



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

CLARA MANUELA SILVA LEAL

***Análise Retrospectiva dos Recetores de Transplante Hepático com
Trombose da Veia Porta: A Experiência de Um Centro.***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE CIRURGIA GERAL

Trabalho realizado sob orientação de:

DRA. DULCE HELENA SARAMAGO DIOGO CORTES

DRA. MARISA CRISTINA ABREU LOUREIRO

ABRIL/2018

Análise Retrospectiva dos Recetores de Transplante Hepático com Trombose da Veia Porta: A Experiência de Um Centro.

Clara Leal¹; Dulce Diogo², MD; Marisa Loureiro³, MSc

1. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal. claraleal3@gmail.com
2. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal. Unidade de Transplantação Pediátrica e de Adultos do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal.
3. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal. Laboratório de Bioestatística e Informática Médica.

Tabela de Conteúdos

Resumo.....	2
Abstract	4
1. Introdução	6
2. Materiais e Métodos.....	8
2.1. Desenho de estudo, definição da amostra e recolha de dados	8
2.2. Análise Estatística	11
2.3. Pesquisa Bibliográfica.....	11
3. Resultados.....	13
3.1. Análise da amostra e comparação entre os grupos	13
3.2. Grupo “Com TVP” – características da trombose.....	18
4. Discussão	20
5. Conclusão.....	27
6. Agradecimentos	28
7. Referências Bibliográficas	29
8. Anexos	32
8.1. Anexo 1.....	32
8.2. Anexo 2.....	34

Resumo

Introdução: A trombose da veia porta é uma complicação relativamente frequente nos doentes candidatos a transplante hepático. A sua etiologia não está completamente esclarecida, e as suas consequências têm sido alvo de controvérsia. O objetivo deste estudo é avaliar o impacto clínico da trombose da veia porta nos períodos pré, intra e pós-transplante.

Materiais e Métodos: Estudo retrospectivo dos transplantes hepáticos realizados na Unidade de Transplantação Hepática Pediátrica e de Adultos do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, entre março de 2012 e março de 2017 (48 casos de trombose da veia porta num total de 251 transplantes). Realizada a comparação entre os grupos com e sem trombose da veia porta, de variáveis do recetor, tempos de isquemia do enxerto e morbi-mortalidade pós-transplante. Análise da extensão e terapêutica cirúrgica da trombose no grupo com trombose da veia porta.

Resultados: A incidência de trombose da veia porta foi de 19,1% e associou-se com o índice de massa corporal mais elevado ($p=0,02$), com a cirrose alcoólica ($p=0,011$) e com a ocorrência de complicações (hemorragia digestiva alta por rotura de varizes esofágicas, $p<0,001$; encefalopatia porto-sistémica, $p=0,032$; ascite refratária, $p=0,034$; e síndrome hepatorenal, $p=0,001$). Os tempos de isquemia do enxerto foram superiores no grupo de casos com trombose da veia porta. A morbi-mortalidade pós-transplante e a taxa de re-transplante foram estatisticamente equiparáveis entre os grupos.

Discussão e Conclusão: A cirrose alcoólica e as complicações da cirrose estão associadas à presença de trombose da veia porta. Nesta série, a morbi-mortalidade foi semelhante entre os dois grupos, mas com aumento das complicações mais graves e aumento da morbidade específica nos doentes com trombose da veia porta. Estes doentes podem beneficiar de uma abordagem diagnóstica e terapêutica diferente dos restantes candidatos a transplante hepático. Os resultados do transplante hepático por trombose da veia porta na

Unidade de Transplantação Hepática Pediátrica e de Adultos são sobreponíveis, e, nalguns aspetos, superiores, aos descritos na literatura.

Palavras-chave: Transplante de Fígado; Veia Porta; Trombose; Hipertensão Portal.

Abstract

Introduction: Portal vein thrombosis is a relatively common complication in adult patients undergoing liver transplantation. Its aetiology remains unclear and its consequences controversial among the different studies. This study aims to explore the clinical impact of portal vein thrombosis prior, at and post-liver transplant.

Material and Methods: A retrospective study was conducted using the liver transplant recipients of the Paediatric and Adult Liver Transplantation Unit of Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra between March/2012 and March/2017 as database (48 patients with portal vein thrombosis out of 251 liver transplants). An analysis was performed aimed at comparing two independent groups, patients with and without PVT, considering data on recipients' characteristics, graft's ischemia time and morbidity and mortality post-liver transplant. A second analysis was ran including solely the patients reported to have portal vein thrombosis, regarding its features and surgical approach.

Results: The incidence of portal vein thrombosis was 19.1%, and the condition was associated with body mass index ($p=0.02$), alcoholic liver cirrhosis ($p=0.011$) and cirrhosis complications (upper gastrointestinal bleeding due to oesophageal varices, $p<0.001$; hepatic encephalopathy, $p=0.032$; refractory ascites, $p=0.034$; and hepatorenal syndrome, $p=0.001$). Graft's ischemia times were longer in patients with portal vein thrombosis. Post-transplant morbidity and mortality and retransplantation rates were statically comparable among groups.

Discussion and Conclusion: Cirrhosis and cirrhosis' complications are associated with portal vein thrombosis. Morbidity and mortality presented similar outcomes when comparing patients with and without portal vein thrombosis. More serious complications and an increasing of specific morbidity due to surgical procedures were observed in patients with portal vein thrombosis. These patients could benefit from a different approach from the remaining candidates to liver transplant, both in terms of diagnostic and therapeutic. Results

from liver transplant in patients with portal vein thrombosis performed in Paediatric and Adult Liver Transplantation Unit of Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra are similar to, and, in some aspects, superior than, results described in the literature.

Keywords: Liver Transplantation; Portal Vein; Thrombosis; Hypertension, Portal.

1. Introdução

A trombose da veia porta (TVP) é uma condição a não desprezar nos doentes candidatos a transplantação hepática. Na verdade, estima-se que esta esteja presente em até 28% destes doentes, de acordo com as diferentes séries.(1,2) A sua apresentação é muito variável, sendo mais frequentemente assintomática, o que contribui para que o seu diagnóstico seja subestimado. Nos últimos anos, a taxa de identificação da TVP pré-transplante tem vindo a aumentar, devido ao aumento da sensibilidade das técnicas de imagem, que veio facilitar, particularmente, a deteção da trombose parcial.(2) No entanto, até 50% dos doentes com TVP identificada na cirurgia não tem o diagnóstico prévio desta condição.(3)

A etiologia da TVP não está completamente esclarecida. Sabe-se que na sua origem está sempre presente pelo menos um dos fatores da tríade de Virchow, nomeadamente: diminuição do fluxo portal, decorrente da alteração da arquitetura do parênquima hepático com consequente aumento da resistência intra-hepática ao fluxo sanguíneo; lesão do endotélio vascular, devida a uma pressão portal elevada; e tendência à hipercoagulabilidade.(1,2,4) Nos doentes com cirrose, alguns destes fatores terão maior impacto no desenvolvimento da TVP, o que é corroborado pelas séries que apresentam a cirrose como o fator etiológico mais comum, representando até 24-32% de todos os casos de TVP.(5) A TVP é uma complicação que ocorre no decurso da cirrose hepática, mais frequentemente nos estádios avançados, estando associada ao agravamento da função hepática, ascite e hemorragia gastroesofágica por rotura de varizes.(2,6) Os trabalhos publicados que refletem a experiência de vários centros são na sua maioria estudos transversais, não sendo possível determinar se esta associação é causal, isto é, se a TVP causa, efetivamente, descompensação, ou se o seu desenvolvimento é apenas mais uma complicação da doença hepática avançada.(6–8) O impacto da TVP na evolução natural da doença hepática e da hipertensão portal (HTP) é variável e permanece controverso.(1,3,9,10) De qualquer modo, como já foi atrás referido, este evento é

frequentemente assintomático, pelo que, perante a ocorrência de qualquer episódio de descompensação, a presença de TVP deverá ser ponderada e investigada.(2)

A TVP já foi considerada uma contraindicação absoluta ao transplante hepático (TH).(11,12) Atualmente, com o aperfeiçoamento das técnicas cirúrgicas e o incremento qualitativo dos cuidados peri-operatórios, esta contraindicação foi ultrapassada na maioria dos centros.(4,12,13) No entanto, o procedimento para tratar a TVP durante o TH exige técnicas mais complexas, tempos cirúrgicos mais prolongados, e maior necessidade de transfusão de componentes sanguíneos e de re-operação.(1,4,9,14) Existem estudos que têm associado a TVP a maior morbi-mortalidade no período pós-TH, principalmente naqueles com trombose completa do tronco, com extensão às veias mesentérica superior e esplénica, e naqueles em que se utiliza reconstrução do fluxo portal não-fisiológico.(1,13,15) Por outro lado, outras séries demonstraram que a sobrevivência é equiparável entre os doentes com e sem TVP, sobretudo naqueles com reconstrução do fluxo portal fisiológico.(1) Por este motivo, por vezes, são implementadas medidas terapêuticas, como a anticoagulação ou o *transjugular intrahepatic portosystemic shunt* (TIPS), para recanalizar a VP ou, caso esta não seja possível, para prevenir a extensão do trombo, de modo a preservar ou restabelecer o fluxo portal no período pré ou peri-operatório e, assim, ser possível efetuar uma anastomose porta termino-terminal.(3,15)

O objetivo deste estudo é explorar o impacto clínico da TVP nos períodos pré, intra e pós-transplante, através da análise da casuística dos transplantes realizados na Unidade de Transplantação Hepática Pediátrica e de Adultos (UTHPA) do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC).

2. Materiais e Métodos

2.1. Desenho de estudo, definição da amostra e recolha de dados

Foi desenvolvido um estudo observacional, do tipo analítico, de coorte, a partir da análise retrospectiva dos transplantes hepáticos da UTHPA do CHUC, no período entre março de 2012 e março de 2017. Foram incluídos no estudo os doentes com idade superior a 18 anos, e não existiram critérios de exclusão. O grupo de casos – doentes com TVP em lista de espera para TH – foi identificado através da análise dos registos cirúrgicos e, quando existentes, cartas de alta relativos aos 251 transplantes realizados no período de estudo. Destes, identificaram-se 48 casos de TVP (44 a partir dos registos cirúrgicos e 4 das cartas de alta) que constituíram o grupo “Com TVP”. Os restantes foram submetidos a um processo de aleatorização sistemática, com seleção de 2 em cada 3, resultando num total de 136 controlos, que formou o grupo “Sem TVP”. Assim, obteve-se uma razão de casos-controlos de 1:3. Foram efetuadas duas análises: uma incluindo os dois grupos de estudo, e outra apenas o grupo de casos. Foram recolhidos dados relativos ao recetor, à cirurgia e ao período pós-operatório, a partir dos registos cirúrgicos, registos anestésicos e, quando existentes, cartas de alta, relatos das consultas pré e pós-TH e resumos de exames complementares de diagnóstico. Os dados relativos ao recetor incluíram a idade (anos), sexo, índice de massa corporal (IMC), indicação para transplante, complicações prévias ao transplante, tratamento prévio com TIPS, e índices de gravidade de doença hepática [*Model for End-Stage Liver Disease* (MELD) e MELD-Sódio (MELD-Na)]. Para a variável “indicação para transplante” foram criadas cinco categorias: cirrose alcoólica, carcinoma hepatocelular (CHC), viral/mista, re-transplante e outras. Cada caso apenas foi contabilizado numa das cinco categorias, independentemente da existência de diagnósticos concomitantes. Os casos que tinham apenas cirrose alcoólica como indicação para TH foram incluídos na categoria “cirrose alcoólica”; os que apresentavam CHC foram incluídos na “CHC”. Na categoria “viral” foram incluídos os casos de cirrose

decorrente de infecção por vírus [vírus da hepatite C (VHC)], e na “mista”, os casos de cirrose por infecção por um ou dois vírus [VHC e vírus da hepatite B (VHB)] e/ou diagnóstico concomitante de cirrose alcoólica. A categoria “outras” incluiu doenças autoimunes, hereditárias e genéticas, idiopáticas, neoplásicas e a falência hepática aguda. As complicações prévias ao transplante estudadas neste trabalho foram a hemorragia digestiva alta (HDA) por rotura de varizes esofágicas (VE), a encefalopatia porto-sistémica (EPS), a ascite refratária, a síndrome hepatorenal (SHR) e a peritonite bacteriana espontânea (PBE). Para os doentes com falência hepática aguda (FHA) não foi feita esta avaliação. O MELD e o MELD-Na foram calculados através da pesquisa dos resultados analíticos imediatamente anteriores ao transplante, utilizando os valores de bilirrubina total (mg/dL), creatinina (mg/dL), sódio (Na⁺) sérico (mmol/L) e *international normalized ratio* (INR), pela calculadora da aplicação “MELD Calculator” (“App by Marc L. Melcher, MD, PhD”).

Relativamente aos tempos de isquémia do enxerto e tempos cirúrgicos, foram calculados o tempo total de cirurgia [minutos (min)], o tempo de isquemia fria (TIF) (min), o tempo de isquemia quente-1 (TIQ-1) (min), o tempo de isquemia quente-2 (TIQ-2) (min) e o tempo de isquemia total (TIT) (min). O tempo total de cirurgia corresponde ao tempo entre o início da incisão e o fim do encerramento da parede. O TIF decorre desde a hora do início da isquemia do enxerto até à remoção do fígado do gelo. O TIQ-1 tem início na hora de retirada do fígado do gelo e termina na 1^a reperfusão vascular, e o TIQ-2 decorre entre a 1^a e a 2^a reperfusão vascular. O TIT corresponde ao tempo entre o início da isquemia do enxerto e a reperfusão do primeiro vaso. O Serviço de Sangue e Medicina Transfusional registou os dados do consumo de concentrado de eritrócitos (CE) (unidades), de plasma humano inativado (PHI) (unidades) e de plaquetas (unidades) durante o ato cirúrgico.

Os dados recolhidos relativos ao período pós-operatório foram o tempo de internamento na unidade de cuidados intensivos (UCI) (dias), o tempo de internamento hospitalar total, pré e

pós-transplante (dias), as complicações cirúrgicas, a morbilidade, a mortalidade a 90 e a 180 dias, e a ocorrência de re-transplante. Em caso de transferência de outros hospitais, o tempo de internamento nos mesmos foi incluído no tempo de internamento total. As complicações cirúrgicas ocorridas nos 90 dias após o transplante, foram agrupadas segundo a classificação de Clavien-Dindo, (16,17) representada no quadro 1 (Anexo 1). No que diz respeito ao grau IVa foram consideradas as insuficiências de órgão único, nomeadamente, a insuficiência respiratória com necessidade de ventilação mecânica não invasiva com duração superior a 96 horas, ou de ventilação mecânica invasiva; a insuficiência renal com necessidade de diálise; e a insuficiência cardíaca com síndrome de baixo débito. Como complicação intra-operatória, foi considerada a trombose da artéria hepática. Quando o doente apresentou múltiplas complicações de diferentes graus, não relacionadas entre si, estas foram categorizadas separadamente. Nos casos em que houve duas ou mais complicações do mesmo grau, apenas foi registada uma ocorrência do respetivo grau. Quando o doente apresentou múltiplas complicações relacionadas entre si, foi categorizada a mais grave, de acordo com a classificação de Clavien-Dindo. Em adição, de modo a complementar esta informação, as complicações também foram categorizadas em: hepato-bílio-pancreáticas, pulmonares, renais, cardíacas, vasculares, hematológicas, gastrointestinais, neurológicas, da ferida operatória e distúrbios hidroeletrólíticos e metabólicos. A hemorragia foi incluída nas complicações vasculares; e a hipertensão nas complicações cardíacas. Quando o doente desenvolveu mais do que uma complicação da mesma categoria, apenas foi contabilizada uma ocorrência da respetiva categoria. A hemorragia intra-abdominal, a fístula biliar, a fístula pancreática, a trombose porto-mesentérica, a trombose da artéria hepática e o abscesso intra-abdominal foram analisados separadamente. Com exceção dos doentes falecidos e dos perdidos em seguimento, o tempo de *follow-up* mínimo foi de nove meses, e a complicação mais tardia verificou-se até

39 meses pós-TH. A ocorrência de re-transplante foi avaliada durante o período de seguimento até janeiro de 2018.

A análise que foi realizada apenas para o grupo de casos compreendeu informação adicional sobre as características da TVP e a técnica cirúrgica utilizada para a abordagem do trombo. A partir dos exames de imagem disponíveis (tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética nuclear (RMN) com avaliação vascular, realizados até 12 meses antes do TH, foi feita a descrição da extensão da TVP, segundo a classificação de Yerdel.(18) Estes exames foram todos revistos e avaliados para o presente estudo pelo mesmo radiologista. A classificação de Yerdel está representada na figura 2 (Anexo 1). A presença de cavernoma e as técnicas cirúrgicas utilizadas foram descritas segundo os registos cirúrgicos.

2.2. Análise Estatística

As variáveis qualitativas foram descritas pelas suas frequências absoluta e relativa (%). As variáveis quantitativas foram representadas pela média, desvio padrão, quando a sua distribuição seguiu a normalidade, e pela mediana, 1º quartil e 3º quartil, quando a distribuição não seguiu a normalidade. Para avaliar a normalidade das variáveis quantitativas aplicou-se o teste Shapiro-Wilk. De forma a comparar as variáveis quantitativas entre os dois grupos aplicou-se o teste *t*-Student para grupos independentes ou o teste Mann-Whitney, quando aplicável. Para testar a associação entre duas variáveis qualitativas recorreu-se ao teste do Qui-quadrado (χ^2) e ao teste exato de Fisher.

A análise estatística foi efetuada recorrendo ao *software* IBM SPSS *Statistics* versão 22. O nível de significância adotado no estudo é 0,05.

2.3. Pesquisa Bibliográfica

Os artigos que serviram de suporte a este trabalho foram selecionados via PubMed, através da pesquisa dos termos MeSH “liver transplantation”, “portal vein” e “thrombosis”, e a partir das

referências bibliográficas dos artigos resultantes desta pesquisa. Foram selecionados 45 artigos, incluindo artigos de revisão, meta-análises e artigos originais publicados em inglês, desde 1990 a 2017; destes, foram citados 21.

3. Resultados

3.1. Análise da amostra e comparação entre os grupos

No período de março 2012 a março 2017 foram realizados 251 transplantes. A TVP foi identificada em 48 (19,1%) destes transplantes. O grupo controlo foi selecionado pelo método anteriormente descrito, tendo sido analisados neste trabalho 136 casos sem TVP. Relativamente à amostra, a mediana da idade foi de 56 anos, a maioria dos doentes era do sexo masculino e o CHC foi a indicação mais frequente para TH. Na amostra, 17,9% corresponderam a re-transplantes, sendo a maioria destes no grupo “Sem TVP”. Foram realizados dois transplantes incompatíveis, um em cada grupo de estudo.

A mediana da idade no grupo de casos foi de 57 anos, e a do grupo controlo foi de 56 anos. A indicação mais frequente para TH no grupo de casos foi a cirrose alcoólica, e no grupo controlo foi o CHC. A EPS foi a complicação pré-TH mais frequente em ambos os grupos, e as restantes complicações ocorreram com mais frequência no grupo “Com TVP” (Figura 3, Anexo 2). A utilização de TIPS também foi superior nos doentes com TVP. O MELD e o MELD-Na foram semelhantes entre os grupos.

Quando comparados os grupos “Com TVP” e “Sem TVP”, houve diferenças estatisticamente significativas para as variáveis pré-operatórias seguintes: IMC (27,28 vs 25,41 Kg/m², $p=0,02$), cirrose alcoólica (35,4% vs 17,6%, $p=0,011$), re-transplante (8,3% vs 21,3%, $p=0,044$), HDA por rotura de VE (34,28% vs 5,6%, $p<0,001$), EPS (45,7% vs 28,2%, $p=0,032$), ascite refratária (19,6% vs 8,1%, $p=0,034$) e SHR (21,7% vs 4,0%, $p=0,001$) (Tabela 1).

Os tempos de isquemia/cirúrgicos considerados foram superiores no grupo “Com TVP”, com exceção do TIQ-2. O consumo de CE e de PHI também foi superior no grupo de casos, e no consumo de plaquetas não houve diferenças. Na comparação entre os dois grupos, houve

diferenças estatisticamente significativas para as variáveis seguintes: tempo total de cirurgia [533 (494-576) vs 495 (423-540) min, $p=0,003$], TIF [360 (320-405) vs 319 (289-374) min, $p=0,006$], TIQ-1 [56 (45-67) vs 47 (43-57) min, $p=0,003$], TIT [415 (384-462) vs 373 (334-431) min, $p=0,002$] e consumo de PHI [2,5 (0-4) vs 0 (0-3,8) unidades, $p=0,033$] (Tabela 2, Figura 1).

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas dos doentes transplantados.

Parâmetros	n (%), média (DP) ou mediana (IQ)			p-value
	Total (n=184)	Com TVP (n=48)	Sem TVP (n=136)	
Demográficos (n=184)				
Idade (anos)	56 (47-63)	57 (51-64)	56 (46-62)	0,144
Sexo (masculino)	142/184 (72,2%)	37/48 (77,1%)	105/136 (77,2%)	0,986
IMC (Kg/m ²)	25,90 (±4,81)	27,28 (±4,78)	25,41 (±4,74)	0,020
Indicação para TH (n=184)				
Cirrose Alcoólica	41/184 (22,3%)	17/48 (35,4%)	24/136 (17,6%)	0,011
CHC	54/184 (29,3%)	14/48 (29,2%)	40/136 (29,4%)	0,974
Virusal/Mista	14/184 (7,6%)	5/48 (10,4%)	9/136 (6,6%)	0,526
Re-transplante	33/184 (17,9%)	4/48 (8,3%)	29/136 (21,3%)	0,044
Outras	42/184 (22,8%)	8/48 (16,7%)	34/136 (25,0%)	0,237
Complicações prévias ao TH (n=170)				
HDA por Rotura de VE	23/170 (13,5%)	16/46 (34,8%)	7/124 (5,6%)	<0,001
Encefalopatia Porto-Sistémica	56/170 (32,9%)	21/46 (45,7%)	35/124 (28,2%)	0,032
Ascite Refratária	19/170 (11,2%)	9/46 (19,6%)	10/124 (8,1%)	0,034
Peritonite Bacteriana Espontânea	18/170 (10,6%)	7/46 (15,2%)	11/124 (8,9%)	0,264
Síndrome Hepatorrenal	15/170 (8,8%)	10/46 (21,7%)	5/124 (4,0%)	0,001
TIPS (n=184)	17/184 (9,2%)	8/48 (16,7%)	9/136 (6,6%)	0,077
MELD (n=184)				
MELD ≥40	13/184 (7,0%)	3/48 (6,3%)	10/136 (7,4%)	-
MELD < 40 (n=171)	16 (12-23)	17 (13-25)	16 (11-22)	0,289
MELD-Na (n=184)				
MELD-Na ≥40	13/184 (7,1%)	3/48 (6,3%)	10/136 (10,9%)	-
MELD-Na <40 (n=129)	21 (16-27)	20 (17-28)	22 (16-27)	0,748

n: frequência absoluta. DP: desvio padrão. IQ: intervalo interquartil. TVP: trombose da veia porta. IMC: índice de massa corporal. TH: transplante hepático. CHC: carcinoma hepatocelular. HDA: hemorragia digestiva alta. VE: varizes esofágicas. TIPS: transjugular intrahepatic portosystemic shunt. MELD: model for end-stage liver disease. Na: sódio.

Tabela 2 – Dados intraoperatórios dos doentes transplantados.

Parâmetros	n (%), mediana (IIQ)			p-value
	Total (n=184)	Com TVP (n=48)	Sem TVP (n=136)	
Tempo total de cirurgia (min) (n=177)	500 (431-551)	533 (494-576)	495 (423-540)	0,003
TIF (min) (n=171)	335 (292-380)	360 (320-405)	319 (289-374)	0,006
TIQ-1 (min) (n=175)	49 (43-60)	56 (45-67)	47 (43-57)	0,005
TIQ-2 (min) (n=183)	45 (38-56)	45 (39-57)	46 (37-56)	0,848
TIT (min) (n=180)	391 (345-436)	415 (384-462)	373 (334-431)	0,002
CE (u) (n=184)	2 (0-5)	3 (0-6)	2 (0-4)	0,076
Plaquetas (u) (n=184)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0,916
PHI (u) (n=184)	0,5 (0,0-4,0)	2,5 (0,0-4,0)	0,0 (0,0-3,8)	0,033

n: frequência absoluta. IIQ: intervalo interquartil. TVP: trombose da veia porta. TIF: tempo de isquemia fria. TIQ-1: tempo de isquemia quente-1. TIQ-2: tempo de isquemia quente-2. TIT: tempo de isquemia total. CE: concentrado de eritrócitos. PHI: plasma humano inativado. u: unidades.

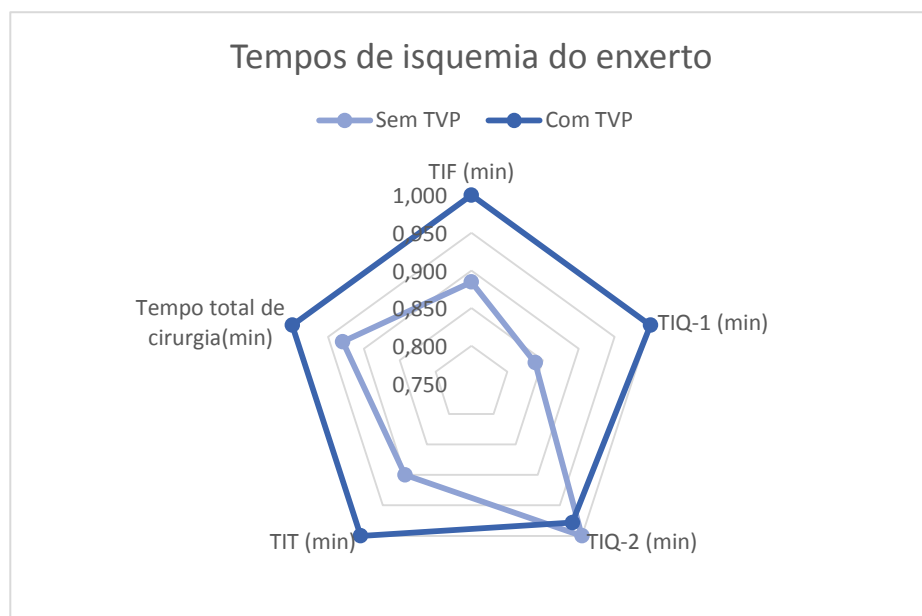


Figura 1 – Comparação relativa dos tempos de isquemia do enxerto e tempo total de cirurgia entre os grupos através de um gráfico radar que foi normalizado segundo a mediana.

TVP: trombose da veia porta. TIF: tempo de isquemia fria. TIQ-1: tempo de isquemia quente-1. TIQ-2: tempo de isquemia quente-2. TIT: tempo de isquemia total. Neste gráfico, visualiza-se ainda que, de acordo com a ordem de grandeza em que foi medido cada um dos tempos de isquemia/cirúrgicos, a maior diferença de tempos entre os grupos se verificou no TIQ-1.

Os tempos de internamento (na UCI e o total) foram superiores no grupo “Com TVP”, mas sem diferença estatisticamente significativa.

As complicações graus I e II de acordo com a classificação de Clavien-Dindo foram semelhantes entre os grupos. As complicações mais graves (graus III a V) foram mais frequentes no grupo de casos (Tabela 3; Figura 4, Anexo 2). As complicações pós-operatórias mais frequentemente diagnosticadas foram as hepato-bílio-pancreáticas, seguidas das pulmonares, vasculares e renais. Quando comparada a frequência relativa destas últimas em cada grupo, verifica-se que esta foi superior no grupo “Com TVP”, destacando-se as hepato-bílio-pancreáticas (Tabela 4; Figura 5, Anexo 2). No entanto, as diferenças não atingiram significado estatístico.

A morbidade considerada como mais específica do ato cirúrgico foi superior no grupo “Com TVP” para todas as complicações, exceto para a hemorragia intra-abdominal. Destaca-se a fístula biliar, cuja frequência relativa foi superior ao dobro da verificada no grupo de controlos (14,6% vs 6,6%, nos grupos com e sem TVP, respetivamente). No entanto, estes resultados não apresentaram significado estatisticamente significativo (Tabela 3; Figura 6, Anexo 2).

A taxa de re-transplante foi semelhante entre os grupos. A mortalidade a 90 e a 180 dias foi de 12,5% e 4,8% para os transplantes “Com TVP”, e de 8,9% e 1,6% para os “Sem TVP”, respetivamente (Tabela 3), sem diferença estatisticamente significativa.

Tabela 3 – Morbidade e mortalidade dos doentes transplantados.

Parâmetros	n (%), mediana (IIQ)			p-value
	Total (n=184)	Com TVP (n=48)	Sem TVP (n=136)	
Internamento UCI pós-TH (d) (n=175)	5 (4-9)	6 (5-8)	5 (4-9)	0,189
Internamento total (pré/pós-TH) (d) (n=184)	19 (14-35)	21 (15-40)	18 (14-31)	0,174
Classificação Clavien-Dindo (n=178)				
Grau I	68/178 (38,2%)	18/48 (37,5%)	50/130 (38,5%)	0,907
Grau I-d	7/178 (3,9%)	0/48 (0,0%)	7/130 (5,4%)	-
Grau II	74/178 (41,6%)	20/48 (41,7%)	54/130 (41,5%)	0,944
Grau II-d	13/178 (7,3%)	4/48 (8,3%)	9/130 (6,9%)	0,750
Grau IIIa	73/178 (41,0%)	22/48 (45,8%)	51/130 (39,2%)	0,427
Grau IIIb	23/178 (12,9%)	9/48 (18,8%)	14/130 (10,8%)	0,159
Grau IVa	15/178 (8,4%)	5/48 (10,4%)	10/130 (7,7%)	0,553
Grau IVb	6/178 (3,4%)	2/48 (4,2%)	4/130 (3,1%)	0,661
Grau V	18/178 (10,1%)	6/48 (12,5%)	12/130 (9,2%)	0,577
Morbilidade (n=184)				
Hemorragia intra-abdominal	14/184 (7,6%)	3/48 (6,3%)	11/136 (8,1%)	1,000
Fístula Biliar	16/184 (8,7%)	7/48 (14,6%)	9/136 (6,6%)	0,132
Fístula Pancreática	2/184 (1,1%)	1/48 (2,1%)	1/136 (0,7%)	0,455
Abcesso intra-abdominal	9/184 (4,9%)	3/48 (6,3%)	6/136 (4,4%)	0,699
Trombose da AH	6/184 (3,3%)	2/48 (4,2%)	4/136 (2,9%)	0,652
Trombose porto-mesentérica	9/184 (4,9%)	3/48 (6,3%)	6/136 (4,4%)	0,699
Mortalidade 90 dias (n=183)	18/183 (9,8%)	6/48 (12,5%)	12/135 (8,9%)	0,572
Mortalidade 180 dias (n=164)	4/164 (2,4%)	2/42 (4,8%)	2/122 (1,6%)	0,271
Re-transplante (n=183)	14/183 (7,7%)	4/48 (8,3%)	10/135 (7,4%)	0,762

n: frequência absoluta. *IIQ*: intervalo interquartil. *TVP*: trombose da veia porta. *UCI*: unidade de cuidados intensivos. *TH*: transplante hepático. *d*: dias. *AH*: artéria hepática. *Complicações cirúrgicas segundo a classificação de Clavien-Dindo* (16,17).

Tabela 4 – Caracterização das complicações incluídas na classificação de Clavien-Dindo.

Complicações	n (%)		
	Amostra	Com TVP	Sem TVP
Hepato-bílio-pancreáticas	71/178 (39,89%)	25/48 (52,08%)	46/130 (35,38%)
Pulmonares	55/178 (30,90%)	15/48 (31,25%)	40/130 (30,77%)
Renais	51/178 (28,65%)	16/48 (33,33%)	35/130 (26,92%)
Cardíacas	25/178 (14,04%)	8/48 (16,67%)	17/130 (13,08%)
Vasculares	53/178 (29,78%)	15/48 (31,25%)	38/130 (29,23%)
Hematológicas	47/178 (26,40%)	13/48 (27,08%)	34/130 (26,15%)
Gastrointestinais	13/178 (7,30%)	3/48 (6,25%)	10/130 (7,69%)
Neurológicas	23/178 (12,92%)	6/48 (12,5%)	17/130 (13,08%)
Ferida Operatória	34/178 (19,10%)	9/48 (18,75%)	25/130 (19,23%)
Distúrbios HE e metabólicos	25/178 (14,04%)	5/48 (10,42%)	20/130 (15,38%)

HE: hidroeletrólitos. As complicações consideradas por grupo estão representadas no quadro 2 (Anexo 2).

3.2. Grupo “Com TVP” – características da trombose

O resultado da revisão, por um único radiologista, dos exames complementares de diagnóstico pré-TH, disponíveis em 41,7% dos casos (20/48), revelou que: sete não apresentavam TVP e dois não eram classificáveis segundo a classificação de Yerdel. Dos restantes, nove foram classificados no grau I e dois no grau IV (Tabela 5). Tendo em conta esta avaliação, a taxa de deteção intraoperatória de TVP foi de 35,0%.

Para todos os doentes com exame disponível, o período de seguimento médio entre o exame e a cirurgia foi de 6,5 meses. Todos os doentes que foram classificados no grau I da classificação de Yerdel foram descritos pelos registos cirúrgicos como “trombose parcial”. Os dois doentes com TVP grau IV, foram posteriormente caracterizados nos registos cirúrgicos: um foi descrito como apresentando trombose total, e o outro correspondeu a uma trombose parcial. Este último tinha identificada a presença de TIPS, e desde o exame de imagem até à cirurgia decorreram 5,5 meses. Relativamente aos doentes sem trombose identificada pela

imagem, a TVP foi descrita nos registos como sendo parcial para todos os casos. O tempo de seguimento médio, entre o exame e a cirurgia, para estes doentes foi de 7,6 meses. Relativamente aos dois casos não classificáveis segundo Yerdel, um apresentava trombose dos ramos e da porção proximal da VP, e o outro trombose do ramo direito. O primeiro caso, em dois meses, evoluiu para trombose parcial, com envolvimento do tronco da VP, e o outro manteve a mesma extensão.

Dos registos cirúrgicos, 23 casos apresentavam descrita a técnica cirúrgica. A técnica mais utilizada foi a trombectomia parcial (com ou sem ressecção da VP até ao confluente) (43,5%). Em 25 dos transplantes não foi encontrada informação relativa à abordagem cirúrgica do trombo (Tabela 5).

Tabela 5 – Características da TVP e da abordagem cirúrgica do grupo de casos.

Parâmetros	n (%)
Avaliação Radiológica (n=20)	
Classificação de Yerdel (n=11)	
Grau I	9/20 (45,0%)
Grau II	0/20 (0,0%)
Grau III	0/20 (0,0%)
Grau IV	2/20 (10,0%)
Não classificável	2/20 (10,0%)
Sem trombose	7/20 (35,0%)
Cavernoma (n=48)	5/48 (10,4%)
Técnica Cirúrgica (n=23)	
Trombectomia	22/23 (95,7%)
Trombectomia parcial	10/23 (43,5%)
Trombectomia total	3/23 (13,1%)
Não especificada	9/23 (39,1%)
Anastomose à VGE	1/23 (4,3%)

n: frequência absoluta. VGE: veia gástrica esquerda.

4. Discussão

Na UTHPA do CHUC são admitidos casos de trombozes da VP associados a mais complicações, como a presença de cavernoma. No presente estudo, a incidência de TVP foi de 19,1%. Este resultado é comparável com o de séries anteriores que relatam uma incidência que varia desde 2,1% a 26%.⁽¹⁸⁾ Tendo em conta os doentes com exame disponível (20 dos 48 casos), a taxa de deteção intraoperatória de TVP foi de 35,0%. Em séries recentes, verificou-se que até 50% dos casos de TVP são detetados no momento do transplante.^(3,19)

Neste estudo, foram identificados vários fatores pré-operatórios e intraoperatórios que demonstraram relação com a TVP, entre os quais o IMC, a cirrose alcoólica, as complicações prévias ao TH, com exceção da PBE, os tempos de isquemia/cirúrgicos, com exceção do TIQ-2, e ainda o consumo de PHI.

A associação entre várias características clínicas e o desenvolvimento de TVP já foi previamente demonstrada. Os fatores de risco para a TVP incluem o sexo masculino, intervenções prévias para o tratamento da HTP (como a colocação de TIPS), terapêutica endoscópica para a hemorragia por rotura de varizes, insuficiência hepática avançada e presença de malignidade.^(4,15,18,20) Harding, *et al.* referem ainda as complicações da HTP como fator de risco para a TVP nos cirróticos.⁽²⁰⁾

A identificação de fatores de risco para o desenvolvimento da TVP é fundamental para minimizar os efeitos dos mesmos nos doentes sem TVP que aguardam pelo TH.⁽⁹⁾ Nesta série, os doentes com TVP tiveram características demográficas semelhantes às dos doentes sem TVP, com exceção do IMC (27,28 vs 25,41 Kg/m², respetivamente). A TVP associou-se com o aumento do IMC ($p=0,02$). Montenovo, *et al.* identificaram o IMC como fator preditor do desenvolvimento de TVP, tal como a esteato-hepatite não alcoólica e a diabetes *mellitus*.⁽⁹⁾ Em adição, Ayala, *et al.* também concluíram que a obesidade é um fator de risco

para o desenvolvimento da TVP pré-TH.(14) Deste modo, os presentes resultados, à semelhança dos anteriores, poderão corroborar a associação sugerida entre a obesidade e o aumento do risco trombótico.(9)

O sexo masculino foi o mais frequente nos três grupos, e não se verificou associação estatisticamente significativa entre os grupos com e sem TVP. Várias etiologias foram associadas à TVP, no entanto, neste estudo apenas houve significância estatística para a cirrose alcoólica ($p=0,011$). A frequência relativa da cirrose alcoólica no grupo de casos foi de 35,4%, e esta estará subestimada, uma vez que alguns dos doentes com CHC e hepatite viral como indicação para transplante também tinham simultaneamente este diagnóstico. Assim, a predominância do sexo masculino poderá ser explicada pelo facto da incidência de cirrose alcoólica também ser superior nesta população.(4)

No presente estudo, a TVP teve associação significativa com a HDA por rotura de VE, a EPS, a ascite refratária e a SHR. A TVP tem sido associada com características de cirrose avançada em diversos estudos transversais, mas não é claro se está associada a piores resultados independentemente da severidade da doença hepática.(6,7) De facto, Harding, *et al.*, num artigo de revisão, referem que a deterioração clínica súbita num doente cirrótico, como o desenvolvimento de ascite resistente aos diuréticos ou de PBE, é sugestiva de desenvolvimento de TVP e esta deve ser avaliada.(20) No entanto, a partir da presente série apenas podemos concluir que há associação entre a TVP e a deterioração clínica inerente às complicações da cirrose, não nos sendo possível estabelecer uma relação de causalidade. Assim, a TVP poderá ser a causa ou a consequência destes eventos.

A associação entre a TVP e a doença hepática avançada poderá ser explicada por vários motivos: a cirrose avançada pode ser anterior à TVP, constituindo um fator de risco para a mesma; ou a TVP pode causar a progressão da doença hepática, através da obstrução do fluxo

portal, o que não exclui a primeira explicação; ou os fatores que contribuem para o desenvolvimento da TVP e da progressão da doença podem ser partilhados, não implicando que os dois estejam diretamente relacionados entre si.(7) A principal preocupação relacionada com o desenvolvimento da TVP nos doentes cirróticos é o papel que ela poderá desempenhar no agravamento da doença hepática.(7) Nery, *et al.* publicaram um estudo prospetivo onde concluíram que o desenvolvimento da TVP não está associado com o risco de progressão da doença. Em adição, apesar de verificarem que os doentes com doença mais grave apresentam maior risco de desenvolverem TVP, também concluíram que a TVP não é uma consequência direta da progressão da doença hepática por si só.(7) Neste sentido, destaca-se a necessidade de aumentar o número de estudos prospetivos, de forma a excluir a existência de causalidade.

Relativamente às intervenções prévias para o tratamento da HTP, neste trabalho foi investigado o tratamento com TIPS. Dado que não foi averiguado se a utilização de TIPS foi anterior ou posterior à TVP, este pode ter sido utilizado tanto para o tratamento das complicações da HTP, como para a recanalização da TVP ou prevenção da evolução para trombose completa. Apesar de não terem sido obtidas diferenças estatisticamente significativas para a presença de TIPS, verificaram-se diferenças clinicamente significativas entre os grupos. A utilização de TIPS foi mais frequente nos doentes com TVP (16,7% vs 6,6%, com e sem TVP, respetivamente). Foi possível confirmar um caso em que a TVP foi classificada como completa (grau IV) no exame de imagem e, cerca de seis meses depois, foi descrita como “parcial” no registo cirúrgico, tendo sido conseguida com sucesso a recanalização parcial da VP.

Por outro lado, o TIPS já foi relatado como fator de risco para o desenvolvimento da TVP.(4,21) Neste trabalho, dado o desenho do estudo, não é possível concluir sobre causalidade, e a TVP não mostrou associação estatisticamente significativa com a utilização de TIPS. São necessários mais estudos prospetivos randomizados de forma a averiguar em

que situações é que a colocação de TIPS poderá constituir a melhor opção terapêutica nos doentes cirróticos com TVP.(8)

No presente estudo, o MELD e o MELD-Na foram semelhantes entre os grupos, tal como demonstrado noutras séries.(13,15) Ao contrário dos nossos resultados, existem séries que demonstraram scores MELD superiores no grupo com TVP e com diferenças estatisticamente significativas.(1,2,9)

Na UTHPA a reperfusão do enxerto é realizada de modo sequencial, sendo que, quase exclusivamente, a reperfusão do fluxo portal é a primeira a ser realizada, seguida da arterial. Assim, a dificuldade acrescida, imposta pela reconstrução do fluxo portal que se revela mais complexa nos doentes com TVP, ocorre durante o TIQ-1 e, muito raramente, durante o TIQ-2. Deste modo, não seria expectável um TIQ-2 diferente entre os grupos, o que está de acordo com os presentes resultados. Estes também demonstraram que a maior diferença de tempos de isquemia entre os grupos se verificou no TIQ-1. Por este motivo, o TIT também foi superior no grupo de casos. Por último, o TIF foi mais longo nos doentes com TVP, o que poderá ser explicado pela dificuldade da remoção do TIPS, quando presente, e pela manipulação da trombose, procedimentos que ocorrem durante a hepatectomia. Estes resultados são comparáveis com os de estudos prévios.(13)

O consumo de CE e de PHI foi superior no grupo “Com TVP” e no consumo de plaquetas não se verificaram diferenças. No entanto, apenas a transfusão de plasma demonstrou associação com a presença de TVP, ao contrário do que foi concluído noutros estudos.(4,18) Este achado provavelmente poderá ser explicado pelo facto de, neste centro, ser seguido um protocolo no qual os doentes apenas são transfundidos com valores de hemoglobina (Hb) inferiores a 8 g/dL. Este *cut-off* foi determinado com a finalidade de diminuir o risco trombótico durante a cirurgia. O consumo de CE, plaquetas e de plasma foi avaliado durante a cirurgia, pelo que o

cut-off de transfusão de CE nesta avaliação foi sempre para uma Hb < 8 g/dL, o que poderá ter subestimado as necessidades transfusionais de eritrócitos.

Apesar de não terem sido obtidas diferenças estatisticamente significativas nas complicações cirúrgicas e na morbidade entre grupos, verificaram-se diferenças na frequência relativa das variáveis. Ao analisarmos as complicações cirúrgicas na tabela 3, verificamos que as complicações mais graves, dos graus III a V, ocorreram com maior frequência no grupo de casos. Reforçamos ainda que também a morbidade, com exceção da hemorragia intra-abdominal, foi superior no grupo “Com TVP”, destacando-se a fístula biliar (14,6% vs 6,6%). Uma justificativa possível para estas diferenças é a complexidade cirúrgica, tanto pela técnica de abordagem do trombo, como pela dificuldade na remoção do TIPS, se presente, e pelo aumento do tempo operatório.

As complicações vasculares foram mais frequentes no grupo de casos, assim como as complicações IIIb (18,8% vs 10,8%). Segundo a literatura, a maior complexidade cirúrgica para o tratamento da TVP no contexto do TH tem demonstrado nos diferentes estudos um risco aumentado de complicações como a trombose da artéria hepática, a necessidade de reoperação, a sépsis e a insuficiência renal.(4,18,19) Acrescenta-se ainda que já foram relatadas taxas de re-trombose da VP de 6,2-28,6%.(4,12,18,19) Neste trabalho, esta complicação foi identificada em três doentes (6,3%); ocorreu um óbito, o que corresponde a uma mortalidade de 33,3%. Esta condição está associada a um pior prognóstico e pode levar a uma elevada incidência de mortalidade, tendo já sido descrita uma mortalidade de 100% em algumas séries.(4,18,19) Relativamente à re-trombose da VP pós-TH, a presente série apresenta um bom resultado, quando comparado com estudos prévios.

O presente estudo demonstrou morbidade e mortalidade equiparáveis entre os grupos. No entanto, outras séries demonstraram que a TVP pode aumentar a morbi-mortalidade pós-

TH.(1,9,18) A maioria das trombozes são parciais (45,0%), resultado sobreponível com a generalidade dos trabalhos publicados.(13,15)

A taxa de re-TH foi semelhante em ambos os grupos, o que está de acordo com séries prévias.(15)

No sub-grupo de doentes com TVP, não identificada pelo exame de imagem (7/20 – 35%), os achados peri-operatórios foram de trombose parcial em todos os casos. Poderemos considerar que 35,0% destes doentes desenvolveram TVP durante o tempo de espera até à cirurgia, que foi em média de 7,6 meses; com a ressalva da possibilidade de sub-diagnóstico radiológico, inerente às limitações das técnicas de imagem. Ghabril, *et al.* verificaram que 4,9% dos doentes sem TVP no momento da entrada na lista apresentaram TVP de novo no momento do TH, após um tempo médio de espera de três meses.(1)

No presente trabalho, aos 90 dias, dos 48 casos de TVP, 42 sobreviveram e seis não sobreviveram. Dos não sobreviventes, dois (33,3%) apresentavam trombose completa, e um destes correspondeu ao doente em que foi realizada a anastomose à VGE. Aos 180 dias obteve-se informação de 41 casos, dos quais 40 sobreviveram e um não sobreviveu. O não sobrevivente apresentava TVP parcial, com cavernoma. Karvellas, *et al.* concluíram que os recetores que morreram depois do transplante tinham maior probabilidade de ter TVP completa do que os recetores que sobreviveram.(15) Dado o reduzido número de óbitos, não podemos corroborar ou excluir esta hipótese.

De referir ainda que, sabendo que a maioria das TVP nesta série são “não recentes”, e que o cavernoma se desenvolve em cerca de três a cinco semanas após a fase aguda da TVP,(20) consideramos que a sua incidência estará subestimada.

Limitações e Vantagens do trabalho

O presente trabalho tem várias limitações que devem ser justificadas. Este estudo partilha as limitações que estão relacionadas com o seu desenho observacional e retrospectivo, podendo apenas comentar associações e não causalidade. Nem todos os doentes tinham exame de imagem disponível para avaliação das características da trombose, ou registos médicos com descrições que permitissem a classificação segundo Yerdel. Esta classificação é a mais utilizada, uma vez que é considerada a mais adequada por correlacionar a extensão da trombose com a técnica cirúrgica a ser utilizada. Não foi obtida informação completa das técnicas cirúrgicas utilizadas para a abordagem do trombo. Por fim, alguns registos médicos apresentaram informação incompleta, o que pode ter influenciado, principalmente, as variáveis que implicaram um período de seguimento pós-TH, nomeadamente, as complicações cirúrgicas e a morbilidade.

Apesar destas limitações, este estudo representa uma avaliação abrangente do impacto da TVP nos doentes transplantados num centro, tendo em conta as características do recetor peri-transplante. Nesta série, foram exploradas complicações da cirrose, nomeadamente, a ascite refratária e a síndrome hepatorenal, objeto de análises em menor número de estudos, em comparação com a ascite, a PBE e a HDA por rotura de varizes gastroesofágicas. Os exames de imagem foram todos revistos pelo mesmo radiologista, contribuindo para a uniformização na avaliação das características da TVP. Os doentes foram todos transplantados pela mesma equipa cirúrgica, com procedimentos uniformizados. Este trabalho poderá ser útil para otimizar a conduta diagnóstica e terapêutica da TVP nos candidatos a TH.

5. Conclusões

O presente estudo identificou uma incidência de TVP de 19,1% nos doentes transplantados na UTHPA. A maioria dos casos correspondia a trombose parcial e a taxa de deteção intraoperatória de TVP foi de 35,0%. O IMC, a cirrose alcoólica, e as complicações da cirrose prévias ao TH mostraram associação com a presença de TVP.

Os tempos de isquemia do enxerto no grupo “Com TVP” foram mais longos, e o consumo de PHI foi superior.

A TVP poderá contribuir para o agravamento da doença hepática. Durante o tempo de espera em lista para TH, a deterioração clínica súbita num doente cirrótico deverá alertar para a possibilidade de desenvolvimento de TVP, e esta deverá ser novamente investigada. Na presença de trombose os doentes poderão beneficiar do tratamento para re-canalização da VP, com conseqüente redução da complexidade da cirurgia, tempos de isquemia do enxerto e complicações pós-operatórias.

Nesta série, a morbi-mortalidade foi estatisticamente equiparável entre os grupos “Com TVP” e “Sem TVP”, embora com aumento das complicações mais graves e morbidade específica no grupo “Com TVP”. A taxa de re-trombose da VP pós-TH é baixa quando comparada com outros estudos. A taxa de re-TH foi idêntica entre grupos.

Hoje em dia, na maioria dos centros, a TVP não é uma contraindicação ao TH. Os resultados do presente estudo, reforçam esta tendência e mostram que a UTHPA apresenta resultados equiparáveis e superiores aos disponíveis na literatura, devendo manter-se como um dos centros nacionais de referência no tratamento deste tipo de doentes.

6. Agradecimentos

À Dra. Dulce Diogo, por me ter orientado na elaboração deste trabalho, pelo apoio e compreensão. Indubitavelmente uma oportunidade de aquisição de conhecimento devido aos momentos privilegiados de partilha. Sem esquecer, o encorajamento para a realização deste trabalho, assim como o estímulo ao interesse pela área de Cirurgia Geral.

À Dra. Marisa Loureiro, pela coorientação neste projeto. Muito obrigada pelo seu profissionalismo e amabilidade. O seu apoio foi determinante na elaboração da análise estatística.

À equipa de Anestesia da UTHPA do CHUC pela enorme cooperação aquando da consulta dos seus registos, contribuindo para aumentar a reprodutibilidade deste estudo.

Ao Dr. Jorge Tomaz, Diretor do Serviço de Sangue e Medicina Transfusional, pela pronta colaboração na recolha de dados, contribuindo para o enriquecimento deste trabalho.

Ao Dr. António Pedro Pissarra, do Serviço de Imagem Médica, pela colaboração na avaliação dos exames de imagem, valorizando sobremaneira o presente estudo.

Ao Dr. Pedro Oliveira, pela ajuda na recolha de dados, pelo esclarecimento de dúvidas e pela sua atenção.

À Dra. Graça Mousinho, pela ajuda no levantamento de dados.

Ao secretariado e a toda a equipa da UTHPA.

Agradeço os denominadores comuns a todos os intervenientes, a disponibilidade e a simpatia.

Agradeço aos doentes e seus familiares.

Por fim, à minha família e amigos, pelo apoio incondicional e pela compreensão.

7. Referências Bibliográficas

1. Ghabril M, Agarwal S, Lacerda M, Chalasani N, Kwo P, Joseph Tector A. Portal vein thrombosis is a risk factor for poor early outcomes after liver transplantation: Analysis of risk factors and outcomes for portal vein thrombosis in waitlisted patients. *Transplantation*. 2016;100(1):126–33.
2. Ponziani FR, Zocco MA, Garcovich M, D'Aversa F, Roccarina D, Gasbarrini A. What we should know about portal vein thrombosis in cirrhotic patients: A changing perspective. *World J Gastroenterol*. 2012;18(36):5014–20.
3. Francoz C, Valla D, Durand F. Portal vein thrombosis, cirrhosis, and liver transplantation. *J Hepatol*. 2012;57(1):203–12.
4. Lendoire J, Raffin G, Cejas N, Duek F, Schelotto PB, Trigo P, et al. Liver transplantation in adult patients with portal vein thrombosis: Risk factors, management and outcome. *Hpb*. 2007;9(5):352–6.
5. Lai Q, Spoletini G, Pinheiro RS, Melandro F, Guglielmo N, Lerut J. From portal to splanchnic venous thrombosis: What surgeons should bear in mind. *World J Hepatol*. 2014;6(8):549–58.
6. Garcia-Pagan JC, Valla DC. Portal vein thrombosis: A predictable milestone in cirrhosis? *J Hepatol*. 2009;51(4):632–4.
7. Nery F, Chevret S, Condat B, de Raucourt E, Boudaoud L, Rautou PE, et al. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis: Results of a longitudinal study. *Hepatology*. 2015;61(2):660–7.
8. Mancuso A. Management of portal vein thrombosis in cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28(7):739–43.

9. Montenovo M, Rahnama-azar A, Reyes J, Perkins J. Clinical Impact and Risk Factors of Portal Vein Thrombosis for Patients on Wait List for Liver Transplant. 2017.
10. Primignani M, Tosetti G, La Mura V. Therapeutic and clinical aspects of portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *World J Hepatol.* 2015;7(29):2906–12.
11. Stieber AC, Zetti G, Todo S, Tzakis AG, Fung JJ, Marino I, et al. The spectrum of portal vein thrombosis in liver transplantation. *Ann Surg.* 1991;213(3):199–206.
12. Wu TH, Lin YS, Lee CF, Wu TJ, Yu MC, Chan KM, et al. Clinical analysis and strategy for liver transplantation in patients with pre-existing portal vein thrombosis. *Chang Gung Med J.* 2011;34(4):426–34.
13. Hibi T, Nishida S, Levi DM, Selvaggi G, Tekin A, Fan J, et al. When and why portal vein thrombosis matters in liver transplantation: A critical audit of 174 cases. *Ann Surg.* 2014;259(4):760–6.
14. Ayala R, Grande S, Bustelos R, Ribera C, García-Sesma A, Jimenez C, et al. Obesity is an independent risk factor for pre-transplant portal vein thrombosis in liver recipients. *BMC Gastroenterol.* 2012;12.
15. Karvellas CJ, Cardoso FS, Senzolo M, Wells M, Alghanem MG, Handou F, et al. Clinical Impact of Portal Vein Thrombosis Prior to Liver Transplantation: A Retrospective Cohort Study. *Ann Hepatol.* 2017;16(2):236–436.
16. Clavien PA, Barkun J, De Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: Five-year experience. *Ann Surg.* 2009;250(2):187–96.
17. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205–13.

18. M.A. Y, B. G, D. M, K. K, S. O, J. B, et al. Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: Risk factors, screening, management, and outcome. *Transplantation*. 2000;69(9):1873–81.
19. Dumortier J, Czyglik O, Poncet G, Blanchet MC, Boucaud C, Henry L, et al. Eversion thrombectomy for portal vein thrombosis during liver transplantation. *Am J Transplant*. 2002;2(10):934–8.
20. Harding DJ, Perera MTPR, Chen F, Olliff S, Tripathi D. Portal vein thrombosis in cirrhosis: Controversies and latest developments. *World J Gastroenterol*. 2015;21(22):6769–84.
21. Conzen KD, Pomfret EA. Liver transplant in patients with portal vein thrombosis: Medical and surgical requirements. *Liver Transplant*. 2017;23(S1):S59–63.

8. Anexos

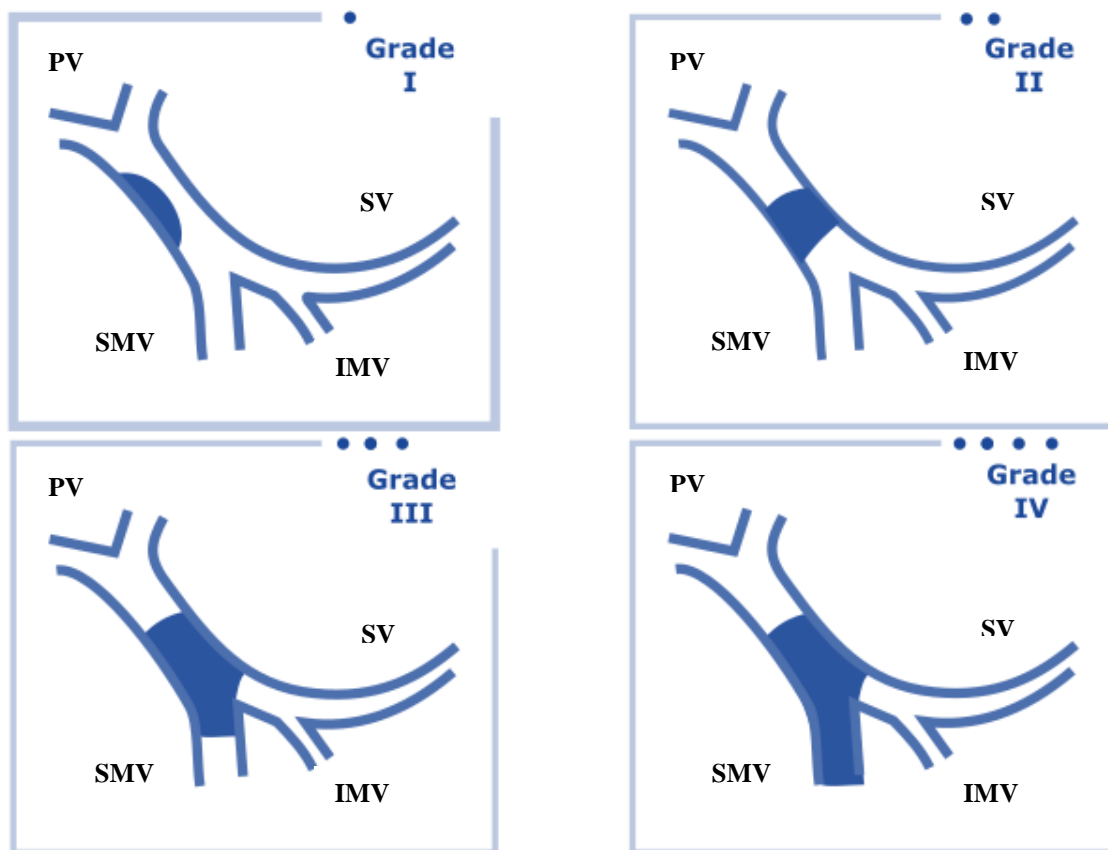
8.1. Anexo 1

Quadro1 – Complicações Cirúrgicas de acordo com a Classificação de Clavien-Dindo.(16,17)

Grau	Definição
Grau I	Qualquer desvio inesperado do decurso pós-operatório, sem necessidade de terapêutica farmacológica ou de intervenções endoscópicas, cirúrgicas ou radiológicas. No grau I estão incluídas as opções terapêuticas seguintes: fármacos como antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos e eletrólitos e os cuidados prestados pela Medicina Física e da Reabilitação. As feridas cirúrgicas drenadas no leito também são incluídas no grau I.
Grau II	Qualquer complicação que implica tratamento farmacológico com fármacos que não estão preconizados no grau I. O grau II compreende ainda as transfusões sanguíneas e a nutrição parentérica total.
Grau III	Complicações que implicam intervenção endoscópica, cirúrgica ou radiológica.
Grau IIIa	Intervenção sem anestesia geral.
Grau IIIb	Intervenção sob anestesia geral.
Grau IV	Condição ameaçadora de vida (incluindo complicações do SNC*) com necessidade de cuidados intermédios ou intensivos.
Grau IVa	Disfunção de órgão único (incluindo diálise).
Grau IVb	Disfunção multiorgânica.
Grau V	Morte do doente.
Sufixo “d”	Se o doente persiste com uma complicação no momento da alta, o sufixo "d" (<i>"disability"</i>) é adicionado ao respetivo grau de complicação. Esta designação indica a necessidade de seguimento de modo a avaliar completamente a complicação.

Quadro adaptado da classificação de Clavien-Dindo.(16,17) *hemorragia cerebral, acidente vascular cerebral isquémico, hemorragia subaracnoideia, mas excluindo os acidentes isquémicos transitórios.

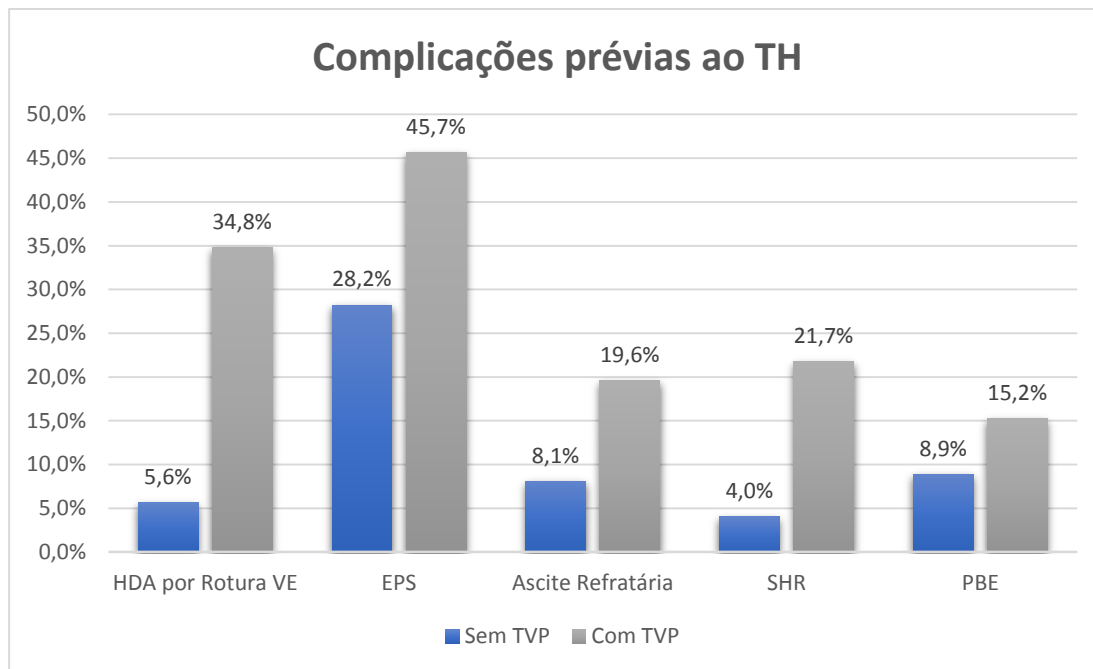
Figura 2 – Classificação da TVP segundo Yerdel.(18)



PV: portal vein. SMV: superior mesenteric vein. IMV: inferior mesenteric vein. SV: splenic vein. Grau I, trombose parcial da VP que ocupa <50% do lúmen, com ou sem extensão mínima à Veia Mesentérica Superior (VMS). Grau II: trombose da VP que ocupa $\geq 50\%$ do lúmen, com ou sem extensão mínima à VMS. Grau III: trombose completa da VP e da porção proximal da VMS, com a sua porção distal livre. Grau IV: trombose completa da VP e da porção proximal e distal da VMS. Imagem adaptada de Lai Q., et al.(5)

8.2. Anexo 2

Figura 3 – Complicações prévias ao TH. Percentagem de indivíduos com a respetiva complicação em cada grupo (Com/Sem TVP).



TH: transplante hepático. HDA: hemorragia digestiva alta. VE: varizes esofágicas. EPS: encefalopatia porto-sistémica. SHR: síndrome hepatorenal. PBE: peritonite bacteriana espontânea.

Figura 4 – Complicações cirúrgicas segundo a classificação de Clavien-Dindo. Percentagem de indivíduos com complicações do respetivo grau em cada grupo (Com/Sem TVP).

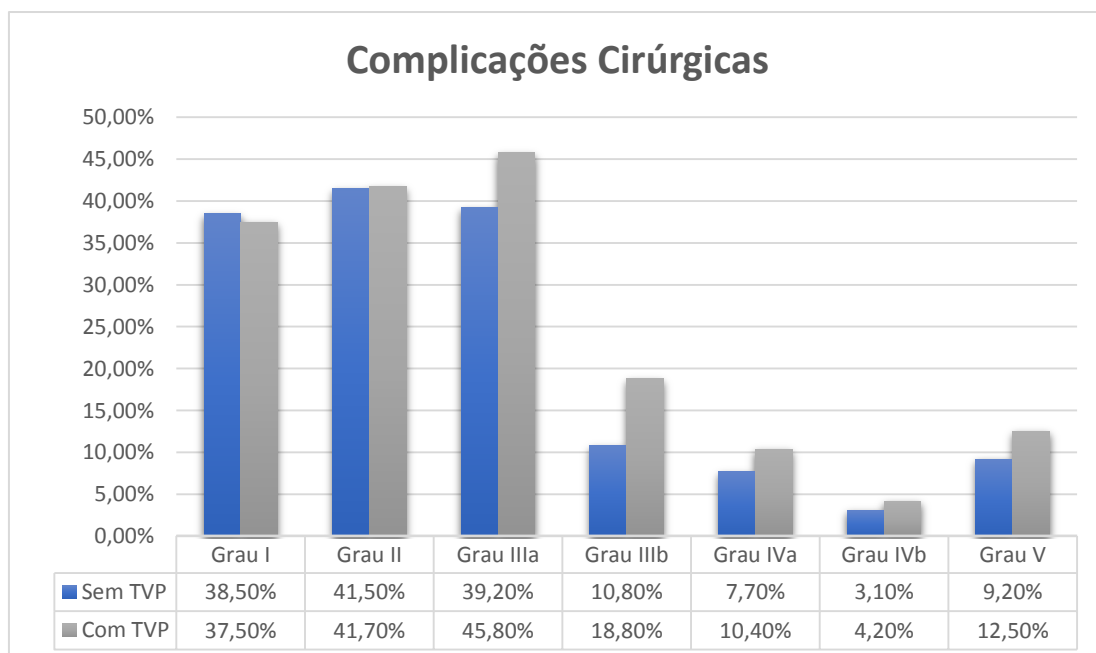
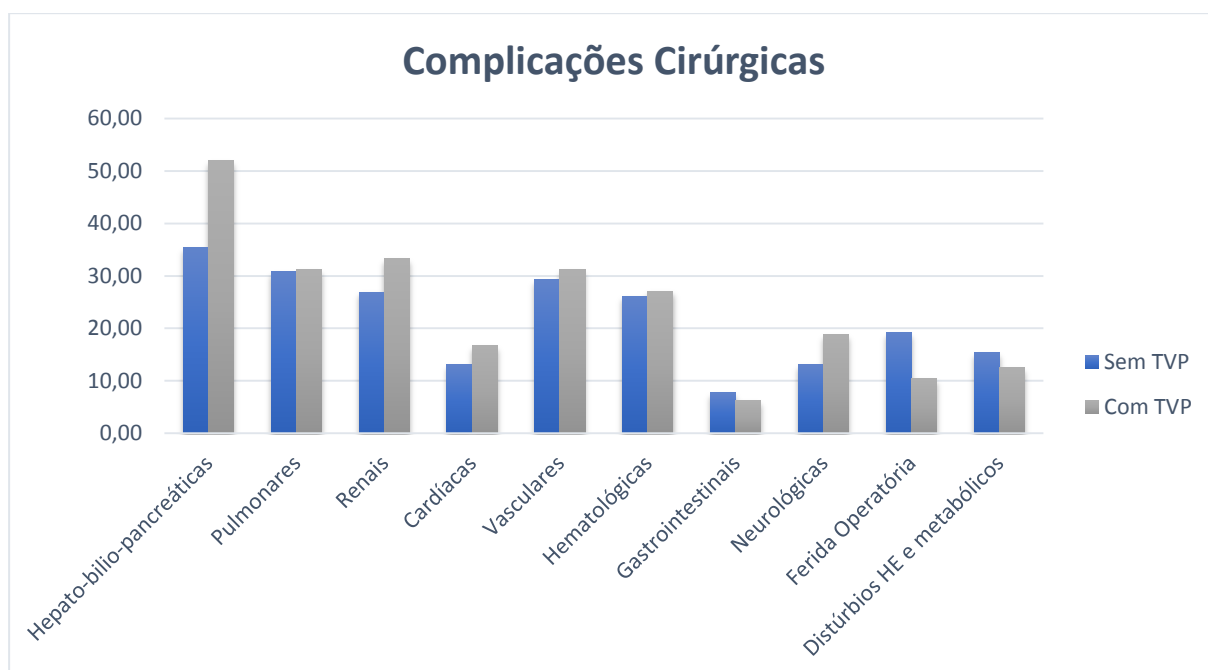
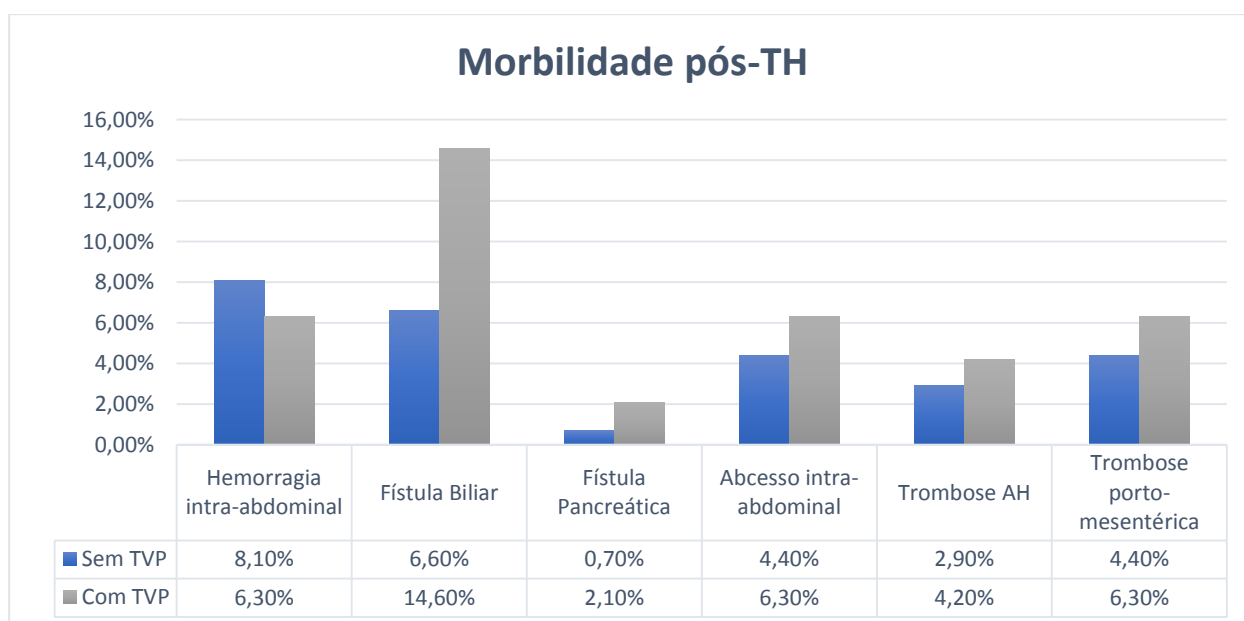


Figura 5 – Complicações cirúrgicas classificadas segundo Clavien-Dindo, discriminadas por categorias. Percentagem de indivíduos com complicações da respetiva categoria em cada grupo (Com/Sem TVP).



HE: hidroeletrólíticos.

Figura 6 – Percentagem de indivíduos com a respetiva categoria de morbilidade pós-TH em cada grupo (Com/Sem TVP).



TH: transplante hepático. AH: artéria hepática.

Quadro 2 – Complicações ocorridas a 90 dias, discriminadas por grupo.

Grupo	Complicações
Hepato-bilio-pancreáticas	Complicações da anastomose biliar; estenose das vias biliares; fístula biliar; alteração das provas de função hepática e/ou icterícia e/ou prurido e/ou febre que motivaram antibioterapia, colangiograma, CPRE ou biopsia hepática; fístula pancreática; biloma; coleção peri-hepática, com necessidade de aspiração; abscesso hepático; disfunção do enxerto por RCA; síndrome de Budd-Chiari; infecção/reinfecção do enxerto (CMV, VHB, VHC); exteriorização do dreno de Kehr, com necessidade de re-operação; litíase renal.
Pulmonares	Pneumonia; insuficiência ventilatória, com necessidade de VMNI >96 horas ou de VMI; ARDS; derrame pleural; pneumotórax; atelectasias.
Renais	Lesão renal aguda.
Cardíacas	Hipertensão arterial; insuficiência cardíaca; síndrome coronário agudo; fibrilhação auricular e outras arritmias.
Vasculares	Trombose da AH; trombose da VP; complicações das anastomoses porta e arterial; síndrome de roubo da artéria esplênica, com necessidade de embolização; aneurisma da artéria esplênica; hemorragia intra-abdominal; isquemia mesentérica; hemotórax; hipotensão com dependência de suporte aminérgico >48 horas; síndrome compartimental abdominal; úlceras por pressão.
Hematológicas	Anemia, com necessidade de suporte transfusional.
Gastrointestinais	Perfuração de víscera oca; diarreia por <i>Clostridium difficile</i> ; íleo paralítico; fístulas; hérnia inguinal encarcerada; e hérnia incisional submetidas a correção cirúrgica.
Neurológicas	Síndrome confusional, delírio, e crises convulsivas com necessidade de tratamento.
Ferida Operatória	Deiscência da sutura; abscesso da parede; celulite da parede abdominal.
Distúrbios HE e metabólicos	Hiponatremia persistente, hipercaliémia, diabetes <i>mellitus</i> pós-transplante.

CPRE: colangiopancreatografia retrógrada endoscópica. RCA: rejeição celular aguda. CMV: citomegalovírus. VHB: vírus da hepatite B. VHC: vírus da hepatite C. VMNI: ventilação mecânica não invasiva. VMI: ventilação mecânica invasiva. ARDS: *acute respiratory distress syndrome*. AH: artéria hepática. VP: veia porta. HE: hidroeletrólíticos.