

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas

Rodrigo Paese Capra

**AVALIAÇÃO DO IMPACTO DOS ACHADOS PRECOSES ULTRASSONOGRÁFICOS
COM DOPPLER NO TRANSPLANTE HEPÁTICO**

Dissertação apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Medicina: Ciências
Cirúrgicas para obtenção do Título de Mestre
em Medicina: Cirurgia

Orientador: Prof. Dr. Cleber Rosito Pinto Kruehl

2021

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas

Rodrigo Paese Capra

**AVALIAÇÃO DO IMPACTO DOS ACHADOS PRECOSES ULTRASSONOGRÁFICOS
COM DOPPLER NO TRANSPLANTE HEPÁTICO**

Orientador: Prof. Dr. Cleber Rosito Pinto Kruehl

2021

CIP - Catalogação na Publicação

Capra, Rodrigo Paese
AVALIAÇÃO DO IMPACTO DOS ACHADOS PRECOCES
ULTRASSONOGRÁFICOS COM DOPPLER NO TRANSPLANTE HEPÁTICO
/ Rodrigo Paese Capra. -- 2021.
73 f.
Orientador: Cleber Rosito Pinto KrueI.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2021.

1. Transplante Hepático. 2. Ecografia . I. KrueI,
Cleber Rosito Pinto, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Orientador: Prof. Dr. Cleber Rosito Pinto KrueI

DEDICATÓRIA

A toda minha família pelo apoio incondicional e permanente.

Ao serviço de Cirurgia do Fígado, Vias Biliares e Transplante Hepático do Hospital de Clínicas pelo suporte durante minha formação e pós-graduação.

Em especial, ao Prof. Dr. Cleber Rosito Pinto Krueel e ao Dr. Márcio Fernandes Chedid pelo entusiasmo e motivação pela pesquisa.

SUMÁRIO

1. Lista de abreviaturas
2. Introdução
3. Referências da Introdução
4. Revisão da Literatura
- 5 Referências da Revisão da Literatura
6. Objetivo
7. Artigo Original em Português
8. Artigo Original em Inglês

1. LISTA DE ABREVIATURAS

CMV – citomegalovírus

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

MELD - Model for End stage Disease Score

TAH – trombose da artéria hepática

THO - transplante hepático ortotópico

USG - Ultrassonografia com Doppler

CHC - Carcinoma Hepatocelular

TC-Tomografia Computadorizada

TACEQuimioembolização

2. INTRODUÇÃO

O transplante hepático consagrou-se como modalidade terapêutica de resgate para pacientes com doença hepática terminal conferindo sobrevida em um ano superior a 85% em muitos centros de referência.(1) A progressiva melhora de resultados conferiu credibilidade a essa modalidade terapêutica junto à comunidade científica mundial.

Todavia, não há um número suficiente de doadores para suprir a demanda dos pacientes listados para transplante.(2) Nos últimos anos, têm sido ampliados os critérios para aceitação de doadores, com uso de doadores falecidos idosos (1), doadores com esteatose moderada(3,4), doadores vivos (5), doadores cadáveres em que um mesmo fígado é dividido e as partes são utilizadas em dois pacientes diferentes “split liver” (6) e também doadores em que a cirurgia de retirada de órgãos é iniciada após a parada cardíaca (“non-heart beating donors” ou “deceased after cardiac death donors”).

(7) Se a utilização de doadores ditos marginais implica aumento em potencial risco de falência hepática precoce e tardia, algumas instituições têm demonstrado excelentes resultados com o uso de fígados desses doadores.(1,8,9) Dessa forma, tem havido uma expansão de doadores idosos (idade acima de 70 anos), sobretudo na Europa e nos Estados Unidos da América (EUA Scientific Registry of Transplant Recipients, requisição individual de dados, 2013).

Há diversos fatores prognósticos de sobrevida do enxerto relacionados ao doador, ao transplante e aos cuidados pós-operatórios que o paciente transplantado recebe, incluindo idade do doador, tempo de isquemia fria e quente, critérios laboratoriais do doador, presença de fibrose hepática e presença de esteatose moderada ou severa no enxerto.(1,10,11) A ultrassonografia com Doppler (USD) tem sido utilizada no monitoramento da patência das anastomoses vasculares realizadas no transplante hepático.

A trombose da artéria hepática (TAH) no pós-operatório do transplante hepático ocorre em até 9% dos casos segundo a literatura apesar de alguns estudos retrospectivos mostrarem índices baixos de até 4.8%(12,13) . A TAH é uma das principais causas de perda do enxerto (>50% dos casos) e mortalidade no transplante hepático.(13) As causas são diversas e podem ser divididas em dois grandes grupos: problemas técnicos da cirurgia e da anastomose, e variáveis do doador e do receptor.(13,14) Alguns dos fatores intra-operatórios que influenciam no risco de trombose são: variações anatômicas da circulação arterial, uso ou não de heparina, transfusão de hemoderivados, e tempos variáveis de isquemia (fria, quente e tempo de reperfusão).(14) Complicações biliares podem ser sinal de comprometimento arterial, com aumento da morbidade no pós-operatório tardio.(15)

3. REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO

1. Chedid MF, Rosen CB, Nyberg SL, Heimbach JK. Excellent long-term patient and graft survival are possible with appropriate use of livers from deceased septuagenarian and octogenarian donors. *HPB (Oxford)*. setembro de 2014;16(9):852–8.
2. Thuluvath PJ, Guidinger MK, Fung JJ, Johnson LB, Rayhill SC, Pelletier SJ. Liver transplantation in the United States, 1999-2008. *Am J Transplant*. abril de 2010;10(4 Pt 2):1003–19.
3. Noujaim HM, de Ville de Goyet J, Montero EFS, Ribeiro CMF, Capellozzi VL, Crescentini F, et al. Expanding postmortem donor pool using steatotic liver grafts: a new look. *Transplantation*. 27 de março de 2009;87(6):919–25.
4. Tector AJ, Mangus RS, Chestovich P, Vianna R, Fridell JA, Milgrom ML, et al. Use of extended criteria livers decreases wait time for liver transplantation without adversely impacting posttransplant survival. *Ann Surg*. setembro de 2006;244(3):439–50.
5. Heimbach JK, Wiesner RH. Benefit of living donor liver transplantation: who and when? *Hepatology*. outubro de 2011;54(4):1125–6.
6. Doyle MBM, Maynard E, Lin Y, Vachharajani N, Shenoy S, Anderson C, et al. Outcomes with split liver transplantation are equivalent to those with whole organ transplantation. *J Am Coll Surg*. julho de 2013;217(1):102–12; discussion 113-114.
7. Jay C, Ladner D, Wang E, Lyuksemburg V, Kang R, Chang Y, et al. A comprehensive risk assessment of mortality following donation after cardiac death liver transplant - an analysis of the national registry. *J Hepatol*. outubro de 2011;55(4):808–13.
8. Grazi GL, Cescon M, Ravaioli M, Ercolani G, Pierangeli F, D'Errico A, et al. A revised consideration on the use of very aged donors for liver transplantation. *Am J Transplant*. maio de 2001;1(1):61–8.
9. Zapletal C, Faust D, Wullstein C, Woeste G, Caspary WF, Golling M, et al. Does the liver ever age? Results of liver transplantation with donors above 80 years of age. *Transplant Proc*. março de 2005;37(2):1182–5.
10. Deschênes M, Forbes C, Tchervenkov J, Barkun J, Metrakos P, Tector J, et al. Use of older donor livers is associated with more extensive ischemic damage on intraoperative biopsies during liver transplantation. *Liver Transplantation and Surgery*. 1999;5(5):357–61.
11. Adam R, Sanchez C, Astarcioglu I, Bismuth H. Deleterious effect of extended cold ischemia time on the posttransplant outcome of aged livers. *Transplant Proc*. fevereiro de 1995;27(1):1181–3.
12. Mourad MM, Liossis C, Gunson BK, Mergental H, Isaac J, Muiesan P, et al. Etiology and management of hepatic artery thrombosis after adult liver transplantation. *Liver Transpl*. junho de 2014;20(6):713–23.

13. Pareja E, Cortes M, Navarro R, Sanjuan F, López R, Mir J. Vascular complications after orthotopic liver transplantation: hepatic artery thrombosis. *Transplant Proc.* outubro de 2010;42(8):2970–2.
14. Abou El-Ella K, Al Sebayel M, Ramirez C, Hussien R. Outcome and risk factors of hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation in adults. *Transplant Proc.* agosto de 2001;33(5):2712–3.
15. Singh AK, Nachiappan AC, Verma HA, Uppot RN, Blake MA, Saini S, et al. Postoperative imaging in liver transplantation: what radiologists should know. *Radiographics.* março de 2010;30(2):339–51.

4. REVISÃO DA LITERATURA

Embora os resultados do transplante hepático ortotópico (THO) tenham melhorado drasticamente nas últimas décadas, as complicações vasculares no pós-operatório precoce ainda estão associadas a uma alta incidência de falência do enxerto e mortalidade. (16,17) A complicação vascular mais frequente após a THO é a trombose aguda da artéria hepática (TAH). (18)

O fígado é órgão único porque possui um suprimento de sangue duplo, pela artéria hepática e pelo sistema porta. Em pessoas normais, qualquer obstrução ao fluxo arterial do fígado é seguido pelo desenvolvimento de vasos colaterais. No fígado recém transplantado, as estruturas que poderiam servir na formação de vasos colaterais, são seccionadas. Como consequência, o enxerto sofre uma lesão isquêmica quando ocorre a TAH aguda, que pode levar à perda do enxerto. Em uma pequena porcentagem de pacientes, o curso clínico da TAH é mais benigno. (2) A TAH ocorre em 3-9% de todos os transplantes de fígado e é considerada precoce quando é identificada antes do trigésimo dia pós-transplante. (17-19)

Classicamente foi proposto que a técnica cirúrgica fosse o fator de risco mais importante para a TAH. (20) Dentro dos fatores técnicos, pode-se citar a preservação do enxerto, lesão de reperfusão da isquemia, variações arteriais. (21) No entanto, ficou claro que outros fatores também possuem importância. Dentre eles, os fatores imunológicos, as infecções, o transplante em grupo sanguíneo ABO incompatível, os anticorpos citotóxicos positivos, os fatores genéticos, uso da quimio-embolização tumoral pré-operatória e os episódios de rejeição múltipla também podem estar ligados etiológicamente a TAH.

Uma adequada reconstrução dos vasos é pré-requisito para o sucesso do transplante. Estenoses, oclusões, síndromes de roubo do fluxo e aneurismas são complicações possíveis da reconstrução arterial. Apesar de novas evidências mostrarem a importância de outros fatores para o desenvolvimento da trombose arterial, a maioria dos cirurgiões continuam a ver este problema tendo origem na técnica cirúrgica, até que se prove o contrário. (22) Para isso, manter a patência e um fluxo adequado da artéria deve-se cuidar: adequado outflow da artéria hepática do receptor, adequado posicionamento técnico da anastomose com contato da íntima com íntima de artéria doador-receptor, evitar manipulação excessiva e danificação da camada íntima, evitar dissecação da parede arterial, evitar redundância que pode ser causa de kinks. Além disso, devemos saber que a adequada reconstrução técnica arterial, começa no pré-operatório. Na avaliação de um possível candidato ao transplante hepático, uma tomografia computadorizada com contraste (TC) é uma etapa fundamental. Os objetivos da imagem pré-operatória são: anatomia arterial, adequado fluxo dos vasos, verificar qualidade da aorta infra-renal se um enxerto da

aorta for necessário. Pode-se ainda, demonstrar compressão do tronco celíaco pelo ligamento arqueado (MALS), o que pode causar compressão e comprometer fluxo na artéria hepática e ser causa da trombose arterial.(23,24) Na TC, a MALS pode ser melhor observada no corte sagital, onde a compressão pode ser finamente ou grosseiramente aparente. No intra-operatório a MALS é observada quando a variação respiratória altera a intensidade de pulso e frêmito da artéria: durante longo ciclo inspiratório, o pulso e o frêmito são mais fortes do que durante expirações. Identificando estas armadilhas permitem o cirurgião se antecipar e realizar a divisão do ligamento arqueado mediano durante a reconstrução arterial. Ainda com relação à técnica cirúrgica, podemos também incluir o tempo de isquemia quente como fator de risco para o desenvolvimento da trombose, como demonstrado em estudo recente.(25,26)

Outro fator considerado na literatura é com relação ao uso de transfusão de hemácias. A necessidade de transfusão em alguns trabalhos se mostrou como sendo significativamente associada à trombose aguda da artéria hepática. Porém, há divergência de a partir de quantas unidades se eleva o risco. Não se demonstrou a mesma associação com a transfusão de outros hemoderivados como plaquetas, crioprecipitado e plasma(27)

Recentemente, novos fatores estão sendo incluídos na lista como possíveis causas da TAH. Eldeen et al sugere que a realização de tromboelastograma pré- transplante pode predizer aqueles pacientes que são de alto risco para a trombose. Neste estudo, 7% dos pacientes com uma amplitude máxima maior que 65 mm no tromboelastograma desenvolveram TAH precoce, contra apenas 1.2% naqueles com amplitude máxima menor de 65mm.(28)Este exame, em associação com a tromboelastometria rotacional (ROTEM),já estão consagrados no uso intra-operatório. Os testes estáticos, comumente usados na prática clínica (tempo de protrombina, RNI, fibrinogênio), são insatisfatórios no intraoperatório, pois demandam tempo e não avaliam a função planetária; são determinados no plasma e realizados em temperatura padrão de 37°C. Os métodos que avaliam as propriedades viscoelásticas do sangue total, como o tromboelastograma e a tromboelastometria rotacional, podem suprir as deficiências dos testes estáticos tradicionais, uma vez que permitem avaliar a coagulação de forma rápida e qualitativa, guiando a terapia transfusional de forma adequada.(29) A tromboelastometria rotacional mostrou-se promissora na avaliação e no tratamento de estados de hipercoagulação e hipocoagulação, associadas a sangramento no transplante hepático. Estas informações, agora talvez sugeridas que desde o pré-operatório, combinadas com os testes tradicionais e uma avaliação objetiva do campo cirúrgico, promovem um cenário ótimo para guiar as estratégias transfusional se potencialmente melhorar o desfecho destes pacientes.

Ainda dentro desta nova lista de fatores, têm se questionado o papel da quimioembolização (TACE) pré-operatória na gênese desta complicação. A padronização desta

modalidade trouxe um aumento no número destes procedimentos. É utilizada principal-

mente como ponte pré-transplante em pacientes com CHC para evitar drop-out de pacientes da lista de espera devido a progressão tumoral, ou para downstaging naqueles inicialmente fora dos critérios de Milão. Entende-se por drop-out a progressão da doença intraou extra-hepática do tumor, resultando em exclusão da fila de transplante. Essa taxa varia de 7-11%, em seis meses, e se aproxima de 40%, em um ano; e downstaging quando a doença tumoral responder bem ao tratamento neoadjuvante e for reduzida de modo a se enquadrar dentro dos Critérios de Milão.(30) Alguns estudos ainda incipientes mostram a possível relação deste procedimento com um aumento do número de trombozes pós-operatórias. Os resultados até aqui em estudos retrospectivos, e apesar do baixo número de eventos para estimar o efeito independente da TACE, foi encontrado associação de até 85% com a TAH. Este estudo acredita que mostra pela primeira vez resultados clínicos que concordam com uma longa teorização de cirurgias de transplantes. (31) A explicação é que ao manipular o interior da artéria hepática, pode-se causar lesão endotelial subclínica, ou aumento da resistência vascular, o que pode elevar o risco da trombose.

(31) Além disso, o uso de drogas anti-tumorais como as mais utilizadas (doxorubicina e mitomicina C), possuem um efeito citotóxico direto nas células endoteliais, promovendo hiperplasia intimal, formação de trombos de fibrina, e arterite local. (32,33)

A TAH pode se manifestar clinicamente como insuficiência aguda do enxerto, sepse, abscesso hepático ou complicações das vias biliares (fístula e/ou estenose).(34) Essa variação está associada em parte ao tempo em que o TAH se desenvolve. Quando precoce, a TAH resulta em lesão maciça nos hepatócitos e no epitélio dos ductos biliares, em parte devido à ausência de colaterais como consequência da hepatectomia do receptor. (17,18)

As manifestações na TAH tardia (após o primeiro mês do transplante), são variáveis, podendo apresentar características de colangite, abscessos, fístulas biliares, ou podem permanecer clinicamente silenciosas com testes de função hepática alterados.

Silva e cols. analisaram os dados retrospectivos de transplantes hepáticos realizados entre abril de 1994 e abril de 2004 no Queen Elizabeth Hospital, University Hospital Birmingham, no Reino Unido, com 1257 pacientes transplantados com idades média de 51 anos (16 a 73anos), sendo 669 homens. Houve 61 casos de TAH (4,9%), sendo 21 casos precoces (1,8%).(17,35) Sheiner e col. revisaram os dados de 1.026 transplantes de fígado realizados no Mount Sinai Medical Center entre setembro de 1988 e novembro de 1995, sendo que 7,6% destes transplantes foram realizados em crianças menores de 15 anos de idade. Trinta e dois pacientes (3,1%) apresentaram TAH precoce, com média de diagnóstico entre o sexto e oitavo dia.(18) Em ambos os estudos, a maioria das trombozes arteriais foi diagnosticada pelo exame ultrassonográfico com Doppler (USD),

permitindo o diagnóstico precoce no período pós-transplante imediato, bem como durante episódios de disfunção do aloenxerto.

O tratamento do TAH precoce geralmente requer intervenção cirúrgica, sendo o retransplante uma opção.(17) Na revisão de Sheiner e cols., em pacientes diagnosticados precocemente com TAH, assintomáticos, a revascularização levou a uma taxa muito elevada de resgate de enxerto (83,3%) e, portanto, parece ser o tratamento de escolha neste grupo. Em pacientes sintomáticos, no entanto, as tentativas de revascularização resultaram em resgate de apenas 40% dos enxertos e foi associada com 40% de mortalidade. O retransplante urgente em pacientes sintomáticos resultou em 83,3% de sobrevivência. A incidência de complicações biliares tardias em ambos os casos foi baixa

(1) No geral, a taxa de sucesso da revascularização (trombectomia, refazer a anastomose, ou trombólise) varia de 10 a 50%. (23,36,37) Porém, durante os primeiros 30 dias de pós-operatório, o enxerto pode sofrer de significantes complicações biliares.

Acredita-se ainda, que exista um grupo de pacientes que desenvolvem trombose parcial da artéria hepática. Este termo, ainda incipiente na literatura, pode significar trombose de um dos ramos da artéria hepática (direita ou esquerda) ou trombo no tronco da artéria hepática principal porém com fluxo preservado, apesar de diminuído. Este grupo seletivo de pacientes, pode ser manejado de forma conservadora (anti-coagulantes ou anti-agregantes plaquetários) dependendo da repercussão clínica apresentada.

O retransplante é, no entanto, limitado pela disponibilidade de órgãos e pela condição do paciente. A revascularização urgente com trombectomia e uma combinação de trombectomia com revisão da anastomose tem sido bem-sucedida em alguns pacientes com diagnóstico precoce. Para os pacientes com TAH tardia e que não são diagnosticados imediatamente, a intervenção cirúrgica nem sempre é uma opção viável.

A ultrassonografia com Doppler de rotina pós-operatória deveria ser realizada precocemente após o transplante hepático, sendo diagnóstica em 92% dos casos. (38) No doppler, TAH é diagnosticada na ausência de fluxo nas artérias hepáticas. No pós-operatório recente o edema no enxerto pode tornar difícil a visualização das artérias, sendo importante conferir nas configurações que o ganho está otimizado e uma extensa busca pela circulação é necessária para evitar resultados falso-positivos. Uma onda de alta resistência (IR=1) pode ser obtida na artéria se for proximal ao local do trombo. Como o resultado desta complicação é catastrófico, a TC é geralmente realizada para confirmar o diagnóstico. (39)

Acredita-se que a revascularização emergente da trombose da artéria hepática em pacientes assintomáticos e o retransplante em pacientes sintomáticos levariam a uma recuperação melhorada do enxerto e à sobrevivência do paciente com uma incidência relativamente baixa de complicações biliares tardias. Outra opção emergente e em estudo, é através da radiologia intervencionista. Porém, ainda controversa devido ao potencial risco

de hemorragia intra-peritoneal e resultados incertos a longo prazo. Nesta modalidade a cateterização seletiva da artéria hepática é realizada via abordagem da artéria femoral direita. Em geral, heparinização sistêmica é iniciada e um microcateter e micro-guia passa- da através do trombo. A partir disto, a trombólise é realizada através do cateter com agentes trombolíticos, em geral a uroquinase. Doses adicionais são aplicadas de acordo com o resultado obtido. O cateter pode ficar posicionado na artéria, sendo mantida a anticoagulação através dele por 24 horas em unidade de terapia intensiva. Se a trombose é acompanhada de alterações anatômicas como estenose ou kinking, ou trombo residual apesar de tentativas frustradas de trombólise, existe a opção de se implantar um stent. Alguns protocolos já estão disponíveis, e variam de acordo com cada serviço.(40)

5. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

16. Emre S, Schwartz ME, Altaca G, Sethi P, Fiel MI, Guy SR, et al. Safe use of hepatic allografts from donors older than 70 years. *Transplantation*. 15 de julho de 1996;62(1):62–5.
17. Silva MA, Jambulingam PS, Gunson BK, Mayer D, Buckels JAC, Mirza DF, et al. Hepatic artery thrombosis following orthotopic liver transplantation: A 10-year experience from a single centre in the United Kingdom. *Liver Transpl.* janeiro de 2006;12(1):146–51.
18. Sheiner PA, Varma CV, Guarrera JV, Cooper J, Garatti M, Emre S, et al. Selective revascularization of hepatic artery thromboses after liver transplantation improves patient and graft survival. *Transplantation*. 15 de novembro de 1997;64(9):1295–9.
19. Chen W, Facciuto ME, Rocca JP, Marvin MR, Sheiner PA, Rachlin S, et al. Doppler ultrasonographic findings on hepatic arterial vasospasm early after liver transplantation. *J Ultrasound Med.* maio de 2006;25(5):631–8.
20. Arterial complications after liver transplantation - Settmacher - 2000 - *Transplant International* - Wiley Online Library [Internet]. [citado 14 de julho de 2019]. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1432-2277.2000.tb01012.x>
21. Fouzas I, Papanikolaou C, Katsanos G, Antoniadis N, Salveridis N, Karakasi K, et al. Hepatic Artery Anatomic Variations and Reconstruction in Liver Grafts Procured in Greece: The Effect on Hepatic Artery Thrombosis. *Transplant Proc.* março de 2019;51(2):416–20.
22. Busuttil. *Liver Transplantation*.
23. 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.* abril de 2009;9(4):746–57.
24. Freise CE, Gillespie BW, Koffron AJ, Lok ASF, Pruett TL, Emond JC, et al. Recipient Morbidity After Living and Deceased Donor Liver Transplantation: Findings from the A2ALL Retrospective Cohort Study. *Am J Transplant.* dezembro de 2008;8(12):2569–79.
25. Jurim O, Shaked A, Kiai K, Millis JM, Colquhoun SD, Busuttil RW. Celiac Compression Syndrome and Liver Transplantation: *Annals of Surgery*. julho de 1993;218(1):10–2.
26. Vilatobá M, Zamora-Valdés D, Guerrero-Hernández M, Romero-Talamás H, Leal-Villalpando RP, Mercado MA. Arcuate ligament compression as a cause of early-onset thrombosis of the hepatic artery after liver transplantation. *Annals of Hepatology*. janeiro de 2011;10(1):88–92.
27. Risk factors associated with early hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation – univariable and multivariable analysis - Warner - 2011 - *Transplant International* - Wiley Online

Library [Internet]. [citado 1o de abril de 2020]. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1432-2277.2010.01211.x>

28. Zahr Eldeen F, Roll GR, Derosas C, Rao R, Khan MS, Gunson BK, et al. *Preoperative Thromboelastography as a Sensitive Tool Predicting Those at Risk of Developing Early Hepatic Artery Thrombosis After Adult Liver Transplantation*. novembro de 2016;100(11):2382–90.
29. Zamper RPC, Amorim TC, Costa LGV da, Takaoka F, Serpa Neto A, Zamper RPC, et al. *O papel da tromboelastometria na avaliação e no tratamento da coagulopatia em pacientes submetidos ao transplante hepático*. Einstein (São Paulo). junho de 2017;15(2):243–6.
30. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, Davern TJ, Kerlan R, Wu V, et al. *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis of survival according to the intention-to-treat principle and dropout from the waiting list*. Liver Transpl. outubro de 2002;8(10):873–83.
31. Gilbo N, Van Praet L, Jochmans I, Sainz-Barriga M, Verslype C, Maleux G, et al. *Pre-operative trans-catheter arterial chemo-embolization increases hepatic artery thrombosis after liver transplantation - a retrospective study*. Transpl Int. 2018;31(1):71–81.
32. Hoorn CM, Wagner JG, Petry TW, Roth RA. *Toxicity of mitomycin C toward cultured pulmonary artery endothelium*. Toxicol Appl Pharmacol. janeiro de 1995;130(1):87–94.
33. Bismuth H, Morino M, Sherlock D, Castaing D, Miglietta C, Cauquil P, et al. *Primary treatment of hepatocellular carcinoma by arterial chemoembolization*. Am J Surg. abril de 1992;163(4):387–94.
34. Bhattacharjya, Gunson, Mirza & Mayer. *Delayed hepatic artery thrombosis in adult orthotopic liver transplantation—a 12-year experience*. (2001). - Google Search [Internet]. [citado 14 de julho de 2019]. Disponível em: <https://www.google.com/search?q=Bhattacharjya%2C+Gunson%2C+Mirza+%26+Mayer.+Delayed+hepatic+artery+thrombosis+in+adult+orthotopic+liver+transplantation%E2%80%94a+12-year+experience.+%282001%29.&oeq=Bhattacharjya%2C+Gunson%2C+Mirza+%26+Mayer.+Delayed+hepatic+artery+thrombosis+in+adult+orthotopic+liver+transplantation%E2%80%94a+12-year+experience.+%282001%29.&aqs=chrome..69i57.601j0j4&sourceid=chrome&ie=UTF-8>
35. Grodzicki M, Anysz-Grodzicka A, Remiszewski P, Cieślak B, Kotulski M, Kalinowski P, et al. *Treatment of early hepatic artery thrombosis after liver transplantation*. Transplant Proc. outubro de 2011;43(8):3039–42.
36. Duffy JP, Hong JC, Farmer DG, Ghobrial RM, Yersiz H, Hiatt JR, et al. *Vascular complications of orthotopic liver transplantation: experience in more than 4,200 patients*. JAm Coll Surg. maio de 2009;208(5):896–903; discussion 903-905.
37. Scarinci A, Sainz-Barriga M, Berrevoet F, van den Bossche B, Colle I, Geerts A, et al. *Early arterial revascularization after hepatic artery thrombosis may avoid graft loss and improve outcomes in adult liver transplantation*. Transplant Proc. dezembro de 2010;42(10):4403–8.

38. Flint EW, Sumkin JH, Zajko AB, Bowen A. Duplex sonography of hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *AJR Am J Roentgenol.* setembro de 1988;151(3):481–3.
39. Sanyal R, Zarzour JG, Ganeshan DM, Bhargava P, Lall CG, Little MD. Postoperative doppler evaluation of liver transplants. *Indian J Radiol Imaging.* outubro de 2014;24(4):360–6.
40. Zhang H, Qian S, Liu R, Yuan W, Wang J-H. Interventional Treatment for Hepatic Artery Thrombosis after Liver Transplantation. *J Vasc Interv Radiol.* agosto de 2017;28(8):1116–22.

6. OBJETIVO:

O objetivo principal é avaliar a utilização do Índice de Resistência da artéria hepática através da ultrassonografia com doppler (USG) no pós-operatório de pacientes transplantados de fígado como fator prognóstico de complicações precoces e tardias.

Os objetivos secundários são: avaliar os fatores prognósticos associados à trombose da artéria hepática e a comparação entre dois protocolos de USG no pós-operatório de transplante hepático.

7. ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS

AVALIAÇÃO DO IMPACTO DOS ACHADOS PRECOSES ULTRASSONOGRÁFICOS COM DOPPLER NO TRANSPLANTE HEPÁTICO

Avaliação do impacto dos achados precoces ultrassonográficos com doppler no transplante hepático

¹ Rodrigo Paese Capra, MD, ² Gabriel da Silva Viana ² João Edson Prediger, ¹ Márcio Fernandes Chedid, MD, PhD, ¹ Cléber Rosito Pinto Krueel, MD, PhD ¹

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciências Cirúrgicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

2. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Dados para correspondência

Rodrigo Paese Capra, MD, aluno do Programa de Pós-Graduação em Ciências Cirúrgicas

Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil. Rua Ramiro Barcelos, 2400, Porto Alegre, Brasil.

CEP 90035-002

E - m a i l :

rpcapra@gmail.com Tel.:

+55 54 999954342

FINANCIAMENTO

Não houve financiamento para este estudo.

RESUMO:

O transplante hepático consagrou-se como modalidade terapêutica para pacientes com doença hepática terminal. Embora os resultados do transplante hepático tenham melhorado drasticamente nas últimas décadas, as complicações vasculares ainda estão associadas a uma alta incidência de falência do enxerto e mortalidade. Entre as complicações vasculares no transplante hepático, aquelas relacionadas a trombose da artéria hepática são as que mais impactam nos resultados. A USG com Doppler (USG) realizada de rotina no pós-operatório dos pacientes transplantados fornece o índice de resistência (IR) da artéria hepática, um dado semi-quantitativo estimado da resistência ao fluxo sanguíneo arterial no fígado transplantado. Nosso estudo terá como avaliação principal o papel do índice (IR) no prognóstico a médio-longo prazo dos pacientes transplantados. Métodos: Estudo retrospectivo, utilizando banco de dados de pacientes transplantados de fígado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Variáveis demográficas, clínicas, ultrassonográficas e relacionadas ao procedimento foram avaliadas. Além disso, foi comparado dois grupos de protocolos de realização de USG no pós-operatório: realizada em até 24 horas do transplante (Grupo 1-USG24h) vs realizada no 1o pós-operatório, 3o pós-operatório e 5o pós-operatório (Grupo 2- USG135d). Resultados: o IR quando $>0,85$ no 3o e/ou 5o pós-operatório representa uma pior sobrevida a médio-longo prazo, sendo esse um fator independente ($p=0,002/ p<0,001$). O achado de um IR $< 0,55$ não mostrou ter impacto nos resultados do transplante hepático na nossa coorte. Quando comparados os pacientes que apresentaram TAH vs sem TAH, aqueles com TAH apresentaram: maior tempo de reperfusão arterial, maior número de complicações biliares e menor escore de MELD naqueles com complicação vascular. Conclusão: A identificação de um IR $> 0,85$ (no 3o ou 5o pós-operatório) esteve relacionado com uma menor sobrevida do enxerto e quando comparamos com receptores que apresentaram IR $< 0,85$. Estudos prospectivos, com um maior número de pacientes, são necessários para confirmar os achados do presente estudo.

Introdução

O transplante hepático é um tratamento potencialmente curativo para doenças hepáticas terminais. Embora os resultados do transplante hepático tenham melhorado drasticamente nas últimas décadas, as complicações vasculares no pós-operatório ainda estão associadas a uma alta incidência de falência do enxerto e mortalidade. Pensando em evitar ou detectar precocemente essas alterações, entre elas a trombose da artéria hepática (TAH) que é a mais prevalente e com maior potencial de piores desfechos, têm se estudado o papel da USG com doppler no pós-operatório precoce neste cenário. Este é um método não invasivo, semi-quantitativo capaz de detectar alterações vasculares através da estimativa da resistência ao fluxo sanguíneo arterial, quantificado através do índice de resistência (IR). Neste cenário, foi estudado o impacto desta avaliação precoce a médio-longo prazo na sobrevida dos fígados transplantados e sua correlação com os outras variáveis clínico-epidemiológicas.

Pacientes e métodos

Este estudo foi submetido à Plataforma Brasil para apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA. Além disso, todos os pesquisadores deste estudo são membros do projeto de pesquisa “Fatores Prognósticos no Transplante Hepático Adulto” aprovado pelo Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA sob o número 17-0271. Esse projeto de pesquisa autoriza a análise retrospectiva dos pacientes transplantados de fígado no HCPA no período de 2001 a dezembro de 2019, o que engloba o período do presente estudo. A identidade dos doadores e dos receptores não será revelada nos trabalhos científicos gerados. Todos os pacientes adultos consecutivos, submetidos ao primeiro TxH ortotópico em nossa instituição de 2001 a dezembro de 2019 foram incluídos neste estudo. Receptores pediátricos (<18anos), receptores de enxertos parciais (fígados divididos e enxertos de doadores vivos) e paciente que receberam transplantes simultâneos (fígado e rim), não foram incluídos nesta análise. Os 71 primeiros transplantes consecutivos do estudo realizaram o protocolo de USG24h, pois este era o protocolo inicial do Grupo de Transplante Hepático da instituição. Os outros 273 pacientes foram alocados para os grupos de USG123d, sendo esta a rotina atual realizada. Todas as ecografias com Doppler no pós-operatório são realizadas por uma equipe de médicos radiologistas experientes neste método.

Foi realizado para as variáveis quantitativas o teste de normalidade de Shapiro-Wilk. As variáveis quantitativas foram representadas pela mediana e intervalo interquartilico (P50 [25; P75]) e também pela média e desvio-padrão. As comparações das distribuições das variáveis estudadas entre os desfechos (protocolo USG e TAH) foi realizado pelo teste de Mann-Whitney.

As variáveis categóricas foram representadas pela frequência absoluta e relativa. As proporções das variáveis estudadas foram comparadas entre os desfechos pelo teste de qui-quadrado. Também foi usado o teste qui-quadrado para comparar as ecografias com a complicação biliar.

A análise de Kaplan-Meier foi usada para descrever o tempo médio, ou mediano, a variabilidade e a probabilidade em pontos específicos do tempo de sobrevida do enxerto. Essa descrição foi discriminada por protocolo USG e pelas categorias de TAH. Também foi realizado a análise para comparar o tempo de sobrevida entre as categorias de valores do Índice de Resistência (IR) no 1o, 3o e 5o dia de pós-operatório. Aqueles pacientes que não apresentaram fluxo ao doppler no 1o pós-operatório, foram excluídos das demais avaliações dos IR. Além disso, nestes pacientes com alteração significativa do USG (obstrução parcial ou total de fluxo) foi complementado com Angio-Tomografia Computadorizada de Abdome. O IR é um método semi-quantitativo que trás um valor estimado da resistência ao fluxo sanguíneo arterial no fígado transplantado, não representando fielmente o fluxo arterial.

Para comparar as médias estimadas dos tempos de sobrevida entre as variáveis de USG, TAH e das ecos foi usado o teste de Log-Rank. Quando significativos letras diferentes foram usadas para identificar as categorias com médias distintas.

O nível de significância adotado foi de 0,05. As análises foram realizadas no SPSS (SPSS, 2019) v.18.

Com relação à técnica cirúrgica da anastomose arterial, um dos fatores mais classicamente descritos como responsáveis pela TAH (13,14,17), alguns detalhes técnicos do procedimento cirúrgico variam conforme o serviço. Nossa equipe, tipicamente divide o vaso proximalmente a artéria gastroduodenal, obtendo um coto cilíndrico adequado para reconstrução. A artéria hepática comum tende a ser saudável e compatível com a maioria dos doadores. O tipo de sutura continua ou simples, varia de acordo com a preferência do cirurgião e, principalmente com o diâmetro da artéria, em geral usando fios monofilamentar 7-0 ou 8-0. A sutura separada simples é a preferência em artérias menores (<5mm) ou quando há algum grau de incompatibilidade de tamanho entre receptor-doador. A parede

anterior é geralmente anastomose primeiro, e após a posterior. A técnica adequada também exige uma anastomose livre de tensão e sem redundâncias.

RESULTADOS

Um total de 344 pacientes submetidos a um primeiro TxH foram elegíveis para o estudo. Do número total de pacientes, duzentos e sete pacientes (60,2%) eram do sexo masculino. A idade média foi de 53,8 anos \pm 11,7 anos. A infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) estava presente em 219 pacientes (63,7%). A mediana do escore MELD calculado foi de 15 (IQR=10-21). O carcinoma hepatocelular (CHC) era presente em 164 (47,7%) dos pacientes. (Tabela 1: Características clínicas e demográficas da amostra)

TABELA 1: Características clínicas e demográficas da amostra

	Total
Idade (anos), média \pm DP	53,8 \pm 11,7
Sangramento (ml), média \pm DP	3.542 \pm 3.505
Unidades de CHAD mediana [IQR]	2 [0-4]
Escore MELD mediana [IQR]	15 [10-21]
IMC, média \pm DP	32,5 \pm 8,2
Tempo de isquemia fria, média \pm DP	461,5 \pm 110,6
Tempo de reperfusão, média \pm DP	67,5 \pm 53,1
	n (%)
Sexo masculino, n (%)	207 (60,2)
Infecção por VHC, n (%)	219 (63,7)
CHC, n (%)	164 (47,7)
Trombose de Artéria Hepática, n (%)	22 (6,4)
Complicações Biliares, n (%)	54 (15,7)
Uso de Cell Saver, n (%)	166 (49,3)
Quimioembolização, n (%)	78 (22,7)

Foi utilizado o protocolo de ecografia com Doppler apenas nas primeiras 24 horas após o transplante (USG24h) em 71 pacientes, sendo que os 273 restantes o protocolo utilizado foi de realizar ecografia com Doppler no primeiro (1o), terceiro (3o) e quinto (5o) dia de pós operatório (USG135d). (Tabela 2)

A tabela 2, demonstra uma comparação entre dois grupos USG24h e USG135d. Foi detectada diferença estatística entre os dois grupos em relação ao sangramento no transoperatório: tendo sido maior no protocolo USG24h, com 4.886ml neste grupo vs. 3.269ml no grupo USG135d ($p < 0,001$). A quantidade de concentrado de hemácias transfundidas também foi maior no USG24h, com mediana de 4, vs. 1 no USG135d ($p < 0,001$). Foi encontrado um maior escore MELD calculado no USG24h, mediana de 15 vs. 12 no USG135d ($p < 0,041$). Além destas, no protocolo USG24h os pacientes apresentaram um maior tempo de isquemia quente e de reperfusão, quando comparados com o USG135d, sendo isquemia quente 52 minutos vs. 35 minutos ($p < 0,001$) e tempo de reperfusão 66 minutos vs. 50 minutos ($p = 0,003$), respectivamente. Por outro lado, no grupo USG135d, foi encontrado maior número de pacientes em que se utilizou o dispositivo intraoperatório de recuperação de sangue com transfusão de sangue autólogo do tipo CellSaver, 16,7% vs. 57,2% $p < 0,001$. Outra variável encontrada com significância estatística maior no grupo USG135d foi a utilização de quimioembolizações transarteriais realizadas no pré-operatório, 28,2% neste grupo, vs. de apenas 1,4% no grupo USG24h ($p < 0,001$).

TABELA 2: Comparativo entre os protocolos

	USG24h	USG135d	p
Idade (anos) média ± DP	52,6 ± 11,9	54,1 ± 11,6	0,239
Sexo masculino, n (%)	44 (62)	163 (59,7)	0,833
Infecção por VHC, n (%)	48 (67,6)	171 (62,6)	0,524
Sangramento (ml), média ± DP	4.886 ± 3.725	3.269 ± 3.402	<0,001
Unidades de CHAD, mediana (IQR)	4 (2-7)	1 (0-4)	<0,001
Escore MELD, mediana (IQR)	15 (10-21)	12 (9-14)	0,041
IMC, média ± DP	34,3 ± 8,2	32,1 ± 8,2	0,084
Tempo de isquemia fria, média ± DP	436,3 ± 236,2	462,1 ± 107,5	0,261
Tempo de reperfusão, média ± DP	89,2 ± 75,4	64,2 ± 48,1	0,003
CHC n(%)	16 (22,5)	148 (54,2)	<0,001
Trombose de Artéria Hepática (%)	5 (7)	17 (6,2)	0,787
Complicações Biliares (%)	14 (19,7)	40 (14,7)	0,395
Uso de Cell Saver (%)	11 (16,7)	155 (57,2)	<0,001
Quimioembolização (%)	1 (1,4)	77 (28,2)	<0,001

A tabela 3 demonstra uma comparação entre pacientes que apresentaram trombose da artéria hepática (TAH) (n =22) e os pacientes que não apresentaram TAH (n=323). Em relação ao desfecho TAH, houve diferença entre os grupos em relação ao escore MELD calculado (p=0,008) e o tempo de reperfusão (tempo entre anastomose portal e arterial) (p=0,031), as quais apresentaram-se estatisticamente associados ao desfecho. A distribuição do escore MELD calculado entre os que apresentaram TAH (mediana 12 [IQR=9-14]) foram inferiores aos que não apresentaram TAH (mediana 15 [IQR=10-21]) (p=0,08). Já a distribuição do tempo de reperfusão entre os que tiveram TAH (média 84,8) foram maiores quando comparados com a distribuição do tempo dos sem TAH (média 66,2).(p=0,031) (Tabela 2)

Ainda na tabela 3, houve uma maior prevalência de complicações biliares 10 (47,6%) entre os pacientes que tiveram TAH vs. 44 (13,7%) nos que não tiveram TAH ($p < 0,001$). Para as demais variáveis não houve diferença estatística na comparação entre os grupos.

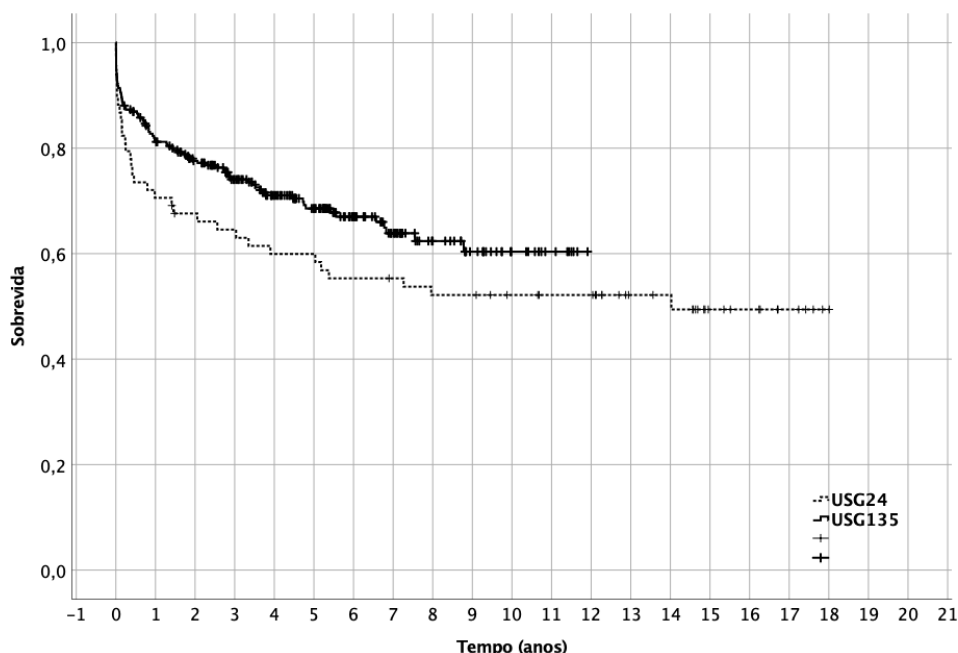
TABELA 3: Trombose da Artéria Hepática e Variáveis

	SEM TROMBOSE	TROMBOSE	p
Idade (anos) média \pm DP	53,5 \pm 11,9	57,3 \pm 6,8	0,334
Sexo masculino, n (%)	194 (60,2)	13 (59,1)	>0,999
Infecção por VHC, n (%)	204 (63,4)	15 (68,2)	0,821
Sangramento (ml), média \pm DP	3.530 \pm 3.441	3.703 \pm 4.111	0,598
Unidades de CHAD, mediana (IQR)	2 (0-4)	1 [0-4]	0,140
Escore MELD, mediana (IQR)	15 (10-21)	12 (9-14)	0,008
IMC, média \pm DP	32,5 \pm 8,2	31,3 \pm 8,3	0,724
Tempo de isquemia fria, média \pm DP	461,4 \pm 110	463,3 \pm 120	0,772
Tempo de reperfusão, média \pm DP	66,2 \pm 52,9	84,8 \pm 53,8	0,031
CHC (%)	153 (47,5)	11 (50)	0,996
Complicações Biliares (%)	44 (13,7)	10 (47,6)	<0,001
Uso de Cell Saver (%)	156 (49,5)	10 (45,5)	0,882
Quimioembolização (%)	71 (22,1)	7 (31,8)	0,431

Para o total de 344 transplantados no período, a sobrevida do enxerto em 5 anos foi de 67%. Já o tempo médio de sobrevida no protocolos USG24h e USG135 foi de 10,1 anos e 8,2 anos, com a probabilidade de estarem vivos em 5 anos de 59,9% e 68,8% respectivamente. A sobrevida (SV) do enxerto no protocolo USG24h, em 1 ano, 3 anos, 5 anos e 7 anos foi, respectivamente de, 70%, 64%, 59%, 55%. Já a sobrevida do enxerto

no protocolo USG135, nos mesmos 1 ano, 3 anos, 5 anos e 7 anos foi de: 81%, 74%, 68% e 63%. (p=0,106) (Gráfico 1)

GRÁFICO 1: Curva de Sobrevida do enxerto entre diferentes protocolos de USG



Sobrevida por USG (Log-Rank P=0,106). Prob. de sobrevida em:
USG24 [eventos/n = 33/68] média=10,1 (EP=1,01) mediana=14:
 5 anos= 59,9%; 10 anos=52,2%; 15 anos=49,4%; 20 anos=49,4%
USG135 [eventos/n = 84/268] média=8,2 (EP=0,33)
 5 anos=68,6%; 10 anos=60,4%; 15 anos 60,4%; 20 anos=60,4%

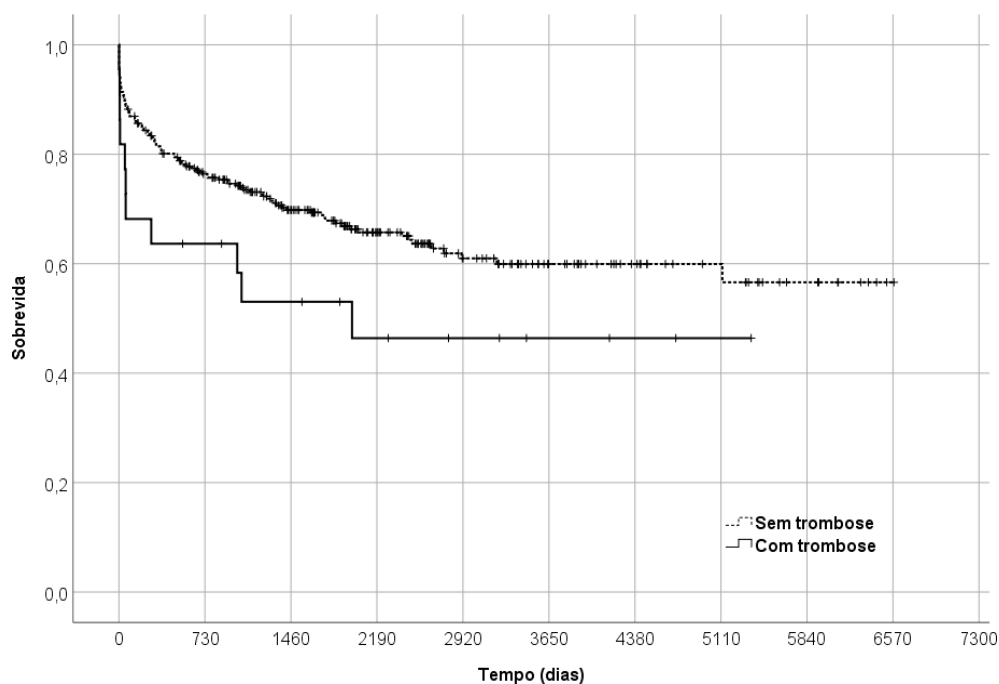
Dos pacientes com TAH, foi possível diferenciar o grau de obstrução arterial (com exames complementares) em trombose completa ou parcial. Do total de 22 trombozes (6.37%), 16 (72%) delas foram completas e 6 (18%) parciais. Com relação ao dia de pós-operatório no momento do diagnóstico da TAH, 11 trombozes (50%) foram diagnosticada sem ecografia realizada nas primeiras 24 horas (1o pós-operatório); outras 8 (36,4%) foram diagnosticadas na ecografia do 3o pós-operatório, com as demais (4) foram diagnosticadas entre o 4o e em 7o pós operatório, e a restante (1) no 29o pós-operatório.

O tratamento das trombozes parciais (6) foi variável. Entre as formas de tratamento, foram: um (1) paciente com o uso de ácido acetilsalicílico (AAS), três (3) com anti-coagulação oral, um (1) com alteplase intra-arterial por radiointervenção e um (1) stent endovascular. Já as trombozes completas (16), variaram entre: quatro (4) foram a re-transplante e doze (12) foram reoperados, e, destes, variando entre revascularização,

embolectomia e/ou conduto arterial). A sobrevida do enxerto comparada entre as diferentes formas de trombose (parcial ou completa) e comparando as diferentes formas de tratamento, não obtivemos diferença estatística, muito provavelmente devido ao baixo número de pacientes alocados em cada grupo.

A sobrevida do enxerto (SV) naqueles sem TAH, em 1 ano, 3 anos, 5 anos e 7 anos foi, respectivamente de: 80%, 73%, 67% e 63%. Já a sobrevida do enxerto naqueles com TAH, a SV em 1 ano, 3 anos, 5 anos e 7 anos foi de: 63%, 58%, 53% e 46%. ($p=0,097$) (Gráfico 2)

GRÁFICO 2: Sobrevida do enxerto de acordo com a presença ou ausência de TAH ($p=0,097$)

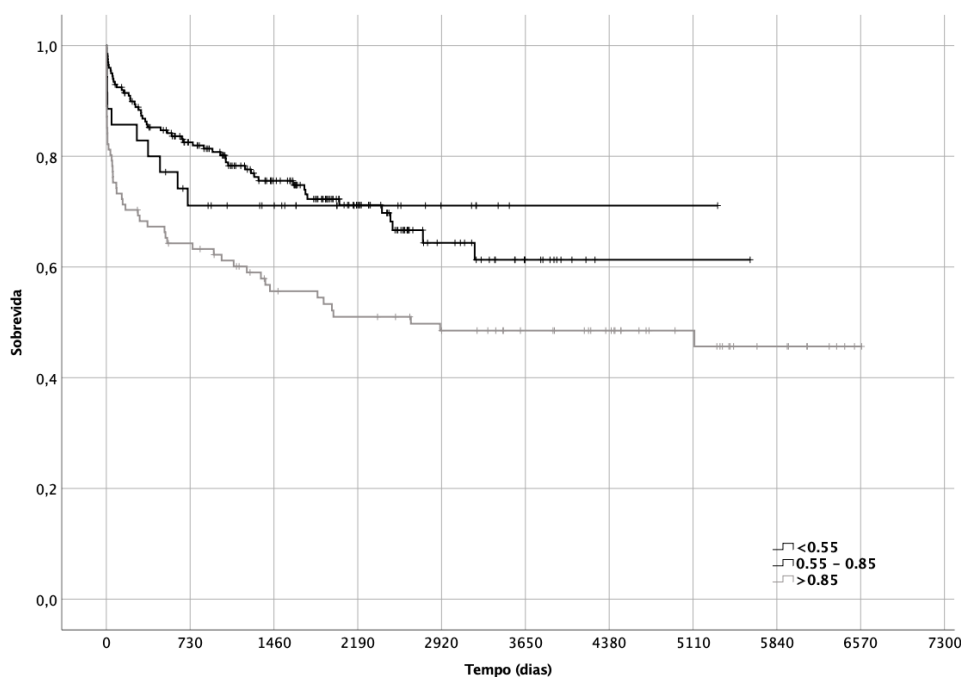


A USG com Doppler fornece o índice de resistência (IR) da artéria hepática, um dado semi-quantitativo estimado da resistência ao fluxo sanguíneo arterial no fígado transplantado. Para o USG no 1o PO, havia um total de 67 (20%) pacientes com IR <0,55, 234 (69,8%) pacientes com IR 0,55-0,85 e 34 (10,1%) pacientes com IR >0,85. Em termos de sobrevida do enxerto, não foi encontrada diferença significativa de acordo com o valor dos IR da USG realizada no 1o pós-operatório. Para os 67 pacientes com IR <0,55, as sobrevidas em 1 ano, 3 anos, 5 anos e 7 anos foram de, respectivamente: 73%, 65%, 55,8%, 52,8%. Para os 234 pacientes com IR 0,55-0,85, as sobrevidas do enxerto em 1 ano, 3 anos, 5 anos e 7 anos foram de, respectivamente: 82%, 76%, 71%, 65%. E,

para os 34 pacientes com IR>0,85, as sobrevidas em 1 ano, 3 anos, 5 anos e 7 anos foram de, respectivamente: 67%, 61%, 61%, 61%. (p=0,084)

Para o USG no 3o PO (Gráfico 3), havia um total de 35 (10,4%) pacientes com IR <0,55, 199 (59,4%) pacientes com IR 0,55-0,85 e 101(30,1%) pacientes com IR>0,85. Em termos de sobrevida do enxerto, foi encontrada diferença significativa de acordo com o valor dos IR da USG realizada no 3o pós-operatório. Para os 35 pacientes com IR < 0,55, as sobrevidas em 1 ano, 3 anos, 5 anos e 7 anos foram de, respectivamente: 80%, 71%, 71% e 71%. Para os 199 pacientes com IR 0,55-0,85 as sobrevidas em 1 ano, 3 anos, 5 anos e 7 anos foram de: 85%, 78%, 72% e 71%. Para os 101 pacientes com IR >0,85 as sobrevidas em em 1 ano, 3 anos, 5 anos e 7 anos foram de 67%, 61%, 55% e 51%; sendo a sobrevida neste último grupo inferior dos demais. (p=0,002)

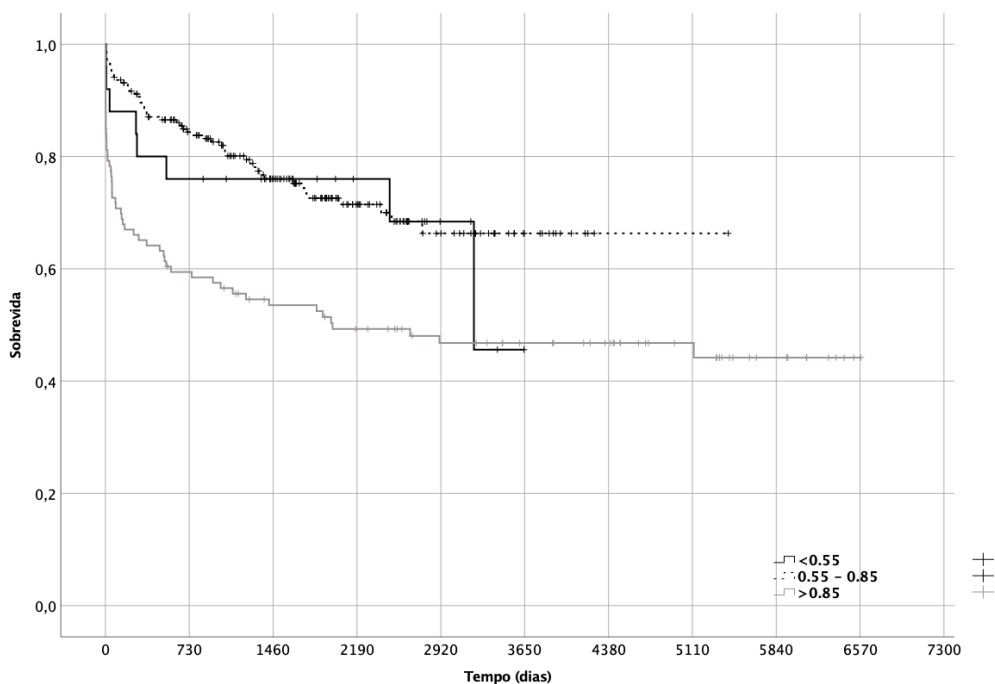
GRÁFICO 3: Sobrevida do enxerto de acordo com IR no USG de 3o pós-operatório (p=0,002)



Para o USG no 5o PO (Gráfico 4), havia um total de 25 (7,3%) pacientes com IR <0,55, 205 (59,9%) pacientes com IR 0,55-0,85 e 112 (32,7%) pacientes com IR>0,85. Em termos de sobrevida do enxerto, também foi encontrada diferença significativa de acordo com o valor dos IR da USG realizada no 5o pós-operatório. Para os 25 pacientes com IR < 0,55, as sobrevidas em 1 ano, 3 anos, 5 anos e 7 anos foram de, respectivamente: 80%, 76%, 76% e 68%. Para os 205 pacientes com IR 0,55-0,85 as sobrevidas em 1 ano, 3 anos, 5 anos e 7 anos foram de 87%, 80%, 72% e 68%. Para os 112 pacientes com IR

>0,85 as sobrevidas em 1 ano, 3 anos, 5 anos e 7 anos foram de 64%, 56%, 53% e 49%.
($p < 0,001$)

GRÁFICO 4: Sobrevida de acordo com IR no USG de 5o pós-operatório ($p < 0,001$)



Aqueles com IR <0,55 e entre 0,55-0,85 apresentaram sobrevida média do enxerto de 10,7 e 10,8 anos respectivamente, e de 9 anos nos IR >0,85.

Na tabela 4, separamos os IR em dois grupos de acordo com a diferença encontrada a longo prazo na sobrevida (IR <0,85 e IR >0,85), nos seus respectivos valores de pós-operatório do USG135d (1o, 3o e 5o pós-operatório) e cruzamos em uma análise univariável com as respectivas demais variáveis. No 1o pós-operatório, sangramento e o sexo masculino tiveram diferença na distribuição quando comparadas as faixas menores e maiores ou iguais que 0,85. Já nos demais dias de pós-operatório, 3o e 5o, não houve diferenças estatísticas entre as variáveis.

TABELA 4

			1o POPO				3o5o			
			IR <		IR >=		IR <		IR >=	
	0,85	0,85	0,85	0,85	0,85	0,85	0,85	0,85	0,85	
Idade (anos), média	54,0 ±	56,3 ±	0,4	54,2 ±	53,6 ±	0,6	54,0 ±	55,5 ±	0,7	
± DP	11,6	9,3	81	11,9	10,6	92	11,7	13,1	32	
Sangramento (ml), média ± DP	3.239 ±	5.092 ±	0,0 30	2.976 ±	4.118 ±	0,1 08	2.998 ±	2.655 ±	0,7 57	
Unidades de CHAD, mediana [IQR]	2 [0-4]	4 [1-5]	0,1 1	1 [0-4]	1 [0-4]	0,7 56	1 [0-4]	2 [1-3]	0,3 73	
Escore MELD, mediana [IQR]	14 [10-20]	16 [11-20]	0,4 66	14 [10-21]	20 [13-35]	0,0 68	14 [10-21]	12 [11-29]	0,8 75	
IMC, média ± DP	32,3 ± 8,3	34,1 ± 7,0	0,5 35	32,0 ± 8,4	33,2 ± 5,8	0,6 69	32,1 ± 8,3	32,9 ± 7,3	0,7 98	
Tempo de isquemia fria, média ± DP	457,3 ±	484,0 ±	0,6 57	457,6 ±	464,4 ±	0,8 00	459,5 ±	448,9 ±	0,7 51	
Tempo de reperusão, média ±	108,4 50,9	112,3 19,7	0,3 14	63,0 ± 50,0	52,9 ± 13,5	0,5 91	63,6 ±	54,3 ±	0,6	
	n (%)	n (%)	p2	n (%)	n (%)	p2	n (%)	n (%)	p2	
Sexo masculino, n (%)	178 (58,7)	12 (92,3)	0,0 33	137 (60,1)	5 (62,5)	99 9	138 (61,3)	5 (62,5)	99 9	
Infecção por VHC, n (%)	195 (64,4)	10 (76,9)	0,5 54	141 (61,8)	6 (75) 14	0,7 14	142 (63,1)	6 (75) 14	0,7 14	
CHC, n (%)	142 (46,9)	7 (53,8)	0,8 34	122 (53,5)	2 (25) 55	0,1 55	123 (54,7)	3 (37,5)	0,4 75	
Trombose de Artéria Hepática, n (%)	21 (6,9)	0 (0)	>0, 99	5 (2,2)	0 (0)	99 9	6 (2,7)	0 (0)	>0, 99	
Complicações Biliares, n (%)	49 (16,2)	1 (7,7)	0,7 00	33 (14,5)	0 (0)	0,6 04	32 (14,2)	0 (0)	0,6 03	
Uso de Cell Saver, n (%)	155 (52,2)	4 (33,3)	0,3 24	130 (57,3)	7 (87,5)	0,1 44	129 (57,6)	6 (75)	0,4 74	

p1

p1

p1

A tabela 5 mostra a relação entre IR e complicações biliares, sem associação estatística.

TABELA 5: Complicações Biliares e Índice de Resistência

	Complicações Biliares		P
	Sem	Com	
	n (%)	n (%)	
IR1oPOr			
<0,55	53 (19,9)	14	0,34
		(28)	7
0,55 - 0,85	201	35	
	(75,6)	(70)	
>0,85	12 (4,5)	1	
		(2)	
IR3oPOr			
	27 (13,3)	5	0,500
		(15,2)	
	168 (82,8)	28	
		(84,8)	
	8 (3,9)	0 (0)	
<0,55			
0,55 - 0,85			
>0,85			
IR5oPOr			
<0,55	19 (9,5)	5	0,315
		(15,6)	
0,55 - 0,85	174 (86,6)	27	
		(84,4)	
>0,85	8 (4)	0	
		(0)	

Teste qui-quadrado

Na tabela 6, um modelo de regressão de Cox para se estimar o papel das variáveis. As variáveis sangramento, CHAD e MELD se mostraram significativas na análise univariável. Um aumento de 500ml no sangramento (Tabela 7), aumentou em 4,4% a taxa de perda do enxerto. Já o aumento de uma unidade de CHAD, aumentou em 5,7% a taxa de falência do enxerto. O aumento de uma unidade de MELD aumenta em 2% a taxa de risco de perda do enxerto. Ao construir um modelo multivariável, selecionando as variáveis estatisticamente associadas ao desfecho sobrevida ($p < 0,01$). Essas variáveis foram sangramento, CHAD e escore MELD. Neste modelo, não foi encontrado resultado estatisticamente significativo com $p < 0,05$.

TABELA 6: Modelagem via regressão de Cox

	Regressão de Cox		
	HR	[IC95 %]	P
Sexo (ref. Feminino)	0,86	[0,603 ; 1,231]	0,41
Infecção por VHC (ref=não)	1,12	[0,771 ; 1,637]	0,54
CHC (ref=não)	0,80	[0,560 ; 1,145]	0,22
TAH (ref=não)	1,56	[0,844 ; 2,913]	0,15
Complicações Biliares (ref=não)	0,95	[0,589 ; 1,536]	0,83
Uso de Cell Saver (ref=não)	0,91	[0,635 ; 1,304]	0,60
Quimioembolização (ref=não)	0,71	[0,447 ; 1,127]	0,14
Idade no Tx (anos)	0,99	[0,977 ; 1,006]	0,26
Sangramento	1,04	[1,017 ; 1,072]	0,00
Un CHAD trans-op	1,05	[1,016 ; 1,105]	0,01
MELD	1,02	[1,001 ; 1,040]	0,03
IMC	1,01	[0,991 ; 1,036]	0,25
T Isq Fria (Minutos)	1,00	[0,997 ; 1,003]	0,98
Tempo entre reperfusão venosa e arterial	1,00	[1,000 ; 1,007]	0,04

Desfecho: sobrevida enxerto (dias); Evento: Óbito

Sangramento

Incremento	HR
500	4,20
	8
1000	8,59
	4
1500	13,1
	64
2000	17,9
	26
2500	22,8
	89

DISCUSSÃO:

A ultrassonografia com doppler tem sido uma ferramenta importante para se diagnosticar alterações vasculares no pós-operatório do transplante hepático. Alguns estudos tem investigado o papel do Índice de Resistência (IR) como preditor de desfecho e fator prognóstico em pacientes submetidos tanto no transplante hepático adulto como infantil . (42,43) Entretanto ainda não há um consenso na literatura com relação a qual seria o IR adequado e seguro, assim como não há consenso se o IR impacta nos resultados do transplante sobretudo a longo prazo. Além disso, também não existe uniformidade sobre qual seria o protocolo de USG mais adequado para detectar complicações vasculares (39, 43) Uma vez identificadas complicações vasculares, existem algumas opções para o tratamento das mesmas, sendo que estas opções dependem de alguns fatores, entre eles: extensão da trombose, condições clínicas do paciente e recursos do serviço. (37,41,44) A identificação precoce dessas complicações implica a adoção de um tratamento médico (com heparinização endovenosa sistêmica do paciente) ou cirúrgico (através de trombectomia cirúrgica) visando o salvamento do fígado transplantado, ou ainda o retransplante de fígado, caso o enxerto não apresente mais viabilidade. Considerando a importância da avaliação vascular através do USG o nosso serviço tem utilizado essa ferramenta rotineiramente no pós-operatório dos pacientes transplantados. Em uma experiência inicial de 71 pacientes, utilizávamos de forma rotineira apenas no 1o pós-operatório. Com o decorrer do tempo, identificamos a importância da avaliação seriada para monitorização das possíveis complicações vasculares, e passamos a adotar um protocolo mais intensivo com USG no 1o, 3o e 5o pós-operatórios. (1,3,5) É importante salientar que, embora tenham sido identificados maior sangramento, necessidade de transfusão de mais unidades de CHAD e maior tempo de reperfusão arterial no grupo que realizou o protocolo de USG apenas no primeiro dia, esses achados encontrados entre os pacientes submetidos a distintos protocolos de USG no pós-operatório, estão relacionados à curva de aprendizado e a diferentes momentos históricos.

Sabe-se que a TAH pode desenvolver diferentes formas de complicações biliares tanto precoces como tardias mesmo naqueles em que há uma revascularização adequada do enxerto. (17,18,41) Nossos achados corroboram com estes dados da literatura, já que em 47,6% das TAH houve o desenvolvimento de complicações biliares (fístulas, abscessos, estenoses), ao contrário de 13,7% naqueles transplan-

tados sem a TAH, com $p < 0,001$. Como a adequada irrigação da árvore biliar está intimamente ligada ao adequado fluxo arterial hepático, foi calculado também, o número de complicações biliares de acordo com o IR da artéria hepática. Nesta avaliação, não foi encontrada relação significativa, como demonstrado na tabela 5. Entretanto, surpreendentemente, a sobrevida do enxerto não foi inferior naqueles com TAH e mesmo naqueles com complicações biliares associadas. Na nossa avaliação, essa situação identificada na nossa coorte se deve ao fato de termos uma conduta, de uma vez identificada qualquer tipo de obstrução ao fluxo arterial, mesmo parcial, indicarmos algum tipo de intervenção ativamente. Na nossa visão, essas intervenções precoces têm permitido aumentar significativamente a taxa de salvamento do enxerto, atuando muitas vezes como ponte para um retransplante, ainda que muitos desses enxertos venham a apresentar alguma sequela biliar.

Este é o primeiro estudo que mostra uma associação entre IR elevado ($>0,85$) e piora da sobrevida dos pacientes submetidos à transplante hepático. Este achado ainda não foi demonstrado na literatura e pode ser explicado devido ao fato que, em estudos anteriores, o IR tenha sido avaliado apenas numa fase precoce do pós-operatório. Um elegante estudo de García-Criado et al., não encontrou impacto do IR nos resultados do transplante, porém o IR foi avaliado durante as primeiras 72h de pós-operatório(48), período no qual o enxerto ainda está sob grande influência de mecanismos adaptativos do fluxo sanguíneo. De acordo com os achados da nossa coorte, a persistência do IR elevado, a partir do 3 P.O, é que está associado a uma menor sobrevida do enxerto. Um recente e bem conduzido estudo italiano, também não identificou relação entre IR os resultados do transplante hepático; entretanto, a avaliação da sobrevida nessa coorte ficou limitada a um prazo de 24 meses após o transplante(43). Aqueles pacientes em que o IR foi maior ou igual à 0,85, tanto no 3o como no 5o pós-operatório do transplante, foi observado uma sobrevida menor em 5 anos. No 3o pós-operatório, sobrevida de 55%, ao contrário de 71% e 72% naqueles com $IR < 0,55$ e entre 0,55 e 0,85, respectivamente ($p=0,002$). E, no 5o pós-operatório, uma sobrevida de 53%, ao contrário de 76% e 72% nas outras faixas do IR. Estes achados não foram encontrados no 1o pós-operatório, o que vai ao encontro com os achados atuais na literatura, em que até metade dos IR elevados no 1o pós-operatório podem estar relacionados a: status da hemodinâmica do paciente, espasmo da artéria hepática secundário ao procedimento cirúrgico muito recente e edema do enxerto. (19, 46-48) A maioria destes casos o IR retorna aos níveis normais, sem repercussões clínicas importantes.

No nosso estudo, o IR menor que 0,5 não mostrou ter impacto negativo nos resultados do Transplante Hepático a médio-longo prazo, o que reforça os achados de estudo recente que também não identificou impacto nos desfechos clínicos quando IR <0,5. (42) Importante salientar que, o achado do IR >0,85 como piora de sobrevida, aconteceu mesmo na ausência de complicações biliares nos pacientes, se mostrando um fator independente como piora de desfecho. Essa piora da sobrevida global, sem diferença entre as variáveis dos grupos de IR maior ou menor que 0,85, reforça que este é um achado independente, podendo ser deletério a médio-longo prazo, representativo de pior desfecho quando IR >0,85. (23,32)

Recentemente, na literatura, têm-se comentado do papel da Quimioembolização (TACE) como tratamento ponte, como possível fator predisponente de aumento no número de trombose da artéria hepática. Os resultados até aqui em estudos retrospectivos, e apesar do baixo número de eventos para estimar o efeito independente da TACE, foi encontrado associação de até 85% com a TAH. (31) A explicação seria que pode-se causar lesão endotelial subclínica durante a manipulação da artéria no procedimento, ou aumento da resistência vascular, o que pode elevar o risco da trombose. Além disso, o uso de drogas anti-tumorais como as mais utilizadas (doxorrubicina e mitomicina C), possuem um efeito citotóxico direto nas células endoteliais, promovendo hiperplasia intimal, formação de trombos de fibrina, e arterite local. (32,33); esquema este utilizado na instituição a partir de 2012, sendo antes realizado apenas embolização sem utilização de quimioterápico associado.(44) Este achado não foi encontrado em nossa coorte de pacientes, tendo dentro do subgrupo dos pacientes que realizaram o TACE pequena diferença no percentual de trombose, sem significância estatística. Como esperado e reportado na literatura (14,21), um maior tempo de reperfusão arterial (entre a anastomose da veia porta e a anastomose da artéria hepática) foi encontrado como responsável por um maior número de TAH ($p=0,03$). Este dado, pode representar uma maior dificuldade técnica da anastomose da artéria, por diversas razões: pequeno diâmetro, algum grau de dissecção presente, mais de uma anastomose necessária para reconstrução da árvore arterial e também necessidade de enxerto. Fatores estes que podem elevar o percentual de TAH. Um fator controverso na literatura com relação ao seu potencial fator de desenvolvimento da TAH é o escore de MELD. Alguns estudo mostram o possível aumento de casos de TAH devido ao MELD mais elevado representar uma consequente maior grau de hipertensão portal, sendo relacionado a gênese do desfecho. (42) Ainda, outros estudos não mostram relação. (45) Nossos achados evidenciaram que naqueles com TAH o escore MELD encontrado foi menor. ($p=0,008$)

Apesar de alguns achados representativos, o estudo apresenta algumas limitações. Primeiro, o desenho retrospectivo pode limitar a interpretação dos resultados. A coorte prolongada de dezoito anos pode demonstrar momentos históricos diferentes do serviço, apesar da equipe de cirurgiões se manter a mesma. Outros fatores clínicos podem ser estar sobrepostos aos achados, sendo a sobrevida e TAH desfechos multi-fatoriais. Além disso, outra limitação do estudo se refere propriamente ao método. O IR é um método semi-quantitativo que trás um valor estimado da resistência ao fluxo sanguíneo arterial no fígado transplantado, não representando fielmente o fluxo arterial.

No nosso estudo, o $IR > 0,85$ no 3o e 5o dia de pós-operatório esteve associado a uma piora na sobrevida dos enxertos, sugerindo que a persistência de um IR elevado possa estar relacionada a alterações perfusionais permanentes no fígado transplantado. Novos estudos são necessários, a fim de aumentar mais a compreensão dos fatores que influenciam o IR da artéria hepática na primeira semana após o transplante e confirmar os achados encontrados nessa coorte.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chedid MF, Rosen CB, Nyberg SL, Heimbach JK. Excellent long-term patient and graft survival are possible with appropriate use of livers from deceased septuagenarian and octogenarian donors. *HPB (Oxford)*. setembro de 2014;16(9):852–8.
2. Thuluvath PJ, Guidinger MK, Fung JJ, Johnson LB, Rayhill SC, Pelletier SJ. Liver transplantation in the United States, 1999-2008. *Am J Transplant*. abril de 2010;10(4 Pt 2):1003–19.
3. Noujaim HM, de Ville de Goyet J, Montero EFS, Ribeiro CMF, Capellozzi VL, Crescentini F, et al. Expanding postmortem donor pool using steatotic liver grafts: a new look. *Transplantation*. 27 de março de 2009;87(6):919–25.
4. Tector AJ, Mangus RS, Chestovich P, Vianna R, Fridell JA, Milgrom ML, et al. Use of extended criteria livers decreases wait time for liver transplantation without adversely impacting posttransplant survival. *Ann Surg*. setembro de 2006;244(3):439–50.
5. Heimbach JK, Wiesner RH. Benefit of living donor liver transplantation: who and when? *Hepatology*. outubro de 2011;54(4):1125–6.
6. Doyle MBM, Maynard E, Lin Y, Vachharajani N, Shenoy S, Anderson C, et al. Outcomes with split liver transplantation are equivalent to those with whole organ transplantation. *J Am Coll Surg*. julho de 2013;217(1):102–12; discussion 113-114.
7. Jay C, Ladner D, Wang E, Lyuksemburg V, Kang R, Chang Y, et al. A comprehensive risk assessment of mortality following donation after cardiac death liver transplant - an analysis of the national registry. *J Hepatol*. outubro de 2011;55(4):808–13.
8. Grazi GL, Cescon M, Ravaioli M, Ercolani G, Pierangeli F, D'Errico A, et al. A revised consideration on the use of very aged donors for liver transplantation. *Am J Transplant*. maio de 2001;1(1):61–8.
9. Zapletal C, Faust D, Wullstein C, Woeste G, Caspary WF, Golling M, et al. Does the liver ever age? Results of liver transplantation with donors above 80 years of age. *Transplant Proc*. março de 2005;37(2):1182–5.
10. Deschênes M, Forbes C, Tchervenkov J, Barkun J, Metrakos P, Tector J, et al. Use of older donor livers is associated with more extensive ischemic damage on intraoperative biopsies during liver transplantation. *Liver Transplantation and Surgery*. 1999;5(5):357–61.
11. Adam R, Sanchez C, Astarcioglu I, Bismuth H. Deleterious effect of extended cold ischemia time on the posttransplant outcome of aged livers. *Transplant Proc*. fevereiro de 1995;27(1):1181–3.
12. Mourad MM, Liossis C, Gunson BK, Mergental H, Isaac J, Muiesan P, et al. Etiology and management of hepatic artery thrombosis after adult liver transplantation. *Liver Transpl*. junho de 2014;20(6):713–23.

13. Pareja E, Cortes M, Navarro R, Sanjuan F, López R, Mir J. Vascular complications after orthotopic liver transplantation: hepatic artery thrombosis. *Transplant Proc.* outubro de 2010;42(8):2970–2.
14. Abou El-Ella K, Al Sebayel M, Ramirez C, Hussien R. Outcome and risk factors of hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation in adults. *Transplant Proc.* agosto de 2001;33(5):2712–3.
15. Singh AK, Nachiappan AC, Verma HA, Uppot RN, Blake MA, Saini S, et al. Postoperative imaging in liver transplantation: what radiologists should know. *Radiographics.* março de 2010;30(2):339–51.
16. Emre S, Schwartz ME, Altaca G, Sethi P, Fiel MI, Guy SR, et al. Safe use of hepatic allografts from donors older than 70 years. *Transplantation.* 15 de julho de 1996;62(1):62–5.
17. Silva MA, Jambulingam PS, Gunson BK, Mayer D, Buckels JAC, Mirza DF, et al. Hepatic artery thrombosis following orthotopic liver transplantation: A 10-year experience from a single centre in the United Kingdom. *Liver Transpl.* janeiro de 2006;12(1):146–51.
18. Sheiner PA, Varma CV, Guarrera JV, Cooper J, Garatti M, Emre S, et al. Selective revascularization of hepatic artery thromboses after liver transplantation improves patient and graft survival. *Transplantation.* 15 de novembro de 1997;64(9):1295–9.
19. Chen W, Facciuto ME, Rocca JP, Marvin MR, Sheiner PA, Rachlin S, et al. Doppler ultrasonographic findings on hepatic arterial vasospasm early after liver transplantation. *J Ultrasound Med.* maio de 2006;25(5):631–8.
20. Arterial complications after liver transplantation - Settmacher - 2000 - *Transplant International* - Wiley Online Library [Internet]. [citado 14 de julho de 2019]. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1432-2277.2000.tb01012.x>
21. Fouzas I, Papanikolaou C, Katsanos G, Antoniadis N, Salveridis N, Karakasi K, et al. Hepatic Artery Anatomic Variations and Reconstruction in Liver Grafts Procured in Greece: The Effect on Hepatic Artery Thrombosis. *Transplant Proc.* março de 2019;51(2):416–20.
22. Busuttil. *Liver Transplantation.*
23. 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.* abril de 2009;9(4):746–57.
24. Freise CE, Gillespie BW, Koffron AJ, Lok ASF, Pruett TL, Emond JC, et al. Recipient Morbidity After Living and Deceased Donor Liver Transplantation: Findings from the A2ALL Retrospective Cohort Study. *Am J Transplant.* dezembro de 2008;8(12):2569–79.
25. Jurim O, Shaked A, Kiai K, Millis JM, Colquhoun SD, Busuttil RW. Celiac Compression Syndrome and Liver Transplantation: *Annals of Surgery.* julho de 1993;218(1):10–2.

26. Vilatobá M, Zamora-Valdés D, Guerrero-Hernández M, Romero-Talamás H, Leal-Villalpando RP, Mercado MA. Arcuate ligament compression as a cause of early-onset thrombosis of the hepatic artery after liver transplantation. *Annals of Hepatology*. janeiro de 2011;10(1):88–92.
27. Risk factors associated with early hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation – univariable and multivariable analysis - Warner - 2011 - *Transplant International* - Wiley Online Library [Internet]. [citado 1o de abril de 2020]. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1432-2277.2010.01211.x>
28. Zahr Eldeen F, Roll GR, Derosas C, Rao R, Khan MS, Gunson BK, et al. Preoperative Thromboelastography as a Sensitive Tool Predicting Those at Risk of Developing Early Hepatic Artery Thrombosis After Adult Liver Transplantation. *Transplantation*. novembro de 2016;100(11):2382–90.
29. Zamper RPC, Amorim TC, Costa LGV da, Takaoka F, Serpa Neto A, Zamper RPC, et al. O papel da tromboelastometria na avaliação e no tratamento da coagulopatia em pacientes submetidos ao transplante hepático. *Einstein (São Paulo)*. junho de 2017;15(2):243–6.
30. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, Davern TJ, Kerlan R, Wu V, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis of survival according to the intention-to-treat principle and dropout from the waiting list. *Liver Transpl*. outubro de 2002;8(10):873–83.
31. Gilbo N, Van Praet L, Jochmans I, Sainz-Barriga M, Verslype C, Maleux G, et al. Preoperative trans-catheter arterial chemo-embolization increases hepatic artery thrombosis after liver transplantation - a retrospective study. *Transpl Int*. 2018;31(1):71–81.
32. Hoorn CM, Wagner JG, Petry TW, Roth RA. Toxicity of mitomycin C toward cultured pulmonary artery endothelium. *Toxicol Appl Pharmacol*. janeiro de 1995;130(1):87–94.
33. Bismuth H, Morino M, Sherlock D, Castaing D, Miglietta C, Cauquil P, et al. Primary treatment of hepatocellular carcinoma by arterial chemoembolization. *Am J Surg*. abril de 1992;163(4):387–94.
34. Bhattacharjya, Gunson, Mirza & Mayer. Delayed hepatic artery thrombosis in adult orthotopic liver transplantation—a 12-year experience. (2001). - Google Search [Internet]. [citado 14 de julho de 2019]. Disponível em: [https://www.google.com/search?q=Bhattacharjya%2C+Gunson%2C+Mirza+%26+Mayer.+Delayed+hepatic+artery+thrombosis+in+adult+orthotopic+liver+transplantation%E2%80%9412-year+experience.+\(2001\).&aq=chrome..69i57.601j0j4&sourceid=chrome&ie=UTF-8](https://www.google.com/search?q=Bhattacharjya%2C+Gunson%2C+Mirza+%26+Mayer.+Delayed+hepatic+artery+thrombosis+in+adult+orthotopic+liver+transplantation%E2%80%9412-year+experience.+(2001).&aq=chrome..69i57.601j0j4&sourceid=chrome&ie=UTF-8)
35. Grodzicki M, Anysz-Grodzicka A, Remiszewski P, Cieślak B, Kotulski M, Kalinowski P, et al. Treatment of early hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *Transplant Proc*. outubro de 2011;43(8):3039–42.

36. Duffy JP, Hong JC, Farmer DG, Ghobrial RM, Yersiz H, Hiatt JR, et al. Vascular complications of orthotopic liver transplantation: experience in more than 4,200 patients. *JAm Coll Surg*. maio de 2009;208(5):896–903; discussion 903-905.
37. Scarinci A, Sainz-Barriga M, Berrevoet F, van den Bossche B, Colle I, Geerts A, et al. Early arterial revascularization after hepatic artery thrombosis may avoid graft loss and improve outcomes in adult liver transplantation. *Transplant Proc*. dezembro de 2010;42(10):4403–8.
38. Flint EW, Sumkin JH, Zajko AB, Bowen A. Duplex sonography of hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *AJR Am J Roentgenol*. setembro de 1988;151(3):481–3.
39. Sanyal R, Zarzour JG, Ganeshan DM, Bhargava P, Lall CG, Little MD. Postoperative doppler evaluation of liver transplants. *Indian J Radiol Imaging*. outubro de 2014;24(4):360–6.
40. Zhang H, Qian S, Liu R, Yuan W, Wang J-H. Interventional Treatment for Hepatic Artery Thrombosis after Liver Transplantation. *J Vasc Interv Radiol*. agosto de 2017;28(8):1116–22.
41. Fujiki M, Hashimoto K, Palaos E et al. Probability, management, and long-term outcomes of biliary complications after hepatic artery thrombosis in liver transplant recipients. *Surgery* 2017; 162: 1101.
42. Gaspari R, Teofili L, Mignani V et al. Duplex Doppler evidence of high hepatic artery resistive index after liver transplantation: Role of portal hypertension and clinical impact. *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2020; 52: 301.
43. Lee H, Lim C-W, Yoo SH et al. The effect of Doppler ultrasound on early vascular interventions and clinical outcomes after liver transplantation. *World Journal of Surgery* 2014; 38: 3202.
44. Chedid MF, Scaffaro LA, Chedid AD et al. Transarterial Embolization and Percutaneous Ethanol Injection as an Effective Bridge Therapy before Liver Transplantation for Hepatitis C-Related Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology Research and Practice* 2016; 2016: 9420274.
45. Xue Z, Chen M, Zhang X et al. Analysis of early hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *ANZ journal of surgery* 2018; 88: 172.
46. Bolognesi M, Sacerdoti D, Bombonato G, Merkel C, Sartori G, Merenda R, et al. Change in portal flow after liver transplantation: effect on hepatic arterial resistance indices and role of spleen size. *Hepatology* 2002;35:601–8.
47. Sanyal R, Lall CG, Lamba R, Verma S, Shah SN, Tirkes T, et al. Orthotopic liver transplantation: reversible doppler US findings in the immediate postoperative period. *Radiographics* 2012;32:199–211.
48. García-Criado A, Gilabert R, Salmerón JM, Nicolau C, Vilana R, Bianchi L, et al. Significance of and contributing factors for a high resistive index on Doppler sonography of the hepatic artery immediately after surgery: prognostic implications for liver transplant recipients. *Am J Roentgenol* 2003;181:831–8.

8. Artigo Original em Inglês:

Evaluation of the impact of early doppler ultrasound findings on liver trans-plantation

¹Rodrigo Paese Capra, MD, ²Gabriel da Silva Viana ² João Edson Prediger, ¹Márcio Fernandes Chedid, MD, PhD, ¹Cléber Rosito Pinto Krueel, MD, PhD ¹

¹ Surgical Post-Graduate Program, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

² Department of Surgery, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

³ Universidade Luterana do Brasil Medical School, Canoas, Brazil

CORRESPONDING AUTHOR

Rodrigo Paese Capra, MD
Alumn of the Surgical Post-Graduate Program.
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil. 2400 Ramiro Barcelos Street, Porto Alegre, Brazil.
P.O. 90035-002
E-mail: rpcapra@gmail.com

FUNDING

There was no funding for this study.

ABSTRACT:

Liver transplantation has established itself as a therapeutic modality for patients with terminal liver disease. Although the results of liver transplantation have improved dramatically in recent decades, vascular complications are still associated with a high incidence of graft failure and mortality. Among the vascular complications in liver transplantation, those related to thrombosis of the hepatic artery are those that most impact the results. Doppler USG (USG) performed routinely in the postoperative period of transplant patients provides the hepatic artery resistance index (RI), an estimated semi-quantitative data on resistance to arterial blood flow in the transplanted liver. Our study will have as its main assessment the role of the index (RI) in the medium-long term prognosis of trans-plant patients. Methods: Retrospective study, using a database of liver transplant patients at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Demographic, clinical, ultrasound and procedure-related variables were assessed. In addition, two groups of protocols for performing USG in the postoperative period were compared: performed within 24 hours of the transplant (Group 1-USG24h) vs performed in the 1st postoperative period, 3rd postoperative period and 5th postoperative period (Group 2-USG135d). Results: the RI when > 0.85 in the 3rd and / or 5th postoperative period represents a worse survival in the medium-longterm, this being an independent factor ($p = 0.002$ / $p < 0.001$). The finding of an RI < 0.55 did not have an impact on the results of liver transplantation in our cohort. When comparing patients who had TAH vs without TAH, those with TAH had:

longer arterial reperfusion time, greater number of biliary complications and lower MELD score in those with vascular complication. Conclusion: The identification of an RI > 0.85 (in the 3rd or 5th postoperative period) was related to a lower graft survival and when compared to recipients that presented RI < 0.85. Prospective studies, with a larger number of patients, are needed to confirm the findings of the present study.

INTRODUCTION

Liver transplantation is a potentially curative treatment for terminal liver diseases. Although the results of liver transplantation have improved dramatically in recent decades, vascular complications in the postoperative period are still associated with a high incidence of graft failure and mortality. Thinking about avoiding or detecting these alterations early, among them the hepatic artery thrombosis (TAH), which is the most prevalent and with the greatest potential for worse outcomes, the role of USG with doppler in the early postoperative period has been studied in this scenario. This is a non-invasive, semi-quantitative method capable of detecting vascular changes by estimating resistance to arterial blood flow, quantified through the resistance index (IR). In this scenario, the impact of this early to medium-long term assessment on the survival of transplanted livers and its correlation with the other clinical-epidemiological variables was studied.

PATIENTS AND METHODS

This study was submitted to Plataforma Brasil for consideration by the Research Ethics Committee of the HCPA Research and Graduate Group. In addition, all researchers in this study are members of the research project “Prognostic Factors in Adult Liver Transplantation” approved by the HCPA Research and Graduate Group under number 17- 0271. This research project authorizes the retrospective analysis of liver transplant patients at HCPA from 2001 to December 2019, which encompasses the period of the present study. The identity of donors and recipients will not be revealed in the scientific works generated. All consecutive adult patients who underwent the first orthotopic HRT at our institution from 2001 to December 2019 were included in this study. Pediatric recipients (<18 years old), partial graft recipients (divided livers and grafts from living donors) and patients who received simultaneous transplants (liver and kidney) were not included in this analysis. The first 71 consecutive transplants in the study performed the USG24h protocol, as this was the initial protocol of the institution's Liver Transplantation Group. The other 273 patients were allocated to the groups of USG123d, this being the current routine performed. All postoperative Doppler ultrasounds are performed by a team of radiologists experienced in this method.

The Shapiro-Wilk normality test was performed for quantitative variables. Quantitative variables were represented by the median and interquartile range (P50 [25; P75]) and also by the mean and standard deviation. Comparisons of the distributions of the variables studied between the outcomes (USG and TAH protocol) were performed using the Mann-Whitney test.

Categorical variables were represented by absolute and relative frequency. The proportions of the studied variables were compared between the outcomes using the chi-square test. The chi-square test was also used to compare ultrasound scans with biliary complication.

Kaplan-Meier analysis was used to describe the mean or median time, variability and probability at specific points in the graft survival time. This description was broken down by USG protocol and by the TAH categories. The analysis was also carried out to compare the survival time between the categories of values of the Resistance Index (RI) on the 1st, 3rd and 5th postoperative days. Those patients who did not show flow at the doppler on the 1st postoperative day were excluded from the other IR assessments. In addition, in these patients with significant USG alteration (partial or total flow obstruction), it was complemented with Computed Angio-Tomography of the Abdomen. IR is a semi-quantitative method that provides an estimated value of resistance to arterial blood flow in the transplanted liver, and does not accurately represent arterial flow.

To compare the estimated means of survival times between the variables of USG, TAH and echoes, the Log-Rank test was used. When significant, different letters were used to identify the categories with different means. The level of significance adopted was 0.05. The analyzes were performed in SPSS (SPSS, 2019) v.18.

Regarding the surgical technique of arterial anastomosis, one of the factors most classically described as responsible for TAH (13,14,17), some technical details of the surgical procedure vary according to the service. Our team typically divides the vessel proximally to the gastroduodenal artery, obtaining a cylindrical stump suitable for reconstruction. The common hepatic artery tends to be healthy and compatible with most donors. The type of continuous or simple suture varies according to the surgeon's preference and, mainly with the diameter of the artery, in general using 7-0 or 8-0 monofilament threads. Simple separate suture is preferred in smaller arteries (<5mm) or when there is some degree of size mismatch between recipient-donors. The anterior wall is usually anastomosis first, and after the posterior one. Proper technique also requires a tension-free and redundant anastomosis.

RESULTS

A total of 344 patients undergoing a first TxH were eligible for the study. Of the total number of patients, two hundred and seven patients (60.2%) were male. The mean age was 53.8 years \pm 11.7 years. Infection with the hepatitis C virus (HCV) was present in 219 patients (63.7%). The median of the calculated MELD score was 15 (IQR = 10-21). Hepatocellular carcinoma (HCC) was present in 164 (47.7%) of the patients.

(Table 1: Clinical and demographic characteristics of the sample)

TABLE 1: Clinical and demographic characteristics of the sample

	Total
Age (years), mean \pm SD	53,8 \pm 11,7
Bleeding (ml), mean \pm SD	3.542 \pm 3.505
Red Cell Concentrate Units median [IQR]	2 [0-4]
MELD score median [IQR]	15 [10-21]
BMI, mean \pm SD	32,5 \pm 8,2
Cold ischemia time, mean \pm SD	461,5 \pm 110,6
Reperfusion time, mean \pm SD	67,5 \pm
	53,1
	n(%)
Male, n (%)	207 (60,2)
Hepatitis C Infection, n (%)	219 (63,7)
Hepatocellular Carcinoma, n (%)	164 (47,7)
Hepatic Artery Trombosis, n (%)	22 (6,4)
Biliary Complications, n (%)	54 (15,7)
Use of Cell Saver, n (%)	166 (49,3)
Chemoembolization, n (%)	78 (22,7)

The Doppler ultrasound protocol was used only in the first 24 hours after transplantation (USG24h) in 71 patients, with the remaining 273 the protocol used was to perform Doppler ultrasound in the first (1st), third (3rd) and fifth (5th) postoperative day (USG135d). (Table 2)

Table 2 shows a comparison between two groups USG24h and USG135d.

Statistical difference was detected between the two groups in relation to bleeding during the operation: having been greater in the USG24h protocol, with 4,886 ml in this group vs. 3,269ml in the USG135d group ($p < 0.001$). The amount of red blood cells transfused was also higher in the 24-hour USG, with a median of 4, vs. 1 on USG135d ($p < 0.001$). A higher MELD score was found on the USG24h, median of 15 vs. 12 on USG135d ($p < 0.041$). In addition to these, in the USG24h protocol, patients had a longer duration of warm ischemia and reperfusion, when compared to USG135d, with warm ischemia 52 minutes vs. 35 minutes ($p < 0.001$) and reperfusion time 66 minutes vs. 50 minutes ($p = 0.003$), respectively. On the other hand, in the USG135d group, a greater number of patients was found in which the intraoperative blood recovery device was used with autologous blood transfusion of the CellSaver type, 16.7% vs. 57.2% $p < 0.001$. Another variable found with greater statistical significance in the USG135d group was the use of transarterial chemoembolizations performed preoperatively, 28.2% in this group, vs. only 1.4% in the USG24h group ($p < 0.001$).

TABLE 2: Comparison between protocols

	USG24h	USG135d	p
Age (years) mean \pm SD	52,6 \pm 11,9	54,1 \pm 11,6	0,239
Male , n (%)	44 (62)	163 (59,7)	0,833
Hepatitis C Infection , n (%)	48 (67,6)	171 (62,6)	0,524
Bleeding (ml) , mean \pm SD	4.886 \pm 3.725	3.269 \pm 3.402	<0,001
Red Cell Concentrate Units median(IQR)	4 (2-7)	1 (0-4)	<0,001
MELD score , median (IQR)	15 (10-21)	12 (9-14)	0,041
BMI , mean \pm SD	34,3 \pm 8,2	32,1 \pm 8,2	0,084
Cold ischemia time , mean \pm SD	436,3 \pm 236,2	462,1 \pm 107,5	0,261
Reperfusion time , mean \pm SD	89,2 \pm 75,4	64,2 \pm 48,1	0,003
Hepatocellular Carcinoma , n (%)	16 (22,5)	148 (54,2)	<0,001
Hepatic Artery Trombosis (%)	5 (7)	17 (6,2)	0,787
Biliary Complications (%)	14 (19,7)	40 (14,7)	0,395
Use of Cell Saver (%)	11 (16,7)	155 (57,2)	<0,001
Chemoembolization (%)	1 (1,4)	77 (28,2)	<0,001

Table 3 shows a comparison between patients who had hepatic artery thrombosis (TAH) (n = 22) and patients who did not have TAH (n = 323). Regarding the TAH outcome, there was a difference between the groups in relation to the calculated MELD score (p = 0.008) and the reperfusion time (time between portal and arterial anastomosis) (p = 0.031), which were statistically associated with the outcome. The distribution of the MELD score calculated among those who had TAH (median 12 [IQR = 9-14]) was lower than those who did not have TAH (median 15 [IQR = 10-21]) (p = 0.08). The distribution of reperfusion time among those who had TAH (mean 84.8) was higher

when compared to the time distribution of those without TAH (mean 66.2). (P = 0.031)

(Table 2)

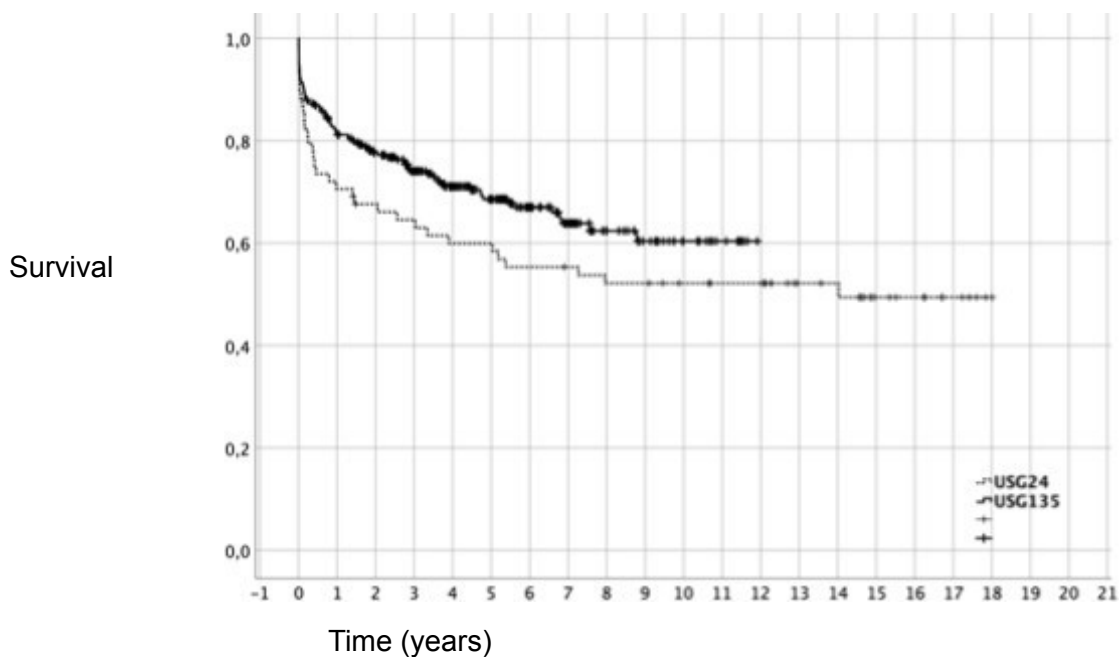
Also in Table 3, there was a higher prevalence of biliary complications 10(47.6%) among patients who had TAH vs. 44 (13.7%) in those who did not have AHT (p <0.001). For the other variables, there was no statistical difference in the comparison between the groups.

TABLE 3: Artery Hepatic Trombosis

	NO THROMBOSIS	THROMBOSIS	p
Age (years) mean ± SD	53,5 ± 11,9	57,3 ± 6,8	0,334
Male, n (%)	194 (60,2)	13 (59,1)	>0,999
Hepatitis C Infection, n (%)	204 (63,4)	15 (68,2)	0,821
Bleeding (ml), mean ± SD	3.530 ± 3.441	3.703 ± 4.111	0,598
Red Cell Concentrate Units median(IQR)	2 (0-4)	1 [0-4]	0,140
MELD score, median (IQR)	15 (10-21)	12 (9-14)	0,008
BMI, mean ± SD	32,5 ± 8,2	31,3 ± 8,3	0,724
Cold ischemia time, mean ± SD	461,4 ± 110	463,3 ± 120	0,772
Reperfusion time, mean ± SD	66,2 ± 52,9	84,8 ± 53,8	0,031
Hepatocellular Carcinoma, n (%)	153 (47,5)	11 (50)	0,996
Biliary Complications (%)	44 (13,7)	10 (47,6)	<0,001
Use of Cell Saver (%)	156 (49,5)	10 (45,5)	0,882
Chemoembolization (%)	71 (22,1)	7 (31,8)	0,431

For a total of 344 transplant recipients in the period, the 5-year graft survival rate was 67%. The average survival time in the protocols USG24h and USG135 was 10.1 years and 8.2 years, with the probability of being alive in 5 years of 59.9% and 68.8% respectively. The graft survival (SV) in the USG24h protocol, at 1 year, 3 years, 5 years and 7 years was 70%, 64%, 59%, 55%, respectively. The graft survival in the USG135 protocol, in the same 1 year, 3 years, 5 years and 7 years, was: 81%, 74%, 68% and 63%. (p = 0.106) (Graph 1)

Graph 1: Graft survival curve between different USG protocol (p=0,106)



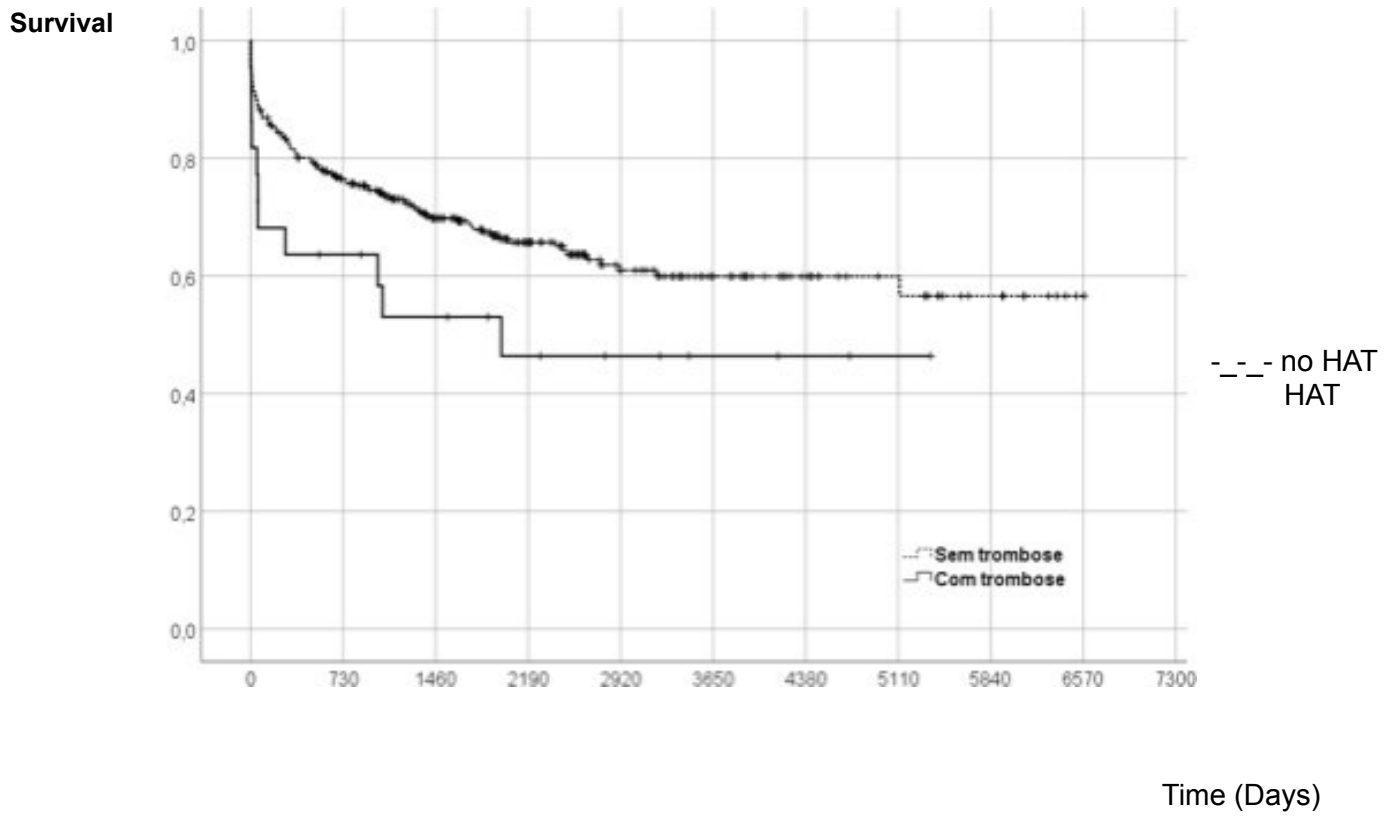
Of the patients with TAH, it was possible to differentiate the degree of arterial obstruction (with complementary exams) in complete or partial thrombosis. Of the total of 22 thromboses (6.37%), 16 (72%) of them were complete and 6 (18%) partial. Regarding

the postoperative day at the time of diagnosis of TAH, 11 thromboses (50%) were diagnosed on ultrasound performed in the first 24 hours (1st postoperative); another 8 (36.4%) were diagnosed on ultrasound on the 3rd postoperative day, with the remainder (4) diagnosed between the 4th and 7th postoperative day, and the remainder (1) on the 29th post-operative day.

The treatment of partial thrombosis (6) was variable. Among the forms of treatment were: one (1) patient using acetylsalicylic acid (ASA), three (3) with oral anti-coagulation, one (1) with intra-arterial alteplase by radio-intervention and one (1) stent endovascular. Complete thrombosis (16), on the other hand, varied between: four (4) were re- transplantation and twelve (12) were reoperated, and, of these, ranging between revascularization, embolectomy and / or arterial conduit). The graft survival compared between the different forms of thrombosis (partial or complete) and comparing the different forms of treatment, we did not obtain statistical difference, most likely due to the low number of patients allocated in each group.

The graft survival (SV) in those without TAH, at 1 year, 3 years, 5 years and 7 years was, respectively: 80%, 73%, 67% and 63%. The graft survival in those with TAH, SV in 1 year, 3 years, 5 years and 7 years was: 63%, 58%, 53% and 46%. ($p = 0.097$) (Graph 2)

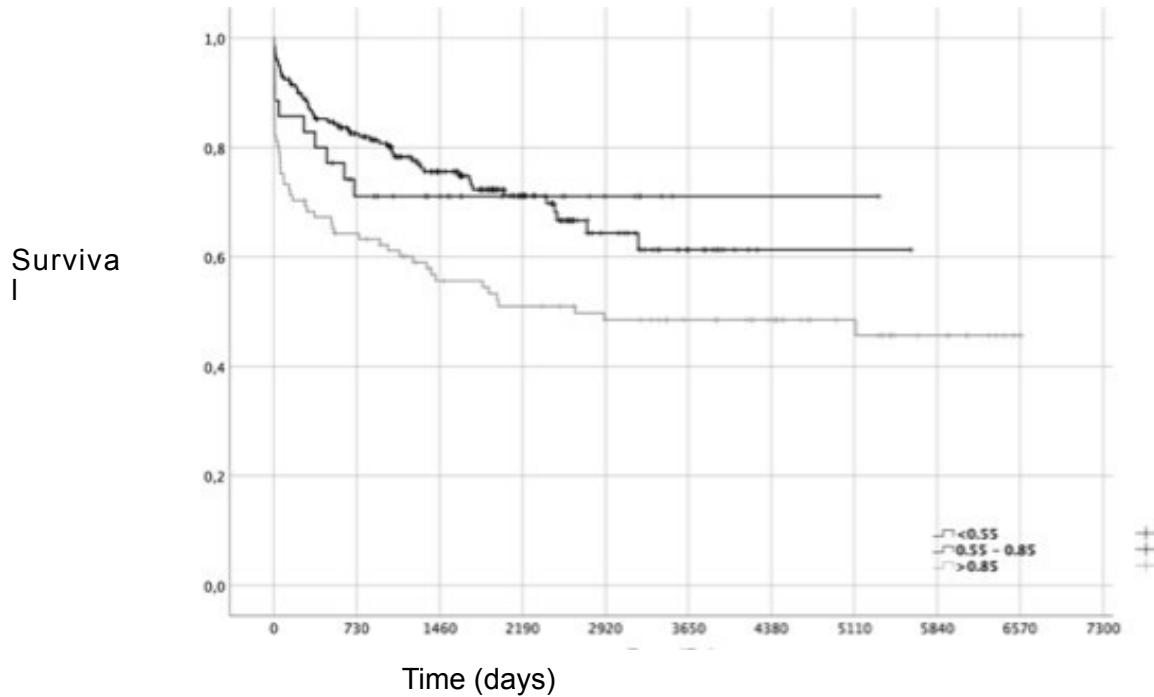
GRAPH 2: Graft survival according to the presence or absence of HAT (p = 0.097)



Doppler USG provides the resistance index (RI) of the hepatic artery, an estimated semi-quantitative data on resistance to arterial blood flow in the transplanted liver. For the USG on the 1st PO, there were a total of 67 (20%) patients with RI <0.55, 234 (69.8%) patients with RI 0.55-0.85 and 34 (10.1%) patients with RI > 0.85. In terms of graft survival, no significant difference was found according to the RI value of the USG performed on the 1st postoperative day. For the 67 patients with RI <0.55, the 1-year, 3-year, 5-year and 7-year survivals were, respectively: 73%, 65%, 55.8%, 52.8%. For the 234 patients with RI 0.55-0.85, graft survival at 1 year, 3 years, 5 years and 7 years were, respectively: 82%, 76%, 71%, 65%. And, for the 34 patients with RI > 0.85, the 1-year, 3-year, 5-year and 7-year survivals were, respectively: 67%, 61%, 61%, 61%. ($p = 0.084$)

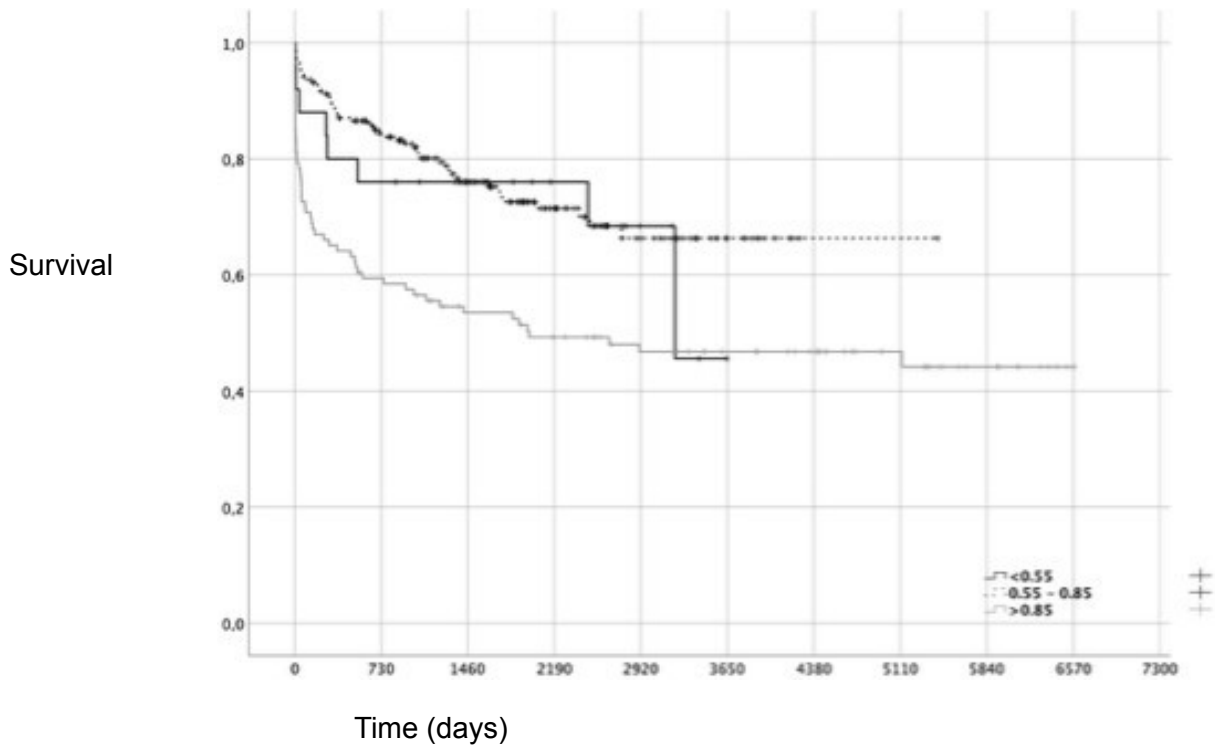
For the USG on the 3rd PO (Graph 3), there were a total of 35 (10.4%) patients with RI <0.55, 199 (59.4%) patients with RI 0.55-0.85 and 101 (30.1%) patients with RI > 0.85. In terms of graft survival, a significant difference was found according to the RI value of the USG performed on the 3rd postoperative day. For the 35 patients with RI <0.55, the 1-year, 3-year, 5-year and 7-year survivals were, respectively: 80%, 71%, 71% and 71%. For the 199 patients with RI 0.55-0.85, the 1-year, 3-year, 5-year and 7-year survivals were: 85%, 78%, 72% and 71%. For the 101 patients with RI > 0.85, the 1-year, 3-year, 5-year and 7-year survivals were 67%, 61%, 55% and 51%; survival in this last group is lower than the others. ($p = 0.002$)

GRAPH 3: Graft survival according to IR in the 3rd postoperative USG (p = 0.002)



For the USG on the 5th PO (Graph 4), there were a total of 25 (7.3%) patients with RI <0.55, 205 (59.9%) patients with RI 0.55-0.85 and 112 (32.7%) patients with RI > 0.85. In terms of graft survival, a significant difference was also found according to the RI value of the USG performed on the 5th postoperative day. For the 25 patients with RI <0.55, the 1-year, 3-year, 5-year and 7-year survivals were, respectively: 80%, 76%, 76% and 68%. For the 205 patients with RI 0.55-0.85, the 1-year, 3-year, 5-year and 7-year survivals were 87%, 80%, 72% and 68%. For the 112 patients with RI > 0.85, the 1-year, 3-year, 5-year and 7-year survivals were 64%, 56%, 53% and 49%. (p <0.001)

GRAPH 4: Survival according to IR in the 5th postoperative USG (p <0.001)



Those with RI <0.55 and between 0.55-0.85 had a mean graft survival of 10.7 and 10.8 years, respectively, and 9 years in RI > 0.85.

In Table 4, we separated the RI into two groups according to the difference found in long-term survival (RI <0.85 and RI 0.85), in their respective postoperative values of USG135d (1st, 3rd and 5th postoperative) and crossed in a univariate analysis with the respective other variables. In the first postoperative period, bleeding and the male gender had a difference in distribution when comparing the ranges smaller and greater than or equal to 0.85. On the other postoperative days, 3rd and 5th, there were no statistical differences between the variables.

Table 4: IR (1o - 2o - 3o) Postoperative

	1o PO			3o PO			5o PO		
	IR < 0,85	IR >= 0,85	p1	IR < 0,85	IR >= 0,85	p1	IR < 0,85	IR >= 0,85	p1
Age (years) mean ± SD	54,0 ± 11,6	56,3 ± 9,3	0,481	54,2 ± 11,9	53,6 ± 10,6	0,692	54,0 ± 11,7	55,5 ± 13,1	0,732
Bleeding (ml) mean ± SD	3.239 ± 2.777	5.092 ± 3.286	0,030	2.976 ± 2.495	4.118 ± 2.486	0,108	2.998 ± 2.545	2.655 ± 1.248	0,757
Red Cell Concentrate Units median (IQR)	2 [0-4]	4 [1-5]	0,11	1 [0-4]	1 [0-4]	0,756	1 [0-4]	2 [1-3]	0,373
MELD score, median [IQR]	14 [10-20]	16 [11-20]	0,466	14 [10-21]	20 [13-35]	0,068	14 [10-21]	12 [11-29]	0,875
BMI, mean ± DP	32,3 ± 8,3	34,1 ± 7,0	0,535	32,0 ± 8,4	33,2 ± 5,8	0,669	32,1 ± 8,3	32,9 ± 7,3	0,798
Cold ischemia time, mean ± SD	457,3 ± 108,4	484,0 ± 112,3	0,657	457,6 ± 104,0	464,4 ± 110,3	0,800	459,5 ± 104,6	448,9 ± 116,6	0,751
Reperfusion time, mean ± SD	66,3 ± 50,9	49,5 ± 19,7	0,314	63,0 ± 49,5	52,9 ± 30,2	0,569	63,6 ± 50,0	54,3 ± 13,5	0,691
	n (%)	n (%)	p2	n (%)	n (%)	p2	n (%)	n (%)	p2
Male, n (%)	178 (58,7)	12 (92,3)	0,033	137 (60,1)	5 (62,5)	>0,99 ₉	138 (61,3)	5 (62,5)	>0,99 ₉
Hepatitis C Infection, n (%)	195 (64,4)	10 (76,9)	0,554	141 (61,8)	6 (75)	0,714	142 (63,1)	6 (75)	0,714
Hepatocellular Carcinoma, n (%)	142 (46,9)	7 (53,8)	0,834	122 (53,5)	2 (25)	0,155	123 (54,7)	3 (37,5)	0,475
Hepatic Artery Trombosis, n (%)	21 (6,9)	0 (0)	>0,999	5 (2,2)	0 (0)	>0,99 ₉	6 (2,7)	0 (0)	>0,99
Biliary Complications, n (%)	49 (16,2)	1 (7,7)	0,700	33 (14,5)	0 (0)	0,604	32 (14,2)	0 (0)	0,603
Use of Cell Saver, n (%)	155 (52,2)	4 (33,3)	0,324	130 (57,3)	7 (87,5)	0,144	129 (57,6)	6 (75)	0,474
Chemoembolization, n (%)	75 (24,8)	1 (7,7)	0,201	66 (28,9)	2 (25)	>0,99 ₉	66 (29,3)	1 (12,5)	0,444

P1 - Mann-Whitney test

P2 - Chi-Square test

Table 5 shows the relationship between RI and biliary complications, with no statistical association.

Biliary Complications			
	Yes	No	
IR1oPOr			
<0,55	53 (19,9)	14 (28)	0,347
0,55 - 0,85	201 (75,6)	35 (70)	
>0,85	12 (4,5)	1 (2)	
IR3oPOr			
<0,55	27 (13,3)	5 (15,2)	0,500
0,55 - 0,85	168 (82,8)	28 (84,8)	
>0,85	8 (3,9)	0 (0)	
IR5oPOr			
<0,55	19 (9,5)	5 (15,6)	0,315
0,55 - 0,85	174 (86,6)	27 (84,4)	
>0,85	8 (4)	0 (0)	

p

In Table 6, a Cox regression model to estimate the role of variables. The bleeding, CHAD and MELD variables were significant in the univariable analysis. A 500ml increase in bleeding (Table 7) increased the graft loss rate by 4.4%. The increase of one unit of CHAD increased the rate of graft failure by 5.7%. Increasing a MELD unit increases the risk of graft loss by 2%. When building a multivariable model, selecting the variables statistically associated with the outcome survival ($p < 0.01$). These variables were bleeding, CHAD and MELD score. In this model, no statistically significant result was found with $p < 0.05$.

TABLE 6: Modeling using Cox regression

	Regressão de Cox		
	HR	[IC95%]	P
Gender (Female)	0,86	[0,603;	0,41
	1	1,231]	3
Hepatitis C Infection (ref=não)	1,12	[0,771;	0,54
	3	1,637]	6
CHC (ref=não)	0,80	[0,560;	0,22
	1	1,145]	4
HAT (ref=NO)	1,56	[0,844;	0,15
	8	2,913]	5
Biliary Complications (ref=NO)	0,95	[0,589;	0,83
	1	1,536]	7
Cell Saver (ref=NO)	0,91	[0,635;	0,60
	0	1,304]	8
Chemoembolization (ref=NO)	0,71	[0,447;	0,14
	0	1,127]	6
Age (years)	0,99	[0,977;	0,26
	2	1,006]	7
Bleeding	1,04	[1,017;	0,00
	2	1,072]	2
Red Cell Concentrate Units	1,05	[1,016;	0,01
	7	1,105]	0
MELD score	1,02	[1,001;	0,03
	0	1,040]	8
BMI	1,01	[0,991;	0,25
	3	1,036]	9
Cold Ischemia Time(Minutes)	1,00	[0,997;	0,98
	0	1,003]	8
Reperfusion Time	1,00	[1,000;	0,04
	3	1,007]	0

Outcome: graft survival (days); Event: Death

TABLE 7: Cox Regression - Bleeding

Increase Bleeding	HR
500	4,208
1000	8,594
1500	13,164
2000	17,926
2500	22,889

DISCUSSION:

Doppler ultrasonography has been an important tool to diagnose vascular changes in the postoperative period of liver transplantation. Some studies have investigated the role of the Resistance Index (RI) as a predictor of outcome and prognostic factor in patients undergoing both adult and child liver transplantation. (42,43) However, there is still no consensus in the literature as to what would be an adequate and safe RI, just as there is no consensus if RI impacts transplant results, especially in the long term. In addition, there is no uniformity as to which would be the most appropriate USG protocol for detecting vascular complications (39, 43) Once vascular complications have been identified, there are some options for their treatment, and these options depend on some factors, among them they: extension of thrombosis, clinical conditions of the patient and resources of the service. (37,41,44) The early identification of these complications implies the adoption of medical treatment (with systemic intravenous heparinization of the patient) or surgical treatment (through surgical thrombectomy) aimed at saving the transplanted liver, or even liver retransplantation, if necessary. the graft is no longer viable. Considering the importance of vascular evaluation through the USG, our service has routinely used this tool in the postoperative period of transplant patients. In an initial experience of 71 patients, we used it routinely only in the first postoperative period. Over time, we identified the importance of serial assessment for monitoring possible vascular complications, and we started to adopt a more intensive protocol with USG on the 1st, 3rd and 5th postoperative days. (1,3,5) It is important to note that, although greater bleeding has been identified, the

need for transfusion of more CHAD units and longer time for arterial reperfusion in the group that performed the USG protocol only on the first day, these findings found among patients submitted to different USG protocols in the postoperative period are related to the learning curve and different historical moments.

It is known that TAH can develop different forms of biliary complications, both early and late even in those where there is adequate graft revascularization. (17,18,41) Our findings corroborate these data from the literature, since 47.6% of HTA developed biliary complications (fistulas, abscesses, strictures), as opposed to 13.7% in those transplanted without TAH, with $p < 0.001$. As the adequate irrigation of the biliary tree is closely linked to the adequate hepatic arterial flow, the number of biliary complications was also calculated according to the RI of the hepatic artery. In this assessment, no significant relationship was found, as shown in Table 5. However, surprisingly, graft survival was not lower in those with TAH and even in those with associated biliary complications. In our assessment, this situation identified in our cohort is due to the fact that we have an approach, once identified any type of obstruction to arterial flow, even partial, to indicate some type of intervention actively. In our view, these early interventions have allowed a significant increase in the rate of graft salvage, often acting as a bridge for a retransplantation, although many of these grafts will present some biliary sequelae.

This is the first study that shows an association between high RI (> 0.85) and worsening survival of patients undergoing liver transplantation. This finding has not yet been demonstrated in the literature and can be explained due to the fact that, in previous studies, the RI was evaluated only at an early postoperative stage. An elegant study by García-Created et al. Found no impact of the RI on the results of the transplant, however the RI was evaluated during the first 72 h after surgery (48), a period in which the graft is still under great influence from adaptive blood flow mechanisms. According to the findings of our cohort, the persistence of high RI, starting at 3 P.O, is associated with a lower graft survival. A recent and well-conducted Italian study also found no relationship between IR and liver transplant results; however, the assessment of survival in this cohort was limited to a period of 24 months after transplantation (43). Those patients in whom the RI was greater than or equal to 0.85, both on the 3rd and 5th postoperative days of the transplant, a shorter 5-year survival rate was observed. In the 3rd postoperative period, survival of 55%, as opposed to 71% and 72% in those with RI <0.55 and between 0.55 and 0.85, respectively (p = 0.002). And, on the 5th postoperative day, a survival rate of 53%, as opposed to 76% and 72% in the other IR ranges. These findings were not found in the first postoperative period, which is in line with current findings in the literature, in which up to half of the elevated RI in the first postoperative period may be related to: the patient's hemodynamic status, hepatic artery spasm secondary to the very recent surgical procedure

and graft edema. (19, 46-48) Most of these cases, the RI returns to normal levels, without major clinical repercussions.

In our study, RI less than 0.5 did not show to have a negative impact on the results of liver transplantation in the medium-long term, which reinforces the findings of a recent study that also did not identify impact on clinical outcomes when RI <0.5. (42) It is important to note that the finding of RI > 0.85 as a worsening of survival, happened even in the absence of biliary complications in patients, proving to be an independent factor such as worsening of the outcome. This worsening of overall survival, with no difference between the variables of the RI groups greater than or less than 0.85, reinforces that this is an independent finding and may be harmful in the medium-long term, representing a worse outcome when RI > 0.85 . (23.32)

Recently, in the literature, the role of Chemoembolization (TACE) has been commented on as a bridge treatment, as a possible predisposing factor for an increase in the number of hepatic artery thrombosis. The results so far in retrospective studies, and despite the low number of events to estimate the independent effect of TACE, an association of up to 85% with TAH was found. (31) The explanation would be that subclinical endothelial injury may be caused during the manipulation of the artery during the procedure, or increased vascular resistance, which may increase the risk of thrombosis. In addition, the use of anti-tumor drugs as the most used (doxorubicin and mitomycin C), have a direct cytotoxic effect on endothelial cells, promoting intimal hyperplasia, formation of fibrin thrombi, and local arteritis. (32.33); this scheme was used in the institution since 2012, and only embolization was performed without the use of

associated chemotherapy. (44) This finding was not found in our cohort of patients, with a small difference in the subgroup of patients who underwent TACE in the percentage of patients. thrombosis, without statistical significance. As expected and reported in the literature (14,21), a longer arterial reperfusion time (between the portal vein anastomosis and the hepatic artery anastomosis) was found to be responsible for a greater number of TAH ($p = 0.03$). This data may represent a greater technical difficulty in the anastomosis of the artery, for several reasons: small diameter, some degree of dissection present, more than one anastomosis necessary for reconstruction of the arterial tree and also the need for a graft. These factors can increase the percentage of TAH. A controversial factor in the literature regarding its potential factor for the development of TAH is the MELD score. Some studies show the possible increase in cases of TAH due to the higher MELD representing a consequent higher degree of portal hypertension, being related to the genesis of the outcome. (42) Still, other studies show no relationship. (45) Our findings showed that in those with TAH, the MELD score found was lower. ($p = 0.008$)

Despite some representative findings, the study has some limitations. First, retrospective design can limit the interpretation of results. The eighteen-year extended cohort may demonstrate different historical moments of the service, despite the team of surgeons remaining the same. Other clinical factors may be overlapping the findings, with survival and TAH being multi-factor outcomes. In addition, other limitations of the study refer to the method itself. IR is a semi-quantitative method that brings an estimated value of resistance to arterial blood flow in the transplanted liver, and does not accurately represent arterial flow.

In our study, the $RI > 0.85$ on the 3rd and 5th postoperative days was associated with a worsening of graft survival, suggesting that the persistence of a high RI may be related to permanent perfusion changes in the transplanted liver. Further studies are needed in order to further increase the understanding of the factors that influence the hepatic artery IR in the first week after transplantation and to confirm the findings found in this cohort.

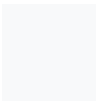
BIBLIOGRAPHIC REFERENCES

1. Chedid MF, Rosen CB, Nyberg SL, Heimbach JK. Excellent long-term patient and graft survival are possible with appropriate use of livers from deceased septuagenarian and octogenarian donors. *HPB (Oxford)*. setembro de 2014;16(9):852–8.
2. Thuluvath PJ, Guidinger MK, Fung JJ, Johnson LB, Rayhill SC, Pelletier SJ. Liver transplantation in the United States, 1999-2008. *Am J Transplant*. abril de 2010;10(4 Pt 2):1003–19.
3. Noujaim HM, de Ville de Goyet J, Montero EFS, Ribeiro CMF, Capellozzi VL, Crescentini F, et al. Expanding postmortem donor pool using steatotic liver grafts: a new look. *Transplantation*. 27 de março de 2009;87(6):919–25.
4. Tector AJ, Mangus RS, Chestovich P, Vianna R, Fridell JA, Milgrom ML, et al. Use of extended criteria livers decreases wait time for liver transplantation without adversely impacting posttransplant survival. *Ann Surg*. setembro de 2006;244(3):439–50.
5. Heimbach JK, Wiesner RH. Benefit of living donor liver transplantation: who and when? *Hepatology*. outubro de 2011;54(4):1125–6.
6. Doyle MBM, Maynard E, Lin Y, Vachharajani N, Shenoy S, Anderson C, et al. Outcomes with split liver transplantation are equivalent to those with whole organ transplantation. *J Am Coll Surg*. julho de 2013;217(1):102–12; discussion 113-114.
7. Jay C, Ladner D, Wang E, Lyuksemburg V, Kang R, Chang Y, et al. A comprehensive risk assessment of mortality following donation after cardiac death liver transplant - an analysis of the national registry. *J Hepatol*. outubro de 2011;55(4):808–13.
8. Grazi GL, Cescon M, Ravaioli M, Ercolani G, Pierangeli F, D'Errico A, et al. A revised consideration on the use of very aged donors for liver transplantation. *Am J Transplant*. maio de 2001;1(1):61–8.
9. Zapletal C, Faust D, Wullstein C, Woeste G, Caspary WF, Golling M, et al. Does the liver ever age? Results of liver transplantation with donors above 80 years of age. *Transplant Proc*. março de 2005;37(2):1182–5.
10. Deschênes M, Forbes C, Tchervenkov J, Barkun J, Metrakos P, Tector J, et al. Use of older donor livers is associated with more extensive ischemic damage on intraoperative biopsies during liver transplantation. *Liver Transplantation and Surgery*. 1999;5(5):357–61.
11. Adam R, Sanchez C, Astarcioglu I, Bismuth H. Deleterious effect of extended cold ischemia time on the posttransplant outcome of aged livers. *Transplant Proc*. fevereiro de 1995;27(1):1181–3.
12. Mourad MM, Liossis C, Gunson BK, Mergental H, Isaac J, Muiesan P, et al. Etiology and management of hepatic artery thrombosis after adult liver transplantation. *Liver Transpl*. junho de 2014;20(6):713–23.

13. Pareja E, Cortes M, Navarro R, Sanjuan F, López R, Mir J. Vascular complications after orthotopic liver transplantation: hepatic artery thrombosis. *Transplant Proc.* outubro de 2010;42(8):2970–2.
14. Abou El-Ella K, Al Sebayel M, Ramirez C, Hussien R. Outcome and risk factors of hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation in adults. *Transplant Proc.* agosto de 2001;33(5):2712–3.
15. Singh AK, Nachiappan AC, Verma HA, Uppot RN, Blake MA, Saini S, et al. Postoperative imaging in liver transplantation: what radiologists should know. *Radiographics.* março de 2010;30(2):339–51.
16. Emre S, Schwartz ME, Altaca G, Sethi P, Fiel MI, Guy SR, et al. Safe use of hepatic allografts from donors older than 70 years. *Transplantation.* 15 de julho de 1996;62(1):62–5.
17. Silva MA, Jambulingam PS, Gunson BK, Mayer D, Buckels JAC, Mirza DF, et al. Hepatic artery thrombosis following orthotopic liver transplantation: A 10-year experience from a single centre in the United Kingdom. *Liver Transpl.* janeiro de 2006;12(1):146–51.
18. Sheiner PA, Varma CV, Guarrera JV, Cooper J, Garatti M, Emre S, et al. Selective revascularization of hepatic artery thromboses after liver transplantation improves patient and graft survival. *Transplantation.* 15 de novembro de 1997;64(9):1295–9.
19. Chen W, Facciuto ME, Rocca JP, Marvin MR, Sheiner PA, Rachlin S, et al. Doppler ultrasonographic findings on hepatic arterial vasospasm early after liver transplantation. *J Ultrasound Med.* maio de 2006;25(5):631–8.
20. Arterial complications after liver transplantation - Settmacher - 2000 - *Transplant International* - Wiley Online Library [Internet]. [citado 14 de julho de 2019]. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1432-2277.2000.tb01012.x>
21. Fouzas I, Papanikolaou C, Katsanos G, Antoniadis N, Salveridis N, Karakasi K, et al. Hepatic Artery Anatomic Variations and Reconstruction in Liver Grafts Procured in Greece: The Effect on Hepatic Artery Thrombosis. *Transplant Proc.* março de 2019;51(2):416–20.
22. Busuttil. *Liver Transplantation.*
23. 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.* abril de 2009;9(4):746–57.
24. Freise CE, Gillespie BW, Koffron AJ, Lok ASF, Pruett TL, Emond JC, et al. Recipient Morbidity After Living and Deceased Donor Liver Transplantation: Findings from the A2ALL Retrospective Cohort Study. *Am J Transplant.* dezembro de 2008;8(12):2569–79.
25. Jurim O, Shaked A, Kiai K, Millis JM, Colquhoun SD, Busuttil RW. Celiac Compression Syndrome and Liver Transplantation: *Annals of Surgery.* julho de 1993;218(1):10–2.

26. Vilatobá M, Zamora-Valdés D, Guerrero-Hernández M, Romero-Talamás H, Leal-Villalpando RP, Mercado MA. Arcuate ligament compression as a cause of early-onset thrombosis of the hepatic artery after liver transplantation. *Annals of Hepatology*. janeiro de 2011;10(1):88–92.
27. Risk factors associated with early hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation – univariable and multivariable analysis - Warner - 2011 - *Transplant International* - Wiley Online Library [Internet]. [citado 1o de abril de 2020]. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1432-2277.2010.01211.x>
28. Zahr Eldeen F, Roll GR, Derosas C, Rao R, Khan MS, Gunson BK, et al. Preoperative Thromboelastography as a Sensitive Tool Predicting Those at Risk of Developing Early Hepatic Artery Thrombosis After Adult Liver Transplantation. *Transplantation*. novembro de 2016;100(11):2382–90.
29. Zamper RPC, Amorim TC, Costa LGV da, Takaoka F, Serpa Neto A, Zamper RPC, et al. O papel da tromboelastometria na avaliação e no tratamento da coagulopatia em pacientes submetidos ao transplante hepático. *Einstein (São Paulo)*. junho de 2017;15(2):243–6.
30. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, Davern TJ, Kerlan R, Wu V, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis of survival according to the intention-to-treat principle and dropout from the waiting list. *Liver Transpl*. outubro de 2002;8(10):873–83.
31. Gilbo N, Van Praet L, Jochmans I, Sainz-Barriga M, Verslype C, Maleux G, et al. Preoperative trans-catheter arterial chemo-embolization increases hepatic artery thrombosis after liver transplantation - a retrospective study. *Transpl Int*. 2018;31(1):71–81.
32. Hoorn CM, Wagner JG, Petry TW, Roth RA. Toxicity of mitomycin C toward cultured pulmonary artery endothelium. *Toxicol Appl Pharmacol*. janeiro de 1995;130(1):87–94.
33. Bismuth H, Morino M, Sherlock D, Castaing D, Miglietta C, Cauquil P, et al. Primary treatment of hepatocellular carcinoma by arterial chemoembolization. *Am J Surg*. abril de 1992;163(4):387–94.
34. Bhattacharjya, Gunson, Mirza & Mayer. Delayed hepatic artery thrombosis in adult orthotopic liver transplantation—a 12-year experience. (2001). - Google Search [Internet]. [citado 14 de julho de 2019]. Disponível em: [https://www.google.com/search?q=Bhattacharjya%2C+Gunson%2C+Mirza+%26+Mayer.+Delayed+hepatic+artery+thrombosis+in+adult+orthotopic+liver+transplantation%E2%80%94a+12-year+experience.+\(2001\).&aq=chrome..69i57.601j0j4&sourceid=chrome&ie=UTF-8](https://www.google.com/search?q=Bhattacharjya%2C+Gunson%2C+Mirza+%26+Mayer.+Delayed+hepatic+artery+thrombosis+in+adult+orthotopic+liver+transplantation%E2%80%94a+12-year+experience.+(2001).&aq=chrome..69i57.601j0j4&sourceid=chrome&ie=UTF-8)
35. Grodzicki M, Anysz-Grodzicka A, Remiszewski P, Cieślak B, Kotulski M, Kalinowski P, et al. Treatment of early hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *Transplant Proc*. outubro de 2011;43(8):3039–42.

36. Duffy JP, Hong JC, Farmer DG, Ghobrial RM, Yersiz H, Hiatt JR, et al. Vascular complications of orthotopic liver transplantation: experience in more than 4,200 patients. *JAm Coll Surg*. maio de 2009;208(5):896–903; discussion 903-905.
37. Scarinci A, Sainz-Barriga M, Berrevoet F, van den Bossche B, Colle I, Geerts A, et al. Early arterial revascularization after hepatic artery thrombosis may avoid graft loss and improve outcomes in adult liver transplantation. *Transplant Proc*. dezembro de 2010;42(10):4403–8.
38. Flint EW, Sumkin JH, Zajko AB, Bowen A. Duplex sonography of hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *AJR Am J Roentgenol*. setembro de 1988;151(3):481–3.
39. Sanyal R, Zarzour JG, Ganeshan DM, Bhargava P, Lall CG, Little MD. Postoperative doppler evaluation of liver transplants. *Indian J Radiol Imaging*. outubro de 2014;24(4):360–6.
40. Zhang H, Qian S, Liu R, Yuan W, Wang J-H. Interventional Treatment for Hepatic Artery Thrombosis after Liver Transplantation. *J Vasc Interv Radiol*. agosto de 2017;28(8):1116–22.
41. Fujiki M, Hashimoto K, Palaos E et al. Probability, management, and long-term outcomes of biliary complications after hepatic artery thrombosis in liver transplant recipients. *Surgery* 2017; 162: 1101.
42. Gaspari R, Teofili L, Mignani V et al. Duplex Doppler evidence of high hepatic artery resistive index after liver transplantation: Role of portal hypertension and clinical impact. *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2020; 52: 301.
43. Lee H, Lim C-W, Yoo SH et al. The effect of Doppler ultrasound on early vascular interventions and clinical outcomes after liver transplantation. *World Journal of Surgery* 2014; 38: 3202.
44. Chedid MF, Scaffaro LA, Chedid AD et al. Transarterial Embolization and Percutaneous Ethanol Injection as an Effective Bridge Therapy before Liver Transplantation for Hepatitis C-Related Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology Research and Practice* 2016; 2016: 9420274.
45. Xue Z, Chen M, Zhang X et al. Analysis of early hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *ANZ journal of surgery* 2018; 88: 172.
46. Bolognesi M, Sacerdoti D, Bombonato G, Merkel C, Sartori G, Merenda R, et al. Change in portal flow after liver transplantation: effect on hepatic arterial resistance indices and role of spleen size. *Hepatology* 2002;35:601–8.
47. Sanyal R, Lall CG, Lamba R, Verma S, Shah SN, Tirkes T, et al. Orthotopic liver transplantation: reversible doppler US findings in the immediate postoperative period. *Radiographics* 2012;32:199–211.
48. García-Criado A, Gilabert R, Salmerón JM, Nicolau C, Vilana R, Bianchi L, et al. Significance of and contributing factors for a high resistive index on Doppler sonography of



the hepatic artery immediately after surgery: prognostic implications for liver trans-plant recipients. Am J Roentgenol 2003;181:831–8.