplênica foram ligadas, não se observa necessariamente a ocorrência de pancreatite. Isso mostra que a vascularização da cabeça pancreática pela arcada proveniente da artéria mesentérica superior e também do corpo pancreático pelo reenchimento distal da artéria esplênica pelos vasos breves ou ramos da artéria gastroepiplóica esquerda e gástrica posterior são suficientes para manter uma adequada vascularização do pâncreas⁶⁹⁻⁷².

Conforme explicado acima, o fato de o pâncreas ser um órgão altamente vascularizado pode explicar por que não houve nenhum caso de pancreatite pós-operatória em nosso estudo, apesar de que o tamanho reduzido da nossa casuística não nos permite determinar conclusões definitivas no tocante a esse assunto. A incidência de pancreatite aguda pós-transplante hepático varia de 1,5 a 8%⁷⁴⁻⁷⁶ e está relacionada a maior mortalidade, com uma taxa geral de até 10%⁷⁶. A apresentação precoce, até o 30º dia de pós-operatório, e formas graves com necrose pancreática são relacionadas a índices de óbito ainda maiores, variando entre 42 a 63%⁷⁴⁻⁷⁶. Fatores de riscos descritos incluem cirrose por hepatite B, retransplante, ampla dissecação e mobilização do pâncreas, reconstrução biliar com hepaticojejunostomia, tempo cirúrgico prolongado com hipotensão, utilização de conduto arterial, duração de bypass veno-venoso maior que 90 min, realização de CPRE no pós-operatório e uso de imunossupressores, especialmente azatioprina^{74,75,77}. Em que pese a importante mortalidade da pancreatite aguda no pós-operatório de transplante de fígado, não há evidência na literatura da ligadura da AGD como fator de risco.

Um dos primeiros estudos a utilizar o aparelho O2C para avaliar a microcirculação da via biliar foi o realizado por Slikek et al.⁶³, que teve como objetivo avaliar a contribuição da artéria hepática, AGD e veia porta para o fluxo sanguíneo microvascular no colédoco. Neste trabalho, as medidas foram realizadas em 15 pacientes submetidos à duodenopancreatectomia com

preservação do piloro. Como meio de tentar mimetizar a interrupção da vascularização da via biliar durante o transplante hepático, em que o ligamento hepatoduodenal é seccionado, a microvascularização do colédoco foi medida antes e após a transecção do colédoco e com clampeamento da veia porta e da artéria hepática. Em comparação com os valores basais, antes e depois da transecção do colédoco, o fluxo sanguíneo microvascular diminuiu para 62% e 60% após o clampeamento da veia porta, para 51% e 31% após o clampeamento da artéria hepática comum e 31% e 20% com ambos deles clampeados, respectivamente⁶³. Assim, os autores concluíram que a contribuição da veia porta para o fluxo sanguíneo microvascular no colédoco seria de 40%⁶³, o que vai ao encontro dos estudos anatômicos^{13,15,18} que sugerem a participação do sangue venoso portal na vascularização da via biliar. Não obstante, nota-se que o suprimento arterial ainda é o mais importante para a nutrição da árvore biliar.

Entretanto, em relação ao presente estudo, a principal contribuição do trabalho de Slieker et al.⁶³ foi mostrar a viabilidade da utilização do aparelho O2C para estimativa do fluxo sanguíneo na microcirculação da via biliar. Desse modo, foi possível utilizar uma metodologia similar em nosso estudo. É importante salientar, contudo, que realizamos modificações na sonda para melhor a adequar para a superfície da mucosa do ducto biliar. A sonda original era de maior tamanho, não sendo possível introduzi-la dentro do canal biliar. Assim, solicitamos à empresa responsável pela sua comercialização que produzisse uma sonda menor, especificamente para este trabalho. Acreditamos, portanto, que as medidas realizadas por Slieker et al.⁶³ foram obtidas com a sonda colocada sob a superfície externa do colédoco e não sob sua mucosa. A metodologia utilizada no presente estudo pode ser assim considerada uma evolução em relação à empregada por Slieker et al.⁶³.

Ademais, um ponto forte do presente estudo é que ele foi realmente realizado em casos reais de transplante hepático. Assim, foi possível analisar os cotos biliares tanto do enxerto quanto do receptor. No caso do estudo de Slieker et al.⁶³, procurou-se mimetizar a situação encontrada durante o transplante hepático por meio de um passo técnico realizado durante uma operação de duodenopancreatectomia. Desse modo, não eram pacientes com hepatopatia que normalmente são submetidos ao transplante hepático. Isso nos leva a

acreditar que, apesar de os resultados de Slieker et al.⁶³ apresentarem um valor anatômico, seu impacto no contexto do transplante hepático é mais limitado que no presente estudo.

Uma outra situação relativamente comum em pacientes cirróticos é a trombose não-tumoral da veia porta, que tem uma incidência intra-operatória de até 10,2%⁷⁸. Trata-se de uma condição potencialmente desafiadora, que no passado, até a década de 80, era considerada uma contra-indicação ao transplante⁷⁹. Atualmente, é raro que a trombose não-tumoral da veia porta inviabilize o transplante hepático, pois para melhor manejo dessa complicação, existem vários sistemas de classificação de sua extensão, o que permite desenvolver protocolos de tratamento. Uma das mais utilizadas é a classificação de Yerdel e colaboradores⁶¹, que divide a trombose em 4 graus de acometimento, auxiliando na determinação da técnica cirúrgica (figura 4). O grau I corresponde a uma trombose parcial no tronco da veia porta, que acomete menos de 50% da luz do vaso, com manutenção do fluxo hepatopetal⁸⁰. Já o grau II indica um comprometimento maior que 50% da perviedade do tronco da veia porta, enquanto os graus III e IV denotam a trombose total da parte proximal e distal da veia mesentérica superior, respectivamente⁸⁰. A aplicabilidade da classificação de Yerdel se mostra quando analisamos a sobrevida de pacientes com diferentes graus de trombose, pois pacientes com trombose completa do tronco de veia porta (graus II, III e IV) tendem a apresentar resultados piores que pacientes com trombose parcial^{81,82}. Além disso, o tipo de técnica cirúrgica empregada também influencia, com pacientes submetidos a anastomose término-terminal da veia porta apresentando maior sobrevida, quando comparados aos pacientes submetidos a reconstruções com condutos venosos⁸³. Outros estudos também apontam melhores resultados para casos com drenagem “fisiológica” do sangue portal para o enxerto (isto é, pacientes em que o sangue esplâncnico chega ao enxerto hepático), quando comparados a técnicas em que a vascularização do fígado se dá por meio do sangue sistêmico ou arterial⁸⁴.

Tendo em vista possíveis implicações da trombose de veia porta sobre a vascularização da via biliar, uma vez que existe uma certa contribuição de ramos venosos portais como discutido anteriormente^{13,15,18,63}, optamos por não incluir

casos com trombose graus II, III ou IV de Yerdel em nosso estudo. Porém, observamos que 5 pacientes (17,84%) apresentavam trombose de veia porta grau I. Julgamos pouco provável que isso tenha impactado nossos resultados, pois foi possível realização de trombectomia e anastomose primária portal término-terminal em todos esses casos. Sendo assim, o fluxo portal ainda estava mantido antes do transplante hepático e, quando realizamos as medidas, já havia sido feita trombectomia e já havia o estabelecimento de fluxo portal adequado para revascularização do órgão. Como debatido acima, tais pacientes comportam-se semelhantemente a pacientes sem trombose de veia porta. Ademais, como os testes estatísticos foram pareados, eventuais fatores de confusão atuariam nos dois braços da análise. Por fim, mesmo em casos de trombose portal complexa, em que de fato mudanças na vascularização da via biliar poderiam ocorrer, o fluxo venoso pelo plexo pericoledoceano aumenta em grande quantidade, levando inclusive à formação de cavernomas portais^{13,85}, mantendo-se assim a contribuição do fluxo portal para a vascularização da árvore biliar. De fato, o impacto exato da hipertensão portal sobre a vascularização da via biliar não é plenamente conhecido. Isso reforça uma das vantagens do presente estudo sobre o trabalho de Sliekler et al.⁶³, que é a avaliação de pacientes realmente submetidos a transplante hepático, incluindo assim suas características peculiares.

Por outro lado, diferentemente do trabalho de Sliekler et al.⁶³, não mensuramos o fluxo portal em nossa casuística. De um ponto de vista retrospectivo, reconhecemos que seria interessante esse dado para verificar se existe alguma correção entre o fluxo portal do enxerto e o fluxo na microcirculação da via biliar tanto do receptor quanto do enxerto. Entretanto, acreditamos que essa análise não contribuiria para o objetivo do presente estudo, visto que não poderíamos modular o fluxo portal do mesmo modo que fizemos com o arterial por meio do clampeamento da AGD. Além disso, não dispúnhamos de sonda de fluxômetro para acopamento na veia porta, que é de maior calibre que o utilizado na artéria hepática. Tal material tem um custo elevado, o qual infelizmente não estava incluso no orçamento do projeto deste trabalho.

Uma outra dificuldade que encontramos foi a obtenção de casos para inclusão no estudo. Isso ocorreu, em parte, devido à necessidade de se utilizar a artéria hepática própria do receptor para a anastomose arterial e à necessidade de se preservar a AGD do receptor. Em nosso grupo, grande parte dos cirurgiões tem o hábito de utilizar o *patch* da bifurcação da artéria hepática comum e AGD para obtenção de uma boca mais ampla para anastomose, sendo assim necessário ligar a AGD do receptor, o que tornava tais pacientes inelegíveis para inclusão em nosso estudo. Muitos cirurgiões também procuram deixar a artéria o menos redundante possível, selecionando assim outros locais para a anastomose arterial, como a origem da artéria hepática comum do receptor, próximo a sua emergência do tronco celíaco. A ocorrência de variações anatômicas arteriais no enxerto também contribui nesse sentido, pois em casos de AHE acessória ou substituta que era ramo da artéria gástrica esquerda, muitos cirurgiões preferem realizar a anastomose o mais próximo possível do tronco celíaco. Em casos de AHD acessória ou substituta proveniente da artéria mesentérica superior, nosso grupo opta geralmente pela anastomose do mesmo com a artéria esplênica ou AGD do doador durante a cirurgia de bancada⁸⁶. Quando a artéria esplênica é utilizada, não é incomum o cirurgião também selecionar um local mais próximo do tronco celíaco para a anastomose arterial no receptor. Por esses motivos, explica-se por que a maior parte dos pacientes de nossa casuística (92,85%) foram transplantados com enxertos sem variações anatômicas arteriais. Apenas 2 variações estiveram presentes, sendo uma delas de fácil manejo dentro do estudo (artéria hepática comum como ramo direto da aorta). No caso restante, no qual a AHE acessória era proveniente da artéria gástrica esquerda, foi possível a anastomose do tronco celíaco do enxerto com a artéria própria do receptor, e assim o caso pode ser incluído em nossa casuística. De fato, a incidência de variações anatômicas arteriais hepáticas na população geral é grande, variando de 20 a 50%⁸⁷⁻⁸⁹. Em nosso serviço, em um trabalho contemplando um período de estudo semelhante ao da presente casuística, observamos uma incidência de 29%⁹⁰. Esses dados mostram que as variações arteriais contribuíram por dificultar a inclusão de casos para este trabalho.

Outras situações bastante frequentes na rotina do nosso grupo também limitavam a seleção de novos casos, como pacientes com trombose complexa de veia porta e a necessidade de confecção de anastomose biliodigestiva. Ademais, receptores com MELD elevado e hepatite fulminante que se apresentavam com instabilidade hemodinâmica acentuada durante o intra-operatório também não foram incluídos, pois a microvascularização da via biliar poderia estar diminuída nessas ocasiões. Por fim, durante o período de setembro de abril a setembro de 2020, a unidade de transplante hepático do HC-FMUSP foi transferida para outro prédio do complexo hospitalar (Instituto do Coração - Incor) em virtude da pandemia de COVID-19^{91,92}. Sendo assim, não foi possível a inclusão de novos casos durante essa época, pois os aparelhos utilizados no estudo não estavam disponíveis.

Um achado interessante foi que o fluxo sanguíneo microvascular neste último não diminuiu com a ligadura do AGD, o que pode ser resultado do abundante suprimento sanguíneo da porção retropancreática do colédoco¹³. De fato, cerca de dois terços da nutrição arterial da árvore biliar supraduodenal vem dos ramos ascendentes e apenas um terço dos ramos descendentes^{13,15,18}. A interrupção do fluxo sanguíneo através do AGD, portanto, pode ser compensada por outras artérias provenientes da artéria mesentérica superior, como as artérias pancreaticoduodenais inferiores, que formam uma intrincada rede de anastomoses arteriais ao redor da cabeça do pâncreas^{13,93}. Outro fator contribuinte pode ser que a via biliar remanescente do receptor não esteja sujeita a isquemia na mesma intensidade como a árvore biliar do enxerto hepático.

Em relação às correlações entre o fluxo sanguíneo arterial e nas vias biliares, observamos alguns resultados interessantes. Primeiramente, houve uma correlação muito forte (coeficiente ρ de Spearman $> 0,9$) entre o fluxo na artéria hepática do enxerto com e sem o clameamento da AGD. Em segundo lugar, também obtivemos uma correlação forte (coeficiente r de Pearson entre 0,7 e 0,9) e moderada (coeficiente r de Pearson entre 0,5 e 0,7) entre os fluxos na microcirculação da via biliar do receptor com e sem o clameamento da AGD e na microcirculação da via biliar do enxerto com e sem o clameamento da AGD, respectivamente. Isso demonstra que a metodologia utilizada no presente estudo foi adequada, pois são resultados compatíveis com o esperado de um

ponto de vista lógico. Em terceiro lugar, houve uma correlação positiva entre fluxo na artéria hepática sem o clampeamento da AGD e o fluxo na microcirculação da via biliar do receptor também sem o clampeamento da AGD. Isso evidencia que existe uma relação entre o fluxo sanguíneo na via biliar do receptor e na circulação arterial abdominal. Em quarto lugar, quando a AGD foi clampeada, constatamos uma correlação positiva entre o fluxo na artéria hepática e aquela na microcirculação da via biliar do enxerto. Isso corrobora o principal resultado deste estudo, que é o aumento do fluxo na via biliar do enxerto com o clampeamento da AGD. Por outro lado, com a AGD não-clampeada, o fluxo na via biliar do enxerto era menor e, talvez por esse motivo, não obtivemos uma correlação nessa situação.

No tocante às correlações dos fluxos sanguíneos com as variáveis clínicas, também obtivemos resultados dignos de nota. O primeiro deles foi a correlação negativa entre a idade e o fluxo na via biliar do receptor quando a AGD foi clampeada ($p=0.012$). Isso pode estar associada a uma circulação arterial deficitária secundária ao processo de envelhecimento, fazendo com que a ligadura da AGD tenha maior impacto na vascularização da via biliar distal nativa de receptores idosos. Outro dado interessante foi que o peso do enxerto apresentou uma correlação positiva próxima da significância estatística com o fluxo na artéria hepática sem ($p=0,080$) e com ($p=0,089$) o clampeamento da AGD. O diâmetro da artéria hepática do enxerto infelizmente não foi mensurado durante a operação de *backtable*, não nos permitindo, portanto, estabelecer uma relação entre o fluxo arterial e o tamanho da artéria, embora essa relação possa ser entendida como positiva pela lógica, e enxertos de maior peso também tendem a ter diâmetros de vasos maiores^{94,95}. Por fim, obtivemos um resultado significativo correlacionando positivamente o peso do enxerto e o fluxo na via biliar do receptor com ($p=0,043$) e sem ($p=0,040$) o clampeamento da AGD. Embora não seja possível estabelecer ao certo a razão desse achado, especulamos que enxertos maiores possam ter levado o cirurgião a seccionar mais distalmente a via biliar do receptor, o que ocasionaria a medida do fluxo da microcirculação em uma região mais bem vascularizada.

A casuística do presente estudo apresenta alguns vieses de seleção de casos quando comparada aos dados de trabalhos com maiores casuísticas de

nosso serviço⁹⁶⁻⁹⁸. Observamos uma alta prevalência de pacientes do sexo masculino (71,42%), o que se reflete no etilismo como causa mais comum para hepatopatia neste estudo (46,42%). Também é notória a grande parcela de pacientes com situação especial (53,57%), o que explica por que a maior parte dos pacientes era Child B (57,14%) e por que a mediana de MELD-Na fisiológico relativamente baixa para transplante (mediana de 18), considerando que nosso centro se encontra na CNCDO-1 (Centro de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos-1) do Estado de São Paulo, uma região em que o MELD-Na para transplante é um dos mais altos do país^{99,100}. A razão para essa alta prevalência de receptores com situação especial pode ter sido nossa busca por selecionar casos com baixa probabilidade de intercorrências intra-operatórias. Isso também explica por que a maioria dos enxertos utilizados não tinha esteatose e a média de DRI foi de baixo risco¹⁰¹. Isso se refletiu em pouca utilização de hemoderivados no intra-operatório (mediana de 2 concentrados de hemácias e 0 bolsas de plasma fresco congelado) e um tempo de internação curto para o pós-operatório de transplante hepático (mediana de 10 dias)^{97,98} além de uma relativamente pequena incidência de complicações pós-operatórias graves (a partir de IIIb da classificação de Clavien-Dildo – n=9, isto é, 32,14%)⁶⁴. De fato, reoperações aconteceram por conta de intercorrências relacionadas à parede abdominal (n=2) e necessidade de revisão de hemostasia (n=3). Ademais, cerca de 5 pacientes utilizaram terapia renal substitutiva no pós-operatório, o que já os classifica como categoria IVa⁶⁴.

Por outro lado, outras variáveis relacionadas ao intra-operatório do transplante de fígado foram bastante semelhantes às aquelas encontradas em casuísticas do nosso serviço, como por exemplo, os tempos medianos de isquemia fria (429,6 min), quente (30 min) e total (462,3 min) e o tempo médio de arterialização (54,06 min)⁹⁷. É importante ressaltar que também não verificamos aumento na média do tempo cirúrgico (407,46 min), apesar dos passos adicionais envolvidos nas aferições do fluxo arterial e na via biliar, o que mostra que o tempo necessário para sua realização não impactou de modo significativo o tempo total do procedimento. De fato, a mediana de tempo de cirurgia em uma casuística de nosso grupo envolvendo cerca de 958

transplantes com doador falecido foi de 410 min (165-1075)⁹⁷, portanto bastante semelhante ao encontrado no presente estudo.

No tocante à técnica utilizada na anastomose arterial, observamos uma prevalência semelhante entre a técnica com sutura contínua e aquela com pontos separados. Embora não exista evidência na literatura qual seria a melhor delas, com alguns estudos apontando um menor índice de trombose com a técnica com pontos separados¹⁰², enquanto outros mostram resultados semelhantes entre as duas técnicas^{103,104}, não acreditamos que isso tenha influência em nossos resultados, uma vez que, como utilizamos testes estatísticos pareados, cada paciente funcionou como controle de si próprio, minimizando assim as diferentes peculiaridades de cada caso. Desse modo, apesar de nossa amostra ser heterogênea no tocante à etiologia de hepatopatia, escore de MELD-Na, qualidade de enxerto, peso do receptor, eventuais vieses atuaram de modo semelhante em cada braço da análise estatística, visto que os testes foram pareados. Isso também se aplica para a solução de preservação utilizada. A maior parte dos enxertos (24 casos) foram perfundidos com solução IGL-1® (do francês, “*Institut Georges Lopez-1*”, Instituto Geoges Lopez-1), que mimetiza o meio extracelular¹⁰⁵, tendo assim uma baixa viscosidade. Propriedade semelhante é encontrada na solução Custodiol®-HTK (histidina-triptofano-cetogluturato), que foi utilizada em 1 caso. Em 3 casos foi utilizada a solução SPS-1 (do inglês “*Static Preservation Solution*”, Solução de Preservação Estática – 1), de meio intra-celular e mais viscosa¹⁰⁵, o que poderia em teoria impactar a microcirculação capilar das vias biliares capilares, muito embora encontramos na literatura vários trabalhos mostrando equivalência de resultados entre enxertos hepáticos perfundidos com essas soluções^{106,107}. Não obstante plausível, novamente não acreditamos que isso tenha influenciado em nossos resultados, pois os testes estatísticos foram pareados.

Apesar das descobertas promissoras sobre o impacto da ligadura da AGD do receptor durante o transplante hepático com doador falecido, este estudo apresenta algumas limitações. O desenho deste estudo não permitiu determinar se os efeitos da ligadura da AGD são permanentes, uma vez que todas as medições foram realizadas no intra-operatório e não puderam ser repetidas. Além disso, mesmo que os efeitos persistam, seu impacto clínico permanece

obscuro. Embora um fluxo sanguíneo aumentado na artéria hepática e na extremidade distal da via biliar do enxerto resultasse teoricamente em uma incidência reduzida de CB, isso não pode ser comprovado por nossos dados. De fato, ao dividir os pacientes de acordo com a ocorrência de CB e comparar suas medidas, nenhum resultado significativo foi encontrado. Isso pode ser devido ao pequeno tamanho da amostra, pois apenas 4 pacientes desenvolveram estenose biliar durante o seguimento. Além disso, os grupos não foram controlados para outros fatores que podem ter enviesado essa análise, como a gravidade da doença hepática e as características do enxerto. No entanto, destacamos que o objetivo do estudo foi principalmente verificar o impacto da ligadura da AGD do receptor no fluxo sanguíneo da artéria hepática do enxerto e nas extremidades das vias biliares do enxerto e receptor. Portanto, cada paciente atuou como seu próprio controle e usamos testes pareados para avaliar os resultados. Apenas como investigação adicional, pretendemos avaliar uma possível relação entre a incidência de CB e tais valores. No entanto, o desenho do estudo não foi o mais adequado para este tipo de análise. As questões levantadas acima indicam a necessidade de mais estudos com amostras de pacientes maiores e controladas para investigar não apenas os efeitos a longo prazo da ligadura da AGD do receptor nos sistemas arterial e biliar do enxerto, mas também se isso levar à diminuição da incidência de CB no pós-operatório. Talvez se possa no futuro estabelecer um valor limite para o fluxo sanguíneo microvascular nas extremidades biliares do enxerto e do receptor, a partir do qual a incidência de CB tornar-se-ia muito baixa, de modo que seria possível ligar apenas seletivamente a AGD para se atingir esses valores.

Uma outra perspectiva seria a aplicação dos achados de nosso estudo em casos de transplante hepático em adultos com doador vivo. Essa modalidade de transplante apresenta notadamente maior incidência de CB em relação aos casos realizados com doador falecido de morte encefálica^{108,109}. A AGD do receptor não é manipulada usualmente durante o transplante intervivos, porém os possíveis efeitos benéficos de sua ligadura encontrados em nossos resultados fornecem substrato para novos estudos que investiguem os efeitos do aumento do fluxo arterial do enxerto sobre a perfusão da árvore biliar no contexto dessa modalidade de transplante.

CONCLUSÃO

8 CONCLUSÃO

Nas condições do presente estudo, os resultados obtidos permitiram concluir que a interrupção do fluxo sanguíneo pela AGD do receptor gerou um aumento no fluxo sanguíneo na artéria hepática do enxerto, resultando em um incremento de fluxo na microcirculação da extremidade distal da via biliar do enxerto. Por outro lado, o fluxo sanguíneo microvascular na extremidade proximal da via biliar do receptor manteve-se semelhante antes e após o clampeamento da AGD do receptor.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

1. Song ATW, et al. Liver transplantation: fifty years of experience. *World J Gastroenterol*. 2014;20(18):5363–74.
 2. Boeva I, Karagyozev PI, Tishkov I. Post-liver transplant biliary complications: Current knowledge and therapeutic advances. *World J Hepatol*. 2021;13(1):66–79.
 3. Sundaram V, et al. Posttransplant biliary complications in the pre- and post-model for end-stage liver disease era. *Liver Transplant*. 2011;17(4):428–35.
 4. Simoes P, Kesar V, Ahmad J. Spectrum of biliary complications following live donor liver transplantation. *World J Hepatol*. 2015;7(14):1856–65.
 5. Magro B, et al. Biliary complications after liver transplantation: current perspectives and future strategies. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2021;10(1):76–92.
 6. Gastaca M. Biliary complications after orthotopic liver transplantation: a review of incidence and risk factors. *Transplant Proc*. 2012;44(6):1545–9.
 7. Rao HB, et al. Biliary strictures complicating living donor liver transplantation: problems, novel insights and solutions. *World J Gastroenterol*. 2018;24(19):2061–72.
 8. Abouljoud MS, et al. Impact of aberrant arterial anatomy and location of anastomosis on technical outcomes after liver transplantation. *J Gastrointest Surg*. 2005;9(5):672–8.
 9. Foley DP, 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. *Ann Surg*. 2011;253(4):817–25.
 10. Forde JJ, Bhamidimarri KR. Management of biliary complications in liver transplant recipients. *Clin Liver Dis*. 2022;26(1):81–99.
 11. Vakili K, Pomfret EA. Biliary anatomy and embryology. *Surg Clin North Am*. 2008;88(6):1159–74, vii.
 12. Deltenre P, Valla DC. Ischemic cholangiopathy. *Semin Liver Dis*. 2008;28(3):235–46.
 13. Ramesh Babu CS, Sharma M. Biliary tract anatomy and its relationship with venous drainage. *J Clin Exp Hepatol*. 2014;4(Suppl 1):S18–26.
 14. Vellar ID. The blood supply of the biliary ductal system and its relevance to vasculobiliary injuries following cholecystectomy. *Aust N Z J Surg*.
-

-
- 1999;69(11):816–20.
15. Chen WJ, et al. Analysis of the arterial supply of the extrahepatic bile ducts and its clinical significance. *Clin Anat*. 1999;12(4):245–9.
 16. Strasberg SM, Helton WS. An analytical review of vasculobiliary injury in laparoscopic and open cholecystectomy. *HPB (Oxford)*. 2011;13(1):1–14.
 17. Stapleton GN, Hickman R, Terblanche J. Blood supply of the right and left hepatic ducts. *Br J Surg*. 1998;85(2):202–7.
 18. Vellar ID. Preliminary study of the anatomy of the venous drainage of the intrahepatic and extrahepatic bile ducts and its relevance to the practice of hepatobiliary surgery. *ANZ J Surg*. 2001;71(7):418–22.
 19. Bosch W, et al. Association of cytomegalovirus infection and disease with death and graft loss after liver transplant in high-risk recipients. *Am J Transplant*. 2011;11(10):2181–9.
 20. O’Grady JG, et al. Cytomegalovirus infection and donor/recipient HLA antigens: interdependent co-factors in pathogenesis of vanishing bile-duct syndrome after liver transplantation. *Lancet*. 1988;2(8606):302–5.
 21. Halme L, Hockerstedt K, Lautenschlager I. Cytomegalovirus infection and development of biliary complications after liver transplantation. *Transplantation*. 2003;75(11):1853–8.
 22. Feng S, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant*. 2006;6(4):783–90.
 23. Chan EY, et al. Ischemic cholangiopathy following liver transplantation from donation after cardiac death donors. *Liver Transplant*. 2008;14(5):604–10.
 24. Baccarani U, et al. Steatosis of the hepatic graft as a risk factor for post-transplant biliary complications. *Clin Transplant*. 2010;24(5):631–5.
 25. Nemes B, Gámán G, Doros A. Biliary complications after liver transplantation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9(4):447–66.
 26. Verdonk RC, et al. Biliary complications after liver transplantation: a review. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 2006;41(Suppl 243):89–101.
 27. Qian YB, et al. Risk factors for biliary complications after liver transplantation. *Arch Surg*. 2004;139(10):1101–5.
 28. Thethy S, et al. Management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant*. 2004;18(6):647–53.
 29. Pascher A, Neuhaus P. Biliary complications after deceased-donor orthotopic liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2006;13(6):487–96.
-

-
30. Castaldo ET, et al. Continuous versus interrupted suture for end-to-end biliary anastomosis during liver transplantation gives equal results. *Liver Transplant*. 2007;13(2):234–8.
 31. Jafari A, et al. An improved suture technique for perform biliary reconstruction in orthotopic liver transplantation. *Ann Transplant*. 2016;21:25–9.
 32. Amador A, et al. Cost/efficacy clinical trial about the use of T-tube in cadaveric donor liver transplant: preliminary results. *Transplant Proc*. 2005;37(2):1129–30.
 33. Jagannath S, Kalloo AN. Biliary complications after liver transplantation. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2002;5(2):101–12.
 34. Sharma S, Gurakar A, Jabbour N. Biliary strictures following liver transplantation: past, present and preventive strategies. *Liver Transplant*. 2008;14(6):759–69.
 35. Cutrin JC, et al. Reperfusion damage to the bile canaliculi in transplanted human liver. *Hepatology*. 1996;24(5):1053–7.
 36. Nüssler NC, et al. Diagnosis and treatment of arterial steal syndromes in liver transplant recipients. *Liver Transplant*. 2003;9(6):596–602.
 37. Roos FJM, et al. Biliary complications after liver transplantation; recent developments in etiology, diagnosis and endoscopic treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017;31(2):227–35.
 38. Jay CL, et al. Ischemic cholangiopathy after controlled donation after cardiac death liver transplantation: a meta-analysis. *Ann Surg*. 2011;253(2):259–64.
 39. Buis CI, et al. Nonanastomotic biliary strictures after liver transplantation, part 1: radiological features and risk factors for early vs. late presentation. *Liver Transplant*. 2007;13(5):708–18.
 40. Vera A, et al. Risk factors for recurrence of primary sclerosing cholangitis of liver allograft. *Lancet*. 2002;360(9349):1943–4.
 41. Wojcicki M, Milkiewicz P, Silva M. Biliary tract complications after liver transplantation: a review. *Dig Surg*. 2008;25(4):245–57.
 42. Clavien PA, et al. Sphincter of Oddi dysfunction after liver transplantation. *Dig Dis Sci*. 1995;40(1):73–4.
 43. Copelan A, et al. Etiology, diagnosis, and management of bilomas: a current update. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2015;18(4):236–43.
 44. Fortunato AC, et al. Hepatic artery thrombosis in liver transplantation in adult recipients using pediatric deceased donors. *Transplant Proc*.
-

-
- 2020;52(5):1332–5.
45. Geissler I, et al. Splenohepatic arterial steal syndrome in liver transplantation: clinical features and management. *Transpl Int.* 2002;15(2–3):139–41.
 46. Uflacker R, et al. Transcatheter splenic artery occlusion for treatment of splenic artery steal syndrome after orthotopic liver transplantation. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2002;25(4):300–6.
 47. Mogl MT, et al. Evolving experience with prevention and treatment of splenic artery syndrome after orthotopic liver transplantation. *Transpl Int.* 2010;23(8):831–41.
 48. De Carlis L, et al. Splenic artery steal syndrome after orthotopic liver transplantation: diagnosis and treatment. *Transplant Proc.* 1993;25(4):2594–6.
 49. Quintini C, al. “Splenic artery steal syndrome” is a misnomer: the cause is portal hyperperfusion, not arterial siphon. *Liver Transplant.* 2008;14(3):374–9.
 50. Demetris AJ, et al. Pathophysiologic observations and histopathologic recognition of the portal hyperperfusion or small-for-size syndrome. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(8):986–93.
 51. García-Criado A, et al. Significance of and contributing factors for a high resistive index on Doppler sonography of the hepatic artery immediately after surgery: prognostic implications for liver transplant recipients. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;181(3):831–8.
 52. Song JY, et al. New strategies for prevention and treatment of splenic artery steal syndrome after liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2014;20(41):15367–73.
 53. Zhang L, et al. The risk factors of splenic arterial steal syndrome after orthotopic liver transplantation. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2015;53(11):836–40.
 54. Nishida S, et al. Gastroduodenal artery steal syndrome during liver transplantation: intraoperative diagnosis with Doppler ultrasound and management. *Transpl Int.* 2005;18(3):350–3.
 55. Jiménez-Rodríguez RM, et al. Necrosis de injerto hepático por síndrome de robo de la arteria gastroduodenal. *Rev Esp Enferm Dig.* 2009;101(6):446–7.
 56. Vogl TJ, et al. Arterial steal syndrome in patients after liver transplantation: transarterial embolization of the splenic and gastroduodenal arteries. *Rofo.* 2001;173(10):908–13.
-

-
57. Langer R, et al. The splenic steal syndrome and the gastroduodenal steal syndrome in patients before and after liver transplantation. *Aktuelle Radiol.* 1992;2(2):55–8.
 58. Shaw Jr. BW, Iwatsuki S, Starzl TE. Alternative methods of arterialization of the hepatic graft. *Surg Gynecol Obstet.* 1984;159(5):490–3.
 59. Schroering JR, et al. Impact of variant donor hepatic arterial anatomy on clinical graft outcomes in liver transplantation. *Liver Transplant.* 2018;24(10):1481–4.
 60. Sevmis S, et al. Arterial steal syndrome after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc.* 2006;38(10):3651–5.
 61. Yerdel MA, et al. Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: risk factors, screening, management, and outcome. *Transplantation.* 2000;69(9):1873–81.
 62. Agarwal R, et al. Tissue oxygen saturation assessment of microvascular perfusion in adults with Fontan palliation and comparator groups using vascular optical spectrophotometry: a pilot study. *Physiol Meas.* 2019;40(6):06NT01.
 63. Slieker JC, et al. Significant contribution of the portal vein to blood flow through the common bile duct. *Ann Surg.* 2012;255(3):523–7.
 64. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205–13.
 65. Matta A, et al. Acute necrotising pancreatitis: a late and fatal complication of pancreaticoduodenal arterial embolisation. *BMJ Case Rep.* 2014;2014:bcr2014204197.
 66. Han SP, Galketiya K. Ischaemic pancreatitis and pseudocyst: a rare complication of embolization of gastroduodenal artery aneurysm. *ANZ J Surg.* 2018;88(3):E204–5.
 67. Chua WM, Venkatanarasimha N, Damodharan K. Acute ischemic pancreatitis: a rare complication of empirical gastroduodenal artery embolization. *Indian J Radiol Imaging.* 2017;27(3):338–41.
 68. Rousek M, et al. Vascular supply of postresection pancreatic remnant after pancreaticoduodenectomy: a cadaveric study. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(36):e35049.
 69. Bertelli E, et al. The arterial blood supply of the pancreas: a review. V. The dorsal pancreatic artery. An anatomic review and a radiologic study. *Surg Radiol Anat.* 1998;20(6):445–52.
 70. Covantev S, Mazuruc N, Belic O. The arterial supply of the distal part of the
-

-
- pancreas. *Surg Res Pract.* 2019;2019:5804047.
71. Tsutsumi M, et al. Morphological analysis of the branches of the dorsal pancreatic artery and their clinical significance. *Clin Anat.* 2014;27(4):645–52.
 72. Rousek M, et al. The dorsal pancreatic artery: a meta-analysis with clinical correlations. *Pancreatology.* 2022;22(2):325–32.
 73. Yamane M, et al. Surgical anatomy of the dorsal pancreatic artery: Considering embryonic development. *Pancreatology.* 2023;23(6):697–703.
 74. Krokos NV, et al. Acute pancreatitis after liver transplantation: incidence and contributing factors. *Transpl Int.* 1995;8(1):1–7.
 75. Russell TA, et al. Peritransplant pancreatitis: a marker of high mortality and graft failure in liver transplant patients. *Liver Transplant.* 2017;23(7):925–32.
 76. Hujova A, et al. Acute pancreatitis in patients after liver transplantation. *Ann Transplant.* 2022;27:e938114.
 77. Bhadauria D, et al. An analysis of epidemiology, etiology, and outcomes of acute pancreatitis in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2020;52(3):865–72.
 78. Ravaioli M, et al. Portal vein thrombosis and liver transplantation: evolution during 10 years of experience at the University of Bologna. *Ann Surg.* 2011;253(2):378–84.
 79. Shaw Jr BW, et al. Portal vein grafts in hepatic transplantation. *Surg Gynecol Obstet.* 1985;161(1):66–8.
 80. Lai Q, et al. From portal to splanchnic venous thrombosis: What surgeons should bear in mind. *World J Hepatol.* 2014;6(8):549–58.
 81. Qi X, et al. Association between portal vein thrombosis and survival of liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Gastrointest Liver Dis.* 2015;24(1):51–9.
 82. Zanetto A, et al. Mortality in liver transplant recipients with portal vein thrombosis - an updated meta-analysis. *Transpl Int.* 2018;31(12):1318–29.
 83. Pinelli D, et al. Liver transplantation in patients with portal vein thrombosis: revisiting outcomes according to surgical techniques. *J Clin Med.* 2023;12(7):2457.
 84. Bhangui P, et al. Novel classification of non-malignant portal vein thrombosis: a guide to surgical decision-making during liver transplantation. *J Hepatol.* 2019;71(5):1038–50.
-

-
85. Chawla Y, Agrawal S. Portal cavernoma cholangiopathy - history, definition and nomenclature. *J Clin Exp Hepatol*. 2014;4(Suppl 1):S15-7.
 86. Andraus W, et al. Artery reconstruction in liver transplantation: the best reconstruction of right hepatic artery variation. *Arq Bras Cir Dig*. 2013;26(1):62–5.
 87. Bertevello PL, Chaib E. Hepatic artery system variations correlated to split-liver surgery: anatomic study in cadavers. *Arq Gastroenterol*. 2002;39(2):81–5.
 88. Koops A, et al. Anatomic variations of the hepatic arteries in 604 selective celiac and superior mesenteric angiographies. *Surg Radiol Anat*. 2004;26(3):239–44.
 89. Sebben GA, et al. Variations of hepatic artery: anatomical study on cadavers. *Rev Col Bras Cir*. 2013;40(3):221–6.
 90. Dala Riva DF, et al. Relationship of anatomic variations and arterial reconstruction of the hepatic artery: prevalence and effect on orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc*. 2022;54(5):1313–5.
 91. Abdala E, et al. Enabling liver transplantation during the COVID-19 era: More than screening donors and recipients for SARS-CoV-2. *Clinics (Sao Paulo)*. 2020;75:e2377.
 92. Ono SK, et al. Technological innovation in outpatient assistance for chronic liver disease and liver transplant patients during the coronavirus disease outbreak: a method to minimize transmission. *Clinics (Sao Paulo)*. 2020;75:e1946.
 93. Rath AM, et al. Arterial vascularisation of the extrahepatic biliary tract. *Surg Radiol Anat*. 1993;15(2):105–11.
 94. Zeng DB, et al. Abnormal splenic artery diameter/hepatic artery diameter ratio in cirrhosis-induced portal hypertension. *World J Gastroenterol*. 2013;19(8):1292–8.
 95. Harada N, et al. Impact of hepatic artery size mismatch between donor and recipient on outcomes after living-donor liver transplantation using the right lobe. *Clin Transplant*. 2019;33(1):e13444.
 96. Lima MRD, et al. Feasibility of large liver grafts in adults. *Transplant Proc*. 2020;52(5):1329-1331
 97. Nacif LS, et al. Prognostic factors evaluation for liver transplant mismatching: a new way of selecting and allocating organs. *Transplant Proc*. 2022;54(5):1295–9.
 98. Nacif LS, et al. Clinical validation of a novel scoring system based on donor and recipient risk factors for predicting outcomes in liver transplantation.
-

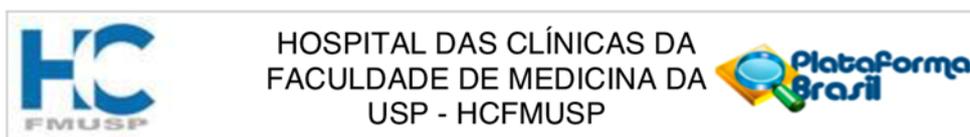
Ann Transplant. 2022;27:e936271.

99. Martino RB, et al. Stratifying mortality in a model for end-stage liver disease waiting list: a Brazilian single-center study. *Transplant Proc.* 2018;50(3):758-61.
 100. Martino RB, et al. Access to liver transplantation in different ABO-blood groups and “exceptions points” in a model for end-stage liver disease allocation system: a Brazilian single-center study. *Transplant Proc.* 2018;50(3):754-7.
 101. Avolio AW, et al. Donor risk index and organ patient index as predictors of graft survival after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2008;40(6):1899–902.
 102. Coelho GR, et al. Continuous versus interrupted suture for hepatic artery anastomosis in liver transplantation: differences in the incidence of hepatic artery thrombosis. *Transplant Proc.* 2008;40(10):3545–7.
 103. Tzeng YS, Hsieh CB, Chen SG. Continuous versus interrupted suture for hepatic artery reconstruction using a loupe in living-donor liver transplantation. *Ann Transplant.* 2011;16(4):12–5.
 104. Yilmaz S, et al. Techniques of hepatic arterial reconstruction in liver transplantation. *Langenbeck’s Arch Surg.* 2022;407(7):2607–18.
 105. Guibert EE, et al. Organ preservation: current concepts and new strategies for the next decade. *Transfus Med Hemother.* 2011;38(2):125–42.
 106. Feng L, et al. Histidine-tryptophan-ketoglutarate solution vs. University of Wisconsin solution for liver transplantation: a systematic review. *Liver Transplant.* 2007;13(8):1125–36.
 107. Szilágyi ÁL, et al. Compared efficacy of preservation solutions on the outcome of liver transplantation: meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2018;24(16):1812–24.
 108. Ogiso S, et al. Decreased long-term graft survival in persistent biliary complications after right-lobe living-donor liver transplantation. *Clin Transplant.* 2020;34(1):e13771.
 109. Liu H, Ashwat E, Humar A. Current status of living donor liver transplantation: impact, advantages, and challenges. *Curr Gastroenterol Rep.* 2023;25(10):225–31.
-

ANEXOS

ANEXOS

Anexo A – Aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo do fluxo sanguíneo arterial e coledociano durante o transplante de fígado.

Pesquisador: Rodrigo Bronze de Martino

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 59820116.2.0000.0068

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

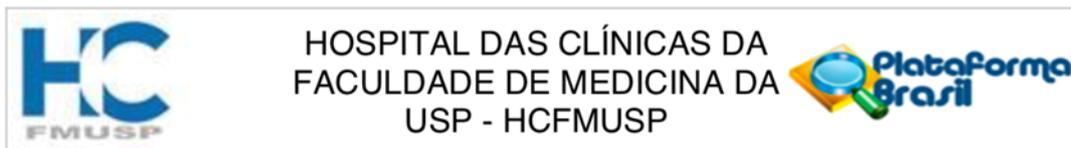
DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.857.954

Apresentação do Projeto:

O transplante de fígado é hoje o tratamento de escolha para o paciente portador de doença hepática terminal. A complicação biliar pós-transplante, a despeito dos esforços de melhoria na técnica operatória e preservação de órgãos, se mantém em taxas de 11 a 35%, e provoca significativa morbidade e mortalidade. O fígado é órgão com duplo afluxo de sangue, a artéria hepática e a veia porta, mas o epitélio biliar é suprido principalmente pelo fluxo arterial e é mais vulnerável do que o hepatócito à lesão de isquemia/reperfusão. Lesões isquêmicas da via biliar podem ocorrer no transplante de fígado marcadamente quando há trombose da artéria hepática, mas podem ocorrer ainda com estenose da artéria hepática ou mesmo com a artéria patente, devido à lesão de isquemia/reperfusão. A vascularização do canal biliar se faz por um plexo vascular com muitas pequenas artérias, principalmente pelas que correm ao longo do ducto colédoco à esquerda e à direita denominadas artérias de 3 e 9 horas respectivamente. O ponto mais superior do coto biliar distal e mais inferior do coto biliar do enxerto, provavelmente as regiões menos vascularizadas dos dois sistemas são exatamente as usadas para a confecção da anastomose biliar no transplante de fígado. Isso mostra a importância do fluxo sanguíneo do canal biliar e explica a alta incidência de problemas biliares no transplante de fígado. A chamada “síndrome do roubo de fluxo” pela artéria gastroduodenal tem sido reportada na literatura como

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 1.857.954

série ou relatos de casos em pacientes com enzimas hepáticas persistentemente elevadas, mau funcionamento do enxerto, colestase ou trombose de artéria hepática. Avaliar a repercussão da ligadura da artéria gastroduodenal do receptor durante o transplante de fígado, no fluxo sanguíneo da artéria hepática do enxerto, da via biliar do enxerto e do coto biliar do receptor é o objetivo desse estudo.

No estudo, quando decidido por realizar a anastomose à jusante da artéria gastroduodenal, será realizada a medida do fluxo sanguíneo da artéria hepática do enxerto com e sem o pinçamento da artéria gastroduodenal. A medida do fluxo arterial será realizada com auxílio do dispositivo Medtronic Medi-Stim AS Inc, que já é utilizado na rotina clínica do serviço. Após medida do fluxo sanguíneo arterial será realizada medida do fluxo sanguíneo no canal biliar do enxerto e no coto biliar distal do receptor antes da confecção da anastomose biliar com e sem o pinçamento da artéria gastroduodenal, da mesma maneira que fora descrito para estudo do fluxo da artéria hepática. Serão avaliados 10 participantes.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a repercussão da ligadura da artéria gastroduodenal do receptor durante o transplante de fígado, no fluxo sanguíneo da artéria hepática do enxerto, da via biliar do enxerto e do coto biliar do receptor.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos para os participantes são baixos e incluem um aumento pequeno no tempo de transplante. Poderá haver, eventualmente, benefícios se a artéria gastroduodenal melhorar o fluxo arterial do enxerto.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

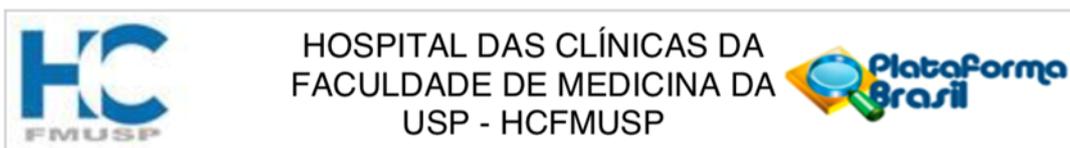
Pesquisa descritiva sobre técnica cirúrgica que pode ser muito útil para diminuir as complicações biliares após o transplante hepático. Os métodos estão adequados. O risco para os participantes que serão submetidos ao transplante hepático será pouco alterado, em relação àqueles que não tiverem o fluxo sanguíneo medido.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os pesquisadores apresentam:

Cadastro na CAPPesq- adequado; folha de rosto; preenchida e assinada de acordo com o estipulado; termos de consentimento livre e esclarecido (TCLE) bem elaborado e de fácil entendimento.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 1.857.954

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pesquisa descritiva sobre técnica cirúrgica que pode ser muito útil para diminuir as complicações biliares após o transplante hepático. Os métodos estão adequados. O risco para os participantes submetidos ao transplante hepático será pouco alterado. O protocolo está de acordo com as normas de ética em pesquisa vigentes no país e não há impedimentos éticos para a sua aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_773371.pdf	12/09/2016 12:02:29		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	caonbronze.pdf	12/09/2016 12:01:04	Rodrigo Bronze de Martino	Aceito
Folha de Rosto	frbronze.pdf	12/09/2016 11:58:39	Rodrigo Bronze de Martino	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLECAPPESQBRONZECor.doc	05/09/2016 15:10:17	Rodrigo Bronze de Martino	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoRodrigoBronzeATUALIZADO.docx	10/08/2016 15:09:56	Rodrigo Bronze de Martino	Aceito

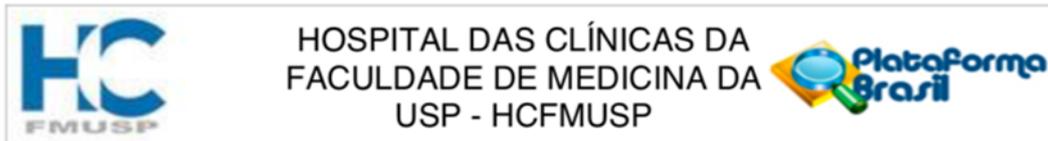
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 1.857.954

SAO PAULO, 09 de Dezembro de 2016

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M F
- DATA NASCIMENTO:/...../.....
- ENDEREÇO Nº APTO:
- BAIRRO: CIDADE:
- CEP: TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
- NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M F
- DATA NASCIMENTO:/...../.....
- ENDEREÇO: Nº APTO:
- BAIRRO: CIDADE:
- CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **Estudo do fluxo sanguíneo arterial e coledociano durante o transplante de fígado.**

PESQUISADOR : Rodrigo Bronze de Martino

CARGO/FUNÇÃO: Médico assistente

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 90866

UNIDADE DO HCFMUSP: Disciplina de Transplante e Cirurgia do Fígado

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO RISCO MAIOR

3. DURAÇÃO DA PESQUISA : 19 meses

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável

Rubrica do pesquisador

O transplante de fígado é hoje o tratamento de escolha para o paciente portador de doença hepática terminal. A complicação biliar pós transplante, a despeito dos esforços de melhoria na técnica operatória e preservação de órgãos, se mantém em taxas de 11 a 35%. Uma das razões para isso é a falta de suporte de sangue no canal biliar após o transplante de fígado.

Um dos fatores que podem interferir na vascularização arterial do novo fígado e o chamado roubo de fluxo pela artéria gastroduodenal. A ideia de é de que a ligadura da artéria gastroduodenal possa melhorar o fluxo sanguíneo do fígado e do canal biliar melhorando a função do fígado e diminuindo a complicação biliar. No entanto, não há evidência da melhora do fluxo da artéria hepática do enxerto na ligadura sistemática da artéria gastroduodenal no transplante de fígado e também não se tem evidência da repercussão dessa ligadura no fluxo sanguíneo do coto biliar distal do receptor, com o qual será confeccionada a anastomose biliar.

O objetivo deste estudo é avaliar a repercussão da ligadura da artéria gastroduodenal do receptor durante o transplante de fígado, no fluxo sanguíneo da artéria hepática do enxerto, da via biliar do enxerto e do coto biliar do receptor.

No estudo, será realizada a medida do fluxo sanguíneo da artéria hepática do enxerto com e sem o pinçamento da artéria gastroduodenal. A medida do fluxo arterial será realizada com auxílio de dispositivo que já é utilizado na rotina clínica do serviço. Trata-se de dispositivo que mede o fluxo sanguíneo por tempo de trânsito de volume de sangue através de utilização direta de uma sonda ergonômica e maleável que é acoplada a artéria de forma a abraçá-la. Para tanto há necessidade de acoplar a sonda de tamanho adequado de acordo com o calibre do vaso sanguíneo a ser estudado.

Após medida do fluxo sanguíneo arterial será realizada medida do fluxo sanguíneo no canal biliar do enxerto e no coto biliar distal do receptor antes da confecção da anastomose biliar com e sem o pinçamento da artéria gastroduodenal, da mesma maneira que fora descrito para estudo do fluxo da artéria hepática.

Os resultados desse estudo podem contribuir na redução significativa das complicações biliares no transplante de fígado, além de trazer evidências para a remodelação de fluxos arteriais de acordo com as manobras cirúrgicas decididas.

Essas informações serão fornecidas com a sua participação voluntária neste estudo. Consiste em concordar com as medidas de fluxo sanguíneo da artéria hepática e do canal biliar com e sem o pinçamento da artéria gastroduodenal durante o seu transplante do fígado. É provável que o tempo cirúrgico durante o seu transplante aumente em alguns minutos, tempo necessário para realizar as medidas descritas. Caso as medidas do fluxo sanguíneo mostrem evidente melhora com a ligadura da artéria gastroduodenal, isso será realizado, possivelmente trazendo benefício para o seu transplante.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável

Rubrica do pesquisador

Nenhum exame ou procedimento adicional será necessário durante o período do estudo ou no ato cirúrgico, ou mesmo no pós-operatório.

Os resultados das informações coletadas durante o estudo, não tem influência na antecipação ou retardo, na espera pelo órgão.

Existe um possível benefício para o participante, uma vez que a ligadura da a. gastroduodenal pode melhorar o fluxo arterial do enxerto, mas esse é o objeto do estudo e não há como prever esse evento.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Rodrigo Bronze de Martino, que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, Cerqueira César, São Paulo e nos telefone(s) 2661-3323 e 2661-3324.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 2661-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente;

Você também tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

Compromisso do pesquisador de utilizar os dados coletados somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "**Estudo do fluxo sanguíneo arterial e coledociano durante o transplante de fígado**".

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável

Rubrica do pesquisador
