

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia

Gustavo de Sousa Arantes Ferreira

**IMPACTO DA ANTICOAGULAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA EM PACIENTES COM
TROMBOSE DE VEIA PORTA SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE HEPÁTICO**

Belo Horizonte

2020

Gustavo de Sousa Arantes Ferreira

**IMPACTO DA ANTICOAGULAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA EM PACIENTES COM
TROMBOSE DE VEIA PORTA SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE HEPÁTICO**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciências aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Cirurgia e Oftalmologia.

Orientador: Prof. Dr. Agnaldo Soares Lima

Belo Horizonte

2020

F383i Ferreira, Gustavo de Sousa Arantes.
Impacto da anticoagulação pré-operatória em pacientes com trombose de veia porta submetidos ao transplante hepático [manuscrito]. / Gustavo de Sousa Arantes Ferreira. - - Belo Horizonte: 2020.
93f.: il.
Orientador (a): Agnaldo Soares Lima.
Área de concentração: Ciências Aplicadas à Cirurgia e Oftalmologia.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Transplante de Fígado. 2. Cirrose Hepática. 3. Trombose. 4. Anticoagulantes. 5. Dissertação Acadêmica. I. Lima, Agnaldo Soares. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: QV 193

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA

FOLHA DE APROVAÇÃO

**IMPACTO DA ANTICOAGULAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA EM PACIENTES COM TROMBOSE DE VEIA PORTA
SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE HEPÁTICO**

GUSTAVO DE SOUSA ARANTES FERREIRA

Dissertação de Mestrado defendida e aprovada, no dia oito de fevereiro de dois mil e vinte e um, pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA da Universidade Federal de Minas Gerais constituída pelos seguintes professores:

JÚLIO CEZAR UILI COELHO

UFPR

CRISTIANO XAVIER LIMA

UFMG

AGNALDO SOARES LIMA - Orientador

UFMG

Belo Horizonte, 08 de fevereiro de 2021.



Documento assinado eletronicamente por **Júlio Cezar Uili Coelho, Usuário Externo**, em 13/03/2021, às 14:33, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Cristiano Xavier Lima, Professor do Magistério Superior**, em 15/03/2021, às 16:46, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Aginaldo Soares Lima, Professor Magistério Superior - Voluntário**, em 23/03/2021, às 15:55, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0617192** e o código CRC **B3AB6E8F**.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E
À OFTALMOLOGIA**

Reitora: Professora Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor: Professor Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Professor Fábio Alves da Silva Júnior

Pró-Reitor de Pesquisa: Professor Mário Fernando Montenegro Campos

Diretor da Faculdade de Medicina: Professor Humberto José Alves

Vice-Diretora da Faculdade de Medicina: Professora Alamanda Kfoury Pereira

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Professor Tarcizo Afonso Nunes

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: Professora Eli Iola Gurgel
Andrade

Chefe do Departamento de Cirurgia: Professor Marco Antônio Gonçalves
Rodrigues

Chefe do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia: Professora
Helena Maria Gonçalves Becker

**Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e
à Oftalmologia:**

Professora Vivian Resende (Coordenadora)

Professor Túlio Pinho Navarro (Subcoordenador)

Professor Sebastião Cronemberger Sobrinho

Professor Marcio Bittar Nehemy

Professor Marco Antônio Percoppe

Representante Discente: Artur William Caldeira Abreu Veloso

Aos meus pais, Jorge e Francisca.

Aos pacientes com cirrose hepática, razão
de ser deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Agnaldo Soares Lima, pela orientação e por suas importantes contribuições em diversas etapas do trabalho.

Aos professores do curso de medicina da Universidade Federal do Paraná e aos preceptores das residências de Cirurgia Geral e Cirurgia do Aparelho Digestivo do Hospital de Clínicas do Paraná, por todos os valiosos ensinamentos.

À toda a equipe do serviço de transplante hepático do Instituto de Cardiologia do Distrito Federal, sem a qual este trabalho não seria possível. Um agradecimento especial à Enfermeira Carolina de Fátima Couto, pela sua incomparável dedicação no cuidado aos pacientes e auxílio na coleta dos dados. Aos colegas André Luis Conde Watanabe, Fernando Marcus Felipe Jorge e Natália de Carvalho Trevizoli, cuja parceria tornou este trabalho possível.

“What was inconceivable yesterday, and barely achievable today, often becomes routine tomorrow.”

Thomas Earl Starzl, 1981.

RESUMO

Introdução: A trombose de veia porta é a complicação trombótica mais comum em pacientes com cirrose hepática em estágio avançado, podendo prejudicar a realização do transplante hepático. O uso de medicações anticoagulantes tem sido indicado como tratamento em pacientes com trombose de veia porta que se encontram em fila de espera para o transplante com o objetivo de evitar a progressão da trombose e aumentar a probabilidade de recanalização da veia porta. **Objetivo:** Avaliar o impacto da trombose de veia porta sobre os desfechos do transplante hepático, bem como os riscos e benefícios do uso de medicamentos anticoagulantes nesse contexto. **Método:** Foi realizada a análise retrospectiva dos prontuários médicos de 425 pacientes submetidos ao transplante hepático em um hospital terciário brasileiro, sendo os pacientes divididos em 3 grupos: pacientes sem trombose de veia porta (ST), pacientes com trombose de veia porta que não utilizaram anticoagulação pré-operatória (TP) e pacientes com trombose de veia porta que utilizaram anticoagulação pré-operatória (AC). Foram analisadas as complicações pós-operatórias nos três grupos, bem como a sobrevida de pacientes e enxertos. **Resultados:** Não foram observados eventos adversos significativos relacionados ao uso de anticoagulantes na amostra estudada. Os pacientes do grupo TP apresentaram sobrevida inferior aos do grupo ST ($p=0,046$), maior ocorrência de trombose de veia porta pós-operatória (TP:14,3%, ST:1,1%) e de não funcionamento primário do enxerto (TP:6,3%, ST:1,7%). Embora os pacientes do grupo AC tenham demonstrado uma tendência de sobrevida superior aos do grupo TP, a diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,313$). **Conclusões:** Os pacientes com trombose de veia porta apresentaram piores desfechos após a realização do transplante hepático, com redução significativa da sobrevida pós-operatória. A anticoagulação pré-operatória se demonstrou uma estratégia segura no tratamento destes pacientes, sendo necessários estudos posteriores para mensurar o seu impacto sobre os resultados do transplante. **Palavras-chave:** Transplante de fígado; Cirrose hepática; Trombose; Anticoagulantes; Dissertação acadêmica.

ABSTRACT

Introduction: Portal vein thrombosis is the most common thrombotic complication in patients with end-stage liver disease, and can have a negative impact on liver transplantation. The use of anticoagulant drugs has been proposed as a treatment for patients with portal vein thrombosis who are on the liver transplantation waiting list, with a composite goal of preventing thrombus progression and aiding the recanalization of the portal vein. **Objectives:** To assess the impact of portal vein thrombosis on the outcomes of liver transplantation, and to analyze the risks and benefits associated with the use of anticoagulant drugs in the preoperative period. **Methods:** The medical records of 425 patients who underwent liver transplantation in a tertiary Brazilian hospital were retrospectively reviewed. The patients were distributed in three groups: patients with no portal vein thrombosis (ST), patients with portal vein thrombosis who did not receive anticoagulation (TP) and patients with portal vein thrombosis who received anticoagulation (AC). The analysis included postoperative complications and long-term patient and graft survival in the three groups. **Results:** No significant adverse events were associated with the use of anticoagulant drugs. Patients in the TP group had a lower postoperative survival when compared with patients in the ST group ($p=0,046$). Patients with untreated portal vein thrombosis also showed an increased risk for postoperative portal vein thrombosis (TP:14,3%, ST:1,1%) and primary nonfunction of the liver graft (TP:6,3%, ST:1,7%). While patients in the AC group showed a trend towards higher survival when compared with patients in the TP group, the difference did not reach statistical significance ($p=0,313$). **Conclusions:** Patients with untreated portal vein thrombosis had poorer outcomes after undergoing liver transplantation, with a significantly lower postoperative survival. The pre-operative use of anticoagulant drugs is a safe strategy for the treatment of portal vein thrombosis, but further studies are necessary to accurately determine their impact on liver transplant outcomes. **Keywords:** Liver transplant; Hepatic cirrhosis; Thrombosis; Anticoagulants; Academic dissertation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Classificação de Child-Turcotte-Pugh	19
Figura 1 - Fórmula para obtenção do score MELD	19
Figura 2 - Cascata da coagulação e formação do trombo	20
Figura 3 – Sistema fibrinolítico e degradação do trombo	20
Figura 4 – Alterações da coagulação na cirrose	22
Quadro 2 – Classificação da trombose de veia porta segundo Yerdel	25
Quadro 3 – Classificação da trombose de veia porta proposta por Sarin	25
Figura 5 – Fatores que contribuem para a formação da trombose de veia porta na cirrose	26
Figura 6 – Fotografia de primeira etapa da trombectomia em cirurgia de transplante hepático de paciente com trombose de veia porta	30
Figura 7 – Fotografia de anastomose entre veia porta do enxerto e veia mesentérica superior do receptor, com a interposição de enxerto vascular obtido de segmento da veia ilíaca externa do doador	31
Figura 8 – Fotografia de anastomose da veia porta do enxerto com colateral gástrica calibrosa do receptor	32
Figura 9 – Fotografia de anastomose entre veia porta do enxerto e veia renal esquerda do receptor	32
Quadro 4 – Principais medicações anticoagulantes utilizadas no tratamento da trombose de veia porta	35
Quadro 5 – Variáveis quantitativas analisadas no estudo, com as respectivas unidades	46
Gráfico 1 – Curva de sobrevida dos pacientes após o transplante - grupos ST e TP	66

Gráfico 2 – Curva de sobrevida dos enxertos hepáticos após o transplante - grupos ST e TP	67
Gráfico 3 – Curva de sobrevida dos pacientes após o transplante – grupos AC e TP	68
Gráfico 4 – Curva de sobrevida dos enxertos hepáticos após o transplante - grupos AC e TP	69
Gráfico 5 – Sobrevida dos pacientes após o transplante conforme a classificação de Yerdel	73
Gráfico 6 – Sobrevida dos enxertos hepáticos após o transplante conforme a classificação de Yerdel	74

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características gerais da amostra do estudo	48
Tabela 2 - Descrição completa da etiologia da cirrose nos participantes do estudo.	50
Tabela 3 - Descrição completa das comorbidades apresentadas pelos pacientes participantes do estudo	50
Tabela 4: Características dos pacientes que utilizaram anticoagulação, relativas à medicação utilizada e o tempo de uso	51
Tabela 5 - Características dos doadores dos enxertos transplantados nos pacientes participantes do estudo	52
Tabela 6 - Variáveis intraoperatórias e pós-operatórias precoces e tardias observadas na amostra	52
Tabela 7 - Eventos hemorrágicos observados no período intraoperatório e pós-operatório precoce do transplante hepático	55
Tabela 8 - Comparação entre as variáveis pré-operatórias qualitativas dos grupos ST e TP, avaliando características demográficas e clínicas dos pacientes	56
Tabela 9 - Comparação entre as variáveis pré-operatórias quantitativas dos grupos ST e TP, avaliando características demográficas e clínicas dos pacientes	57
Tabela 10 - Comparação entre as variáveis qualitativas relativas aos doadores, período intraoperatório e período pós-operatório precoce dos grupos ST e TP	58
Tabela 11 - Comparação entre as variáveis quantitativas relativas aos doadores, período intraoperatório e período pós-operatório precoce dos grupos ST e TP	59
Tabela 12 - Comparação entre os desfechos pós-operatórios dos grupos ST e TP	60
Tabela 13 - Comparação entre as variáveis pré-operatórias qualitativas dos grupos AC e TP, avaliando características demográficas e clínicas dos pacientes	61
Tabela 14 - Comparação entre as variáveis pré-operatórias quantitativas dos grupos AC e TP, avaliando características demográficas e clínicas dos pacientes	62

Tabela 15 - Comparação entre as variáveis qualitativas relativas aos doadores, período intraoperatório e período pós-operatório precoce dos grupos AC e TP	63
Tabela 16 - Comparação entre as variáveis quantitativas relativas aos doadores, período intraoperatório e período pós-operatório precoce dos grupos AC e TP	64
Tabela 17 - Comparação entre os desfechos pós-operatórios dos grupos AC e TP	65
Tabela 18 - Classificação de Yerdel dos pacientes com trombose de veia porta, conforme o uso ou não de anticoagulação	70
Tabela 19 - Classificação de Sarin dos pacientes com trombose de veia porta, conforme o uso ou não de anticoagulação	70
Tabela 20 - Comparação dos desfechos em pacientes com diferentes graus de trombose de veia porta conforme a classificação de Yerdel	70
Tabela 21 - Comparação entre os desfechos pós-operatórios de pacientes com diferentes graus de trombose de veia porta conforme a classificação de Yerdel	71

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

μL	Microlitro
A2AP	Alfa 2-antiplasmina
A2M	Alfa 2-macroglobulina
AC	Grupo com trombose de veia porta que recebeu anticoagulação pré-operatória
ATIII	Antitrombina III
ATP	Ativador tecidual do plasminogênio
CAAE	Certificado de apresentação de apreciação ética
CH	Concentrado de hemácias
cm	Centímetro
dl	Decilitro
DM	Diabetes mellitus
FvW	Fator de von Willebrand
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IAP-1	Inibidor da ativação do plasminogênio-1
ICDF	Instituto de Cardiologia do Distrito Federal
IFAT	Inibidor da fibrinólise ativável pela trombina
IIQ	Intervalo interquartil
IMC	Índice de massa corporal
IVFT	Inibidor da via do fator tecidual
kg	Quilograma
Ln	Logaritmo neperiano

m	Metro
MELD	Modelo para doença hepática em estágio terminal
mg	Miligrama
ml	Mililitro
PFC	Plasma fresco congelado
RNI	Relação normatizada internacional
S	Segundo
ST	Grupo sem trombose de veia porta
SUS	Sistema único de saúde
TAP	Tempo de ativação da protrombina
TP	Grupo com trombose de veia porta que não recebeu anticoagulação pré-operatória
TTPA	Tempo da tromboplastina parcial ativada
U	Unidade internacional
UTI	Unidade de terapia intensiva
VCI	Veia cava inferior
VMS	Veia mesentérica superior

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
1.1 Cirrose hepática	18
1.2 A cirrose hepática e a hemostasia	19
1.3 A trombose de veia porta	24
1.4 A trombose de veia porta e o transplante hepático	29
1.5 A anticoagulação e a trombose de veia porta	33
1.6 A anticoagulação e o transplante hepático	34
2 OBJETIVOS	40
2.1 Objetivo Geral	40
2.2 Objetivos Específicos	40
3 MATERIAIS E MÉTODOS	41
3.1 Tipo de estudo	41
3.2 População de estudo	41
3.3 Critérios de inclusão e exclusão	42
3.3.1 Critérios de inclusão	42
3.3.2 Critérios de exclusão	42
3.4 Protocolo de realização do transplante	43
3.4.1 Técnica cirúrgica	43
3.4.2 Anticoagulação pós-operatória	43
3.5 Coleta de dados	43
3.6 Análise estatística	46
4 RESULTADOS	48
4.1 Amostra estudada	48
4.1.1 Dados demográficos	48
4.1.2 Dados dos doadores	51
4.1.3 Dados intraoperatórios	52
4.1.4 Dados pós-operatórios	54
4.2 Divisão da amostra	55
4.3 Impacto da trombose de veia porta no transplante hepático	55
4.3.1 Comparação das características pré-operatórias dos grupos ST e TP	57
4.3.2 Comparação entre as variáveis relativas aos doadores, período intraoperatório e período pós-operatório precoce dos grupos ST e TP	58

4.3.3 Comparação entre os desfechos pós-operatórios dos grupos ST e TP	60
4.4 Impacto da anticoagulação no transplante hepático	61
4.4.1 Comparação das características pré-operatórias dos grupos AC e TP	62
4.4.2 Comparação entre as variáveis relativas aos doadores, período intraoperatório e período pós-operatório precoce dos grupos AC e TP.....	63
4.4.3 Comparação entre os desfechos pós-operatórios dos grupos AC e TP	65
4.5 Impacto da trombose de veia porta na sobrevida	65
4.6 Impacto da anticoagulação na sobrevida.....	67
4.7 Resultados conforme a classificação da trombose	69
4.8 Efeitos colaterais da anticoagulação.....	74
5 DISCUSSÃO	75
6 CONCLUSÃO	82
6.1 Impacto da trombose de veia porta no transplante hepático.....	82
6.2 Riscos e benefícios do uso pré-operatório de anticoagulantes	82
6.3 Características dos pacientes da amostra	82
6.4 Conclusão final.....	82
REFERÊNCIAS.....	83

INTRODUÇÃO

1.1 Cirrose hepática

A cirrose hepática é uma condição caracterizada pela fibrose difusa do fígado, com alterações estruturais e funcionais do órgão, decorrentes de processos crônicos de agressão, que podem ser de origem metabólica, infecciosa ou autoimune, dentre outras causas. A maior parte dos casos de cirrose no Brasil é consequência do uso abusivo de álcool ou da infecção crônica pelo vírus da Hepatite C (PORTUGAL *et al.*, 2015). Estima-se que mais de 300 milhões de pessoas ao redor do mundo sejam acometidos por cirrose, causando grande impacto na qualidade de vida dos pacientes afetados (BERZIGOTTI, 2017). A doença é responsável por mais de 40.000 mortes anuais nos Estados Unidos, e o gasto anual do sistema de saúde norte-americano com pacientes cirróticos é de cerca de 2,5 bilhões de dólares (BERZIGOTTI, 2017; KOCHANNEK *et al.*, 2019). Existem diferentes classificações para estratificar a gravidade e avaliar o prognóstico da cirrose hepática, sendo as mais utilizadas o escore de Child-Turcotte-Pugh (Quadro 1) e o escore do modelo para doença hepática em estágio terminal, conhecido pelo seu acrônimo em língua inglesa, MELD (Figura 1) (CHOLONGITAS *et al.*, 2005).

A fisiopatologia da cirrose é de um processo multifatorial envolvendo os hepatócitos e as células estreladas hepáticas, modulado por numerosos fatores endócrinos e parácrinos. Em resposta à agressão hepática crônica, ocorre a produção e o acúmulo de tecido fibroso extracelular no fígado, com o eventual surgimento de septos fibrosos que impedem a oxigenação adequada do parênquima, desencadeando extinção hepatocitária, remodelamento microvascular, neoangiogênese e a formação de nódulos (DIRCHWOLF, RUF, 2015). O surgimento de trombos na microvasculatura hepática agrava e acelera o processo de fibrose (BITTO *et al.*, 2018). Em decorrência da cirrose, surge uma miríade de alterações sistêmicas, que podem se manifestar na forma de encefalopatia hepática, ascite, hemorragia digestiva, sarcopenia, deficiência de vitamina D e alterações na hemostasia (PLAETH *et al.*, 2019).

Quadro 1 - Classificação de Child-Turcotte-Pugh para avaliação da doença hepática crônica.

Critério	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Bilirrubina total	<2	2-3	>3
Albumina sérica	>3,5	2,8-3,5	<2,8
RNI	<1,7	1,7-2,3	>2,3
Ascite	Nenhuma	Leve	Moderada ou grave
Encefalopatia Hepática	Nenhuma	Grau I ou II	Grau III ou IV
Classificação:		Pontuação total:	
Child A		5-6	
Child B		7-9	
Child C		10-15	

RNI: Relação normatizada internacional. Fonte: CHOLONGITAS *et al.*, 2005.

Figura 1 - Fórmula para obtenção do escore MELD.

$$\text{MELD} = 3,78 [\text{Ln bilirrubina sérica (mg/dl)}] + 11,2[\text{Ln RNI}] + 9,57[\text{Ln creatinina sérica (mg/dl)}] + 6,43.$$

RNI: Relação normatizada internacional. Fonte: CHOLONGITAS *et al.*, 2005.

1.2 A cirrose hepática e a hemostasia

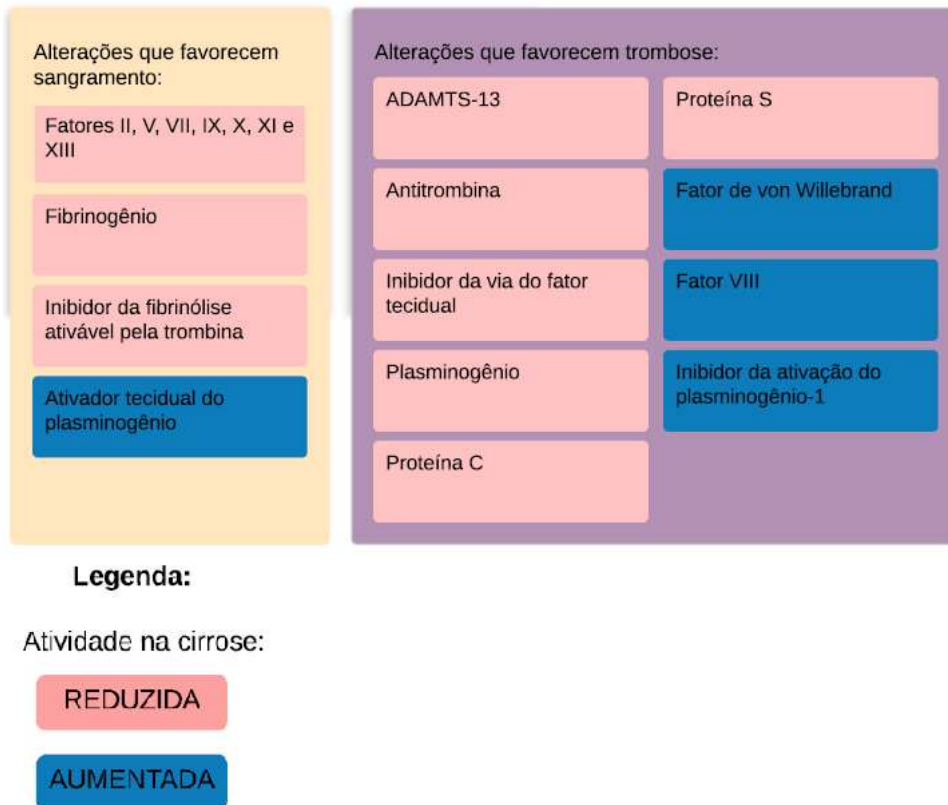
Hemostasia é o processo fisiológico envolvido na interrupção do sangramento de um vaso sanguíneo lesado. A cascata de coagulação envolve tanto fatores humorais quanto celulares (Figura 2), com componentes que favorecem a formação de coágulos, enquanto outros controlam a extensão do coágulo formado para evitar danos ao organismo (Figura 3).

O fígado possui papel essencial na hemostasia, sendo o local de produção da maioria dos fatores pró-coagulantes e anticoagulantes, além de desempenhar importante atividade na regulação dos níveis plasmáticos desses fatores, que são removidos da circulação principalmente pelo sistema reticulo-endotelial hepático (LEONARDI *et al.*, 2017).

O efeito da cirrose hepática sobre a coagulação é complexo e multifatorial, com redução tanto de fatores pró-coagulantes quanto anticoagulantes (Figura 4) (AGENO *et al.*, 2015; NORTHUP, REUTEMANN, 2018). Ocorre coagulopatia e aumento no risco de sangramento por depleção das proteínas da cascata de coagulação produzidas no fígado, tais como os fatores II, V, VII, IX, X, XI e XIII, além da redução nos níveis de fibrinogênio, alfa 2-antiplasmina e inibidor da fibrinólise ativável pela trombina. O aumento nas concentrações do ativador tecidual do plasminogênio, devido à redução na sua degradação hepática, também contribui para a coagulopatia (NORTHUP, REUTEMANN, 2018). Ao mesmo tempo, a redução de anticoagulantes endógenos produzidos pelo fígado induz a ocorrência de estado pró-coagulante, que favorece a ocorrência de trombose, com redução de metaloproteinase ADAMTS-13, proteínas C e S, antitrombina, inibidor da via do fator tecidual e plasminogênio. O aumento nas concentrações de substâncias pró-coagulantes, tais como o fator VIII, fator de von Willebrand e inibidor da ativação do plasminogênio-1, também facilita a formação de coágulos (INTAGLIATA *et al.*, 2019). A redução quantitativa na produção de fibrinogênio em pacientes com cirrose é ainda acompanhada da produção de fibrinogênio anormal, com a presença de altos níveis de ácido siálico, que tem função reduzida, fenômeno denominado disfibrinogenemia. Durante a formação do coágulo em pacientes com cirrose hepática, ocorre a produção de menor quantidade de trombina, que, no entanto, é formada mais rapidamente e sofre degradação mais lenta do que em pacientes com função hepática preservada (KREMERS *et al.*, 2017).

A plaquetopenia observada em pacientes com cirrose hepática tem forte ligação com a presença de hipertensão portal e esplenomegalia, que provocam o sequestro esplênico das plaquetas, podendo ser agravada pela redução na produção de trombopoietina ocasionada pela desnutrição ou consumo de álcool. Essa plaquetopenia, em geral, não está diretamente relacionada a maior risco de sangramento, já que o menor número de plaquetas é parcialmente compensado pelo aumento no fator de von Willebrand, responsável pela adesão plaquetária. O aumento desse fator está relacionado à redução nos mecanismos hepáticos de captação e eliminação dos fatores circulantes (TURCO *et al.*, 2019).

Figura 4 – Alterações da coagulação na cirrose.



Fonte: INTAGLIATA *et al.*, 2019. Adaptado pelo autor.

Os pacientes com cirrose hepática eram considerados como sendo “naturalmente anticoagulados”, devido às alterações apresentadas nos exames laboratoriais mais comumente utilizados para a avaliação da hemostasia (LEONARDI *et al.*, 2017). Entretanto, o risco de trombose em pacientes cirróticos tem sido reconhecido como sendo igual ou mesmo aumentado em relação a pacientes com função hepática normal (DHAR *et al.*, 2017). Um estudo controlado demonstrou maior ocorrência de trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar em pacientes com cirrose quando comparados aos controles (GULLEY *et al.*, 2008). A presença de infecção parece ser fator de grande impacto na alteração do equilíbrio ténue que existe na hemostasia dos pacientes com cirrose, estando frequentemente associada tanto a episódios de sangramento quanto ao surgimento de tromboembolismos (DHAR *et al.*, 2017; TURCO *et al.*, 2019). São fatores de risco para a ocorrência de eventos trombóticos em pacientes com cirrose a presença de valores mais elevados da relação normalizada internacional (RNI), calculada a partir do tempo de ativação da

protrombina (TAP) e a maior gravidade da doença hepática, observada pela presença de escore de Child-Turcotte-Pugh mais elevado (ZHANG *et al.*, 2016).

Exames utilizados rotineiramente para a avaliação da função hemostática de pacientes sem doença hepática, tais como o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) e o TAP, não conseguem avaliar de forma adequada a capacidade hemostática de pacientes com cirrose (LEONARDI *et al.*, 2017; TISCHENDORF *et al.*, 2016; TURCO *et al.*, 2019). A dosagem de fibrinogênio parece ser o melhor preditor do risco de sangramento nestes pacientes (TURCO *et al.*, 2019). Baixos níveis de fibrinogênio em pacientes com cirrose, imediatamente antes de serem submetidos ao transplante, constituem preditor independente do risco de eventos hemorrágicos no período pós-operatório imediato, da mesma forma que baixos valores de proteína C são preditores de fenômenos trombóticos nestes pacientes (AKAMATSU *et al.*, 2015). A tromboelastografia permite avaliar de forma mais precisa as alterações da coagulação em pacientes com cirrose, sendo particularmente útil no manejo per-operatório destes pacientes ao serem submetidos ao transplante hepático (SCHUMACHER *et al.*, 2019).

Existem diversos achados que sugerem que a presença de estados pró-trombóticos podem contribuir para a progressão da fibrose hepática. Pacientes com uma mutação pró-trombótica que aumenta a resistência da proteína C ativada na cascata de coagulação, conhecida como fator V de Leiden, possuem risco aumentado de progressão para cirrose após infecção pelo vírus da hepatite C, quando comparados a controles também infectados pelo vírus, porém sem esta mutação (DHAR *et al.*, 2017). Pacientes com cirrose hepática também apresentam maior prevalência de trombofilias hereditárias do que a população geral (MA *et al.*, 2019). A ocorrência de microtromboses em vasos intra-hepáticos pode prejudicar a perfusão do parênquima, com redução no número de hepatócitos e formação de fibrose reacional. Além dos seus efeitos na formação de coágulos na luz dos vasos sanguíneos, a trombina também exerce ação no espaço intersticial do fígado, ativando metaloproteinases presentes na matriz extracelular, estimulando a proliferação das células estreladas hepáticas e induzindo a ocorrência de fibrose (BITTO *et al.*, 2018; DHAR *et al.*, 2018).

1.3 A trombose de veia porta

A trombose de veia porta é a oclusão parcial ou completa da luz da veia porta por coágulo sanguíneo, ou menos comumente, pela invasão tumoral direta da veia por neoplasia maligna. Pode atingir o tronco da veia porta ou seus ramos principais, também podendo se estender para suas veias tributárias (veia esplênica e veia mesentérica superior). Pode ocorrer em pacientes sem doença hepática subjacente, geralmente associada à presença de trombofilias, processos inflamatórios abdominais (pancreatite ou apendicite aguda) ou manipulação cirúrgica do sistema venoso portoesplenomesentérico. Sua ocorrência é muito mais comum em pacientes com doença hepática, sendo complicação frequente em pacientes com cirrose em estágio avançado, com prevalência de 5-26% em pacientes submetidos ao transplante hepático (FRANCOZ *et al.*, 2012; SANCHEZ-OCAÑA *et al.*, 2019). É a complicação trombótica mais comum em pacientes com cirrose hepática, tendo sido relatada pela primeira vez em 1868 (FRANCOZ *et al.*, 2012). O comportamento biológico dos trombos tumorais relacionados às neoplasias primárias do fígado é bastante diverso daquele apresentado pela trombose causada por coágulos sanguíneos. A trombose de veia porta pode ser classificada conforme o seu tempo de evolução em aguda ou crônica, sendo normalmente considerada aguda no período de até 60 dias após a sua ocorrência (RAJA *et al.*, 2014). Existem relatos do desenvolvimento de circulação colateral a partir de 6 dias após a oclusão da veia porta pelo trombo, podendo ocorrer a formação de cavernoma a partir de 21 dias (RAJA *et al.*, 2014). Pode também ser dividida em oclusiva, quando ocorre a obstrução completa do fluxo sanguíneo no segmento da veia acometido, ou não oclusiva, quando a obstrução da luz da veia no segmento afetado é incompleta. A classificação mais comumente utilizada para avaliar a extensão da trombose de veia porta é a de Yerdel (Quadro 2), que leva em consideração tanto a porcentagem da luz da veia porta ocluída pelo trombo, quanto o grau de extensão do mesmo para a veia mesentérica superior (YERDEL *et al.*, 2000).

Quadro 2 – Classificação da trombose de veia porta segundo Yerdel.

Grau	Extensão
1	Trombo ocupa menos de 50% do diâmetro da veia porta, sem extensão para veia mesentérica superior (VMS)
2	Trombo ocupa mais de 50% do diâmetro da veia porta, com ou sem extensão mínima para a VMS
3	Trombose completa da veia porta e da VMS proximal
4	Trombose completa de veia porta e VMS proximal e distal

Fonte: YERDEL *et al.*, 2000.

Uma nova classificação foi proposta por Sarin, levando em conta não apenas esses dois fatores, mas também o tempo de evolução da trombose e a presença ou não de sintomas (Quadro 3) (SARIN *et al.*, 2016).

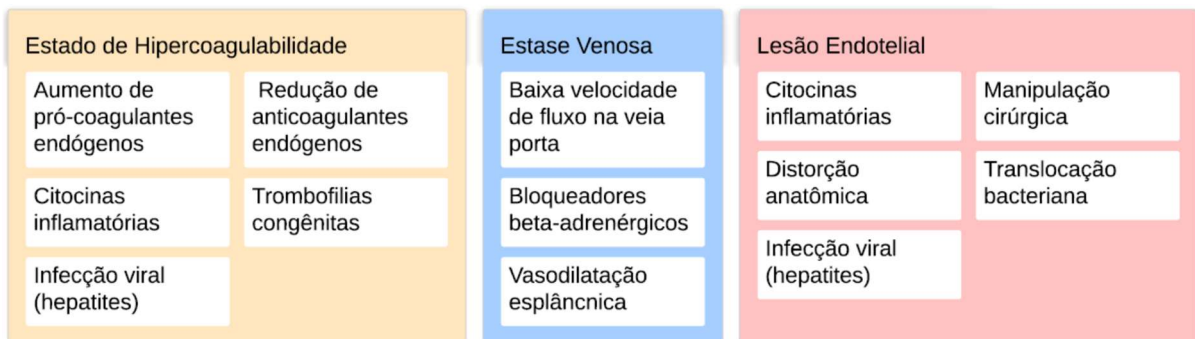
Quadro 3 – Classificação da trombose de veia porta proposta por Sarin.

Critério	Classificação	
Localização	1	Somente tronco da veia
	2a	Um ramo da veia
	2b	Dois ramos da veia
	3	Tronco e ramos
Oclusão	NO	Não oclusiva – fluxo parcial
	O	Oclusiva - sem fluxo
Duração	R	Recente
	C	Crônica
Apresentação	A	Assintomática
	S	Sintomática
Extensão	S	Veia esplênica
	M	Veia mesentérica superior
	SM	Ambas

Fonte: SARIN *et al.*, 2016.

A fisiopatologia da trombose de veia porta correlaciona-se com os elementos fundamentais para a ocorrência de trombose comumente identificados como a tríade de Virchow, composta pela presença de estado de hipercoagulabilidade, estase venosa e lesão endotelial (Figura 5).

Figura 5 – Fatores que contribuem para a formação da trombose de veia porta na cirrose.



Fonte: FRANCOZ *et al.*, 2012. Adaptado pelo autor.

O estado de hipercoagulabilidade pode estar relacionado a fatores congênitos, tais como mutações que afetam a cascata de coagulação, ou a fatores adquiridos, tais como neoplasias, doenças inflamatórias agudas ou crônicas, gestação ou terapia hormonal. Algumas doenças mieloproliferativas, particularmente aquelas decorrentes da mutação JAK2V617F, possuem forte associação com a trombose de veia porta (SHARMA *et al.*, 2016). No contexto da cirrose, o estado de hipercoagulabilidade está relacionado principalmente ao desequilíbrio entre fatores pró-coagulantes e anticoagulantes, com aumento importante na relação entre a quantidade de fator VIII e proteína C circulantes. A incidência de trombose da veia porta em cirróticos aumenta conforme a gravidade da doença hepática (MONTENOVO *et al.*, 2018). A presença de trombofilias congênitas também pode contribuir para a trombose em pacientes cirróticos, sendo o seu diagnóstico dificultado pela presença da doença hepática (SHARMA *et al.*, 2016). Outro achado que sugere a presença de um estado de hipercoagulabilidade associado à trombose de veia porta é o aumento no risco de

trombose da artéria hepática após o transplante de fígado, em pacientes que eram acometidos por trombose de veia porta no período pré-operatório (STINE *et al.*, 2016).

A estase venosa é decorrente principalmente da vasodilatação esplâncnica e das alterações estruturais hepáticas decorrentes da cirrose, com redução na velocidade do fluxo sanguíneo no interior da veia porta (QI *et al.*, 2015).

A lesão endotelial pode ser decorrente de processos inflamatórios intra-abdominais, tais como colecistite e pancreatite, manipulação cirúrgica ou trauma abdominal. Dentre os procedimentos cirúrgicos, a esplenectomia em particular está associada com maior risco de trombose da veia porta, a partir da formação de trombos na veia esplênica. Um estudo retrospectivo demonstrou 36% de trombose da veia porta em pacientes cirróticos submetidos a esplenectomia, sendo que a maioria dos casos ocorre na primeira semana após o procedimento (BYER *et al.*, 2015). Além do trauma cirúrgico e consequente liberação de citocinas inflamatórias, a esplenectomia provoca uma redução significativa no fluxo sanguíneo das veias esplênica e porta, com a estase venosa contribuindo para o aumento no risco de trombose da veia porta (GOLSE, 2017). A endotoxemia decorrente da translocação de lipopolissacarídeos bacterianos originados no intestino também pode causar lesão endotelial e aumentar a liberação de fator de von Willebrand e trombina (STINE, *et al.*, 2017). Outra causa de lesão endotelial é a distorção anatômica dos vasos do sistema porta na cirrose, que provoca o aumento das forças de cisalhamento na parede vascular, sendo estas mais intensas ao nível da junção esplenomesentérica (WEI *et al.*, 2017).

Outros fatores de risco para o desenvolvimento de trombose de veia porta em pacientes cirróticos são sexo masculino, obesidade, diabetes mellitus, albumina sérica baixa, aumento no TAP e a presença de varizes esofágicas de grosso calibre (AYALA *et al.*, 2012; CONZEN *et al.*, 2017; NERY *et al.*, 2015). Paradoxalmente, a baixa contagem de plaquetas é fator independente de risco para a ocorrência de trombose de veia porta em pacientes com cirrose, possivelmente por ser marcador de maior grau de hipertensão portal (FRANCOZ *et al.*, 2005; FRANCOZ *et al.*, 2012). A velocidade de fluxo da veia porta abaixo de 15 cm/s é outro fator de risco independente para o desenvolvimento de trombose da veia porta em pacientes com cirrose (STINE *et al.*, 2018). Dentre as diferentes etiologias da cirrose hepática, a esteato-hepatite não alcoólica parece ser a que possui maior associação com fenômenos trombóticos,

em particular com a trombose de veia porta (AGBIN *et al.*, 2019; STINE *et al.*, 2017). A infecção pelo vírus da hepatite B também parece estar relacionada à maior incidência de trombose de veia porta, possivelmente associada à inflamação decorrente da infecção viral (CAGIN *et al.*, 2019). Suspeita-se que o uso de betabloqueadores não seletivos possa aumentar o risco de trombose da veia porta, ao provocar vasodilatação esplâncnica, com redução na velocidade de fluxo da veia (STINE, NORTHUP, 2017; GIANNITRAPANI *et al.*, 2018).

Os sintomas mais comumente associados à trombose de veia porta são febre, dor abdominal, náuseas, vômitos, diarreia e perda ponderal. Entretanto, a maioria dos casos de trombose de veia porta é detectada em pacientes assintomáticos ou oligossintomáticos (ROSSLE, SCHULTHEISS, 2018). Em 54% dos pacientes com trombose de veia porta submetidos a transplante hepático, o diagnóstico foi realizado somente no momento do transplante (SANCHEZ-OCAÑA *et al.*, 2019). A presença de poucos sintomas pode estar relacionada à compensação do fluxo sanguíneo para o fígado através da artéria hepática e da formação de vasos colaterais, sendo os sintomas mais comuns em pacientes com trombose aguda da veia (ROSSLE, SCHULTHEISS, 2018).

O diagnóstico da trombose de veia porta é feito habitualmente por meio da ultrassonografia, exame de menor custo e maior disponibilidade, embora sua sensibilidade seja dependente do operador. A tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética com o uso de contraste endovenoso são exames de maior sensibilidade e especificidade, além de fornecerem informações adicionais quanto à extensão da trombose e a presença de neoplasias associadas (WU *et al.*, 2019).

A trombose de veia porta pode agravar o quadro de hipertensão portal dos pacientes com cirrose, trazendo efeitos deletérios aos mesmos. Pacientes com trombose de veia porta necessitam de tempos mais longos de tratamento endoscópico para obterem a erradicação de varizes esofágicas, sugerindo impacto significativo da trombose sobre a dinâmica da hipertensão portal (DELL'ERA *et al.*, 2014). Uma metanálise demonstrou maior mortalidade e ocorrência de ascite em pacientes cirróticos portadores de trombose de veia porta (STINE *et al.*, 2015). Outros estudos não demonstram impacto significativo da trombose de veia porta na sobrevida de

pacientes com cirrose, sugerindo que a trombose possa ser mais um marcador de gravidade da doença hepática do que propriamente uma causa para a sua deterioração (JOHN *et al.*, 2013; NERY *et al.*, 2015).

1.4 A trombose de veia porta e o transplante hepático

O transplante hepático, realizado com sucesso pela primeira vez em 1967 pelo cirurgião norte-americano Thomas Earl Starzl, é até hoje o único tratamento curativo para a cirrose hepática em estágio avançado. Atualmente são realizados dezenas de milhares de transplantes hepáticos por ano no mundo inteiro, proporcionando aumento significativo na sobrevida e qualidade de vida destes pacientes (EGHTESAD, FUNG, 2017).

Além de um possível papel na piora dos sintomas da cirrose, a trombose de veia porta apresenta impacto negativo sobre o transplante hepático, hoje visto como a melhor alternativa de tratamento para pacientes com cirrose hepática em estágio avançado (ENGLESBE *et al.*, 2010). A trombose de veia porta aumenta o grau de dificuldade técnica de realização do transplante, podendo afetar o tempo cirúrgico, necessidade de transfusão de hemoderivados e sobrevida após o procedimento (ENGLESBE *et al.*, 2010). O enxerto hepático depende do fluxo sanguíneo portal para a sua adequada perfusão e funcionamento, havendo correlação positiva entre o fluxo sanguíneo intraoperatório da veia porta e a sobrevida do enxerto e do receptor após a cirurgia (SPITZER *et al.*, 2010). Alguns estudos mostram redução na sobrevida dos pacientes e dos enxertos após o transplante de fígado, quando há a presença de trombose de veia porta pré-operatória (AGBIM *et al.*, 2019; GHABRIL *et al.*, 2016; HERNANDEZ-CONDE *et al.*, 2016; HIBI *et al.*, 2014; KARVELLAS *et al.*, 2017; MONTENOVO *et al.*, 2018; RODRIGUEZ-CASTRO *et al.*, 2012; ZANETTO *et al.*, 2018). MANZANET *et al.*, 2001 encontraram aumento da mortalidade somente naqueles pacientes em que a trombose se estende para a veia mesentérica superior, podendo chegar a 33% nestes casos. ENGLESBE *et al.*, em estudo retrospectivo não viram associação entre a presença de trombose de veia porta e mortalidade em fila de espera para o transplante, mas identificou maior mortalidade no período de 30 dias após o procedimento (ENGLESBE *et al.*, 2010). Uma metanálise demonstrou impacto negativo da presença de trombose de veia porta sobre a sobrevida em 1 ano após o

transplante, impactando este que se torna mais acentuado quando a oclusão da veia pelo trombo é completa (Qi *et al.*, 2015). Outros estudos demonstram aumento na complexidade cirúrgica e tempo operatório na presença de trombose de veia porta no momento do transplante, porém sem impacto na sobrevida (D'AMICO *et al.*, 2013; SANDRI *et al.*, 2014; WAHAB *et al.*, 2018).

Existem várias estratégias cirúrgicas para viabilizar a realização do transplante hepático em pacientes com trombose de veia porta, variando conforme a extensão e o local acometido pelo trombo. Nos estágios iniciais, a trombectomia com anastomose término-terminal entre a veia porta do enxerto e a do receptor pode ser utilizada com sucesso na maioria dos casos (Figura 6). A angioplastia com balão intraoperatória da veia porta também pode ser utilizada (MILS *et al.*, 2019).

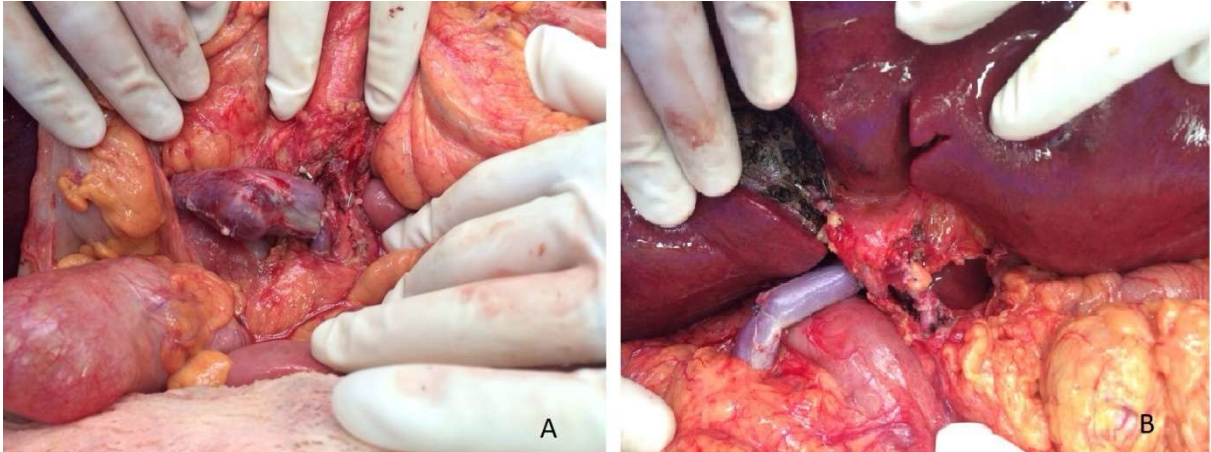


Fonte: Arquivo pessoal do autor.

Figura 6 – Fotografia de primeira etapa da trombectomia em cirurgia de transplante hepático de paciente com trombose de veia porta – eversão da parede da veia expondo o trombo.

Em estágios mais avançados, a anastomose pode ser realizada entre a veia porta do enxerto e a veia mesentérica superior do receptor, com a interposição de enxertos venosos (Figura 7). Outra opção nestes casos é a realização da anastomose

da veia porta do enxerto com uma colateral gástrica de grosso calibre do receptor, quando presente (Figura 8).

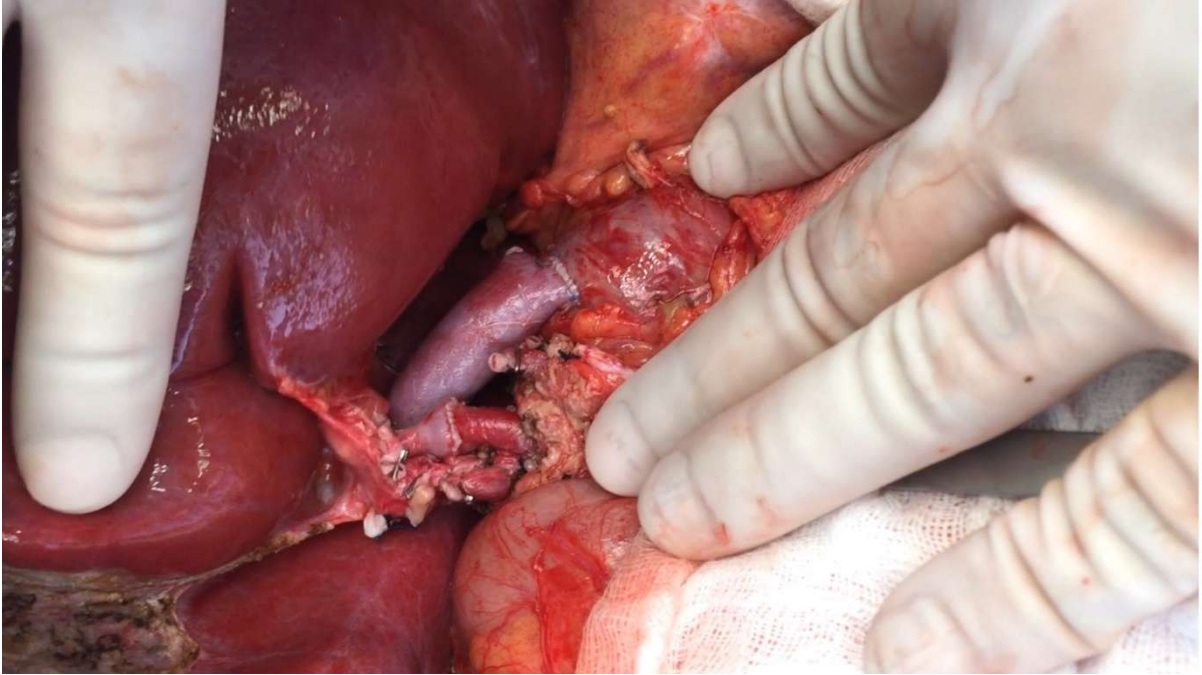


Fonte: Arquivo pessoal do autor.

Figura 7 – Fotografia de anastomose entre veia porta do enxerto e veia mesentérica superior do receptor, com a interposição de enxerto vascular obtido de segmento da veia íliaca externa do doador. Visão a partir do andar inframesocólico (A) e supramesocólico (B).

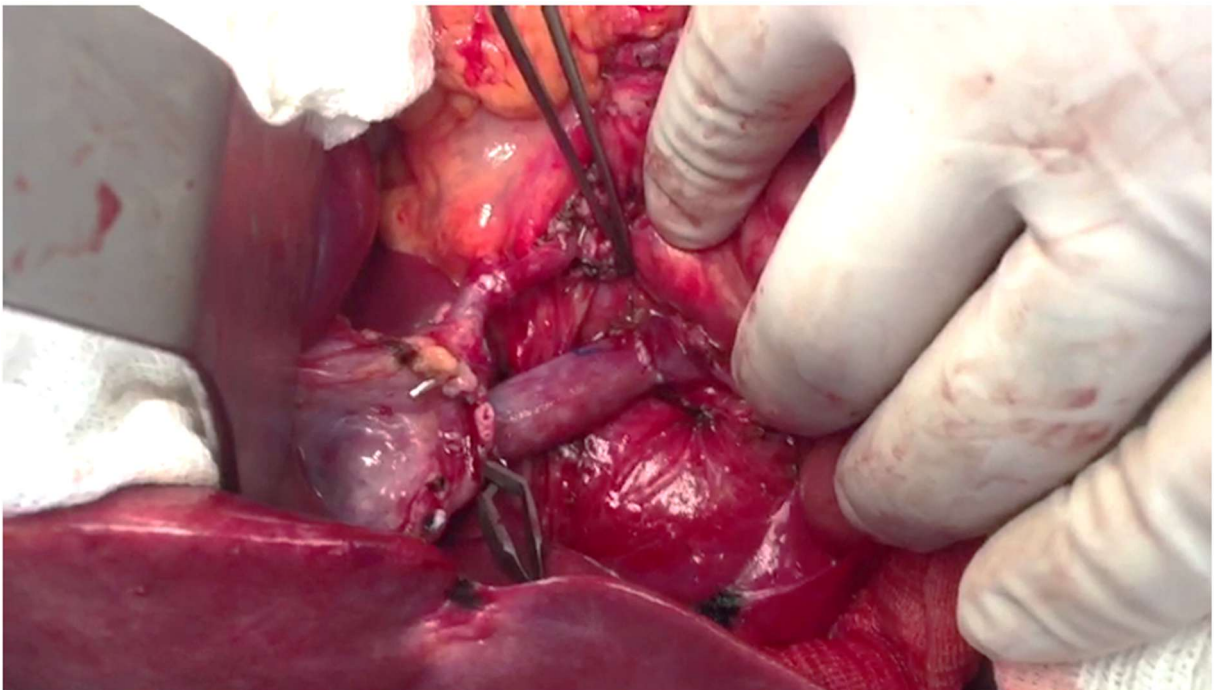
Em casos de trombose portoesplenomesentérica completa, a anastomose da veia porta do enxerto com a veia cava inferior ou veia renal esquerda do receptor pode ser utilizada (Figura 9). Outra opção nestes casos é a realização de transplante multivisceral, incluindo fígado, pâncreas e intestino delgado (FRANCOZ *et al.*, 2012; VIANNA *et al.*, 2012).

Pacientes submetidos a reconstruções não anatômicas da veia porta no transplante (utilizando a veia cava inferior ou a veia renal) apresentam maior ocorrência de complicações relacionadas à hipertensão portal no período pós-operatório precoce, embora a sua sobrevivência à longo prazo seja equivalente à dos demais pacientes transplantados hepáticos (BHANGUI, *et al.*, 2011). Apresentam também maior ocorrência de trombose da veia porta do enxerto, maior tempo de permanência em unidade de terapia intensiva e maior necessidade de hemodiálise no período pós-operatório (HIBI *et al.*, 2014).



Fonte: Arquivo pessoal do autor.

Figura 8 – Fotografia de anastomose da veia porta do enxerto com colateral gástrica calibrosa do receptor.



Fonte: Arquivo pessoal do autor.

Figura 9 – Fotografia de anastomose entre veia porta do enxerto e veia renal esquerda do receptor.

1.5 A anticoagulação e a trombose de veia porta

O tratamento mais utilizado para a trombose de veia porta é a administração de medicamentos com ação anticoagulante. Existem recomendações de sociedades médicas indicando o uso de anticoagulação em pacientes com trombose de veia porta sintomática, pacientes com trombose de veia porta se estendendo para a veia mesentérica superior e na ocorrência de trombose de veia porta aguda em pacientes sem cirrose (WU *et al.*, 2019). Em pacientes com cirrose e trombose de veia porta assintomática, sem extensão para a veia mesentérica superior, os riscos e benefícios da anticoagulação devem ser considerados individualmente em cada caso (WU *et al.*, 2019). Outra alternativa utilizada para o tratamento da trombose de veia porta é a trombectomia mecânica e trombólise através de *shunt* portossistêmico transjugular intra-hepático, que apresenta bons resultados. Entretanto, trata-se de procedimento invasivo, com necessidade de material específico e pessoal altamente treinado para a sua execução (LUCA *et al.*, 2011; RODRIGUES *et al.*, 2019).

O papel da anticoagulação na trombose de veia porta consiste não só em potencializar a ação do sistema fibrinolítico endógeno, contribuindo para a recanalização da veia trombosada, mas também em impedir a progressão do trombo e em reduzir a aderência do mesmo à parede do vaso, facilitando a realização de trombectomia, caso o paciente seja submetido a transplante (FRANCOZ *et al.*, 2005). O tratamento com anticoagulantes é recomendado em todos os pacientes com cirrose hepática e trombose de veia porta candidatos ao transplante de fígado que não possuam contraindicações (WU *et al.*, 2019). A anticoagulação de pacientes cirróticos com trombose de veia porta, utilizando enoxaparina ou warfarina, aumenta a porcentagem de recanalização da veia, sem aumento na ocorrência de complicações hemorrágicas (ARTAZA *et al.*, 2018; CERINI *et al.*, 2015; MARUYAMA *et al.*, 2012; PELLICELLI *et al.*, 2010; PETTINARI *et al.*, 2019; QI *et al.*, 2015; SCHEINER *et al.*, 2018; SENZOLO *et al.*, 2018; WERNER *et al.*, 2013). O tratamento com anticoagulantes apresenta maior taxa de recanalização da veia quando iniciado mais precocemente e em pacientes com menor gravidade da doença hepática (RODRIGUEZ-CASTRO *et al.*, 2019). Uma metanálise demonstrou redução no risco de sangramento de varizes gastrointestinais em pacientes com trombose de veia porta que receberam anticoagulação (LOFFREDO *et al.*, 2017). Pacientes que apresentaram recanalização da veia porta após a anticoagulação obtiveram aumento

na sobrevida em alguns estudos (PETTINARI *et al.*, 2019; SENZOLO *et al.*, 2018). Pacientes com cirrose e trombose de veia porta que receberam anticoagulação também apresentaram redução nos valores das transaminases, que funcionam como marcadores de lesão hepática, além do aumento nos valores de albumina, proteína sintetizada no fígado, sugerindo melhora na função hepática após iniciarem o tratamento (SCHEINER *et al.*, 2018). Um estudo com o uso profilático de enoxaparina em pacientes com cirrose hepática sem diagnóstico de trombose da veia porta, demonstrou descompensações menos frequentes da doença hepática e menor mortalidade no grupo que utilizou enoxaparina, além de alta eficácia na prevenção de trombose (VILLA *et al.*, 2012). Esses achados reforçam a possibilidade de uma ligação entre estados pró-trombóticos e a progressão da fibrose hepática, sugerindo que os benefícios da anticoagulação na cirrose podem se estender além da sua atuação na trombose de veia porta (BITTO *et al.*, 2018; VILLA *et al.*, 2012).

1.6 A anticoagulação e o transplante hepático

Por muito tempo, a trombose de veia porta foi considerada contraindicação ao transplante hepático, sendo o primeiro transplante de paciente com trombose de veia porta realizado com sucesso em 1985 (PECORA *et al.*, 2012). Ainda existem lacunas no conhecimento a respeito do uso de anticoagulação nos pacientes em fila de espera para transplante hepático. Observa-se grande heterogeneidade nos protocolos de anticoagulação com relação ao tempo, indicações, contraindicações e o tipo de fármaco utilizado. Muitos autores recomendam a manutenção da anticoagulação por pelo menos 6 meses, ou até a realização do transplante (SENZOLO *et al.*, 2018; WU *et al.*, 2019). O objetivo do uso de anticoagulantes nesse contexto seria aumentar a taxa de recanalização da veia porta, evitar a progressão da trombose, reduzir o risco cirúrgico e aumentar a sobrevida pós-operatória (FRANCOZ *et al.*, 2012; TO, GARCIA-TSAO, 2018). A avaliação da presença de varizes esofágicas em pacientes com cirrose hepática e trombose de veia porta deve ser realizada antes de iniciar o uso de anticoagulantes, com a instituição de profilaxia adequada para evitar a ocorrência de sangramento digestivo (INTAGLIATA *et al.*, 2018).

Após o transplante, existe controvérsia na literatura quanto à necessidade de manter a anticoagulação de pacientes que apresentavam trombose de veia porta

previamente ao procedimento. O retardo no funcionamento do enxerto hepático pode aumentar o risco de sangramento, complicação esta teoricamente exacerbada pelo uso de anticoagulantes (ALGARNI *et al.*, 2015). Embora no período pós-operatório do transplante hepático as complicações hemorrágicas sejam as mais comuns, as complicações trombóticas possuem consequências mais devastadoras em termos de mortalidade e perda do enxerto (ALGARNI *et al.*, 2015; BORST *et al.*, 2018). A anticoagulação no período pós-operatório de pacientes com diagnóstico de trombose de veia porta submetidos ao transplante hepático é realizada em muitos serviços, geralmente por período de 6 meses, sendo considerada segura e eficaz na prevenção de recorrência da trombose de veia porta (SANCHEZ-OCAÑA *et al.*, 2019). Em pacientes com hipercoagulabilidade persistente documentada, a manutenção da anticoagulação por toda a vida é recomendada (CONZEN *et al.*, 2017). Mesmo na ausência de anticoagulação a longo prazo, a taxa de recorrência da trombose de veia porta após o transplante é pequena, provavelmente devido à reversão da hipertensão portal e disfunção hepática que são os fatores predisponentes principais para a ocorrência da trombose (FRANCOZ *et al.*, 2012). As medicações anticoagulantes mais comumente utilizadas no tratamento de pacientes com trombose de veia porta são a enoxaparina e a warfarina, havendo ainda poucas informações sobre os denominados anticoagulantes orais de ação direta e outras substâncias menos utilizadas (Quadro 4).

Quadro 4 – Principais medicações anticoagulantes utilizadas no tratamento da trombose de veia porta.

Classe	Medicação	Administração
Heparinoides	Danaparoide	Parenteral
	Enoxaparina	Parenteral
	Fondaparinux	Parenteral
Antagonistas da vitamina K	Warfarina	Oral
Anticoagulantes de ação direta	Apixabana	Oral
	Dabigatrana	Oral
	Edoxabana	Oral
	Rivaroxabana	Oral

Fonte: Autor.

A enoxaparina é um derivado sintético da heparina, com baixo peso molecular, de administração parenteral, que se liga à antitrombina potencializando o seu efeito e provocando a inativação do fator Xa. Em estudo prospectivo de pacientes cirróticos com trombose de veia porta tratados com enoxaparina, ocorreu recanalização completa da veia em 75% dos casos, em mediana de tempo de 11 meses (AMITRANO *et al.*, 2010). Não houve aumento na ocorrência de eventos hemorrágicos em pacientes tratados com enoxaparina neste contexto (AMITRANO *et al.*, 2010; ARTAZA *et al.*, 2018; PELLICELLI *et al.*, 2010). Um estudo retrospectivo do uso de enoxaparina em cirróticos com trombose de veia porta, que excluiu pacientes com cirrose avançada ou submetidos a transplante, observou taxa de recanalização espontânea de pacientes não tratados semelhante à observada nos pacientes que utilizaram a enoxaparina, sugerindo a possibilidade de que um grande número de pacientes com trombose pouco extensa da veia porta possa apresentar recanalização espontânea da trombose, sem a necessidade de medicações (CARACCILO *et al.*, 2013). Outros autores questionam se esta alta taxa de recanalização espontânea pode corresponder na verdade a falsos positivos no diagnóstico de trombose da veia porta pela ultrassonografia (NORTHUP, DAVIS, 2018). Além disso, não foram identificados ainda fatores que permitam prever a ocorrência de recanalização espontânea da trombose, tornando difícil a seleção dos pacientes que não se beneficiariam da anticoagulação (QI *et al.*, 2018).

O danaparoide sódico, um heparinoide com efeito antitrombótico, também foi utilizado com sucesso no tratamento da trombose de veia porta em pacientes com cirrose (HAYASHI *et al.*, 2019). O fondaparinux é outro anticoagulante com mecanismo de ação semelhante ao da enoxaparina, que foi utilizado com sucesso em pacientes cirróticos com trombose aguda da veia porta, incluindo pacientes com cirrose descompensada (ZHANG *et al.*, 2017).

A warfarina é medicação de uso oral, antagonista da vitamina K, que inibe a síntese dos fatores de coagulação II, VII, IX e X. O ajuste da dose administrada normalmente envolve a coleta de exames de sangue, com a avaliação seriada dos valores de RNI apresentados pelo paciente. No contexto da cirrose, o uso da warfarina é complicado pela alteração basal do RNI relacionada à doença, tornando difícil estabelecer a dosagem ideal da medicação para cada paciente específico (DHAR *et al.*, 2017). Outra preocupação com o uso de warfarina em pacientes que se encontram

na fila de espera para o transplante é o aumento artificial do RNI com o uso da medicação, alterando o escore do MELD, que é comumente utilizado para a classificação de prioridade dos pacientes em fila (FRANCOZ *et al.*, 2012). Existem fórmulas alternativas para o cálculo do MELD utilizando somente os valores de creatinina e bilirrubina, ou com a substituição do RNI pela dosagem de fator V (FRANCOZ *et al.*, 2012). Um estudo retrospectivo de pacientes cirróticos com trombose de veia porta tratados com warfarina demonstrou 49% de recanalização completa e 70% de recanalização parcial da veia, sendo que em 60% dos pacientes com trombose completa da junção esplenomesentérica ocorreu recanalização (LAMURA *et al.*, 2018). Outro estudo retrospectivo do uso de warfarina em pacientes com cirrose e trombose de veia porta demonstrou menor progressão da trombose e maior taxa de recanalização dos pacientes tratados, quando comparados ao grupo controle (CHEN *et al.*, 2016).

Existem estudos demonstrando maior ocorrência de recanalização da veia em pacientes com trombose de veia porta tratados com heparina de baixo peso molecular ou warfarina, embora não tenham demonstrado impacto inequívoco na sobrevida dos pacientes (ARTAZA *et al.*, 2018; CHUNG *et al.*, 2014; CUI *et al.*, 2015; DELGADO *et al.*, 2012). Outro estudo prospectivo recente, utilizando as mesmas medicações, demonstrou maior sobrevida e menor ocorrência de episódios de sangramento em pacientes cirróticos com recanalização da veia porta após a anticoagulação (SENZOLO *et al.*, 2018).

Os chamados anticoagulantes orais de ação direta são medicamentos com ação inibitória direta sobre os fatores de coagulação, sendo os mais utilizados a apixabana, dabigatrana, rivaroxabana e edoxabana. Existem ainda poucas informações sobre o uso destas medicações no tratamento da trombose de veia porta. A dabigatrana possui ação inibitória direta sobre a trombina e seu uso já foi estabelecido como sendo seguro em pacientes com cirrose hepática classe A ou B na classificação de Child-Turcotte-Pugh (DHAR *et al.*, 2017). Se necessária, a reversão do efeito anticoagulante da dabigatrana pode ser realizada com a administração de idarucizumab (INTAGLIATA *et al.*, 2017). A rivaroxabana, edoxabana e apixabana são inibidores do fator Xa, cujo uso seguro em pacientes com cirrose classificada como Child A e B também já foi documentado (DHAR *et al.*, 2017; INTAGLIATA *et al.*, 2016). A apixabana e a rivaroxabana são de metabolismo predominantemente hepático,

enquanto a dabigatrana e a edoxabana são de metabolismo predominantemente renal (GALLAGHER *et al.*, 2019). A facilidade no uso dos anticoagulantes orais de ação direta está relacionada à sua administração por via oral e por não ser necessário o monitoramento da dose da medicação por exames invasivos. Em pacientes com cirrose descompensada, a redução no metabolismo hepático da rivaroxabana pode levar a níveis séricos elevados e aumento no efeito da droga, sendo recomendada a redução da dose (KUBITZA *et al.*, 2013). A eficácia e segurança dos anticoagulantes de ação direta no tratamento da trombose de veia porta em pacientes não cirróticos já foi demonstrada (NAYMAGON *et al.*, 2020). A edoxabana já foi utilizada com sucesso no tratamento da trombose de veia porta em pacientes com cirrose hepática não descompensada, com resultados comparáveis aos obtidos com o uso de warfarina (NAGAOKI *et al.*, 2018). Um estudo randomizado de pacientes cirróticos com trombose aguda de veia porta demonstrou maior taxa de recanalização e sobrevida em pacientes tratados com rivaroxabana, quando comparados a pacientes que utilizaram warfarina (HANAFY *et al.*, 2019). O uso desta classe de medicações em pacientes com cirrose tem sido progressivamente mais frequente, com indicações variadas, demonstrando eficácia e segurança igual ou superior às demais medicações anticoagulantes (DE GOTTARDI *et al.*, 2017; HUM *et al.*, 2017; PASTORI *et al.*, 2018).

Existem poucos estudos avaliando o efeito da anticoagulação pré-operatória de pacientes com trombose de veia porta sobre os resultados do transplante hepático. Um estudo retrospectivo não demonstrou impacto do uso da anticoagulação pré-operatória em sobrevida ou ocorrência de complicações no transplante hepático, embora os pacientes anticoagulados tenham apresentado maior taxa de recanalização da veia porta antes do procedimento. Quarenta por cento dos pacientes estudados foram tratados com a colocação de *shunt* portossistêmico transjugular intra-hepático, o que pode ter sido fator de confusão para a avaliação adequada do impacto do uso da anticoagulação sobre os desfechos relacionados ao transplante (RISSO *et al.*, 2014). Um estudo prospectivo utilizando heparina de baixo peso molecular e antagonistas de vitamina K em pacientes com trombose de veia porta em fila de espera para o transplante, demonstrou taxa significativamente maior de recanalização nos pacientes tratados (FRANCOZ *et al.*, 2005). A mortalidade pós-operatória dos pacientes que não apresentaram recanalização da veia porta foi significativamente maior (FRANCOZ *et al.*, 2005).

Nesse contexto, existe a necessidade de avaliar o impacto da anticoagulação de pacientes com trombose de veia porta antes da realização do transplante de fígado, permitindo a elaboração e validação de estratégias de anticoagulação para esta população, com o objetivo de obter melhores resultados no transplante hepático desses pacientes.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar o impacto da trombose de veia porta nos desfechos do transplante hepático e os riscos e benefícios do uso de anticoagulantes no período pré-operatório de pacientes portadores de trombose.

2.2 Objetivos Específicos

Avaliar as características dos pacientes com trombose de veia porta que utilizaram ou não medicação anticoagulante no período pré-transplante.

Avaliar a ocorrência de eventos adversos potencialmente relacionados à anticoagulação em pacientes com trombose de veia porta que receberam anticoagulantes antes da realização do transplante hepático.

Avaliar benefícios do uso da anticoagulação pré-operatória, por meio da comparação de três grupos de pacientes submetidos ao transplante: portadores de trombose de veia porta que não receberam anticoagulação, portadores de trombose de veia porta que receberam anticoagulação e pacientes sem trombose de veia porta.

Avaliar variáveis clínicas que possam influenciar a ocorrência dos desfechos na população estudada.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Tipo de estudo

Estudo de coorte retrospectivo, realizado por meio da análise dos prontuários médicos de pacientes submetidos a transplante hepático no Instituto de Cardiologia do Distrito Federal (ICDF), no período de janeiro de 2012 a abril de 2020. O estudo teve aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do ICDF sob o registro CAAE: 06381418.4.0000.0026.

3.2 População de estudo

O estudo foi realizado no ICDF, hospital terciário localizado na cidade de Brasília, onde são realizados transplantes de órgãos no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) desde o ano de 2009. A maior parte dos pacientes atendidos neste serviço é proveniente das regiões Centro-Oeste e Norte do Brasil.

Foram selecionados para o estudo todos os pacientes submetidos a transplante hepático nessa instituição no período de janeiro de 2012 a abril de 2020, sendo então divididos em três grupos: pacientes sem trombose de veia porta (ST), paciente com trombose de veia porta que não utilizaram anticoagulação pré-operatória (TP) e pacientes com trombose de veia porta que utilizaram anticoagulação pré-operatória (AC).

Todos os pacientes foram submetidos a transplante hepático ortotópico, com enxertos recebidos de doadores cadavéricos não aparentados, com diagnóstico de morte encefálica e alocação dos órgãos conforme a fila do Sistema Nacional de Transplantes. Todos os procedimentos foram realizados no mesmo hospital e pela mesma equipe, com financiamento do SUS.

A presença de trombose de veia porta foi pesquisada em todos os pacientes antes da listagem, por meio da realização de ultrassonografia com estudo doppler colorido dos vasos hepáticos, sendo este estudo repetido a cada período de 6 meses em que o paciente permanecia ativo em fila de espera para transplante. Nos casos em que o exame ultrassonográfico foi positivo ou inconclusivo para a presença de

trombose de veia porta, a investigação era complementada por meio de tomografia computadorizada com administração de contraste endovenoso. A partir de abril de 2016, a tomografia computadorizada com contraste passou a ser realizada antes da listagem para a avaliação dos vasos hepáticos de todos os pacientes.

O rastreamento da presença de varizes esofágicas por meio de endoscopia digestiva alta foi realizado antes da listagem em todos os casos, com profilaxia adequada para evitar sangramento digestivo sendo instituída conforme os achados da endoscopia. Conforme o calibre das varizes visualizadas na endoscopia e as características clínicas de cada paciente, foram utilizados bloqueadores beta-adrenérgicos, ligadura endoscópica das varizes ou a combinação destes dois tratamentos. Foram utilizados os mesmos critérios para a profilaxia de sangramento digestivo em todos os pacientes, independente da presença de trombose de veia porta ou do uso de anticoagulantes.

A administração de anticoagulação pré-operatória em pacientes com trombose de veia porta era decidida a critério do médico assistente de cada paciente, não havendo critérios institucionais para indicação ou contraindicação da mesma. Quando iniciada, era recomendada a manutenção da anticoagulação até a realização do transplante hepático. Nesta amostra, não havia pacientes utilizando anticoagulação por indicações diversas da trombose de veia porta.

3.3 Critérios de inclusão e exclusão

3.3.1 Critérios de inclusão

Foram considerados todos os pacientes de ambos os sexos submetidos a transplante de fígado para o tratamento de cirrose hepática na instituição, durante o período estudado.

3.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes que estavam sendo submetidos a retransplante de fígado, pacientes submetidos ao transplante para o tratamento de neoplasias neuroendócrinas ou doenças metabólicas que não preenchiam critérios diagnósticos para cirrose hepática, pacientes submetidos ao transplante para o tratamento de

insuficiência hepática fulminante e pacientes que receberam enxertos obtidos por meio de transplante hepático sequencial (transplante “em dominó”).

3.4 Protocolo de realização do transplante

3.4.1 Técnica cirúrgica

A cirurgia do implante de fígado foi realizada utilizando preferencialmente a técnica de *piggyback*, com preservação da veia cava inferior retro-hepática do receptor. As anastomoses vasculares foram realizadas com suturas contínuas utilizando fios de polipropileno e as anastomoses biliares com suturas contínuas utilizando fios de polidioxanona. A reconstrução biliar foi realizada preferencialmente por anastomose término-terminal do colédoco do enxerto com o colédoco do receptor, sem a colocação de drenos nas vias biliares. Todos os pacientes receberam antibioticoprofilaxia com ampicilina/sulbactam e cefotaxima, iniciada no momento da indução anestésica e estendida por período de 48 horas. O protocolo de imunossupressão destes pacientes consistia em uma dose de metilprednisolona infundida no período intraoperatório após a retirada do explante hepático, seguida por imunossupressão tríplice com tacrolimus, micofenolato sódico e metilprednisolona, iniciados a partir do primeiro dia pós-operatório na ausência de instabilidade hemodinâmica ou infecção, conforme avaliação da equipe médica assistente.

3.4.2 Anticoagulação pós-operatória

Todos os pacientes receberam anticoagulação profilática com heparina sódica subcutânea após o transplante, sendo os critérios utilizados pela equipe para iniciar a anticoagulação: ausência de sangramento ativo, dosagem de plaquetas acima de 20.000 plaquetas/ μ L e RNI abaixo de 2.

3.5 Coleta de dados

Todos os dados foram obtidos dos prontuários eletrônicos dos pacientes, acessados pelo autor em junho de 2020. A partir da análise dos prontuários, foram

obtidos os seguintes dados da história pregressa dos pacientes, considerando sempre os valores mais próximos da realização da cirurgia do transplante: sexo, idade na data do transplante (dividida nas seguintes faixas etárias: abaixo de 35 anos, de 35 a 49 anos, de 50 a 65 anos e acima de 65 anos), etiologia da cirrose (dividida nos seguintes grupos: alcoólica, infecções virais, esteato-hepatite não alcoólica, doenças das vias biliares e outras), presença de trombose de veia porta (visualizada no momento da cirurgia do transplante), presença de hepatocarcinoma (avaliada pelo resultado da análise histológica do explante de fígado), classificação de Child-Turcotte-Pugh pré-operatória, escore do MELD pré-operatório (dividido nos seguintes grupos: abaixo de 15, 15-18, 19-25 e acima de 25), presença de *shunts* portossistêmicos detectados em exames de imagem pré-operatórios, presença de cirurgias abdominais prévias, presença de comorbidades (sendo considerada qualquer condição de saúde que demande uso diário de medicação por parte do paciente), tabagismo (considerado como o consumo de mais de 100 cigarros ao longo da vida), índice de massa corporal (IMC) do receptor (calculado dividindo o peso pelo quadrado da altura), contagem de plaquetas (em plaquetas/ μ L) e mensuração do RNI.

Foram obtidas as seguintes informações relativas ao quadro clínico dos pacientes antes do transplante: histórico de tratamento endoscópico de varizes esofágicas e uso de medicações com efeito bloqueador beta-adrenérgico. Foram avaliados também os resultados das endoscopias digestivas altas realizadas pelos pacientes, sendo observada a presença ou não de varizes esofágicas ao exame, bem como a classificação das mesmas quanto ao calibre.

Foram avaliadas as seguintes características dos doadores dos órgãos: sexo, idade e IMC.

Foram avaliados os seguintes parâmetros relacionados à cirurgia de implante do fígado: tempo total de isquemia do enxerto hepático, em minutos, calculado pelo intervalo de tempo entre o clampeamento da aorta do doador e a reperusão portal do enxerto, tempo total de duração da cirurgia do transplante, em minutos, calculado pelo intervalo de tempo entre a incisão da pele e a confecção do curativo sobre a ferida cirúrgica, sítio da anastomose da veia porta do enxerto no receptor, presença de variações anatômicas no enxerto hepático e necessidade de ligadura da veia renal esquerda nos casos de *shunt* esplenorrenal.

Foi avaliada a realização de transfusão de hemoderivados durante a cirurgia do transplante, sendo registrada a infusão de concentrados de hemácias, plasma fresco, concentrado de plaquetas e crioprecipitado.

Foram obtidos dos prontuários médicos dos pacientes os seguintes dados relativos ao período da mesma internação do transplante: valor mais elevado de transaminase glutâmico oxalacética (TGO) em U/L nas primeiras 24 horas após o transplante, valor mais elevado do RNI nas primeiras 24 horas após o transplante, necessidade de reoperação por qualquer motivo, tempo total de internação hospitalar em dias, tempo de internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) em dias, necessidade de hemodiálise por qualquer período de tempo, ocorrência de não funcionamento primário do enxerto (definido como uma disfunção do enxerto levando a retransplante ou óbito em 7 dias, sem causa identificável) e ocorrência de eventos hemorrágicos (observados clinicamente pela equipe médica assistente ou diagnosticados por exames de imagem).

Foram avaliados, no período pós-operatório do transplante, os seguintes dados: sobrevida do enxerto, sobrevida dos pacientes transplantados e eventos trombóticos registrados no período pós-operatório (incluindo trombose da artéria hepática nos primeiros trinta dias e trombose da veia porta).

A extensão da trombose da veia porta foi avaliada pelos exames de imagem disponíveis no período pré-operatório e pelos achados cirúrgicos no momento do transplante. Nos portadores de trombose de veia porta, avaliamos: a classificação da trombose conforme Yerdel e conforme a classificação proposta por Sarin, bem como a ocorrência de recanalização da veia (diagnosticada por exames de imagem ou no momento da cirurgia do transplante).

Nos pacientes tratados com anticoagulantes, foi observada qual a medicação anticoagulante utilizada, bem como a respectiva dose e tempo de uso em dias, além da ocorrência de qualquer evento hemorrágico relatado pelo paciente ou observado pela equipe médica.

Quadro 5 – Variáveis quantitativas analisadas no estudo, com as respectivas unidades.

Período	Variável	Unidade
Pré-operatório:	Idade	Anos
	Escore de Child-Turcotte-Pugh	Pontos
	MELD	Pontos
	Índice de massa corporal (IMC)	Kg/m ²
	Plaquetas	Plaquetas/ μ L
	RNI	Unidades
	Doador:	
	Idade	Anos
	IMC	Kg/m ²
Intra-operatório:	Tempo total de isquemia	Minutos
	Tempo de duração da cirurgia	Minutos
	Hemácias	Bolsas (cerca de 300ml em cada)
	Plasma fresco congelado	Bolsas (cerca de 200ml em cada)
	Plaquetas	Bolsas (cerca de 60ml em cada)
	Crioprecipitado	Bolsas (cerca de 15ml em cada)
Pós-operatório:	Pico de TGO	U/L
	Pico de RNI	Unidades
	Tempo total de internação	Dias
	Tempo de internação em UTI	Dias
	Sobrevida do enxerto	Dias
	Sobrevida do paciente	Dias

TGO: Transaminase glutâmico oxalacética. RNI: Relação normatizada internacional. UTI: Unidade de terapia intensiva.

3.6 Análise estatística

As variáveis categóricas foram apresentadas como contagens e percentuais e as variáveis quantitativas como valores máximo e mínimo, média, mediana e desvio padrão. Os testes de Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnov foram empregados para avaliar se as variáveis contínuas apresentavam distribuição normal.

Nas comparações entre as variáveis quantitativas dos três grupos (sem trombose de veia porta, trombose de veia porta sem anticoagulação e trombose de veia porta com anticoagulação), foram utilizados o teste de amostras independentes

de Mann-Whitney e o teste de Kruskal-Wallis. O pós-teste de Tukey foi empregado para comparar e detectar diferenças significativas entre as médias dos três grupos.

Foram realizadas curvas de sobrevida de Kaplan-Meier dos pacientes utilizando variáveis preditoras de desfecho negativo (perda do enxerto e óbito).

Nas comparações entre as variáveis categóricas foram utilizados os testes qui-quadrado de Pearson e exato de Fisher.

Para os testes realizados, foi utilizado o nível de significância com $p < 0,05$.

O software *Statistical Package for the Social Sciences* (IBM SPSS Statistics, USA) versão 26 foi utilizado para realizar a análise dos dados.

4 RESULTADOS

4.1 Amostra estudada

Foram realizados 479 transplantes hepáticos no ICDF no período do estudo. Após análise dos critérios de inclusão e exclusão, a amostra do estudo foi constituída por 425 pacientes. Foram excluídos do estudo 28 pacientes submetidos a retransplante hepático, 21 pacientes que não eram portadores de cirrose hepática e 5 pacientes com hepatite fulminante.

4.1.1 Dados demográficos

A mediana da idade dos pacientes estudados foi de 54 anos (Tabela 1), com predomínio do sexo masculino (74,6%).

Tabela 1 - Características gerais da amostra do estudo, com variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes.

Variável	Frequência
Sexo	Masculino: 317 (74,6%) Feminino: 108 (25,4%)
Idade (em anos)	Mediana: 54 (IIQ: 15)
Faixa etária	Abaixo de 35 anos: 52 (12,2%) 35-49 anos: 84 (19,8%) 50-65 anos: 248 (58,4%) Acima de 65 anos: 41 (9,6%)
Etiologia da cirrose	Alcoólica: 127 (29,9%) Infecções virais: 125 (29,4%) Esteato-hepatite não alcoólica: 56 (13,2%) Doenças das vias biliares: 43 (10,1%) Outras: 74 (17,4%)
Presença de trombose de veia porta	Sim: 77 (18,1%) Não: 348 (81,9%)
Hepatocarcinoma	Sim: 140 (32,9%) Não: 285 (67,1%)
Score Child-Turcotte-Pugh	Mediana: 8 (IIQ: 3)

Variável	Frequência
Classificação Child-Turcotte-Pugh	Child A: 85 (20%) Child B: 201 (47,3%) Child C: 139 (32,7%)
Escore MELD	Mediana: 16 (IIQ: 8)
Faixa do MELD	Abaixo de 15: 174 (40,9%) 15-18: 118 (27,8%) 19-25: 114 (26,8%) Acima de 25: 19 (4,5%)
Presença de <i>shunt</i> esplenorrenal	Sim: 105 (24,7%) Não: 320 (75,3%)
Presença de cirurgias prévias	Sim: 128 (30,1%) Não: 297 (69,9%)
Presença de comorbidades	Sim: 196 (46,1%) Não: 229 (53,9%)
Tabagismo	Sim: 163 (38,4%) Não: 262 (61,6%)
IMC (em Kg/m²)	Mediana: 25,8 (IIQ: 6,1)
Plaquetas (em plaquetas/μL)	Mediana: 79.000 (IIQ: 61.000)
RNI	Mediana: 1,53 (IIQ: 0,51)
Presença e calibre de varizes esofágicas	Ausentes: 74 (17,4%) Fino calibre: 141 (33,2%) Médio calibre: 142 (33,4%) Grosso calibre: 68 (16%)
Realização de tratamento endoscópico de varizes esofágicas	Sim: 123 (28,9%) Não: 302 (71,1%)
Uso de bloqueadores beta-adrenérgicos	Sim: 236 (55,5%) Não: 189 (44,5%)

IIQ: Intervalo interquartil. IMC: Índice de massa corporal. RNI: Relação normatizada internacional.

A cirrose alcoólica foi a principal etiologia, seguida pela infecção crônica pelo vírus da hepatite C (Tabela 2). Comorbidades foram detectadas em 46,1% dos pacientes, sendo as mais frequentes o diabetes mellitus (DM) e a hipertensão arterial sistêmica (HAS) (Tabela 3). A ocorrência de tabagismo na amostra foi de 38,4%. A mediana do IMC foi de 25,8 kg/m². Hepatocarcinoma esteve presente em 32,9% dos casos.

Tabela 2 - Descrição completa da etiologia da cirrose nos participantes do estudo.

Etiologia	Frequência
Alcoólica	127 (29,9%)
Hepatite C	94 (22,2%)
Esteato-hepatite não alcoólica	56 (13,2%)
Hepatite autoimune	34 (8%)
Hepatite B	31 (7,3%)
Colangite esclerosante primária	22 (5,2%)
Criptogênica	21 (4,9%)
Colangite biliar primária	12 (2,8%)
Síndrome de Budd-Chiari	7 (1,6%)
Cirrose biliar secundária	6 (1,4%)
Deficiência de alfa-1 antitripsina	6 (1,4%)
Alterações congênitas das vias biliares	3 (0,7%)
Esquistossomose	3 (0,7%)
Hemocromatose	2 (0,5%)
Doença de Wilson	1 (0,2%)

Tabela 3 - Descrição completa das comorbidades apresentadas pelos pacientes participantes do estudo.

Comorbidades	Frequência
HAS e DM	59 (13,9%)
DM	58 (13,6%)
HAS	37 (8,7%)
Outras	27 (6,4%)
Retocolite ulcerativa	12 (2,8%)
Doença pulmonar obstrutiva crônica	3 (0,7%)

HAS: Hipertensão arterial sistêmica. DM: Diabetes mellitus.

Com relação à gravidade da hepatopatia, a maioria dos pacientes era da classe B de Child-Turcotte-Pugh e a mediana do MELD de 16. A presença de *shunt* esplenorrenal foi vista em 24,7% dos pacientes. Algum procedimento cirúrgico abdominal já havia sido realizado em 30,1% dos casos. A mediana da contagem pré-operatória de plaquetas foi de 79.000 plaquetas/ μ L e a mediana da mensuração do RNI foi de 1,53. Varizes esofágicas estavam presentes em 82,6% dos pacientes, sendo na maioria dos casos de fino e médio calibre. 123 pacientes (28,9%) já haviam realizado tratamento endoscópico para as varizes e 55,5% utilizaram em algum momento bloqueadores beta-adrenérgicos.

Quinze pacientes (3,5% da amostra, 19,4% dos pacientes com trombose de veia porta) entre os 77 pacientes (18,1%) com trombose de veia porta receberam anticoagulação.

Dentro do grupo com trombose de veia porta que utilizou anticoagulação, 7 pacientes (46,67%) utilizaram dabigatrana, 5 (33,33%) utilizaram warfarina e 3 (20%) utilizaram rivaroxabana. A mediana do tempo de uso foi de 133 dias (Tabela 4).

Tabela 4: Características dos pacientes que utilizaram anticoagulação, relativas à medicação utilizada e ao tempo de uso.

Medicação utilizada	Tempo de uso (em dias)
Dabigatrana: 7 (46,67%)	Mediana: 133
Warfarina: 5 (33,33%)	IIQ: 113
Rivaroxabana: 3 (20%)	

IIQ: Intervalo interquartil.

4.1.2 Dados dos doadores

Com relação aos doadores de órgãos, houve predomínio do sexo masculino (69,2%) e as medianas de idade e IMC foram de 30 anos e 24,4 kg/m², respectivamente (Tabela 5).

Tabela 5 - Características dos doadores dos enxertos transplantados nos pacientes participantes do estudo.

Variável	Frequência
Sexo	Masculino: 294 (69,2%) Feminino: 131 (30,8%)
Idade (em anos)	Mediana: 30 (IIQ: 24,5)
IMC (kg/m²)	Mediana: 24,4 (IIQ: 3,6)

IIQ: Intervalo interquartil. IMC: Índice de massa corporal.

4.1.3 Dados intraoperatórios

Com relação à cirurgia do transplante hepático, a mediana do tempo de isquemia total do enxerto foi de 452 minutos (Tabela 6), sendo a mediana do tempo de duração total da cirurgia de 379,5 minutos. Em alguns dos pacientes com *shunts* esplenorrenais significativos, a ligadura da veia renal esquerda foi realizada, tendo por objetivo melhorar o fluxo sanguíneo na veia porta. Esse procedimento de ligadura da veia renal esquerda foi executado em 10,6% dos pacientes. Em 21,6% dos casos, o enxerto hepático apresentava a presença de alguma variação anatômica, sendo as alterações arteriais as mais comuns. A anastomose da veia porta do enxerto hepático foi realizada com a veia porta do receptor na maioria dos casos (96,3%). Com relação às necessidades de transfusão de hemocomponentes, que podem indicar de forma indireta a ocorrência de sangramento intraoperatório aumentado, a mediana dos concentrados de hemácias transfundidos foi de 0 unidades, com um intervalo interquartil (IIQ) de 2 unidades. As medianas de transfusão de plasma fresco, plaquetas e crioprecipitado foram de 0 unidades, com um IIQ de 0 unidades.

Tabela 6 - Variáveis intraoperatórias, relativas à técnica cirúrgica e uso de hemoderivados, e pós-operatórias precoces e tardias observadas na amostra.

Variável	Frequência
Tempo de isquemia total do enxerto (minutos)	Mediana: 452 (IIQ: 184,5)

Variável	Frequência
Duração total da cirurgia (minutos)	Mediana: 379,5 (IIQ: 81,3)
Ligadura de veia renal esquerda	Sim: 45 (10,6%) Não: 380 (89,4%)
Presença de variação anatômica no enxerto	Sim: 92 (21,6%) Não: 333 (78,4%)
Local da anastomose da veia porta do enxerto	Veia porta: 409 (96,3%) Veia gástrica: 5 (1,2%) Veia renal: 6 (1,4%) VMS: 4 (0,9%) Veia cava: 1 (0,2%)
Transfusão de concentrados de hemácias (em número de bolsas)	Mediana: 0 (IIQ 2)
Transfusão de plasma fresco congelado (em número de bolsas)	Mediana: 0 (IIQ 0)
Transfusão de concentrados de plaquetas (em número de bolsas)	Mediana: 0 (IIQ_0)
Transfusão de concentrados de crioprecipitado (em número de bolsas)	Mediana: 0 (IIQ 0)
Valor mais elevado de TGO nas primeiras 24 horas (em U/L)	Mediana: 1617 (IIQ: 1739)
Valor mais elevado de RNI nas primeiras 24 horas	Mediana: 2,5 (IIQ: 1,32)
Não funcionamento primário do enxerto	Sim: 10 (2,4%) Não: 415 (97,6%)
Tempo de internação em UTI (em dias)	Mediana: 3 (IIQ: 2)
Tempo de internação hospitalar (em dias)	Mediana: 10 (IIQ: 8)
Realização de hemodiálise na mesma internação	Sim: 114 (26,8%) Não: 311 (73,2%)
Reabordagem cirúrgica na mesma internação	Sim: 39 (9,2%) Não: 386 (90,8%)
Trombose de artéria hepática em até 30 dias	Sim: 10 (2,4%) Não: 415 (97,6%)
Trombose de veia porta no pós-operatório	Sim: 13 (3,1%) Não: 412 (96,9%)
Sangramento pós-operatório	Não: 401 (94,4%) Sim: 24 (5,6%)

Variável	Frequência
Óbito em até 30 dias após o transplante	Sim: 23 (5,4%)
	Não: 402 (94,6%)
Perda do enxerto	Sim: 85 (20%)
	Não: 340 (80%)
Óbito após o transplante	Sim: 76 (17,9%)
	Não: 349 (82,1%)

IIQ: Intervalo interquartil. TGO: Transaminase glutâmico oxalacética. RNI: Relação normatizada internacional. UTI: Unidade de terapia intensiva.

4.1.4 Dados pós-operatórios

No período pós-operatório, a mediana do valor mais elevado de TGO nas primeiras 24 horas foi de 1617U/L e a mediana do valor mais elevado de RNI nas primeiras 24 horas foi de 2,5. Ocorreu não funcionamento primário do enxerto em 10 (2,4%) casos. A mediana do tempo de internação em UTI foi de 3 dias, com a mediana do tempo total de internação hospitalar de 10 dias. 26,8% dos pacientes realizaram hemodiálise na mesma internação da cirurgia do transplante e 9,2% foram submetidos a reabordagem cirúrgica na mesma internação.

A trombose de artéria hepática nos primeiros 30 dias foi observada em 2,4% dos pacientes e a trombose pós-operatória de veia porta em 13 casos (3,1%). Foram observados 23 (5,4%) óbitos por todas as causas nos primeiros 30 dias após o transplante. No acompanhamento a longo prazo, houve perda do enxerto em 20% dos casos e 76 (17,9%) pacientes foram a óbito por causas variadas no tempo de acompanhamento.

Eventos hemorrágicos foram observados em 5,6% dos casos, havendo necessidade de reabordagem cirúrgica, por este motivo, em 1,6% dos pacientes (Tabela 7). Foram considerados como apresentando sangramento intraoperatório todos os pacientes em que, na avaliação subjetiva do cirurgião, ocorreu sangramento acima do esperado durante o ato operatório do transplante hepático.

Tabela 7 - Eventos hemorrágicos observados no período intraoperatório e pós-operatório precoce (até 7 dias) do transplante hepático.

Evento hemorrágico	Frequência	
Reabordagem por sangramento	7	(1,6%)
Sangramento intraoperatório	5	(1,2%)
Sangramento em cateter	4	(0,9%)
Hematoma hepático	3	(0,7%)
Hematoma ou sangramento de ferida operatória	3	(0,7%)
Hemotórax	2	(0,5%)

Os testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk foram realizados em todas as variáveis quantitativas, sendo observado que nenhuma delas apresenta uma distribuição normal.

4.2 Divisão da amostra

A partir dos dados observados anteriormente, dividimos a amostra em três grupos: pacientes sem trombose de veia porta (ST), pacientes com trombose de veia porta que não utilizaram anticoagulação (TP) e pacientes com trombose de veia porta que utilizaram anticoagulação (AC). Realizamos, então, a análise comparativa das variáveis entre os três grupos.

4.3 Impacto da trombose de veia porta no transplante hepático

Para avaliar o impacto da trombose de veia porta sobre os desfechos do transplante, realizamos a comparação entre os grupos ST e TP. Inicialmente comparamos as características basais dos dois grupos, para identificar possíveis fatores de confusão que pudessem influenciar os desfechos estudados (Tabela 8 e Tabela 9).

Tabela 8 - Comparação entre as variáveis pré-operatórias qualitativas dos grupos ST e TP, avaliando características demográficas e clínicas dos pacientes.

Variáveis	ST	TP	Pearson (valor p)
Sexo	Masculino: 258 (74,4%) Feminino: 89 (25,6%)	Masculino: 47 (74,6%) Feminino: 16 (25,4%)	0,002 (0,966)
Etiologia*	A: 102 (29,4%) V: 101 (29,1%) E: 45 (13%) B: 40 (11,5%) O: 59 (17%)	A: 15 (23,8%) V: 21 (33,3%) E: 10 (15,9%) B: 3 (4,8%) O: 14 (22,2%)	4,381 (0,357)
Faixa etária	Abaixo de 35 anos: 42 (12,1%) 35-49 anos: 69 (19,9%) 50-65 anos: 203 (58,5%) Acima de 65 anos: 33 (9,5%)	Abaixo de 35 anos: 8 (12,7%) 35-49 anos: 13 (20,6%) 50-65 anos: 36 (57,1%) Acima de 65 anos: 6 (9,5%)	0,047 (0,997)
Hepatocarcinoma	Sim: 115 (33,1%) Não: 232 (66,9%)	Sim: 24 (38,1%) Não: 39 (61,9%)	0,584 (0,445)
Classe Child	Child A: 70 (20,2%) Child B: 166 (47,8%) Child C: 111 (32%)	Child A: 14 (22,2%) Child B: 27 (42,9%) Child C: 22 (34,9%)	0,532 (0,767)
Faixa do MELD	Até 18: 230 (66,3%) Acima de 18: 117 (33,7%)	Até 18: 51 (81%) Acima de 18: 12 (19%)	5,321 (0,021)
Presença de shunt esplenorrenal	Sim: 65 (18,7%) Não: 282 (81,3%)	Sim: 31 (49,2%) Não: 32 (50,8%)	27,614 (0,0001)
Presença de cirurgias prévias	Sim: 103 (29,7%) Não: 244 (70,3%)	Sim: 21 (33,3%) Não: 42 (66,7%)	0,337 (0,562)
Presença de comorbidades	Sim: 164 (47,3%) Não: 183 (52,7%)	Sim: 25 (39,7%) Não: 38 (60,3%)	1,233 (0,267)
Tabagismo	Sim: 132 (38%) Não: 215 (62%)	Sim: 25 (39,7%) Não: 38 (60,3%)	0,061 (0,805)

Variáveis	ST	TP	Pearson (valor p)
Varizes esofágicas**	A: 64 (18,4%) FC: 112 (32,3%) MC: 125 (36%) GC: 46 (13,3%)	A: 8 (12,7%) FC: 21 (33,3%) MC: 14 (22,2%) GC: 20 (31,7%)	15,34 (0,002)
Tratamento endoscópico para varizes de esôfago	Sim: 97 (28%) Não: 250 (72%)	Sim: 22 (34,9%) Não: 41 (65,1%)	1,256(0,262)
Uso de beta-bloqueador	Sim: 183 (52,7%) Não: 164 (47,3%)	Sim: 41 (65,1%) Não: 22 (34,9%)	3,277(0,07)

*Etiologia: A: álcool; V: virais; E: esteato-hepatite não alcoólica; B: doenças biliares; O: outras.

**Varizes esofágicas: A: ausentes; FC: fino calibre; MC: médio calibre; GC: grosso calibre.

Tabela 9 - Comparação entre as variáveis pré-operatórias quantitativas dos grupos ST e TP, avaliando características demográficas e clínicas dos pacientes. (medianas e intervalo interquartil).

Variável	ST	TP	Valor p
Idade (anos)	54 (IIQ: 15)	53 (IIQ: 14)	0,959
Escore Child	8 (IIQ: 3)	8 (IIQ: 3)	0,902
MELD	16 (IIQ: 8)	16 (IIQ: 5)	0,396
IMC (kg/m²)	25,7 (IIQ: 6,2)	26,4 (IIQ: 6,6)	0,253
Contagem de plaquetas (μL)	80.000 (IIQ: 64.000)	73.000 (IIQ: 53.000)	0,107
RNI	1,5 (IIQ: 0,55)	1,55 (IIQ: 0,38)	0,972

IIQ: Intervalo interquartil. IMC: Índice de massa corporal. RNI: Razão normalizada internacional.

4.3.1 Comparação das características pré-operatórias dos grupos ST e TP

Não houve diferença significativa na distribuição das seguintes variáveis dentre estes dois grupos: sexo, idade, etiologia da cirrose, presença de hepatocarcinoma, escore ou classe de Child-Turcotte-Pugh, IMC, presença de cirurgias prévias, presença de comorbidades, tabagismo, realização de tratamento endoscópico para varizes esofágicas, uso de bloqueadores beta-adrenérgicos, contagem de plaquetas

e valores de RNI no período pré-operatório. A presença de *shunt* esplenorrenal foi mais comum nos pacientes do grupo TP ($p=0,0001$), bem como a presença de varizes esofágicas de grosso calibre ($p=0,002$). Houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,021$) na porcentagem dos pacientes do grupo TP que apresentavam valor do MELD abaixo de 18, em comparação ao grupo ST (81% e 66,3%, respectivamente). No entanto, a diferença entre a distribuição total da variável MELD entre os dois grupos não foi estatisticamente significativa ($p=0,396$).

4.3.2 Comparação entre as variáveis relativas aos doadores, período intraoperatório e período pós-operatório precoce dos grupos ST e TP

Realizamos a análise comparativa das variáveis relativas aos doadores e ao período de internação do transplante hepático, nos dois grupos (Tabela 10 e Tabela 11).

Tabela 10 - Comparação entre as variáveis qualitativas relativas aos doadores, período intraoperatório e período pós-operatório precoce do grupos ST e TP.

Variável	ST	TP	Pearson (valor p)
Sexo doador	Masculino: 245 (70,6%)	Masculino: 40 (63,5%)	1,273 (0,259)
	Feminino: 102 (29,4%)	Feminino: 23 (36,5%)	
Ligadura de veia renal esquerda	Sim: 28 (8,1%)	Sim: 16 (25,4%)	16,711 (0,0001)
	Não: 319 (91,9%)	Não: 47 (74,6%)	
Local da anastomose portal*	P: 346 (99,7%)	P: 53 (84,1%)	50,82 (0,0001)
	G: 0	G: 3 (4,8%)	
	R: 0	R: 3 (4,8%)	
	VMS: 1 (0,3%)	VMS: 3 (4,8%)	
	VCI: 0	VCI: 1 (1,6%)	
Realização de hemodiálise	Sim: 87 (25,1%)	Sim: 23 (36,5%)	3,552 (0,059)
	Não: 260 (74,9%)	Não: 40 (63,5%)	
Necessidade de reoperação	Sim: 29 (8,4%)	Sim: 9 (14,3%)	2,228 (0,135)
	Não: 318 (91,6%)	Não: 54 (85,7%)	
Não funcionamento primário do enxerto	Sim: 6 (1,7%)	Sim: 4 (6,3%)	4,783 (0,029)
	Não: 341 (98,3%)	Não: 59 (93,7%)	
Presença de variações anatómicas	Sim: 71 (20,5%)	Sim: 18 (28,6%)	2,064 (0,151)
	Não: 276 (79,5%)	Não: 45 (71,4%)	

Variável	ST	TP	Pearson (valor p)
Ocorrência de complicações hemorrágicas	Sim: 18 (5,2%) Não: 329 (94,8%)	Sim: 6 (9,5%) Não: 57 (90,5%)	<u>1,819</u> (0, <u>177</u>)

*Local da anastomose portal: P: veia porta; G: colateral gástrica; R: veia renal; VMS: veia mesentérica superior; VCI: veia cava inferior.

Tabela **11** - Comparação entre as variáveis quantitativas relativas aos doadores, período intraoperatório e período pós-operatório precoce dos grupos ST e TP (medianas e intervalo interquartil).

Variável	ST	TP	Valor p
Idade do doador (anos)	29 (IIQ: 24)	37 (IIQ: 26)	0,014
IMC do doador (kg/m ²)	24,4 (IIQ: 3,6)	24,8 (IIQ: 4,13)	0, <u>945</u>
Tempo de isquemia (minutos)	446 (IIQ: 181)	489 (IIQ: 178)	0,011
Duração da cirurgia (minutos)	373,5(IIQ: 82)	412 (IIQ: 112,3)	0,0001
Transfusão de CH*	0 (IIQ: 1)	0 (IIQ: 2)	0, <u>767</u>
Transfusão de PFC**	0 (IIQ: 0)	0 (IIQ: 0)	0,044
Transfusão de crioprecipitado	0 (IIQ: 0)	0 (IIQ: 0)	0,0001
Transfusão de plaquetas	0 (IIQ: 0)	0 (IIQ: 0)	0,048
Pico de TGO (U/L)	1547 (IIQ: 1692)	2075 (IIQ: 1896,25)	0,018
Pico de RNI	2,45 (IIQ: 1,33)	2,86 (IIQ: 1,19)	0,026
Tempo de UTI (dias)	3 (IIQ: 2)	3 (IIQ: 3)	<u>0,109</u>
Tempo de internação (dias)	10 (IIQ: 8)	12 (IIQ: 11,25)	<u>0,277</u>

* CH: concentrado de hemácias. ** PFC: plasma fresco congelado. IIQ: Intervalo interquartil. IMC: Índice de massa corporal. TGO: Transaminase glutâmico oxalacética. RNI: Razão normatizada internacional. UTI: Unidade de terapia intensiva.

Na comparação dos grupos ST e TP não houve diferença significativa na distribuição das seguintes variáveis: sexo do doador, IMC do doador, presença de variações anatômicas no enxerto, transfusão de concentrado de hemácias, ocorrência de eventos hemorrágicos, necessidade de hemodiálise, necessidade de reoperação, tempo de internação em UTI e tempo de internação total. A realização de ligadura da veia renal esquerda foi maior no grupo **TP** (p=0,0001), achado esperado devido à maior presença de shunts esplenorrenais nos pacientes deste grupo. A realização da anastomose da veia porta do enxerto em outro sítio que não a veia porta do receptor também foi significativamente maior no grupo TP (p=0,0001). A idade dos doadores foi menor no grupo ST quando comparado ao grupo TP (medianas de 29 e 37, respectivamente, com p=0,014). O tempo de isquemia e a duração total da cirurgia

foram maiores no grupo TP ($p=0,011$ e $p=0,0001$, respectivamente). As necessidades de transfusão de plasma fresco congelado, plaquetas e crioprecipitado também foram maiores no grupo TP ($p=0,044$, $p=0,0001$ e $p=0,048$, respectivamente). Os valores de TGO e RNI obtidos nas primeiras 24 horas também foram mais elevados no grupo TP ($p=0,018$ e $p=0,026$, respectivamente), possivelmente refletindo maior grau de lesão hepatocelular e disfunção do enxerto hepático. A ocorrência de não funcionamento primário do enxerto também foi mais elevada no grupo TP quando comparado ao grupo ST (6,3% comparado a 1,7%, com $p=0,029$).

4.3.3 Comparação entre os desfechos pós-operatórios dos grupos ST e TP

Foram observados então os dados relativos aos desfechos pós-operatórios e realizada a análise comparativa entre os dois grupos (Tabela 12). Não houve diferença significativa entre os dois grupos na ocorrência de trombose de artéria hepática em 30 dias, óbito e perda do enxerto. A ocorrência de óbitos em até 30 dias foi significativamente maior nos pacientes do grupo TP ($p=0,039$), sugerindo um impacto negativo da trombose de veia porta sobre a sobrevida pós-operatória destes pacientes. A ocorrência de trombose de veia porta pós-operatória também foi maior no grupo TP ($p=0,0001$), representando a recidiva ou persistência da trombose presente no período pré-operatório.

Tabela 12 - Comparação entre as desfechos pós-operatórios dos grupos ST e TP.

Variável	ST	TP	Pearson (Valor p)
Trombose de artéria hepática em 30 dias	Sim: 7 (2%)	Sim: 3 (4,8%)	1,688 (0,194)
	Não: 340 (98%)	Não: 60 (95,2%)	
Trombose de veia porta no pós-operatório	Sim: 4 (1,1%)	Sim: 9 (14,3%)	23,616 (0,0001)
	Não: 344 (98,9%)	Não: 54 (85,7%)	
Óbito em 30 dias	Sim: 16 (4,6%)	Sim: 7 (11,1%)	4,255 (0,039)
	Não: 331 (95,4%)	Não: 56 (88,9%)	
Óbito	Sim: 59 (17%)	Sim: 15 (23,8%)	1,67 (0,196)
	Não: 288 (83%)	Não: 48 (76,2%)	
Perda do enxerto	Sim: 65 (18,7%)	Sim: 18 (28,6%)	3,197 (0,074)
	Não: 282 (81,3%)	Não: 45 (71,4%)	

4.4 Impacto da anticoagulação no transplante hepático

Para avaliar o impacto da anticoagulação dos pacientes com trombose de veia porta sobre os desfechos do transplante hepático, realizamos a comparação entre os grupos AC e TP. Inicialmente comparamos as características basais dos dois grupos, para identificar possíveis fatores de confusão que pudessem influenciar os desfechos estudados (Tabela 13 e Tabela 14).

Tabela 13 - Comparação entre as variáveis pré-operatórias qualitativas dos grupos AC e TP, avaliando características demográficas e clínicas dos pacientes.

Variáveis	AC	TP	Pearson (valor p)
Sexo	Masculino: 12 (80,0%) Feminino: 3 (20,0%)	Masculino: 47 (74,6%) Feminino: 16 (25,4%)	0,219 (0,64)
Etiologia*	A: 10 (66,7%) V: 3 (20%) E: 1 (6,7%) B: 0 O: 1 (6,7%)	A: 15 (23,8%) V: 21 (33,3%) E: 10 (15,9%) B: 3 (4,8%) O: 14 (22,2%)	10,37 (0,035)
Faixa etária	Abaixo de 35 anos: 2 (13,3%) 35-49 anos: 2 (13,3%) 50-65 anos: 9 (60%) Acima de 65 anos: 2 (13,3%)	Abaixo de 35 anos: 8 (12,7%) 35-49 anos: 13 (20,6%) 50-65 anos: 36 (57,1%) Acima de 65 anos: 6 (9,5%)	0,545 (0,909)
Hepatocarcinoma	Sim: 1 (6,7%) Não: 14 (93,3%)	Sim: 24 (38,1%) Não: 39 (61,9%)	5,65 (0,017)
Classe Child	Child A: 1 (6,7%) Child B: 8 (53,3%) Child C: 6 (40%)	Child A: 14 (22,2%) Child B: 27 (42,9%) Child C: 22 (34,9%)	1,993 (0,369)
Faixa do MELD	Até 18: 11 (73,3%) Acima de 18: 4 (26,7%)	Até 18: 51 (81%) Acima de 18: 12 (19%)	0,392 (0,531)
Presença de shunt esplenorrenal	Sim: 9 (60%) Não: 6 (40%)	Sim: 31 (49,2%) Não: 32 (50,8%)	0,652 (0,42)
Presença de cirurgias prévias	Sim: 4 (26,7%) Não: 11 (73,3%)	Sim: 21 (33,3%) Não: 42 (66,7%)	0,176 (0,675)

Variáveis	AC	TP	Pearson (valor p)
Presença de comorbidades	Sim: 7 (46,7%) Não: 8 (53,3%)	Sim: 25 (39,7%) Não: 38 (60,3%)	0,2 (0,655)
Tabagismo	Sim: 6 (40%) Não: 9 (60%)	Sim: 25 (39,7%) Não: 38 (60,3%)	0,008 (0,927)
Varizes esofágicas**	A: 2 (13,3%) FC: 8 (53,3%) MC: 3 (20%) GC: 2 (13,3%)	A: 8 (12,7%) FC: 21 (33,3%) MC: 14 (22,2%) GC: 20 (31,7%)	2,58 (0,461)
Tratamento endoscópico para varizes de esôfago	Sim: 4 (26,7%) Não: 11 (73,3%)	Sim: 22 (34,9%) Não: 41 (65,1%)	0,286 (0,593)
Uso de beta-bloqueador	Sim: 12 (80%) Não: 3 (20%)	Sim: 41 (65,1%) Não: 22 (34,9%)	1,321 (0,25)

*Etiologia: A: álcool; V: virais; E: esteato-hepatite não alcoólica; B: doenças biliares; O: outras.

**Varizes esofágicas: A: ausentes; FC: fino calibre; MC: médio calibre; GC: grosso calibre.

Tabela 14 - Comparação entre as variáveis pré-operatórias quantitativas dos grupos AC e TP, avaliando características demográficas e clínicas dos pacientes (medianas e intervalo interquartil).

Variável	AC	TP	Valor p
Idade (anos)	54 (IIQ: 13)	53 (IIQ: 14)	0,857
Escore Child	9 (IIQ: 2)	8 (IIQ: 3)	0,223
MELD	17 (IIQ: 6)	16 (IIQ: 5)	0,21
IMC (kg/m²)	26 (IIQ: 2,9)	26,4 (IIQ: 6,6)	0,862
Contagem de plaquetas (/μL)	60.000 (IIQ: 65.000)	73.000 (IIQ: 53.000)	0,467
RNI	1,79 (IIQ: 0,87)	1,55 (IIQ: 0,38)	0,001

IIQ: Intervalo interquartil. IMC: Índice de massa corporal. RNI: Razão normalizada internacional.

4.4.1 Comparação das características pré-operatórias dos grupos AC e TP

Não houve diferença significativa na distribuição das seguintes variáveis dentre estes dois grupos: sexo, idade, escore ou classe de Child-Turcotte-Pugh, escore do MELD, IMC, presença de cirurgias prévias, presença de comorbidades, presença de *shunts* esplenorrenais, tabagismo, presença de varizes esofágicas, realização de tratamento endoscópico para varizes esofágicas, uso de bloqueadores beta-adrenérgicos, e contagem de plaquetas no período pré-operatório. A etiologia

alcoólica foi mais comum no grupo AC do que no grupo TP (66,7% comparado a 23,8%, com $p=0,035$). A presença de pacientes com hepatocarcinoma foi mais frequente no grupo TP ($p=0,017$). Os valores de RNI no período pré-operatório foram mais elevados no grupo AC ($p=0,001$), provavelmente devido ao uso de antagonistas da vitamina K por vários pacientes deste grupo.

4.4.2 Comparação entre as variáveis relativas aos doadores, período intraoperatório e período pós-operatório precoce dos grupos AC e TP

Realizamos a análise comparativa das variáveis relativas aos doadores e ao período de internação do transplante hepático, nos grupos AC e TP (Tabela 15 e Tabela 16).

Tabela 15 - Comparação entre as variáveis qualitativas relativas aos doadores, período intraoperatório e período pós-operatório precoce dos grupos AC e TP.

Variável	AC	TP	Pearson (valor p)
Sexo doador	Masculino: 9 (60%) Feminino: 6 (40%)	Masculino: 40 (63,5%) Feminino: 23 (36,5%)	0,106 (0,744)
Ligadura de veia renal esquerda	Sim: 1 (6,7%) Não: 14 (93,3%)	Sim: 16 (25,4%) Não: 47 (74,6%)	2,572 (0,109)
Local da anastomose portal*	P: 10 (66,7%) G: 2 (13,3%) R: 3 (20%) VMS: 0 VCI: 0	P: 53 (84,1%) G: 3 (4,8%) R: 3 (4,8%) VMS: 3 (4,8%) VCI: 1 (1,6%)	6,317 (0,177)
Realização de hemodiálise	Sim: 4 (26,7%) Não: 11 (73,3%)	Sim: 23 (36,5%) Não: 40 (63,5%)	0,42 (0,517)
Necessidade de reoperação	Sim: 1 (6,7%) Não: 14 (93,3%)	Sim: 9 (14,3%) Não: 54 (85,7%)	0,659 (0,417)
Não funcionamento primário do enxerto	Sim: 0 Não: 15 (100%)	Sim: 4 (6,3%) Não: 59 (93,7%)	1,021 (0,312)

Variável	AC	TP	Pearson (valor p)
Presença de variações anatômicas	Sim: 3 (20%) Não: 12 (80%)	Sim: 18 (28,6%) Não: 45 (71,4%)	0,497 (0,481)
Ocorrência de complicações hemorrágicas	Sim: 0 Não: 15 (100%)	Sim: 6 (9,5%) Não: 57 (90,5%)	1,294 (0,255)

*Local da anastomose portal: P: veia porta; G: colateral gástrica; R: veia renal; VMS: veia mesentérica superior; VCI: veia cava inferior.

Tabela 16 - Comparação entre as variáveis quantitativas relativas aos doadores, período intraoperatório e período pós-operatório precoce dos grupos AC e TP (medianas e intervalo interquartil).

Variável	AC	TP	Valor p
Idade do doador (anos)	26 (IIQ: 21)	37 (IIQ: 26)	0,02
IMC do doador (kg/m²)	23,5 (IIQ: 3,5)	24,8 (IIQ: 4,13)	0,414
Tempo de isquemia (minutos)	339 (IIQ: 191)	489 (IIQ: 178)	0,01
Duração da cirurgia (minutos)	412 (IIQ: 86)	412 (IIQ: 112,3)	0,758
Transfusão de CH*	0 (IIQ: 3)	0 (IIQ: 2)	0,354
Transfusão de PFC**	0 (IIQ: 0)	0 (IIQ: 0)	0,882
Transfusão de crioprecipitado	0 (IIQ: 0)	0 (IIQ: 0)	0,783
Transfusão de plaquetas	0 (IIQ: 0)	0 (IIQ: 0)	0,823
Pico de TGO (U/L)	1585 (IIQ: 1913)	2075 (IIQ: 1896,25)	0,153
Pico de RNI	2,9 (IIQ: 1,85)	2,86 (IIQ: 1,19)	0,7
Tempo de UTI (dias)	3 (IIQ: 1)	3 (IIQ: 3)	0,974
Tempo de internação (dias)	13 (IIQ: 15)	12 (IIQ: 11,25)	0,558

* CH: concentrado de hemácias ** PFC: plasma fresco congelado. IIQ: Intervalo interquartil. IMC: Índice de massa corporal. TGO: Transaminase glutâmico oxalacética. RNI: Razão normatizada internacional. UTI: Unidade de terapia intensiva.

Não houve diferença significativa na distribuição das seguintes variáveis dentre estes dois grupos: sexo do doador, IMC do doador, presença de variações anatômicas no enxerto, realização de ligadura da veia renal esquerda, local da anastomose portal no receptor, transfusão de concentrado de hemácias, transfusão de plasma fresco congelado, transfusão de plaquetas, transfusão de crioprecipitado, ocorrência de eventos hemorrágicos, não funcionamento primário do enxerto, necessidade de hemodiálise, necessidade de reoperação, valores pós-operatórios de TGO e RNI, tempo de internação em UTI e tempo de internação total. A idade dos doadores foi

menor no grupo AC quando comparado ao grupo TP (medianas de 26 e 37, respectivamente, com $p=0,02$). O tempo de isquemia foi maior no grupo TP quando comparado ao grupo AC (489 e 339 minutos, respectivamente, com $p=0,01$).

4.4.3 Comparação entre os desfechos pós-operatórios dos grupos AC e TP

Foram observados então os dados relativos aos desfechos pós-operatórios e realizada a análise comparativa entre os dois grupos (Tabela 17). Não houve diferença significativa entre os dois grupos na ocorrência de trombose de artéria hepática em 30 dias, trombose de veia porta no pós-operatório, óbito em até 30 dias, óbito e perda do enxerto. Nenhum dos pacientes do grupo AC apresentou recanalização completa da veia porta com o uso da anticoagulação.

Tabela 17 - Comparação entre as desfechos pós-operatórios dos grupos AC e TP.

Variável	AC	TP	Pearson (Valor p)
Trombose de artéria hepática em 30 dias	Sim: 0 Não: 15 (100%)	Sim: 3 (4,8%) Não: 60 (95,2%)	0,755 (0,385)
Trombose de veia porta no pós-operatório	Sim: 1 (6,7%) Não: 14 (93,3%)	Sim: 9 (14,3%) Não: 54 (85,7%)	0,455 (0,5)
Óbito em 30 dias	Sim: 0 Não: 15 (100%)	Sim: 7 (11,1%) Não: 56 (88,9%)	1,863 (0,172)
Óbito	Sim: 2 (13,3%) Não: 13 (86,7%)	Sim: 15 (23,8%) Não: 48 (76,2%)	0,828 (0,363)
Perda do enxerto	Sim: 2 (13,3%) Não: 13 (86,7%)	Sim: 18 (28,6%) Não: 45 (71,4%)	1,548 (0,213)

4.5 Impacto da trombose de veia porta na sobrevida

Foi realizada a análise da sobrevida dos pacientes e dos enxertos hepáticos nos grupos ST e TP, sendo traçadas curvas de Kaplan-Meier (Gráfico 1 e Gráfico 2). A sobrevida dos pacientes no grupo TP foi significativamente menor quando comparada à sobrevida do grupo ST ($p=0,046$). A sobrevida dos enxertos também foi significativamente menor no grupo TP ($p=0,017$).

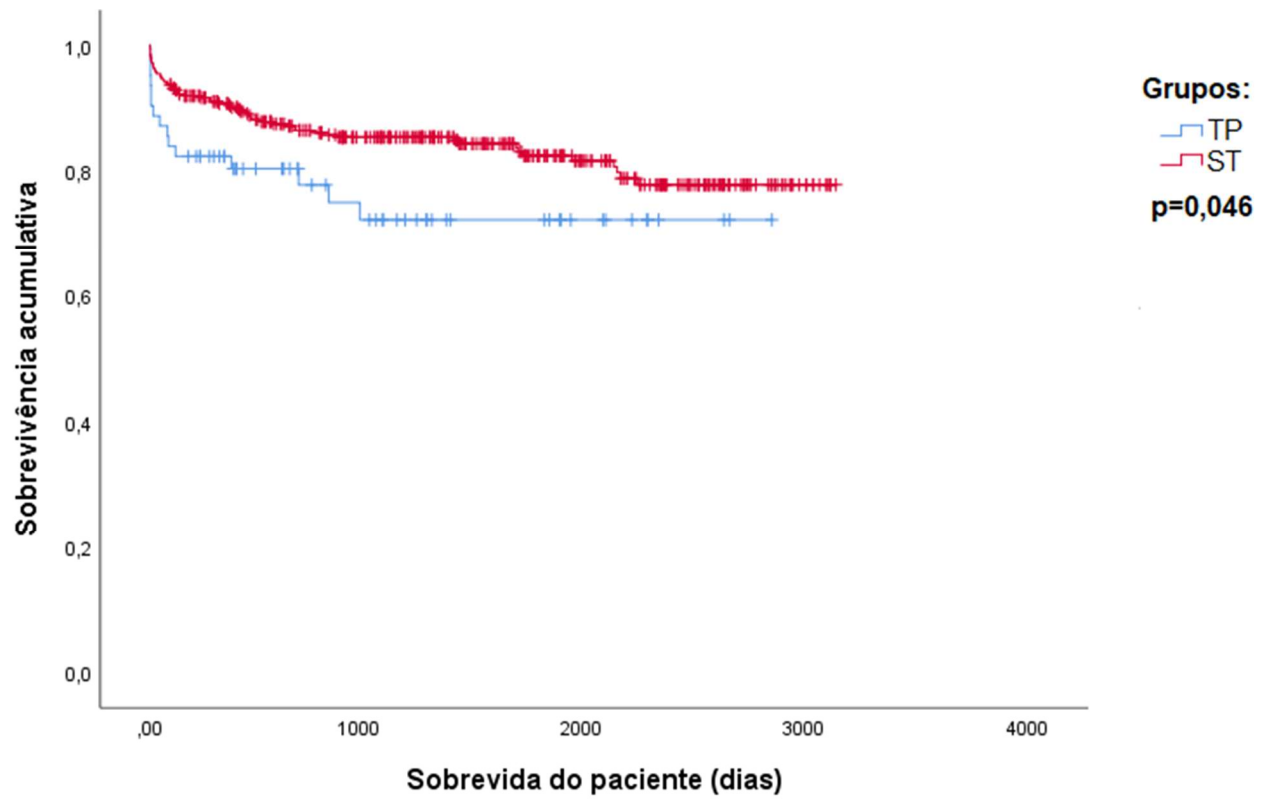
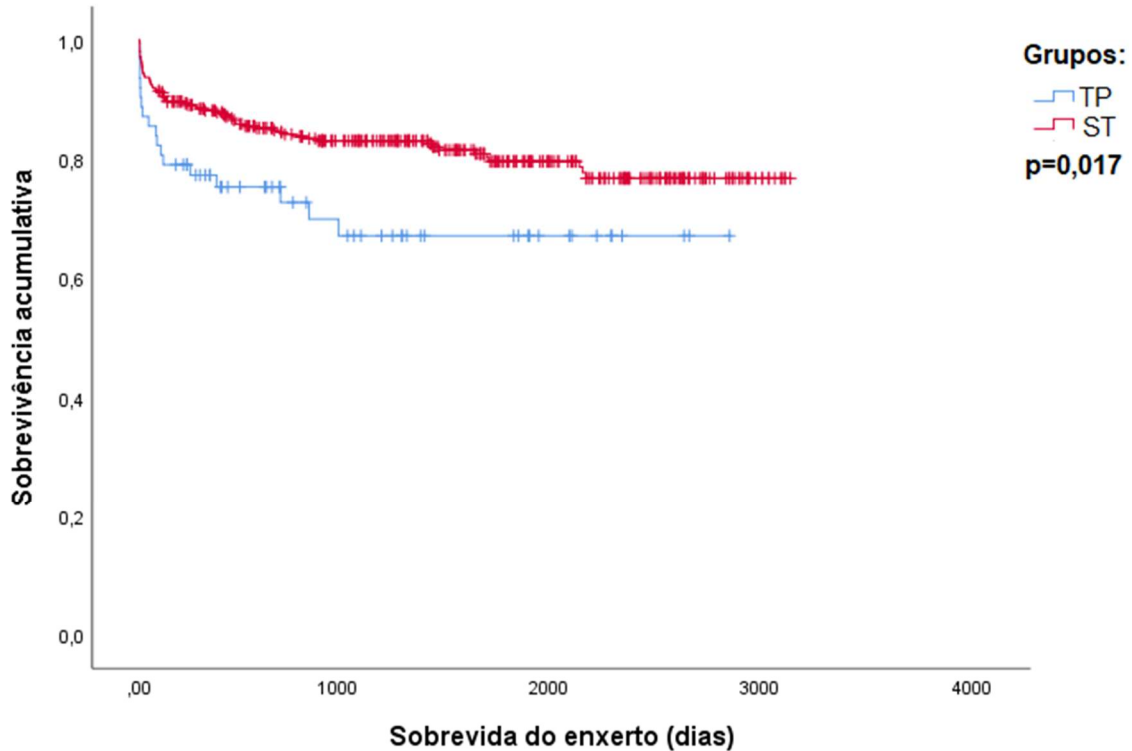
Gráfico 1 – Curva de sobrevivência dos pacientes após o transplante – grupos ST e TP.

Gráfico 2 – Curva de sobrevida dos enxertos hepáticos após o transplante – grupos ST e TP.



4.6 Impacto da anticoagulação na sobrevida

Para avaliar o impacto do uso pré-operatório de anticoagulantes, foi realizada a análise da sobrevida dos pacientes e dos enxertos hepáticos nos grupos AC e TP, sendo traçadas curvas de Kaplan-Meier (Gráfico 3 e Gráfico 4). Embora tenha sido observada uma tendência de menor sobrevida dos pacientes e dos enxertos nos pacientes do grupo TP, esta diferença não atingiu significância estatística ($p=0,313$ e $p=0,186$, respectivamente).

Gráfico 3 – Curva de sobrevivência dos pacientes após o transplante – grupos AC e TP.

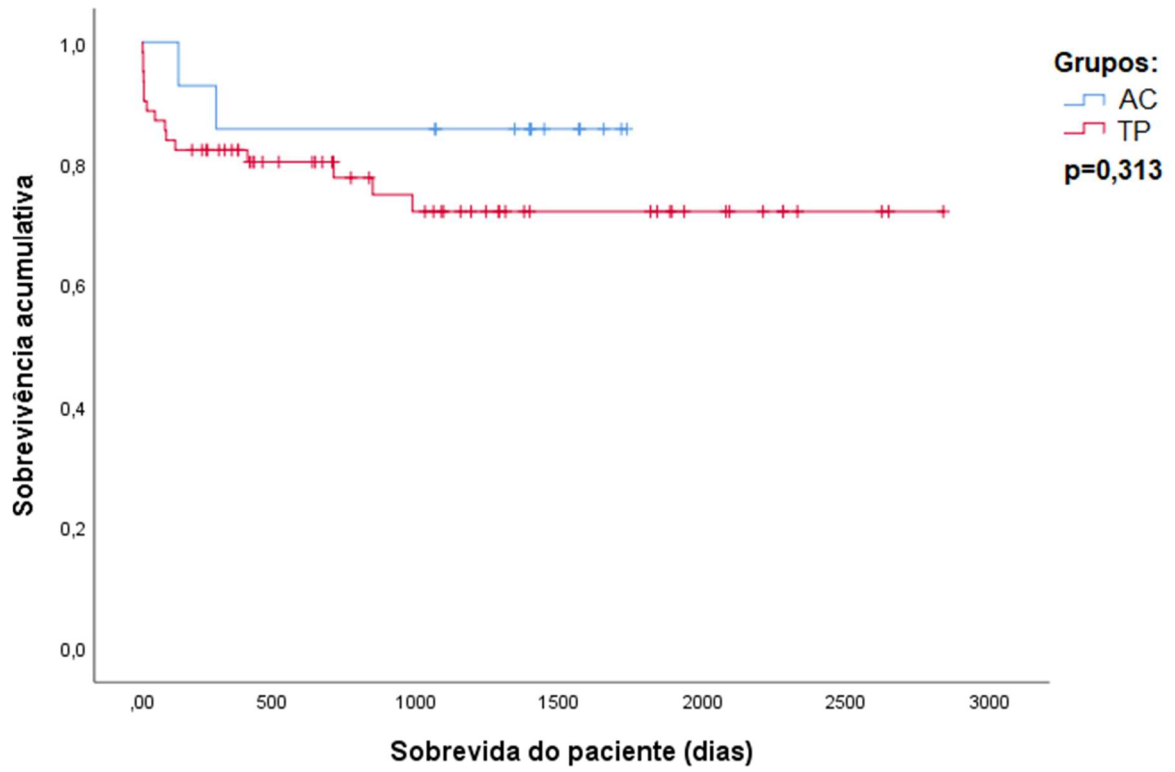
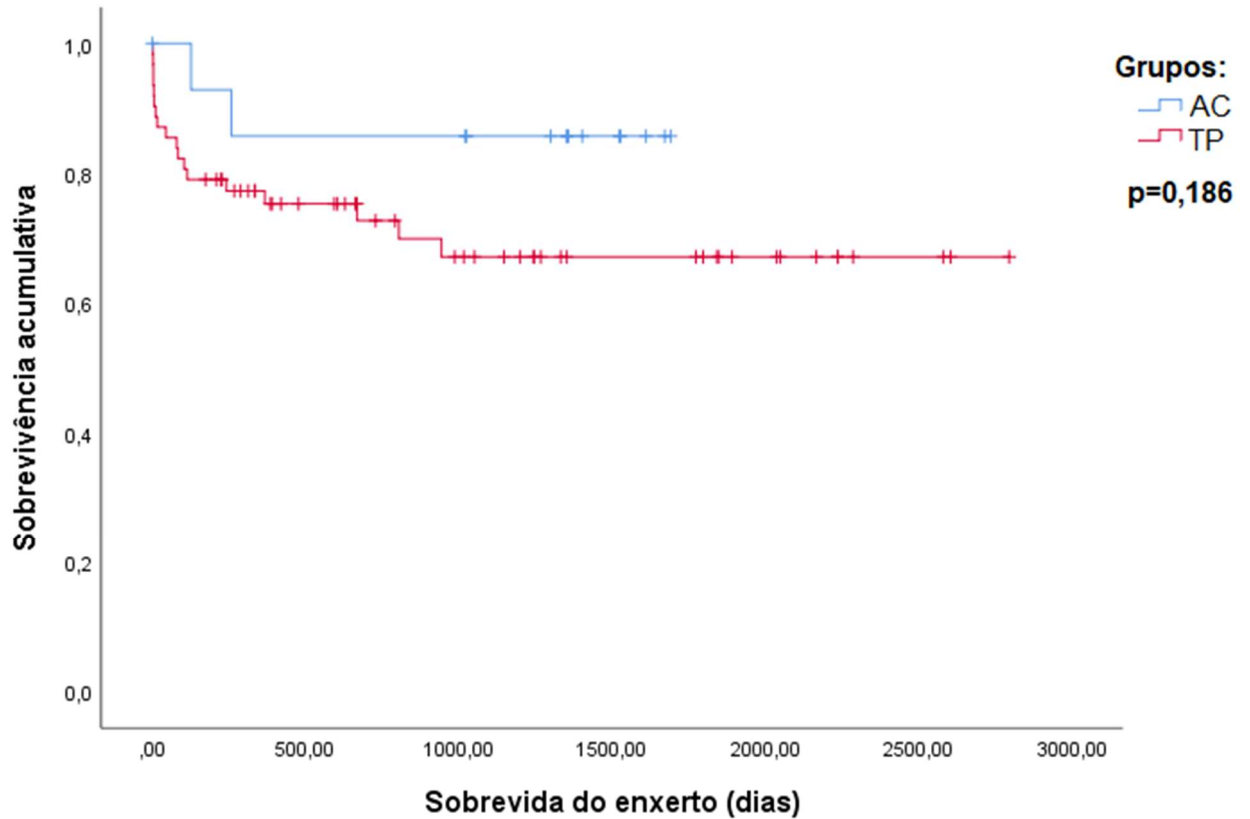


Gráfico 4 – Curva de sobrevida dos enxertos hepáticos após o transplante – grupos AC e TP.



4.7 Resultados conforme a classificação da trombose

Entre os grupos TP e AC foi realizada a análise do grau de extensão da trombose conforme as classificações mais utilizadas atualmente (Tabela [18](#) e Tabela [19](#)). Foi também analisado o impacto da extensão da trombose sobre os desfechos do transplante (Tabela [20](#) e Tabela [21](#)).

Tabela 18 - Classificação de Yerdel dos pacientes com trombose de veia porta, conforme o uso ou não de anticoagulação.

Grupo	1	2	3	4	Pearson (Valor p)
TP	11 (17,7%)	32 (51,6%)	15 (24,2%)	4 (6,5%)	5,137 (0,162)
AC	0	8 (53,3%)	4 (26,7%)	3 (20%)	
Total	11 (14,3%)	40 (51,9%)	19 (24,7%)	7 (9,1%)	

Tabela 19 - Classificação de Sarin dos pacientes com trombose de veia porta, conforme o uso ou não de anticoagulação.

Grupo	Localização	Oclusão*	Tempo de evolução	Sintomas	Extensão**
TP	1: 43 (69,4%)	O: 12 (19,4%)	Aguda: 0	Assintomática: 6 (9,7%)	N: 42 (67,7%)
	2: 5 (8,1%)	NO: 50 (80,6%)	Crônica: 62 (100%)	Sintomática: 56 (90,3%)	M: 12 (19,4%)
	3: 14 (22,6%)				E: 2 (3,2%)
AC	1: 7 (46,7%)	O: 5 (33,3%)	Aguda: 0	Assintomática: 1 (6,7%)	N: 6 (40%)
	2: 0	NO: 10 (66,7%)	Crônica: 15 (100%)	Sintomática: 14 (93,3%)	M: 5 (33,3%)
	3: 8 (53,3%)				E: 0
Total	1: 50 (64,9%)	O: 17 (22,1%)	Aguda: 0	Assintomática: 7 (9,1%)	N: 48 (62,3%)
	2: 5 (6,5%)	NO: 60 (77,9%)	Crônica: 77 (100%)	Sintomática: 70 (90,9%)	M: 17 (22,1%)
	3: 22 (28,6%)				E: 2 (2,6%)
					A: 10 (13%)

* Oclusão: O: oclusiva; NO: não oclusiva.

** Extensão: N: não se estende além da porta; M: veia mesentérica superior; E: veia esplênica; A: se estende para ambas as veias tributárias.

Tabela 20 - Comparação dos desfechos em pacientes com diferentes graus de trombose de veia porta conforme a classificação de Yerdel.

Variável	1	2	3	4	Total	Pearson (sig)
Hemodiálise	Sim: 1 (9,1%)	Sim: 14 (35%)	Sim: 8 (42,1%)	Sim: 3 (42,9%)	Sim: 26 (33,8%)	3,871 (0,276)
	Não: 10 (90,9%)	Não: 26 (65%)	Não: 11 (57,9%)	Não: 4 (57,1%)	Não: 51 (66,2%)	

Variável	1	2	3	4	Total	Pearson (sig)
Reoperação	Sim:2 (18,9%) Não: 9 (81,8%)	Sim: 3 (7,5%) Não: 37 (92,5%)	Sim: 3 (15,8%) Não: 16 (84,2%)	Sim: 2 (28,6%) Não: 5 (71,4%)	Sim: 10 (13%) Não: 67 (87%)	2,965 (0,397)
Trombose de artéria hepática em até 30 dias	Sim:1 (9,1%) Não: 10 (90,9%)	Sim: <u>0</u> (<u>0%</u>) Não: <u>40</u> (<u>100%</u>)	Sim: 1 (5,3%) Não: 18 (94,7%)	Sim: <u>1</u> (<u>14,3%</u>) Não: <u>6</u> (<u>85,7%</u>)	Sim: <u>3</u> (<u>3,9%</u>) Não: <u>74</u> (<u>96,1%</u>)	<u>4,527</u> (<u>0,21</u>)
Não funcionamento primário do enxerto	Sim: 0 (100%) Não: 11 (100%)	Sim: 2 (5%) Não: 38 (95%)	Sim: 2 (10,5%) Não: 17 (89,5%)	Sim: 0 (100%) Não: 7 (100%)	Sim: 4 (5,2%) Não: 73 (94,8%)	1,015 (0,798)
Óbito em 30 dias	Sim: 1 (9,1%) Não: 10 (90,9%)	Sim: 3 (7,5%) Não: 37 (92,5%)	Sim: 2 (10,5%) Não: 17 (89,5%)	Sim: 1 (14,3%) Não: 6 (85,7%)	Sim: 7 (9,1%) Não: 70 (90,9%)	0,398 (0,941)
Trombose de veia porta pós-operatória	Sim: 0 (100%) Não: 11 (100%)	Sim: 4 (10%) Não: 36 (90%)	Sim: 3 (15,8%) Não: 16 (84,2%)	Sim: 2 (28,6%) Não: 5 (71,4%)	Sim: 9 (11,7%) Não: 68 (88,3%)	3,809 (0,283)
Complicações hemorrágicas	Sim: 2 (18,2%) Não: 9 (81,8%)	Sim: 2 (5%) Não: 38 (95%)	Sim: 0 Não: 19 (100%)	Sim: 1 (14,3%) Não: 6 (85,7%)	Sim: 5 (6,5%) Não: 72 (93,5%)	4,641 (0,2)

Tabela 21 - Comparação entre os desfechos pós-operatórios de pacientes com diferentes graus de trombose de veia porta conforme a classificação de Yerdel (medianas e intervalo interquartil).

Variáveis	1	2	3	4	Total	Valor p
Tempo de isquemia (minutos)	517 (IIQ: 177,25)	482,5 (IIQ: 199)	382 (IIQ: 110)	478 (IIQ: 295)	489 (IIQ: 178)	0,084

Variável	1	2	3	4	Total	Pearson (sig)
Duração da cirurgia (minutos)	394 (IIQ: 100,3)	418,5 (IIQ: 97)	377 (IIQ: 90)	443 (IIQ: 144)	412 (IIQ: 112,3)	0,182
Transusão de hemácias	0 (IIQ: 1)	0 (IIQ: 2)	0 (IIQ: 2)	0 (IIQ: 3)	0 (IIQ: 2)	0,755
Transusão de plasma	0 (IIQ: 0)	0 (IIQ: 0)	0 (IIQ: 0)	0 (IIQ: 0)	0 (IIQ: 0)	0,957
Transusão de plaquetas	0 (IIQ: 0)	0 (IIQ: 0)	0 (IIQ: 0)	0 (IIQ: 0)	0 (IIQ: 0)	0,697
Transusão de crioprecipitado	0 (IIQ: 0)	0 (IIQ: 5)	0 (IIQ: 0)	0 (IIQ: 0)	0 (IIQ: 0)	0,185
TGO (U/L)	2326 (IIQ: 2593,5)	1856,5 (IIQ: 1644)	1795 (IIQ: 2150)	1890 (IIQ: 1982)	2075 (IIQ: 1896,25)	0,862
RNI	2,29 (IIQ: 1,2)	2,9 (IIQ: 1,48)	2,92 (IIQ: 1,15)	3,48 (IIQ: 2,4)	2,89 (IIQ: 1,19)	0,06
Tempo UTI (dias)	3 (IIQ: 5,5)	3 (IIQ: 1)	3 (IIQ: 2)	3 (IIQ: 2)	3 (IIQ: 3)	0,927
Tempo internação (dias)	9 (IIQ: 5,25)	11 (IIQ: 13)	13 (IIQ: 12)	15 (IIQ: 10)	12 (IIQ: 11,25)	0,559

IIQ: Intervalo interquartil. TGO: Transaminase glutâmica oxalacética. RNI: Razão normalizada internacional. UTI: Unidade de terapia intensiva.

Não houve diferença significativa entre os grupos TP e AC na distribuição dos pacientes dentro da classificação de Yerdel, bem como da maioria dos parâmetros da classificação de Sarin. Apenas no parâmetro da pontuação da classificação de Sarin, que avalia o envolvimento dos ramos da veia porta pela trombose, foi observada maior porcentagem de pacientes com pontuação mais elevada no grupo AC (53,3%, comparado a 22,6% do grupo TP, com $p=0,046$). Não houve impacto significativo da extensão da trombose conforme a classificação de Yerdel sobre nenhum dos desfechos avaliados. Foram traçadas curvas de Kaplan-Meier da sobrevida dos pacientes ($p=0,66$) e dos enxertos ($p=0,751$) conforme o grau de trombose na classificação de Yerdel (Gráfico 5 e Gráfico 6), sem diferença significativa sendo observada nas sobrevidas.

Gráfico 5 – Sobrevida dos pacientes após o transplante conforme a classificação de Yerdel.

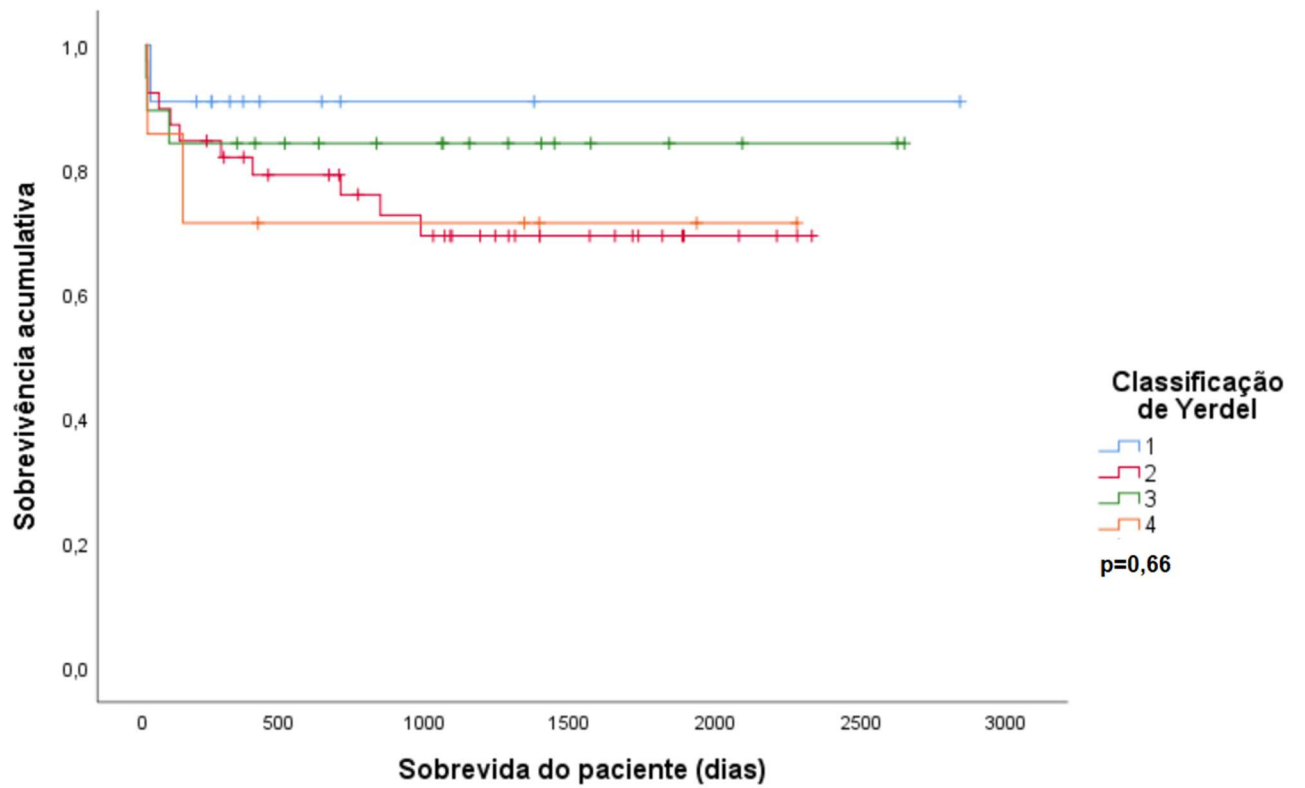
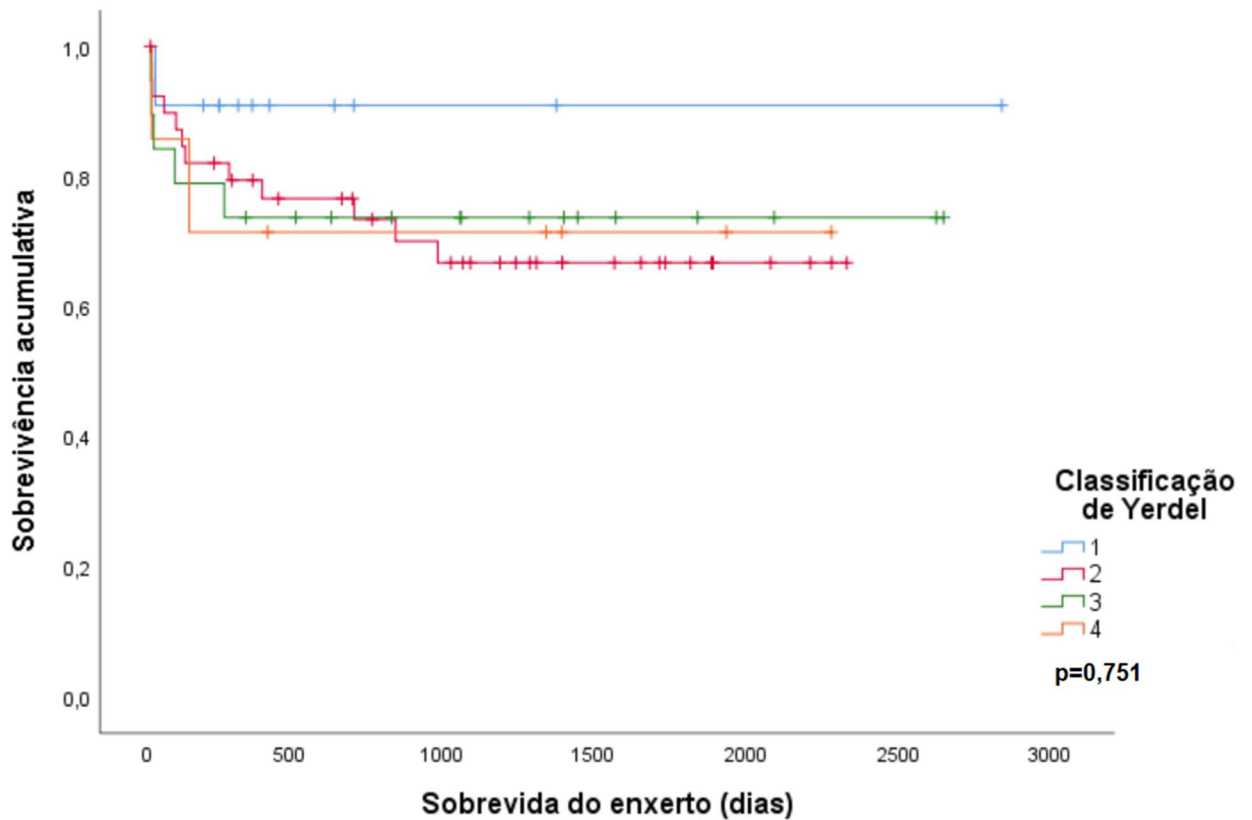


Gráfico 6 – Sobrevida dos enxertos hepáticos após o transplante conforme a classificação de Yerdel.



4.8 Efeitos colaterais da anticoagulação

Não foram observados eventos hemorrágicos que necessitassem de internação hospitalar ou transfusão de hemoderivados durante o período de uso da anticoagulação.

5 DISCUSSÃO

Os pacientes dos três grupos estudados (ST, TP e AC) não apresentaram diferenças significativas com relação às principais características demográficas, sendo a distribuição de sexo, idade, gravidade da doença hepática antes do transplante (avaliada pela classificação de Child-Turcotte-Pugh) e ocorrência de comorbidades semelhantes entre os três grupos. A divisão dos pacientes em grupos etários foi baseada em estudo de DURAND et al., 2019. A divisão dos pacientes por faixas do escore MELD foi feita de acordo com AVOLIO et al., 2012. Embora tenha sido observada maior porcentagem de pacientes com escore do MELD abaixo de 18 no grupo TP quando comparado ao grupo ST, não houve diferença significativa na distribuição geral desta variável entre estes dois grupos. Seria esperado que, com maior porcentagem de pacientes com escore do MELD mais baixos no grupo TP, os desfechos do transplante hepático neste grupo fossem mais favoráveis. Entretanto, a análise dos desfechos nessa amostra demonstrou o contrário, com resultados piores no grupo TP quando comparado ao grupo ST, o que nos permite concluir que uma possível diferença nos valores pré-operatórios do escore MELD não teve impacto significativo sobre o resultado final dos transplantes. Foi observada diferença significativa na indicação do transplante hepático entre os grupos AC e TP, com maior número de pacientes com cirrose de etiologia alcoólica no grupo AC e maior número de pacientes com hepatocarcinoma no grupo TP. Esta variação não parece ter apresentado impacto significativo sobre os desfechos observados. As diferenças observadas nas características pré-operatórias dos grupos estão relacionadas à fisiopatologia da trombose de veia porta. A presença de maior número de pacientes portadores de *shunt* esplenorrenal nos grupos com trombose de veia porta, por exemplo (60% no grupo AC e 49,2% no grupo TP, contra 18,7% no grupo ST), pode estar relacionada à maior hipertensão portal nestes pacientes, seja como causa ou consequência da trombose de veia porta. Ao obstruir o fluxo hepatopetal da veia, a trombose gera um gradiente de pressão que predispõe à formação de veias colaterais calibrosas e *shunts* portossistêmicos espontâneos. Por outro lado, a presença de *shunts* esplenorrenais calibrosos pode reduzir o fluxo sanguíneo na veia porta, criando um ambiente mais propício para a ocorrência de trombose.

A distribuição do calibre das varizes esofágicas presentes no período pré-transplante também apresentou diferenças entre os três grupos, sendo que o grupo ST apresentou maior porcentagem de pacientes com ausência de varizes esofágicas (18,4%) e o grupo TP apresentou maior porcentagem de pacientes com varizes esofágicas de grosso calibre (31,7%), reforçando o papel da trombose de veia porta no agravamento da hipertensão portal nestes pacientes.

O valor mais elevado do RNI observado nos pacientes do grupo AC é decorrente do uso de warfarina por vários pacientes deste grupo, sendo o alargamento do TAP um efeito esperado do uso desta medicação.

A diferença observada entre as medianas das idades dos doadores, que foi mais elevada no grupo TP (37 anos), não apresenta impacto significativo nos desfechos observados, considerando que em todos os grupos os doadores apresentam idade média abaixo de 40 anos, com baixo risco de lesão adquirida do enxerto ou aterosclerose dos vasos hepáticos que possa acarretar redução na sobrevida.

Outras diferenças observadas em variáveis relacionadas ao procedimento cirúrgico estão relacionadas a características intrínsecas dos grupos estudados. A ligadura da veia renal esquerda, por exemplo, normalmente só é realizada em pacientes portadores de *shunt* esplenorrenal, sendo esperado um número maior de pacientes com ligadura de veia renal nos grupos com trombose de veia porta, visto a maior ocorrência de *shunt* esplenorrenal nestes grupos. A realização da anastomose da veia porta do enxerto em outra veia do receptor também é estratégia normalmente utilizada no transplante de pacientes com trombose de veia porta, sendo a sua maior ocorrência nos grupos AC e TP esperada.

A duração da cirurgia foi significativamente menor no grupo ST quando comparada às dos grupos AC e TP. Esta alteração está provavelmente relacionada à maior dificuldade técnica do procedimento nos pacientes com trombose de veia porta, com aumento no número de vasos colaterais no hilo hepático, necessidade de trombectomia ou realização de reconstruções mais complexas do fluxo portal nestes pacientes. Este achado está de acordo com os dados da literatura que demonstram maior grau de dificuldade técnica no transplante de pacientes com trombose de veia

porta (D'AMICO *et al.*, 2013; ENGLÉSBE *et al.*, 2010; SANDRI *et al.*, 2014; WAHAB *et al.*, 2018).

O tempo de isquemia foi significativamente maior nos pacientes do grupo TP quando comparado aos dos grupos ST e AC. Embora seja possível que esse tempo maior não esteja relacionado à trombose de veia porta, devemos considerar a possibilidade de um aumento no tempo de isquemia destes pacientes devido à necessidade de procedimentos de maior complexidade para obter a reperfusão portal, tais como trombectomia e anastomose da veia porta do enxerto em outro local que não a veia porta do receptor. Desta forma, o menor tempo de isquemia observado nos pacientes do grupo AC pode refletir um possível benefício do uso da anticoagulação neste grupo, facilitando a trombectomia e reduzindo o tempo de espera até a reperfusão portal do enxerto.

A maior necessidade de transfusão de plasma fresco congelado, plaquetas e crioprecipitado no grupo TP quando comparado ao grupo ST também sugere um aumento na complexidade da cirurgia do implante dos pacientes com trombose de veia porta, com maior sangramento intraoperatório e maior necessidade de transfusão, embora esse aumento não tenha sido observado de forma estatisticamente significativa na transfusão de concentrados de hemácias. O valor mais elevado do RNI nas primeiras 24 horas após o transplante no grupo TP reflete o retardo no funcionamento do enxerto nos pacientes com trombose de veia porta não tratada, novamente indicando um efeito deletério da trombose de veia porta sobre o transplante hepático. Os valores mais elevados de TGO nas primeiras 24 horas após o transplante nos pacientes do grupo TP indicam maior lesão hepatocitária do enxerto após o transplante neste grupo, novamente sugerindo um impacto negativo da trombose de veia porta. A extensão da trombose de veia porta, avaliada conforme a classificação de Yerdel, não apresentou impacto significativo sobre a sobrevivência de enxertos ou pacientes na amostra estudada, achado que contrasta com os resultados de outros estudos prévios (MANZANET *et al.*, 2001; QI *et al.*, 2015).

A maior ocorrência de trombose de veia porta pós-operatória nos pacientes do grupo TP (12,7%), confirma dados da literatura indicando a trombose de veia porta pré-operatória como um importante fator de risco para a trombose de veia porta após o transplante (FRANCOZ *et al.*, 2012; SANCHEZ-OCAÑA *et al.*, 2019). Embora tenha

sido observada uma menor ocorrência deste evento nos pacientes do grupo AC (6,7%), a mesma não atingiu significância estatística.

Com relação à recanalização completa da veia porta após o diagnóstico de trombose, esse evento foi observado em apenas dois pacientes de toda a amostra estudada, sendo que nenhum dos dois fez uso de medicações anticoagulantes. Estes dois pacientes que apresentaram recanalização espontânea da veia porta foram classificados no grupo ST, visto a ausência de trombo na veia porta no momento do transplante hepático. Nenhum dos pacientes do grupo AC apresentou recanalização completa da veia. As baixas taxas de recanalização observadas contrastam com os resultados de outros estudos relativos ao uso de anticoagulantes por pacientes cirróticos com trombose de veia porta (QI *et al.*, 2015). O fator preponderante para a ocorrência deste resultado provavelmente foi a cronicidade dos trombos, sendo que 100% dos casos eram de trombose classificada como crônica, em que a recanalização completa com o uso da anticoagulação é menos provável. Além disso, a ausência de exames de imagem de controle no intervalo entre o início da anticoagulação e a realização do transplante na maioria dos casos, não permitiu a adequada avaliação dos pacientes com recanalização parcial da veia. Este evento foi muitas vezes observado no momento da cirurgia do transplante nos pacientes utilizando anticoagulação, mas não foi adequadamente mensurado neste estudo.

Não foram observados eventos hemorrágicos que necessitassem de internação hospitalar ou transfusão de hemoderivados durante o período de uso da anticoagulação. Três pacientes desta população apresentaram eventos hemorrágicos menores durante o uso de medicação anticoagulante: ocorrência de petéquias em membros superiores, sangramento hemorroidário autolimitado e sangramento gengival após extração dentária (a anticoagulação havia sido suspensa 72 horas antes do procedimento). Apenas no caso de sangramento gengival foi optado por manter a suspensão da medicação anticoagulante por período de 14 dias, sendo reiniciado após este intervalo, sem novos eventos adversos. Os outros dois pacientes apresentaram melhora espontânea dos quadros de sangramento, mesmo sem a suspensão da anticoagulação.

A ausência de eventos hemorrágicos significativos relacionados à anticoagulação no período pré-transplante, bem como a taxa de complicações

hemorrágicas semelhante entre os grupos no período perioperatório, reforça a segurança do uso de medicações anticoagulantes em pacientes com cirrose em estágio terminal na fila de espera para o transplante hepático (CERINI *et al.*, 2015; MARUYAMA *et al.*, 2012; QI *et al.*, 2015). Não houve necessidade da reversão pré-operatória da anticoagulação, nem foram utilizados hemocomponentes em maior quantidade durante a cirurgia, demonstrando a segurança de realizar o transplante hepático de pacientes em uso ativo de anticoagulação para o tratamento da trombose de veia porta. Os anticoagulantes de ação direta, utilizados pela maioria dos pacientes do grupo AC, apresentaram perfil de segurança semelhante ao da warfarina.

A ocorrência de óbitos nos primeiros 30 dias após o transplante foi maior no grupo TP quando comparado ao grupo ST (11,1% e 4,6%, respectivamente). Este aumento na mortalidade precoce pode estar relacionado à uma maior frequência na ocorrência de complicações vasculares nos pacientes com trombose de veia porta.

A ocorrência de não funcionamento primário do enxerto também foi maior no grupo TP quando comparado ao grupo ST (6,3% e 1,7%, respectivamente), demonstrando mais um impacto negativo da trombose de veia porta sobre os resultados do transplante. A sobrevida dos pacientes submetidos ao transplante e a sobrevida dos enxertos hepáticos foram significativamente menores no grupo TP em comparação ao grupo ST. Esta observação é condizente com outros estudos que demonstram o impacto negativo da trombose de veia porta sobre o transplante hepático (AGBIM *et al.*, 2019; ENGLÉSBE *et al.*, 2010; MONTENOVO *et al.*, 2018; QI *et al.*, 2015). Embora tenha sido demonstrada uma tendência de menor ocorrência de desfechos negativos nos pacientes do grupo AC, não houve diferença estatisticamente significativa nos desfechos entre os grupos AC e TP. Os possíveis efeitos benéficos da anticoagulação observados em nosso estudo contrastam com o único estudo publicado anteriormente que avaliou o impacto da anticoagulação de pacientes com trombose de veia porta sobre o resultado do transplante, sem ter observado benefícios no uso da mesma (RISSO *et al.*, 2014). Algumas diferenças importantes entre as amostras dos dois estudos podem explicar esta diferença: no estudo de RISSO *et al.*, 55,8% dos pacientes apresentavam trombose restrita aos ramos intra-hepáticos da veia porta ou com oclusão de menos de 50% do tronco da veia, classificada como categoria 1 na classificação de Yerdel. No presente estudo, esta porcentagem foi de 14,3%, sendo maior a proporção de pacientes com trombose

mais avançada, que potencialmente poderia apresentar maior impacto sobre o transplante. Além disso, no estudo realizado por RISSO *et al.*, 40% dos pacientes foram submetidos ao tratamento da trombose por meio de *shunt* portossistêmico transjugular intra-hepático, o que pode ter constituído um importante fator de confusão ao avaliar o impacto da anticoagulação sobre o resultado do transplante. No presente estudo, nenhum paciente foi submetido a este procedimento como forma de tratamento da trombose de veia porta.

Ao interpretar os resultados demonstrados neste trabalho, devem ser consideradas as limitações da análise realizada. Embora os diferentes grupos da amostra estudada não apresentem diferenças significativas em suas características demográficas e pré-operatórias, existe sempre uma maior probabilidade de vieses de seleção em estudos com desenho retrospectivo, como o aqui apresentado. Deve também ser levado em conta o número relativamente pequeno de pacientes no grupo que utilizou a anticoagulação, a heterogeneidade das medicações utilizadas por estes pacientes e a variação no período de uso da anticoagulação. Além disso, não houve randomização dos pacientes selecionados para utilizarem a anticoagulação, e a subjetividade na indicação do tratamento anticoagulante por cada médico assistente aumenta o risco de um viés de seleção na composição deste grupo da amostra.

O presente trabalho demonstra a existência de um significativo impacto negativo da trombose de veia porta pré-operatória em pacientes submetidos ao transplante hepático. Foram observados o aumento no tempo total de cirurgia, maior uso de hemoderivados durante a cirurgia do transplante, pico de TGO e RNI no período pós-operatório mais elevado, aumento na ocorrência de não funcionamento primário do enxerto, maior risco de trombose de veia porta pós-operatória, maior mortalidade no período de 30 dias após o transplante e, por fim, redução significativa na sobrevida do enxerto.

A ausência de efeitos adversos significativos relacionados ao uso de anticoagulantes nos pacientes desta amostra reforça a segurança do uso de medicações anticoagulantes em pacientes com trombose de veia porta em fila de espera para o transplante hepático.

Considerando a mortalidade e morbidade associadas à trombose de veia porta no contexto do transplante e a segurança do uso de anticoagulantes nestes pacientes,

o uso pré-operatório de medicações anticoagulantes constitui tratamento promissor para reduzir o impacto negativo da trombose sobre os desfechos do transplante. Embora tenha sido observada uma tendência na redução de vários desfechos negativos, como a ocorrência de trombose de veia porta pós-operatória, nos pacientes deste estudo que utilizaram anticoagulantes, essa redução não atingiu significância estatística. A realização de novos estudos de caráter prospectivo, com adequada randomização dos grupos avaliados, protocolos de anticoagulação bem definidos com relação à medicação utilizada, dose e tempo de utilização, bem como maior número de pacientes no grupo da anticoagulação, pode definir de maneira mais clara o potencial da anticoagulação pré-operatória na redução das complicações do transplante hepático relacionadas à trombose pré-operatória da veia porta.

6 CONCLUSÃO

6.1 Impacto da trombose de veia porta no transplante hepático

Este estudo retrospectivo de 425 pacientes submetidos ao transplante hepático em um centro brasileiro demonstrou um impacto negativo da trombose de veia porta nos resultados do procedimento, sendo observada uma redução na sobrevida do enxerto após a cirurgia nos pacientes que apresentavam trombose de veia porta.

6.2 Riscos e benefícios do uso pré-operatório de anticoagulantes

Foi demonstrada a presença de possíveis benefícios associados ao uso pré-operatório de anticoagulantes em pacientes com trombose de veia porta. Foi observada uma redução significativa no tempo total de isquemia durante o transplante, sem eventos hemorrágicos significativos relacionados ao uso desta medicação e sem aumento na ocorrência de sangramento no período perioperatório.

6.3 Características dos pacientes da amostra

As características demográficas e clínicas dos pacientes com trombose de veia porta que utilizaram anticoagulação pré-operatória eram semelhantes às dos pacientes com trombose de veia porta que não foram tratados com anticoagulação, não sendo identificada influência significativa de outras variáveis clínicas sobre os desfechos observados.

6.4 Conclusão final

A anticoagulação de pacientes com trombose de veia porta em fila de espera para o transplante hepático demonstrou ser segura e potencialmente benéfica, sendo a realização de maiores estudos necessária para quantificar plenamente o seu impacto no transplante de fígado.

REFERÊNCIAS

1. Agbim U, Jiang Y, Kedia SK, Singal AK, Ahmed A, Bhamidimarri KR, *et al.* Impact of nonmalignant portal vein thrombosis in transplant recipients with nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Transplantation*. 2019;25:68–78.
2. Ageno W, Riva N, Schulman S, Beyer-Westendorf J, Bang SM, Senzolo M, *et al.* Long-term clinical outcomes of splanchnic vein thrombosis: results of an international registry. *JAMA Internal Medicine*. 2015;175(9):1474-1480.
3. Akamatsu N, Sugawara Y, Nakazawa A, Nishioka Y, Kaneko J, Aoki T, *et al.* Hemostatic status in liver transplantation: association between preoperative procoagulants/anticoagulants and postoperative hemorrhaging/thrombosis. *Liver Transplantation*. 2015;21:258-265.
4. Algarni AA, Mourad MM, Bramhall SR. Anticoagulation and antiplatelets as prophylaxis for hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *World Journal of Hepatology*. 2015;7(9):1238-1243.
5. Amitrano L, Guardascione MA, Menchise A, Martino R, Scaglione M, Giovine S, *et al.* Safety and efficacy of anticoagulation therapy with low molecular weight heparin for portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2010;44:448–451.
6. Artaza T, Lopes M, Romero M, Gomez AZ, Cruz G, Sanchez JJ, *et al.* Efficacy and safety of anticoagulation in non-malignant portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Gastroenterologia y Hepatologia*. 2018;41(10):611-617.
7. Avolio AW, Siciliano M, Barone M, Lai Q, Caracciolo GL, Barbarino R, *et al.* Model for end-stage liver disease dynamic stratification of survival benefit. *Transplantation Proceedings*. 2012;44:1851–1856.
8. Ayala R, Grande S, Bustelos R, Ribera C, Garcia-Sesma A, Jimenez C, *et al.* Obesity is an independent risk factor for pre-transplant portal vein thrombosis in liver recipients. *BMC Gastroenterology*. 2012;12:114.
9. Berzigotti A. Advances and challenges in cirrhosis and portal hypertension. *BMC Medicine*. 2017;15:200.
10. Bhangui P, Lim C, Salloum C, Andreani P, Sebbagh M, Hoti E, *et al.* Caval inflow to the graft for liver transplantation in patients with diffuse portal vein thrombosis. A 12-year experience. *Annals of Surgery*. 2011;254(6):1008-1017.

11. Bitto N, Liguori E, La Mura V. Coagulation, microenvironment and liver fibrosis. *Cells*. 2018;7:85.
12. Borst AJ, Sudan DL, Wang LA, Neuss MJ, Rothman JA, Ortel TL. Bleeding and thrombotic complications of pediatric liver transplant. *Pediatric Blood and Cancer*. 2018;e26955.
13. Byer TD, Habib S. Big spleens and hypersplenism: fix it or forget it? *Liver International*. 2015;35:1492–1498.
14. Cagin YF, Bilgic Y, Berber I, Yildirim O, Erdogan MA, First F, *et al*. The risk factors of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Experimental and therapeutic medicine*. 2019;17:3189-3194.
15. Caracciolo G, Garcovich M, Zocco MA, Ainora ME, Roccarina D, Annicchiarico BE, *et al*. Clinical outcome of partial portal vein thrombosis in cirrhotic patients: to observe or to treat? *Digestive and Liver Disease*. 2013;45:S171.
16. Cerini F, Gonzalez JM, Torres F, Puente A, Casas M, Vinaixa C, *et al*. Impact of anticoagulation on upper-gastrointestinal bleeding in cirrhosis. A retrospective multicenter study. *Hepatology*. 2015;62:575-583.
17. Chen H, Liu L, Qi X, He C, Wu F, Fan D, *et al*. Efficacy and safety of anticoagulation in more advanced portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2016;28:82–89.
18. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Vangeli M, Terreni N, Patch D, Burroughs AK. Systematic review: the model for end-stage liver disease – should it replace Child-Pugh’s classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2005;22:1079–1089.
19. Chung JW, Kim GH, Lee JH, Ok KS, Jang ES, Jeong SH, *et al*. Safety, efficacy, and response predictors of anticoagulation for the treatment of nonmalignant portal-vein thrombosis in patients with cirrhosis: a propensity score matching analysis. *Clinical and Molecular Hepatology*. 2014;20:384-391.
20. Conzen KD, Pomfret EA. Liver transplant in patients with portal vein thrombosis: medical and surgical requirements. *Liver Transplantation*. 2017;23(S1):S59-S63.
21. Cui SB, Shu RH, Yan SP, Wu H, Chen Y, Wang L, *et al*. Efficacy and safety of anticoagulation therapy with different doses of enoxaparin for portal vein thrombosis in cirrhotic patients with hepatitis B. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2015;27:914–919.

22. D'Amico G, Tarantino G, Spaggiari M, Ballarin R, Serra V, Rumpianesi G, *et al.* Multiple ways to manage portal thrombosis during liver transplantation: surgical techniques and outcomes. *Transplantation Proceedings*. 2013;45:2692-2699.
23. De Gottardi A, Trebicka J, Klinger C, Plessier A, Seijo S, Terziroli B, *et al.* Antithrombotic treatment with direct-acting oral anticoagulants (DOACs) in patients with splanchnic vein thrombosis and cirrhosis. *Liver International*. 2017;37(5):694-699.
24. Delgado MG, Seijo S, Yepes I, Achecar L, Catalina MV, Garcia-Criado A, *et al.* Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2012;10:776–783.
25. Dell'Era A, Iannuzzia F, Fabri FM, Fontana P, Reatia R, Grillo P, *et al.* Impact of portal vein thrombosis on the efficacy of endoscopic variceal band ligation. *Digestive and Liver Disease*. 2014;46:152–156.
26. Dirchwolf M, Ruf AE. Role of systemic inflammation in cirrhosis: from pathogenesis to prognosis. *World Journal of Hepatology*. 2015;7(16):1974-1981.
27. Dhar A, Mullish BH, Thursz MR. Anticoagulation in chronic liver disease. *Journal of Hepatology*. 2017;66:1313–1326.
28. Dhar A, Sadiq F, Anstee QM, Levene AP, Goldin RD, Thursz MR. Thrombin and factor Xa link the coagulation system with liver fibrosis. *BMC Gastroenterology*. 2018;18:60.
29. Durand F, Levitsky J, Cauchy F, Gilgenkrantz H, Soubrane O, Francoz C. Age and liver transplantation. *Journal of Hepatology*. 2019;70:745–758.
30. Eghtesad B, Fung J. Thomas Earl Starzl, MD, PhD (1926–2017): father of transplantation. *International Journal of Organ Transplantation Medicine*. 2017;8(2):e1.
31. Englesbe MJ, Schaubel DE, Cai S, Guidinger MK, Merion RM. Portal vein thrombosis and liver transplant survival benefit. *Liver Transplantation*. 2010;16(8):999–1005.
32. 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.
33. Francoz C, Valla D, Durand F. Portal vein thrombosis, cirrhosis, and liver transplantation. *Journal of Hepatology*. 2012;57:203–212.

34. Gallagher C, Sanders P, Wong CX. Anticoagulation for atrial fibrillation in cirrhosis of the liver: are low-dose non-vitamin K oral anticoagulants a reasonable alternative to warfarin? *Journal of the American Heart Association*. 2019;8:e012102.
35. Ghabril M, Agarwal S, Lacerda M, Chalasani N, Kwo P, Tector AJ. 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):126-134.
36. Giannitrapani L, Grana W, Licata A, Schiavone C, Montalto G, Soresi M. Nontumorous portal vein thrombosis in liver cirrhosis: possible role of β -blockers. *Medical Principles and Practice*. 2018;27:466–471.
37. Golse N, Mohkam K, Rode A, Pradat P, Ducerf C, Mabrut JY. Splenectomy during whole liver transplantation: a morbid procedure which does not adversely impact long-term survival. *HPB*. 2017;19:498–507.
38. Gulley D, Teal E, Suvannasankha A, Chalasani N, Liangpunsakul S. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in cirrhosis patients. *Digestive Diseases and Sciences*. 2008; 53:3012–3017.
39. Hanafy AS, Abd-Elsalam S, Dawoud MM. Randomized controlled trial of rivaroxaban versus warfarin in the management of acute non-neoplastic portal vein thrombosis. *Vascular Pharmacology*. 2019;113:86–91.
40. Hayashi T, Takatori H, Horii R, Nio K, Terashima T, Iida N, *et al*. Danaparoid sodium-based anticoagulation therapy for portal vein thrombosis in cirrhosis patients. *BMC Gastroenterology*. 2019;19:217.
41. Hernandez-Conde M, Llop E, Revilla J, Pons F, Fernandez-Puga N, Martinez-Porrás JL, *et al*. Prevalence and outcome of portal thrombosis in a cohort of cirrhotic patients undergoing liver transplantation. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2016;108(11):716-720.
42. 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. *Annals of Surgery*. 2014;259:760–766.
43. Hum J, Shatzel JJ, Jou JH, Deloughery TG. The Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants vs Traditional Anticoagulants in Cirrhosis. *European Journal of Haematology*. 2017;98(4):393-397.

44. Intagliata NM, Argo CK, Stine JG, Lisman T, Caldwell SH, Violi F. Concepts and controversies in haemostasis and thrombosis associated with liver disease: proceedings of the 7th international coagulation in liver disease conference. *Thrombosis and Haemostasis*. 2018;118:1491–1506.
45. Intagliata NM, Caldwell SH, Tripodi A. Diagnosis, Development, and Treatment of Portal Vein Thrombosis in Patients With and Without Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2019;156(6):1582-1599.
46. Intagliata NM, Henry ZH, Maitland H, Shah NL, Argo CK, Northup PG, *et al*. Direct oral anticoagulants in cirrhosis patients pose similar risks of bleeding when compared to traditional anticoagulation. *Digestive Diseases and Science*. 2016;61(6):1721-1727.
47. Intagliata NM, Maitland H, Pellitier S, Caldwell SH. Reversal of direct oral anticoagulants for liver transplantation in cirrhosis: a step forward. *Liver Transplantation*. 2017;23(3):396-397.
48. John BV, Konjeti R, Aggarwal A, Lopez R, Atreja A, Miller C, *et al*. Impact of untreated portal vein thrombosis on pre and post liver transplant outcomes in cirrhosis. *Annals of Hepatology*. 2013;12(6):952-958.
49. 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. *Annals of Hepatology*. 2017;16(2):236-246.
50. Kochanek KD, Murphy SL, Xu J, Arias E. Deaths: Final Data for 2017. *National vital statistics reports*. 2019;68:9.
51. Kremers RMW, Kleinegris MC, Ninivaggi M, Laat B, Cate H, Koek GH, *et al*. Decreased prothrombin conversion and reduced thrombin inactivation explain rebalanced thrombin generation in liver cirrhosis. *Plos One*. 2017;12(5):e0177020.
52. Kubitzka D, Roth A, Becka M, Alatrach A, Halabi A, Hinrichsen H, *et al*. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2013;76(1):89–98.
53. La Mura V, Braham S, Tosetti G, Branchi F, Bitto N, Moia M, *et al*. Harmful and beneficial effects of anti-coagulants in patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018;16(7):1146-1152.

54. Leonardi F, De Maria N, Villa E. Anticoagulation in cirrhosis: a new paradigm? *Clinical and Molecular Hepatology*. 2017;23:13-21.
55. Lisman T, Kleiss S, Patel VC, Fisher C, Adelmeijer J, Bos S, *et al*. In vitro efficacy of pro- and anticoagulant strategies in compensated and acutely ill patients with cirrhosis. *Liver International*. 2018;38:1988–1996.
56. Loffredo L, Pastori D, Farcomeni A, Violi F. Effects of anticoagulants in patients with cirrhosis and portal vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;153:480–487.
57. Luca A, Miraglia R, Caruso S, Milazzo M, Sapere C, Maruzzelli L, *et al*. Short- and long-term effects of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt on portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Gut*. 2011;60:846-852.
58. Ma SD, Wang J, Bezinover D, Kadry Z, Northup PG, Stine JG. Inherited thrombophilia and portal vein thrombosis in cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2019;3:658–667.
59. Manzanet G, Sanjuan F, Orbis P, Lopez R, Moya A, Juan M, *et al*. Liver transplantation in patients with portal vein thrombosis. *Liver Transplantation*. 2001;7(2):125-131.
60. Maruyama H, Takahashi M, Shimada T, Yokosuka O. Emergency anticoagulation treatment for cirrhosis patients with portal vein thrombosis and acute variceal bleeding. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2012;47:686–691.
61. Mils K, Llado L, Ramos E, Escalante E, Fabregat J. Intraoperative balloon angioplasty for chronic portal vein thrombosis in liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2019;25(2):336-340.
62. Montenovo M, Rahnemai-Azar A, Reyes J, Perkins J. Clinical impact and risk factors of portal vein thrombosis for patients on wait list for liver transplant. *Experimental and Clinical Transplantation*. 2018;2:166-171.
63. Nagaoki Y, Aikata H, Daijyo K, Teraoka Y, Shinohara F, Nakamura Y, *et al*. Efficacy and safety of edoxaban for treatment of portal vein thrombosis following danaparoid sodium in patients with liver cirrhosis. *Hepatology Research*. 2018;48:51–58.

64. Naymagon L, Tremblay D, Zubizarreta N, Moshier E, Troy K, Schiano T, *et al.* The efficacy and safety of direct oral anticoagulants in noncirrhotic portal vein thrombosis. *Blood Advances*. 2020;4(4):655-667.
65. Nery F, Chevret S, Condat B, 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;61:660-667.
66. Northup PG, Davis JPE. Timing of anticoagulation for portal vein thrombosis in liver cirrhosis: a US hepatologist's perspective. *Journal of Translational Internal Medicine*. 2018;6(1):1-5.
67. Northup PG, Reutemann B. Management of coagulation and anticoagulation in liver transplantation candidates. *Liver Transplantation*. 2018;24:1119–1132.
68. O'Donnell JS, O'Sullivan JM, Preston RJS. Advances in understanding the molecular mechanisms that maintain normal haemostasis. *British Journal of Haematology*, 2019;186:24–36.
69. Pastori D, Lip GYH, Farcomeni A, Del Sole F, Sciacqua A, Perticone F, *et al.* Incidence of bleeding in patients with atrial fibrillation and advanced liver fibrosis on treatment with vitamin K or non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *International Journal of Cardiology*. 2018;264:58–63.
70. Pecora RAA, Canedo BF, Andraus W, Martino RB, Santos VR, Arantes RM, *et al.* Portal vein thrombosis in liver transplantation. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*. 2012;24(4):273-278.
71. Pellicelli AM, Guarascio P, D'Ambrosio C, Lusi AE, Vilani R, Fondacaro L, *et al.* Portal vein thrombosis in cirrhotic patients: safety and efficacy of low dosage of enoxaparin. *Journal of Hepatology*. 2010;52:S80.
72. Pettinari I, Vukotic R, Stefanescu H, Pecorelli A, Morelli M, Grigoras C, *et al.* Clinical impact and safety of anticoagulants for portal vein thrombosis in cirrhosis. *American Journal of Gastroenterology*. 2019;114(2):258-266.
73. Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schutz T, *et al.* ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clinical Nutrition*. 2019;38(2):485-521.
74. Portugal FB, Campos MR, Carvalho JR, Flor LS, Schramm JMA, Costa MFS. Disease burden in Brazil: an investigation into alcohol and non-viral cirrhosis. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2015;20(2):491-501.

75. Qi X, Dai J, Jia J, Ren W, Yang M, Li H, *et al.* Association between portal vein thrombosis and survival of liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2015;24(1):51-59.
76. Qi X, Guo X, Yoshida EM, Mendez-Sanchez N, De Stefano V, Tacke F, *et al.* Transient portal vein thrombosis in liver cirrhosis. *BMC Medicine*. 2018;16:83.
77. Qi X, Stefano V, Li H, Dai J, Guo X, Fan D. Anticoagulation for the treatment of portal vein thrombosis in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *European Journal of Internal Medicine*. 2015; 26(1):23-29.
78. Raja K, Jacob M, Asthana S. Portal vein thrombosis in cirrhosis. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2014;4(4):320–331.
79. Risso A, Stradella D, Rizzetto M, Salizzoni M. Liver transplantation in cirrhotic patients with portal vein thrombosis: a single center experience. *Digestive and Liver Disease*. 2014;46:e40.
80. Rodrigues SG, Sixt S, Abrales JG, De Gottardi A, Klinger C, Bosch J, *et al.* Systematic review with meta-analysis: portal vein recanalisation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2019;49:20–30.
81. Rodriguez-Castro KI, Porte RJ, Nadal E, Germani G, Burra P, Senzolo M. Management of nonneoplastic portal vein thrombosis in the setting of liver transplantation: a systematic review. *Transplantation*. 2012;94(11):1145-1154.
82. Rodriguez-Castro KI, Vitale A, Fadin M, Shalaby A, Zerbinati P, Sartori MT, *et al.* A prediction model for successful anticoagulation in cirrhotic portal vein thrombosis. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2019;31:34–42.
83. Rossle M, Schultheiss M. Timing of the treatment of portal vein thrombosis in patients with cirrhosis: a German hepatologist's perspective. *Journal of Translational Internal Medicine*. 2018;6(1):11-16.
84. Sanchez-Ocaña R, Tejedor-Tejada J, Cimavilla-Roman M, Benito-Sanz M, Asensio-Diaz E, Barrera-Rebollo A, *et al.* Utility of oral anticoagulants as prophylaxis of recurrent portal thrombosis after liver transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2019;51:83-86.

85. Sandri GBL, Lai Q, Berloco PB, Rossi M. Portal vein thrombosis before liver transplant does not alter postoperative patient or graft survival. *Experimental and Clinical Transplantation*. 2014;3:238-240.
86. Sarin SK, Kamath PS, Choudhury A, Maruyama H, Nery FG, Valla DC. Toward a comprehensive new classification of portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2016;151:574–577.
87. Scheiner B, Stammet PR, Pokorny S, Bucsecs T, Schwabl P, Brichta A, *et al.* Anticoagulation in non-malignant portal vein thrombosis is safe and improves hepatic function. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2018;130:446–455.
88. Schumacher C, Eismann H, Sieg L, Friedrich L, Scheinichen D, Vondran FWR, *et al.* Use of rotational thromboelastometry in liver transplantation is associated with reduced transfusion requirements. *Experimental and Clinical Transplantation*. 2019;2:222-230.
89. Senzolo M, Riva N, Dentali F, Rodriguez-Castro K, Sartori MT, Bang SM, *et al.* Long-term outcome of splanchnic vein thrombosis in cirrhosis. *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2018;9:176.
90. Sharma AM, Zhu D, Henry Z. Portal vein thrombosis: When to treat and how? *Vascular Medicine*. 2016;21(1):61–69.
91. Spitzer AL, Dick AAS, Bakthavatsalam R, Halldorson JB, Salvalaggio PR, Reyes JD, *et al.* Intraoperative portal vein blood flow predicts allograft and patient survival following liver transplantation. *HPB*. 2010;12:166–173.
92. Stine JG, Argo CK, Pelletier SJ, Maluf DG, Caldwell SH, Northup PG. Advanced non-alcoholic steatohepatitis cirrhosis: a high-risk population for pre-liver transplant portal vein thrombosis. *World Journal of Hepatology*. 2017;9(3):139-146.
93. Stine JG, Northup PG. Coagulopathy before and after liver transplantation. From the hepatic to the systemic circulatory systems. *Clinics in Liver Disease*. 2017;21:253–274.
94. Stine JG, Pelletier SJ, Schmitt TM, Porte RJ, Northup PG. Pre-transplant portal vein thrombosis is an independent risk factor for graft loss due to hepatic artery thrombosis in liver transplant recipients. *HPB*. 2016;18:279–286.
95. Stine JG, Shah PM, Cornella SL, Rudnick SR, Ghabril MS, Stukenborg GJ, *et al.* Portal vein thrombosis, mortality and hepatic decompensation in patients

- with cirrhosis: a meta-analysis. *World Journal of Hepatology*. 2015;7(27):2774-2780.
96. Stine JG, Wang J, Shah PM, Argo CK, Intagliata N, Uflacker A, *et al*. Decreased portal vein velocity is predictive of the development of portal vein thrombosis: A matched case-control study. *Liver International*. 2018;38:94-101.
97. Tischendorf M, Miesbach W, Chattah U, Chattah Z, Maier S, Welsch C, *et al*. Differential kinetics of coagulation factors and natural anticoagulants in patients with liver cirrhosis: potential clinical implications. *Plos One*. 2016;11(5): e0155337.
98. Turco L, Raucourt E, Valla DC, Villa E. Anticoagulation in the cirrhotic patient. *JHEP Reports*. 2019;1:227–239.
99. To UK, Garcia-Tsao G. Patients with advanced cirrhosis and portal vein thrombosis should receive anticoagulation. *Clinical Liver Disease*. 2018;12(3):74-80.
100. Vianna RM, Mangus RS, Kubal C, Fridell JA. Multivisceral transplantation for diffuse portomesenteric thrombosis. *Annals of Surgery*. 2012;255(6):1144-1151.
101. Villa E, Camma C, Marietta M, Luongo M, Critelli R, Colopi S, *et al*. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology*. 2012;143:1253–1260.
102. Wahab MA, Shehta A, Elshoubary M, Salah T, Fathy O, Sultan A, *et al*. Outcomes of living donor liver transplantation for patients with preoperative portal vein problems. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2018;22:2055–2063.
103. Wei W, Pu YS, Wang XK, Jiang A, Zhou R, Li Y, *et al*. Wall shear stress in portal vein of cirrhotic patients with portal hypertension. *World Journal of Gastroenterology*. 2017;23(18):3279-3286.
104. Werner KT, Sando S, Carey EJ, Vargas HE, Byrne TJ, Douglas DD, *et al*. Portal vein thrombosis in patients with end stage liver disease awaiting liver transplantation: outcome of anticoagulation. *Digestive Diseases and Sciences*. 2013;58:1776–1780.
105. Wu M, Schuster M, Tadros M. Update on management of portal vein thrombosis and the role of novel anticoagulants. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2019;7(2):154–164.

106. Yerdel MA, Gunson B, Mirza D, Karayalçin K, Olliff S, Buckels J, *et al.* Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: risk factors, screening, management, and outcome. *Transplantation*. 2000;69(9):1873-1881.
107. Zanetto A, Rodriguez-Castro KI, Germani G, Ferrarese A, Cillo U, Burra P, *et al.* Mortality in liver transplant recipients with portal vein thrombosis – an updated meta-analysis. *Transplant International*. 2018;31:1318–1329.
108. Zhang X, Qi X, Stefano V, Hou F, Ning Z, Zhao J, *et al.* Epidemiology, risk factors, and in-hospital mortality of venous thromboembolism in liver cirrhosis: a single-center retrospective observational study. *Medical Science Monitor*. 2016;22:969-976.
109. Zhang ZH, Zhang JW, He P, Zhou Y, Sun CY. Fondaparinux is effective for acute portal vein thrombosis in decompensated cirrhotic patients. *Medicine*. 2017;96:42:e8256.