

## **ÍNDICE**

<b>RESUMO .....</b>	<b>2</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>3</b>
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>4</b>
<b>2. OBJETIVO.....</b>	<b>4</b>
<b>3. MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>5</b>
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>6</b>
<b>4.1. GRUPO COM CIRROSE E TVP .....</b>	<b>6</b>
<b>4.2. GRUPO COM CIRROSE SEM TVP.....</b>	<b>8</b>
<b>4.3. COMPARAÇÃO DOS DOIS GRUPOS.....</b>	<b>10</b>
<b>5. DISCUSSÃO.....</b>	<b>12</b>
<b>5.1. PRÉ-TRANSPLANTE .....</b>	<b>12</b>
<b>5.2. ANTICOAGULAÇÃO PRÉ-TRANSPLANTE .....</b>	<b>12</b>
<b>5.3. TIPS PRÉ-TRANSPLANTE.....</b>	<b>14</b>
<b>6. CONCLUSÕES.....</b>	<b>14</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>15</b>

## **RESUMO**

A trombose da veia porta é um acontecimento com prevalência mal definida que nos doentes cirróticos submetidos a transplante hepático pode originar variadas complicações. O objetivo do estudo é conhecer a sua prevalência em cirróticos com indicação para transplante e o impacto que a sua existência possa ter no curso subsequente dos doentes transplantados. Através de dados obtidos nos processos clínicos, foram selecionados todos os doentes com cirrose hepática e posteriormente os que tinham trombose da veia porta entre Março de 2012 e Abril de 2014. Obteve-se uma prevalência de 14,67% (11/75), com grande percentagem de complicações após o transplante (82%) e mortalidade de 27%. Verificaram-se diferenças estatisticamente significativas no tempo de isquemia fria entre os dois grupos. Não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre a idade, MELD, tempo de duração da cirurgia e mortalidade. Sabe-se que a anticoagulação e o TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt) são duas possíveis abordagens para recanalizar a veia porta.

**Palavras-chave:** trombose da veia porta, cirrose, transplante, anticoagulação, TIPS.

**ABSTRACT**

Portal vein thrombosis is an event with a poorly defined prevalence, which in cirrhotic patients undergoing hepatic transplantation can originate various complications. The purpose of this study is to know its prevalence in cirrhotic patients with indication for transplant and the impact that its existence might have in the subsequent course of transplant patients. Through data obtained in clinical files, there were selected all patients with hepatic cirrhosis and later those who had the portal vein thrombosis between March 2012 and April 2014. It was obtained a prevalence of 14.67% (11/75), with large percentage of complications after transplantation (82%) and 27% mortality. There were statistically significant differences in cold ischemia time among the two groups. No statistically significant differences were observed between age, MELD, duration of surgery and mortality. It is known that anticoagulation and TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt) are two possible approaches to recanalize the portal vein.

**Keywords:** portal vein thrombosis, cirrhosis, transplant, anticoagulation, TIPS.

## **1. INTRODUÇÃO**

A trombose da veia porta (TVP) nos cirróticos é um acontecimento com prevalência mal definida que parece resultar da lentificação do fluxo venoso portal. Pode ser parcial ou completa, sendo que a primeira é a mais frequente. A sua ocorrência pode ter nefastas consequências para a vitalidade do parênquima hepático. Contribui para um decisivo aumento da pressão portal que antecipa as consequências conhecidas da hipertensão neste território. Para além disso, a trombose da porta pode ainda contraindicar o transplante caso se estenda para a confluência esplenomesentérica. Este evento tem também sérias implicações para um eventual transplante, aumentando o tempo da intervenção e o risco de mortalidade precoce após o transplante. (1)

A trombose da veia porta pode ser facilmente diagnosticada pelo ecodoppler abdominal sabendo-se que a sua eficácia no diagnóstico da extensão à veia mesentérica superior é menor que a da TAC helicoidal multifásica. Acrescente-se que se sabe que um tratamento hipocoagulante pode resolver uma percentagem apreciável dos casos em que a trombose seja parcial. Em casos selecionados, pode-se optar pelo TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt).

## **2. OBJETIVO**

Usando a população de doentes processados na Unidade de Transplantes do Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra (CHUC) desde Março de 2012 até Abril de 2014 (por ter sido seguida pela mesma equipa) pretende conhecer-se a sua prevalência em cirróticos com indicação para transplante e o impacto que a sua existência possa ter no curso subsequente dos doentes transplantados. Estes doentes realizam por rotina explorações dos fluxos vasculares hepáticos na preparação para a intervenção e, naturalmente no decurso da cirurgia,

o cirurgião recolhe informações que confirmam esses achados. Acrescente-se que estes doentes têm um seguimento regular protocolizado.

### **3. MATERIAIS E MÉTODOS**

Foi usada a população de doentes cirróticos transplantados na Unidade de Transplantação dos CHUC desde Março de 2012 até Abril de 2014.

Após a seleção dos doentes com cirrose e TVP, os dados colhidos foram organizados em cinco tópicos: identificação, etiologia e classificação da cirrose, avaliação da TVP, transplante e, por último, avaliação pós-transplante.

Relativamente à identificação, foi retirada a idade e género. Quanto à cirrose, procurou-se a etiologia da doença, o MELD, a presença ou não de carcinoma hepatocelular.

A TVP foi estudada através do método de diagnóstico (ecodoppler, angioTC ou cirurgia), o tipo de trombose (parcial ou total), a sua extensão (à mesentérica superior, esplénica, intrahepática direito ou intrahepática esquerda), o eventual tratamento preconizado (manobras de desobstrução, anticoagulação) e a confirmação por cirurgia.

Quanto aos dados do transplante, foi colhida a data, a compatibilidade ABO dador-recetor, a duração da cirurgia, o tempo de isquémia fria (TIF), o surgimento de insuficiência renal com necessidade diálise e outras complicações (biliares, vasculares, pancreáticas), e ainda a necessidade de re-operação. Por fim, apurou-se a data da última observação e, em caso de óbito, a causa subjacente.

A análise estatística foi realizada usando a plataforma IBM SPSS STATISTICS V20 e o programa MEDCALC V9.2.0.1. A comparação dos grupos com e sem TVP foi realizada com

recurso ao teste de Mann-Whitney e a mortalidade foi testada com o teste de Qui-Quadrado. Em todos os testes foi assumido um nível de significância  $\alpha=0,05$ .

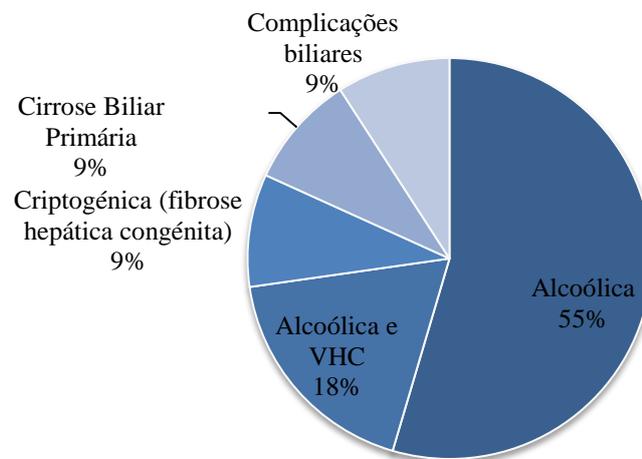
#### **4. RESULTADOS**

No intervalo de tempo supracitado foram transplantados 93 doentes, sendo que 75 tinham cirrose. Do grupo dos transplantados com cirrose, 11 tinham TVP não tumoral (prevalência de 14,67%).

##### **4.1. GRUPO COM CIRROSE E TVP**

Verificou-se que neste grupo estão presentes 10 elementos do sexo masculino. 10 doentes realizaram o primeiro transplante e 1 tinha sido retransplantado por complicações biliares. A média de idades é de  $53,72\pm 8,43$  anos e do MELD é de  $16,36\pm 6,22$ .

6 doentes apresentavam cirrose alcoólica, 2 simultaneamente cirrose alcoólica e vírus da hepatite C (VHC), 1 com cirrose biliar primária e 1 com cirrose criptogénica apresentado fibrose hepática congénita . Pode-se concluir que 55% dos casos são de etiologia alcoólica (figura 1).



**Figura 1. Etiologia dos cirróticos com TVP.**

3 doentes apresentaram carcinoma hepatocelular com 4, 3 e 2 nódulos, respetivamente, mas com TVP não tumoral.

Em 7 dos doentes o diagnóstico da TVP foi feito através de métodos imagiológicos (Ecografia ou TAC); nos restantes 4 foi descoberta no ato cirúrgico. Apenas um dos doentes tinha TVP completa e em 8 dos doentes a trombose estendia-se a um dos ramos (mesentérica superior, ramo intrahepático direito ou esquerdo). Em 2 doentes com extensão da TVP, observou-se trombose total dos ramos. Dois doentes apresentavam cavernoma portal.

Dos 7 doentes com TVP visualizada antes do transplante, 4 foram submetidos a anticoagulação oral. Um dos doentes já fazia Enoxaparina (80 mg, id) regularmente por presença de trombofilia. Aos restantes, também foi prescrito Enoxaparina (60 mg id) e foram anticoagulados, respetivamente, 1, 3.5 e 5 meses de forma contínua antes do transplante.

A um dos doentes com TVP foi colocado TIPS pré-transplante por episódios de hemorragia digestiva alta de repetição. O doente em questão tinha uma trombose parcial da veia porta descoberta no ato cirúrgico.

A todos os doentes a TVP foi confirmada cirurgicamente.

Todos os transplantes foram ortotópicos. A duração da cirurgia foi em média  $8,93 \pm 1,77$  horas e o tempo de isquemia fria foi em média  $6,90 \pm 1,42$  horas. Doentes com trombose total da porta, de algum ramo ou que sofreram complicações no ato cirúrgico apresentam os tempos cirúrgicos mais elevados (superiores a 8 horas).

No que toca à compatibilidade ABO todos os doentes tinham fígados iguais.

Um doente necessitou de re-transplante ao 4º dia por disfunção primária do enxerto.

9 doentes tiveram complicações após a cirurgia: 5/11 complicações biliares; 3/11 insuficiência renal, 1 com necessidade de diálise; 2/11 com complicações vasculares (estenose da porta; estenose da artéria hepática); 1/11 com complicações pulmonares; 1/11 com insuficiência cardíaca; 1/11 com complicações hematológicas.

Destes 3 doentes faleceram (27%). O primeiro doente faleceu devido a hemorragia incontrolável com origem no trato respiratório e sépsis 3 meses após o transplante. O segundo doente desenvolveu insuficiência cardíaca grave após a cirurgia, acabando por falecer ao 30º dia. E o último por hemorragia aguda intraperitoneal proveniente da artéria esplénica. Os restantes doentes têm seguido o protocolo de consultas pós-transplante, e em nenhum houve surgimento de TVP ou de intercorrência que colocasse em causa a vida do doente até à data.

#### **4.2. GRUPO COM CIRROSE SEM TVP**

No grupo de transplantados com cirrose e sem TVP temos 64 elementos, 35 do sexo masculino. A média de idades é de  $54,39 \pm 9,85$  anos e do MELD de  $17,64 \pm 6,25$ .

6 doentes são retransplantados por cirrose biliar secundária. 7 doentes colocaram TIPS antes do transplante por ascite refratária em 2 doentes e os restantes por hemorragia digestiva alta.

A etiologia está sumariada no gráfico circular (figura 2).

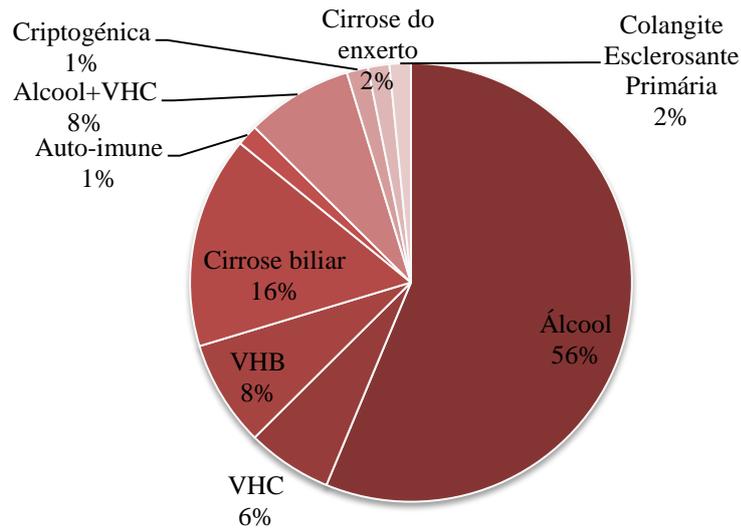


Figura 2. Etiologia da cirrose dos doentes sem TVP.

A prevalência de carcinoma hepatocelular neste grupo é de 42,19% (27/64 doentes). Os transplantes foram ortotópicos, a média de duração de cirurgia é de  $7,94 \pm 1,53$  horas e o tempo de isquemia fria média de  $5,56 \pm 1,34$  horas.

2 doentes tinham fígados compatíveis, acabando um deles por desenvolver falência hepática aguda.

18 em 64 doentes não tiveram complicações pós-transplante. Dos restantes, destacam-se as seguintes complicações: biliares em 22% (14/64), pulmonares em 19% (12/64), renais em 14% (9/64), hematológicas em 14% (9/64), vasculares em 9% (6/64) e intestinais em 5% (3/64).

8 doentes faleceram, o que resulta uma mortalidade de 12,5%. Só é conhecida a causa de óbito de 7 doentes por ausência de informação no processo clínico do doente em falta: suicídio, tromboembolia pulmonar, 3 com recidiva de carcinoma hepatocelular metastizado, falência hepática aguda associada a sépsis e sépsis.

### 4.3. COMPARAÇÃO DOS DOIS GRUPOS

Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas na idade ( $U=325,5$ ;  $Z = -0,398$ ;  $p=0,691$ ) e no MELD ( $U=303,5$ ;  $Z= -0,728$ ;  $p=0,466$ ).

Em ambos os grupos a cirrose alcoólica ocupa o lugar cimeiro, representando 55% dos casos no grupo com TVP e 56% no grupo sem TVP (figura 3). Verificou-se ainda que há uma grande incidência (18%) de cirróticos com TVP cuja etiologia é VHC e álcool concomitantemente, enquanto que nos doentes sem TVP foi de apenas 8%. A cirrose biliar é mais frequente nos cirróticos sem TVP (16%) que nos cirróticos com TVP (9%). A cirrose auto-imune, cirrose por colangite esclerosante primária e a cirrose do enxerto ocorreram apenas no grupo sem TVP. É evidente a ausência de doentes com vírus da hepatite B e TVP no intervalo de tempo do presente estudo. Estará o vírus da hepatite C mais relacionado com trombose da veia porta que, por exemplo, o vírus da hepatite B?

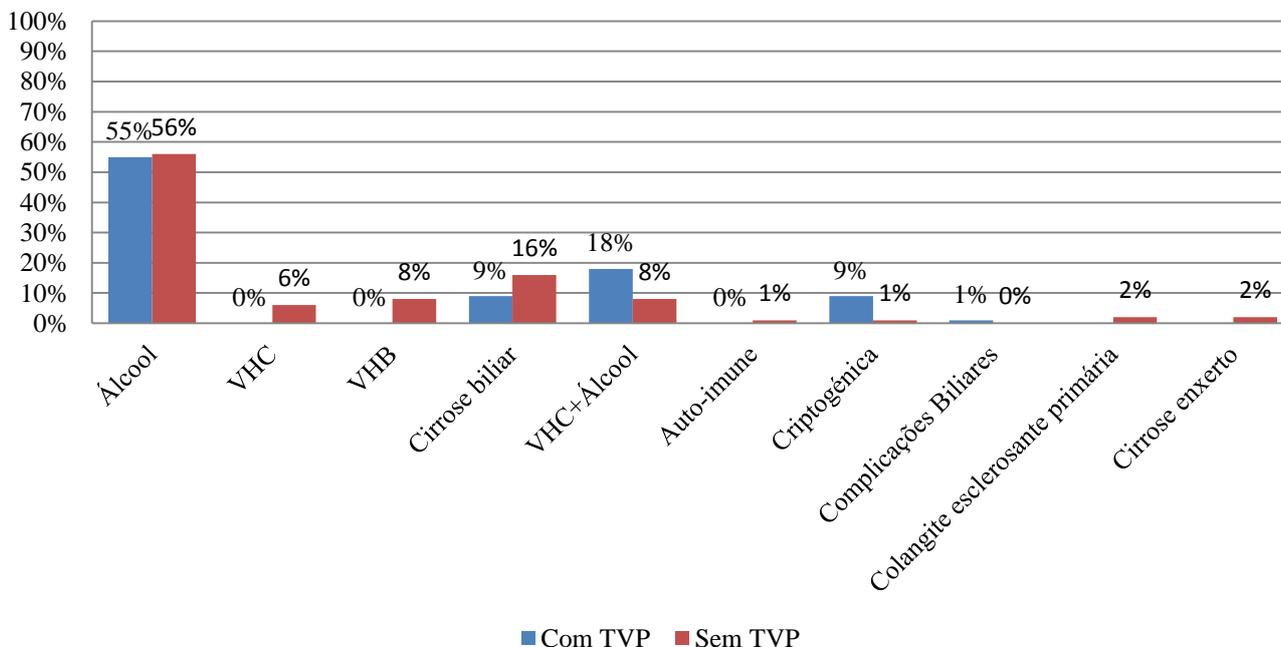


Figura 3. Comparação da etiologia entre os dois grupos.

A prevalência de CHC é superior nos doentes sem TVP que nos doentes com TVP (42,19% para 27%).

Relativamente ao tempo da cirurgia não se observaram diferenças estatisticamente significativas ( $U=233,5$ ;  $Z= - 1,775$ ;  $p=0,076$ ). Quanto ao tempo de isquemia fria, verificaram-se diferenças estatisticamente significativas ( $U=157,00$ ;  $Z= - 2,920$ ;  $p=0,003$ ) para  $5,56\pm 1,33$  horas): doentes com TVP têm tempos de isquemia fria superiores.

As complicações pós-transplantes são comparadas na tabela 1.

<b>Complicações</b>	<b>Cirróticos com TVP</b>	<b>Cirróticos sem TVP</b>
<b>Biliares</b>	45% (5/11)	22% (14/64)
<b>Pulmonares</b>	1% (1/11)	19% (12/64)
<b>Renais</b>	27% (3/11)	14% (12/64)
<b>Vasculares</b>	18% (2/11)	9% (6/64)
<b>Hematológicas</b>	1% (1/11)	14% (9/64)
<b>Intestinais</b>	0% (0/11)	5% (3/64)
<b>Cardíacas</b>	1% (1/11)	0% (0/64)

Tabela 1. Comparação das complicações após transplante

Como já inferido acima, do grupo de cirróticos com TVP apenas dois não apresentaram quaisquer tipo de complicações (18%), enquanto que na população de cirróticos sem TVP 28% (18/64).

Não se observou associação estatisticamente significativa entre a mortalidade dos dois grupos ( $\chi^2(1)=0,669$ ;  $p=0,4133$ ).

## **5. DISCUSSÃO**

### **5.1. PRÉ-TRANSPLANTE**

A TVP é uma complicação conhecida da cirrose hepática, com prevalência relativamente elevada na série de doentes em estudo (14,67%). Apesar destes doentes seguirem protocolos de vigilância imagiológica regulares, 36% surpreendeu o cirurgião com uma TVP não reportada anteriormente, o que pode resultar de falsos negativos por parte da imagiologia ou ocorrência de trombose posteriormente à avaliação. Assim, o rastreio da TVP deve ser melhorado, já que 27% (3/11) dos doentes com TVP deste estudo morreram como consequência das complicações, o que se torna preocupante. Englesbe et al. sugeriu que, independentemente da pontuação do MELD, TVP pré-transplante pode estar associado a aumento da mortalidade em 50% no primeiro ano pós-transplante. (2)

Posto isto, torna-se importante pensar em esquemas de tratamento antes da realização do transplante em doentes com TVP documentada de forma a prevenir as complicações desta condição. Duas abordagens podem ser consideradas: anticoagulação e TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt). (3)

### **5.2. ANTICOAGULAÇÃO PRÉ-TRANSPLANTE**

Existem vários estudos com evidência acumulada que indivíduos cirróticos com TVP em lista para transplante beneficiam com terapia anticoagulante com o intuito de recanalizar a veia porta. (1-4) Francoz et al. demonstraram que a recanalização parcial ou completa da veia porta estava associada a uma melhor taxa de sobrevivência a 2 dois anos após o transplante (82-83% em indivíduos com TVP parcial e recanalização completa e 50% em indivíduos com TVP completa). (3)

Contudo, anticoagular um doente cirrótico torna-se um grande desafio devido às conhecidas alterações da coagulação e ao risco aumentado de hemorragia, especialmente a nível gastrointestinal por hipertensão portal.

Teoricamente, a anticoagulação na cirrose é justificada devido à preservação do balanço dos fatores pro e anticoagulantes, mesmo quando os fatores de coagulação estão diminuídos. Portanto, doentes com cirrose e TVP em lista para transplante beneficiariam de um protocolo com anticoagulantes. É aconselhado, por prevenção, avaliar a existência de varizes esofágicas e o risco de hemorragia, antes de iniciar o tratamento.

Quanto ao anticoagulante, ainda não há consenso. A heparina de baixo peso molecular (HBPM) e antagonistas da vitamina K (AVK) são os mais utilizados, tendo ambos eficácia e segurança semelhantes. Porém, a HBPM é menos praticável para os doentes por ser subcutânea.

Os AVK são de toma oral e o seu efeito é rapidamente reversível no momento do transplante. Porém, têm duas grandes desvantagens: nem sempre é fácil ajustar a dose do fármaco para atingir o INR ótimo, que é referido por alguns autores ser entre 2-3, e aumentam o score MELD por prolongamento do INR. (3)

Os novos anticoagulantes, inibidores da trombina e inibidores do factor X ativado, como o Dabigatran e Rivaroxaban podem ser uma opção atrativa, já que são administrados por via oral, não necessitam de controlo laboratorial e têm um mecanismo de ação independentes da antitrombina. Contudo, não há séries tratadas com estes fármacos.

Relativamente ao tempo, ainda não há resultados validados, mas Zechini et al. defendem que Enoxaparina por um período prolongado (12 meses) pode diminuir significativamente a

incidência de novo de TVP comparada com placebo sem efeitos secundários relevantes. (4)

Neste estudo, a anticoagulação foi feita durante 1 a 5 meses.

### **5.3. TIPS PRÉ-TRANSPLANTE**

O objetivo do TIPS é recanalizar a veia porta e, conseqüentemente, prevenir a retrombose restaurando o fluxo portal através de um shunt com baixa resistência. Não há evidência para recomendar preferencialmente anticoagulação ou TIPS quando ambas as opções são possíveis. TIPS só deve ser considerado em centros com experiência, uma vez que uma má técnica pode comprometer o transplante.

Perante uma TVP completa, a recanalização terá mais sucesso com TIPS, enquanto com anticoagulação a taxa é muito baixa. Todavia, o risco de encefalopatia é significativo (20-30%) e está contraindicado em doentes com score MELD superior a 18. (5)

Na série em estudo, um doente com TVP colocou TIPS 4 meses antes do transplante devido a episódios de hemorragia digestiva alta por varizes esofágicas. TVP não se estendeu para outros ramos e o transplante ocorreu sem complicações durante e após, tendo sido a cirurgia que menos tempo demorou do grupo (6 horas e 15 minutos). Terá o shunt evitado a extensão e reduzido a trombose?

## **6. CONCLUSÕES**

No estudo realizado a TVP é um acontecimento com uma prevalência alta (14,67%), com grande percentagem de complicações após o transplante (em 82%) e causando a morte a 27% dos intervenientes. A anticoagulação e o TIPS são as principais abordagens utilizadas para recanalização da veia porta com benefício comprovado em várias séries. Alguns casos continuam a ser descobertos apenas no ato operatório (36,36%), impossibilitando o tratamento pré-transplante e realçando a falência dos métodos imagiológicos no diagnóstico.

## **BIBLIOGRAFIA**

- (1) Huard G, Bilodeau M. Management of anticoagulation for portal vein thrombosis in individuals with cirrhosis: a systematic review. *International Journal of Hepatology* 2012
- (2) Englesbe MJ, Schaubel DE, Cai S, Guidinger MK, Merion RM. Portal vein thrombosis and liver transplant survival benefit. 2010
- (3) Francoz C, Belghiti J, Vilgrain V, Sommacale D, Paradis V, Condat B, et al. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation. *Gut*. 2005; 54; 691-697.
- (4) Zecchini R, Ferrari A, Bernabucci V, Lei B, Vukotic R, De Maria N et al. Anticoagulant therapy is safe and effective in preventing portal vein thrombosis (PVT) in advanced cirrhotic patients: a prospective randomized controlled study. *Journal of Hepatology*. 2010
- (5) Ferral H, Gamboa P, Postoak DW, Albernaz VS, Young CR, Speeg KV et al. Survival after elective transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation: prediction with model for end-stage liver disease score. *Radiology*. 2005; 231; 231-236.