

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas

COMPLICAÇÕES VASCULARES PÓS-TRANSPLANTE
HEPÁTICO PEDIÁTRICO: INCIDÊNCIA E FATORES DE RISCO

MARIANA SEIDL GOMES ORLANDINI

Orientador: Maria Lúcia Zanotelli

Dissertação de Mestrado

2010

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas

COMPLICAÇÕES VASCULARES PÓS-TRANSPLANTE
HEPÁTICO PEDIÁTRICO: INCIDÊNCIA E FATORES DE RISCO

MARIANA SEIDL GOMES ORLANDINI

Orientador: Maria Lúcia Zanotelli

Dissertação de Mestrado

2010

FICHA CATALOGRÁFICA

O71c Orlandini, Mariana Seidl Gomes

Complicações vasculares pós-transplante hepático pediátrico :
incidência e fatores de risco / Mariana Seidl Gomes Orlandini ; orient.
Maria Lúcia Zanotelli. – 2010.

76 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do
Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina:
Ciências Cirúrgicas. Porto Alegre, BR-RS, 2010.

1. Transplante de fígado 2. Criança 3. Complicações pós-operatórias
4. Fatores de risco 5. Doenças vasculares I. Zanotelli, Maria Lúcia II.

Título.

NLM: WI 770

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

Dedico esta dissertação aos homens da minha vida, meu marido, Leandro, que esteve incondicionalmente ao meu lado, clareando os meus pensamentos e mostrando o jeito mais prático e efetivo de resolver os problemas, me encorajando a alcançar patamares mais altos, porém sempre colocando nossa família em primeiro lugar e ao meu filho, Miguel, que mudou o sentido da minha vida, é minha inspiração, talvez dedique a ele como um pedido de desculpas pelas horas de ausência, porém espero conseguir transmitir o valor do conhecimento, o valor do esforço para chegar ao objetivo desejado. AMO MUITO VOCÊS.

Agradecimentos

Aos meus pais que com amor me estimularam a dar este grande passo, valorizando meu potencial. Obrigada por serem meus pais e por serem profissionais corretos, competentes e apaixonados pela Medicina, fonte de inspiração, apoio e ensino diário. Obrigada por terem me transmitido o valor do conhecimento e do esforço para chegar ao objetivo desejado. Obrigada pelo apoio como avós, sem o qual eu não teria chegado até aqui.

À minha sogra, Itacir, que em muitos momentos me incentivou, estando disponível sem escolher data ou hora ocupando com carinho e dedicação o papel de avó, obrigada por tornar factível a realização deste trabalho.

À Dra Maria Lúcia, minha orientadora nesta dissertação, que desde o início acreditou que eu seria capaz, agradeço por todo empenho, sabedoria e compreensão, pelos ensinamentos e dicas de pesquisa e pelas horas de leituras gastas no meu trabalho. Suas sugestões nunca soaram arrogância de quem detém o título de Doutor, foram sempre úteis, bem-vindas e acabaram por constituir-se neste trabalho. Incentivou-me a tornar prazerosa a tarefa de estudar este assunto e escrever esta dissertação, me encorajando nas horas difíceis.

À Flávia, que me ajudou a tornar o projeto uma realidade, me mostrando caminhos no mundo até então por mim desconhecido – HCPA, tornando-se uma amiga com objetivos de vida e profissionais em comum.

Aos coordenadores do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Prof. Dr. Cleber Kruehl e Prof. Dr. José Carlos de Fraga, pela oportunidade de crescimento, aprendizado, realização profissional e pessoal e

pela confiança em mim depositada.

Ao estatístico Prof. Dr. Mário Wagner pela competência, discussões, busca de resultados, ensinamentos e empenho incansável no intuito de chegar à excelência.

Aos meus irmãos Fabiana e Marcelo e aos meus amigos que se fizeram presentes, que se preocuparam, que foram solidários, que torceram por mim me dando força e valorizando meu potencial.

As minhas funcionárias Ana Paula e Suzimara que diariamente acompanharam meu empenho e de várias formas ajudaram para que este trabalho fosse concluído.

Sumário

Dedicatória.....	4
Agradecimentos.....	5
Lista de Abreviaturas e Siglas.....	8
Lista de Figuras.....	9
Lista de Tabelas.....	10
Resumo da Dissertação.....	11
Abstract.....	12
1. Introdução.....	13
2. Revisão da Literatura	
2.1. Artéria Hepática.....	17
2.2. Veia Porta e Veia Cava Inferior e Veias Hepáticas.....	18
2.3. Diagnóstico.....	19
2.4. Tratamento	
2.4.1. Observação.....	19
2.4.2. Revascularização.....	19
2.4.3. Retransplante.....	20
3. Referências Bibliográficas.....	21
4. Objetivos.....	24
5. Artigo Original em Português	25
6. Artigo Original em Inglês.....	50
7. Anexos.....	75

Lista de Abreviaturas e Siglas

- AH – Artéria Hepática
- DP – Desvio padrão
- USD – Ultrassonografia com doppler
- HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre
- HR – *Hazard Ratio*
- IC – Intervalo de confiança
- MELD – *Model for end-stage liver disease*
- OLT – transplante ortotópico de fígado
- PELD – *Pediatric end-stage liver disease*
- TAH – trombose artéria hepática
- TBC – tuberculose
- TVP – trombose de veia porta
- TX – Transplante
- VP – Veia Porta

Lista de Figuras

- Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier representando a ocorrência de eventos de complicação vascular nos pacientes submetidos a transplante ortotópico de fígado.....42
- Figura 2: Gráfico de Kaplan-Meier representando a ocorrência de eventos de complicação vascular nos pacientes submetidos a transplante ortotópico de fígado comparando os grupos com tamanho de veia porta (VP) maior e menor que 3 mm.....45
- Figura 3: Gráfico de Kaplan-Meier representando a sobrevida dos pacientes submetidos a transplante ortotópico de fígado comparando indivíduos com e sem complicações vasculares (CV).....47

Lista de Tabelas

Tabela 1: Características gerais dos pacientes submetidos a transplante ortotópico de fígado.....	40
Tabela 2: Características gerais dos pacientes submetidos a transplante ortotópico de fígado que apresentaram complicações vasculares.....	41
Tabela 3: Tratamento de 18 pacientes com complicação vascular pós-operatório de transplante ortotópico de fígado.....	43
Tabela 4: Associação entre fatores selecionados e a ocorrência de complicações vasculares em pacientes submetidos a transplante ortotópico de fígado: análise univariada.....	44
Tabela 5: Fatores de risco para ocorrência de complicações vasculares em pacientes submetidos a transplante ortotópico de fígado: análise de regressão multivariável – modelo de Cox.....	46

Resumo

Diferentemente do que ocorre em adultos, fatores que influenciam a sobrevida do enxerto e da criança transplantada são menos conhecidos. A incidência e fatores de risco para complicação vascular foram estudados em 99 pacientes menores de 18 anos com hepatopatia crônica submetidos a transplante hepático de doador falecido, de março de 1995 a novembro de 2009, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre / Rio Grande do Sul, Brasil. As variáveis analisadas incluem idade, gênero e peso do doador e receptor, indicação do transplante, escores de gravidade (PELD/MELD), aspectos cirúrgicos, complicações vasculares pós-operatórias e sobrevida.

Complicação vascular ocorreu em 19,1%, sendo que a complicação arterial é mais freqüente, ocorre mais precoce e está associada a taxas elevadas de perda do enxerto e óbito do paciente. Alguns fatores de risco foram estatisticamente significativos, dentre eles: veia porta com diâmetro ≤ 3 mm, razão peso doador/peso receptor, tempo de isquemia prolongado e uso de enxerto na anastomose arterial.

A escolha do tratamento depende do momento do diagnóstico, entretanto neste estudo, a revisão da anastomose, trombectomia cirúrgica e retransplante tiveram resultado inferior ao tratamento percutâneo. Redução dos fatores de risco e detecção precoce da complicação vascular são importantes para o sucesso do transplante.

Abstract

Unlike in adults, risk factors influencing graft and patient survival after liver transplantation in children have not been clearly established. The incidence of and possible risk factors for vascular complications were studied in 99 under-18 patients with chronic liver disease who underwent deceased donor orthotopic liver transplantation between March 1995 and November 2009 at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil. The variables analyzed included donor and recipient age, gender, and weight; indication for transplant; relevant severity scores (PELD/MELD); surgical aspects; postoperative vascular complications; and survival.

Vascular complications occurred in 19 patients. Arterial events were most common, occurred earlier in the postoperative period, and were associated with high graft loss and mortality rates. On multivariate analysis, the following risk factors were identified: portal vein diameter ≤ 3 mm, donor-to-recipient body weight ratio, prolonged ischemic time, and use of arterial conduits for reconstruction at the site of anastomosis.

The choice of treatment depends on the timing of diagnosis; however, in this sample, revision of anastomoses and surgical correction produced outcomes inferior to those obtained with percutaneous angioplasty. Reduction of risk factors and early detection of vascular complications are key to successful transplantation.

1. Introdução

Transplante de fígado é uma modalidade terapêutica universalmente aceita como tratamento definitivo para hepatopatias de curso progressivo, não passíveis de tratamento clínico. Foi realizado pela primeira vez em 1963 por Starzl et al.¹ em uma criança de 3 anos de idade, portadora de atresia de vias biliares. No entanto, a primeira sobrevida prolongada só foi relatada em 1968 por Starzl et al.² em crianças de 1 e 5 anos portadoras de carcinoma hepatocelular. No Brasil, o primeiro transplante de fígado, com êxito, foi realizado em 1985 no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo³.

A partir deste feito, inúmeras modificações táticas e técnicas foram introduzidas, melhores resultados foram sendo obtidos e, em decorrência disso, criação de inúmeros centros de transplante hepático em todo mundo.

Os resultados obtidos nas últimas décadas têm melhorado o prognóstico das enfermidades que cursam com dano irreversível e enfermidades hepáticas terminais nas crianças⁴. Na maioria dos centros sustenta-se sobrevida em 1 ano > 90% em pacientes eletivos e >70% em insuficiência hepática aguda. A sobrevida em longo prazo, de 10 a 15 anos, é maior que 80%⁵.

As doenças hepáticas pediátricas, apesar de pouco freqüentes, são responsáveis por significativa parcela de óbitos ocorridos nos lactentes e nos pré-escolares⁶. O reconhecimento da natureza ímpar destas doenças impulsionou o rápido crescimento da hepatologia pediátrica nos últimos anos⁷.

As hepatopatias pediátricas podem ser classificadas conforme o tipo de comprometimento do fígado:

- 1) Doença hepática primária com progressão para insuficiência do órgão;

- 2) Doença hepática primária estável com considerável morbidade ou com mortalidade conhecida;
- 3) Insuficiência hepática aguda;
- 4) Doença sistêmica com comprometimento hepático;
- 5) Tumor hepático maligno;
- 6) Erro inato do metabolismo hepático sem repercussão no fígado, mas que compromete outros órgãos;

O principal objetivo da realização do transplante é proporcionar a manutenção da vida, mas, também, buscar melhoria da qualidade de vida, reabilitação dos pacientes e, especificamente nas crianças, permitir um desenvolvimento adequado⁸

A atresia de vias biliares é a indicação mais freqüente de transplante hepático nas crianças representando mais de 50% dos casos, seguida de erros inatos do metabolismo, necrose hepática aguda e doenças colestáticas auto-imunes.

Contra-indicações para o transplante de fígado são restritas à sepse não controlada, dano neurológico severo irreversível, falência múltipla de órgão não corrigível por transplante combinado e doença maligna extra-hepática⁹. Não há limitações em relação ao peso ou à idade do receptor, uma vez que os resultados após transplantes em pacientes abaixo de um ano e com menos de 10 quilos de peso têm melhorado consideravelmente.

À medida que os resultados se tornaram melhores, as indicações do transplante tornaram-se mais precoces e amplas e novas modalidades técnicas foram introduzidas. A dificuldade na captação de órgãos atinge todos os tipos de transplantes. Em se tratando de doador falecido, o transplante hepático

pediátrico, especificamente, apresenta maior obstáculo devido à freqüente desproporção entre o tamanho do órgão do doador e do receptor. A consequência disto é longa permanência em lista de espera, acarretando alta mortalidade peri-operatória.

Bismuth e Houssin¹⁰ realizaram em 1984 o primeiro transplante hepático parcial, no qual o fígado de um doador adulto foi reduzido *ex situ* (fora do campo cirúrgico) e implantado em uma criança. Desde então, as técnicas de segmentação do enxerto têm evoluído gradativamente até tornarem-se, atualmente, habituais nos centros de transplantes pediátricos. A bipartição hepática (*split liver*) foi consequência direta desta evolução, tendo sido realizada pela primeira vez em 1989 por Pichlmayr, consistindo na divisão anatômica do fígado de um doador falecido em dois enxertos viáveis, em geral, implantados em um adulto e uma criança. Desta forma, permite aumentar o número de transplantes com o mesmo número de doadores¹¹.

O transplante intervivos usa uma estratégia similar ao enxerto segmentado do fígado¹². Embora tenha sido realizada pela primeira vez em 1988 por Raia, foi Strong, em 1990, que obteve o primeiro sucesso com esta modalidade técnica¹³ a qual atualmente é considerada como a melhor alternativa frente à escassez de órgãos. Além disto, este é o único procedimento eticamente aceitável em países onde a doação de órgãos oriundos de pacientes em morte cerebral não é socialmente aceita¹⁴. Enquanto o transplante hepático intervivos tem produzido resultados encorajadores, com índice de sobrevida em cinco anos ultrapassando os 80%, o índice de rejeição após esta modalidade de transplante ainda não difere do índice de rejeição após transplante hepático de doador em morte cerebral¹⁵⁻¹⁷.

Diferentemente do que ocorre em adultos, os fatores de risco que influenciam a sobrevida do enxerto e da criança transplantada são menos conhecidos.

O sucesso do transplante hepático está diretamente relacionado a uma nutrição sanguínea adequada do enxerto assim como a drenagem venosa. A complicação vascular tem grande impacto na morbidade e na mortalidade do transplante ortotópico de fígado, sendo a principal causa de falência do enxerto¹⁸. A alteração na vascularização do enxerto pode causar perda precoce do enxerto assim como disfunção em longo prazo¹⁹. Embora sangramento, estenose e trombose possam ocorrer em qualquer anastomose vascular, trombose da artéria hepática (TAH) e trombose de veia porta (TVP) são as mais comuns¹⁹⁻²⁰. A sobrevida global do enxerto, 1 ano após THA, é aproximadamente 50%, enquanto que a taxa de sobrevida após outras complicações vasculares é de 86%²¹.

A incidência e os fatores associados com complicações vasculares após o transplante hepático pediátrico e a sobrevida de pacientes e de enxerto serão analisados neste estudo.

2. Revisão da Literatura

O fígado tem um sistema duplo complexo de irrigação sanguínea através da artéria hepática e veia porta, com drenagem venosa através das veias hepáticas. Por isso, a reconstrução vascular tem papel importante no transplante hepático. A presença de anomalias e complicações vasculares têm significativo impacto na sobrevida do paciente e do enxerto²².

Complicação vascular é o primeiro diagnóstico a ser considerado em pacientes transplantados de fígado com falência hepática fulminante, fístula biliar, bacteremia sem causa aparente, sangramento gastrointestinal ou abdominal ou hemobilia.

A verdadeira causa das complicações vasculares ainda é motivo de debate, podendo estar relacionada, ou não, a aspectos cirúrgicos.

As complicações vasculares podem ser classificadas em precoces, quando ocorrem até 30 dias após o transplante hepático, e tardias, quando ocorrem após 30 dias de pós-operatório²³.

A sobrevida global do enxerto 1 ano após THA é aproximadamente 50%, enquanto que a taxa de sobrevida após outras complicações vasculares é de 86%²¹.

2.1. Artéria Hepática: TAH é a segunda principal causa de falha do enxerto pós-operatória no transplante hepático. A incidência descrita na literatura é 4,4%, sendo observada uma incidência maior em crianças (8,3%) quando comparada a adultos (2,9%)²⁴. Além disto, é a complicação arterial mais comum no transplante ortotópico de fígado^{23, 25} e está associada a perda do enxerto em até 53% dos pacientes com mortalidade elevada (33%)^{20, 24}.

A apresentação clínica desta complicação depende do período em que ocorre e da existência de vasos colaterais. Em muitos pacientes é assintomática, sendo detectada em exame de imagem de rotina. Quando precoce, pode cursar com deteriorização rápida da função hepática, necrose do trato biliar seguida de sepse e óbito. Quando tardia, na maioria dos casos apresenta-se de forma incidiosa, com febre, elevação das transaminases e complicações biliares, tais como estenose ou colangite²⁶⁻²⁷.

Os fatores de risco, referidos na literatura, para sua ocorrência, são a presença de coagulopatia, hematócrito elevado, incompatibilidade ABO, rejeição aguda grave com aumento da resistência da artéria hepática, técnica cirúrgica inadequada, tempo prolongado de isquemia e desproporção do calibre dos vasos do enxerto em relação à do doador^{23-24, 28}.

2.2. Veia Porta, Veia Cava Inferior e Veias Hepáticas: As taxas de complicações de veia porta são baixas, entretanto, podem causar perda do enxerto²⁹. A obstrução do fluxo venoso no transplante pediátrico varia de 0 a 28%. A incidência de TVP é de 3 a 7%^{19, 30-31}. Mesmo que o diagnóstico seja obtido, algumas vezes, em exames de rotina, a maior parte das complicações cursa com sintomas de hipertensão portal, falência hepática, edema de alças intestinais e ascite maciça²⁰. A presença de uma veia porta hipoplásica, estenose prévia de veia hepática, colangite, discrepância entre tamanho do doador/receptor, o uso de enxerto inteiro, rejeição aguda grave, esplenectomia e derivação esplenorrenal distal prévia são citados como fatores de risco³².

A obstrução de veia cava e veias hepáticas são raras^{25, 22}, sendo que a presença de edema de membros inferiores, hepatomegalia, ascite e efusão

pleural sugerem esta complicação que se assemelha à Síndrome de *Budd Chiari* aguda.

Acredita-se que o transplante de enxerto parcial de doador falecido, assim como intervivo, possam ser fatores que tenham contribuído para um aumento na incidência de complicações venosas, uma vez que exigem anastomoses em vasos de tamanho discrepantes e favorecem a torção dos mesmos, dependendo do posicionamento do enxerto na cavidade^{33,13, 34-35}.

2.3. Diagnóstico: A identificação da complicação e manejo precoce pode evitar a perda do enxerto²³. Exames de imagem confirmam o diagnóstico e avaliam a efetividade do tratamento.

A ecografia com Doppler (DUS) é “padrão ouro”^{36,37} para rastreamento destas complicações. Promove avaliação imediata e não invasiva da patência dos vasos. Critérios diagnósticos são bem estabelecidos através da arteriografia, angiogramia e ressonância magnética²².

2.4. Tratamento: Consiste em manejo clínico com anticoagulação, revascularização percutânea ou cirúrgica, retransplante.

2.4.1. Observação: Pacientes assintomáticos, sem manifestação clínica da complicação vascular, com diagnóstico feito em exame de imagem rotineiro, podem ser tratados de forma conservadora através da anticoagulação parcial ou plena, permanecendo em acompanhamento.

2.4.2. Revascularização: A obstrução vascular por estenose ou trombose pode ser tratada por radiologia intervencionista através de angioplastia por balão, colocação de stent, assim como intervenção cirúrgica com trombectomia e reconstrução da anastomose^{13, 33-35}.

2.4.3. Retransplante: TAH com necrose do enxerto e abscesso é causa comum da indicação de retransplante²². Já na complicação venosa, esta terapêutica é raramente indicada³⁸.

3. Referências Bibliográficas

1. Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the Liver in Humans. *Surg Gynecol Obstet.* Dec 1963;117:659-676.
2. Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, et al. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg.* Sep 1968;168(3):392-415.
3. Garcia JHPV, J.B.M.; Brasil, I.R.C.; Costa, P.E.G.; Vieira, R.P.G; Moraes, M.O. . Transplante de Fígado: Resultados Iniciais. *Rev Col Bras Cir.* 2005;32:100-103.
4. Migliazza L, Lopez Santamaria M, Murcia J, et al. Long-term survival expectancy after liver transplantation in children. *J Pediatr Surg.* Jan 2000;35(1):5-7; discussion 7-8.
5. Soltys KA, Mazariegos GV, Squires RH, Sindhi RK, Anand R. Late graft loss or death in pediatric liver transplantation: an analysis of the SPLIT database. *Am J Transplant.* Sep 2007;7(9):2165-2171.
6. Silveira TRH, C.K.; Koeche, R.P. Mortalidade por doença hepática em pacientes com idade entre 30 dias a 15 anos acompanhados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Implicações para a instalação de um programa de transplante. *Rev AMRIGS.* 1993;37:140-144.
7. Balistreri WF. Pediatric hepatology. A half-century of progress. *Clin Liver Dis.* Feb 2000;4(1):191-210.
8. Balistreri WF. Transplantation for childhood liver disease: an overview. *Liver Transpl Surg.* Sep 1998;4(5 Suppl 1):S18-23.
9. Spada M, Riva S, Maggiore G, Cintonino D, Gridelli B. Pediatric liver transplantation. *World J Gastroenterol.* Feb 14 2009;15(6):648-674.
10. Bismuth H, Houssin D. Reduced-sized orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children. *Surgery.* Mar 1984;95(3):367-370.
11. Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G, Hauss J, Bunzendahl H. [Transplantation of a donor liver to 2 recipients (splitting transplantation)--a new method in the further development of segmental liver transplantation]. *Langenbecks Arch Chir.* 1988;373(2):127-130.
12. Tanaka K, Uemoto S, Tokunaga Y, et al. Living related liver transplantation in children. *Am J Surg.* Jul 1994;168(1):41-48.
13. Kubo T, Shibata T, Itoh K, et al. Outcome of percutaneous transhepatic venoplasty for hepatic venous outflow obstruction after living donor liver transplantation. *Radiology.* Apr 2006;239(1):285-290.
14. Haberal M, Bilgin N, Arslan G, et al. Living-related donor liver transplantation. *Transplant Proc.* Aug 1998;30(5):2267-2268.
15. Cronin DC, 2nd, Alonso EM, Piper JB, et al. Biliary complications in living donor liver transplantation. *Transplant Proc.* Feb-Mar 1997;29(1-2):419-420.
16. Egawa H, Uemoto S, Inomata Y, et al. Biliary complications in pediatric living related liver transplantation. *Surgery.* Nov 1998;124(5):901-910.
17. Reding R, de Goyet Jde V, Delbeke I, et al. Pediatric liver transplantation with cadaveric or living related donors: comparative results in 90 elective recipients of primary grafts. *J Pediatr.* Mar 1999;134(3):280-286.

18. Huang TL, Cheng YF, Chen TY, et al. Doppler ultrasound evaluation of postoperative portal vein stenosis in adult living donor liver transplantation. *Transplant Proc.* Apr 2010;42(3):879-881.
19. Charco R, Fuster J, Fondevila C, Ferrer J, Mans E, Garcia-Valdecasas JC. Portal vein thrombosis in liver transplantation. *Transplant Proc.* Nov 2005;37(9):3904-3905.
20. Wozney P, Zajko AB, Bron KM, Point S, Starzl TE. Vascular complications after liver transplantation: a 5-year experience. *AJR Am J Roentgenol.* Oct 1986;147(4):657-663.
21. Uzochukwu LN, Bluth EI, Smetherman DH, et al. Early postoperative hepatic sonography as a predictor of vascular and biliary complications in adult orthotopic liver transplant patients. *AJR Am J Roentgenol.* Dec 2005;185(6):1558-1570.
22. Dong JH. Management of vascular anomalies and complication in liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* Aug 2005;4(3):330-331.
23. Pareja E, Cortes M, Navarro R, Sanjuan F, Lopez R, Mir J. Vascular complications after orthotopic liver transplantation: hepatic artery thrombosis. *Transplant Proc.* Oct 2010;42(8):2970-2972.
24. Bekker J, Ploem S, de Jong KP. Early hepatic artery thrombosis after liver transplantation: a systematic review of the incidence, outcome and risk factors. *Am J Transplant.* Apr 2009;9(4):746-757.
25. Zanutelli ML, Vieira S, Alencastro R, et al. Management of vascular complications after pediatric liver transplantation. *Transplant Proc.* May 2004;36(4):945-946.
26. Gunsar F, Rolando N, Pastacaldi S, et al. Late hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl.* Jun 2003;9(6):605-611.
27. Lopez-Andujar R, Moya A, Montalva E, et al. Lessons learned from anatomic variants of the hepatic artery in 1,081 transplanted livers. *Liver Transpl.* Oct 2007;13(10):1401-1404.
28. Ohdan H, Tashiro H, Ishiyama K, et al. Microsurgical hepatic artery reconstruction during living-donor liver transplantation by using head-mounted surgical binocular system. *Transpl Int.* Nov 2007;20(11):970-973.
29. Lerut J, Tzakis AG, Bron K, et al. Complications of venous reconstruction in human orthotopic liver transplantation. *Ann Surg.* Apr 1987;205(4):404-414.
30. Kishi Y, Sugawara Y, Matsui Y, Akamatsu N, Makuuchi M. Late onset portal vein thrombosis and its risk factors. *Hepatogastroenterology.* May-Jun 2008;55(84):1008-1009.
31. Seu P, Shackleton CR, Shaked A, et al. Improved results of liver transplantation in patients with portal vein thrombosis. *Arch Surg.* Aug 1996;131(8):840-844; discussion 844-845.
32. Heffron TG, Pillen T, Smallwood G, et al. Incidence, impact, and treatment of portal and hepatic venous complications following pediatric liver transplantation: a single-center 12 year experience. *Pediatr Transplant.* Sep 1 2010;14(6):722-729.
33. Millis JM, Seaman DS, Piper JB, et al. Portal vein thrombosis and stenosis in pediatric liver transplantation. *Transplantation.* Sep 27 1996;62(6):748-754.
34. Buell JF, Funaki B, Cronin DC, et al. Long-term venous complications after full-size and segmental pediatric liver transplantation. *Ann Surg.* Nov 2002;236(5):658-666.

35. Tannuri U, Mello ES, Carnevale FC, et al. Hepatic venous reconstruction in pediatric living-related donor liver transplantation--experience of a single center. *Pediatr Transplant*. Jun 2005;9(3):293-298.
36. Vaidya S, Dighe M, Kolokythas O, Dubinsky T. Liver transplantation: vascular complications. *Ultrasound Q*. Dec 2007;23(4):239-253.
37. Hom BK, Shrestha R, Palmer SL, et al. Prospective evaluation of vascular complications after liver transplantation: comparison of conventional and microbubble contrast-enhanced US. *Radiology*. Oct 2006;241(1):267-274.
38. Duffy JP, Hong JC, Farmer DG, et al. Vascular complications of orthotopic liver transplantation: experience in more than 4,200 patients. *J Am Coll Surg*. May 2009;208(5):896-903; discussion 903-895.

4. Objetivos

Primário

- Analisar a incidência de complicações vasculares em pacientes pediátricos submetidos a transplante hepático de doador falecido no Hospital de Clínicas de Porto Alegre / RS.

Secundário

- Identificar fatores de risco relacionados ao receptor, doador e procedimento cirúrgico.
- Descrever o tratamento e a mortalidade dos pacientes com esta complicação.

5. Artigo Original em Português

COMPLICAÇÕES VASCULARES PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO PEDIÁTRICO: INCIDÊNCIA E FATORES DE RISCO

Mariana Seidl Gomes Orlandini¹

Maria Lúcia Zanotelli²

Flávia Heinz Feier³

Carlos Kieling⁴

Sandra Maria Gonçalves Vieira⁵

Brunna De Bem Jaeger⁶

¹ Cirurgiã Pediátrica, aluna do Mestrado Programa de Pós-Graduação em Medicina – UFRGS.

² Cirurgiã Aparelho Digestivo, responsável pelo transplante hepático pediátrico do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, professora orientadora do Programa de Pós-Graduação em Medicina – UFRGS.

³ Cirurgiã Aparelho Digestivo, aluna do Mestrado Programa de Pós-Graduação em Medicina – UFRGS.

⁴ Gastropediatra, grupo de transplante hepático pediátrico Hospital de Clínicas Porto Alegre/RS.

⁵ Gastropediatra, responsável clínica pelo transplante hepático pediátrico do Hospital de Clínicas de Porto Alegre/RS.

⁶ Acadêmica de Medicina – UFRGS

Orlandini MSG, Zanotelli ML, Feier FH, Kieling C, Vieira SMG. Incidence of and risk factors for vascular complications after liver transplantation in pediatric patients. *Pediatr Transplant*

Artigo formatado para submissão à Revista *Pediatric Transplantation*.

Resumo

Diferentemente do que ocorre em adultos, fatores que influenciam a sobrevida do enxerto e da criança transplantada são menos conhecidos. A incidência e fatores de risco para complicação vascular foram estudados em 99 pacientes menores de 18 anos com hepatopatia crônica submetidos a transplante hepático de doador falecido, de março de 1995 a novembro de 2009, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre / Rio Grande do Sul, Brasil. As variáveis analisadas incluem idade, gênero e peso do doador e receptor, indicação do transplante, escores de gravidade (PELD/MELD), aspectos cirúrgicos, complicações vasculares pós-operatórias e sobrevida.

Complicação vascular ocorreu em 19,1%, sendo que a complicação arterial foi mais freqüente, ocorreu mais precoce e esteve associada a taxas elevadas de perda do enxerto e óbito do paciente. Na análise multivariada, os fatores de risco associados com complicação vascular foram: veia com diâmetro ≤ 3 mm, razão peso doador/peso receptor, tempo de isquemia prolongado e uso de enxerto na anastomose arterial.

A escolha do tratamento depende do momento do diagnóstico, entretanto neste estudo, a revisão da anastomose, trombectomia cirúrgica e retrasplante tiveram resultado inferior a angioplastia percutânea. Redução dos fatores de risco e detecção precoce da complicação vascular são importantes para o sucesso do transplante.

Palavras-chaves: Transplante hepático, transplante pediátrico, complicação vascular, fatores de risco

Introdução

As doenças hepáticas pediátricas, apesar de pouco freqüentes, são responsáveis por significativa parcela de óbitos ocorridos nos lactentes e nos pré-escolares(1). O reconhecimento da natureza ímpar destas doenças impulsionou o rápido crescimento da hepatologia pediátrica nos últimos anos(2).

Transplante ortotópico de fígado é uma modalidade terapêutica universalmente aceita como tratamento definitivo para hepatopatias de curso progressivo não passíveis de tratamento clínico. À medida que os resultados se tornaram melhores, as indicações do transplante se tornaram mais precoces e amplas.

Diferentemente do que ocorre em adultos, os fatores de risco que influenciam a sobrevida do enxerto e da criança transplantada são menos conhecidos.

O sucesso do transplante hepático está diretamente relacionado a nutrição sanguínea adequada e drenagem venosa do enxerto. A complicação vascular tem grande impacto na morbidade e na mortalidade, sendo descrita como a principal causa de falência do enxerto após transplante de fígado(3).

O objetivo deste estudo é analisar a incidência de complicações vasculares em pacientes pediátricos submetidos a transplante hepático de doador falecido no Hospital de Clínicas de Porto Alegre / RS, além de identificar possíveis fatores de risco considerando o tipo de enxerto (total ou parcial), peso (doador/ receptor), idade (doador/receptor) e descrever a mortalidade e o desfecho dos pacientes com esta complicação.

Pacientes e métodos

Estudo observacional analítico longitudinal coorte histórico da incidência e fatores de risco para complicações vasculares em 99 pacientes menores de 18 anos portadores de hepatopatia crônica submetidos a transplante hepático de doador falecido no período de março de 1995 a novembro de 2009 no Hospital de Clínicas de Porto Alegre - RS.

Neste período foram realizados 128 transplantes de fígado em 121 crianças menores de 18 anos (4 meses a 18 anos), tendo sido excluídos 29 pacientes: treze transplantados por hepatite fulminante, sete submetidos à retransplante, seis por terem recebido enxerto de doador vivo e três em que a solução de preservação utilizada não foi a solução de UW (Belzer).

As crianças foram avaliadas quanto às seguintes variáveis: idade, gênero, peso, indicação do transplante, escores de gravidade (PELD/MELD), tipo de enxerto, detalhes da anatomia e do tipo de anastomose vascular, complicações vasculares, manejo destas complicações e sobrevida.

O diagnóstico de complicação vascular foi definido através de pelo menos dois exames de imagem e/ou confirmação cirúrgica.

Todos os transplantes foram realizados pela mesma equipe cirúrgica, sendo a hepatectomia com preservação da veia cava retro-hepática (*piggyback*) a técnica rotineira. As anastomoses vasculares foram feitas com auxílio de lupa 3.5X. Na sutura arterial e da veia porta foi utilizado fio monofilamentar absorvível *Polidioxanona PD Synth 7.0* (Ethicon, São Paulo) e na sutura das veias hepáticas fio monofilamentar não absorvível Polipropileno 5.0. Nos vasos com

calibre maior que 3 mm a sutura realizada foi contínua e nos vasos com calibre igual ou inferior a 3 mm, sutura interrompida.

No pós-operatório, o fluxo sanguíneo na artéria hepática, veia porta e cava supra-hepática foi avaliado por ultrassonografia abdominal com Doppler (USD) diária na primeira semana, em dias alternados na segunda semana e semanalmente até completar 30 dias. De forma ambulatorial os pacientes foram acompanhados com USD no terceiro e sexto mês, e com um ano de pós-operatório. Após este período, USD anual ou quando apresentaram alterações clínicas e/ou bioquímicas que justificassem a realização do exame. Quando o USD sugeriu complicação vascular, a confirmação diagnóstica foi feita por repetição do USD, estudo angiográfico, tomografia computadorizada com contraste endovenoso e/ou cirurgia. As complicações vasculares foram classificadas em arterial (artéria hepática) e venosa (veias porta e cava supra-hepática). Definimos como complicação precoce aquela ocorrida até 30 dias de pós-operatório do transplante, e tardia após 30 dias.

Análise Estatística

Os dados quantitativos foram descritos pela mediana e amplitude interquartil (P25 a P75), acrescidos dos valores mínimo e máximo. Dados categóricos foram expressos por contagens e percentuais. A análise univariada foi conduzida por curvas de Kaplan-Meier obtendo-se *hazard ratios*, seus intervalos de confiança de 95% e significância baseada no teste de *log-rank*. Para o ajuste de efeitos confundidores, elaboramos um modelo multivariável de Cox para o qual foram selecionadas variáveis com significância $P < 0.20$. Seguindo um processo de seleção retrógrada (*backward selection*), foram

mantidas neste modelo todas as variáveis que atingiram o nível de $P < 0.10$. Os dados foram analisados e processados com o programa SPSS versão 17.0.

Resultados

A principal indicação do transplante foi atresia de via biliar (52.5%), seguida de hepatite criptogênica (17.2%) e hepatite auto-imune (7%). O peso do receptor variou entre 5.0 e 78.0kg, com mediana de 17.0kg. O escore de PELD variou entre - 8.0 e 57.0 com mediana de 9.0 (tabela 01).

Dentre os 99 pacientes incluídos no estudo, 19 (19.2%) apresentaram algum tipo de complicação vascular. A mediana de idade neste grupo foi de 2.1 anos (0.5 a 18.6), a mediana de peso foi 14.0kg (6.0 a 78.0 kg) e o índice peso doador/peso receptor variou de 0.44 a 2.88, com mediana de 1.4, conforme a tabela 2.

Dos 19 pacientes com complicação vascular, 16 receberam fígado inteiro e 3 fígado parcial, sendo 2 lobo esquerdo e 1 lobo direito + segmento IV. Nenhum paciente com complicação vascular recebeu enxerto bipartido (*split*). Malformação vascular foi encontrada em 5 (26.3%) pacientes e veia porta com diâmetro reduzido ($\leq 3\text{mm}$) em 4 (21%). Enxerto autólogo de aorta infra-renal foi utilizado para revascularização arterial em 2 (10.5%) pacientes. Apenas um paciente não havia sido submetido a algum procedimento cirúrgico abdominal antes do transplante.

A complicação mais comum foi trombose de artéria hepática (TAH) que ocorreu em 7 pacientes (7%). Trombose de veia porta (TVP) ocorreu em 5 pacientes (5%), estenose da artéria hepática em 3 pacientes (3%) e estenose de

veia porta em 2 (2%). Um paciente apresentou aneurisma micótico da artéria hepática e outro teve estenose da anastomose da veia cava supra-hepática. As complicações vasculares precoces foram mais frequentes, ocorrendo em 11 pacientes (57.9%), sendo que destes, 9 (81.8%) foram a óbito. O tempo de sobrevida livre de complicação vascular foi descrito na figura 1.

Todos os pacientes tiveram diagnóstico de complicação vascular sugerido por USD. A confirmação diagnóstica foi realizada através de repetição da USD em 3 (15.8%) pacientes, estudo angiográfico em 8 (42.1%), tomografia computadorizada com contraste endovenoso em 4 (21%) e achado cirúrgico (reoperação) em 7 (36.8%).

Manejo clínico com uso de heparina (Liquemine® - Roche, Rio de Janeiro) intravenosa e ácido acetilsalicílico foi realizado em 6 pacientes, sendo a taxa de mortalidade de 33.3%. Tratamento percutâneo foi indicado em quatro pacientes. Três deles foram submetidos à angioplastia, com colocação de *stent* em dois. Todos os procedimentos tiveram bom resultado, estando os pacientes vivos até hoje. Tratamento cirúrgico foi realizado em 7 pacientes. Cinco (71.4%) foram submetidos à trombectomia e reanastomose. Todos evoluíram para o óbito, sendo que dois estavam listados para retransplante. Em dois pacientes (28.6%) o tratamento cirúrgico realizado foi o retransplante primário, ambos faleceram.

Os resultados descritos acima estão demonstrados na tabela 3. Um paciente ao qual havia sido indicado retransplante foi a óbito antes de se estabelecer qualquer tratamento, por isso excluído desta tabela.

A mortalidade global nos pacientes com complicação vascular foi 57.9% (11 pacientes), sendo que 7 (36.8%) faleceram em decorrência desta

complicação. Outras causas de óbito foram: sepse, insuficiência renal, pneumonia, pneumotórax, tuberculose, hemorragia intra-craniana e rejeição crônica.

Em análise univariada com intervalos de confiança de 95% e significância baseada no teste de *log-rank*, a veia porta com diâmetro ≤ 3 mm e tempo de isquemia prolongada foram fatores de risco para complicação vascular com significância estatística ($p < 0.05$). História de cirurgia abdominal prévia teve tendência a ser também fator de risco ($p < 0.20$ e HR 4.88). Isto está demonstrado na tabela 4.

Após estratificação do tipo de enxerto, percebeu-se que o aumento da razão peso doador/peso receptor parece ter efeito protetor contra complicação vascular nos indivíduos que receberam o enxerto parcial.

Ajustando os efeitos confundidores com análise multivariável de Cox, a veia porta ≤ 3 mm ($p = 0.026$, HR 4.51), razão peso doador/peso receptor ($p = 0.072$, HR 0.61), tempo de isquemia prolongado ($p = 0.06$, HR 1.26) e necessidade de enxerto autólogo na anastomose arterial ($p = 0.025$, HR 7.82) mantiveram-se como fatores de risco para complicação vascular com alta significância (tabela 5).

A ocorrência de eventos de complicação vascular nos pacientes submetidos a transplante ortotópico de fígado comparando os grupos com tamanho de veia porta (VP) maior e menor que 3 mm foi demonstrada na figura 2.

A sobrevida dos pacientes pediátricos submetidos a transplante de fígado que apresentaram complicação vascular foi estatisticamente menor quando comparada com pacientes sem tal complicação (figura 3).

Discussão

O transplante de fígado na faixa etária pediátrica é tecnicamente dificultado pelo tamanho reduzido dos vasos e da via biliar. É usual uma discrepância de diâmetro de veia porta e artéria hepática entre doador e receptor(4). A incidência de complicações vasculares descritas na literatura varia nos diferentes centros, porém sempre mais alta quando comparada com amostras adultas(5). Em nosso estudo, a incidência de complicação vascular foi de 19.1%.

A complicação arterial é o tipo mais freqüente e ocorre em 3 a 9% de todos os transplantes(6-7). A TAH precoce é a complicação arterial mais comum. Recentemente, Bekker et al publicaram uma revisão sistemática descrevendo uma incidência de TAH precoce de 8.3% em pacientes pediátricos comparado a 2.9% em adultos ($p < 0.001$)(8). Duffy et al descreveram uma incidência de TAH de 8% em pacientes pediátricos e 3.9% em adultos em um total de 4.234 transplantes em 3.558 pacientes na UCLA(9). As taxas de complicações precoces foram mais altas que tardias.

Pacientes com TAH têm maior risco de perda do enxerto (53%) e aumento da morbidade e mortalidade (33%)(8, 10). Estes eventos são sempre mais graves quando a complicação é precoce(5, 7, 11).

Nosso estudo confirma esta observação. Encontramos uma incidência de 7% (7 pacientes) de THA, sendo todas de aparecimento precoce. Apenas um paciente desta amostra sobreviveu.

A incidência de complicações venosas é menor do que as arteriais e o tipo mais comum é TVP(9). Diferentemente das complicações arteriais, as

venosas ocorrem mais tardiamente. Ueda et al demonstraram uma incidência de complicação de veia porta de 9% em uma revisão de 521 pacientes pediátricos submetidos a transplante hepático intervivos. Dos 47 pacientes desta amostra, 38 apresentaram a complicação diagnosticada três meses após o transplante(12). Moon et al relataram a incidência de 11.2% de complicações de veia porta em 96 pacientes também submetidos a transplante intervivos. Nestes, a maior parte das complicações ocorreram após 3 meses(13). Em nosso estudo, a incidência de complicação venosa foi de 8% (8 pacientes). Desta amostra, 62.5% foi diagnosticada tardiamente. Dentre as complicações venosas, a TVP foi a mais freqüente, ocorrendo em cinco pacientes. Estes dados condizem com os descritos em outros centros.

Hipoplasia da veia porta é um dos principais fatores de risco para complicações vasculares pós-transplante hepático pediátrico. Afeta especialmente crianças com atresia de via biliar (10). Suzuki et al demonstraram que $VP < 3.5$ mm foi o parâmetro isolado mais sensível e específico para predizer estenose de veia porta(14). Antes disso, Broniszczak et al, em uma amostra de 71 pacientes pediátricos transplantados, relataram uma incidência de 16.9% de trombose vascular, sendo que todos os pacientes que apresentaram TVP tinham hipoplasia da veia porta(15). Em nosso estudo encontramos 4 (21%) pacientes com hipoplasia de VP em um total de 19 com complicações vasculares. Todos tinham atresia de vias biliares como hepatopatia primária. Diferentemente de Broniszczak, em nossa amostra apenas um paciente portador de hipoplasia de veia porta desenvolveu TVP pós-transplante. Mesmo assim, achado transoperatório de veia porta ≤ 3 mm foi estatisticamente significativo como fator de risco para o desenvolvimento de complicação vascular ($p=0.026$).

Stewart et al, em seu estudo sobre THA, considerou o tempo de isquemia \geq a 12 horas como fator de risco estatisticamente significativo ($p < 0.001$)(16). Em nossa análise 6 (31.6%) pacientes com complicação vascular apresentaram tempo de isquemia prolongada ($p = 0.06$). Desta amostra, 4 pacientes apresentaram THA.

Alguns estudos tentaram relacionar a razão do peso doador/receptor à complicação vascular. Chang-Kwon et al publicaram que receptores que foram transplantados com fígado de doador pequeno tiveram mais ocorrências de THA ($p = 0.002$)(17). Em nosso estudo, a razão peso doador/receptor foi fator de proteção quando estratificado por tipo de enxerto. Nos pacientes que receberam enxerto parcial, quanto maior a razão peso doador/receptor, menor o risco de desenvolvimento de complicação vascular. Acreditamos que este resultado seja devido ao maior diâmetro dos vasos proporcionalmente ao peso do doador.

O uso de enxerto arterial para reconstrução vascular na anastomose é também fator de debate. Em nosso estudo, os pacientes que necessitaram de enxerto apresentaram mais complicação vascular em análise multivariada ($p = 0.025$). Na metanálise de Bekker et al, foram encontradas quatro publicações que analisaram o enxerto arterial como fator de risco para complicação vascular. Três estudos consideraram este fator positivo, sendo dois deles avaliados por análise multivariada(8, 17-18).

Há pelo menos três modalidades para tratamento da complicação vascular: revascularização, retransplante ou manejo clínico. A escolha por uma delas vai depender do momento do diagnóstico. Retransplante é o tratamento de escolha na maioria dos grupos, oferecendo os melhores resultados. Esta possibilidade, porém, é fortemente condicionada à escassez de doadores(8, 19).

Na complicação vascular precoce, a tentativa de revascularização de emergência através de angioplastia percutânea ou revisão cirúrgica da anastomose é o primeiro passo, especialmente na TAH(20-23). Em caso de dano celular irreversível o único tratamento é o retransplante(24). O índice de sucesso na revascularização é em torno de 50%(8). Na TAH tardia, trombectomia não está indicada uma vez que é habitualmente acompanhado de isquemia e lesão de via biliar, sendo o tratamento de escolha o retransplante(25). Pacientes que apresentam TVP tardia com função hepática preservada e hipertensão portal poderão ter bom resultado com derivação esplenorrenal. Nos casos precoces, quando há disfunção do enxerto, faz-se necessário retransplante.

Em nosso estudo encontramos uma alta mortalidade em pacientes submetidos à revisão da anastomose associada à trombectomia. Os pacientes tratados com intervenção percutânea (angioplastia) apresentaram melhores resultados. O número de pacientes submetidos a retransplante foi pequeno, porém muitos evoluíram para o óbito enquanto aguardavam tal procedimento, situação já relatada em outros estudos(26).

Pacientes assintomáticos com diagnóstico de complicação vascular por USD tratados com revascularização precoce têm mostrado resultados promissores(20-23), com sobrevida do enxerto após revascularização maior neste grupo quando comparados com pacientes sintomáticos (81.8% versus 40%)(20).

Conclusão

Apesar do avanço técnico do transplante hepático pediátrico, as complicações vasculares ainda contribuem significativamente para perda do enxerto, aumentando a morbidade e a mortalidade pós-operatória. A incidência encontrada desta complicação em nossa amostra foi de 19,1%.

A complicação arterial é mais freqüente, ocorre mais precoce e está associada a taxas elevadas de perda do enxerto e óbito do paciente. A complicação venosa é menos freqüente, ocorre tardiamente e não afeta de maneira significativa a perda do enxerto e mortalidade.

A identificação de fatores de risco faz com que alguns pacientes mereçam especial atenção no pós-transplante por terem maior chance de complicação vascular. Estas crianças poderiam se beneficiar do uso de anticoagulação perioperatória e pós-operatória. Os fatores de risco com significância encontrados neste estudo foram uso de enxerto na anastomose arterial no transplante hepático, tempo de isquemia acima de 12h e achado transoperatório de veia porta do receptor hipoplásica. Um estudo multicêntrico e/ou uma metanálise sobre esse assunto seria interessante.

Um ponto importante parece ser o diagnóstico precoce desta complicação, o que permite um tratamento imediato podendo evitar a perda do enxerto e/ou do paciente. Neste estudo, a revisão da anastomose e trombectomia cirúrgica tiveram resultado inferior ao tratamento percutâneo.

Estratégias para identificar e reduzir fatores de risco, prevenir complicações técnicas e protocolos para detecção precoce da complicação vascular podem reduzir a necessidade de retransplante, resultando, em longo

prazo, em efeito positivo no tratamento de pacientes com doença hepática terminal. Estas estratégias continuam sendo um desafio a ser superado.

Tabelas e figuras:

Tabela 1 – Característica gerais dos pacientes

Variável	
Receptor	n = 99
Idade, anos	3.9 (1.9 a 10.5) [0.5 a 18.6]
Sexo, n° (%)	
masculino	49 (49.5)
feminino	50 (50.5)
Peso, Kg	17.0 (11.0 a 32.0) [5.0 a 78.0]
Cirurgia abdominal prévia, n° (%)	80 (80.8)
Tamanho veia porta, n° (%)	
≤3 mm	9 (9.1)
>3 mm	90 (90.9)
Doença hepática, n° (%)	
Atresia de via biliar	52 (52.5)
Cirrose criptogênica	17 (17.2)
Outros	30 (30.3)
Escore PELD	n = 82 9.0 (2.0 a 16.3)
Escore MELD	n = 17 12.0 (6.5 a 15.0)
Doador	n = 98
Idade, anos	12.0 (5.7 a 17.3) [0.5 a 72.0]
Sexo, n° (%)	n = 97
masculino	66 (68.0)
feminino	31 (32.0)
Razão peso doador/peso receptor	n = 93 1.6 (1.1 a 2.9) [0.5 a 8.8]
Cirurgia	n = 92
Tempo de isquemia, h	9.4 (6.6 a 11.4) [2.8 a 19.0]
Tipo de enxerto	
inteiro	72 (72.7)
parcial	27 (27.3)

Os dados são apresentados como mediana (percentil 25 a percentil 75), [mínimo a máximo] ou contagem (%). PELD: *Pediatric model for End-stage Liver Disease*, MELD: *Model for End-stage Liver Disease*.

Tabela 2 – Característica dos pacientes com complicação vascular

Variável	
Receptor	n = 19
Idade, anos	2.81 (0.5 a 18.6)
Sexo, n° (%)	
masculino	10 (52.6)
feminino	9 (47.4)
Peso, Kg	14.0 (6.0 a 78.0)
Cirurgia abdominal prévia, n° (%)	18 (94.7)
Tamanho veia porta, n° (%)	
≤3 mm	4 (21.0)
>3 mm	15 (79.0)
Doença hepática, n° (%)	
Atresia de via biliar	12 (63.2)
Cirrose criptogênica	4 (21.0)
Outros	3 (18.8)
	n = 15
Escore PELD	8.0 (-7.0 a 34.0)
	n = 4
Escore MELD	10.5 (3.0 a 24.0)
Doador	n = 19
Idade, anos	5.0 (0.5 a 47.0)
Sexo, n° (%)	n = 18
masculino	12 (66.7)
feminino	6 (33.3)
	n = 18
Razão peso doador/peso receptor	1.4 (0.5 a 2.9)
Cirurgia	n = 19
Tempo de isquemia, h	10.7 (3.5 a 14.3)
Tipo de enxerto	
inteiro	16 (84.2)
parcial	3 (15.8)

Os dados são apresentados como mediana (mínimo a máximo), ou contagem (%). PELD: *Pediatric model for End-stage Liver Disease*, MELD: *Model for End-stage Liver Disease*.

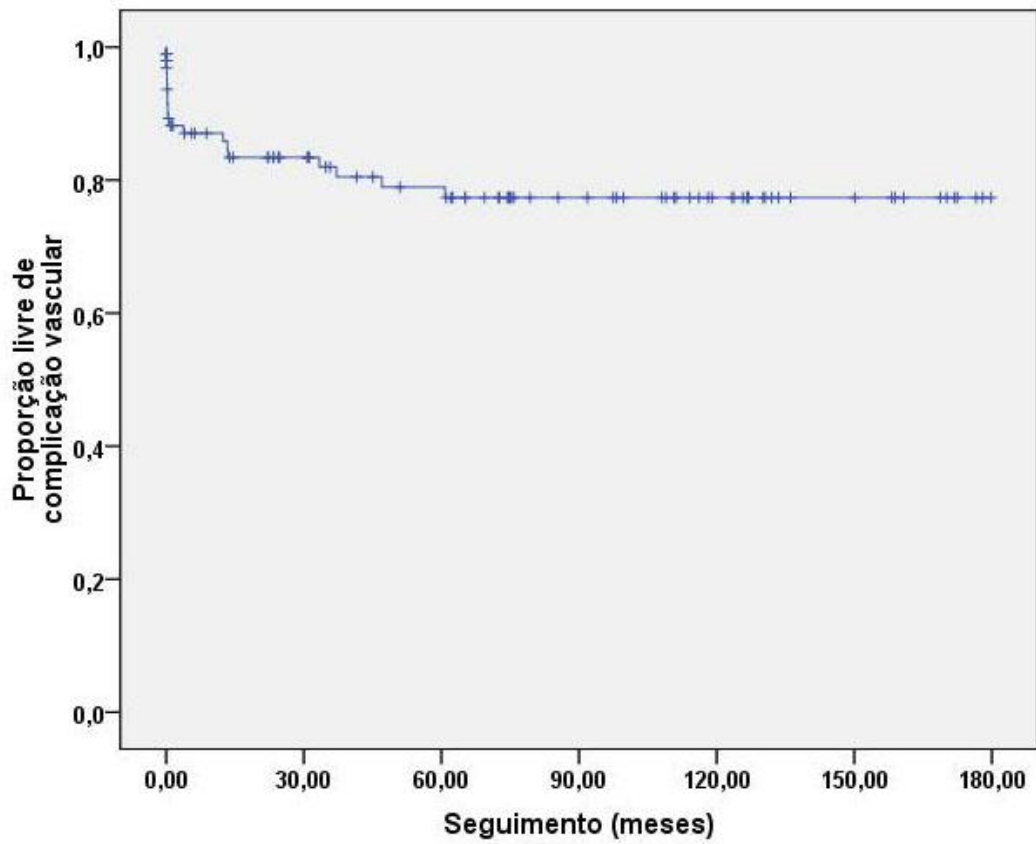


Figura 1 – Gráfico de Kaplan-Meier representando a ocorrência de eventos de complicação vascular nos pacientes submetidos a transplante ortotópico de fígado.

Tabela 3 – Tratamento de 17 pacientes com complicação vascular

Tratamento	Arterial (n=10)				Venosa(n=7)			
	n	%	Taxa sucesso		n	%	Taxa sucesso	
			n	%			N	%
Anticoagulação	3	30	1/3	33.3	3	42,8	3/3	100
Percutâneo	2	20	2/2	100	2	28,6	2/2	100
Reanastomose/trombectomia	4	40	0/4	0	1	14,3	0/1	0
Retransplante primário	1	10	0/1	0	1	14,3	0/1	0

Tabela 4 – Associação entre fatores selecionados e a ocorrência de complicações vasculares em pacientes submetidos a transplante ortotópico de fígado: análise univariada.

Variável	HR	IC95%	P
Receptor			
Idade, anos	0.99	0.90 a 1.07	0.737
Sexo, n° (%)			
masculino	0.97	0.40 a 2.40	0.939
feminino	1		
Peso, Kg	0.99	0.97 a 1.02	0.573
Cirurgia abdominal prévia, n° (%)	4.88	0.65 a 36.59	0.123
Tamanho veia porta, n° (%)			
≤3 mm	3.63	1.19 a 11.05	0.023
>3 mm	1		
Doença hepática, n° (%)			
Atresia de via biliar	1		
Cirrose criptogênica	1.01	0.32 a 1.14	0.992
Outros	0.36	0.10 a 1.27	0.113
Escore PELD	0.98	0.95 a 1.03	0.612
Escore MELD	0.99	0.87 a 1.11	0.825
Doador			
Idade, anos	0.95	0.89 a 1.00	0.084
Sexo, n° (%)			
masculino	0.84	0.32 a 2.24	0.729
feminino	1		
Razão peso doador/peso receptor	0.67	0.44 a 1.11	0.132
Cirurgia			
Tempo de isquemia, h	1.15	1.01 a 1.31	0.034
Tipo de enxerto			
inteiro	1.62	0.47 a 5.58	0.444
parcial	1		
Estratificação por tipo de enxerto			
Inteiro			
Razão peso doador/peso receptor	0.83	0.41 a 1.66	0.595
Parcial			
Razão peso doador/peso receptor	0.04	<0.01 a 1.39	0.076

HR: *Hazard Ratio*, IC: Intervalo de Confiança, P: significância estatística.
PELD: *Pediatric model for End-stage Liver Disease*, MELD: *Model for End-stage Liver Disease*.

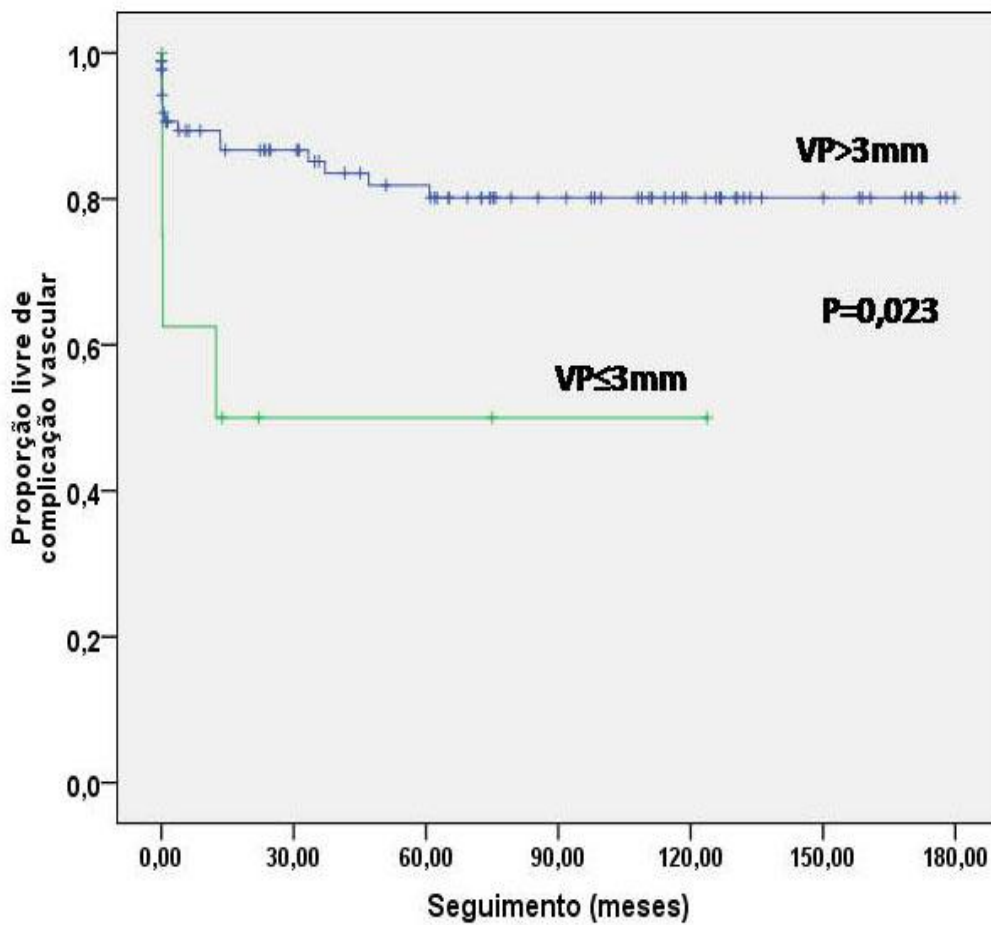


Figura 2 – Gráfico de Kaplan-Meier representando a ocorrência de eventos de complicação vascular nos pacientes submetidos a transplante ortotópico de fígado comparando os grupos com tamanho de veia porta (VP) maior e menor que 3mm.

Tabela 5 – Fatores de risco para ocorrência de complicações vasculares em pacientes submetidos a transplante ortotópico de fígado: análise de regressão multivariável – modelo de Cox.

Variável	HR	IC95%	P
Receptor			
Tamanho veia porta, n° (%)			
≤3 mm	4.51	1.20 a 16.95	0.026
>3 mm	1		
Doador			
Razão peso doador/peso receptor	0.61	0.36 a 1.04	0.072
Cirurgia			
Tempo de isquemia, h	1.26	1.07 a 1.49	0.006
Enxerto em anastomose arterial	7.82	1.29 a 47.29	0.025

HR: *Hazard Ratio* ajustado, IC: Intervalo de Confiança, P: significância estatística.

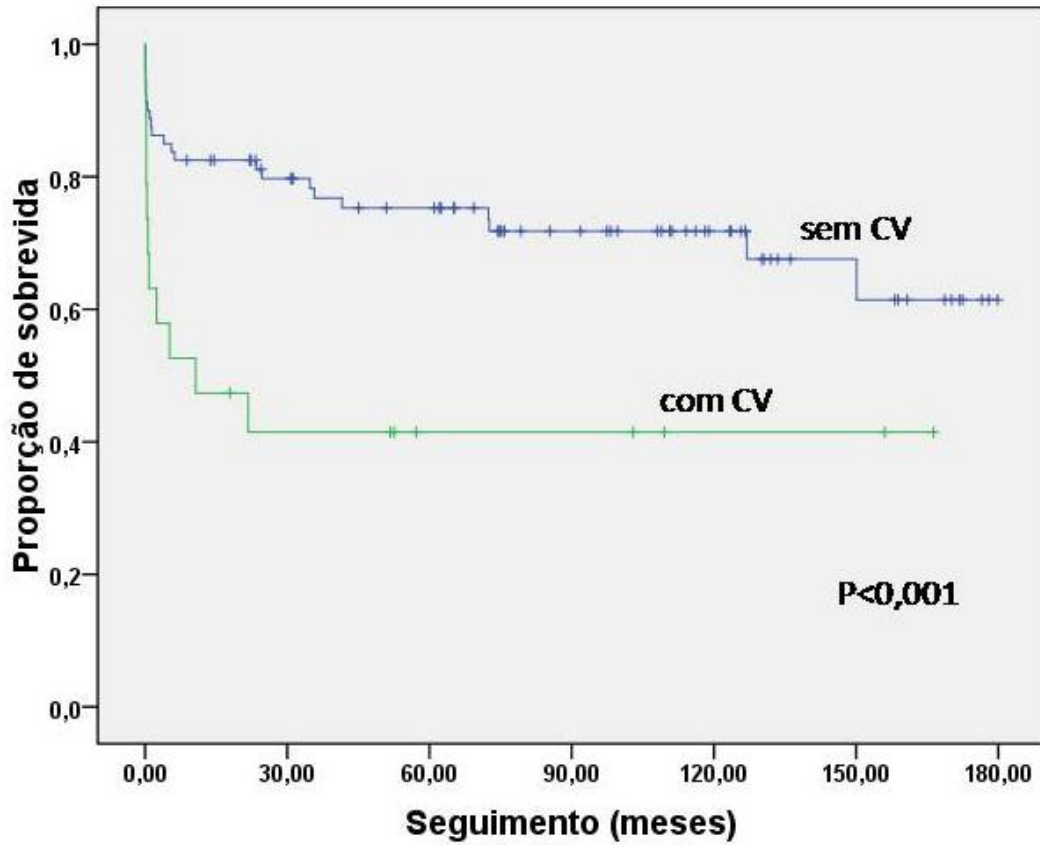


Figura 3 – Gráfico de Kaplan-Meier representando a sobrevivência dos pacientes submetidos a transplante ortotópico de fígado comparando indivíduos com e sem complicações vasculares (CV).

Referências bibliográficas

1. SILVEIRA TR, HUA CK, KOECHE RP. Mortalidade por doença hepática em pacientes com idade entre 30 dias a 15 anos acompanhados no HCPA. Implicações para a instalação de um programa de transplante hepático. *Rev AMRIGS* 1993; 37: 140-144.
2. BALISTRERI WF. Pediatric hepatology. A half-century of progress. *Clin Liver Dis* 2000; 4: 191-210.
3. HUANG TL, CHENG YF, CHEN TY, et al. Doppler ultrasound evaluation of postoperative portal vein stenosis in adult living donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2010; 42: 879-881.
4. JARA P, HIERRO L. [Childhood liver transplantation. Long-term results]. *Gastroenterol Hepatol* 2010; 33: 398-410.
5. HARDIKAR W, PODDAR U, CHAMBERLAIN J, et al. Evaluation of a post-operative thrombin inhibitor replacement protocol to reduce haemorrhagic and thrombotic complications after paediatric liver transplantation. *Thromb Res* 2010; 126: 191-194.
6. FERNANDEZ AGUILAR JL, SUAREZ-MUNOZ MA, SANTOYO SANTOYO J, et al. [Aggressive management of the arterial complications of liver transplantation. Impact upon survival and biliary complications]. *Cir Esp* 2010; 87: 155-158.
7. ZANOTELLI ML, VIEIRA S, ALENCASTRO R, et al. Management of vascular complications after pediatric liver transplantation. *Transplant Proc* 2004; 36: 945-946.
8. BEKKER J, PLOEM S, DE JONG KP. Early hepatic artery thrombosis after liver transplantation: a systematic review of the incidence, outcome and risk factors. *Am J Transplant* 2009; 9: 746-757.

9. DUFFY JP, HONG JC, FARMER DG, et al. Vascular complications of orthotopic liver transplantation: experience in more than 4,200 patients. *J Am Coll Surg* 2009; 208: 896-903; discussion 903-895.
10. JEAN-BERNARD O. Approach to avoid and to manage vascular thrombosis and stenosis in pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2007; 11: 124-126.
11. MORAY G, BOYVAT F, SEVMIŞ S, et al. Vascular complications after liver transplantation in pediatric patients. *Transplant Proc* 2005; 37: 3200-3202.
12. UEDA M, OIKE F, KASAHARA M, et al. Portal vein complications in pediatric living donor liver transplantation using left-side grafts. *Am J Transplant* 2008; 8: 2097-2105.
13. MOON JI, JUNG GO, CHOI GS, et al. Risk factors for portal vein complications after pediatric living donor liver transplantation with left-sided grafts. *Transplant Proc* 2010; 42: 871-875.
14. SUZUKI L, DE OLIVEIRA IR, WIDMAN A, et al. Real-time and Doppler US after pediatric segmental liver transplantation : I. Portal vein stenosis. *Pediatr Radiol* 2008; 38: 403-408.
15. BRONISZCZAK D, SZYMCZAK M, KAMIŃSKI A, et al. Vascular complications after pediatric liver transplantation from the living donors. *Transplant Proc* 2006; 38: 1456-1458.
16. STEWART ZA, LOCKE JE, SEGEV DL, et al. Increased risk of graft loss from hepatic artery thrombosis after liver transplantation with older donors. *Liver Transpl* 2009; 15: 1688-1695.
17. OH CK, PELLETIER SJ, SAWYER RG, et al. Uni- and multi-variate analysis of risk factors for early and late hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *Transplantation* 2001; 71: 767-772.

18. SILVA MA, JAMBULINGAM PS, GUNSON BK, et al. Hepatic artery thrombosis following orthotopic liver transplantation: a 10-year experience from a single centre in the United Kingdom. *Liver Transpl* 2006; 12: 146-151.
19. PAREJA E, CORTES M, NAVARRO R, SANJUAN F, LÓPEZ R, MIR J. Vascular complications after orthotopic liver transplantation: hepatic artery thrombosis. *Transplant Proc* 2010; 42: 2970-2972.
20. SHEINER PA, VARMA CV, GUARRERA JV, et al. Selective revascularization of hepatic artery thromboses after liver transplantation improves patient and graft survival. *Transplantation* 1997; 64: 1295-1299.
21. GARCÍA-CRIADO A, GILABERT R, NICOLAU C, et al. Early detection of hepatic artery thrombosis after liver transplantation by Doppler ultrasonography: prognostic implications. *J Ultrasound Med* 2001; 20: 51-58.
22. HELLINGER A, ROLL C, STRACKE A, ERHARD J, EIGLER FW. Impact of colour Doppler sonography on detection of thrombosis of the hepatic artery and the portal vein after liver transplantation. *Langenbecks Arch Chir* 1996; 381: 182-185.
23. KIM BW, WON JH, LEE BM, KO BH, WANG HJ, KIM MW. Intraarterial thrombolytic treatment for hepatic artery thrombosis immediately after living donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2006; 38: 3128-3131.
24. COELHO JC, MATIAS JE, PAROLIN MB, MARTINS EL, SALVALAGGIO PR, GONÇALVES CG. Complicações vasculares pós-transplante hepático. *Rev Col Bras Cir* 2000; 27: 378-382.
25. JAIN A, COSTA G, MARSH W, et al. Thrombotic and nonthrombotic hepatic artery complications in adults and children following primary liver transplantation with long-term follow-up in 1000 consecutive patients. *Transpl Int* 2006; 19: 27-37.
26. KELLY D. Liver transplantation in children. *J Pediatr (Rio J)* 2008; 84: 381-382.

INCIDENCE OF AND RISK FACTORS FOR VASCULAR COMPLICATIONS AFTER LIVER TRANSPLANTATION IN PEDIATRIC PATIENTS

Mariana Seidl Gomes Orlandini¹

Maria Lúcia Zanotelli²

Flávia Heinz Feier³

Carlos Kieling⁴

Sandra Maria Gonçalves Vieira⁵

Brunna De Bem Jaeger⁶

¹ Pediatric surgeon, Master's Candidate, Postgraduate Program in Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

² Transplantation surgeon, Head of Surgery, Pediatric Liver Transplantation Group, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Graduate adviser, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

³ Digestive surgeon, Master's Candidate, Postgraduate Program in Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

⁴ Pediatric gastroenterologist, Pediatric Liver Transplantation Group, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

⁵ Pediatric gastroenterologist, Head of Clinical Services, Pediatric Liver Transplantation Group, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

⁶ Medicine student, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

Orlandini MSG, Zanotelli ML, Feier FH, Kieling C, Vieira SMG. Incidence of and risk factors for vascular complications after liver transplantation in pediatric patients. *Pediatr Transplant*

Article formatted for submission to the journal *Pediatric Transplantation*.

Abstract

Unlike in adults, risk factors influencing graft and patient survival after liver transplantation in children have not been clearly established. The incidence of and possible risk factors for vascular complications were studied in 99 under-18 patients with chronic liver disease who underwent deceased donor orthotopic liver transplantation between March 1995 and November 2009 at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil. The variables analyzed included donor and recipient age, gender, and weight; indication for transplant; relevant severity scores (PELD/MELD); surgical aspects; postoperative vascular complications; and survival.

Vascular complications occurred in 19 patients. Arterial events were most common, occurred earlier in the postoperative period, and were associated with high graft loss and mortality rates. On multivariate analysis, the following risk factors were identified: portal vein diameter ≤ 3 mm, donor-to-recipient body weight ratio, prolonged ischemic time, and use of arterial conduits for reconstruction at the site of anastomosis.

The choice of treatment depends on the timing of diagnosis; however, in this sample, revision of anastomoses and surgical correction produced outcomes inferior to those obtained with percutaneous angioplasty. Reduction of risk factors and early detection of vascular complications are key to successful transplantation.

Keywords: Liver transplantation, pediatric transplantation, vascular complications, risk factors

Introduction

Despite its relatively low frequency, pediatric liver disease accounts for a substantial portion of deaths among infants, toddlers, and preschoolers (1). Recognition of the unique nature of these conditions has driven the rapid growth of the field of pediatric hepatology in the past few years (2).

Orthotopic liver transplantation (OLT) is universally accepted as the definitive treatment of choice for progressive, clinically intractable liver disease. As the outcomes of OLT have improved, transplantation has become indicated progressively earlier in the disease course and for a broader variety of conditions.

Unlike in adults, the risk factors that influence graft and recipient survival in the pediatric transplantation are not well established.

The success of liver transplantation is directly associated with the availability of adequate blood supply and venous drainage for the graft. Vascular complications have a major impact on morbidity and mortality in transplant recipients, and have been described as the foremost cause of allograft failure after liver transplantation (3).

The objective of this study was to assess the incidence of vascular complications in pediatric patients undergoing deceased donor OLT at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil, pinpoint possible risk factors while taking into account type of graft (total or partial), donor and recipient weight and age, and describe mortality rates and outcomes in patients with these complications.

Patients and methods

This retrospective cohort study sought to assess the incidence of and risk factors for vascular complications in 99 chronic liver disease patients under the age of 18 years who underwent deceased donor liver transplantation at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre between March 1995 and November 2009.

During this period, 128 liver transplants were performed on 121 children and adolescents (range, 4 months–18 years). Of these, 29 were excluded from the sample: 13 who underwent emergency liver transplantation due to fulminant hepatitis, seven in whom retransplantation was required, six who received living donor grafts, and three in which the donor organ was stored in a medium other than UW (Belzer) solution.

Recipients were assessed for the following variables: age, gender, weight, indication for transplant, severity scores (PELD/MELD), type of allograft, relevant anatomical details and type of anastomosis, vascular complications, management of these complications, and survival.

The diagnosis of vascular complications was established by a minimum of two imaging modalities and/or surgically confirmed.

All transplants were performed by the same surgical team. Piggyback hepatectomy (with preservation of the retrohepatic vena cava) was the standard technique. Vascular anastomoses were performed under 3.5X loupe magnification. PD Synth™ (Ethicon, Produtos Johnson & Johnson do Brasil Ind. Com. Prod. para Saúde Ltda., São Paulo, Brazil) (7-0 polydioxanone monofilament) thread was used for arterial and portal sutures and non-absorbable 5-0 polypropylene monofilament on the hepatic veins. Running

stitches were used for vessels larger than 3 mm in diameter and simple interrupted stitches for smaller vessels.

Postoperatively, blood flow in the hepatic artery, portal vein, and suprahepatic vena cava was assessed by Doppler ultrasonography (DUS) of the abdomen, once a day during the first postoperative week, every other day on the second week and once a week subsequently for a total of 30 days. Outpatient DUSG follow-up was provided on the third and sixth postoperative months and one year after transplantation. DUSG was subsequently performed once a year or when patients developed clinical and/or biochemical abnormalities that justified testing. When DUSG suggested a vascular complication, repeat ultrasound, angiography, computerized tomography (CT) scan with intravenous contrast, and/or surgery was performed to confirm or rule out the diagnosis. Vascular complications were classified as arterial (affecting the hepatic artery) or venous (affecting the portal vein or suprahepatic vena cava). Early complications were defined as those occurring within 30 days of transplantation, whereas late complications were those occurring after this period.

Statistical analysis

Quantitative data were expressed as median, interquartile range, and minimum and maximum values, and categorical data were expressed as counts and percentages. Univariate analysis was performed on Kaplan-Meier curves compared by the log-rank test, yielding hazard ratios, 95% confidence intervals and their significance. A multivariate Cox model including significant variables ($p < 0.20$) was constructed and used to adjust for confounders. A backward

selection procedure was performed and all variables with $p \geq 0.10$ were removed. Data were analyzed and processed in the SPSS 17.0 software package.

Results

The main indication for transplant was biliary atresia (52.5%), followed by hepatitis of unknown etiology (17.2%) and autoimmune hepatitis (7%). Median recipient weight was 17.0 kg (range, 5.0–78.0 kg), and the median PELD score was 9.0 (range, -8.0–57.0) (Table 1).

Of the 99 patients included in the study, 19 (19.2%) developed some form of vascular complication. Median age, weight, and donor-to-recipient weight ratio in the complication group were 2.1 years (range, 0.5–18.6 years), 14.0 kg (range, 6.0–78.0 kg) and 1.4 (range, 0.44–2.88) respectively, as shown in Table 2.

Of the 19 patients with vascular complications, 16 received whole-liver transplants and three received reduced-size grafts (two receiving the left lobe and one receiving the right lobe and segment 4). No patients with vascular complications had received split grafts. Vascular malformations were found in five patients (26.3%) and reduced portal vein diameter (≤ 3 mm) in four (21%). Autologous infrarenal aortic conduits were used for arterial revascularization in two patients (10.5%). Only one patient had never undergone abdominal surgery prior to transplantation.

The most common complication was hepatic artery thrombosis (HAT), which occurred in seven patients (7%). Five patients (5%) developed portal vein thrombosis (PVT), three (3%) had hepatic artery stenosis, and two (2%) had portal vein stenosis. One patient had a mycotic aneurysm of the hepatic artery

and one developed stenosis of the suprahepatic caval anastomosis. Early vascular complications were most frequent, occurring in 11 patients (57.9%), nine of whom (81.8%) did not survive. Vascular complication-free survival is shown in Figure 1.

In all patients, a diagnosis of vascular complication was suggested by DUSG. The definitive diagnosis was established by repeat DUSG in three patients (15.8%), angiography in eight (42.1%), CT scan with intravenous contrast in four (21%) and reoperation in seven (36.8%).

Clinical management with intravenous heparin (Liquemine®, Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., Rio de Janeiro, Brazil) and oral acetylsalicylic acid was performed in six patients, with a mortality rate of 33.3%. Percutaneous treatment was indicated in four patients: three underwent angioplasty and two received stents. All percutaneous interventions were successful, and all four patients thus treated were alive at the time of writing. Seven patients were treated surgically, five of whom (71.4%) underwent thrombectomy with reanastomosis. All died, including two who were awaiting retransplantation. In the remaining two patients (28.6%), retransplantation was the initial surgical treatment, neither survived.

The above outcomes are listed in Table 3. One patient in whom retransplantation was indicated died before any treatment could be administered and was thus excluded from the table.

Overall mortality in patients with a vascular complication was 57.9% (11 patients), with seven deaths (36.8%) being directly due to these complications. Other causes of death were sepsis, renal failure, pneumonia, pneumothorax, tuberculosis, intracranial bleeding, and chronic rejection.

On univariate analysis (hazard ratios -HR, 95% confidence intervals, and p-values) using log-rank test, portal vein diameter ≤ 3 mm and prolonged ischemic time were significant risk factors for vascular complications ($p < 0.05$). A prior history of abdominal surgery also tended toward significance as a risk factor ($p < 0.20$, HR 4.88). The results of univariate analysis are shown in Table 4.

Stratification by graft type showed that increased donor-to-recipient weight ratio appears to afford protection against vascular complications in patients receiving reduced-size grafts.

After adjusting for confounders with Cox multivariate analysis, portal diameter ≤ 3 mm ($p = 0.026$, HR 4.51, Figure 2), donor-to-recipient weight ratio ($p = 0.072$, HR 0.61), prolonged ischemic time ($p = 0.06$, HR 1.26), and need for autologous grafting at the arterial anastomosis ($p = 0.025$, HR 7.82) remained as highly significant risk factors for vascular complications (Table 5).

The occurrence of events of vascular complications after orthotopic liver transplantation in patients with portal vein (PV) diameter 3 mm vs. ≤ 3 mm was demonstrated in Figure 2.

Survival of pediatric liver transplant recipients who developed vascular complications was statistically lower than that of patients who did not experience such complications (Figure 3).

Discussion

Liver transplantation in the pediatric setting is technically challenging due to the reduced size of the vasculature and biliary tree. Discrepancies in portal vein and hepatic artery diameter between the donor and recipient are the norm

(4). The incidence of vascular complications reported in the literature varies widely among centers and services, but is always higher than in adult samples

(5). In our sample, the incidence of vascular complications was 19.1%.

Arterial complications are most frequent, occurring after 3 to 9% of all transplants (6-7). Early HAT is the most common arterial complication. In a recent systematic review, Bekker et al. reported the incidence of early HAT in pediatric patients as 8.3%, versus 2.9% in adult transplant recipients ($p < 0.001$) (8). Duffy et al. reported HAT rates of 8% versus 3.9% in pediatric and adult patients respectively in a sample of 4,234 transplants performed on 3,558 at UCLA (9). Early complications occurred more often than late ones.

Patients with HAT are at higher risk of allograft loss (53%) and experience increased morbidity and mortality (33%) (8,10). All events are more severe in early complications (5,7,11).

The present study confirms these findings. The incidence of HAT in our sample was 7% (7 patients), with all cases occurring early in the post-transplantation period. Only one patient in this group survived.

Venous complications are less frequent than arterial ones, with the most common being PVT (9). Unlike arterial complications, venous events occur later in the post-transplantation period. Ueda et al. reported a 9% rate of portal vein complications in a review of 521 pediatric patients who underwent living-donor liver transplantation. Of the 47 patients in the portal event group, 38 were diagnosed with a complication 3 months after transplant (12). Moon et al. reported an 11.2% incidence of portal complications in another sample of patients undergoing living-donor OLT ($n = 96$). Again, most complications occurred 3 months after transplantation (13). In our study, the incidence of

venous complications was 8% (eight cases, 62.5% diagnosed late in the post-transplantation period). PVT was the most frequent venous complication, having occurred in five patients. These data are consistent with findings described in studies conducted at other centers.

Portal vein hypoplasia is one of the main risk factors for vascular complications after pediatric liver transplantation, particularly in children with biliary atresia (10). Suzuki et al. found a portal vein diameter of less than 3.5 mm to be the single most sensitive and specific predictor of portal stenosis (14). In an older study of 71 pediatric transplant recipients, Broniszczak et al. reported a 16.9% rate of vascular thrombosis, with PVT occurring only in patients with portal hypoplasia (15). In our study, four of 19 patients with vascular complications (21%) had portal hypoplasia. Biliary atresia was the primary liver disease in all. Unlike Broniszczak, we found that only one of our patients with portal hypoplasia developed PVT after transplantation. Nevertheless, an intraoperative finding of portal diameter ≤ 3 mm was a statistically significant predictor of vascular complications in the postoperative period ($p = 0.026$).

In their study of HAT, Stewart et al. found an ischemic time of 12 hours or more to be a significant risk factor for the condition ($p < 0.001$) (16). In our sample, six patients (31.6%) with vascular complications had a history of prolonged ischemic time ($p = 0.06$). Four of these patients developed HAT.

Some studies have attempted to correlate the donor-to-recipient weight ratio with vascular complication rates. Oh et al. noted that patients who receive allografts from small donors have significantly higher HAT rates ($p = 0.002$) (17). In our study, donor-to-recipient weight ratio was a protective factor after stratification by graft type (whole vs. partial). In patients receiving reduced-size

grafts, the higher the donor-to-recipient weight ratio, the lower the potential for vascular complications. We believe this phenomenon is due to the larger vessel diameter proportional to donor weight.

The use of arterial grafts for vascular reconstruction at the site of anastomosis has also been debated as a risk factor. In our study, multivariate analysis showed that patients requiring arterial conduits for reconstruction had higher rates of vascular complications ($p = 0.025$). A meta-analysis conducted by Bekker et al. found four studies assessing use of arterial conduits as a risk factor for vascular complications. In three of these four studies, two of which employed multivariate analysis, arterial grafts were indeed found to be a risk factor (8,17,18).

At least three modalities are available for treatment of vascular complications: revascularization, retransplantation, or clinical management. The choice of one in favor of the others depends on the timing of diagnosis. Retransplantation provides the best outcomes and is the treatment of choice in most groups; however, it is severely limited by the scarcity of donors (8,19).

In early vascular complications, attempts at emergency revascularization by means of percutaneous intervention (angioplasty) or surgical re-exploration of anastomosis is the first step of management, particularly in HAT (20-23). In the event of irreversible cell damage, retransplantation is the only option (24). Revascularization success rates are in the region of 50% (8). Thrombectomy is not indicated in late-onset HAT, which is usually complicated by ischemia and biliary tract injury and is thus best treated by retransplantation (25). Patients with late-onset PVT and portal hypertension but no liver function compromise may

benefit from splenorenal shunting. Retransplantation is mandatory in early-onset PVT with graft dysfunction.

In our study, we found high mortality rates in patients undergoing revision of anastomoses with thrombectomy; patients managed with percutaneous intervention (angioplasty) had better outcomes. Few patients underwent retransplantation, but several died while awaiting the procedure, as reported elsewhere in the literature (26).

Outcomes are encouraging in asymptomatic patients treated with early revascularization after incidental diagnosis of vascular complications on DUSG (20-23). Graft survival rates after revascularization are substantially higher in this group than in symptomatic patients (81.8% vs. 40%) (20).

Conclusion

Despite technical progress in pediatric liver transplantation, vascular complications are still a significant determinant of allograft loss, increasing postoperative morbidity and mortality. The incidence of this complication found in our sample was 19.1%.

Arterial complications are most frequent, occur early in the postoperative period, and are associated with high rates of graft loss and patient mortality. Conversely, venous complications are less frequent, occur late in the postoperative period and have no significant effect on graft loss or mortality rates.

Identification of risk factors means that some patients warrant special attention in the post-transplantation period due to higher odds of vascular

complications. These children might benefit from perioperative and postoperative anticoagulation, for instance. The risk factors with significance in this study are the use of graft arterial anastomosis in liver transplantation, ischemic time above 12 hours and transoperative hypoplastic portal vein in the recipient. A multicenter study and/or meta-analysis to address this issue could be an interesting research proposal.

Early diagnosis of vascular complications appears to be paramount, as immediate treatment can prevent graft loss and/or death of the patient. In this study, revision of anastomoses and surgical thrombectomy produced inferior outcomes compared to percutaneous management.

Strategies for identification and mitigation of risk factors, prevention of technical complications, and protocols for early detection of vascular complications may reduce the need for retransplantation, thus producing a long-term positive effect on treatment of patients with end-stage liver disease. Development of these strategies is a challenge yet to be overcome.

Tables and figures

Table 1. General sample characteristics

Variable	
Recipient	n = 99
Age (years)	3.9 (1.9–10.5) [0.5–18.6]
Gender (n, %)	
Male	49 (49.5)
Female	50 (50.5)
Body mass (kg)	17.0 (11.0–32.0) [5.0–78.0]
Prior abdominal surgery (n, %)	80 (80.8)
Portal vein diameter (n, %)	
≤3 mm	9 (9.1)
>3 mm	90 (90.9)
Liver disease (n, %)	
Biliary atresia	52 (52.5)
Hepatitis of unknown etiology	17 (17.2)
Other	30 (30.3)
PELD score	n = 82 9.0 (2.0–16.3)
MELD score	n = 17 12.0 (6.5–15.0)
Donor	n = 98
Age (years)	12.0 (5.7–17.3) [0.5–72.0]
Gender (n, %)	n = 97
Male	66 (68.0)
Female	31 (32.0)
Donor-to-recipient weight ratio	n = 93 1.6 (1.1–2.9) [0.5–8.8]
Surgical	n = 92
Ischemic time (hours)	9.4 (6.6–11.4) [2.8–19.0]
Allograft type	
Whole	72 (72.7)
Reduced-size	27 (27.3)

Data expressed as “median (interquartile range) [range]” or “number (%)” PELD, pediatric model for end-stage liver disease; MELD, model for end-stage liver disease.

Table 2. Characteristics of patients with vascular complications

Variable	
Recipient	n = 19
Age (years)	2.81 (0.5–18.6)
Gender (n, %)	
Male	10 (52.6)
Female	9 (47.4)
Body mass (kg)	14.0 (6.0–78.0)
Prior abdominal surgery (n, %)	18 (94.7)
Portal vein diameter (n, %)	
≤ 3 mm	4 (21.0)
> 3 mm	15 (79.0)
Liver disease (n, %)	
Biliary atresia	12 (63.2)
Hepatitis of unknown etiology	4 (21.0)
Other	3 (18.8)
PELD score	n = 15 8.0 (-7.0–34.0)
MELD score	n = 4 10.5 (3.0–24.0)
Donor	n = 19
Age (years)	5.0 (0.5–47.0)
Gender (n, %)	n = 18
Male	12 (66.7)
Female	6 (33.3)
Donor-to-recipient weight ratio	n = 18 1.4 (0.5–2.9)
Surgical	n = 19
Ischemic time (hours)	10.7 (3.5–14.3)
Allograft type	
Whole	16 (84.2)
Reduced-size	3 (15.8)

Data expressed as “median (range)” or “number (%)” PELD, pediatric model for end-stage liver disease; MELD, model for end-stage liver disease.

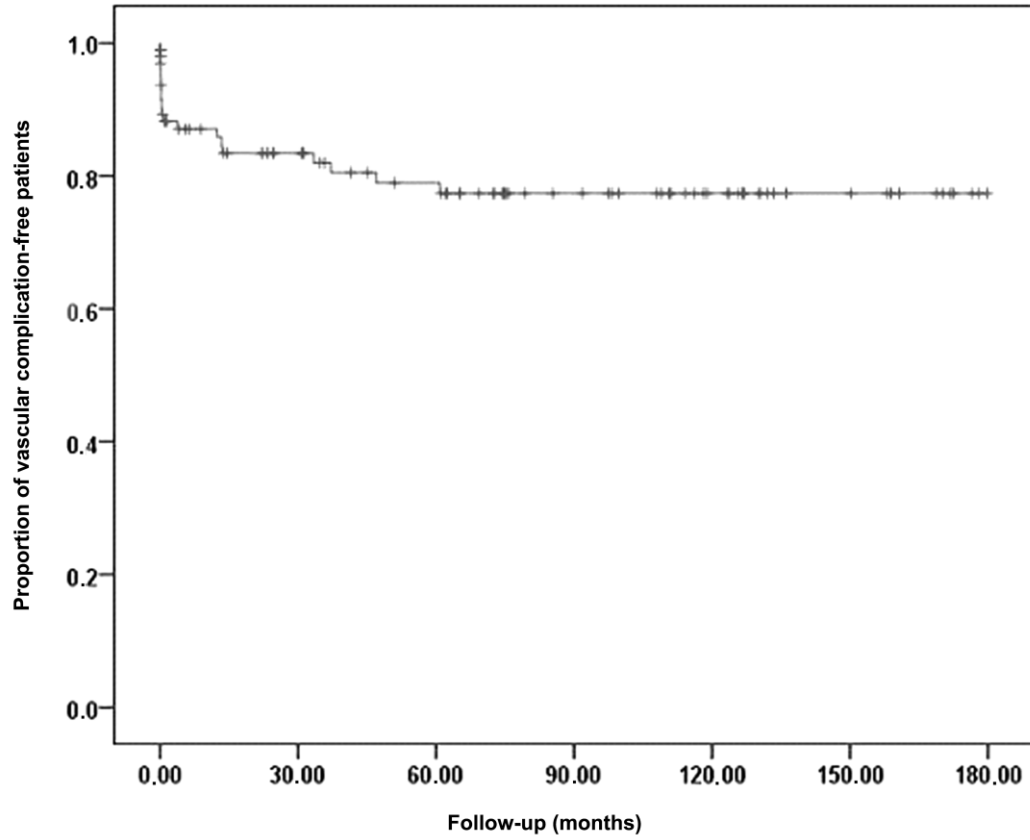


Figure 1. Kaplan-Meier curve of vascular complications in patients undergoing orthotopic liver transplantation.

Table 3 – Management of vascular complications

Treatment	Arterial (n=10)				Venous(n=7)			
	n	%	Success rate		n	%	Success rate	
			n	%			N	%
Anticoagulation	3	30	1/3	33.3	3	42,8	3/3	100
Percutaneous angioplasty	2	20	2/2	100	2	28,6	2/2	100
Reanastomosis/thrombectomy	4	40	0/4	0	1	14,3	0/1	0
Primary retransplantation	1	10	0/1	0	1	14,3	0/1	0

Table 4. Association between select factors and occurrence of vascular complications in patients undergoing orthotopic liver transplantation. Univariate analysis

Variable	HR	95%CI	p
Recipient			
Age (years)	0.99	0.90–1.07	0.737
Gender (n, %)			
Male	0.97	0.40–2.40	0.939
Female	1		
Body mass (kg)	0.99	0.97–1.02	0.573
Prior abdominal surgery (n, %)	4.88	0.65–36.59	0.123
Portal vein diameter (n, %)			
≤ 3 mm	3.63	1.19–11.05	0.023
> 3 mm	1		
Liver disease (n, %)			
Biliary atresia	1		
Hepatitis of unknown etiology	1.01	0.32–1.14	0.992
Other	0.36	0.10–1.27	0.113
PELD score	0.98	0.95–1.03	0.612
MELD score	0.99	0.87–1.11	0.825
Donor			
Age (years)	0.95	0.89–1.00	0.084
Gender (n, %)			
Male	0.84	0.32–2.24	0.729
Female	1		
Donor-to-recipient weight ratio	0.67	0.44–1.11	0.132
Surgical			
Ischemic time (hours)	1.15	1.01–1.31	0.034
Allograft type			
Whole	1.62	0.47–5.58	0.444
Reduced-size	1		
Stratification by allograft type			
Whole			
Donor-to-recipient weight ratio	0.83	0.41–1.66	0.595
Reduced-size			
Donor-to-recipient weight ratio	0.04	<0.01–1.39	0.076

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; p, p-value; PELD, pediatric model for end-stage liver disease; MELD, model for end-stage liver disease.

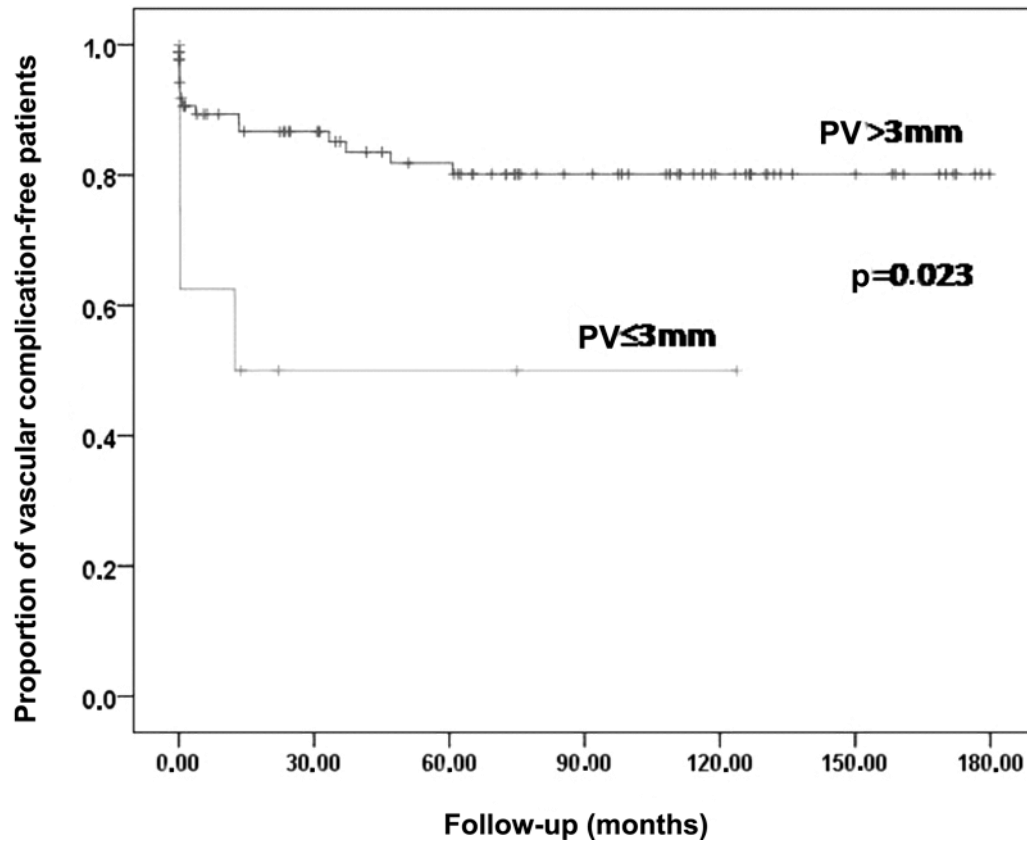


Figure 2: Kaplan-Meier curve of vascular complications after orthotopic Liver transplantation in patients with portal vein (PV) diameter 3 mm vs. \leq 3 mm.

Table 5. Risk factors for vascular complications in patients undergoing orthotopic liver transplantation. Cox multivariate regression analysis.

Variable	HR	95%CI	p
Recipient			
Portal vein diameter, n (%)			
≤ 3 mm	4.51	1.20–16.95	0.026
> 3 mm	1		
Donor			
Donor-to-recipient weight ratio	0.61	0.36–1.04	0.072
Surgical			
Ischemic time (h)	1.26	1.07–1.49	0.006
Arterial conduit at site of anastomosis	7.82	1.29–47.29	0.025

HR: adjusted hazard ratio; CI: confidence interval; p: p-value.

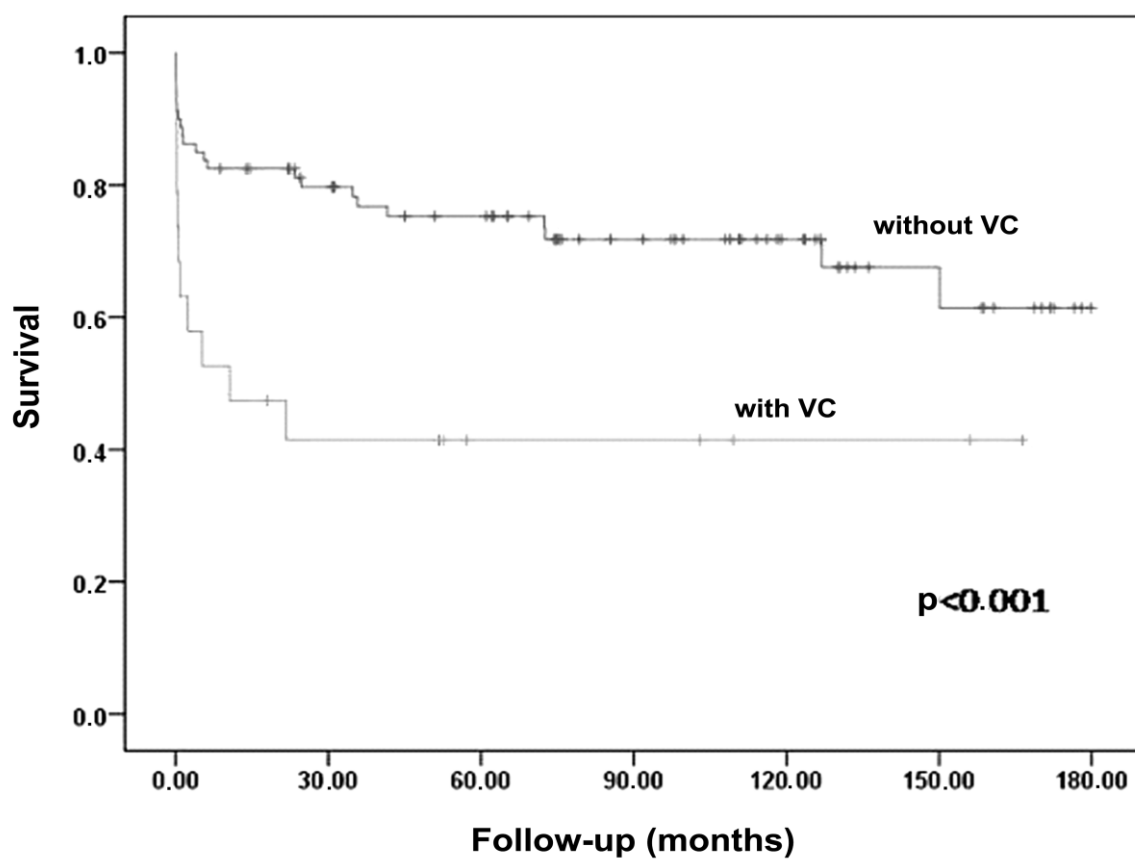


Figure 3. Kaplan-Meier curves of survival in orthotopic liver transplant recipients with or without vascular complications (VC).

References

1. SILVEIRA TR, HUA CK, KOECHE RP. Mortalidade por doença hepática em pacientes com idade entre 30 dias a 15 anos acompanhados no HCPA. Implicações para a instalação de um programa de transplante hepático. Rev AMRIGS 1993; 37: 140-144.
2. BALISTRERI WF. Pediatric hepatology. A half-century of progress. Clin Liver Dis 2000; 4: 191-210.
3. HUANG TL, CHENG YF, CHEN TY, et al. Doppler ultrasound evaluation of postoperative portal vein stenosis in adult living donor liver transplantation. Transplant Proc 2010; 42: 879-881.
4. JARA P, HIERRO L. [Childhood liver transplantation. Long-term results]. Gastroenterol Hepatol 2010; 33: 398-410.
5. HARDIKAR W, PODDAR U, CHAMBERLAIN J, et al. Evaluation of a post-operative thrombin inhibitor replacement protocol to reduce haemorrhagic and thrombotic complications after paediatric liver transplantation. Thromb Res 2010; 126: 191-194.
6. FERNANDEZ AGUILAR JL, SUAREZ-MUNOZ MA, SANTOYO SANTOYO J, et al. [Aggressive management of the arterial complications of liver transplantation. Impact upon survival and biliary complications]. Cir Esp 2010; 87: 155-158.
7. ZANOTELLI ML, VIEIRA S, ALENCASTRO R, et al. Management of vascular complications after pediatric liver transplantation. Transplant Proc 2004; 36: 945-946.

8. BEKKER J, PLOEM S, DE JONG KP. Early hepatic artery thrombosis after liver transplantation: a systematic review of the incidence, outcome and risk factors. *Am J Transplant* 2009; 9: 746-757.
9. DUFFY JP, HONG JC, FARMER DG, et al. Vascular complications of orthotopic liver transplantation: experience in more than 4,200 patients. *J Am Coll Surg* 2009; 208: 896-903; discussion 903-895.
10. JEAN-BERNARD O. Approach to avoid and to manage vascular thrombosis and stenosis in pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2007; 11: 124-126.
11. MORAY G, BOYVAT F, SEVMIŞ S, et al. Vascular complications after liver transplantation in pediatric patients. *Transplant Proc* 2005; 37: 3200-3202.
12. UEDA M, OIKE F, KASAHARA M, et al. Portal vein complications in pediatric living donor liver transplantation using left-side grafts. *Am J Transplant* 2008; 8: 2097-2105.
13. MOON JI, JUNG GO, CHOI GS, et al. Risk factors for portal vein complications after pediatric living donor liver transplantation with left-sided grafts. *Transplant Proc* 2010; 42: 871-875.
14. SUZUKI L, DE OLIVEIRA IR, WIDMAN A, et al. Real-time and Doppler US after pediatric segmental liver transplantation : I. Portal vein stenosis. *Pediatr Radiol* 2008; 38: 403-408.
15. BRONISZCZAK D, SZYMCZAK M, KAMIŃSKI A, et al. Vascular complications after pediatric liver transplantation from the living donors. *Transplant Proc* 2006; 38: 1456-1458.
16. STEWART ZA, LOCKE JE, SEGEV DL, et al. Increased risk of graft loss from hepatic artery thrombosis after liver transplantation with older donors. *Liver Transpl* 2009; 15: 1688-1695.

17. OH CK, PELLETIER SJ, SAWYER RG, et al. Uni- and multi-variate analysis of risk factors for early and late hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *Transplantation* 2001; 71: 767-772.
18. SILVA MA, JAMBULINGAM PS, GUNSON BK, et al. Hepatic artery thrombosis following orthotopic liver transplantation: a 10-year experience from a single centre in the United Kingdom. *Liver Transpl* 2006; 12: 146-151.
19. PAREJA E, CORTES M, NAVARRO R, SANJUAN F, LÓPEZ R, MIR J. Vascular complications after orthotopic liver transplantation: hepatic artery thrombosis. *Transplant Proc* 2010; 42: 2970-2972.
20. SHEINER PA, VARMA CV, GUARRERA JV, et al. Selective revascularization of hepatic artery thromboses after liver transplantation improves patient and graft survival. *Transplantation* 1997; 64: 1295-1299.
21. GARCÍA-CRIADO A, GILABERT R, NICOLAU C, et al. Early detection of hepatic artery thrombosis after liver transplantation by Doppler ultrasonography: prognostic implications. *J Ultrasound Med* 2001; 20: 51-58.
22. HELLINGER A, ROLL C, STRACKE A, ERHARD J, EIGLER FW. Impact of colour Doppler sonography on detection of thrombosis of the hepatic artery and the portal vein after liver transplantation. *Langenbecks Arch Chir* 1996; 381: 182-185.
23. KIM BW, WON JH, LEE BM, KO BH, WANG HJ, KIM MW. Intraarterial thrombolytic treatment for hepatic artery thrombosis immediately after living donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2006; 38: 3128-3131.
24. COELHO JC, MATIAS JE, PAROLIN MB, MARTINS EL, SALVALAGGIO PR, GONÇALVES CG. Complicações vasculares pós-transplante hepático. *Rev Col Bras Cir* 2000; 27: 378-382.

25. JAIN A, COSTA G, MARSH W, et al. Thrombotic and nonthrombotic hepatic artery complications in adults and children following primary liver transplantation with long-term follow-up in 1000 consecutive patients. *Transpl Int* 2006; 19: 27-37.
26. KELLY D. Liver transplantation in children. *J Pediatr (Rio J)* 2008; 84: 381-382.

7. Anexos

INSTRUMENTO DE COLETA

1. Número: _____
2. Tx N: _____
3. Nome: _____
4. Prontuário: _____
5. Data de nascimento: ____/____/____
6. Data do TX: ____/____/____
7. Data de referência dos dados: ____/____/____
8. Idade do Tx: _____ (anos)
9. Idade atual: _____ (anos)
10. Peso pré TX: _____ (kg)
11. Estatura pré TX: _____ (cm)
12. Urgência: (0) não
(1) sim
13. Tipo sanguíneo: (0) A
(1) B
(2) O
(3) AB
14. Gênero: (0) masculino
(1) feminino
15. Tipo de enxerto: (0) inteiro
(1) parcial reduzido SLE
(2) parcial reduzido LE
(3) parcial split
16. Situação atual: (0) vivo
(1) morto
17. Data do óbito: ____/____/____
18. Diagnóstico: (0) AVB
(1) Cirrose criptogênica
(2) Def alfa1-antitripsina
(3) Hepatite autoimune
(4) Fibrose cística
(5) Hepatite vírus B
(6) Hepatite vírus C
(7) Cirrose biliar
(8) Hepatocarcinoma
(9) FHC
19. CMV pré-Tx: (0) NR
(1) R

20. Plaquetas: _____
21. Cirurgia abdominal prévia: (0) não
(1) sim
22. Qual cirurgia? (0) biópsia hepática por laparotomia ou laparoscopia
(1) Kasai
(2) Correção de refluxo gastro-esofágico
(3) Gastrostomia
(4) Ileostomia
(5) Esplenectomia
(6) Lise de aderências
(7) Nefrectomia
(8) Correção de refluxo vesico-ureteral
23. Tempo de isquemia total: _____ (horas)
24. Tamanho da veia porta: _____ cm
25. Veia porta <0,3cm: (0)não
(1)sim
26. Anastomose veia porta: (0) Sem enxerto
(1) Com enxerto
27. Anastomose veia cava supra-hepática: (0)PB
(1) Clássica
28. Anastomose artéria hepática: (0) AHC doador – AHP receptor
(1) AHC - AHC
(1) Aorta – AHP
(2) Aorta – AHC
(4) Enxerto infra-renal – AHC
(4) Enxerto infra-renal - AHP
29. Anastomose biliar: (0) Colédoco-colédoco
(1) Colédoco-jejuno
(2) Hepático-jejuno
(3) Colédoco – hepático comum
(4) DHE – jejuno
30. Complicação biliar: (0)não
(1) sim
31. Mal formação vascular: (0)não
(1)sim
32. Comentário mal formação vascular: _____
33. Idade doador: _____ (anos)
34. Peso doador: _____ (kg)

35. Tipo sanguíneo doador: (0) A
(1) B
(2) O
(3) AB
36. Gênero doador: (0) masculino
(1) feminino
37. Alta hospitalar: ____/____/____
38. Duração da internação: _____ (dias)
39. Sobrevida na alta: (0) morto
(1) vivo
40. Complicação vascular: (0) não
(1) sim
41. Qual vaso: (0) artéria hepática
(1) veia porta
(2) veia cava
42. Tipo: (0) estenose
(1) trombose
(2) aneurisma
43. Tempo após Tx: (0) precoce/ até 30 dias
(1) tardio/ mais que 30 dias
44. Data diagnóstico: ____/____/____
45. Exame diagnóstico: (0) Eco Doppler
(1) angiografia
(2) angioCT
(3) cirurgia
46. Tratamento: (0) angioplastia
(1) stent
(2) trombectomia
(3) reanastomose
(4) trombolítico
(5) dilatação com balão
(6) indicação de retransplante
47. Desfecho: (0) revascularização
(1) retransplante
(2) lista de espera para retransplante
(3) óbito

TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS

Título do Projeto

--	--

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados em prontuários e bases de dados do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima.

Porto Alegre, ___ de _____ de 200_.

Nome dos Pesquisadores	Assinatura