



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE  
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

PEDRO MANUEL CONCEIÇÃO NOLASCO PINTO

***Relação entre Parâmetros do Eco-Doppler no Período Pós-  
Transplante Hepático Imediato e Complicações Biliares Tardias***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE CIRURGIA GERAL

Trabalho realizado sob a orientação de:  
DR. PEDRO FILIPE CRAVEIRO COUTINHO OLIVEIRA  
DRA. DULCE HELENA SARAMAGO DIOGO

ABRIL/2019

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

PEDRO MANUEL CONCEIÇÃO NOLASCO PINTO

***Relação entre Parâmetros do Eco-Doppler no Período Pós-  
Transplante Hepático Imediato e Complicações Biliares Tardias***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE CIRURGIA GERAL

Trabalho realizado sob a orientação de:

DR. PEDRO FILIPE CRAVEIRO COUTINHO OLIVEIRA <sup>1,2</sup>

DRA. DULCE HELENA SARAMAGO DIOGO <sup>1,2</sup>

ABRIL/2019

---

<sup>1</sup> Unidade de Transplantação Hepática Pediátrica e de Adultos, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E., Portugal

<sup>2</sup> Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

## **Índice**

<b>Índice de Figuras</b> .....	<b>4</b>
<b>Índice de Tabelas</b> .....	<b>4</b>
<b>Abreviaturas</b> .....	<b>5</b>
<b>Resumo</b> .....	<b>6</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>7</b>
<b>Introdução</b> .....	<b>8</b>
<b>Métodos</b> .....	<b>9</b>
Amostra .....	9
Variáveis e caracterização da amostra .....	9
Tempo de Follow-up.....	11
Parâmetros avaliados no eco-Doppler no período pós-transplante hepático .....	11
Definição de complicação biliar .....	12
Análise estatística .....	12
Pesquisa bibliográfica .....	12
<b>Resultados</b> .....	<b>13</b>
Associação entre MELD e MELD-Na, e desenvolvimento de complicações biliares.....	14
Associação entre Índice de Resistência da Artéria Hepática (IRAH) e desenvolvimento de complicações biliares .....	15
Associação entre Velocidade Média na Veia Porta (VmVP) e desenvolvimento de complicações biliares .....	16
Associação entre Modulação nas Veias Hepáticas (VHm) e desenvolvimento de complicações biliares .....	16
<b>Discussão</b> .....	<b>19</b>
Limitações .....	21
<b>Conclusões</b> .....	<b>22</b>
<b>Agradecimentos</b> .....	<b>23</b>
<b>Referências</b> .....	<b>24</b>

## Índice de Figuras

Figura 1 – Tempo livre de complicações biliares entre grupos, quando comparados pelo IRAH.....	15
Figura 2 – Tempo livre de complicações biliares entre grupos, quando comparados pela VHm .....	17

## Índice de Tabelas

Tabela 1 – Variáveis analisadas .....	10
Tabela 2 – Diagnósticos que motivaram o transplante e respectivas frequências .....	13
Tabela 3 – Número e frequência de doentes que desenvolveu complicações de acordo com a mortalidade aos 3 meses segundo os scores MELD e MELD-Na .....	14
Tabela 4 – Valor de $p$ do IRAH .....	16
Tabela 5 – Valor de $p$ para diferentes cut-off de valores de VmVP .....	16
Tabela 6 – Valor de $p$ para o estudo da variável VHm .....	18
Tabela 7 – Valores de hazard ratio para a variável VHm .....	18

## **Abreviaturas**

**$\alpha$ -1-AT** –  $\alpha$ -1-AntiTripsina

**AH** – Artéria Hepática

**CBP** – Cirrose Biliar Primária

**CEP** – Colangite Esclerosante Primária

**CHC** – Carcinoma HepatoCelular

**CHUC** – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

**CPRE** – Colangio-Pancreatografia Retrógrada Endoscópica

**DHA** – Doença Hepática Alcoólica

**DHC** – Doença Hepática Crónica

**HR** – *Hazard Ratio*

**IRAH** – Índice de Resistência da Artéria Hepática

**MELD** – *Model for End-stage Liver Disease*

**MELD-Na** – *Model for End-stage Liver Disease* incluindo Sódio (Na)

**MHCCR** – Metástases Hepáticas de Carcinoma Colo-Retal

**NASH** – *Non-Alcoholic Steato-Hepatitis*

**PAF** – Polineuropatia Amiloidótica Familiar

**RM** – Ressonância Magnética

**TC** – Tomografia Computorizada

**TH** – Transplante Hepático

**UTHPA** – Unidade de Transplantação Hepática Pediátrica e de Adultos

**VCI** – Veia Cava Inferior

**VH** – Veias Hepáticas

**VHB** – Vírus da Hepatite B

**VHC** – Vírus da Hepatite C

**VHm** – Modulação Cardíaca nas Veias Hepáticas

**VmVP** – Velocidade Média na Veia Porta

**VP** – Veia Porta

## Resumo

**Introdução:** O transplante hepático é uma opção terapêutica na doença hepática crônica, mas as complicações pós-operatórias podem limitar o sucesso e a sobrevivência do enxerto a longo prazo. A ecografia no período pós-transplante é utilizada para monitorização da vascularização do enxerto, através do eco-Doppler, bem como para diagnosticar possíveis complicações, quer vasculares, quer biliares. Está bem definida a associação entre alterações dos achados do eco-Doppler e o desenvolvimento de complicações vasculares após o transplante, mas não a relação com complicações biliares. Este estudo retrospectivo longitudinal caso-controlo pretende avaliar a relação entre as alterações encontradas na vascularização hepática pelo eco-Doppler nos primeiros cinco dias pós-transplante hepático e o desenvolvimento de complicações biliares após os primeiros 30 dias pós-transplante.

**Métodos:** Foram analisadas variáveis do recetor, incluindo valor do MELD e MELD-Na pré transplante, indicação e aspetos técnicos do transplante, tempo livre de complicações biliares do recetor, índice de resistência da artéria hepática, velocidade média na veia porta e modulação cardíaca nas veias hepáticas, os três últimos, nos primeiros cinco dias pós-transplante hepático. Os resultados estatisticamente significativos foram definidos quando  $p < 0,05$ .

**Resultados:** A amostra populacional incluiu 105 doentes, dos quais 47 desenvolveram complicações biliares. Não se identificou relação entre o valor do MELD e MELD-Na prévios ao transplante e o desenvolvimento de complicações biliares. De igual forma, não se encontrou uma diferença estatisticamente significativa quando comparados valores alterados do índice de resistência da artéria hepática ( $p=0,390$ ) e da velocidade média na veia porta ( $p=0,852$ ,  $p=0,962$ ,  $p=0,817$ ,  $p=0,905$ ), com o desenvolvimento de complicações biliares. Porém, há mais casos de surgimento de complicações biliares quando o índice de resistência da artéria hepática está fora do intervalo considerado normal, apesar de  $p=0,390$ . A ausência de modulação cardíaca nas veias hepáticas em qualquer um dos cinco primeiros dias pós-transplante mostrou uma diferença estatisticamente significativa ( $p=0,003$ ). Quando analisada a ausência de modulação cardíaca individualmente nos cinco primeiros dias, verificou-se um resultado estatisticamente significativo em D1 ( $p=0,001$ ), D2 ( $p=0,020$ ) e D4 ( $p=0,037$ ). O *hazard ratio* revela um risco cerca de 3,4 vezes superior de desenvolver complicações biliares quando não há modulação cardíaca nas veias hepáticas em algum dos cinco primeiros dias.

**Conclusão:** A ausência de modulação cardíaca nas veias hepáticas mostra estar associada ao desenvolvimento de complicações biliares, tendo estes doentes um risco acrescido de 3,4 vezes. Contrariamente, o índice de resistência da artéria hepática e a velocidade média na veia porta não mostram estar associados ao desenvolvimento de complicações biliares.

**Palavras-chave:** Transplante hepático, Doppler, veias hepáticas, modulação cardíaca, complicações biliares.

## **Abstract**

**Background:** Liver transplant is a therapeutic option in chronic liver disease, but post-operative complications may limit the long-term success and survival of the graft. Ultrasound in the post-transplant period is used to monitor the graft vascularization, through Doppler ultrasound, as well to diagnose possible complications, both vascular and biliary. It's well demonstrated the association between altered Doppler ultrasound findings and vascular complications, but not with biliary complications. We conducted this retrospective longitudinal case-control study with the aim to assess the correlation between altered Doppler ultrasound changes and biliary complications after the first thirty days post-transplant.

**Methods:** Variables of the receptor were analyzed, including MELD and MELD-Na scores prior to liver transplant, indication and technical aspects of the transplant, time free of biliary complications of the receptor, hepatic artery resistance index, portal vein mean velocity and cardiac modulation of hepatic veins, the last three, during the first five days post-liver transplant. Statistically significant results were defined when  $p < 0.05$ .

**Results:** Population sample included 105 patients, of whom 47 developed biliary complications. It wasn't identified any relation between MELD and MELD-Na score values prior to the transplant and the development of biliary complications. Similarly, it wasn't found a statistically significant difference when compared altered values of the hepatic artery resistance index ( $p=0.390$ ) and portal vein mean velocity ( $p=0.852$ ,  $p=0.962$ ,  $p=0.817$ ,  $p=0.905$ ), with the development of biliary complications. However, there are more patients developing biliary complications when the hepatic artery resistance index is outside the range considered normal, beside  $p=0.390$ . The absence of cardiac modulation in hepatic veins in any of the first five days post-transplant showed a statistically significant result ( $p=0.003$ ). When analyzed individually the first five days for the absence of cardiac modulation, it was found significant results for D1 ( $p=0.001$ ), D2 ( $p=0.020$ ) and D4 ( $p=0.037$ ). Hazard ratio revealed a risk 3,4 times higher for the development of biliary complications when there's no cardiac modulation of hepatic veins in any of the first five days post-transplant.

**Conclusion:** Hepatic artery resistance index and portal vein mean velocity hasn't shown to be good predictors of the development of biliary complications. Contrarily, the absence of cardiac modulation in the hepatic veins is a good predictor of biliary complications, having, these patients, a risk 3,4 higher for developing it.

**Keywords:** Liver transplantation, Doppler, hepatic veins, cardiac modulation, biliary complications.

## Introdução

O transplante hepático (TH) é uma opção terapêutica na doença hepática crônica (DHC),<sup>1</sup> mas as complicações pós-operatórias podem limitar a sobrevivência a curto e a longo prazo. Por isso, a detecção precoce de complicações é essencial para manter a sobrevivência do enxerto e do doente.<sup>2</sup> Abordagens terapêuticas mais precoces têm contribuído, ao longo do tempo, para que os resultados do TH tenham vindo, progressivamente, a melhorar.

No período pós-TH, várias complicações potencialmente tratáveis podem ser identificadas através de exames de imagem,<sup>3</sup> das quais se destacam, dada a sua frequência e impacto clínico, as complicações vasculares (estenose, trombose e pseudoaneurisma da artéria hepática, estenose e trombose da veia porta, estenose e trombose das veias hepáticas e veia cava inferior) e biliares (estenoses, fístulas, obstrução, litíase, disfunção do esfíncter de Oddi).<sup>2</sup> Destas, as complicações biliares continuam a ser uma causa importante de morbi-mortalidade pós-operatória, com uma incidência que pode atingir os 32%.<sup>4</sup>

O tratamento das complicações biliares pode englobar o re-transplante ou a revisão cirúrgica da anastomose biliar, mas assenta primordialmente em métodos de intervenção, quer endoscópica, quer percutânea. Apesar destes tratamentos poderem ter uma eficácia limitada, serem invasivos e terem morbi-mortalidade associada, a detecção e tratamento precoces são cruciais por forma a minimizar a progressão para falência do enxerto.<sup>5</sup>

O eco-Doppler é a primeira linha no *screening* de complicações no período pós-TH imediato,<sup>2</sup> sendo fundamental na detecção precoce de complicações, essencialmente, vasculares.<sup>6</sup>

O eco-Doppler do enxerto permite a avaliação da vascularização arterial e portal, assim como a avaliação do *outflow* hepático, por avaliação das veias hepáticas (VH) e da veia cava inferior (VCI). Alterações precoces (primeiras 24-48 horas pós-TH) do índice de resistência da artéria hepática (IRAH) mostram alta sensibilidade (100%) e especificidade (80%) na previsão de complicações vasculares, mas não biliares,<sup>7</sup> não existindo, atualmente, estudos que relacionem os parâmetros do eco-Doppler com o desenvolvimento de complicações biliares.

Desta forma, o objetivo deste estudo foi analisar a relação entre os achados no eco-Doppler no período pós-TH imediato com o desenvolvimento de complicações biliares tardias.

## **Métodos**

### *Amostra*

Realizou-se um estudo retrospectivo longitudinal caso-controlo englobando 278 doentes submetidos a TH na Unidade de Transplantação Hepática Pediátrica e de Adultos (UTHPA) do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), no período compreendido entre 1 de abril de 2013 e 30 de novembro de 2017.

Os critérios de inclusão englobavam (a) recetor de idade adulta; (b) transplante apenas de fígado; (c) de fígado inteiro; (d) dador cadáver com coração a bater; (e) transplante ABO compatível/isogrupal; (f) sem complicações vasculares e/ou biliares no período pós-transplante imediato (primeiros 30 dias); (g) sem necessidade de re- operação no período pós-transplante imediato (primeiros 30 dias), incluindo re-transplante por qualquer causa; (h) período mínimo de *follow-up* de 12 meses pós-transplante.

Foram excluídos os doentes (a) transplantados com enxertos provenientes de apelo urgente ou super-urgente; (b) falecidos durante o mesmo internamento que o do transplante e (c) que desenvolveram síndrome da artéria esplénica.

Os doentes foram divididos em dois grupos: (a) doentes sem complicações biliares (grupo controlo) e (b) doentes com complicações biliares (grupo de casos). Ambos os grupos foram estudados para as mesmas variáveis e os resultados foram comparados entre os dois grupos.

### *Variáveis e caracterização da amostra*

Foram selecionados parâmetros do recetor para caracterizar a população estudada, procedendo-se ao levantamento de todos os dados descritos na Tabela 1, recorrendo ao processo clínico dos doentes.

Dividiram-se os doentes de ambos os grupos segundo a mortalidade prevista aos 3 meses, de acordo com o *Score* MELD e MELD-Na: (i)  $MELD \leq 9$ ; (ii)  $10 \leq MELD \leq 19$ ; (iii)  $20 \leq MELD \leq 29$ ; (iv)  $30 \leq MELD \leq 39$ ; (v)  $MELD \geq 40$ .<sup>8</sup> Os valores do MELD e MELD-Na foram calculados para cada doente, utilizando as últimas análises laboratoriais pré-transplante. Recorreu-se à calculadora *online* disponível no *site* <https://www.thecalculator.co/health/MELD-Na-Score-Calculator-846.html> .

Tabela 1 – Variáveis analisadas

Idade à data do transplante (anos)		
Sexo		
Indicação para transplante		
MELD		
MELD-Na		
Aspetos Técnicos do Transplante	Veia Cava	Tipo de anastomose
		Fio
		Tipo de sutura
	Veia Porta	Tipo de anastomose
		Fio
		Tipo de sutura
	Artéria Hepática	Tipo de anastomose
		Fio
		Tipo de sutura
	Via Biliar	Tipo de anastomose
		Fio
		Tipo de sutura
		Derivação bílio-digestiva
	Laqueação da artéria gastroduodenal	
Laqueação da artéria esplénica		
Tempo de <i>follow-up</i> (meses)		
Tempo até à complicação biliar (meses)		
Tempo de sobrevivência do recetor (meses)		
Taxa de mortalidade		
IRAH (nos primeiros 5 dias pós-TH)		
VmVP (nos primeiros 5 dias pós-TH)		
VHm (nos primeiros 5 dias pós-TH)		

**Legenda:** IRAH – Índice de resistência da artéria hepática | MELD – *Model for End-stage Liver Disease* | MELD-Na – *Model for End-stage Liver Disease* incluindo Sódio (Na) | TH – Transplante hepático | VHm – Modulação cardíaca nas veias hepáticas | VmVP – Velocidade média na veia porta.

### *Tempo de Follow-up*

O tempo de *follow-up* foi definido, nos doentes que apresentaram complicações biliares, pelo número de meses desde o transplante até à data de deteção da complicação. Nos doentes que não apresentaram complicações biliares, foi definido pelo número de meses desde o transplante até 30 de novembro de 2017, ou até ao óbito, caso este tenha ocorrido antes de 30 de novembro de 2017.

### *Parâmetros avaliados no eco-Doppler no período pós-transplante hepático*

O IRAH, a VmVP e a existência de modulação cardíaca em qualquer uma das VH foram avaliados diariamente nos cinco primeiros dias após o TH. Esta avaliação foi efetuada por um Assistente Hospitalar ou Assistente Hospitalar Graduado de Radiologia, escalado de serviço à UTHPA, e os parâmetros foram registados no processo clínico em formulário específico pré-definido e previamente elaborado pela equipa Médica da referida Unidade em consonância com a equipa de Radiologia escalada para a realização do eco-Doppler. Utilizaram-se apenas os registos dos cinco primeiros dias porque a partir do 6º dia a realização de eco-Doppler era inconstante, constatando-se um elevado número de valores *missing* caso fossem considerados mais dias.

O IRAH foi considerado normal para valores entre 0,50-0,80,<sup>2,9</sup> sendo que os doentes foram posteriormente divididos em 2 grupos: (i) IRAH normal nos primeiros cinco dias pós-TH e (ii) IRAH < 0,5 ou IRAH > 0,8 em algum dos primeiros cinco dias pós-TH. O IRAH traduz a resistência do fluxo arterial para o fígado e calcula-se pela fórmula:<sup>7</sup>

$$IRAH = \frac{\text{velocidade sistólica máxima} - \text{velocidade diastólica mínima}}{\text{velocidade sistólica máxima}}$$

Relativamente à VmVP, utilizaram-se vários valores de *cut-off*, uma vez que não existe consenso na literatura sobre qual o valor considerado normal da VmVP. Utilizaram-se os seguintes valores: (i) 15 cm/seg, (ii) 20 cm/seg, (iii) 25 cm/seg, (iv) 30 cm/seg. Seguidamente, os doentes foram divididos em dois grupos: (i) VmVP igual ou superior ao valor do *cut-off* em todos os cinco primeiros dias pós-TH e (ii) VmVP inferior ao valor do *cut-off* em qualquer um dos primeiros cinco dias pós-TH.

A existência de modulação cardíaca em qualquer uma das VH foi também avaliada, sendo os doentes divididos em dois grupos: (i) doentes sem modulação em pelo menos um dos cinco primeiros dias pós-TH e (ii) doentes com modulação mantida em todos os cinco dias pós-TH.

### *Definição de complicação biliar*

A ocorrência de complicações biliares foi definida como a necessidade de realização de procedimento endoscópico, percutâneo ou cirúrgico com intuito terapêutico sobre a árvore biliar, sendo o tempo de *follow-up* até ao desenvolvimento de complicação biliar, em meses, definido como o tempo entre a data do transplante e a data do primeiro procedimento efetuado. A existência de complicação biliar no recetor foi confirmada recorrendo aos relatórios dos procedimentos realizados, disponíveis no sistema informático e nos processos dos doentes.

### *Análise estatística*

O estudo estatístico foi efetuado utilizando-se o *software* SPSS versão 24.0. Após a caracterização da amostra, utilizou-se o teste de Kaplan-Meier, para estudar o tempo livre de complicações biliares dos doentes, e o teste de Mantel-Cox para avaliar uma eventual associação entre os parâmetros recolhidos e a ocorrência ou não de complicações biliares. Os resultados estatisticamente significativos foram definidos por um valor  $p < 0,05$ .

### *Pesquisa bibliográfica*

Foi realizada uma pesquisa da literatura existente recorrendo-se ao PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) e Medscape (<https://www.medscape.com>) como motores de busca, utilizando uma lista de palavras-chave: *Liver transplantation, Doppler, biliary complications*. Recorreu-se, também, ao espólio científico da Biblioteca das Ciências da Saúde da Universidade de Coimbra.

## Resultados

Dos 278 doentes submetidos a TH no período definido, 105 cumpriam todos os critérios de inclusão. Destes, 21 eram do sexo feminino e 84 do sexo masculino. A idade variava entre 25 e 72 anos, com uma idade média de 55 anos ( $\pm 11,2$  anos).

A taxa de mortalidade aos 39,45 meses pós-TH foi de 10,48% (n=11), sendo que, destes doentes, 54,5% (n=6) desenvolveram complicações biliares.

Os diagnósticos que motivaram o TH, e respetivas frequências, encontram-se descritos na Tabela 2.

Tabela 2 – Diagnósticos que motivaram o transplante e respetivas frequências

Diagnóstico	n	
DHA	42	40%
CHC	21	20%
PAF	10	9,52%
VHC	9	8,57%
CBP	5	4,76%
VHB	4	3,82%
Cirrose hepática criptogénica	4	3,82%
Hepatite autoimune	3	2,86%
NASH	1	0,95%
CEP	1	0,95%
MHCCR	1	0,95%
Cirrose biliar secundária	1	0,95%
Défice de $\alpha$ -1-AT	1	0,95%
Hiperoxalúria primária tipo 1	1	0,95%
Fibrose Hepática Congénita	1	0,95%
TOTAL	105	100%

**Legenda:**  $\alpha$ -1-AT – alfa-1-antitripsina | CBP – Cirrose biliar primária | CEP – Colangite esclerosante primária | CHC – Carcinoma hepatocelular | DHA – Doença hepática alcoólica | MHCCR – Metástases hepáticas de carcinoma colo-retal | NASH – *Non-alcoholic steato-hepatitis* | PAF – Polineuropatia amiloidótica familiar | VHB – Vírus da Hepatite B | VHC – Vírus da Hepatite C.

A média do tempo de *follow-up* foi de 39,45 meses  $\pm 2,97$  meses. Nos 105 doentes seleccionados, verificou-se uma incidência de complicações biliares de 44,76% (n=47), sendo que 55,24% dos doentes (n=58) não desenvolveram complicações biliares.

### Associação entre MELD e MELD-Na, e desenvolvimento de complicações biliares

Foram calculados os valores de MELD e MELD-Na para todos os doentes da amostra. O número de doentes em cada grupo, bem como a quantificação dos que desenvolveram complicações biliares no período pós-TH (após os 30 primeiros dias) encontram-se na Tabela 3.

Tabela 3 – Número e frequência de doentes que desenvolveu complicações de acordo com a mortalidade aos 3 meses segundo os scores MELD e MELD-Na

		Desenvolveu complicações biliares?			
		Sim		Não	
MELD	0-9	4	3,81%	4	3,81%
	10-19	16	15,24%	24	22,86%
	20-29	22	20,95%	24	22,86%
	30-29	4	3,81%	4	3,81%
	≥40	1	0,95%	2	1,90%
TOTAL		47	44,76%	58	55,24%
MELD-Na	0-9	4	3,81%	5	4,76%
	10-19	17	16,19%	23	21,91%
	20-29	22	20,95%	24	22,86%
	30-39	3	2,86%	5	4,76%
	≥40	1	0,95%	1	0,95%
TOTAL		47	44,76%	58	55,24%

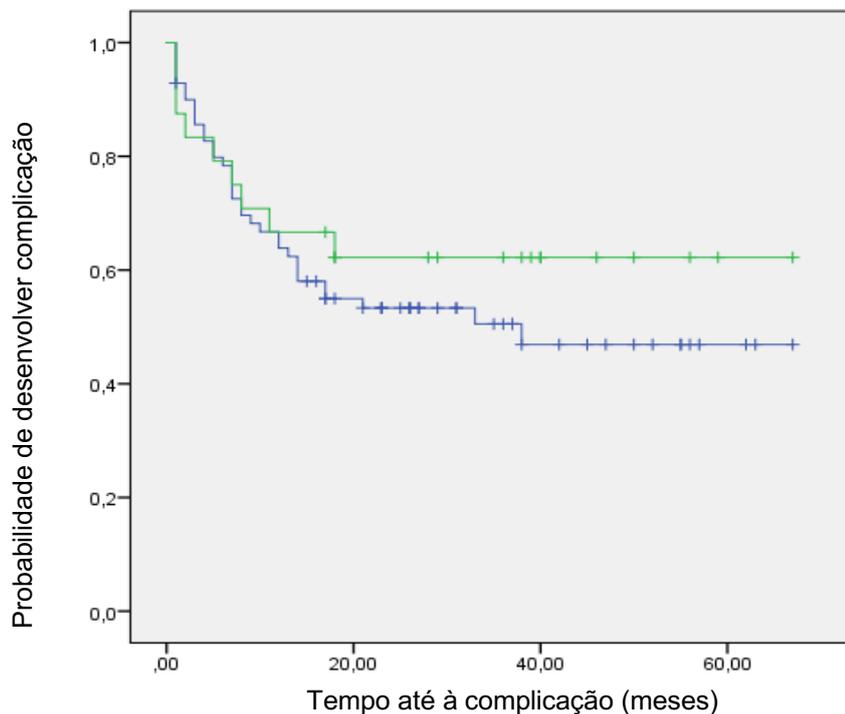
**Legenda:** MELD – Model for End-stage Liver Disease | MELD-Na – Model for End-stage Liver Disease incluindo sódio (Na) | Tabela retirada da análise utilizando o teste de Mantel-Cox.

Não existe uma diferença estatisticamente significativa entre os valores do MELD e MELD-Na calculados nos pré-operatório e o desenvolvimento de complicações biliares após os 30 primeiros dias pós-TH ( $p > 0,05$  em todos os grupos).

### *Associação entre Índice de Resistência da Artéria Hepática (IRAH) e desenvolvimento de complicações biliares*

Dos 105 doentes incluídos, 94 apresentavam registos de IRAH em todos os 5 primeiros dias pós-TH. Destes, 25,5% (n=24) mantiveram IRAH normal em todos os dias. 74,5% (n=70) apresentaram valores de IRAH < 0,5 e/ou IRAH > 0,8 em algum dia. Dos que mantiveram IRAH normal todos os dias, 41,66% (n=10) desenvolveram complicações biliares, e dos que apresentavam valores acima ou abaixo de 0,80 e 0,50, respetivamente, em algum dia, 61,42% (n=43) desenvolveram complicações biliares. O estudo estatístico não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre estes grupos ( $p=0,390$ ).

No entanto, há uma maior percentagem de doentes sem complicações biliares quando os valores de IRAH se encontram entre 0,50 e 0,80, apesar de  $p>0,05$  (Figura 1).



*Figura 1 – Tempo livre de complicações biliares entre grupos, quando comparados pelo IRAH | **Legenda:** — Curva dos doentes com um valor de IRAH >0,80 ou <0,50 | — Curva dos doentes com um valor de IRAH entre 0,50 e 0,80 | Figura retirada da análise utilizando o teste de Kaplan-Meier.*

Tabela 4 – Valor de p do IRAH

IRAH	p
0,50 < IRAH < 0,80 vs. 0,50 > IRAH >0,80	0,390

**Legenda: IRAH** – Índice de resistência da artéria hepática | Tabela retirada da análise utilizando o teste de Mantel-Cox.

### *Associação entre Velocidade Média na Veia Porta (VmVP) e desenvolvimento de complicações biliares*

Dos 105 doentes incluídos, 56 apresentavam registos de VmVP em todos os 5 primeiros dias pós-TH. O estudo estatístico efetuado não demonstrou diferença entre o desenvolvimento de complicações biliares entre os 2 grupos, utilizando os vários *cut-off* (Tabela 5).

Tabela 5 – Valor de p para diferentes *cut-off* de valores de VmVP

Valor de <i>Cut-Off</i>	p
< 15 cm/seg vs. ≥ 15 cm/seg	0,852
< 20 cm/seg vs. ≥ 20 cm/seg	0,962
< 25 cm/seg vs. ≥ 25 cm/seg	0,817
< 30 cm/seg vs. ≥ 30 cm/seg	0,905

**Legenda: VmVP** – Velocidade média na veia porta | Tabela retirada da análise utilizando o teste de Mantel-Cox.

### *Associação entre Modulação nas Veias Hepáticas (VHm) e desenvolvimento de complicações biliares*

Dos 105 doentes incluídos, 56 apresentavam registos de existência ou ausência de VHm em todos os cinco primeiros dias pós-TH. Destes, 66,1% (n=37) apresentaram, em algum dos cinco primeiros dias pós-TH, ausência de modulação cardíaca e 33,9% (n=19) mantiveram modulação em todos os referidos dias. Dos que apresentavam modulação cardíaca em todos os cinco primeiros dias, apenas 21,05% (n=4) desenvolveram complicações biliares, e dos que apresentaram ausência de modulação nas VH em algum dia, 56,76% (n=21) apresentaram complicações biliares. O estudo efetuado demonstrou uma diferença estatisticamente significativa ( $p=0,003$ ) quando comparados estes dois grupos relativamente ao desenvolvimento de complicações biliares.

Quando calculado o *hazard ratio* (HR), verifica-se que os doentes com ausência de VHM em qualquer um dos cinco primeiros dias pós-TH apresentam um risco 3,4 vezes superior de desenvolverem complicações biliares. (Tabela 7).

De igual forma, as curvas de tempo livre de complicações biliares são também substancialmente diferentes, como se pode verificar na Figura 2. O grupo de doentes que mantém modulação em todos os cinco primeiros dias tem, em média, mais 21,3 meses livres de complicações biliares, quando comparados com o grupo que apresenta ausência de modulação em algum dia.

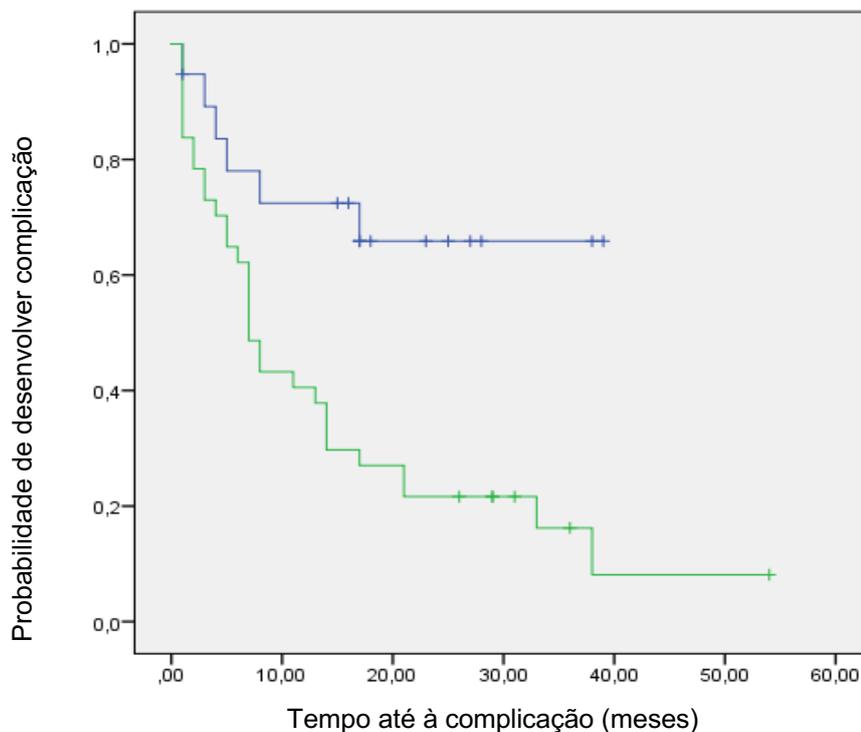


Figura 2 – Tempo livre de complicações biliares entre grupos, quando comparados pela VHM | **Legenda:** — Curva dos doentes com presença de modulação nas VH todos os dias | — Curva dos doentes com ausência de modulação nas VH em algum dos 5 primeiros dias | Figura retirada da análise utilizando o teste de Kaplan-Meier.

Quando analisada separadamente a presença ou ausência de VHM em cada um dos cinco primeiros dias pós-TH (VHM1, VHM2, VHM3, VHM4 e VHM5), verificou-se também que a ausência de modulação em D1, D2 e D4 pós-TH apresentava resultado estatisticamente significativo (Tabela 6).

Quando calculado o HR para o desenvolvimento de complicações biliares para cada um dos primeiros cinco dias pós-TH e, comparando com os doentes com VHM mantida no mesmo

período de tempo, verifica-se que os doentes com VHm1 sem modulação apresentam um risco 3,1 vezes superior, os doentes com VHm2 sem modulação um risco 2,3 vezes superior e os doentes com VHm4 sem modulação um risco 2,7 vezes superior. Estes resultados encontram-se resumidos na Tabela 7.

Tabela 6 – Valor de *p* para o estudo da variável VHm

<b>VHm</b>	<b><i>p</i></b>
<b>VH sem modulação em qualquer um dos 5 primeiros dias</b>	<b>0,003</b>
<b>VHm1</b>	<b>0,001</b>
<b>VHm2</b>	<b>0,020</b>
VHm3	0,054
<b>VHm4</b>	<b>0,037</b>
VHm5	0,160

**Legenda:** **VH** – Veias hepáticas | **VHm** – Modulação cardíaca nas veias hepáticas | Tabela retirada da análise utilizando o teste de Mantel-Cox.

Tabela 7 – Valores de hazard ratio para a variável VHm

<b>VHm</b>	<b><i>HR</i></b>
<b>VH sem modulação em qualquer um dos 5 primeiros dias</b>	<b>3,389</b>
<b>VHm1</b>	<b>3,110</b>
<b>VHm2</b>	<b>2,295</b>
VHm3	2,449
<b>VHm4</b>	<b>2,680</b>
VHm5	2,264

**Legenda:** **VH** – Veias hepáticas | **VHm** – Modulação cardíaca nas veias hepáticas | Tabela retirada da análise utilizando o teste de Mantel-Cox.

## Discussão

As complicações biliares continuam a ser a principal causa de morbi-mortalidade após o TH<sup>4,10</sup> e, especialmente as lesões biliares do tipo isquêmico, afetam, com impacto, a sobrevivência do enxerto e do doente a longo prazo.<sup>5</sup> São a segunda complicação mais frequente após TH, a seguir à rejeição do enxerto, atingindo uma incidência entre 5-34%.<sup>4,11</sup> Porém, a incidência neste estudo revelou ser de 44,76%, superior à registada noutras publicações. A apresentação clínica de complicações biliares após TH pode variar consideravelmente da apresentação em doentes não transplantados, devido à imunossupressão, anatomia alterada, tempo de isquémia/reperfusão e deservação de estruturas biliares. Pode ocorrer doença grave mesmo na ausência de febre, dor ou dilatação da árvore biliar, sendo que o espectro de doentes varia desde os assintomáticos com alteração das enzimas hepáticas, até sépsis e morte por colangite ascendente.<sup>2,12</sup>

É essencial detetar precocemente estas complicações, uma vez que o diagnóstico e tratamento atempados têm impacto na sobrevivência tanto do enxerto como do doente.<sup>1,2,13,14</sup> A suspeita de complicações biliares deve ser avaliada através de exames de imagem, uma vez que a sua apresentação clínica não é tão fiável e muitas das complicações potencialmente tratáveis podem ser diagnosticadas por estes métodos.<sup>2,9,12,13</sup>

A ecografia abdominal e o eco-Doppler são considerados métodos de imagem de primeira linha para o *screening* de complicações no período pós-TH.<sup>4,6,15</sup> A ecografia é um exame pouco dispendioso, acessível, não invasivo, sem radiação e facilmente realizado sem necessidade de transporte do doente;<sup>2,6</sup> permite a avaliação da árvore biliar e, associada ao Doppler, estudar a vascularização hepática.<sup>4</sup> No período pós-TH, a sensibilidade da ecografia diminui (< 50%), porém, a sua especificidade mantém-se alta (98%). O seu valor preditivo positivo, para complicações biliares, é muito elevado (86,3%), especialmente se houver dilatação das vias biliares.<sup>4,13</sup> No caso de a ecografia e o eco-Doppler não revelarem evidência de complicações, apesar da suspeita clínica, deve recorrer-se a outros métodos de imagem, como a TC, RM e CPRE.<sup>2,4,6</sup> O estudo vascular do enxerto com eco-Doppler é essencial para detetar alterações que possam vir a ser causadoras de complicações estruturais, tendo este estudo sido elaborado na perspetiva de avaliar uma eventual associação entre os achados do eco-Doppler e a sua capacidade de prever a existência de complicações biliares no período pós-TH tardio.

Alterações precoces do IRAH mostram alta sensibilidade (100%) e especificidade (80%) na predição de complicações vasculares, mas não biliares,<sup>7</sup> não existindo, atualmente,

publicações que relacionem os parâmetros do eco-Doppler com o desenvolvimento de complicações biliares. Sabe-se, porém, que alterações na microvascularização arterial das vias biliares são comuns e propiciam o aparecimento de complicações biliares,<sup>5</sup> que leva à apoptose dos colangiócitos com consequente evolução para fibrose e estenose.<sup>10</sup> Os valores considerados normais do IRAH não são consensuais entre a literatura, variando entre 0,50 e 0,80.<sup>2,6,9,16</sup> Não foi encontrada relação entre a variação dos valores do IRAH nos cinco primeiros dias e a existência de complicações biliares, estando de acordo com algumas publicações.<sup>7</sup> Isto mostra que, no pós-operatório, o IRAH não é um bom preditor de complicações biliares, indo de encontro aos resultados descritos por *Zhang et al.*<sup>5</sup> Porém, pela análise da Figura 1, podemos constatar que, ainda que o resultado não seja estatisticamente significativo, há uma tendência: doentes com valores de IRAH abaixo ou acima de 0,50 e 0,80 têm um tempo livre de complicações biliares menor e maior taxa de complicações do que aqueles que têm valores do IRAH entre 0,50 e 0,80.

O estudo não demonstrou uma associação entre valores de VmVP e a existência de complicações biliares, utilizando os *cut-off* listados na Tabela 3. Não foram encontrados, na literatura, os valores considerados normais para a VmVP, sendo considerados altamente variáveis,<sup>9</sup> o que dificultou a decisão da escolha dos *cut-off*. A grande variabilidade e indefinição de valores normais prende-se com o facto de ser expectável um aumento transitório da VmVP no período pós-TH imediato, mas que reduz até cerca de 20% após os primeiros dias e normaliza até 2 anos após o TH.<sup>16</sup> Pela análise da evidência atual, o principal interesse da ecografia e do eco-Doppler, para a VP, parece residir no diagnóstico de estenoses e trombose da veia porta e seus ramos e/ou aferentes, avaliação do padrão do fluxo, medição do rácio de velocidade anastomose/pré-anastomose e medição dos valores da velocidade máxima da VP.<sup>15,17</sup>

Este trabalho evidencia uma relação significativa entre a perda de modulação em qualquer uma das veias hepáticas no período pós-TH e o desenvolvimento de complicações biliares. O padrão normal da modulação cardíaca é de uma onda trifásica<sup>2,9</sup> devido aos efeitos da variação de pressão determinada pelas cavidades cardíacas direitas durante o ciclo cardíaco.<sup>2</sup> A perda de modulação cardíaca (onda monofásica) traduz uma redução do calibre com diminuição do fluxo nas VH, com consequente dilatação proximal,<sup>2</sup> o que constitui uma causa pós-sinusoidal de aumento de resistência ao fluxo venoso.<sup>18</sup>

Pode ser expectável que a perda de modulação cardíaca nas VH leve a estase e congestão venosas no enxerto e, como tal, que as alterações que daí surjam sejam congestão dos sinusoides centrolobulares, com dilatação, atrofia ou necrose de hepatócitos e consequente fibrose centrolobular,<sup>19,20</sup> à semelhança do que acontece no Síndrome de Budd-Chiari e na

doença hepática veno-oclusiva, ainda que não haja estudos sobre a associação entre estas duas entidades e o desenvolvimento de doença das vias biliares. A própria dilatação sinusoidal pode alterar os gradientes de pressão dos ramos da VP e da AH<sup>18,20</sup> e, conseqüentemente, produzir lesões isquêmicas nas vias biliares. Este foi um estudo sobre um tema que, do meu conhecimento, nunca foi publicado, o que o torna inovador e abre possibilidades de novos estudos serem feitos na área, nomeadamente para averiguar o nexo causal entre a perda de modulação nas VH e a existência de complicações biliares e tentar perceber o mecanismo desta associação.

### *Limitações*

Em primeiro lugar, a natureza retrospectiva do estudo. Uma análise prospetiva permitiria eliminar fontes de erro e viés. Será interessante o desenvolvimento de novos estudos, com outro desenho, para corroborar os resultados deste trabalho e estudar novas associações com novos parâmetros e entre parâmetros do Doppler.

Em segundo lugar, a tentativa de homogeneização da amostra, através de critérios de inclusão e exclusão estritos, por o próprio método de imagem e a não existência de um protocolo escrupulosamente cumprido levarem a alguns entraves: como o eco-Doppler é um exame operador dependente e como nem sempre é o mesmo operador a avaliar os parâmetros, há muitos valores *missing*, formulários incompletos, e pode haver o viés de o exame não ser realizado à mesma hora em todos os doentes.

Em terceiro lugar, não foi oportuno o estudo da relação entre a existência de complicações, achados do eco-Doppler e o diagnóstico que motivou o TH, devido ao elevado número de diagnósticos, que tornavam as populações de doentes demasiado pequenas para que pudesse haver um resultado estatisticamente significativo.

Ainda, a ausência, na pesquisa realizada, de publicações referentes à relação entre a existência ou não de modulação nas veias hepáticas e complicações biliares, torna difícil a integração dos resultados à luz da evidência científica existente.

Por fim, não foram incluídos os dados dos dadores, tempos de isquémia nem outros fatores do doente, como doenças concomitantes ou hábitos, pelo que não se pode excluir, neste contexto, o impacto destes no desenvolvimento de complicações biliares.

## Conclusões

A ausência de modulação cardíaca nas VH nos primeiros cinco dias pós-TH está associada a uma maior incidência de complicações biliares que surjam depois dos primeiros 30 dias de pós-operatório, tendo estes doentes um risco 3,4 vezes superior quando comparados com os doentes que mantêm modulação cardíaca nas veias hepáticas. Conclui-se que, nos primeiros cinco dias pós-TH, valores alterados tanto do IRAH, como da VmVP, não estão associados ao desenvolvimento de complicações biliares a longo prazo, não se tendo encontrado uma associação estatisticamente significativa. Este trabalho abre a possibilidade para a realização de outros estudos, idealmente prospetivos, com uma base populacional e tempo de *follow-up* maiores, com análise dos parâmetros do eco-Doppler para além do 5º dia, para compreender o eventual mecanismo desta associação.

## **Agradecimentos**

Ao meu orientador, Dr. Pedro Oliveira, por ter alimentado o gosto pela Cirurgia Geral, por ter aceite orientar este projeto, por ser um exemplo de paixão e dedicação à profissão, pela motivação e por me ter obrigado a desenvolver competências que, de outra maneira, não seria possível.

À minha coorientadora, Professora Dulce Diogo, por ter aceite coorientar este projeto e por todos os conselhos valiosos, que possibilitaram uma melhor execução deste trabalho.

Aos meus pais, aos meus avós e à minha tia, pela preocupação, alento em momentos de desânimo e apoio incondicional.

À minha bisavó, à minha avó e à minha tia.

À Dra. Margarida Marques, Serviço de Estatística, CHUC, E.P.E., por toda a ajuda prestada na análise estatística dos dados, que se revelou morosa e complexa.

Aos meus amigos, por aguentarem sempre o mesmo tema de conversa e serem um suporte constante e, em particular, à Sara Lopes, por me ter recomendado o meu orientador e por ser a companheira de todas as horas nesta demanda.

À Assistente Técnica Manuela Pacheco, secretária da UTHPA, pela simpatia em todos os momentos e por toda a ajuda prestada ao longo de todo o processo.

Ao Assistente Técnico Carlos, secretário da Consulta Externa da Transplantação Hepática, pela ajuda, paciência e tempo disponibilizados na recolha dos dados.

A todos os doentes, que possibilitaram a realização deste estudo.

## Referências

1. Ren J, Zheng BW, Wang P, Liao M, Zheng RQ, Lu M De, et al. Revealing Impaired Blood Supply to the Bile Ducts on Contrast-Enhanced Ultrasound: A Novel Diagnosis Method to Ischemic-Type Biliary Lesions After Orthotopic Liver Transplantation. *Ultrasound Med Biol*. 2013;39(5):753–60.
2. Hissae Motoyama Caiado A, Blasbalg R, Sergio Zafred Marcelino A, da Cunha Pinho M, Cristina Chammas M, da Costa Leite C, et al. Complications of Liver Transplantation: Multimodality Imaging Approach 1 ONLINE-ONLY CME LEARNING OBJECTIVES Recipient of a Certificate of Merit award for an education exhibit at the. *RadioGraphics*. 2007;27:1401–17. Available from: [www.rsna](http://www.rsna)
3. Camacho JC, Coursey-moreno C, Telleria JC, Aguirre DA, Torres WE, Mittal PK. Nonvascular Post – Liver Trans - plantation Complications : From US Screening to Cross-sectional and. 2015;1963(2).
4. op den Dries S, Verdonk RC, Porte RJ. Biliary Complications following Liver Transplantation. *Med Care Liver Transpl Patient 4th Ed*. 2012;19(19):319–31.
5. Zhang H, Shi Y, Wu H, Chen G, Tang Y, Liu L, et al. Change of hepatic arterial systolic/diastolic ratio predicts ischemic type biliary lesion after orthotopic liver transplantation. *Clin Imaging*. 2016;40(3):419–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinimag.2016.01.013>
6. O'Brien J, Buckley AR, Browne R. Comprehensive ultrasound assessment of complications post-liver transplantation. *Eur J Radiol*. 2010;74(1):206–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2009.03.002>
7. Uzochukwu LN, Bluth EI, Smetherman DH, Troxclair LA, Loss GE, Cohen A, et al. Early postoperative hepatic sonography as a predictor of vascular and biliary complications in adult orthotopic liver transplant patients. *Am J Roentgenol*. 2005;185(6):1558–70.
8. Aiello FI, Bajo M, Marti F, Gadano A, Musso CG. Model for End-stage Liver Disease (MELD) score and liver transplant: benefits and concerns. *AME Med J [Internet]*. 2017;2(1):168–168. Available from: <http://amj.amegroups.com/article/view/4162/4894>
9. Sureka B, Bansal K, Rajesh S, Mukund A, Pamecha V, Arora A. Imaging panorama in postoperative complications after liver transplantation. *Gastroenterol Rep*. 2016;4(2):96–106.
10. Seehofer D, Eurich D, Veltzke-Schlieker W, Neuhaus P. Biliary complications after liver transplantation: Old problems and new challenges. *Am J Transplant*. 2013;13(2):253–65.

11. Low G, Jaremko JL, Lomas DJ. Extravascular complications following abdominal organ transplantation. *Clin Radiol*. 2015;70(8):898–908. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2015.04.001>
12. Daniel K, Said A. Early Biliary complications after liver transplantation. *Clin Liver Dis*. 2017;10(3):63–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cld.654>
13. Tract B, After C. Pictorial Review Ultrasound of Non-vascular Complications in the Post Liver Transplant Patient. 2003;9260:672–80.
14. Gazzera C, Isolato G, Stola S, Avogliero F, Ricchiuti A, Gandini G. Diagnostic role of colour Doppler US at 1-year follow-up after orthotopic liver transplantation. *Radiol Med*. 2010;115(8):1304–13. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11547-010-0562-8>
15. Chong WK. Ultrasound evaluation of liver transplants. *Abdom Imaging*. 2004;29(2):180–8.
16. Sanyal R, Chandana BG. GASTROINTESTINAL IMAGING Orthotopic Liver Transplantation: Reversible Doppler US Findings in the Immediate Postoperative Period 1 ONLINE-ONLY CME. 2012; Available from: [www.rsna](http://www.rsna)
17. Singh AK, Nachiappan AC, Verma HA, Uppot RN, Blake MA, Saini S, et al. Liver Transplantation: Post-op imaging What Radiologists Should Know. *RadioGraphics*. 2010;30(2):339–51. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/pdf/10.1148/rg.302095124>  
[%0Ahttp://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.302095124](http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.302095124)
18. Pereira CA. *Cirurgia - Patologia e Clínica*. McGraw-Hill de Portugal, Lda.; 1999.
19. Strayer DS, Rubin E. *Rubin's pathology: clinicopathologic foundation of medicine*. 7th ed. Wolters Kluwer Health; 2015.
20. Cotran RS, Kumar V, Collins T. *Robbins Pathologic Basis of Disease*. 6th ed. W. B. Saunders Company; 1999.

