

RAE-CEA-00P09

**RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA SOBRE O PROJETO: “COMPLICAÇÕES
BILIARES APÓS TRANSPLANTE ORTOTÓPICO DE FÍGADO”**

ANTONIO CARLOS PEDROSO DE LIMA

JULIO DA MOTTA SINGER

MARIA KELLY VENEZUELA

São Paulo, julho de 2000

CENTRO DE ESTATÍSTICA APLICADA – CEA
RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA – CÓDIGO 00P09

TÍTULO: Relatório de análise estatística sobre o projeto: “Complicações biliares após transplante ortotópico de fígado”

PESQUISADOR: Margareth Pauli Lallée

INSTITUIÇÃO: Faculdade de Medicina da Universidade do Estado de São Paulo – FMUSP

FINALIDADE: Doutorado

RESPONSÁVEIS PELA ANÁLISE: Antonio Carlos Pedroso de Lima
Julio da Motta Singer
Maria Kelly Venezuela

REFERÊNCIA DESTE TRABALHO: LIMA, A. C. P., SINGER, J. M. e VENEZUELA, M.
K. **Relatório de análise estatística sobre o projeto: “Complicações biliares após transplante ortotópico de fígado”.** São Paulo, IME – USP, 2000. (RAE – CEA – 00P09)

FICHA TÉCNICA

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- BUSSAB, W. O. e MORETTIN, P. A. (1987). **Estatística Básica**. 4.ed. São Paulo: Atual. 321p.
- GREIF, F., BRONSTHER, O. L., VAN THIEL, D. H., CASAVILLA, A., IWATSUKI, S., TZAKIS, A., TODO, S., FUNG, J. J. and STARZL, T. E. (1994). The incidence, timing and management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. **Annals of Surgery**, **219**: 40-45.
- HINTZE, R. E., ADLER, A., VELTZKE, W., ABOU-REBYEH, H., FELIX, R. and NEUHAUS, P. (1997). Endoscopic management of biliary complications after orthotopic liver transplantation. **Hepatogastroenterology**, **44**:258-262.
- KLEINBAUM, D. G. (1996). **Survival Analysis: a self – learning text**. New York: Springer. 324p.
- MASSAROLO, P. C. B., MIES, S. and RAIA, S. (1998). Simultaneous arterial and portal revascularization in liver transplantation. **Transplantation Proceedings**, **30**: 2883-2884.
- O'CONNOR, T. P., LEWIS, W. D. and JENKINS, R. L. (1995). Biliary tract complications after liver transplantation. **Archives of Surgery**, **130**: 312-317.
- SANCHEZ-URDAZPAL, L., GORES, G. J., WARD, E. M., MAUS, T. P., WAHLSTROM, H. E., MOORE, S. B., WIESNER, R. H. and KROM, R. A. F. (1992). Ischemic type biliary complications after orthotopic liver transplantation. **Hepatology**, **16**:48-53.

PROGRAMAS COMPUTACIONAIS UTILIZADOS:

Microsoft Excel para Windows (versão 97)

Microsoft Word para Windows (versão 97)

SAS para Windows (versão 6.12)

SPSS para Windows (versão 8.0)

TÉCNICAS ESTATÍSTICAS UTILIZADAS:

[Entre parênteses encontra-se a classificação “Statistical Theory & Method Abstracts (ISI)”]

Análise Descritiva Unidimensional (03:010)

Análise de Sobrevida (13:070)

ÁREA DE APLICAÇÃO:

Medicina (14:040)

ÍNDICE

RESUMO	6
1. INTRODUÇÃO.....	7
2. DESCRIÇÃO DO ESTUDO	9
3. DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS.....	12
4. ANÁLISE DESCRITIVA.....	14
4.1. CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA.....	14
4.2. AVALIAÇÃO PRELIMINAR DA ASSOCIAÇÃO ENTRE TEMPO DE APARECIMENTO DE COMPLICAÇÃO BILIAR E FATORES DE INTERESSE.....	17
5. ANÁLISE INFERENCIAL	20
5.1. COMPLICAÇÕES BILIARES NÃO TÉCNICAS.....	21
5.2. COMPLICAÇÃO BILIAR ANASTOMÓTICA	22
5.3. COMPLICAÇÃO BILIAR DO DOADOR.....	25
5.4. COMPLICAÇÃO BILIAR DO RECEPTOR	26
5.5. COMPLICAÇÃO BILIAR TÉCNICA.....	28
6. CONCLUSÕES.....	30
APÊNDICE A: GRÁFICOS	32
APÊNDICE B: TABELA	41

RESUMO

A principal causa da perda de enxerto está relacionada com problemas nas vias biliares do doador e/ou receptor pós transplante de fígado, conhecidos como complicações biliares. A alta incidência dessas complicações e sua influência na qualidade de vida pós transplante hepático têm despertado o interesse sobre sua gênese, que parece ser multifatorial, envolvendo aspectos técnicos, vasculares e imunológicos. Contudo, o objetivo deste estudo é determinar dentre as variáveis observadas durante e após a cirurgia, quais podem estar associadas às complicações biliares a partir de um conjunto de dados históricos.

Ajustando modelos de riscos proporcionais de Cox aos dados observados tendo considerado como respostas o tempo de aparecimento ou não de uma determinada complicação biliar (CBnT, CBA, CBD, CBR e CBT), detectamos que principalmente a presença da trombose da artéria hepática e/ou da recidiva da hepatite por vírus C aumentam, consideravelmente, o risco de apresentar CBnT, CBA, CBD ou CBR. A utilização do método de reconstrução biliar CCT aumenta o risco de apresentar CBT.

1. INTRODUÇÃO

Na última década, houve considerável melhora na sobrevida dos pacientes submetidos à transplante ortotópico de fígado como consequência do avanço da terapia imunossupressora, dos métodos de preservação e da sistematização da técnica de retirada do órgão doente e implantação do órgão sã. Entretanto, problemas relacionados com as vias biliares do doador e/ou receptor pós transplante de fígado, conhecidos como complicações biliares (CB), ainda são a principal causa da perda de enxerto. Na Figura 1.1, temos uma ilustração simplificada do fígado, do duodeno e da via biliar (em vermelho) ligando ambos.

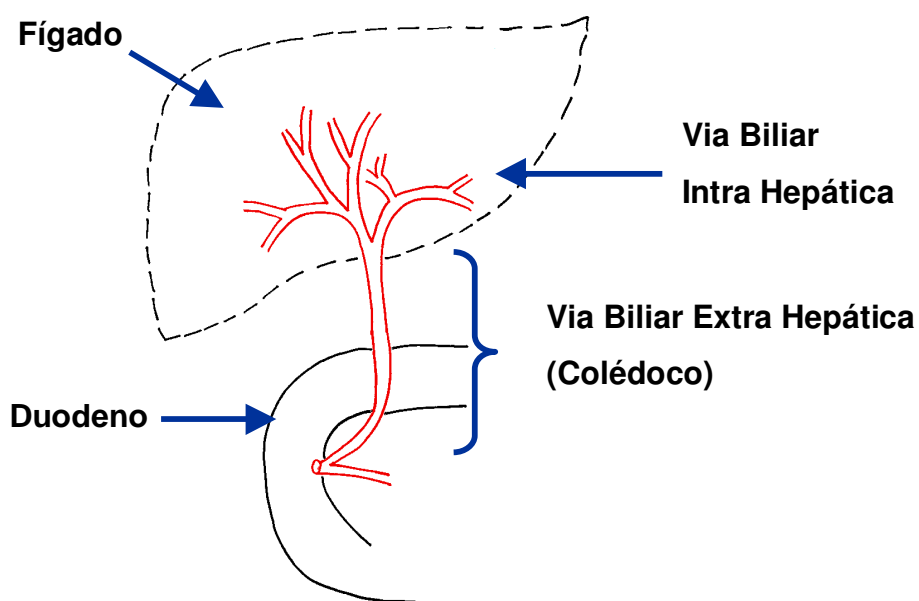


Figura 1.1 – Ilustração simplificada do fígado, duodeno e vias biliares.

A alta incidência das CB e sua influência na qualidade de vida pós transplante hepático têm despertado o interesse sobre sua gênese, que parece ser multifatorial, envolvendo aspectos técnicos, vasculares e imunológicos.

Conforme Greif et al. (1994) e O'Connor et al. (1995), os fatores de risco mais importantes para complicações biliares pós transplante são os fatores isquêmicos,

conseqüentes à trombose arterial e o método de reconstrução biliar empregado. Essencialmente, esse método envolve uma **anastomose** (forma de ligação das vias biliares do receptor e doador).

Segundo O'Connor et al. (1995) e Sanchez-Urdazpal et al. (1992), outros fatores de risco associados às CB com menor intensidade incluem: incompatibilidade do tipo sanguíneo ABO, rejeição celular aguda, rejeição crônica ductopênica, infecção por citomegalovírus e recorrência da doença primária, como hepatite crônica por vírus C.

A grande variação nas taxas de incidência entre os diversos centros especializados em transplante tem causado certa controvérsia quanto às causas das CB, e o avanço dos métodos diagnósticos nos últimos anos tem estimulado novos estudos com o intuito de reavaliar tanto as taxas de incidência quanto o tipo e o tempo de ocorrência das complicações, bem como os correspondentes fatores de risco e sobrevida do enxerto e dos pacientes.

Uma análise preliminar dos transplantes hepáticos realizados no Serviço de Transplante e Cirurgia do Fígado do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) evidencia uma elevada incidência de CB, com grande influência na morbidade e mortalidade pós operatórias (Massarolo et al., 1998).

O objetivo deste estudo é determinar dentre as variáveis observadas durante e após a cirurgia, quais podem estar associadas às CB a partir de um conjunto de dados históricos.

2. DESCRIÇÃO DO ESTUDO

O banco de dados utilizado neste estudo contém informações sobre 332 transplantes ortotópicos de fígado feitos em 294 pacientes. Os dados foram obtidos a partir dos prontuários do HCFMUSP e da Unidade de Fígado – AL37. Destes transplantes, 27 foram excluídos do estudo por perda do enxerto em menos de 72 horas (24 por óbito do paciente e 3 por retransplante), totalizando 305 transplantes em 274 pacientes (dos 305 transplantes, 31 são retransplantes). Os transplantes foram realizados no período de 01/09/1985 a 30/06/1999 e os pacientes acompanhados até 31/10/1999.

A classificação dos tipos de CB, ilustrados na Figura 2.1, foi baseada em relatos recentes da literatura (Hintze et al., 1997) e é a seguinte: **Complicação Biliar Anastomótica** (CBA), que é uma complicação relacionada na área da junção das vias biliares do doador e receptor; **Complicação Biliar do Doador** (CBD), localizada na via biliar do doador; **Complicação Biliar do Receptor** (CBR), relacionada com a via biliar do receptor; e **Complicação Biliar Técnica** (CBT), complicação associada com erros operacionais.

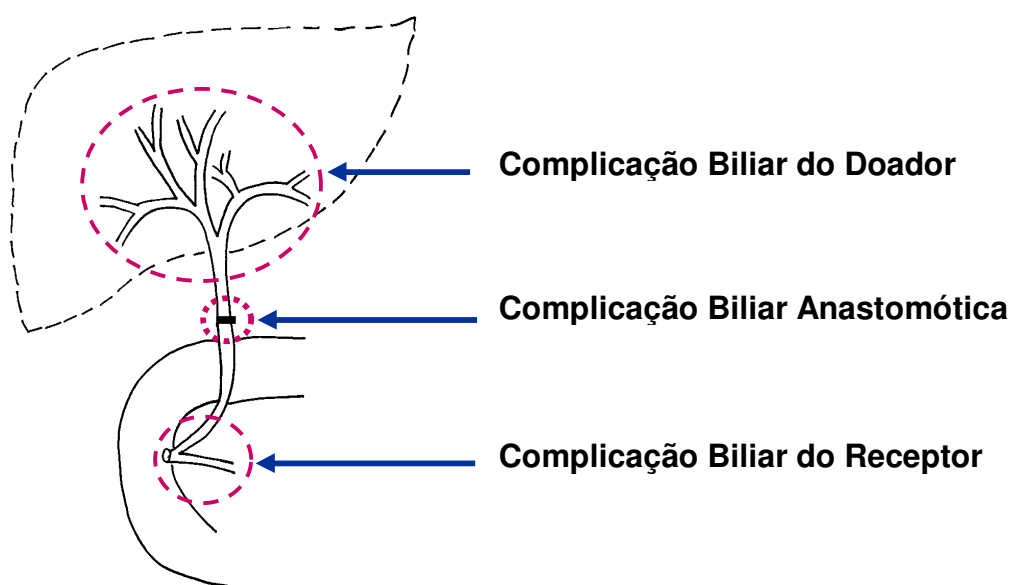


Figura 2.1 – Classificação dos tipos de Complicações Biliares.

Foram considerados dois métodos de transplante: método **convencional**, em que o fígado do receptor é retirado junto com a veia cava e método **piggyback**, em que apenas o fígado do receptor é retirado (nesse caso, os vasos que ligam a veia cava ao fígado são seccionados). Até julho de 1996, somente o método convencional foi utilizado; a partir dessa data, ambos foram empregados, com preferência para o segundo.

Para a reconstrução biliar, que consiste na ligação da via biliar do doador com a do receptor, dois métodos clássicos foram utilizados: **anastomose colédoco-colédoco término-terminal** (CC) com ou sem dreno em T, quando a via biliar extra hepática (colédoco) do doador é ligada ao colédoco do receptor (Figura 2.2a); e **anastomose colédoco-jejuno** (CJ) em Y de Roux, em que o colédoco do doador é ligado ao intestino delgado do receptor (Figura 2.2b).

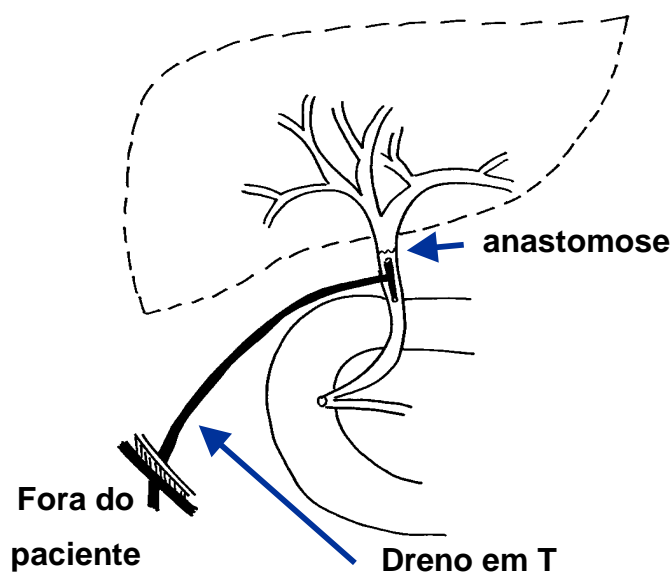


Figura 2.2a – Método de Reconstrução Biliar CC

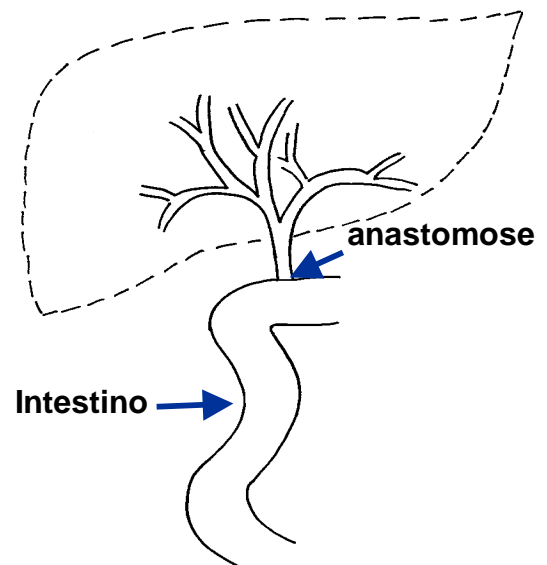


Figura 2.2b – Método de Reconstrução Biliar CJ

A opção pela CC com dreno em T (CCT) na maioria dos transplantes foi escolhida pelas seguintes razões: i) facilitar acesso para avaliação pós-operatória da via biliar por métodos radiológicos e endoscópicos, ii) facilitar a monitoração do fluxo da bile, iii)

preservar o esfíncter com menor refluxo e colangite, iv) reduzir o tempo da cirurgia, v) manter a integridade do intestino sem o risco de torção, oclusão ou perfuração, e vi) manter a fisiologia da digestão e absorção dependentes da secreção biliar e pancreática.

A reconstrução biliar CJ foi utilizada na maioria dos retransplantes e nos casos em que a CC não era recomendada, a saber: doença de base envolvendo a via biliar extra hepática e desproporção entre a via biliar do doador e do receptor.

No período de setembro de 1985 a dezembro de 1991 (**Período 1**) ambos os métodos de reconstrução biliar (CC e CJ) foram utilizados eqüitativamente com revascularização do enxerto iniciada pela veia porta. Entre janeiro de 1992 e julho de 1995 (**Período 2**), basicamente, foram utilizados os métodos CCO com revascularização iniciada pela veia porta e CCT com revascularização simultânea (veia porta e artéria hepática). A partir de agosto de 1995 (**Período 3**), foi utilizada, preferencialmente, a reconstrução biliar CCT com revascularização simultânea.

A técnica de retirada do fígado do doador foi semelhante em todos os transplantes. A via biliar era lavada com soro fisiológico durante a retirada e uma lavagem adicional era realizada com solução de preservação (cerca de 100 a 200 ml) quando o fígado era totalmente retirado do doador. A cirurgia do doador difere apenas na solução de preservação do fígado. A solução de Eurocollins foi utilizada até janeiro de 1987 e a solução de University of Wisconsin – Belzer a partir dessa data.

3. DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS

As variáveis explicativas relacionadas ao paciente são:

Sexo do receptor: feminino (0) e masculino (1).

Idade do receptor: menor de 18 anos (1), entre 18 (inclusive) e 45 anos (exclusive) (2), entre 45 (inclusive) e 65 anos (exclusive) (3) e maior que ou igual a 65 anos (4).

Apenas uma variável explicativa relacionada ao doador foi observada:

Idade do doador: menor de 18 anos (1), entre 18 (inclusive) e 45 anos (exclusive) (2) e maior que ou igual a 45 anos (3).

As variáveis explicativas relacionadas ao transplante, encarado sob o ponto de vista global são:

Diagnóstico: foi considerada a principal doença diagnosticada, categorizada como: doença pós necrótica (1), doença colestática (2), doença metabólica (3) ou outras (4).

Tempo de Isquemia: tempo entre a retirada do fígado do doador e sua colocação em funcionamento no receptor: menos de 12 h (0) e maior que ou igual a 12 h (1).

Harvesting: resultado da biópsia realizada ao final da cirurgia, indicando o grau de lesão sofrida pelo fígado do doador até esse momento. Foi categorizado como: normal (0) e alterado (1).

Método de Reconstrução Biliar: anastomose colédoco-colédoco término-terminal sem dreno – CCO (1), anastomose colédoco-colédoco término-terminal com dreno em T – CCT (2) e anastomose colédoco-jejuno (em Y de Roux) – CJ (3).

Método de Transplante: convencional (0) e *piggyback* (1).

As variáveis explicativas relacionadas aos problemas pós cirúrgicos são:

Rejeição Celular Aguda: ausente (0), presente sem Rejeição Corticóide Resistente (1) e presente com Rejeição Corticóide Resistente (2).

Rejeição Crônica: ausente (0) e presente (1).

Trombose da Artéria Hepática: ausente (0) e presente (1).

Infecção por Citomegalovírus: ausente (0) e presente (1).

Recidiva da Hepatite por Vírus C: ausente (0) e presente (1).

Incompatibilidade Sangüínea do tipo ABO: ausente (0) e presente (1).

Como variáveis respostas, temos a identificação da **CB** pós transplante (ausente (0) e presente (1)), assim como a identificação do tipo de CB quando esta ocorreu. Os tipos de CB podem ser: **CBA**, que se dá na ocorrência de estenose ou fístula anastomótica; **CBD**, que se dá na ocorrência de estenose não anastomótica, barro biliar ou litíase biliar; **CBR**, decorrente da disfunção do esfíncter de Oddi; e **CBT**, relacionada ao uso de dreno (fístula no orifício de saída do dreno em T, fístula na saída do dreno tipo Witzel, coleperitônio na retirada do dreno em T e mal posicionamento do dreno) ou outras (fístula na área cruenta, redundância da via biliar e mucocoele). Para um mesmo transplante pode ser identificado mais de um tipo de CB.

Como as CBT dependem apenas do método de reconstrução biliar, consideramos análises separadas para **Complicações Biliares não Técnicas (CBnT)**, que exclui os transplantes que só tiveram a CBT.

As datas relacionadas aos transplantes são: **data da realização do transplante**; **data do retransplante**, quando este ocorreu; **data do diagnóstico da complicação biliar**, quando esta ocorreu e **data do óbito do paciente**, quando este ocorreu. Os pacientes foram acompanhados até a ocorrência de retransplante ou óbito. Quando um desses eventos não ocorreu, o acompanhamento se deu até 31/10/1999.

4. ANÁLISE DESCRITIVA

4.1. CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA

Dos 274 pacientes, 107 (39%) são do sexo feminino e 167 (61%), do sexo masculino. A Tabela 4.1 apresenta a média e o desvio padrão da idade do receptor segundo o sexo. As idades médias dos pacientes de ambos os sexos são próximas e têm variabilidade similar. A idade média (\pm desvio padrão) dos doadores é de 28,4 (\pm 12,3) anos, tendo como valor mínimo 3 anos e máximo, 63 anos.

Tabela 4.1 – Média e Desvio Padrão da *Idade do Receptor*, segundo *Sexo*.

Sexo	Tamanho da amostra	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
Feminino	107	40,1	14,1	5	69
Masculino	167	44,6	14,0	3	75

A Tabela 4.2 apresenta a distribuição das freqüências e correspondentes proporções de transplantes, segundo Período e Método de Reconstrução Biliar. Para um dos transplantes, foi realizado derivação biliar externa com sonda uretral locada no colédoco do doador, devido impossibilidade clínica de reconstrução biliar no momento do transplante e por esse motivo, o total de transplantes considerados nessa tabela é 304. Os resultados sugerem uma associação entre Período e Método de Reconstrução Biliar.

A Tabela 4.3 apresenta a distribuição das freqüências e correspondentes proporções de transplantes, segundo Período e Método de Transplante. Os resultados nos mostram que nos Períodos 1 e 2 foi utilizado apenas o método convencional e no Período 3 ambos foram utilizados, com preferência pelo método *piggyback*.

Dos 305 transplantes, 169 (55%) não apresentaram CB até a data de retransplante, data de óbito ou término do estudo (observações censuradas). Dos demais 136 (45%) transplantes, 104 (77%) transplantes apresentaram apenas um tipo de CB, 29 (21%) transplantes apresentaram dois tipos de CB e 3 (2%) apresentaram três tipos de CB,

totalizando 171 CB. Destes, 42 (25%) apresentaram CBA, 34 (20%) apresentaram CBD, 43 (25%) apresentaram CBR e 52 (30%), CBT.

Tabela 4.2 – Distribuição conjunta das freqüências e proporções de *Transplantes*, segundo *Período* e *Método de Reconstrução Biliar*.

Período	Método de Reconstrução Biliar			Total
	CC sem dreno	CC com dreno	CJ	
Período 1 09/85 a 12/91	1 (4 %)	13 (48 %)	13 (48 %)	27 (100 %)
Período 2 01/92 a 07/95	18 (24 %)	41 (55 %)	16 (21 %)	72 (100 %)
Período 3 08/95 a 06/99	22 (11 %)	137 (68 %)	43 (21 %)	205 (100 %)
Total	41 (13 %)	191 (63 %)	72 (24 %)	304 (100 %)

Tabela 4.3 – Distribuição conjunta das freqüências e proporções de *Transplantes*, segundo *Período* e *Método de Transplante*.

Período	Método de Transplante		Total
	Convencional	Piggyback	
Período 1 09/85 a 12/91	28 (100 %)	0 (0 %)	28 (100 %)
Período 2 01/92 a 07/95	75 (100 %)	0 (0 %)	75 (100 %)
Período 3 08/95 a 06/99	71 (35 %)	131 (65 %)	202 (100 %)
Total	174 (57 %)	131 (43 %)	305 (100 %)

A Tabela 4.4 apresenta freqüências e correspondentes proporções de transplantes com CBA, segundo Método de Reconstrução Biliar e Tipo de CBA. A principal causa de CBA é estenose (obstrução da via biliar) anastomótica quando utilizado o método CC. Dos 42 transplantes com CBA, três apresentaram os dois tipos dessa complicação (totalizando 45 ocorrências).

A Tabela 4.5 apresenta as freqüências e correspondentes proporções de transplantes segundo Tipo de CBD. Para a amostra em estudo, a principal causa dessa

complicação biliar é a estenose não anastomótica. Dos 34 transplantes com CBD, dois apresentaram dois dentre os quatro possíveis tipos dessa complicação.

A Tabela 4.6 apresenta as frequências e correspondentes proporções de transplantes segundo Tipo de CBT e mostra que a principal causa da CBT está relacionada ao uso do dreno, mesmo este tendo sido usado na maioria dos transplantes (como indicado na Tabela 4.2). Isto é, dos 191 transplantes que usaram dreno (método CC com dreno), 48 (25%) tiveram CBT e dos demais 113 transplantes que não utilizaram dreno (métodos CC sem dreno e CJ), apenas 6 (5%) tiveram CBT. Dos 52 transplantes com CBT, dois apresentaram os dois tipos dessa complicação.

Tabela 4.4 – Distribuição conjunta das frequências e proporções de *Transplantes* segundo *Método de Reconstrução Biliar* e *Tipos de CBA*.

Tipo de CBA	Método de Reconstrução Biliar		Total
	CC	CJ	
Estenose	26 (81 %)	6 (19 %)	32 (100 %)
Fístula	8 (62 %)	5 (38 %)	13 (100 %)
Total	34 (76 %)	11 (24 %)	45 (100 %)

Tabela 4.5 – Frequências e proporções de *Transplantes* segundo *Tipos de CBD*.

Tipo de CBD	Frequência	Porcentagem
Estenose Intra Hepática	9	25 %
Estenose Intra e Extra Hepática	9	25 %
Barro Biliar	14	39 %
Litíase Biliar	4	11 %
Total	36	100 %

Tabela 4.6 – Frequências e proporções de *Transplantes* segundo *Tipos de CBT*.

Tipo de CBT	Frequência	Porcentagem
Relacionada ao uso do dreno	48	89 %
Outros	6	11 %
Total	54	100 %

4.2. AVALIAÇÃO PRELIMINAR DA ASSOCIAÇÃO ENTRE TEMPO DE APARECIMENTO DE COMPLICAÇÃO BILIAR E FATORES DE INTERESSE

Os Gráficos A.1 a A.12 apresentam estimativas de Kaplan-Meier para as proporções de **transplantes** (e não de pacientes) sem CBnT, com exceção do Gráfico A.3 que apresenta estimativas para as proporções de transplantes sem CB. Cada gráfico apresenta curvas referentes a subgrupos estratificados pelos níveis de uma única variável. Os Gráficos A.13 e A.14 apresentam estimativas de Kaplan-Meier para as proporções de transplantes sem CBnT em subgrupos estratificados pela combinação dos níveis de Método de Transplante, Método de Reconstrução Biliar e Tempo de Isquemia ou por Método de Transplante, Método de Reconstrução Biliar e *Harvesting*, respectivamente.

Com a finalidade comparar a evolução temporal da proporção de transplantes sem CBnT foram empregados testes Log-Rank (ver Kleinbaum, 1996, por exemplo), cujos níveis descritivos aparecem entre parênteses na discussão que se segue.

O Gráfico A.2 sugere que a taxa de ocorrência de CBnT é maior em pacientes do sexo masculino do que pacientes do sexo feminino ($p=0,016$).

As curvas apresentadas no Gráfico A.3 sugerem que transplantes com reconstrução biliar tipo CJ têm menor risco de apresentar CB quando comparados àqueles submetidos a reconstrução biliar tipo CC, com ou sem dreno ($p<0,001$).

O Gráfico A.4 sugere que a utilização do método convencional está associada a um maior tempo até a ocorrência de CBnT comparativamente à utilização do método *piggyback* ($p=0,020$).

O Gráfico A.7 sugere que pacientes que não apresentaram trombose da artéria hepática tendem a demorar mais para apresentar CBnT quando comparados com pacientes que apresentaram tal problema ($p<0,001$).

O Gráfico A.9 sugere que pacientes que não apresentaram recidiva da hepatite por vírus C tendem a demorar mais para apresentar CBnT quando comparados com pacientes que apresentaram tal problema ($p=0,001$).

O Gráfico A.12 sugere que transplantes com *Harvesting* normal estão associados com um tempo maior sem a ocorrência de CBnT quando comparados com transplantes com *Harvesting* alterado ($p=0,083$).

O Gráfico A.13 sugere que, independentemente do método de reconstrução biliar, pacientes submetidos a transplantes com o método *piggyback* e para os quais o tempo de isquemia é menor que 12h têm prognóstico mais favorável do que pacientes submetidos a transplantes com o método *piggyback* para os quais o tempo de isquemia é maior que ou igual a 12h. Para pacientes submetidos a transplantes com o método convencional, o prognóstico de ocorrência de CBnT independe tanto do método de reconstrução biliar quanto do tempo de isquemia ($p=0,033$).

O Gráfico A.14 sugere que, independentemente do método de transplante, pacientes operados com reconstrução biliar CC e *Harvesting* normal permanecem sem ocorrência de CBnT por um tempo mais longo do que pacientes com *Harvesting* alterado. Para o método de reconstrução biliar CJ, independentemente do método de transplante utilizado, não podemos chegar à nenhuma conclusão plausível, pois, inexplicavelmente, as curvas de Kaplan-Meier sugerem que transplantes com *Harvesting* alterado permanecem sem ocorrência de CBnT por mais tempo que transplantes com *Harvesting* normal ($p<0,001$).

As curvas de Kaplan-Meier associadas ao Diagnóstico (Gráfico A.1), Rejeição Celular Aguda (Gráfico A.5), Rejeição Crônica (Gráfico A.6), Infecção por Citomegalovírus (Gráfico A.8), Incompatibilidade Sangüínea do tipo ABO (Gráfico A.10) e Tempo de Isquemia (Gráfico A.11), aparentemente não diferem de forma considerável entre si, sugerindo que estes fatores não são de grande importância para a avaliação do tempo até o aparecimento de CBnT.

Os resultados discutidos acima estão resumidos nas Tabelas 4.7 e 4.8.

Tabela 4.7 – Níveis descritivos para a comparação da evolução da proporção de transplantes *sem Complicação Biliar não Técnica* (Variáveis avaliadas simultaneamente com *Método de Reconstrução Biliar* e *Método de Transplante*).

Variável	Nível Descritivo
Tempo de Isquemia	0,033
Harvesting	< 0,001

Tabela 4.8 – Níveis descritivos para a comparação da evolução da proporção de transplantes *sem Complicação Biliar não Técnica* (Variáveis avaliadas individualmente).

Variável	Nível Descritivo
Diagnóstico	0,164
Sexo do Receptor	0,016
Método de Reconstrução Biliar*	< 0,001
Método do Transplante	0,020
Rejeição Celular Aguda	0,391
Rejeição Crônica	0,891
Trombose da Artéria Hepática	< 0,001
Infecção por Citomegalovírus	0,226
Recidiva da Hepatite por Vírus C	0,001
Incompatibilidade Sangüínea	0,640
Tempo de Isquemia	0,835
Harvesting	0,082

* p-value para pacientes *sem CB*, ou seja, considera casos com *CBT*.

Nos Gráficos A.1 a A.14 (com exceção do Gráfico A.3), o evento de interesse foi definido como a ocorrência de CBnT e no Gráfico A.3, foi definido como a ocorrência de CB, independentemente do tipo. Análises similares tendo como eventos de interesse cada tipo de CB (CBA, CBD e CBR) também foram consideradas; apenas a análise correspondente ao Gráfico A.3 foi refeita para o caso em que o evento de interesse era CBT. As conclusões (sem ilustração dos gráficos) serão apresentadas a seguir. Com exceção das curvas associadas às variáveis Trombose da Artéria Hepática e da Recidiva da Hepatite por Vírus C, em que não houve diferenças significativas (estatísticas Log-Rank com $p > 0.05$) relativamente ao tempo de ocorrência de CBR para pacientes com ausência ou presença dessas características, as conclusões foram similares àquelas obtidas quando consideramos CB sem distinguir o tipo. O Gráfico A.14, refeito para CBA, não sugere diferenças estatisticamente significativas (estatística Log-Rank com $p = 0.271$) como no caso de CB em geral (considerando nível de significância de 5%), porém as curvas têm formas semelhantes.

5. ANÁLISE INFERENCIAL

Com a finalidade de determinar quais as variáveis que podem servir para prognóstico de uma determinada classe de complicações biliares (CBnT, CBA, CBD, CBR e CBT) procedemos à modelagem dos tempos até ocorrência do evento ou censura utilizando o modelo de riscos proporcionais de Cox (Kleinbaum, 1996).

A estratégia de análise envolveu os seguintes passos:

1. Ajuste de um modelo inicial com todas as variáveis candidatas a fator prognóstico da resposta em estudo por intermédio do método “Stepwise” com níveis de significância de entrada e remoção de uma variável do modelo iguais a 10%.
2. Ajuste de um novo modelo apenas com as variáveis selecionadas em (1); se todas as variáveis fossem significativas (isto é, com nível descritivo inferior à 5%), esse modelo era encarado como modelo final; caso contrário, novos modelos sem a(s) variável(eis) não significativa(s) (isto é, com nível descritivo superior a 5%) eram ajustados até a obtenção de um modelo final.

A falta de informação a respeito de possíveis fatores prognósticos leva a modelos com diferentes totais de casos, uma vez que na análise multivariada, a ausência de informação a respeito de um fator para um dado paciente leva à exclusão desse indivíduo da análise. Em particular, informação sobre *Harvesting* é inexistente para todos os transplantes realizados no Período 1. Para contornar esse problema, definimos cinco novas variáveis da seguinte forma:

Período1: transplantes realizados no Período 1 (1) e em caso contrário (0);

Período2HN: transplantes realizados no Período 2 com *Harvesting* normal (1) e caso contrário (0);

Período2HA: transplantes realizados no Período 2 com *Harvesting* alterado (1) e caso contrário (0);

Período3HN: transplantes realizados no Período 3 com *Harvesting* normal (1) e caso contrário (0); e

Período3HA: transplantes realizados no Período 3 com *Harvesting* alterado (1) e caso contrário (0).

A seguir, descreveremos a análise para as várias complicações biliares estudadas.

5.1. COMPLICAÇÕES BILIARES NÃO TÉCNICAS

Consideramos como evento de interesse a ocorrência de algum tipo de CBnT (102 casos) e como censura os casos em que não ocorreram CB (155 casos) no período de acompanhamento. No modelo inicial foram incluídos os seguintes fatores: Sexo e Idade do Receptor, Idade do Doador, Diagnóstico, Tempo de Isquemia, Método de Reconstrução Biliar, Método de Transplante, Rejeição Celular Aguda, Rejeição Crônica, Trombose da Artéria Hepática, Infecção por Citomegalovírus, Recidiva da Hepatite por Vírus C, Incompatibilidade Sangüínea do tipo ABO, Período1, Período2HN, Período2HA, Período3HN e Período3HA. Algumas interações, tais como: Método de Transplante e Tempo de Isquemia; Período e Método de Transplante; Período e Método de Reconstrução Biliar; e Rejeição Crônica, Recidiva da Hepatite por Vírus C e Infecção por Citomegalovírus foram desconsideradas do modelo inicial, pois não foram significativas quando consideradas com todos os outros fatores (ver Tabela B.1). Os fatores estatisticamente significativos (com correspondentes níveis descritivos) foram: Trombose da Artéria Hepática ($p < 0,001$), Recidiva da Hepatite com Vírus C ($p < 0,001$), Idade do Doador menor de 18 anos ($p = 0,003$) e Período2HN ($p = 0,009$).

A Tabela 5.1 apresenta o risco relativo e o intervalo de confiança (95%) correspondentes aos fatores incluídos no modelo final. Os resultados indicam que o risco de CBnT para transplantes com trombose da artéria hepática é aproximadamente três vezes e meia o risco observado para transplantes sem trombose da artéria hepática; para transplantes com recidiva da hepatite por vírus C, o risco de CBnT é aproximadamente duas vezes e meia o risco correspondente a transplantes sem recidiva da hepatite por vírus C; para transplantes que utilizam doadores com mais de 18 anos, o risco de CBnT é aproximadamente duas vezes o risco correspondente a transplantes que utilizam doadores com menos de 18 anos, e para transplantes realizados no período de janeiro de 1992 a julho de 1995 com *Harvesting* alterado ou em outros períodos com *Harvesting* normal ou alterado, o risco de CBnT é aproximadamente duas vezes e meia o risco correspondente a transplantes realizados no período de janeiro de 1992 a julho de 1995 com *Harvesting* normal.

Tabela 5.1 – Riscos Relativos de *CBnT* estimados sob o modelo final.

Variável	Razão das Categorias	Risco Relativo	Intervalo de Confiança (95%)	
			Limite Inferior	Limite Superior
Trombose da Artéria Hepática	Presença / Ausência	3,42	2,01	5,81
Recidiva da Hepatite por Vírus C	Presença / Ausência	2,60	1,67	4,04
Idade do Doador	Maior 18 anos / Menor 18 anos	2,28	1,33	3,91
Periodo2HN	Não Pertence/ Pertence	2,66	1,27	5,55

5.2. COMPLICAÇÃO BILIAR ANASTOMÓTICA

Para determinar quais as variáveis que melhor diferenciam o aparecimento ou não da complicação biliar anastomótica, foram consideradas duas situações.

Na primeira, tomamos como evento de interesse a ocorrência da CBA sozinha ou em combinação com outro tipo de complicação (41 casos); casos em que não ocorreram CB ou em que ocorreram outros tipos de CB sem a concomitante ocorrência de CBA foram considerados censurados (209 casos). No modelo inicial foram incluídos os seguintes fatores: Sexo e Idade do Receptor, Idade do Doador, Diagnóstico, Tempo de Isquemia, Método de Reconstrução Biliar, Método de Transplante, Rejeição Celular Aguda, Rejeição Crônica, Trombose da Artéria Hepática, Infecção por Citomegalovírus, Recidiva da Hepatite por Vírus C, Incompatibilidade Sangüínea do tipo ABO, Periodo1, Periodo2HN, Periodo2HA, Periodo3HN e Periodo3HA. As interações de interesse foram desconsideradas do modelo inicial, pois não foram significativas quando consideradas juntos com todos os fatores (ver Tabela B.1). Os fatores significativos para o modelo final foram: Trombose da Artéria Hepática ($p < 0,001$), Recidiva da Hepatite com Vírus C ($p < 0,001$), Sexo do Receptor ($p = 0,028$) e Idade do Doador menor de 18 anos ($p = 0,045$).

A Tabela 5.2 apresenta o risco relativo e o intervalo de confiança (95%) correspondentes aos fatores incluídos no modelo final. Os resultados indicam que o

risco da CBA individualmente ou associada a outro tipo de CB para transplantes com trombose da artéria hepática é aproximadamente seis vezes o risco correspondente a transplantes sem trombose da artéria hepática; para transplantes com recidiva da hepatite por vírus C, esse risco é aproximadamente três vezes o risco correspondente a transplantes sem recidiva da hepatite por vírus C; para pacientes do sexo masculino, esse risco é aproximadamente duas vezes e meia o risco correspondente a pacientes do sexo feminino e para transplantes que utilizam doadores com mais de 18 anos, esse risco é aproximadamente duas vezes e meia o risco correspondente a transplantes que utilizam doadores com menos de 18 anos.

Tabela 5.2 – Riscos Relativos de *CBA individualmente* ou *em combinação com outro tipo de CB* estimados sob o modelo final.

Variável	Razão das Categorias	Risco Relativo	Intervalo de Confiança (95%)	
			Limite Inferior	Limite Superior
Trombose da Artéria Hepática	Presença / Ausência	6,17	2,94	12,94
Recidiva da Hepatite por Vírus C	Presença / Ausência	3,20	1,65	6,20
Sexo do Receptor	Masculino / Feminino	2,32	1,10	4,92
Idade do Doador	Maior 18 anos / Menor 18 anos	2,49	1,02	6,09

Para complementar a análise, consideramos como evento de interesse a ocorrência apenas de CBA (28 casos) e como censura casos em que não ocorreram CB ou em que ocorreram outros tipos de CB que incluíam ou não CBA (214 casos) no período de acompanhamento. Para o modelo inicial foram incluídos os mesmos fatores da primeira situação. As interações de interesse também foram desconsideradas do modelo inicial, pois não foram significativas quando consideradas juntos com todos os fatores (ver Tabela B.1). Os fatores significativos para o modelo final foram: Recidiva da Hepatite com Vírus C ($p<0,001$), Trombose da Artéria Hepática ($p=0,003$), Sexo do Receptor

($p=0,015$), Diagnóstico de doença pós necrótica ($p=0,022$) e Idade do Doador maior de 45 anos ($p=0,010$).

A Tabela 5.3 apresenta o risco relativo e o intervalo de confiança (95%) correspondentes aos fatores incluídos no modelo final. Os resultados indicam que o risco de apresentar apenas CBA para transplantes com recidiva da hepatite por vírus C é aproximadamente cinco vezes o risco correspondente a transplantes sem recidiva da hepatite por vírus C, para transplantes com trombose da artéria hepática, esse risco é aproximadamente três vezes e meia o risco correspondente a transplantes sem trombose da artéria hepática; para pacientes do sexo masculino, esse risco é aproximadamente três vezes o risco correspondente a pacientes do sexo feminino, para transplantes com diagnóstico diferente de doença pós necrótica, esse risco é aproximadamente três vezes o risco correspondente a transplantes com diagnóstico de doença pós necrótica e para transplantes que utilizam doadores com mais de 45 anos, esse risco é aproximadamente três vezes e meia o risco correspondente a transplantes que utilizam doadores com menos de 45 anos.

Tabela 5.3 – Riscos Relativos de CBA *somente* estimados sob o modelo final.

Variável	Razão das Categorias	Risco Relativo	Intervalo de Confiança (95%)	
			Limite Inferior	Limite Superior
Recidiva da Hepatite por Vírus C	Presença / Ausência	5,23	2,17	12,61
Trombose da Artéria Hepática	Presença / Ausência	3,37	1,58	9,46
Sexo do Receptor	Masculino / Feminino	3,16	1,25	7,99
Diagnóstico	Outras doenças / Pós necrótica	2,89	1,17	7,16
Idade do Doador	Maior 45 anos / Menor 45 anos	3,42	1,34	8,71

5.3. COMPLICAÇÃO BILIAR DO DOADOR

Para determinar quais as variáveis que melhor diferenciam o aparecimento ou não da complicação biliar do doador, foram consideradas duas situações.

Inicialmente tomamos como evento de interesse a ocorrência da CBD sozinha ou em combinação com outro tipo de complicação (34 casos); casos em que não ocorreram CB ou em que ocorreram outros tipos de CB (à exceção de CBD) foram considerados censurados (223 casos). No modelo inicial foram incluídos os seguintes fatores: Sexo e Idade do Receptor, Idade do Doador, Diagnóstico, Tempo de Isquemia, Método de Reconstrução Biliar, Método de Transplante, Rejeição Celular Aguda, Rejeição Crônica, Trombose da Artéria Hepática, Infecção por Citomegalovírus, Recidiva da Hepatite por Vírus C, Incompatibilidade Sangüínea do tipo ABO, Período1, Período2HN, Período2HA, Período3HN e Período3HÁ. As interações de interesse foram desconsideradas do modelo inicial, pois não foram significativas quando consideradas juntos com todos os fatores (ver Tabela B.1). Os fatores significativos para o modelo final foram: Trombose da Artéria Hepática ($p<0,001$), Período3HA ($p=0,003$) e Período3HN ($p=0,028$). Esses dois últimos fatores apresentaram o mesmo risco relativo, estando, então, associada a sua seleção com a diferença relativa entre os riscos do período de agosto de 1995 a junho de 1999 e dos períodos anteriores. Para tanto, os fatores para o modelo final foram: Trombose da Artéria Hepática ($p<0,001$) e Período3 ($p=0,005$).

Tabela 5.4 – Riscos Relativos de *CBD individualmente ou em combinação com outro tipo de CB* estimados sob o modelo final.

Variável	Razão das Categorias	Risco Relativo	Intervalo de Confiança (95%)	
			Limite Inferior	Limite Superior
Trombose da Artéria Hepática	Presença / Ausência	5,41	2,50	11,69
Período 3	08/95 a 06/99 / 09/85 a 07/95	5,08	1,65	15,63

A Tabela 5.4 apresenta o risco relativo e o intervalo de confiança (95%) correspondentes aos fatores incluídos no modelo final. Os resultados indicam que o risco da CBD individualmente ou associada a outro tipo de CB para transplantes com trombose da artéria hepática é aproximadamente cinco vezes e meia o risco correspondente a transplantes sem trombose na artéria hepática; para transplantes realizados após julho de 1995, esse risco é aproximadamente cinco vezes o risco correspondente a transplantes realizados em outros períodos.

Alternativamente, tomamos como evento de interesse a ocorrência apenas de CBD (19 casos) e como censura casos em que não ocorreram CB ou em que ocorreram outros tipos de CB que incluíam ou não CBD (174 casos). Para o modelo inicial foram incluídos os mesmos fatores da análise anterior. As interações de interesse foram desconsideradas do modelo inicial, pois não foram significativas quando consideradas juntos com todos os fatores (ver Tabela B.1). O único fator significativo para o modelo final foi Trombose da Artéria Hepática ($p < 0,001$).

A Tabela 5.5 apresenta o risco relativo e o intervalo de confiança (95%) correspondente ao fator incluído no modelo final. Os resultados indicam que o risco de apresentar apenas CBD para transplantes com trombose da artéria hepática é aproximadamente seis vezes o risco correspondente a transplantes sem trombose da artéria hepática

Tabela 5.5 – Risco Relativo de *CBD somente* estimado sob o modelo final.

Variável	Razão das Categorias	Risco Relativo	Intervalo de Confiança (95%)	
			Limite Inferior	Limite Superior
Trombose da Artéria Hepática	Presença / Ausência	5,64	2,06	15,43

5.4. COMPLICAÇÃO BILIAR DO RECEPTOR

Para determinar quais as variáveis que melhor diferenciam o aparecimento ou não da complicação biliar do receptor, foram consideradas duas situações.

Na primeira, tomamos como evento de interesse a ocorrência da CBR sozinha ou em combinação com outro tipo de complicação (43 casos); casos em que não

ocorreram CB ou em que ocorreram outros tipos de CB (à exceção da CBR) foram considerados censurados (226 casos). No modelo inicial foram incluídos os seguintes fatores: Sexo e Idade do Receptor, Diagnóstico, Método de Transplante, Infecção por Citomegalovírus e Recidiva da Hepatite por Vírus C. O único fator significativo para o modelo final foi Recidiva da Hepatite por Vírus C ($p=0,004$).

A Tabela 5.6 apresenta o risco relativo e o intervalo de confiança (95%) correspondente ao fator incluídos no modelo final. Os resultados indicam que o risco da CBR individualmente ou associada a outro tipo de CB para transplantes com recidiva da hepatite por vírus C é aproximadamente duas vezes e meia o risco correspondente a transplantes sem recidiva da hepatite por vírus C.

Tabela 5.6 – Risco Relativo de CBR individualmente ou em combinação com outro tipo de CB estimado sob o modelo final.

Variável	Razão das Categorias	Risco Relativo	Intervalo de Confiança (95%)	
			Limite Inferior	Limite Superior
Recidiva da Hepatite por Vírus C	Presença / Ausência	2,59	1,35	4,99

Alternativamente, tomamos como evento de interesse a ocorrência apenas de CBR (23 casos) e como censura casos em que não ocorreram CB ou em que ocorreram outros tipos de CB que incluíam ou não CBR (246 casos). Para o modelo inicial foram incluídos os mesmos fatores da análise anterior. O único fator significativo para o modelo final foi Recidiva da Hepatite por Vírus C ($p=0,031$).

Tabela 5.7 – Risco Relativo de CBR somente estimado sob o modelo final.

Variável	Razão das Categorias	Risco Relativo	Intervalo de Confiança (95%)	
			Limite Inferior	Limite Superior
Recidiva da Hepatite por Vírus C	Presença / Ausência	2,69	1,09	6,58

A Tabela 5.7 apresenta o risco relativo e o intervalo de confiança (95%) correspondente ao fator incluído no modelo final. Os resultados indicam que o risco de apresentar apenas CBR para transplantes com recidiva da hepatite por vírus C é aproximadamente duas vezes e meia o risco correspondente a transplantes sem recidiva da hepatite por vírus C.

5.5. COMPLICAÇÃO BILIAR TÉCNICA

Para determinar quais as variáveis com maior poder prognóstico para o aparecimento de complicação biliar técnica, foram consideradas duas alternativas.

Na primeira, definimos como evento de interesse a ocorrência de CBT sozinha ou em combinação com outro tipo de complicação (52 casos); casos em que não ocorreram CB ou em que ocorreram outros tipos de CB (exceção de CBT) foram considerados censurados (246 casos). No modelo inicial foram incluídos os seguintes fatores: Sexo e Idade do Receptor, Idade do Doador, Método de Reconstrução Biliar e Período, além de interação dessas duas últimas variáveis. O único fator significativo para o modelo final foi Método de Reconstrução Biliar CCT ($p < 0,001$).

A Tabela 5.8 apresenta o risco relativo e o intervalo de confiança (95%) corresponde ao fator incluído no modelo final. Os resultados indicam que o risco de CBT sozinha ou em combinação com outro tipo de CB para transplantes que utilizam o método de reconstrução biliar CCT é aproximadamente sete vezes o risco correspondente a transplantes que utilizam outro método de reconstrução biliar (no caso CCO e CJ).

Tabela 5.8 – Risco Relativo de *CBT individualmente* ou *em combinação com outro tipo de CB* estimado sob o modelo final.

Variável	Razão das Categorias	Risco Relativo	Intervalo de Confiança (95%)	
			Limite Inferior	Limite Superior
Método de Reconstrução Biliar	CCT / CCO ou CJ	6,69	2,66	16,83

No segundo enfoque a ocorrência apenas de CBT (33 casos) foi considerado como evento de interesse; casos em que não ocorreram CB ou em que ocorreram outros

tipos de CB que incluíam ou não CBT (265 casos) constituíram censuras. Para o modelo inicial foram incluídos os mesmos fatores da primeira situação. O único fator significativo para o modelo final foi Método de Reconstrução Biliar CCT ($p=0,001$).

A Tabela 5.9 apresenta o risco relativo e o intervalo de confiança (95%) correspondente ao fator incluído no modelo final. Os resultados indicam que o risco de apresentar apenas CBT para transplantes que utilizam o método de reconstrução biliar CCT é aproximadamente sete vezes o risco correspondente a transplantes que utilizam outros métodos de reconstrução biliar (no caso CCO e CJ).

Tabela 5.9 – Risco Relativo de *CBT sozinha* estimado sob o modelo final.

Variável	Razão das Categorias	Risco Relativo	Intervalo de Confiança (95%)	
			Limite Inferior	Limite Superior
Método de Reconstrução Biliar	CCT / CCO ou CJ	7,15	2,18	23,47

6. CONCLUSÕES

A análise descritiva evidenciou que transplantes que utilizaram o método de reconstrução biliar CJ ou o método de transplante convencional, que tiveram a ausência da trombose da artéria hepática ou a ausência da recidiva da hepatite por vírus C ou são pacientes do sexo feminino, então, esses tendem a demorar mais para apresentar um tipo de CBnT quando comparados com transplantes em descrições de categorias opostas.

Alguns modelos de riscos proporcionais de Cox foram ajustados aos dados observados considerando como respostas o tempo de aparecimento ou não de uma determinada complicação biliar (CBnT, CBA, CBD, CBR e CBT). As Tabelas 6.1 e 6.2 nos mostram os riscos relativos de todos os fatores incluídos no modelo final para os diversos casos de eventos considerados. Os resultados indicam que principalmente a presença da trombose da artéria hepática e/ou da recidiva da hepatite por vírus C aumentam, consideravelmente, o risco de apresentar CBnT, CBA, CBD ou CBR. Para a CBT, temos o método de reconstrução biliar CCT apresenta um risco maior em relação aos demais métodos.

Tabela 6.1 – Riscos Relativos de *CBnT* e *CBA*, *CBD*, *CBR* e *CBT* individualmente ou em combinação com outro tipo de *CB* estimados sob o modelo final.

Variável	CBnT	CBA	CBD	CBR	CBT
Idade do Doador	2,28	2,49	—	—	—
Método de Reconstrução Biliar	—	—	—	—	6,69
Período 2HN	2,66	—	—	—	—
Período 3	—	—	5,08	—	—
Recidiva da Hepatite por Vírus C	2,60	3,20	—	2,59	—
Sexo do Receptor	—	2,32	—	—	—
Trombose da Artéria Hepática	3,42	6,17	5,41	—	—

Tabela 6.2 – Riscos Relativos apenas de *CBA*, *CBD*, *CBR* e *CBT* estimados sob o modelo final.

Variável	CBA	CBD	CBR	CBT
Diagnóstico	2,89	—	—	—
Idade do Doador	1,87	—	—	—
Método de Reconstrução Biliar	—	—	—	7,15
Recidiva da Hepatite por Vírus C	5,23	—	2,69	—
Sexo do Receptor	3,16	—	—	—
Trombose da Artéria Hepática	3,37	5,64	—	—

APÊNDICE A

GRÁFICOS

Gráfico A.1 – Estimativas de Kaplan-Meier para as proporções de transplantes *sem CBnT* por *Diagnóstico*.

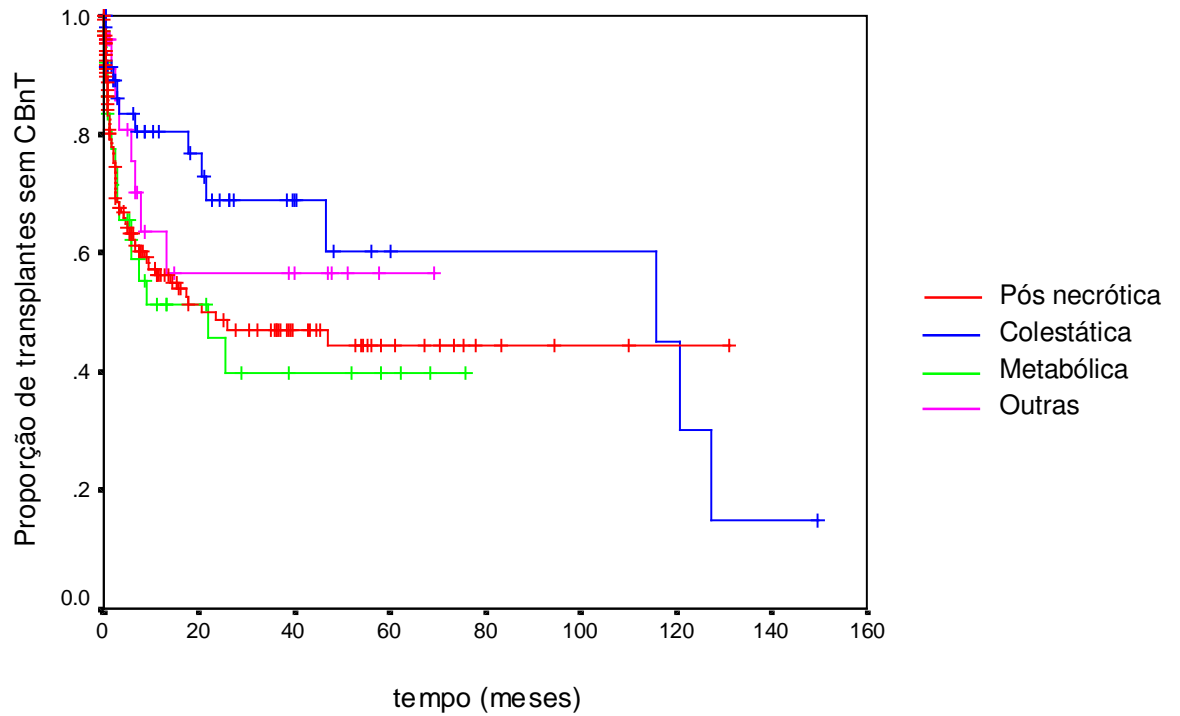


Gráfico A.2 – Estimativas de Kaplan-Meier para as proporções de transplantes *sem CBnT* por *Sexo do Receptor*.

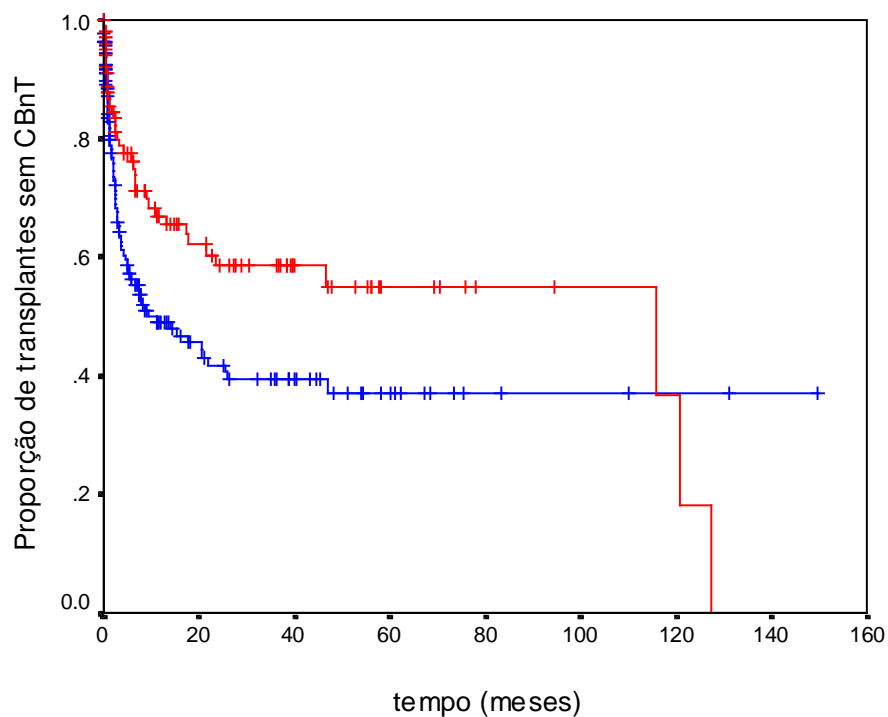


Gráfico A.3 – Estimativas de Kaplan-Meier para as proporções de transplantes *sem CB* por *Técnica de Reconstrução Biliar*.

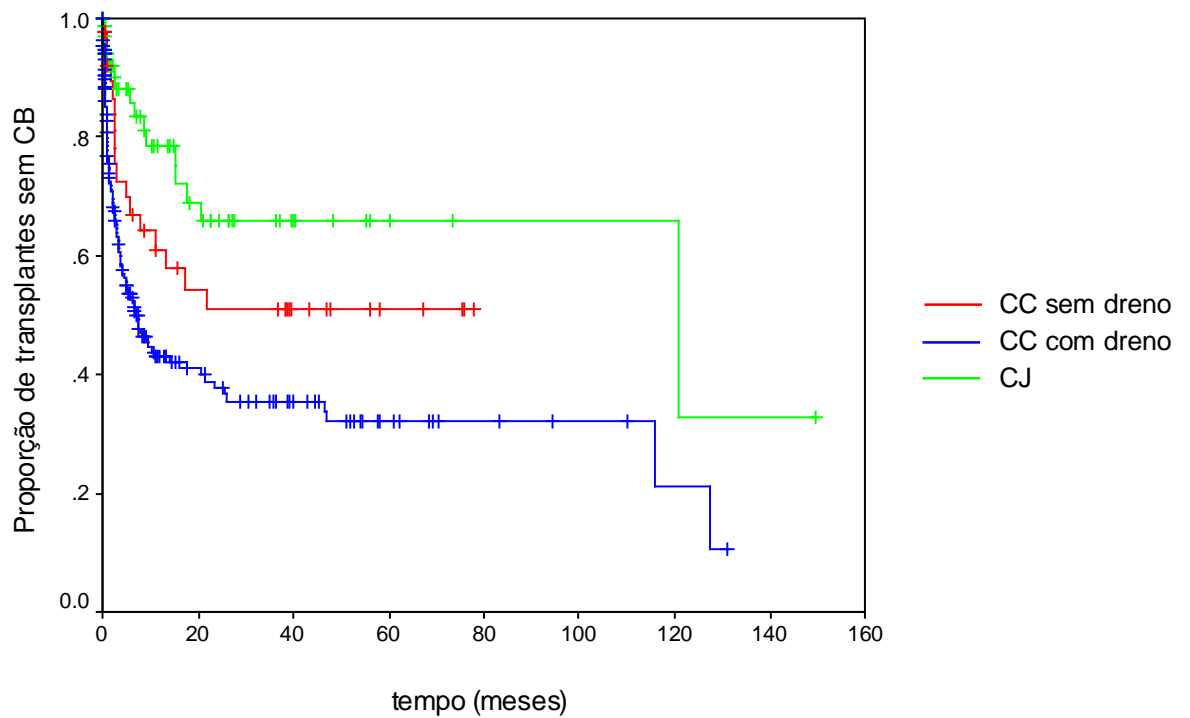


Gráfico A.4 – Estimativas de Kaplan-Meier para as proporções de transplantes *sem CBnT* por *Método de Transplante*.

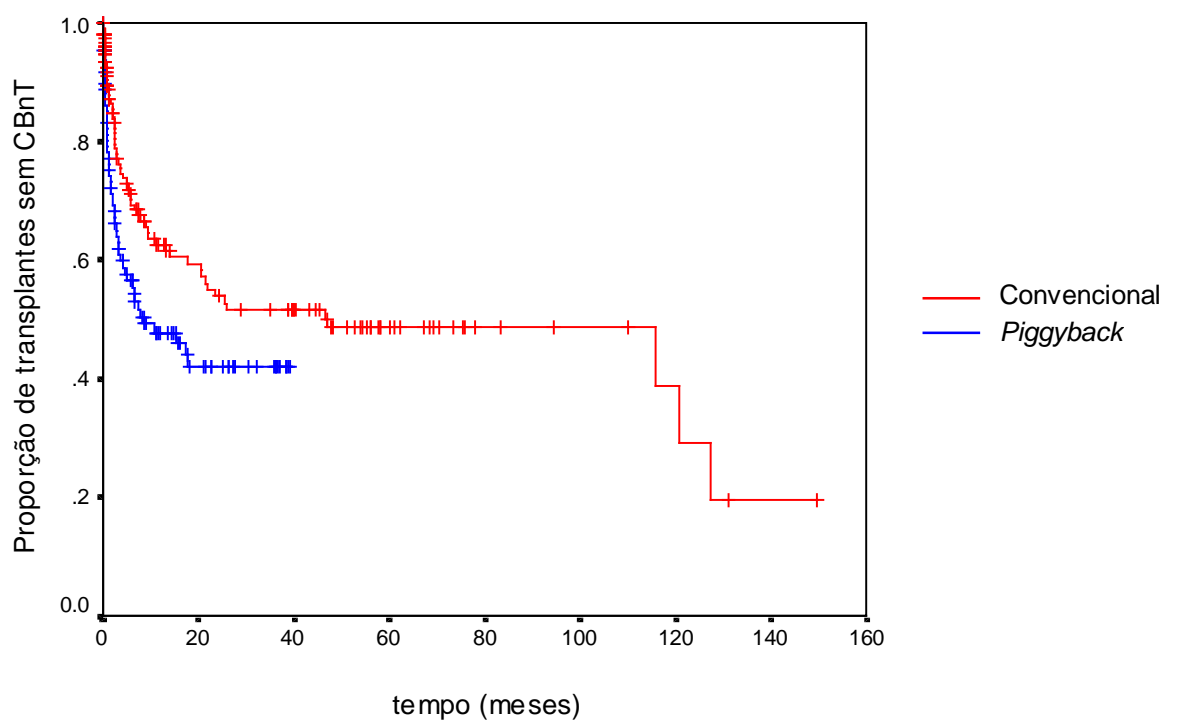


Gráfico A.5 – Estimativas de Kaplan-Meier para as proporções de transplantes *sem CBnT* por *Rejeição Celular Aguda*.

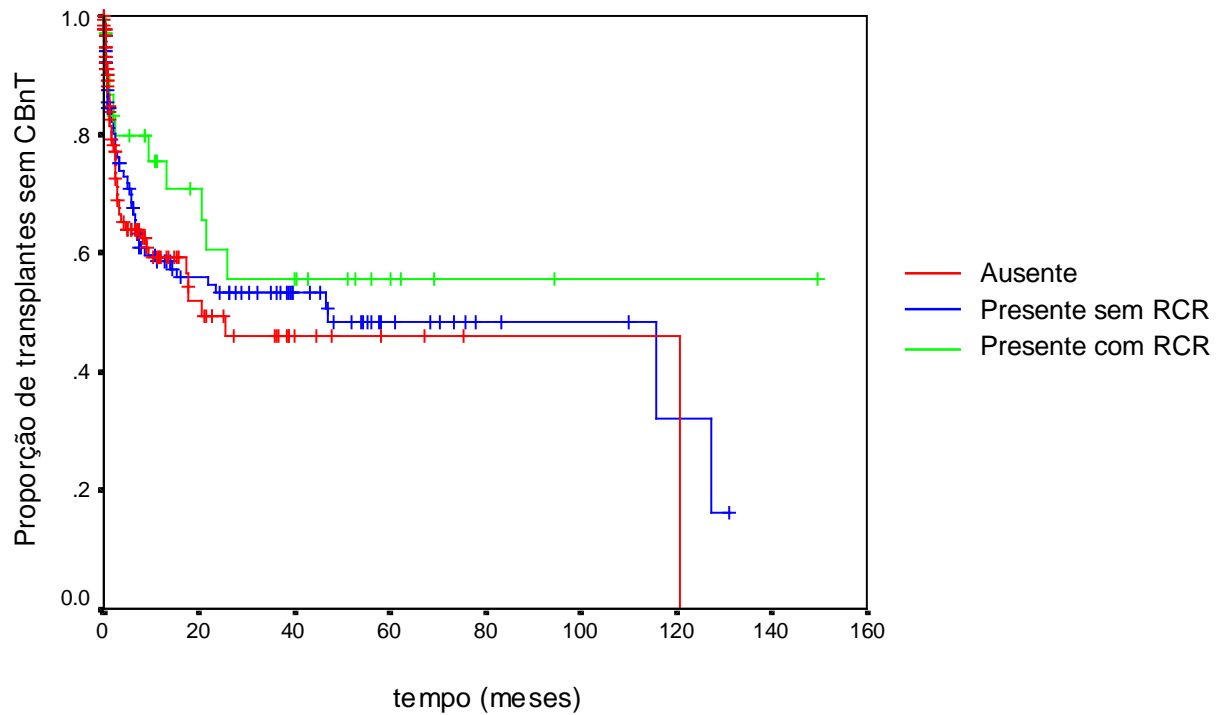


Gráfico A.6 – Estimativas de Kaplan-Meier para as proporções de transplantes *sem CBnT* por *Rejeição Crônica*.

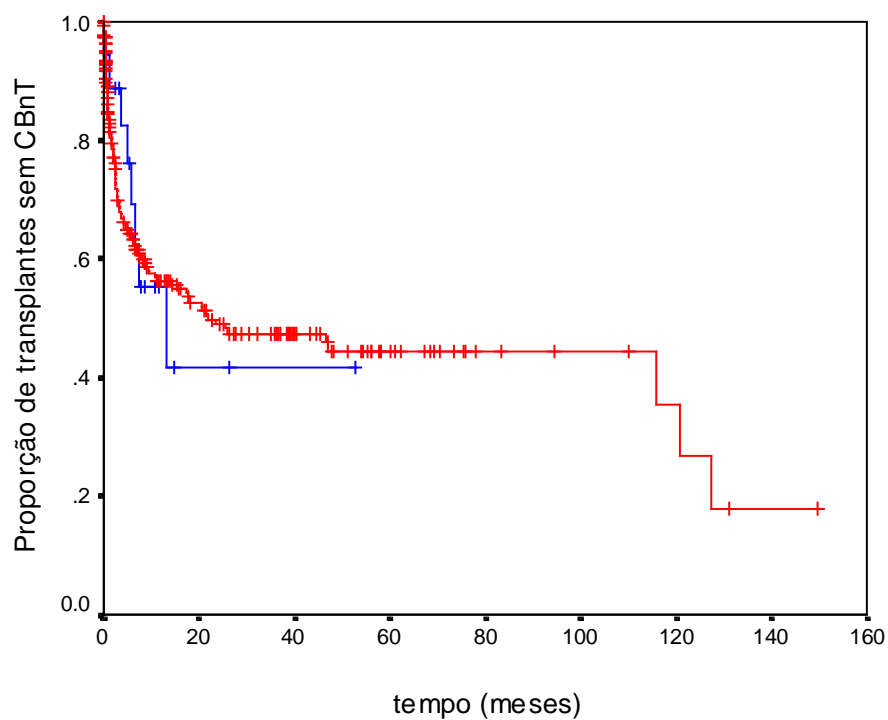


Gráfico A.7 – Estimativas de Kaplan-Meier para as proporções de transplantes *sem* CBnT por *Trombose da Artéria Hepática*.

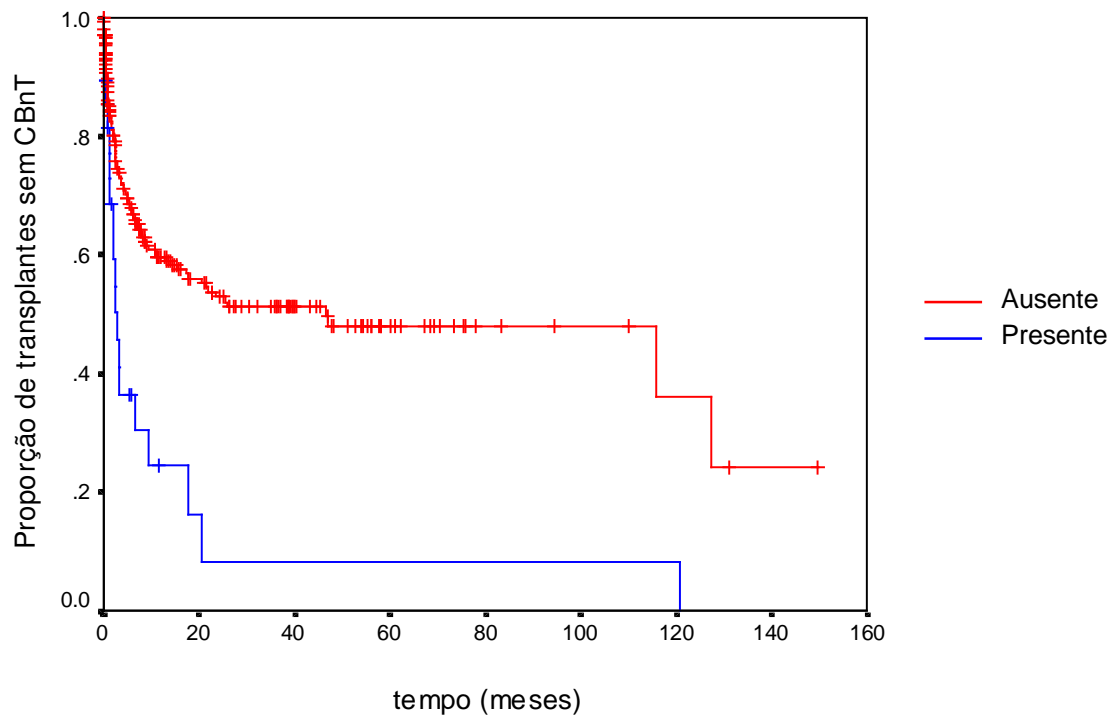


Gráfico A.8 – Estimativas de Kaplan-Meier para as proporções de transplantes *sem* CBnT por *Infecção por Citomegalovírus*

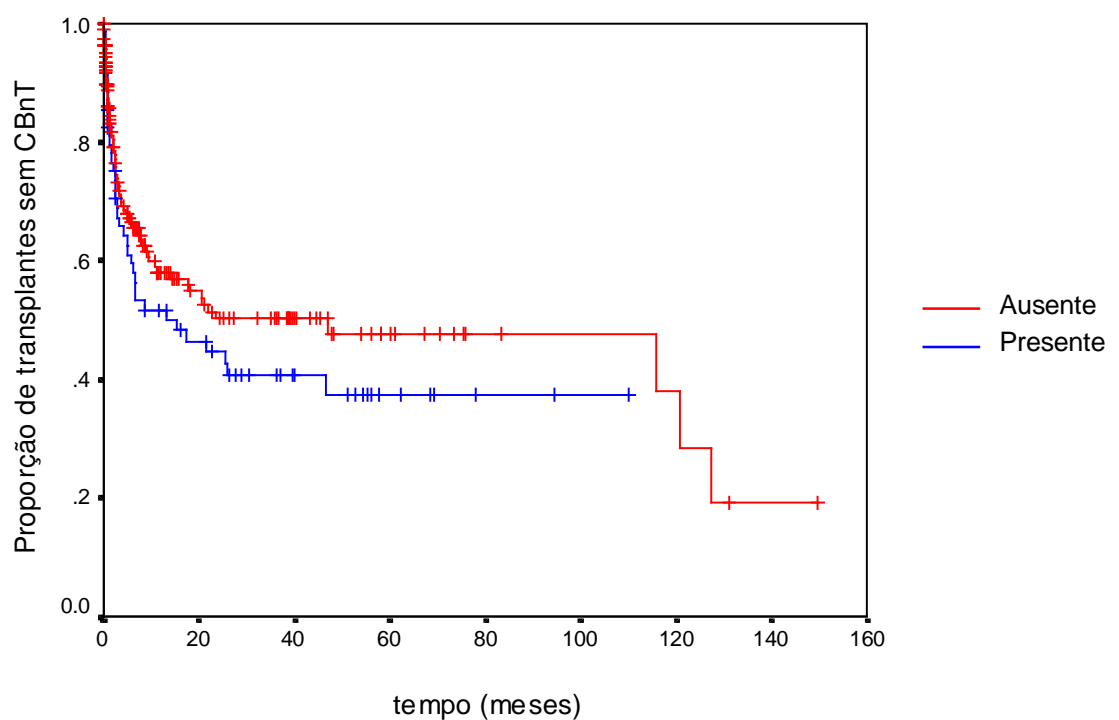


Gráfico A.9 – Estimativas de Kaplan-Meier para as proporções de transplantes *sem CBnT* por *Recidiva da Hepatite por vírus C*.

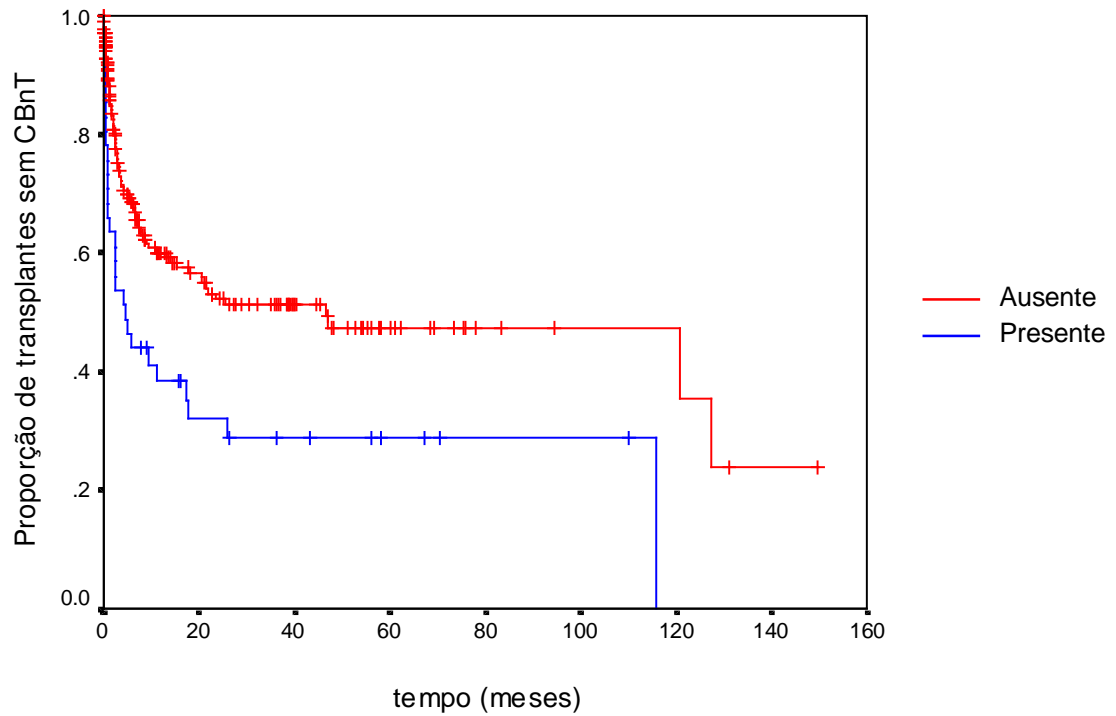


Gráfico A.10 – Estimativas de Kaplan-Meier para as proporções de transplantes *sem CBnT* por *Incompatibilidade Sangüínea do tipo ABO*.

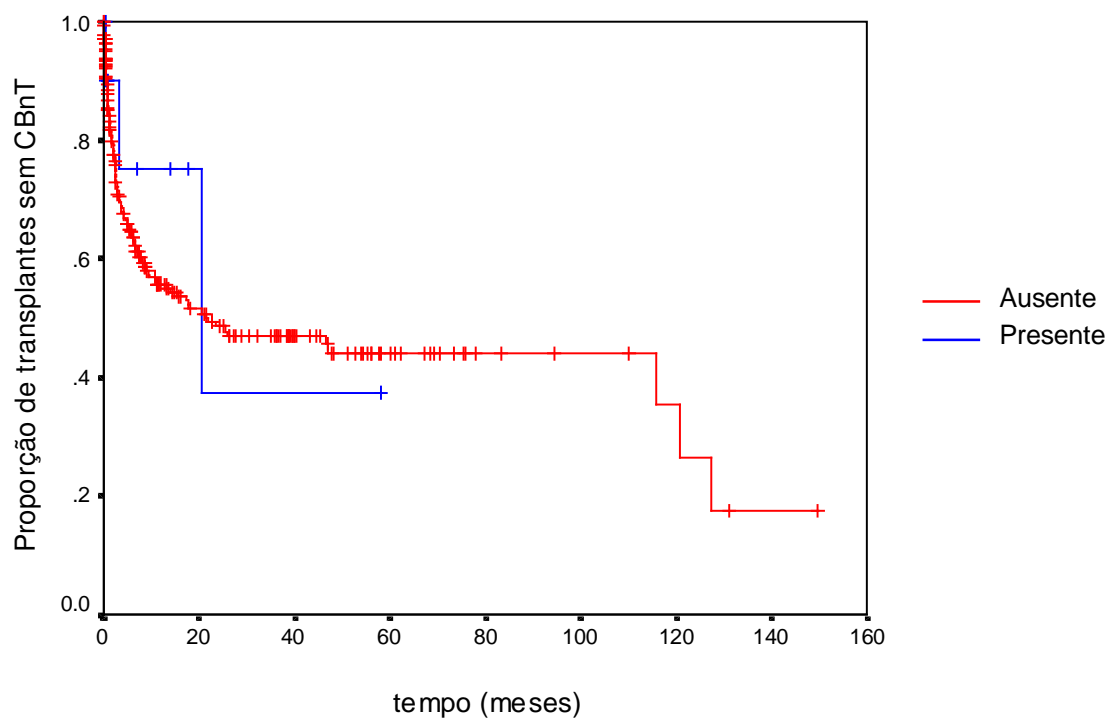


Gráfico A.11 – Estimativas de Kaplan-Meier para as proporções de transplantes *sem CBnT* por *Tempo de Isquemia*.

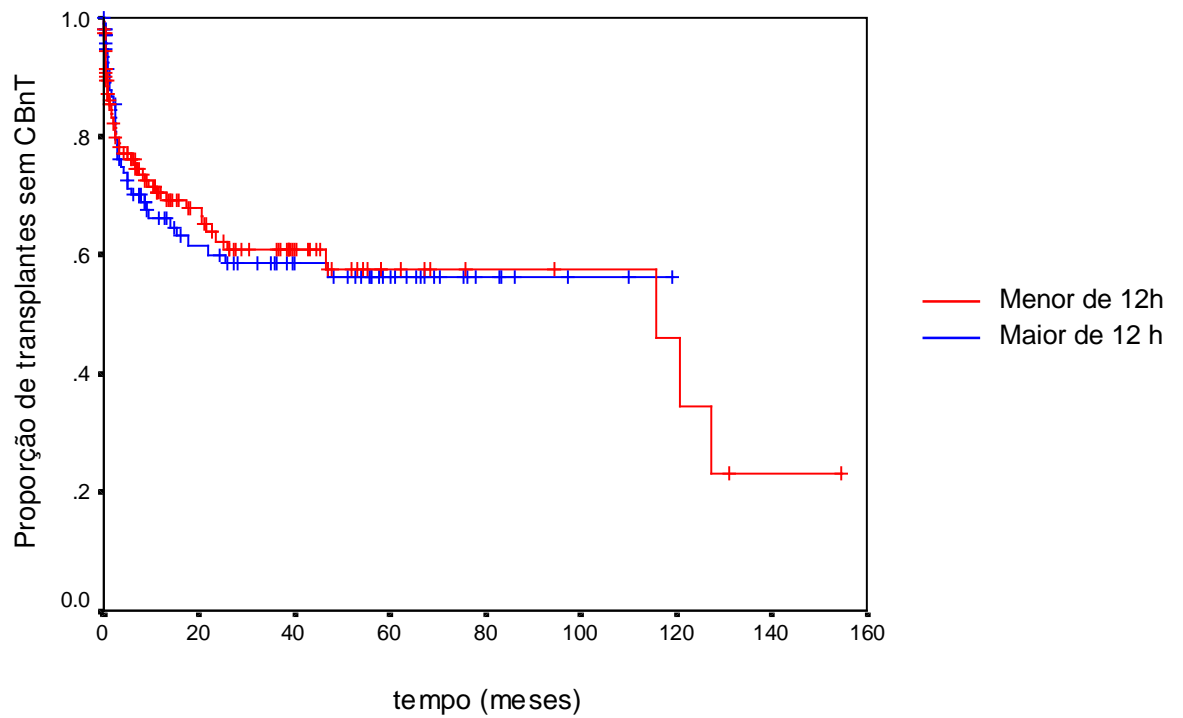


Gráfico A.12 – Estimativas de Kaplan-Meier para as proporções de transplantes *sem CBnT* por *Harvesting*.

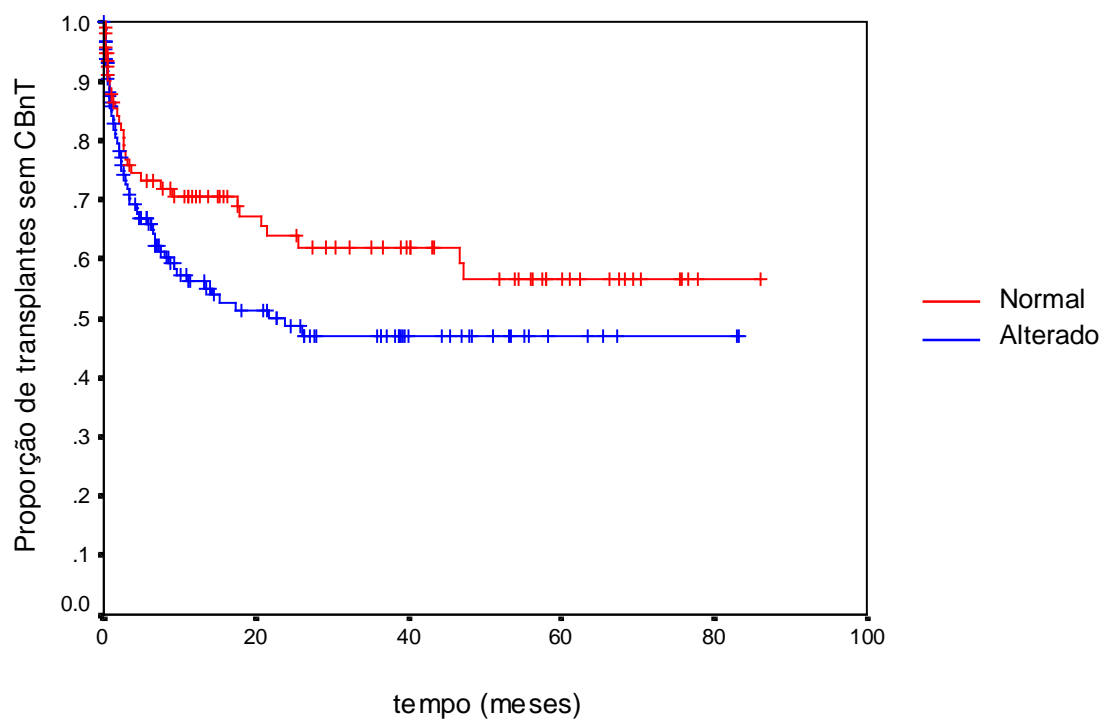


Gráfico A.13 – Estimativas de Kaplan-Meier para as proporções de transplantes *sem CBnT* por *Método de Transplante, Reconstrução Biliar e Tempo de Isquemia*.

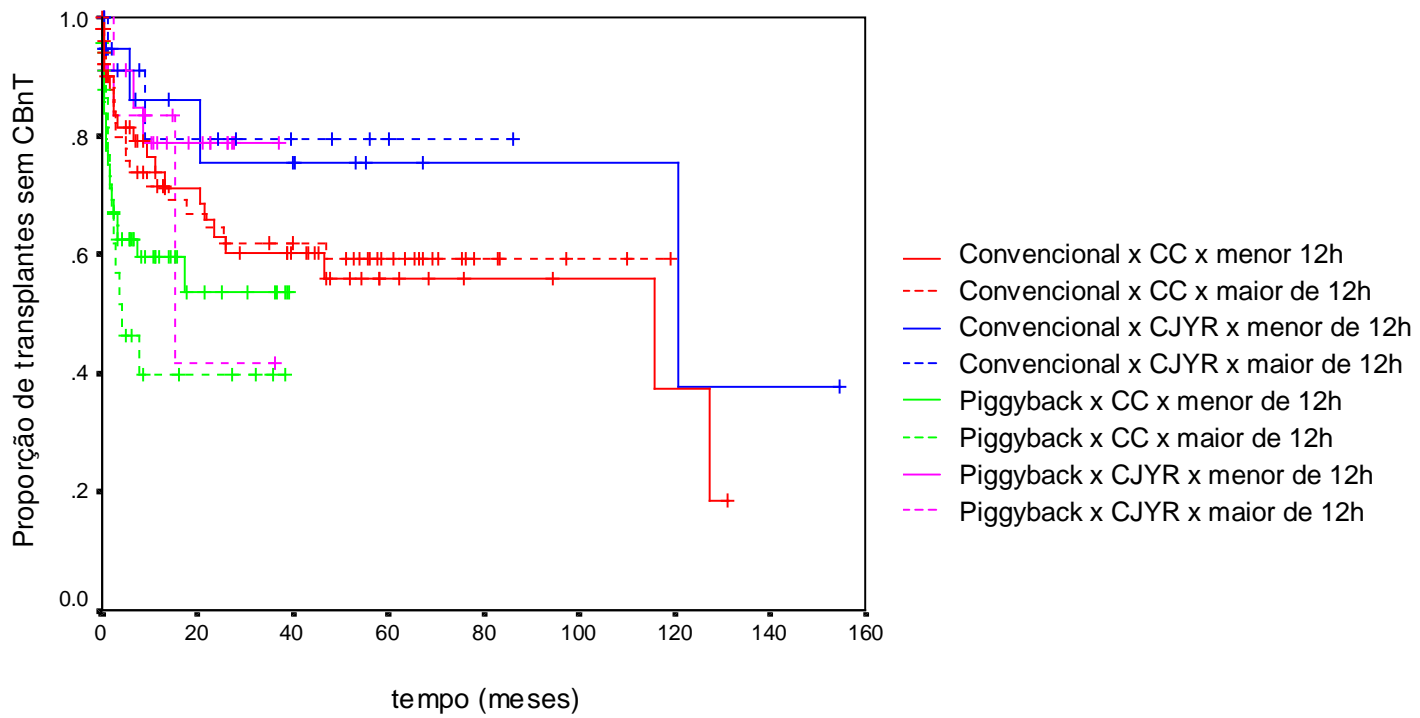
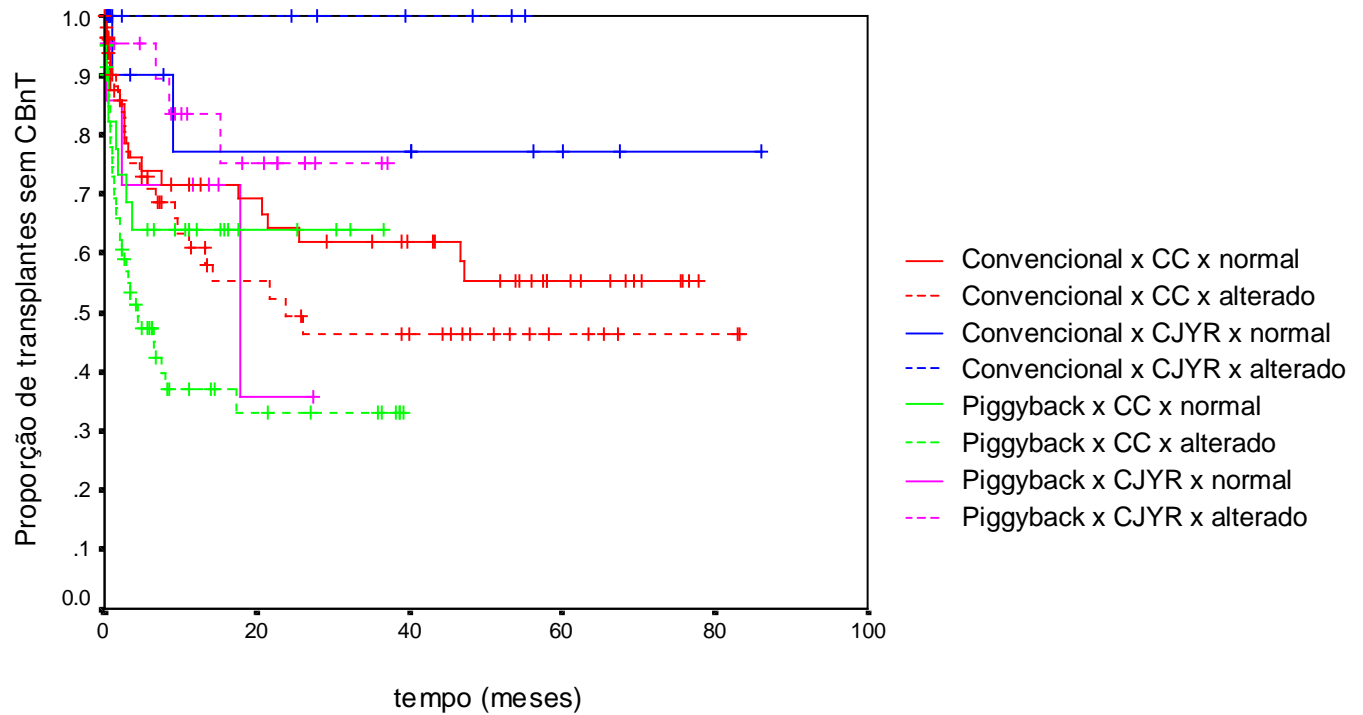


Gráfico A.14 – Estimativas de Kaplan-Meier para as proporções de transplantes *sem CBnT* por *Método de Transplante, Reconstrução Biliar e Harvesting*.



APÊNDICE B
TABELA

Tabela B.1 – Níveis descritivos para as interações que foram desconsideradas do modelo inicial.

Variável	CBnT	Sozinha ou não		Sozinha	
		CBA	CBD	CBA	CBD
Método de Transplante e Tempo de Isquemia	0,543	0,115	0,342	0,404	0,427
Período e Método de Transplante	0,500	0,770	0,718	0,861	0,888
Período e Método de Reconstrução Biliar	0,038	0,408	0,229	0,809	0,854
Rejeição Crônica, Recidiva da Hepatite por Vírus C e Incompatibilidade Sangüínea ABO	0,916	0,967	0,910	0,702	0,951