



CrossMark

Recomendações de Orientação Clínica EASL: Doenças vasculares hepáticas*

Associação Europeia para o Estudo do Fígado*

Introdução

Os distúrbios vasculares hepáticos, embora afetando menos de 5/10 000 doentes, são coletivamente responsáveis por uma série de condições raras, que representam um importante problema de saúde em todo o mundo no campo de doenças hepáticas. Uma característica comum da maioria desses distúrbios reside na possibilidade de causar hipertensão portal não-cirrótica seguida de uma alta morbidade e mortalidade. Adicionalmente, há uma especial relevância no facto de os doentes serem geralmente jovens, que de contrário teriam uma esperança média de vida normal, a qual pode estar significativamente reduzida, se não forem devidamente geridos. Os progressos nos conhecimentos dos distúrbios vasculares hepáticos são dificultados pelo reduzido número de casos e pelo número limitado de estudos que avaliam a história natural, patofisiologia ou terapêutica. No entanto, nos últimos anos, o interesse por estes distúrbios aumentou como se pode constatar pelo aumento do número de publicações sobre este tópico. Além disso, a EASL tem incentivado este aumento do interesse, patrocinando uma conferência monotemática em Junho de 2012 em Tallinn sobre distúrbios vasculares hepáticos e propondo Recomendações de Orientação Clínica da EASL sobre a questão. Essas recomendações de orientação não irão abranger todas as possíveis doenças vasculares hepáticas, mas baseiam-se principalmente nos temas discutidos durante a conferência monotemática; síndrome de Budd-Chiari, trombose da veia porta não-cirrótica, hipertensão portal idiopática, síndrome de obstrução sinusoidal, malformações vasculares hepáticas natelangiectasia hemorrágica hereditária e trombose da veia porta na cirrose.

Foram redigidas recomendações de orientação de acordo com estudos publicados na Pubmed. As evidências e as recomendações foram classificadas de acordo com o sistema de Classificação Desenvolvimento e Avaliação de Recomendações (Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation - GRADE). O grau da evidência foi classificado em três níveis de qualidade: alta (A), moderada

(B) ou baixa (C), enquanto que o grau de recomendação foi classificado em dois níveis: forte (1) ou fraca (2) (Tabela 1). Quanto maior a qualidade das evidências, maior a probabilidade de uma forte recomendação. Na ausência de uma evidência clara, as recomendações foram baseadas em opiniões comuns dos membros redatores da comissão.

Fatores etiológicos na trombose venosa esplâncnica em doentes sem doença hepática subjacente

Nas últimas décadas, foram identificados vários fatores etiológicos da trombose venosa esplâncnica (TVE), incluindo síndrome de Budd-Chiari (SBC) e trombose da veia porta (TVP). Estes podem ser divididos em fatores locais e sistémicos. Fatores de risco locais para o desenvolvimento de SBC incluem tumores sólidos ou quistos que comprimem o trato venoso [1]. A TVP é considerada mais frequentemente como uma complicação da cirrose hepática ou neoplasias hepatobiliares. Outros fatores de risco locais são a cirurgia intra-abdominal e infeções ou inflamações no abdómen. Podem ser identificados fatores de risco sistémicos na maioria dos doentes com TVE. Um grande estudo multicêntrico europeu En-Vie, em doentes com SBC (n = 163) e TVP (n = 105), observou a presença de fatores pró-trombóticos em até 84% e 42%, respetivamente [2,3] (Tabela 2). Estes dados são consistentes com estudos retrospectivos anteriores usando métodos de diagnóstico semelhantes [4,5]. Em outras partes do mundo, especialmente na Ásia, são observados outros fatores etiológicos, incluindo a doença de Behçet, septos (também conhecido por obstrução membranosa) da veia cava inferior (VCI) e quistos hidáticos [6,7]. A maioria dos estudos foram realizados em adultos com TVE. No caso de crianças com TVE, os fatores pró-trombóticos parecem desempenhar um papel etiológico importante, no entanto a TVE pode também ser causada por fatores específicos da idade, tais como sépsis neonatal e cateterismo umbilical [8]. A etiologia da SBC e TVP é muitas vezes multifatorial. No estudo En-Vie ocorreu uma combinação de dois ou mais fatores pró-trombóticos, genéticos ou adquiridos, em 46% dos doentes com SBC e em 10% dos doentes com TVP [2,3]. No caso da TVP foi encontrado um fator pró-trombótico em 36% dos doentes, com um fator de risco local [3]. Em doentes com SBC, 18% dos doentes tinha até três fatores de risco. Em mais de 60% dos doentes com TVE diagnosticados com trombofilia hereditária foi encontrado um fator de risco adicional.

Trombofilia hereditária e adquirida

O termo "trombofilia" define condições tanto hereditárias como adquiridas, que estão associadas a um maior risco de trombose venosa e é caracterizado por um estado de hi-

Recebido a 20 de julho 2015; aceite a 20 de julho de 2015

Participantes: Presidente: Juan Carlos Garcia-Pagan; Os membros do painel: Elisabetta Buscarini, Harry L.A. Janssen, Frank W.G. Leebeek, Aurelie Plessier, Laura Rubbia-Brandt; Marco Senzolo, Jeoffrey N.L. Schouten, Armando Tripodi. Membro do Conselho Diretivo da EASL: Dominique C. Valla.

* Correspondência: EASL Escritório, 7 Rue Daubin, CH 1203 Genebra, Suíça.

Endereço de e-mail: easloffice@easloffice.eu.



Disclaimer:

The Portuguese version of this guide is a translation of the original English version and is provided for information purposes only. In case of any discrepancy, the English original will prevail. EASL makes no warranty of any kind with respect to any translated guide.

Recomendações de Orientação Clínica

Tabela 1. Grau de eEvidência e recomendação (adaptado a partir do sistema GRADE).

Grau de evidência	Observações	Símbolo
Elevada qualidade	É muito improvável que investigação adicional mude a nossa confiança na estimativa do efeito	A
Moderada qualidade	É provável que investigação adicional tenha um impacto importante sobre a nossa confiança na estimativa do efeito e é suscetível de alterar a estimativa	B
Baixa ou muito baixa qualidade	É provável que investigação adicional tenha um impacto importante sobre a nossa confiança na estimativa do efeito e é provável que altere a estimativa. Qualquer estimativa do efeito é incerta	C
Grau de recomendação	Observações	Símbolo
Fortemente recomendada	Os fatores que influenciam a solidez da recomendação incluem a qualidade das evidências, os presumíveis resultados relevantes para os doentes e o custo	1
Recomendação mais fraca	Variabilidade nas preferências e valores, ou maior incerteza: é mais provável que uma recomendação fraca esteja indicada A recomendação é feita com menor certeza; maior consumo de recursos ou custos	2

Tabela 2. Fatores etiológicos no síndrome de Budd-Chiari e trombose da veia porta [48,52,73].

Fator de risco	SBC	TVP
	Frequência (%)	Frequência (%)
Trombofilia		
Hereditário	21	35
Adquirido	44	19
Neoplasia mieloproliferativa	49	21
JAK2 pos	29	16
Fatores hormonais	38	44
Contraceptivos orais	33	44
Gravidez	6	0
HPN	19	0
Outros fatores sistêmicos	23	n.d.
Fatores locais	0	21

SBC, síndrome de Budd-Chiari; TVP, trombose da veia porta; PNH, hemoglobinúria paroxística noturna; n.d., não determinado.

percoagulabilidade [9]. Ambas as deficiências hereditárias de inibidores naturais do sistema de coagulação, níveis aumentados de fatores de coagulação e mutações genéticas de fatores coagulantes estão associados a um risco aumentado de TVE. A prevalência de deficiências hereditárias de antitrombina, proteína C e proteína S são difíceis de avaliar em doentes com TVE, resultado da diminuição da síntese hepática, que é frequentemente encontrada nestes doentes. Além disso o tratamento com antagonistas de vitamina K (AVK) dificulta o diagnóstico de deficiência da proteína C e proteína S. A prevalência da deficiência de antitrombina varia entre 0-5%, tanto em SBC como em TVP, de deficiência de proteína C entre 4-20% em SBC e 0-7% em TVP e de deficiência de proteína S entre 0-7% em SBC e 0-30% em TVP [2-4,10-12]. Por ser evidentemente mais elevado do que na população em geral, as deficiências desses inibidores de coagulação são consideradas como um fator etiológico na patogénese de SBC e TVP, e devem ser incluídos na marcha diagnóstica.

Em doentes com SBC a prevalência da mutação do Fator V de Leiden (FVL) varia entre 7% e 32%. A maioria destes doentes com SBC são portadores heterozigotos, embora os doentes homozigotos tenham sido descritos ocasionalmente [13]. É bem conhecido que os portadores homozigotos têm um risco significativamente mais elevado de trombose venosa profunda em comparação com os heterozigotos, no entanto, este aspeto não ficou demonstrado para TVE. A prevalência da mutação FVL em doentes com TVP é inferior, oscilando entre 3% e 9% [14]. Os portadores da FVL têm um risco de 4 a 11 vezes maior de SBC, e o dobro do risco de TVP [15].

A variante do gene G20210A da protrombina é mais comum no caso da TVP que no caso da SBC [14]. Uma meta-análise registou um aumento de 4 a 5 vezes no risco de TVP em portadores da variante genética G20210A da protrombina [15], ao passo que o risco de SBC é aproximadamente duas vezes maior [10]. O mecanismo para a diferença na prevalência de FVL e da variante genética G20210A da protrombina em SBC e TVP continua por solucionar. A prevalência de anticorpos antifosfolipídicos (AAF) no SBC e TVP foi estimada em cerca de 5-15% [2-4]. No entanto, na maioria dos estudos foi realizada apenas uma medição de AAF, ao passo que de acordo com as orientações atuais, esta medição deve ser repetida ao fim de 12 semanas para confirmar a presença de AAF [16].

Para além dos fatores de risco já referidos no caso de TVE, estudos mais recentes investigaram a hipóteses de níveis elevados de fatores pró-coagulantes ou distúrbios da fibrinólise estarem associados a um maior risco de TVE. Foram encontrados níveis elevados de fator VIII em doentes com TVP [17,18]. Observou-se igualmente um aumento significativo da trombina endógena independentemente do distúrbio pró-trombótico ou trombofílico subjacente no caso de TVP [18]. A hipofibrinólise, definida por um aumento do tempo de lise do coágulo, foi também associada com um risco aumentado de SBC. Este aspeto foi determinado principalmente através de níveis aumentados do inibidor de tipo 1 do ativador do plasminogénio. Até agora não foi estudada a importância destes resultados para o prognóstico e tratamento da TVE [19].

Neoplasia mieloproliferativa

As neoplasias mieloproliferativas (NMP) são uma causa subjacente comum de trombose venosa abdominal. As NMP são distúrbios crónicos das células clonais estaminais hematopoiéticas caracterizadas por uma superprodução de granulócitos maduros e funcionais, de eritrócitos e/ou de plaquetas. Uma das principais complicações da NMP reside no desenvolvimento de complicações trombóticas arteriais e venosas, causadas por um aumento da agregação das plaquetas e a geração de trombina [19,20]. Anteriormente foi estimado que as NMP são observadas em 30-40% dos doentes com SBC ou TVP, ao passo que está na origem de apenas uma minoria de outros tipos de tromboembolismo venoso [2,3,11,21,22]. As NMP são diagnosticadas com base em vários critérios, incluindo as alterações do sangue periférico características (aumento dos níveis de hemoglobina e trombocitose) e os

achados da medula óssea. Em doentes com TVE, contudo, é debatida a relevância desses critérios utilizados convencionalmente para o diagnóstico de NMP. Devido à hipertensão portal que conduz a hiperesplenismo e hemodiluição, a trombocitose característica e eritrocitose podem ser mascaradas [23]. Anteriormente, o diagnóstico de NMP nestes doentes baseava-se no resultados da biópsia da medula óssea (MO) e do crescimento de colónias eritróides na ausência de eritropoietina exógena, designadas colónias eritróides endógenas espontâneas ou EEC. Pode também ser utilizado para identificar doentes em risco de agravamento de NMP [23]. Hoje em dia a mutação JAK2V617F, uma mutação comum com ganho de função que leva ao desenvolvimento de NMP, é da maior importância no diagnóstico de NMP. Esta mutação está presente em quase todos os doentes com policitemia vera e em cerca de 50% de doentes com trombocitemia essencial e mielofibrose primária. A mutação JAK2V617F foi detetada num grande número de doentes com SBC e TVP não selecionados. Numa recente meta-análise, foi descrita a prevalência de NMP e seus subtipos, bem como de JAK2V617F e o seu papel diagnóstico nestes distúrbios raros [24]. Em SBC, a prevalência média de NMPs e de JAK2V617F foi de 40,9% e 41,1%, respetivamente. Em TVP, a prevalência média de NMPs e de JAK2V617F foi de 31,5% e 27,7%, respetivamente. As NMP e JAK2V617F foram mais frequentes em SBC comparativamente com TVP. A policitemia vera foi mais prevalente em SBC que em TVP. O rastreio de JAK2V617F em doentes com TVE sem características hematológicas típicas das NMP identificou NMP em 17,1% e 15,4% dos doentes com SBC e TVP submetidos ao rastreio, respetivamente [24]. Pode concluir-se que em todos os doentes com TVE deve ser realizado mielograma e pesquisa de JAK2V617F como parte do diagnóstico normalizado [25]. Em alguns casos, é difícil de diagnosticar as NMP e podem ser acrescentados testes adicionais ao algoritmo de diagnóstico, tais como esfregaço de sangue periférico, deteção dos níveis de eritropoietina ou a formação de colónias eritróides endógenas *in vitro*, tal como sugerido pela OMS [26]. Recentemente, dois grupos de investigação relataram simultaneamente a presença de mutações somáticas no gene que codifica a calreticulina (CALR), uma proteína presente no retículo endoplasmático e envolvida na regulação da via de sinalização STAT [27,28]. Estas mutações foram detetadas utilizando sequenciação integral do exoma na maioria dos doentes com NMP com JAK2 não mutado. As mutações CALR estavam ausentes nos doentes com policitemia vera e ocorreu em até 80% dos doentes com trombocitemia essencial negativa para JAK2 e mielofibrose primária. Em dois estudos recentes [29,30], foram avaliadas mutações CALR em doentes com TVE, sendo positivas em 0,7 e 1,9% dos doentes, respetivamente. Esta taxa aumentou quando foram considerados apenas os doentes com NMP (2,3 e 5,4%, respetivamente). Na verdade, foi detetado CALR em, respetivamente 9,1% (1 em cada 11 doentes) e 30% (4 de 13 doentes) de NMP negativos para JAK2. O mecanismo patogénico exato de TVE em NMPs ainda não foi identificado, mas além da eritrocitose e trombocitose características, as anomalias funcionais das plaquetas e leucócitos parecem ter um papel patogénico [31].

Outros fatores etiológicos

Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é uma rara doença hematológica adquirida das células estaminais hematopoéticas e está mais fortemente associada à SBC [32]. A HPN tem sido relatada em 9-19% dos doentes com SBC testados [11,33], ao passo que tem sido relatada uma prevalência de 0-2% na TVP [3]. O mecanismo exato para o desenvolvimento da TVE é ainda desconhecido [33]. Os doentes com uma população de células com HPN acima de 60% dos granulócitos parecem estar sujeitos a um maior risco de trombose [34]. Devem ser realizados por rotina testes para HPN em todos os doentes com SBC e devem ser ponderados em doentes com TVP [35]. As doenças autoimunes, doença inflamatória do intestino, vasculite, sarcoidose e doença do tecido conjuntivo podem também ser associada a TVE, embora estes distúrbios quase não tenham sido observados no estudo En-Vie, a doença de Behçet é especialmente observada na área do Mediterrâneo [36]. Outras causas raras de TVE incluem infeções do vírus citomegalovírus e doença celíaca [37,38].

Fatores hormonais, incluindo o uso de contraceptivos orais e gravidez, são considerados fatores de risco para TVE. Tem sido demonstrado que os contraceptivos orais estão associados com, pelo menos, o dobro do risco de SBC [10,39]. No caso da TVP, o risco pode ser ligeiramente aumentado, mas isso ainda não está bem estabelecido [10]. Deve notar-se que, em muitos doentes foram identificados outros fatores etiológicos concomitantes.

Fatores etiológicos e sua importância para o tratamento

Diagnosticar o fator etiológico subjacente para o desenvolvimento de TVE é importante, uma vez que pode ter implicações terapêuticas ou prognósticas. Por exemplo, a presença de um distúrbio trombótico pode influenciar a duração do tratamento anticoagulante em doentes com TVP. No caso de doentes com SBC, é necessário um tratamento vitalício com anticoagulantes, considerando a gravidade do distúrbio. Em indivíduos com TVP aguda, a terapêutica anticoagulante é dada por 6 meses. No entanto, por vezes é administrado um tratamento a longo prazo, dependendo do distúrbio subjacente. Em geral, a duração da terapêutica anticoagulante é muito dependente do risco de trombose recorrente. Embora apenas alguns estudos retrospectivos se concentraram sobre o risco de recidiva em TVP, estes estudos revelaram que um estado pró-trombótico subjacente foi um preditor independente de trombose recorrente [40-42]. Por outro lado, deve ser tido em conta o risco de hemorragias nestes doentes, que frequentemente se manifesta com hemorragias varicosas. Portanto, as recomendações de orientação recentes têm sugerido terapêutica anticoagulante a longo prazo apenas para aqueles indivíduos com grandes fatores de risco trombóticos subjacentes, como a mutação do FVL homozigoto e variante do gene da protrombina [43]. No entanto, outras recomendações de orientação afirmam que os defeitos trombóticos têm um valor preditivo incerto para recidiva e para as decisões sobre a duração do tratamento anticoagulante se o resultado do teste não for baseado em evidências [44]. Estudos de seguimento são necessários para estabelecer a du-

Recomendações de Orientação Clínica

ração do tratamento anticoagulante, especialmente aqueles com nenhum ou leves distúrbios trombofílicos. As recomendações de orientação atuais não suportam o teste de outros membros da família em caso de ser identificado um defeito trombofílico [45].

No caso de um NMP subjacente, o tratamento anticoagulante com AVK deve ser dada indefinidamente em caso de TVE. Hoje em dia quase todos os doentes com NMP são tratados com aspirina. No entanto, é ainda desconhecido se a aspirina deve ser adicionada ao tratamento de doentes com TVE que sofram de NMP utilizando AVK. Embora tenha sido observado um benefício potencial da aspirina em doentes com TVP e NMP em um estudo retrospectivo, este deve ser confirmado em estudos prospetivos [44,46]. Os doentes com NMP deverão ser tratados com a terapêutica anti-proliferativa, tal como com interferão alfa ou hidroxiureia, a fim de normalizar a contagem de células sanguíneas periféricas. Em doentes com policitemia vera, deve-se ter como objetivo um hematócrito <45% [47]. O diagnóstico da HPN subjacente em doentes com TVE pode ter implicações importantes para o tratamento. O tratamento a longo prazo com eculizumab pode ser indicado nesses indivíduos [35].

Recomendações:

1. Investigar fatores pró-trombóticos locais e sistêmicos subjacentes em doentes com SBC e TVP. A identificação de um fator de risco não deve impedir a análise de fatores de risco adicionais (A1)
2. A avaliação consiste no diagnóstico de trombofilias hereditárias e adquiridas, neoplasias mieloproliferativas, hemoglobinúria paroxística noturna e distúrbios autoimunes (A1)
3. Investigar fatores de risco locais em doentes tanto com SBC como com TVP, incluindo condições inflamatórias intra-abdominais e neoplasias abdominais (A1)
4. O rastreio da trombofilia deve incluir a proteína S, a proteína C e os níveis de antitrombina, mutação do FVL, variante do gene da protrombina G20210A e anticorpos anti-fosfolipídicos (AAF). No caso de AAF positivo, este deve ser repetido após 12 semanas (A1)
5. Teste de neoplasias mieloproliferativas através da pesquisa da mutação JAK2V617F em doentes com TVE e em indivíduos com contagens de células do sangue periférico normais (A1). Em doentes com mutação JAK2V617F negativa, deve ser executado o rastreio da mutação da calreticulina e, caso ambos forem negativos, deve ser ponderada a realização de mielograma. Os doentes devem ser encaminhados para um hematologista (B2)
6. Tratar a patologia subjacente de forma adequada (B1). No caso de NMP subjacente, o tratamento anticoagulante deve ser dado indefinidamente para doentes com SVT (B1)

Síndrome de Budd-Chiari

O SBC é definido como a obstrução do fluxo venoso hepático, que pode estar localizado desde as pequenas vénulas hepáticas até à entrada da VCI na aurícula direita [1]. Estão excluí-

das desta definição a obstrução do fluxo hepático relacionado com doença cardíaca, doença pericárdica ou síndrome de obstrução sinusoidal (SOS). O SBC pode ser classificada em: i) primário, causada por trombose na ausência de compressão por lesões que ocupem espaço ou invasão por neoplasias ou parasitas; e ii) secundário nos restantes casos. Dadas as diferentes implicações terapêuticas e prognósticos, só vamos discutir o SBC primário. Nos países ocidentais a trombose pura da veia hepática é o mais comum [48], enquanto na Ásia predomina a trombose pura da VCI ou em combinação com a da VCI. As consequências fisiopatológicas incluem obstrução, o que leva a congestão sinusoidal, isquemia e finalmente à necrose hepatocelular. Eles podem resultar em fibrose centrolobular, hiperplasia nodular regenerativa e/ou cirrose.

Manifestações clínicas

A apresentação clínica é heterogênea e varia desde a ausência de sintomas até à insuficiência hepática fulminante [1,49]. Uma apresentação assintomática está frequentemente associada com a presença de grandes colaterais venosos hepáticos. Num estudo prospetivo multicêntrico de um grande grupo de doentes com SBC no momento do diagnóstico, verificam a presença de ascite em 83% dos doentes, hepatomegalia em 67%, dor abdominal em 61%, varizes esofágicas em 58% e hemorragia digestiva em 5% [2]. Em aproximadamente 15% dos casos, SBC e TVP ocorrem simultaneamente [2,50]. As opções terapêuticas e o prognóstico tende a ser piores em doentes com SBC-TVP [50].

Estudos imagiológicos mostram nódulos hepáticos em 60-80% dos doentes com SBC. Estes são geralmente benignos e são o resultado de perturbações da perfusão. Embora estes nódulos sejam caracteristicamente pequenos, na maioria dos casos com menos de 4 cm de diâmetro, são múltiplos (frequentemente mais de 10 lesões), hipervascularizados e disseminados por todo o fígado. Um padrão patognomónico não é detetado na tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM). Tem-se demonstrado que a incidência cumulativa do carcinoma hepatocelular (CHC) em SBC é de 4% (após uma mediana de seguimento de 5 anos) [51], por conseguinte, o diagnóstico diferencial é essencial. A biópsia foi sugerida em doentes com três ou menos nódulos, nódulos com um diâmetro superior ou igual a 3 cm, heterogeneidade ou washout na fase venosa, alterações em duas técnicas ima-

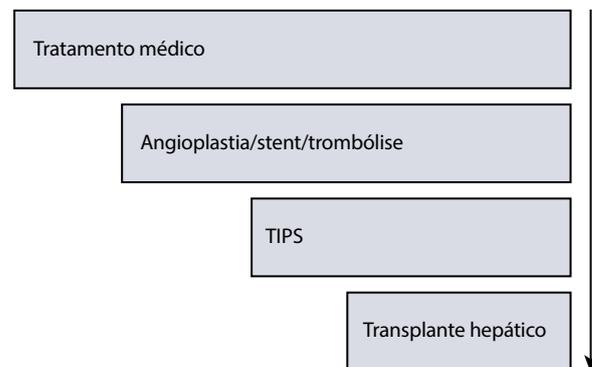


Fig. 1. Algoritmo terapêutico recomendada no síndrome de Budd-Chiari.

giológicas consecutivas ou aumento nos níveis de AFP [51]. No entanto, a caracterização radiológica e histológica dos nódulos hepáticos em SBC não pode contar com os critérios bem estabelecidos de CHC em cirrose e a única recomendação formal consiste na vigilância multidisciplinar próxima e cuidada.

Diagnóstico

O diagnóstico é estabelecido com confirmação radiológica inequívoca da obstrução do fluxo venoso hepático. A ecografia com Doppler tem uma sensibilidade de diagnóstico superior a 75% e é o primeiro exame de investigação [1]. Se um ecografista experiente não estiver disponível, ressonância magnética e TC são usados para a confirmação diagnóstica [1,48]. A venografia é recomendada se o diagnóstico permanece incerto ou para a caracterização da anatomia antes do tratamento. Se os exames imagiológicos não demonstraram obstrução de grandes veias, pode-se então recorrer a uma biópsia do fígado para avaliar pequenas trombozes da veia hepática.

Tratamento

O algoritmo terapêutico recomendado do SBC com base em coortes retrospectivas e séries prospetivas de doentes [2,52,53] está resumido na FIG. 1.

Os doentes com SBC muitas vezes requerem tratamento para ascite e varizes. Estes tratamentos devem ser administrados segundo as mesmas recomendações de tratamento aplicadas no caso de ascite e hipertensão portal na cirrose.

Os doentes com SBC devem receber terapêutica anticoagulante o mais rapidamente possível por um período indefinido de tempo, numa tentativa de reduzir o risco de extensão do coágulo e novos episódios trombóticos [1,2,52,54]. De acordo com a recomendação em caso de trombose venosa profunda, o doente deve ser tratado com heparina de baixo peso molecular (HBPM) durante pelo menos 5 a 7 dias, e também com tratamento anticoagulante oral com AVK, visando um rácio normalizado internacional (INR) entre 2 e 3. A HBPM pode ser interrompida quando ao INR estiver dentro do intervalo pretendido em duas medições consecutivas.

Tem sido registada uma taxa elevada de complicações hemorrágicas durante a terapêutica com anticoagulantes (até 50% dos doentes) numa coorte de doentes com SBC, diagnosticados entre 1995 e 2005 [55]. Numa coorte prospetiva mais recente de doentes diagnosticados entre 2005 e 2007, as complicações hemorrágicas foram observadas com menos frequência (17% dos doentes), provavelmente devido a uma melhor gestão da anticoagulação durante as intervenções invasivas ou profilaxia adequada da hemorragia secundária a hipertensão portal [53].

É lógico que o tratamento da causa pró-trombótica subjacente (por exemplo NMPs) deve ser iniciado concomitantemente. Efetivamente, os benefícios do tratamento precoce para um distúrbio mieloproliferativo subjacente têm sido sugeridos numa análise de coorte retrospectiva [56].

A experiência de corrigir a obstrução do fluxo venoso hepático com trombólise é limitada. Têm sido descritos bons

resultados em doentes com trombose recente e incompleta, tratados precocemente com perfusão local de um agente trombolítico combinado com angioplastia ou colocação de stent [57]. Contudo, as complicações podem ser fatais [58].

Estão presentes estenoses parciais ou segmentares em 60% dos doentes com obstrução VCI, e 25-30% dos doentes com obstrução da veia hepática [59]. Angioplastia ou colocação de stent nestas estenoses poderia restabelecer a drenagem fisiológica de sangue portal e sinusoidal. A re-estenose pós-angioplastia é frequente, mas pode ser reduzida quando feita em combinação com um stent. A má colocação de um stent pode comprometer o desempenho subsequente de um shunt transjugular intra-hepático portossistémico (TIPS) ou transplantação hepática ortotópica (OLT). Em geral, a angioplastia/stent é o tratamento definitivo para menos de 10% de doentes ocidentais com SBC [53]. A eficácia pode ser maior em outras regiões do mundo onde há uma maior prevalência desta forma específica de SBC [60].

Doentes com SBC que não respondem ao tratamento médico ou que não são candidatos a angioplastia/stent devem ser tratados com técnicas de derivação. Não há nenhuma explicação clara do motivo por que alguns doentes não respondem ao tratamento médico, portanto, as características dos doentes com SBC que recebem TIPS diferem de centro para centro. Alguns critérios foram propostos: falência clínica à terapêutica (falência terapêutica) foi considerado na falta de critérios de resposta completa ou sustentada [52]. Foi considerada a resposta completa quando todos os seis critérios foram atingidos e permaneceram estáveis: (1) ausência de ascite clinicamente detetável, com níveis séricos de sódio e creatinina normais, na ausência de tratamento com diuréticos ou com doses baixas de diuréticos (espironolactona 75 mg/d ou furosemida 40 mg/d) e ingestão moderada de NaCl; (2) aumento do fator V de coagulação para valores superiores a 40% do valor normal; (3) diminuição da concentração de bilirrubina sérica conjugada para valores abaixo de 15 mol/L; (4) ausência de episódios inaugurais ou recorrentes de hemorragia por hipertensão portal durante a profilaxia primária ou secundária com bloqueadores não seletivos ou com tratamento endoscópico; (5) não ocorrência de infeção bacteriana espontânea; e (6) IMC > 20 kg/m² após a subtração de ascite e edema. Foi considerada resposta sustentada quando todos os três critérios a seguir foram atingidos ao longo de 2 semanas de avaliação: (1) na presença de ascite, foi conseguido um equilíbrio de sódio e água negativo utilizando diuréticos em doses baixas e ingestão de sódio moderada, juntamente com os níveis séricos de sódio e creatinina normais, ou com o aumento do sódio sérico se inicialmente baixo e decrescentes níveis de creatinina sérica se inicialmente alto; (2) valor do fator V foi aumentando, se inicialmente baixo; e (3) o valor de bilirrubina conjugada no soro foi diminuindo, se inicialmente elevado. Estes critérios de resposta devem ser validado em estudos futuros.

Técnicas de derivação, tanto shunts cirúrgicos como TIPS, são destinadas a transformar o sistema portal numa via de saída [61]. O shunt cirúrgico mais frequente é o shunt mesocava com um stent de politetrafluoretileno (PTFE) ou interposição da veia jugular autóloga. É mais fácil de executar do que o shunt porto-cava látero-lateral, quando está presente a

hipertrofia do lobo caudado. shunts cirúrgicos são ineficazes se estiverem associados a trombose VCI ou compressão grave da VCI por um aumento do fígado. Nesta situação alguns grupos têm realizado um shunt meso-atrial ou um shunt cavo-atrial, mais um shunt porto-cava. Os shunts cirúrgicos não demonstraram constituir uma vantagem de sobrevida independente em coortes de doentes com SBC [62,63]. Este facto está provavelmente relacionado com a elevada taxa de mortalidade inerente da população de doentes com SBC graves, assim como pela elevada taxa de disfunção/trombose dos shunts [64-66]. Por outro lado, o TIPS tem uma taxa de morbilidade e mortalidade mais baixa do que a cirurgia e é possível na maioria dos doentes com obstrução VCI e naqueles com estenose grave VCI. Um estudo retrospectivo multicêntrico europeu recente, incluindo 124 doentes com SBC tratados com TIPS, revelou uma excelente sobrevida livre de OLT aos 1 e 5 anos (88% e 78%, respetivamente) [67]. Estes resultados foram confirmados por um estudo recente prospetivo [53]. Os stents revestidos com PTFE reduzem a recorrência de obstrução após colocação de TIPS ou disfunção [53,67]. A colocação do TIPS em doentes com SBC requer uma formação específica. Efetivamente, em mais de 45% dos casos, uma abordagem transcaval (punção direta da VCI intra-hepática) pode ser necessária devido à trombose completa das veias hepáticas [67].

OLT em doentes com SBC está associado a uma sobrevida [68] semelhante ao obtido nos doentes tratados inicialmente com TIPS [67]. Tem sido sugerido que a colocação de TIPS anteriores pode dificultar um OLT posterior se este for necessário. No entanto, este facto não foi confirmado em estudos mais recentes [67,69]. Pode ocorrer recidiva de SBC após OLT. A incidência desta complicação caiu acentuadamente desde a instituição de anticoagulação precoce após OLT e manutenção vitalícia. Uma exceção para a necessidade de anticoagulação poderia encontrar-se naqueles doentes a quem o distúrbio pró-trombótico é corrigido através de OLT (por exemplo, trombofilias hereditárias). A história natural do NMP tem também de ser tida em consideração no decurso do pós-transplante.

Existem doentes com SBC graves que podem beneficiar de um tratamento direto com OLT, sem colocação prévia de TIPS. No entanto, até agora não existe um método confiável para identificar esses doentes [53,67].

Budd-Chiari e gravidez

A gravidez em doentes com SBC tem excelentes resultados maternos desde que os doentes tenham a doença bem controlada. O resultado fetal é menos favorável, mas tem sido relatado que as gravidezes que atingiram as 20 semanas de gestação estão associadas com um prognóstico fetal aceitável, mesmo quando 76% tiveram parto prematuro [70]. Os AVK estão associados a um elevado risco de malformações congénitas e aborto [71]. Portanto, deve ser realizado um teste de gravidez o mais cedo possível, se for positivo as mães devem substituir por HBPM [72] com a monitorização periódica da atividade anti-Xa.

Recomendações:

1. Considere diagnóstico de SBC em qualquer doente, sintomático ou assintomático, com doença hepática aguda ou crónica (A1)
2. A ecografia com Doppler é o exame de primeira linha na investigação do SBC. A RM e TC têm de ser realizadas para a confirmação diagnóstica (A1)
3. Reavaliar o doente com um radiologista experiente em doentes com estudos imagiológicos negativos, mas com uma suspeita elevada de SBC (A1)
4. Encaminhar os doentes com SBC para centros especializados (A1)
5. Iniciar o tratamento de complicações da hipertensão portal, como recomendado em doentes com cirrose (C2)
6. Tratar todos os doentes BCS com anticoagulação, na ausência de contraindicações major (A1). Complicações da hipertensão portal, quando tratadas adequadamente, não constituem uma contraindicação para anticoagulação (B1)
7. Considere uma breve interrupção da terapêutica anticoagulante sempre que for realizada uma intervenção invasiva, incluindo paracentese (B1)
8. Considere angioplastia/stent como uma intervenção descompressiva de primeira linha em doentes com estenose da veia hepática curta ou estenose VCI (A1)
9. Monitorização apertada destes doentes para deteção precoce de deterioração Hepática. Tratar os doentes que não respondem ao tratamento inicial, ou não respondem a angioplastia/stent com técnicas de derivação portal (A1). TIPS, utilizando stents revestidos com PTFE, é o tratamento de derivação de eleição (A1). Discutir a derivação cirúrgica quando o TIPS não é viável ou falha (B1)
10. Propor transplante hepático como um tratamento conservador para doentes nos quais falharam as técnicas de derivação (A1). A anticoagulação deve ser continuada na maioria dos doentes com SBC após o transplante hepático (B1)
11. Rastreio de doentes com SBC para CHC. Distinção entre nódulos hepáticos benignos e malignos é muito difícil e pode precisar de referência para centros especializados (A1)

Trombose da veia porta aguda (não-cirrótica, não maligna)

Definição e âmbito

A TVP aguda é definida como uma formação recente de um trombo no interior da veia porta e/ou ramo direita ou esquerda. O trombo pode estender-se para as veias mesentérica ou esplénica; a oclusão pode ser total ou parcial. Vamos limitar a discussão à TVP aguda que ocorre na ausência de malignidade e cirrose [54,75]. A TVP aguda também pode ocorrer em doentes com obstrução de longa data de porções do sistema venoso portal [76].

Manifestações

De acordo com estudos prospetivo [3] e retrospectivos [40,77,78], a dor abdominal aguda está presente em 90% dos doentes com TVP aguda. A síndrome de resposta inflamatória sistémica está presente em 85% dos doentes com diagnóstico de TVP aguda, o que contrasta com a presença de infeção local ou sistémica em apenas 20% destes doentes. Um número significativo de doentes só têm sintomas não específicos ligeiros, pelo que o diagnóstico é negligenciado e a TVP é re-

conhecida apenas na fase da transformação cavernomatosa. As provas hepáticas geralmente não mostram anomalias ou mostram anomalias ligeiras e transitórias. A ascite está presente em 50% dos doentes; na maioria dos doentes só visíveis em imagens [3]. Devido à maior consciência e disponibilidade de técnicas de imagiologia não invasivas e sensíveis, o diagnóstico da obstrução venosa portal é agora feita em 50 a 70% dos casos na fase de TVP aguda [76,78].

Curso e o resultado

A isquemia intestinal é a complicação imediata mais preocupante da trombose da veia porto-mesentérica aguda, com uma mortalidade relacionada de até 60%. Pode ser necessária uma resseção intestinal extensa, com um risco de síndrome do intestino curto [79–82]. A incidência de isquemia intestinal decaiu atualmente até 2-20% em doentes tratados com anticoagulantes [3]. Em doentes que não receberam terapêutica anticoagulante, a recanalização espontânea de TVP sintomática parece ser excepcional [83].

O reconhecimento da isquemia mesentérica venosa é difícil em termos de manifestações clínicas, biológicas e radiológicas dado que não são específicas. Dor abdominal intensa persistente, apesar de anticoagulação adequada, falência de órgão (choque, insuficiência renal, acidose metabólica, hiperlactacidemia), ascite maciça e hemorragia retal, todos parecem sugerir isquemia [79–82]. Num estudo recente, a diabetes foi o único fator associado independentemente à resseção intestinal [84].

Diagnóstico

A ecografia com Doppler é normalmente o primeiro exame de imagem realizado no contexto da dor abdominal. Pode detetar uma ausência de fluxo dentro da veia porta. A presença de um trombo hiperecótico no lúmen portal pode estar ausente [43,85]. A ecografia com Doppler e RM têm uma sensibilidade mais baixa do que a tomografia computadorizada. A ecografia Doppler depende do conhecimento e consciência do operador [43,85]. O diagnóstico e extensão da obstrução venosa portal aguda deve ser confirmado por TC com contraste e/ou ressonância magnética. A obtenção de imagens no momento correto (fase portal) é obrigatória a fim de evitar armadilhas. As imagens adquiridas durante a fase arterial tardia não são ideais para o diagnóstico de TVP. Além disso, nos casos de um fluxo baixo da veia porta, um atraso na chegada do contraste à veia porta pode ser visto na TC, dando a aparência de um defeito de enchimento, resultando num diagnóstico falso positivo de trombose [86].

Tomografia computadorizada da fase portal mostra a ausência de lúmen visível correspondente ao coágulo na veia porta; A tomografia computadorizada fornece informações adicionais sobre a extensão do trombo nas veias mesentérica e arcos, a presença de um fator local ou de congestão e isquemia do intestino. A trombose distal (oclusão de déramos secundários da veia mesentérica superior), anomalias do intestino (espessamento da parede hipoatenuante ou hiperatenuante homogénea ou heterogénea, dilatação, realce da parede anormal ou ausente) ou do mesentério, densificação mesenterial, ascite de grandes dimensões, pneumatosis e aeroportia são

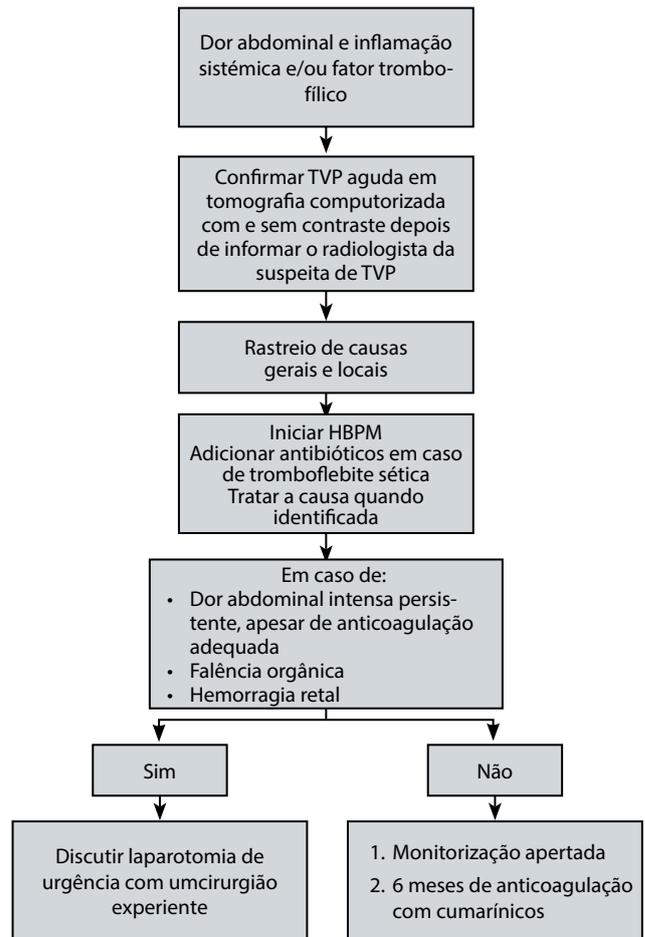


Fig. 2. Algoritmo proposto para o manejo da trombose da veia porta aguda.

observados mais frequentemente em doentes que necessitam de resseção intestinal [84].

Estudos sobre a duração da TVP são escassos. Um trombo recente pode ser definido como um trombo que ocorre no aparecimento de dor abdominal e ou síndrome da resposta inflamatória sistêmica. Um coágulo hiperdenso espontâneo no lúmen da veia porta em um exame de tomografia computadorizada sem contraste pode sugerir que o trombo remonta a menos de 30 dias após o início dos sintomas [43]. A ausência de cavernoma portal também ajuda, embora o cavernoma pode não se desenvolver em obstrução unilateral do ramo portal. Um cavernoma pode ser identificado a partir de 15 a 30 dias após o início da aparente dor abdominal [43]. Além disso, trombose aguda pode sobrepor-se em um cavernoma de longa data.

Distúrbios trombofílicos subjacentes e fatores locais são comuns em adultos. Esses distúrbios constituem os principais determinantes do resultado, e podem exigir tratamento específico (ver secção 1). Em crianças, as investigações etiológicas tem sido negativas, ou apenas mostram condições pró-trombóticas fracas comuns [87].

Recomendações de Orientação Clínica

Terapêutica

O objetivo da terapêutica para a TVP aguda consiste em; i) evitar a extensão da trombose às veias mesentérica e, assim, a isquemia venosa mesentérica; e ii) atingir a recanalização da veia porta (FIG. 2) [43,85].

Anticoagulação

Em um recente estudo prospetivo, a extensão do trombo foi prevenida em todos os doentes que iniciaram precocemente terapêutica com anticoagulantes [3]. Foram observadas apenas 2/95 casos de enfarte intestinal limitado, embora 60% dos doentes tenham tido envolvimento inicial da veia mesentérica superior. Além disso, a recanalização da veia porta, veia mesentérica superior e esplênica foi alcançada em 39%, 80% e 73% dos doentes que receberam anticoagulantes, respetivamente. Não ocorreu a recanalização da veia porta em nenhum dos doentes além do sexto mês de terapêutica anticoagulante. Estas descobertas validaram independentemente estudos retrospectivos unicêntricos [3,40,77,78]. Ocorreu hemorragia durante a terapêutica com anticoagulantes em 9% dos doentes. A taxa de mortalidade foi de 2% e não estava relacionada com hemorragia ou TVP [3]. Entre os fatores basais, têm sido associados a obstrução da veia esplênica e a ascite [3] e a demora em iniciar a anticoagulação [77] à ausência de recanalização da veia porta. Estes achados precisam de mais confirmações em outras coortes.

Na maioria dos estudos anteriores, a terapêutica de anticoagulação foi baseada principalmente em heparina não fracio-

nada ou HBPM ou derivados, em doses terapêuticas ditas elevadas. No mais recente estudo prospetivo europeu, foi utilizada heparina não fracionada e HBPM em 25% e 65% dos doentes, respetivamente [3]. Na maioria dos estudos a HBPM foi substituído por AVK orientado para um INR entre 2 e 3.

Constatou-se que a trombocitopenia induzida pela heparina (TIH) ocorreu em até 20% dos doentes com TVP tratados com heparina não fracionada, uma taxa muito mais elevada em comparação com TIH em doentes sem TVP [88]. A incidência é provavelmente menor em doentes tratados com HBPM.

Trombólise

A experiência da trombólise local, tanto venosa como arterial, tem sido relatada em não mais de 100 doentes, principalmente sob a forma de casos clínicos. Têm sido utilizadas as vias trans-hepática ou transjugular. As taxas de recanalização relatadas foram semelhantes às obtidas apenas com anticoagulantes. No entanto, 50% dos doentes tratados desenvolveram hemorragia relevante relacionada com a intervenção, com um desfecho fatal em alguns casos [58,89,90]. A abordagem transjugular para trombólise parece estar associada com menos complicações, mas os dados continuam a ser limitados a menos de 30 doentes tratados [91,92]. Com trombectomia cirúrgica, a recanalização é alcançada em apenas 30% dos doentes. Está associada a uma alta taxa de recidiva, quando realizada passados 30 dias após o início aparente [93]. Recentemente, foi demonstrado que a angioplastia por balão e/ou colocação de stent, sem trombólise ou trombectomia pode ser uma modalidade de tratamento seguro e eficaz para o pós-operatório da trombose da veia porta principal e veia mesentérica superior [94]. Como o resultado a longo prazo dos doentes com TVP crónica é geralmente bom (taxa de sobrevivência a cinco anos superior a 70%) e está sobretudo relacionado com as condições associadas, o risco-benefício de tais procedimentos invasivos deve ser considerado [95].

Antibióticos

Quando é diagnosticada pileflebite séptica, é necessário o tratamento prolongado com antibióticos adaptado para bactérias isoladas ou flora digestiva anaeróbia [96].

Prognóstico

Deve-se esperar a ocorrência da recanalização da veia porta até 6 meses, enquanto que a recanalização das veias mesentérica e esplênica aumenta de forma consistente até aos 12 meses de seguimento [3]. Mais da metade dos doentes (55%) que não alcança a recanalização irá desenvolver varizes gastroesofágicas durante o seguimento, com uma probabilidade real em dois anos de hemorragia varicosa de 12% e 16% para ascite [77]. Desenvolveu-se colangiopatiaportal grave, detetada durante exames imagiológicos, em 30% dos doentes com TVP aguda no espaço de 1 ano [97].

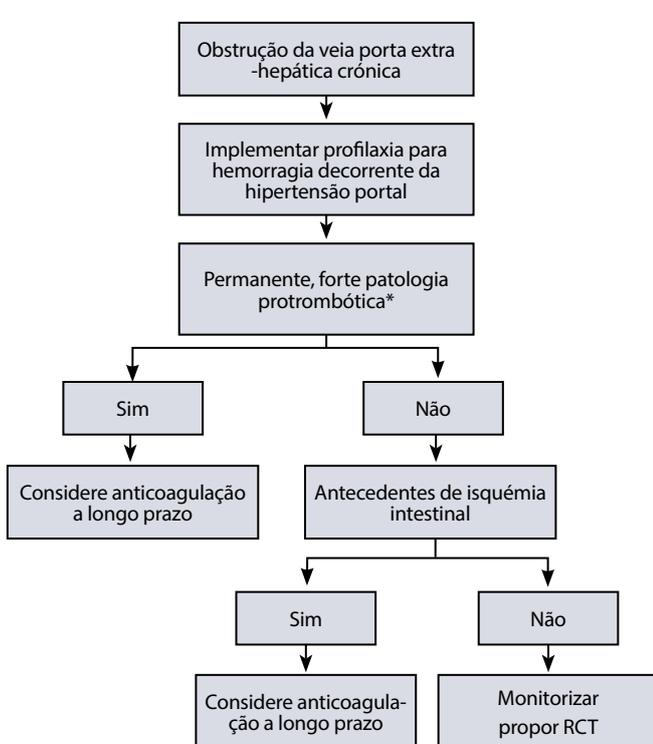


Fig. 3. Algoritmo proposto para a tomada de uma decisão sobre anticoagulação permanente em doentes com obstrução crónica da veia porta extra-hepática. *Avaliação com base nos antecedentes pessoais e familiares de trombose venosa profunda espontânea e na presença de condições pró-trombóticas isoladas ou combinadas.

Recomendações:

1. Considerar o diagnóstico de obstrução da veia porta aguda em qualquer doente com dor abdominal (A1)
2. Utilizar ecografia com Doppler como exame de primeira linha para TVP aguda. Utilizar TC para confirmação do diagnóstico e avaliação da extensão (A1)
3. Estabelecer ou excluir cirrose subjacente ou venopatia portal obliterativa (C1)
4. Considerar isquemia intestinal em doentes com dores abdominais intensas e persistentes, rectorragias, ascite moderada ou maciça ou disfunção multiorgânica. Monitorizar de perto esses doentes para detetar sinais de deterioração (B1)
5. Iniciar de imediato anticoagulação com HBPM na ausência de contraindicações major à anticoagulação (A1)
6. Rastrear aTIH em doentes com queda inexplicável, súbita, da contagem de plaquetas $\geq 50\%$ ou com valor inferior a $150 \times 10^9/L$, em especial naqueles em que foi iniciada heparina não fracionada (A1)
7. De acordo com as recomendações para o tromboembolismo venoso, o tratamento inicial deve ser com HBPM, além disso, a atividade anti-Xa deve ser monitorizada em doentes com excesso de peso, gravidez e insuficiência renal, visando um nível entre 0,5 e 0,8 UI/ml (A1). São utilizados AVK orais para o tratamento anticoagulante a longo prazo visando um INR entre 2 e 3 (B1)
8. A terapêutica anticoagulante deve ser administrada durante pelo menos 6 meses (A1)
9. Realizar uma tomografia computadorizada para avaliar a recanalização do sistema venoso portal ao fim de 6-12 meses de seguimento (B1)
10. Rastrear varizes gastroesofágicas em doentes sem recanalização (A1)
11. Executar colangiografia por RM em doentes com colestase persistente ou anomalias das vias biliares sugestivas de colangiopatia portal (B2)

Obstrução da veia porta extra-hepática (não-cirrótica, não maligna)

A obstrução da veia porta extra-hepática (OVPEH) ocorre devido aos três seguintes mecanismos; invasão maligna (frequentemente mas indevidamente designada como trombose maligna), estreitamento da veia porta dentro de um tumor maligno e trombose. A invasão maligna e estreitamento da veia porta não será mais discutido nesta secção. Na sequência de uma trombose aguda, na ausência de recanalização, o lúmen venoso portal é obliterado e desenvolvem-se colaterais porto-portais. Este processo é designado transformação cavernomatosa da veia porta, cujo resultado é o cavernoma portal, que se desenvolve integralmente no espaço de poucos meses após a trombose aguda. A TVP crónica tem sido usada para designar esta última patologia, embora esses termos não sejam tão factuais quanto o cavernoma ou a transformação cavernomatosa.

Debate-se atualmente se o cavernoma portal pode resultar de outros mecanismos além da trombose. Em crianças, a investigação etiológica foi negativa ou tem mostrado apenas fracas

condições pró-trombóticas comuns [98]. Quando um cavernoma é encontrado na infância ou adolescência, na ausência de fatores locais ou gerais de trombose, a hipótese de uma malformação congénita não pode ser descartada, embora as evidências desta hipótese ainda sejam fracas [98].

Manifestações

Os dados disponíveis em doentes com OVPEH não-cirrótico e não maligno vêm de estudos prospetivos de curta duração na sequência de trombose aguda [3] ou de estudos de coorte retrospectivos, em que os doentes receberam várias formas de tratamento [40,42,76,99]. Devido ao aumento da sensibilidade dos métodos de imagem não invasivos, o diagnóstico de OVPEH é realizada cada vez mais numa fase precoce da TVP aguda [40,42,76,99]. Entre as características da hipertensão portal, a hemorragia gastrointestinal tornou-se uma forma rara de apresentação, em contraste com a frequência dos achados acidentais de esplenomegalia, contagem de células sanguíneas reduzida, varizes gastroesofágicas ou gastropatia hipertensiva portal ou colaterais portossistémicos nos exames de imagem abdominal [40,42,76,99]. A gravidade da hipertensão portal contrasta tipicamente com uma disfunção hepática ligeira ou ausente e com níveis normais de aminotransferases, fosfatase alcalina e gama-glutamil transferase. Alguns doentes podem apresentar dor abdominal pós-prandial ou características de obstrução intestinal incompleta relacionadas com estenose isquémica. Menos frequentemente, as manifestações iniciais são com sintomas biliares (cólica biliar, pancreatite, colecistite) relacionadas com a colangiopatia portal, uma patologia caracterizada pela compressão e deformação das vias biliares intra-hepáticas e extra-hepática pelas veias colaterais que constituem o cavernoma. As doenças colestática progressivas ou colangite bacteriana recorrente são raras em doentes com colangiopatia portal [42,76,99].

Prognóstico

A complicação mais frequente consiste na hemorragia gastrointestinal relacionada com a hipertensão portal [40,42,76,99] seguida de trombose recorrente (principalmente na área esplâncnica) [40,42,76,99] e, mais raramente, complicações biliares [100]. A trombose recorrente assintomática na região esplâncnica é subestimada e o seu impacto clínico requer mais investigação. A ascite, infeções bacterianas e encefalopatia hepática são raras, exceto na sequência de um episódio de hemorragia gastrointestinal [101]. A encefalopatia subclínica parece ser muito mais comum do que se suspeitava anteriormente [102]. Em crianças, uma consequência específica adicional parece ser o atraso no crescimento [103]. Podem desenvolver-se macronódulos regenerativos, mas ainda não foi relatado CHC [104]. Foram identificados hemorragia gastrointestinal anterior e tamanho das varizes esofágicas como preditores independentes de hemorragia gastrointestinal [40,42]; a presença de uma patologia pró-trombótica subjacente como preditor de trombose recorrente [40,42]; segmentos dilatados das vias biliares, devido a complicações biliares clínicas [97]; e idade, ascite, extensão para a veia mesentérica superior e gravidade das condições subjacentes como preditores de mortalidade [40,42,76,99].

Diagnóstico

O diagnóstico de OVPEH deve ser considerado em doentes com características de hipertensão portal ou hiperesplenismo; em doentes com uma patologia associada a um risco de TVP (geral: neoplasia mieloproliferativa, síndrome antifosfolipídica, fatores trombofílicos hereditários ou locais: pancreatite, diverticulite, doença inflamatória do intestino); em doentes com dor abdominal e em doentes com patologia biliar. Raramente, o diagnóstico tem de ser considerado num contexto semelhante ao da cirrose descompensada (encefalopatia, e/ou de ascite, e/ou infeção bacteriana).

Um diagnóstico de OVPEH baseia-se nos resultados da ecografia com Doppler e tomografia axial computadorizada ou ressonância magnética, utilizando agentes de contraste vasculares. A experiência e consciencialização do radiologista é crucial. As características essenciais são; (a) ausência de lúmen visível correspondente à veia porta; e (b) a presença de numerosos canais vasculares serpiginosos na porta hepática [105,106]. Outras características menos específicas podem fornecer pistas indiretas da existência de uma veia porta obstruída: um fígado dismórfico, com o segmento 1 e o segmento 4 dilatados, mas com superfície lisa; um padrão de mosaico no parênquima na fase arterial, com realce homogéneo numa fase posterior; um maior realce das partes periféricas do fígado na fase arterial; uma artéria hepática dilatada; e uma dilatação irregular ligeiras das vias biliares [107]. A parede da vesícula biliar espessada devido a veias colaterais deve ser diferenciada de colecistite. Um pâncreas heterogéneo espesso devido a veias colaterais deve ser diferenciado da neoplasia do pâncreas e pancreatite crónica. Em casos de obstrução pura da veia porta, uma biópsia hepática mostra um fígado essencialmente normal. No entanto, uma transformação cavernomatosa da veia porta pode-se sobrepor a cirrose ou venopatia portal obliterante, exigindo o diagnóstico a realização de uma biópsia hepática [3,99]. A biópsia hepática em OVPEH está indicada em doentes com provas hepáticas persistentemente anormais ou um fígado dismórfico, cujo aspeto não é típico para a obstrução venosa extra-hepática, tal como descrito acima. Os testes não-invasivos como elastometria seriam mais úteis no reconhecimento de doença hepática subjacente [108].

Distúrbios trombofílicos subjacentes e fatores locais são comuns em adultos. Esses distúrbios constituem os principais determinantes do resultado, e podem necessitar de terapêutica específica (Fig. 3).

Terapêutica

Prevenção da extensão trombótica ou da recorrência

O efeito de tratamentos específicos para as condições subjacentes não foi avaliado. Evidências de um rácio benefício/risco favorável em termos de terapêutica anticoagulante são fracas uma vez que ainda não foi realizado nenhum estudo prospetivo. Em três estudos de coorte retrospectivos em doentes com TVP não cirrótica, a anticoagulação a longo prazo tem sido associada a um risco reduzido de trombose recorrente. Em uma análise multivariada, verificou-se ser um fator independente em um estudo (taxa de risco de 0,39, $p = 0,02$) [42] e limítrofe em outro (taxa de risco de 0,2, p

= 0,1) [41]. A prevenção de retrombose também foi observada na análise univariada numa grande coorte de doentes cuja apresentação inicial era a dor abdominal ou isquemia intestinal [40]. Quando avaliada em doentes com OVPEH a receber anticoagulantes, não se demonstrou um aumento do risco de hemorragia recorrente num contexto em que a profilaxia da hemorragia foi realizada por rotina [40,42]. Noutro estudo, em que a estratégia de profilaxia de hemorragia não foi avaliada, a terapêutica com anticoagulantes foi significativamente associada a um maior risco de hemorragia [41]. Constatou-se que a gravidade da hemorragia na terapêutica com anticoagulantes era semelhante em doentes com e sem anticoagulantes no momento da hemorragia [42]. A análise multivariada indicou um impacto favorável da terapêutica com anticoagulantes na sobrevida, com uma diminuição estatisticamente significativa na mortalidade em um estudo [99] e uma redução não-significativa no outro [41]. A extrapolação destes dados recolhidos entre 1983-1998 [83], 1973-2005 [84] e 1985-2009 [41] requer cautela.

A prevenção das complicações da OVPEH

Na maioria dos inquéritos disponíveis, os doentes receberam tratamento para a hipertensão portal de acordo com as recomendações para doentes com cirrose. Os dados hemodinâmicos em animais com hipertensão portal pré-hepática [109] e em doentes com hipertensão portal não cirrótica [110] indicam efeitos benéficos dos bloqueadores beta-adrenérgicos não seletivos na hemodinâmica esplâncnica. Os efeitos adversos teóricos dos bloqueadores beta não-seletivos em doentes com trombose extensa que promovem dor abdominal ou isquemia intestinal nunca foram provados.

De acordo com a análise multivariada, o bloqueador beta-adrenérgico diminui o risco de hemorragia em doentes com varizes de grande calibre [42] e melhora a sobrevida em doentes com obstrução venosa crónica porto-mesentérica [99]. A escleroterapia reduz a incidência de hemorragia em doentes que não foram tratados previamente. A laqueação elástica é superior à escleroterapia de acordo com um ensaio controlado de curto termo aleatorizado em crianças [111]. Em crianças, a combinação da laqueação e escleroterapia proporciona uma vantagem marginal adicional à laqueação isolada ou escleroterapia isolada. Em adultos, em dois anos de seguimento, não houve diferença na taxa de hemorragia recorrente entre o tratamento com propranolol ou com laqueação para a hipertensão portal não-cirrótica (incluindo a maioria dos doentes com OVPEH) [112]. Neste último estudo, nenhum dos doentes estava a receber anticoagulantes. A taxa de recidiva hemorrágica foi de cerca de 20% em dois anos.

Em doentes selecionados, foram observadas baixas taxas de mortalidade e de recidiva hemorrágica com shunt portossistémico cirúrgico, utilizando as veias mesentérica superior ou esplénica [113]. No entanto, continua por determinar a proporção de doentes em que estes shunts são viáveis. Os dados com TIPS ainda são extremamente limitados em doentes sem cirrose ou malignidade. Embora pareça ser viável a inserção de TIPS cobertos quando veias porta intra-hepáticas são visíveis, os resultados estão disponíveis apenas em seguimento

Tabela 3. Os critérios de diagnóstico de hipertensão portal não cirrótica idiopática.*.

1) Sinais clínicos de hipertensão portal (qualquer um dos seguintes **)
Esplenomegalia/hiperesplenismo
Varizes do esôfago
Ascite (não maligna)
Gradiente da pressão venosa hepática minimamente aumentada
Colaterais porto-venosos
2) Exclusão de cirrose na biópsia hepática
3) Exclusão de doença hepática crônica causadora de cirrose ou de hipertensão portal não cirrótica†
Hepatite viral crônica B/C
Esteatohepatite não alcoólica/esteatohepatite alcoólica
Hepatite autoimune
Hemocromatose hereditária
Doença de Wilson
Cirrose biliar primária
Exclusão de condições que causam hipertensão portal não cirrótica
Fibrose hepática congênita
Sarcoidose
Esquistossomíase
5) Veia porta e hepática patentes (ecografia com doppler ou tomografia computadorizada)

*Todos os critérios têm de estar presentes para o diagnóstico de HPINC. ** A esplenomegalia deve ser acompanhada por outros sinais de hipertensão portal, a fim de cumprir este critério. †A doença hepática crônica deve ser excluída dada a possibilidade de sub-estadiamento da fibrose avançada na biópsia hepática.

de curto termo (média de 18 meses) [114]. A encefalopatia parece ocorrer a uma taxa semelhante à dos doentes com cirrose.

Em crianças com veias mesentérica superior e porta esquerda patentes, pode ser construída uma derivação entre estas duas veias (designada Rex shunt). A viabilidade e a patência a longo prazo aparenta ser alta. A hemorragia gastrointestinal é eficazmente prevenida. Foi observada uma melhoria no estado mental e dos níveis de fator de coagulação [115,116]. Não há relato de doentes adultos tratados com Rex shunt

Apenas os doentes com manifestações clínicas de colangiopatia portal devem ser considerados para um tratamento específico [100]. Os cálculos biliares devem ser tratados por via endoscópica. O risco de manobras endobiliares é a hemobilia devido à rutura de varizes intrabiliares, que pode ser maciça. A estenose biliar associada à icterícia ou cálculos biliares também pode ser tratada por via endoscópica com implante repetido de próteses. Quando a veia mesentérica superior ou a veia esplênica são evidentes, pode ser considerado o desvio cirúrgico. Devido a relatos pontuais de colocação com êxito de TIPS, este procedimento pode também ser considerado, embora não tenham sido relatados os resultados além de poucos meses de seguimento[114,117].

Resultado global

O resultado global é relativamente bom em doentes com TVP extra-hepática, na ausência de cirrose ou malignidade. Foram descritas taxas de sobrevivência a cinco anos superiores a 70% em grandes coortes ao longo dos últimos 20 anos [40-42,76,99]. Não está disponível uma comparação com a população em geral.

Recomendações:

1. Considere o diagnóstico de obstrução da veia porta extra-hepática (OVPEH) em qualquer doente que apresente características de hipertensão portal, esplenomegalia ou dor abdominal, ou patologia do trato biliar (A1)
2. Considere o rastreio de obstrução da veia porta extra-hepática em doentes com doença mieloproliferativa e síndrome antifosfolipídica (B2)
3. Use a ecografia com Doppler como primeira linha de investigação para o diagnóstico de OVPEH. Use TC para confirmação diagnóstica e avaliação da extensão (A1)
4. Descarte cirrose subjacente ou venopatia portal obliterante sempre que as provas hepáticas sejam anormais, uma causa de doença hepática crônica esteja presente ou o fígado seja dismórfico, ou com resultados anormais da elastometria hepática (C1)
5. Realize colangiografia por RM em doentes com colestase persistente ou anomalias do trato biliar sugestivas da ocorrência de colangiopatia portal (B2)
6. Proceda à gestão da hipertensão portal de acordo com as Recomendações de orientação elaboradas para cirrose (B1)
7. Uma vez que a profilaxia da hemorragia gastrointestinal foi implementada:
 - a. Tratar condições pró-trombóticas subjacentes de acordo com orientações correspondentes (B1)
 - b. Considere terapêutica com anticoagulantes permanente em doentes com uma forte condição pró-trombótica ou antecedentes sugestivos de isquemia intestinal ou trombose recorrente no seguimento (B2)
 - c. A anticoagulação a longo prazo está indicada no caso de uma NMP subjacente (B1)

Hipertensão portal não cirrótica idiopática

Introdução

Muitos distúrbios estão associados à hipertensão portal intra-hepática não-cirrótica, tais como doenças infiltrativas, neoplasias vasculares, esquistossomíase, fibrose hepática congênita e sarcoidose [118]. O diagnóstico da hipertensão portal idiopática não-cirrótica (HPINC) pode ser feito se todos esses distúrbios foram excluídos e, conseqüentemente, não foi identificada qualquer doença hepática evidente (Tabela 3). A nomenclatura desta patologia é ambígua e tem sido referida como esclerose hepatoportal, fibrose portal não-cirrótica, hipertensão portal idiopática, cirrose septal incompleta e hiperplasia nodular regenerativa [119]. Acordo sobre uma nomenclatura uniforme é um requisito essencial. Como a diretiva atual está focada na doença hepática vascular, restringimos as nossas recomendações para HPINC que se pense ser causado em grande parte por obstrução vascular do parênquima, enquanto que outras formas de hipertensão portal intra-hepática não-cirrótica estão associados a um grande grupo de doenças hepáticas distintas e, presumivelmente, possuem uma etiologia que não seja completamente vascular [118]. Trombofilia, distúrbios imunológicos, medicação específica (por exemplo, azatioprina e didanosina) e infeções (por exemplo, infeção por HIV) foram identificados como as principais causas potenciais para a obliteração venosa portal [120,121]. Em doentes HPINC ocidentais tem sido relatada uma prevalência de 40% dos distúrbios trombofílicos [120].

Recomendações de Orientação Clínica

Exame físico

A apresentação clínica é dependente de padrões de referência e do o médico especialista que faz o diagnóstico (por exemplo, hepatologista vs. hematologista). Em grandes estudos realizados na Índia, a maioria dos doentes apresenta hemorragias gastrointestinais relacionadas com a hipertensão portal. Estas devem-se mais vulgarmente às varizes esofágicas, apesar de poderem ocorrer numa minoria varizes gástricas e gastropatia hipertensiva portal. Vulgarmente, e mais frequentemente do que em outras causas de hipertensão portal (por exemplo cirrose hepática e TVP), é observado esplenomegalia em doentes com HPINC [120,122]. No momento do diagnóstico inicial, a maioria dos doentes apresentam uma função hepática normal [120–122]. Apenas uma minoria apresenta insuficiência hepática, principalmente no contexto de intercorrências. A presença de ascite pode ser associada a uma sobrevida reduzida [121]. Tem sido raramente relatada encefalopatia hepática, mas pode ser encontrada devido um enorme shunt portossistémico [123].

Diagnóstico

O diagnóstico de HPINC permanece um desafio porque não existe um teste único que possa ser encarado como referência universal. Os exames radiológicos de doentes com HPINC são muitas vezes mal diagnosticados como cirróticos dado que a ecografia abdominal nestes doentes demonstra nódulos da superfície hepática e espessamento da parede da veia porta em combinação com sinais de hipertensão portal [120,121]. Uma pista para o diagnóstico não-invasivo correto de HPINC pode residir numa medição da rigidez hepática baixa por elastografia transitória (<12 kPa) [108,124]. Um estudo recente demonstrou análise metabolómica como uma potencial ferramenta para o diagnóstico de HPINC [125].

A fim de excluir a fibrose avançada ou cirrose, a histologia hepática continua a ser essencial no diagnóstico de HPINC. O exame macroscópico muitas vezes revela trombos organizados nas grandes ramificações da veia porta, superfície nodular do fígado e dismorfismo hepático [126]. No passado, HPINC foi classificado em quatro categorias morfológicamente diferentes: hipertensão portal idiopática (equivalentes a esclerose hepatoportal ou fibrose portal não cirrótica), hiperplasia nodular regenerativa, transformação parcial nodular e cirrose septal incompleta [119]. No entanto, uma vez que todas estas entidades partilham características histopatológicas (lesões vasculares obliterativas) tem sido sugerido que HPINC pode ser vista como uma entidade única distinta com vários aspetos patológicos, em vez de diferentes entidades clinicopatológicas [118]. As características histológicas mais comuns observadas em doentes com HPINC são fleboesclerose, a regeneração nodular, dilatação sinusoidal, shunt paraportais e fibrose perissinusoidal [120,121,127]. A fleboesclerose é geralmente considerada como a lesão primária no desenvolvimento das mudanças hemodinâmicas intra-hepáticas [128]. Potencialmente, esta obliteração das vénulas portais provoca a perturbação da circulação intra-hepática e posteriormente a remodelação do parênquima (regeneração nodular). A fim de demonstrar a presença destas lesões, são necessárias amostras hepáticas de grandes dimensões, que contêm uma quantidade suficiente de tratos portais (amostras transjugulares são muitas vezes demasiado pequenas). No entanto, um tamanho de amostra suficiente pode revelar uma histologia hepática normal em biópsias hepáticas de doentes com HPINC.

História natural

A mortalidade por hemorragia varicosa em HPINC é significativamente menor do que a observada em doentes com cirrose, provavelmente por causa de uma função hepática preservada [118]. Em comparação com doentes com cirrose, tem sido relatada uma maior incidência de TVP em doentes com HPINC [120,121,129]. Iniciar a terapêutica precoce com anticoagulantes leva a recanalização em 54% dos doentes [129]. Uma minoria dos doentes desenvolve insuficiência hepática ao longo do tempo, que pode até mesmo implicar um transplante hepático [121,123]. Um fator desencadeante ou uma causa adicional de lesão hepática pode implicar um resultado desfavorável [120]. Compromisso da função hepática e ascite nestes doentes pode possivelmente ser explicado por uma redução no fluxo da porta e, subsequentemente, atrofia do parênquima hepático periférico. Apesar da baixa mortalidade relacionada com o fígado, a sobrevida global dos doentes com HPINC é menor do que geralmente considerado, resultado da elevada taxa de mortalidade associada a distúrbios relacionados com HPINC [121].

Tratamento

Tratamento e profilaxia da hemorragia varicosa gastrointestinal

Faltam dados sobre o manejo ou profilaxia de hemorragia varicosa e HPINC [118]. Constatou-se que o tratamento endoscópico é eficaz no controlo da hemorragia varicosa aguda em

Tabela 4. Critérios de diagnóstico de THH - classificação ecográfica com Doppler das MV hepáticas.

THH - critérios clínicos Curação	Descrição
Epistaxis	Espontânea e recorrente
Telangiectasias	Múltiplas, em locais característicos: lábios, cavidade oral, dedos, nariz
Lesões viscerais	telangiectasia gastrointestinal, pulmonar, hepática, malformações arteriovenosas cerebrais ou espinhais
Antecedentes familiares	Um parente em primeiro grau com THH de acordo com estes critérios
MV hepático em THH- classificação com ecografia com Doppler	
0+	<ul style="list-style-type: none">• Diâmetro da artéria hepática (AH) > 5 <6 mm, e/ou• Velocidade pico do fluxo (VPF) > 80 cm/s, e/ou• Índice de resistência (IR) <0,55, e/ou• Hipervascularização hepática periférica
1	<ul style="list-style-type: none">• Dilatação AH, apenas extra-hepática > 6 mm, e• VPF > 80 cm/s, e/ou• IR <0,55
2	<ul style="list-style-type: none">• AH dilatação, extra e intra-hepática, VPF > 80 cm/seg• Possivelmente associado com anomalia de fluxo moderado das veias hepática e/ou porta
3	<ul style="list-style-type: none">• Alterações complexas na artéria hepática e seus ramos, com anomalias acentuadas do fluxo• A anomalia do fluxo da veia hepática e/ou porta
4	<ul style="list-style-type: none">• Descompensação do desvio arteriovenoso com:• Dilatação da veia hepática e/ou porta• Anomalias acentuadas do fluxo em ambas as artérias e veia/s

95% dos doentes com HPINC [130]. Não foi ainda publicado dado algum a respeito da laqueação elástica nestes doentes. No entanto, considerando a superioridade da laqueação em doentes com cirrose ou OVPEH, é preferível a aplicação deste tratamento em doentes HPINC com varizes. Com hemorragia descontrolada, deve ser considerado o shunt portossistémico por inserção de TIPS. Embora não haja literatura na Índia sobre shunt cirúrgico de emergência, atualmente não é considerado como superior à inserção de TIPS, que é menos invasivo. Complicações do shunt portossistémico, tais como encefalopatia hepática são raros, devido à preservação da função hepática na maioria dos doentes [121]. O tratamento endoscópico tem demonstrado reduzir o risco de novas hemorragias varicosas em doentes com HPINC [131]. Faltam dados sobre a eficácia dos bloqueadores beta não seletivos no contexto de HPINC, no entanto, em consonância com os bons resultados da profilaxia da hemorragia na cirrose, recomendamos a utilização da mesma abordagem em doentes com HPINC.

Anticoagulação

A terapêutica com anticoagulantes foi proposta por diversos investigadores para prevenir a progressão da doença e para manter a patência da veia porta [120,132]. No entanto, considerando o facto de a hemorragia gastrointestinal ser a principal complicação e o papel de trombofilia na patogénese ser incerto, este tratamento ainda está em discussão e não pode ser geralmente recomendado. A terapêutica com anticoagulantes só pode ser considerada em doentes com HPINC com condições pró-trombóticas subjacentes claras ou em doentes que desenvolvem TVP.

Transplante hepático

Vários relatórios descrevem o transplante hepático no cenário da HPINC [120,121,123]. As indicações para o transplante hepático são complicações incontroláveis relacionadas com a hipertensão portal e insuficiência hepática progressiva.

Recomendações:

1. Considere o diagnóstico de HPINC em qualquer doente com hipertensão portal, particularmente quando não há outra causa para a doença hepática (B1)
2. O diagnóstico de HPINC requer a exclusão de cirrose e outras causas de hipertensão portal não-cirrótica (B1)
3. Realizar biópsia hepática para o diagnóstico de HPINC (A1)
4. Proceda ao manejo da hipertensão portal de acordo com as recomendações de orientação elaboradas para cirrose (B1)
5. Rastreio, pelo menos a cada 6 meses, da ocorrência de TVP (B1)
6. O transplante hepático tem de ser considerado em doentes com HPINC que desenvolvam insuficiência hepática, ou complicações relacionadas com hipertensão portal incontroláveis (B1)

Malformações vasculares hepáticas em telangiectasia hemorrágica hereditária

Definição

A telangiectasia hemorrágica hereditária (THH), ou doença de Rendu-Osler-Weber, é uma doença genética com heran-

ça autossómica dominante, caracterizada por telangiectasias cutâneas, mucosas e viscerais generalizadas, e está descrito que afeta 1-2/10.000 indivíduos na população em geral [133]. A apresentação clínica da THH varia amplamente com base no número, tipo e localização das telangiectasias ou malformações vasculares maiores (MV). Os critérios clínicos para o diagnóstico THH, conhecidos como os critérios de Curaçao, foram estabelecidos por um painel de especialistas (Tabela 4); o diagnóstico de THH é estabelecido com três critérios, provável com dois, e é improvável com um ou nenhum critério [134]. A maioria dos doentes apresenta mutações em um dos dois genes relacionados com a doença conhecida: endoglin (ENG, no cromossoma 9, THH1) e recetor da ativina A tipo II-like 1 (ACVRL1, no cromossoma 12, THH2), ambos os quais estão envolvidos na via TGFb. Mutações no gene SMAD4 podem causar uma síndrome rara com combinação de polipose juvenil e THH; recentemente foram encontrados genes adicionais no cromossoma 5 e 7 [133]. Os testes genéticos estão disponíveis em contexto clínico.

MV Hepáticas em THH

MV hepáticas são encontradas em 44-74% dos indivíduos afetados com THH [135,136], o que implica uma prevalência na população geral (não-THH) que varia entre 1/7000 a 1/12.500. A prevalência de MV hepática depende substancialmente do genótipo THH, com maior frequência de MV hepática em genótipo THH2 do que no genótipo THH1 [137,138]. A penetrância da maioria das características clínicas da THH depende da idade do doente, com uma idade média dos doentes com MV hepática de 52 anos [139]. Dados anteriores mostram uma predominância forte e significativa de MV hepática em mulheres que têm THH, para as lesões tanto assintomáticas como sintomáticas, com uma relação masculino/feminino variando de 1:2 a 1:4,5; Assim, a expressão de THH no fígado é provavelmente dependente do sexo do doente [135,137].

Patogénese

As MV hepáticas específicas de THH envolvem o fígado difusamente e evoluem progressivamente de pequenas telangiectasias para grandes malformações arteriovenosas, 21% dos doentes mostram um aumento do tamanho e complexidade das MV do fígado MV ao longo de um período de seguimento médio de 44 meses [135].

Três tipos diferentes e muitas vezes concomitantes de shunt intra-hepático (artéria hepática a veia porta, artéria hepática a veia hepática e/ou veia porta a veia hepática) podem conduzir a características clínicas diferentes mas possivelmente coexistentes: insuficiência cardíaca de alto débito (ICAD), hipertensão portal (HTP), encefalopatia, isquemia biliar e isquemia mesentérica, sendo os dois últimos devido a um roubo do fluxo de sangue através de desvios arteriovenosos. Anomalias da perfusão também podem implicar atividade regenerativa hepatocelular, difusa ou parcial, conduzindo a uma hiperplasia nodular focal (HNF), que tem uma prevalência 100 vezes maior em doentes THH com do que na população em geral, ou a hiperplasia nodular regenerativa [140-143].

Recomendações de Orientação Clínica

Apresentações clínicas

Apenas 8% dos doentes com MV hepáticas são sintomáticos em estudos transversais [136,139]. Um estudo recente de coorte com uma mediana de seguimento de 44 meses mostrou que morbidade hepática e mortalidade relacionadas com a VM irão ocorrer em 25% e 5% dos doentes, respetivamente, com taxas de incidência de complicações e morte de 3,6 e 1,1 por 100 pessoas-ano, respetivamente. O resultado clínico de MV hepáticas correlaciona-se com a sua gravidade [135].

ICAD representa a principal complicação associada com THH [142,143], mas ocorre HTP complicada a uma taxa comparável à de ICAD (1,4 e 1,2, respetivamente, por 100 pessoas-anos); ICAD e HTP complicada é, cada uma, responsável por cerca de metade das mortes associadas a VM hepáticas. Em doentes com sobrecarga cardíaca crónica devido a MV hepáticas, ocorreu fibrilhação auricular a uma taxa de 1,6 por 100 pessoas-ano, sugerindo que esta arritmia em doentes com MV hepáticas não é mera coincidência e deve ser abordada com especial atenção [135].

A HTP devido a desvios arterioportais pode manifestar-se com hemorragia varicosa recidivante grave; no entanto, tanto uma série de casos e um estudo de coorte demonstraram que a hemorragia gastrointestinal em doentes com MV hepáticas foram mais frequentemente devido a hemorragias por telangiectasias gastrointestinais do que hemorragias varicosas [135,140].

A colestase anictérica é observada em um terço dos doentes com MV hepáticas [135]; o seu grau está geralmente correlacionado com a gravidade das malformações vasculares.

Apresentações muito mais raras de MV hepáticas em THH são a encefalopatia, angina mesentérica ou colangiopatia isquémica com necrose hepática potencial [135,140,142-145].

Diagnóstico

Foi recomendado o rastreio de MV hepáticas com ecografia com Doppler em indivíduos assintomáticos com suspeita ou certeza de THH, porque um diagnóstico correto pode ajudar a esclarecer o diagnóstico de THH e melhorar o manejo subsequente [142,143].

O diagnóstico de envolvimento hepático na THH requer métodos de avaliação laboratorial e de imagiologia sensíveis, tais como ecografia com Doppler abdominal ou tomografia computadorizada abdominal [136,139]. A ecografia com Doppler tem sido proposta como a primeira linha de investigação para a avaliação de MV hepáticas, tendo em conta a sua segurança, tolerabilidade, baixos custos, a precisão na deteção de MV hepáticas [139,146] e boa reprodutibilidade interobservadores [147]. Além disso, a ecografia com Doppler é a única técnica de imagiologia que pode classificar o grau de gravidade (de 0,5 a 4) (Tabela 4) das MV hepáticas, relacionada com o estado clínico e permite uma gestão e seguimento personalizado dos doentes [135].

A avaliação ecocardiográfica da função cardíaca e morfologia, particularmente do índice cardíaco e da pressão arterial sistólica pulmonar, dá uma estimativa não-invasiva do impacto hemodinâmico das MV hepáticas [148].

Testes adicionais (uma ou uma combinação das seguintes: endoscopia digestiva alta, TC, RM, angiografia, cateterização cardíaca, medição da pressão portal com gradiente de pressão venosa hepática) podem ser necessários, dependendo da presença de lesões hepáticas focais ou da gravidade das MV hepáticas e do seu impacto hemodinâmico.

A caracterização de uma massa hepática, no contexto de THH pode ser feita de forma não invasiva através da avaliação epidemiológica (e nomeadamente a alta prevalência de HNF em THH), dos dados clínicos e laboratoriais (incluindo marcadores tumorais serológicos, marcadores serológicos para a hepatite B e C), bem como imagiológicos (pelo menos dois exames - sejam estes ecografia com Doppler, MR ou CT - mostrando achados sugestivos). A biópsia hepática não é, portanto, necessária e deve ser considerada como perigosa em qualquer doente com suspeita ou comprovação de THH, considerando a elevada prevalência de MV hepáticas em THH [142,143].

MV hepáticas difusas são exclusivas de THH e sua presença deve sempre levar à busca de critérios diagnósticos de THH. Outras síndromes muito raras, como síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber, podem ser associada a MV hepáticas. HNF múltipla, ou, em menor extensão, metástases hipervasculares podem causar dilatação da artéria hepática. A associação dos antecedentes, resultados clínicos e imagiológicos juntamente com a ausência de outros critérios para THH ajudará o diagnóstico correto.

Tratamento

Atualmente, o tratamento não é recomendado para MV hepáticas assintomáticas. Os doentes com MV hepáticas sintomáticas necessitam de tratamento médico intensivo, quer para ICAD (restrição de sal, diuréticos, bloqueadores beta, digoxina, inibidores da enzima conversora da angiotensina, agentes anti-arrítmicos, cardioversão e cateter de ablação por radiofrequência) ou no caso de complicações da HTP e encefalopatia (como recomendado nos doentes cirróticos), ou para colangite (antibióticos) [142,143]. O tratamento de suporte também é importante nestes doentes, quer sob a forma de transfusões de sangue ou administração de ferro para a anemia e tratamento da origem da hemorragia (ou epistaxe ou hemorragia gastrointestinal) em doentes com hemorragia ativa.

Note-se que 63% dos doentes apresentam uma resposta completa, e mais de 21% mostram uma resposta parcial ao tratamento para MV hepáticas complicadas [135]. Esta alta taxa de resposta suporta a importância de uma abordagem intensiva das MV hepáticas sintomáticas e de uma abordagem cautelosa para terapêuticas major.

Para os doentes que não respondem a um tratamento médico inicial intensivo, são considerados os tratamentos invasivos, incluindo embolização transarterial das MV hepáticas ou OLT. A literatura é escassa, o que sugere que a resposta aos tratamentos intensivos deve ser avaliada no espaço de 6 a 12 meses [135].

Embolização periférica faseada das MV hepáticas parece ser o tratamento transarterial mais eficaz e repetível [149]. ICAD tem sido a principal indicação nestes doentes tratados. No

entanto, uma morbidade significativa e 10% de complicações fatais, juntamente com o seu papel paliativo sugerem cautela na sua utilização, a qual só pode ser proposta em MV hepáticas gravemente sintomáticas não passíveis de transplante [142,143].

A OLT representa a única opção curativa definitiva para as MV hepáticas em THH, e é indicado para necrose isquémica biliar, ICAD intratáveis e HTP complicada [142,143]. A mortalidade no pós-operatório de OLT em THH é de 7-10%, com uma sobrevida a longo prazo que varia entre 82 e 92% [144,145].

O cateterismo cardíaco do lado direito deve ser sempre realizado em doentes com THH em avaliação para OLT, para excluir hipertensão pulmonar grave: O OLT poderá ser permitido em doentes com THH com resistência vascular pulmonar <240 dynes seg cm-5 [142].

Bevacizumab, um inibidor da angiogénese, demonstrou a cAAFcidade para reduzir o índice cardíaco em 24 doentes com MV hepáticas graves e débito cardíaco elevado, com resposta completa e parcial em 12% e 70%, respetivamente [150]. No entanto, há questões críticas que precisam de ser cuidadosamente ponderadas em relação ao uso de bevacizumab, ou seja, a sua eficácia imprevisível e toxicidade não negligenciável, revascularização após a suspensão do fármaco e problemas no que respeita a fenómenos dependentes da angiogénese, tais como cicatrização de feridas e de anastomoses, que podem ser críticos em doentes que necessitam de OLT de emergência.

O subgrupo de doentes com MV hepáticas de grau 4 graves, com alto risco de mau resultado, poderia ser o alvo de tratamentos profiláticos. No caso de sobrecarga cardíaca, podem ser usados inibidores da enzima conversora de angiotensina ou carvedilol para prevenir a remodelação cardíaca, enquanto que para a HTP, pode-se propor bloqueadores beta para

prevenir hemorragias gastrointestinais quer varicosas ou devido a telangiectasias gastrointestinais [135].

Recomendações:

1. Considere HHT em indivíduos que apresentem VMs hepáticas difusas, com complicações ou não (A2)
2. Investigação de VMs hepáticas deve ser completa:
 - Em doentes HHT com sintomas/sinais que sugiram complicações de VMs hepáticas (Insuficiência Cardíaca alto débito, ascite, hemorragia gastrointestinal, colangite, encefalopatia e angina mesentérica) (A1)
 - Em todos os indivíduos em risco de HHT, dado que o diagnóstico e estadiamento de VMs hepáticas oferece as vantagens de uma gestão adequada e seguimento do doente (A2)
3. A ecografia com Doppler é a técnica de imagiologia de primeira linha ideal para o diagnóstico e estadiamento de VMs hepáticas. Em caso de falta de especialistas com experiência em ecografia com Doppler, a CT multifásica é uma alternativa adequada para investigar VMs hepáticas sintomáticas (A1)
4. Propor avaliação ecocardiográfica a doentes com VMs hepática, particularmente se for grave (grau 3-4), no basal e durante o seguimento, para vigiar o impacto hemodinâmico das VMs hepáticas (B2)
5. Biopsia hepática:
 - a. Não é necessária para o diagnóstico de VMs hepáticas relacionadas com HHT (A1)
 - b. Se for necessário por outras razões, num doente com suspeita ou diagnóstico HHT, considere que o risco de hemorragia aumenta com a abordagem percutânea. (A1)
6. Discutir primeiro a Hiperplasia Nodular Focal em um doente com HHT com massa(s) hepática(s), e utilizar imagiologia não-invasiva, com contraste para confirmação diagnóstica (B1)
7. Seguir os conselhos de uma equipe médica com experiência em HHT antes de tomar qualquer decisão sobre tratamento de VMs hepáticas, nomeadamente OLT (A1)
8. Apenas em doentes HHT que não responderam ao tratamento médico intensivo, considerar tratamentos invasivos para o envolvimento hepático. Obter uma avaliação e tratamento por um cardiologista para HOCF antes de se considerar um tratamento invasivo (B1)
9. Considerar embolização transarterial das VMs hepáticas como um procedimento paliativo, temporizador e arriscado, que deverá ser discutido no caso de doentes com angina mesentérica ou HOCF que não são candidatos para OLT. Considerar colangiopatia como uma contra-indicação para a embolização transarterial (B2)

Tabela 5. Principais causas de síndrome da obstrução sinusoidal.

• Actinomicina D
• Azatioprina
• Bussulfano
• Carmustina
• Citosina arabinósida
• Ciclofosfamida
• Dacarbazina
• Gemtuzumab-ozogamicina
• Melfalano
• Mercaptopurina
• Mitomicina
• Oxaliplatina
• Alcalóides de pirrolizidina
• Uretano
• Terbinafina
• Produtor ervanários tradicionais
• 6-mercaptopurina
• 6-tioguanina
• Pós-transplante de medula óssea
• Irradiação total corporal
• Irradiação hepática (doses elevadas)
• Transfusão de plaquetas contendo plasma ABO-incompatível

Síndrome da obstrução sinusoidal – doença veno-oclusiva hepática

A síndrome da obstrução sinusoidal (SOS, anteriormente denominada doença veno-oclusiva ou VOD), é caracterizada morfológicamente por uma perda de integridade da parede sinusoidal. Inicialmente as células endoteliais sinusoidais são lesionadas e destacam-se da parede (desnudamento do endotélio), seguido por embolização celular e descamação no sentido das zonas centrais dos lóbulos hepáticos, e subsequente obstrução congestiva sinusoidal pelo bloqueio de drenagem. Segundo o nível de obstrução, podem ocorrer vários graus de necrose hepatocelular centrolobular. A SOS também pode estar associada a uma ou mais outras lesões, como fibrose peris-

sinusoidal centrolobular e endovenular, peliose e hiperplasia nodular regenerativa (HNR).

A SOS é uma complicação hepática bem estabelecida de regimes mieloablativos utilizados na preparação de transplante de células estaminais hematopoiéticas (TCEH). Um grande número de medicamentos e toxinas também foram associados com a SOS incluindo vários agentes de quimioterapia utilizados nos tratamentos adjuvante ou neoadjuvante da neoplasia sólida, ou imunossuppressores aplicados no contexto do transplante de órgãos ou de doenças inflamatórias do intestino. A irradiação corporal total ou hepática e transfusão de plaquetas contendo plasma ABO-incompatível representam outras condições associadas descritas (Tabela 5). A SOS pode gerar significativa morbidade e mortalidade em todos estes contextos [54,151]. A patogênese da SOS ainda não foi estabelecida de forma conclusiva. O estabelecimento de um modelo de rato com base em monocrotalina (alcalóide de pirrolizidina) administrada por gavagem foi um marco e conduziu a uma melhor compreensão da patogênese de SOS, tanto aos níveis morfológicos como bioquímicos [152].

Incidência

Muitos estudos foram baseados em critérios clínicos cuja especificidade e sensibilidade pode variar muito de acordo com o contexto. A incidência de SOS varia consideravelmente de acordo com os fatores de risco do doente, tipo de regime farmacológico, o número de ciclos de quimioterapia, a diversidade clínica ou critérios de diagnóstico histológico.

A incidência de SOS diminuiu em TCEH de 50% [153] para atualmente cerca de 14% [154], e também em transplantes de órgãos sólidos. A diminuição da incidência tem sido atribuída ao desenvolvimento do tratamento profilático, evitando regimes contendo ciclofosfamida e doses mais baixas de irradiação corporal total em TCEH, e menor utilização de azatioprina no transplante de órgãos sólidos. No entanto, outros fármacos e contextos podem ser responsáveis pela SOS (Tabela 5). A incidência nestes casos não está tão bem estabelecida.

Manifestações clínicas e resultados

Os sinais e sintomas típicos são: aumento de peso devido à retenção de líquidos, com ou sem ascite, hepatomegalia dolorosa e icterícia [155]. A apresentação clínica pode, contudo, variar desde a ausência de sintomas até características de HTP e disfunção grave multiorgânica que pode levar à morte.

No contexto do TCEH, o aparecimento clínico ocorre geralmente nos primeiros 20 dias em SOS devido à ciclofosfamida, e mais tarde com outros regimes. De acordo com a gravidade da evolução clínica, a SOS pode ser subdividida em três formas: SOS ligeira (doença auto-limitada que não exige tratamento); SOS moderada (doença com resolução, que ainda assim exige tratamento, nomeadamente para a retenção de líquidos) e SOS grave (doença sem melhoria após 100 dias, apesar do tratamento, que pode levar à morte). Os principais parâmetros de mau prognóstico (principalmente validado para SOS relacionadas com a ciclofosfamida), são bilirrubina sérica elevada e nível de ganho de peso. Outros parâmetros são aumento das aminotransferases, alto gradiente de pressão venosa hepática, função renal e falência multiorgânica. A morte é mais comumente

causada por insuficiência renal, cardiopulmonar ou hepática. A taxa de mortalidade em 100 dias é de 9% em casos leves até perto de 100% em doentes com SOS clinicamente grave.

No contexto de um regime de quimioterapia com oxaliplatina (utilizado para citorredução das metástases hepáticas colorretais (CRLM) antes da ressecção cirúrgica hepática), a SOS está associada com uma diminuição da detecção de metástases hepáticas por imagiologia [155], um aumento de hemorragia operatória [156] e disfunção hepática pós-operatória ou um atraso na regeneração do fígado [157,158].

O período de tempo para a regressão da SOS e lesões associadas (fibrose centrolobular e HNR) permanece desconhecido. A SOS e HNR persistiu histologicamente no contexto de hepatectomias de duas fases para CRLM (quando o mesmo doente é submetido a cirurgia hepática com um intervalo de 4 a 7 semanas, sem aplicação de quimioterapia durante este intervalo) [159], como em vários casos que foram submetidos a cirurgia hepática iterativa na sequência de recidiva com um intervalo de alguns meses. A HTP, avaliada pelo tamanho do baço, melhorou apenas entre 1 a 3 anos após completar o tratamento com oxaliplatina [160]. Note-se que, em vários casos têm sido observados persistência ou progressão de uma lesão histológica e sinais de HTP.

Apesar de um curso inicial AAFrentemente indolente, podem ocorrer complicações tardias da SOS. Na síndrome do óleo tóxico, a HTP apareceu 2,5 anos depois de consumir o óleo, como com azatioprina e 6-tioguanina, lesões sinusoidais persistem na biópsia e tornam-se sintomáticas ao longo do tempo.

Diagnóstico

Atualmente, a ausência de sinais clínicos específicos ou de testes de diagnóstico sorológico torna a detecção da SOS um desafio. O diagnóstico é essencialmente baseado em um alto índice de suspeita clínica, após exclusão de outras causas potenciais aparentemente idênticas (Tabela 6), resultando em vários níveis de acuidade do diagnóstico (até 20% dos doentes não podem ser clinicamente diagnosticados com exatidão) e potenciais riscos de erro. As características clínicas para o diagnóstico foram formalizadas nos critérios de Seattle ou Baltimore; a sua sensibilidade e especificidade não foram bem definidas e a sua utilização em diferentes contextos de etiologia da SOS não foram avaliadas. De acordo com os regimes, o atraso no início clínico da SOS após o início do tratamento varia e algumas características podem estar ausentes.

O aumento da bilirrubina no soro é um marcador sensível mas não específico de SOS. Outros marcadores têm sido propostos, incluindo pró-colagénio sérico, inibidor do ativador do plasminogénio 1, contagem de plaquetas inferior a 167.000/ μ l, pontuações elevadas de APRI ou FIB-4, mas não foram ainda objeto de validação independente [161].

Não existem características ecográficas definitivas para o diagnóstico precoce de SOS. A ecografia com Doppler pode mostrar sinais de HTP, e dilatação do fígado e do baço [162–164]. Inversão do fluxo na veia porta e fluxo monofásico na veia hepática têm sido utilizados para diagnosticar a SOS mas carece de sensibilidade [165]. A tomografia computadorizada não é recomendada por causa da toxicidade de agentes de contraste. A RM pode mostrar as veias hepáticas dos doentes e aumento do sinal em mosaico (patchy) compatíveis com o diagnóstico de

Tabela 6. Principal diagnóstico diferencial da síndrome de obstrução sinusoidal.

• Doença do enxerto versus hospedeiro (DEVH) hepática aguda
• Infecções do fígado (vírus, fungos)
• Sepsis associada a colestase
• Outras doenças hepáticas induzidas por fármacos
• Doenças cardíacas
• Outras causas de ascite
• Nutrição parentérica
• Hemólise
• Insuficiência renal

SOS histologicamente grave [166–168].

A biopsia hepática transjugular combinada com a medição do gradiente de pressão venosa hepática em cunha é de grande ajuda na confirmação do diagnóstico [169,170,170]. Independentemente da sua causa, a SOS tem características patológicas similares [171]. Segundo o nível de obstrução, podem ocorrer vários graus de necrose hepatocelular centrolobular. A SOS também pode estar associada a fibrose centrolobular perissinusoidal e endovenular, peliose e HNR [172]. Exceto a peliose, todas estas lesões são morfológicamente distintas das alterações sinusoidais, embora pareçam estar relacionadas com a sua gravidade [169,172] ou representar lesões tardias. A oclusão das veias centrolobulares ocorre apenas em 50% dos doentes com SOS ligeira a moderada e até 75% dos doentes com SOS grave após TCEH [169] e em cerca de 50% dos doentes com SOS relacionada com oxaliplatina [156,171,172]. Por conseguinte, os termos alternativos de SOS foram propostos em substituição de VOD. A biópsia percutânea é muitas vezes contraindicada devido a trombocitopenia, coagulopatia ou ascite.

Apesar da distribuição em mosaico (patchy) das lesões SOS, os resultados da biópsia hepática foram apontados como influenciando as decisões de tratamento em cerca de 90% dos doentes [173,174]. A combinação da biópsia com a avaliação hemodinâmica ajuda na sensibilidade global. O gradiente de pressão venosa hepática > 10 mmHg tem uma sensibilidade de 52% e uma especificidade de 91% com um valor preditivo positivo maior do que 85% para o diagnóstico de SOS no contexto de um transplante. Apesar das modalidades avançadas de imagiologia, a histologia permanece atualmente o meio ideal para o diagnóstico de fibrose e HNR. Da perspectiva de um patologista, o diagnóstico de HNR pode ser um desafio e é necessária a coloração da reticulina.

Profilaxia e tratamentoe

O reconhecimento de fatores de risco é útil para a prevenção da SOS [161,175]. Os fatores de risco incluem doença hepática pré-existente, episódio anterior de SOS e tipo de regime; e, no contexto do tratamento de neoplasia sólida (em particular metástases hepáticas colo-rectais), valores alterados de gama-glutamil transpeptidase previamente à cirurgia, idade, sexo feminino, taxa de retenção do verde de indocianina aos 15 minutos, número de ciclos de quimioterapia e um curto intervalo de tempo entre o fim da quimioterapia e da ressecção cirúrgica do fígado. Os polimorfismos do gene da glutathione S-transferase (codificador de enzimas catabolizantes de fármacos de quimioterapia) foram associados com um risco de SOS [176].

Redução da intensidade de regimes mieloablativos ou escolha dos esquemas que acarretam um risco menor de SOS tem de ser contrabalançado com uma possível menor eficácia anti-tumoral ou aparecimento de outras complicações.

O defibrotido (mistura de oligodesoxirribonucleótidos de cadeia única, extraída a partir do ADN da mucosa intestinal de suínos com múltiplas propriedades antitrombóticas, fibrinolíticas e angiogénicas) tem demonstrado um benefício para a profilaxia da SOS em um estudo aleatorizado sobre TCEH na população pediátrica [177]. Uma meta-análise dos efeitos da heparina não mostrou nenhum efeito positivo [178].

As indicações para o tratamento da SOS dependem da sua gravidade clínica. Ainda não há dados sólidos para apresentar recomendações firmes [179]. Tratamento da SOS conta principalmente com terapêutica de suporte, com tratamento da retenção de líquidos, septicemia e falência de órgãos. TIPS, shunts cirúrgicos e transplante hepático foram utilizados essencialmente em casos individuais como uma terapêutica de resgate; mais dados e estudos prospetivos são necessários para indicar com confiança o valor desta abordagem de tratamento no SOS. O transplante hepático é, contudo, limitado pela neoplasia subjacente, que pode ser ela própria uma contra-indicação e deve ser proposta apenas para doentes com prognóstico oncológico favorável ou etiologia não-oncológica.

Recomendações:

1. Considere-se um diagnóstico de SOS sempre que a doença hepática ocorre em doentes com transplante de células estaminais hematopoiéticas, quimioterapia para cancro ou imunossupressão em transplantes de órgãos sólidos ou doença inflamatória do intestino (B1)
2. Considere-se SOS em doentes com aumento de peso, associado a ou sem ascite, hepatomegalia dolorosa e icterícia. Excluir outras causas comuns destes sintomas, incluindo septicemia, outros tipos de toxicidade farmacológica e doença do enxerto versus hospedeiro (C1)
3. Em doentes que não satisfazem os critérios clínicos da SOS, ou quando outros diagnósticos devem ser excluídos, recorrer à biópsia hepática transjugular e avaliação hemodinâmica (C1)
4. Controlar por rotina fatores de risco de SOS (B1)
5. Use a defibrotida na prevenção da SOS em doentes submetidos a transplante de células estaminais hematopoiéticas (B2). Outros meios de profilaxia necessitam de pesquisas mais aprofundadas
6. Usar terapêutica de suporte para o tratamento de complicações em SOS estabelecida (B1)

Cirrose como condição pró-trombótica. Obstrução da veia porta

Introdução

A ocorrência de tromboembolismo venoso (TEV), antes considerado improvável na cirrose, foi recentemente documentado [180,181] não só no sistema de portal, mas também nos membros inferiores e no pulmão. Recentemente, ficou demonstrada a existência de um desequilíbrio pró-coagulante

Recomendações de Orientação Clínica

Recomendações de Orientação Clínica

em doentes cirróticos, provavelmente devido ao aumento dos níveis de fator VIII (pró-coagulante), combinada com a diminuição dos níveis de proteína C (anticoagulante) [182]. Estas características são comuns em doentes com cirrose e podem explicar o aumento do risco de tromboembolismo venoso. Este novo conceito torna possível o tratamento com anticoagulantes, tais como heparina ou AVK, anteriormente considerados como contraindicados, em doentes com cirrose que apresentam trombose.

Incidência e prevalência de TVP na cirrose

A TVP é o evento trombótico mais comum que ocorre em doentes com cirrose, com uma prevalência relatada variando de 2,1% a 23,3% em séries publicadas de candidatos a transplante sem CHC [183]. Foi descrita uma incidência em 1 ano de 7,4% e 11% em dois estudos de coorte, respetivamente [184,185]. Na população em geral, a presença de cirrose está associada a um risco relativo de 7,3 de desenvolvimento de TVP não neoplásica [186].

Manifestações

A TVP em doentes com cirrose é frequentemente assintomática e detetada durante o seguimento ecográfico. Noutros casos, a TVP é diagnosticada em simultâneo com uma descompensação hepática. Tem-se demonstrado que a TVP está associada independentemente a um maior risco de hemorragia varicosa, falha do controlo endoscópico de hemorragia e de recidiva hemorrágica, levando a um aumento da mortalidade às 6 semanas (36% em TVP vs. 16% em doentes sem-TVP) [187-189]. Nos doentes com a extensão do trombo na veia mesentérica superior, o risco de isquémia intestinal e mortalidade associada é maior [190]. Englesbe *et al.* revelou um aumento da mortalidade em doentes cirróticos com TVP oclusiva em lista de espera para transplante hepático, independentemente do transplante (HR 1,99) [191]. Além disso, entre todos os estudos publicados, a presença de TVP foi associada a um aumento significativo entre 30 dias e 1 ano da mortalidade pós-LT em comparação com doentes sem TVP [183]. No entanto, apenas a TVP completa foi contabilizada para este aumento da mortalidade, como foi também confirmado num estudo realizado a partir dos dados do registo [191].

Fatores de risco

A ocorrência de trombose patológica é determinada por uma alteração no equilíbrio fisiológico que regula a dinâmica coagulação e anticoagulação como um dos componentes da tríade de Virchow. Em doentes cirróticos, a patogénese da TVP é provavelmente multifatorial. Uma velocidade do fluxo portal reduzida foi associada com maior risco de desenvolver TVP num estudo [185]. O eventual papel de defeitos genéticos trombofílicos foi investigada em vários grupos e a variante do gene G20210A da protrombina foi a anomalia mais comum associada à TVP [192,193]. Além disso, a ocorrência de TVP tem sido associada com a doença hepática mais avançada (Child-Pugh C), presença de complicações da hipertensão portal e escleroterapia endoscópica prévia de varizes esofágicas [183].

Diagnóstico

O diagnóstico de TVP é muitas vezes feito durante a ecografia de rotina em doentes assintomáticos, ou quando ocorre um novo evento de descompensação hepática. A ecografia com Doppler é o exame de primeira linha usado, com uma sensibilidade de cerca de 90% para TVP completa, que diminui para cerca de 50% para TVP parcial [183]. A tomografia computadorizada ou ressonância magnética podem definir melhor a extensão da TVP noutros vasos esplâncnicos. Ficou demonstrado que a presença de infiltração neoplásica da veia porta está associada a doentes com CHC subjacente, aos níveis elevados de alfa-fetoproteína no soro, diâmetro da veia porta alargada, realce do trombo na fase arterial de injeção de contraste na tomografia computadorizada ou ecografia com contraste [194], ou um fluxo de tipo arterial observado na ecografia Doppler [195].

Tratamento

Um ensaio recente aleatorizado e controlado mostrou que a enoxAAFrina 4000 UI por dia durante um ano é capaz de evitar completamente a ocorrência de TVP, sem aumentar as complicações hemorrágicas [196].

A recanalização espontânea completa da veia porta pode ocorrer, principalmente quando a trombose é parcial [197,198]. A progressão da trombose também tem sido relatada em 48% até 70% dos doentes aos 2 anos de seguimento [197,199]. Os dados sobre a eficácia da anticoagulação médica no tratamento da TVP derivam de cinco estudos de coorte [184,199-202] que incluíram 163 doentes sob terapêutica com anticoagulantes, a maioria com TVP parcial, com diferentes regimes (HBPM ou AVK). A taxa de permeação variou de 55% a 75% com um intervalo de tempo médio de cerca de 6 meses. Um intervalo de tempo entre o diagnóstico de TVP e início do tratamento com anticoagulantes inferior a 6 meses, parece ser o fator mais importante cAAFz de prever a probabilidade de resposta à terapêutica com anticoagulantes [199]. Quando a terapêutica com anticoagulantes foi retirada logo após a permeação da VP, tem sido registada a recidiva da trombose em até 38% dos casos ao fim de alguns meses [201]. Esta observação sugere que o prolongamento do tratamento com anticoagulantes após a permeação da VP pode prevenir nova retrombose. Em geral, foram observadas complicações hemorrágicas em 9/163 (5%) dos doentes e correlacionadas com a HTP em três casos. Um estudo multicêntrico revelou uma correlação entre a contagem de plaquetas inferior a $50 \times 10^9/L$ e risco de hemorragia [201].

Ou bloqueadores beta ou a laqueação podem ser utilizados para prevenir hemorragias varicosas antes da terapêutica com anticoagulantes. Tem sido demonstrado que a colocação de TIPS é tecnicamente possível na presença de TVP, mesmo em alguns casos com transformação cavernosa [117,199,203,204]. No entanto, na maioria dos casos, a indicação para TIPS não foi TVP em si, mas as complicações de HTP.

Portanto, a aplicabilidade do TIPS para tratar a TVP é desconhecida. A oclusão trombótica dos ramos da veia porta intra-hepática obriga a recorrer à abordagem transcutânea com um maior risco associado de complicações [205,206]. En-

quanto se espera pelos resultados dos ensaios clínicos aleatorizados, cada instituição/serviço de hepatologia deve definir seu próprio algoritmo de tratamento da TVP nacirrose, com base na sua experiência, padrão de referenciação, etc. Candidatura ao transplante hepático, o grau e extensão da oclusão, as condições subjacentes, os antecedentes e presença de complicações de HTP entre outros têm de ser levados em conta na elaboração de um algoritmo assim.

Recomendações:

1. Avaliar a patência da veia porta em todos os doentes com cirrose em lista ativa ou potenciais candidatos ao transplante hepático (B2)
2. Avaliar sempre a extensão da TVP com tomografia computadorizada ou ressonância magnética (A1)
3. Em doentes com CHC subjacente, descartar TVP neoplásica por ecografia/tomografia computadorizada/ressonância magnética com contraste ou biópsia do trombo (A1)
4. Considere o rastreio de condições trombofílicas genéticas subjacentes em doentes com TVP e cirrose (B2)
5. A terapêutica com anticoagulantes deve ser iniciada sempre depois de implementar uma profilaxia adequada para a hemorragia gastrointestinal (A1)
6. Considere a terapêutica com anticoagulantes em doses terapêuticas durante pelo menos 6 meses (B1)
7. Em doentes com trombose da veia mesentérica superior, com antecedentes sugestivos de isquemia intestinal ou candidatos a transplante hepático, considere a terapêutica com anticoagulantes vitalícia (C2)
8. Depois da repermeação da TVP, considere um prolongamento da terapêutica com anticoagulantes por alguns meses e até ao transplante em candidatos a transplante hepático (B2)
9. Em candidatos ao transplante hepático, que apresentam TVP progressivo sem responder à terapêutica com anticoagulantes, considere encaminhar estes doentes para TIPS (B2)

Manejo da terapêutica com anticoagulantes em doentes com doença hepática

Heparinas

Contexto

As recomendações de Orientação Clínica do Colégio Americano de Médico Patologia Torácica (American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines) [207] para VTE agudo [incluindo trombose venosa profunda, embolia pulmonar e TVE (isto é, trombose mesentérica, portal e da veia hepática)] em doentes sem doença hepática, recomendam anticoagulação parentérica inicial. É sugerida HBPM ou fondaparinux em vez da heparina não fracionada intravenosa ou subcutânea (HNF). Todos os anticoagulantes acima requerem ligação à antitrombina endógena a fim de exercer a sua ação anticoagulante. Quando se liga à antitrombina, a heparina não fracionada neutraliza tanto o FXa e a trombina, enquanto que a HBPM e fondaparinux neutralizam predominantemente o FXa [208]. A heparina não fracionada é administrada princi-

palmente como injeção IV e requer um acompanhamento laboratorial através do tempo de tromboplastina parcial ativada (APTT). O intervalo terapêutico HNF deve ser um prolongamento de 1,5-2,5 em relação ao valor normal de APTT.No entanto, esse intervalo terapêutico é incerto porque não tem sido confirmado por estudos clínicos controlados e também depende do reagente/instrumento usado para o teste (ainda por normalizar). O intervalo terapêutico 1,5-2,5 do APTT corresponde a aproximadamente 0,3-0,7 U/ml de anti-Xa. No entanto, assim como o APTT, também a uniformização dos ensaios anti-Xa é de grande alcance, de modo que também a definição do intervalo terapêutico anti-Xa é problemática. Por causa das limitações acima referidas e outras complicações associadas ao seu uso (isto é, risco de TIH, osteoporose, etc.), a heparina não fracionada foi gradualmente substituída por HBPM, apesar de poder ser rapidamente revertida pelo sulfato de protamina. O HBPM é administrada por via subcutânea uma vez por dia ou duas vezes por dia a uma dose fixa para tromboprofilaxia e a uma dose ajustada ao peso para fins terapêuticos. A monitorização laboratorial não é geralmente necessária, mas tem sido sugerido em caso de obesidade, insuficiência renal ou gravidez [208]. O fondaparinux é administrado por via subcutânea uma vez por dia a uma dose fixa, sem monitorização laboratorial.

Doentes com doença hepática

A maior preocupação relativa à utilização de heparinas na cirrose reside na redução da antitrombina, que é uma característica típica de doentes com doença hepática avançada. A questão crucial é se as doses de HBPM fixas ou ajustadas ao peso, que são eficazes/seguras em doentes com doença não-hepática são igualmente eficazes/seguras em doentes cirróticos. A consequência direta desta questão é se o HBPM na cirrose requer ou não um acompanhamento laboratorial para ajuste da dosagem. A experiência ainda é insuficiente e é limitada a alguns estudos não aleatorizados (revisito em [209]), e a estudos *in vitro* utilizando o plasma de doentes cirróticos tratados com HBPM [210–212]. Em resumo, os estudos não aleatorizados demonstraram que HBPM, quando utilizado em dose profilática fixa (4000 UI/dia SC) e sem acompanhamento laboratorial foi seguro e eficaz em doentes com TVP [209]. Os estudos *in vitro* deram resultados contraditórios que podem ser resumidos da seguinte forma. O ensaio anti-Xa não é o ensaio de eleição para medir o efeito anticoagulante do HBPM [210,211]. Por outro lado, os ensaios de produção de trombina parecem mais adequados para esta tarefa, mas não estão disponíveis em todos os laboratórios de hemostase e requerem avaliação [212]. Finalmente, o plasma de doentes cirróticos parece mais sensível à medicação anticoagulante, mediadas por HBPM, apesar do facto de ter baixos níveis de antitrombina [212]. O único ensaio aleatorizado realizado até agora mostrou que o HBPM quando utilizado na dose profilática fixa e sem acompanhamento laboratorial foi eficaz e seguro na prevenção de TVP em doentes cirróticos [196].

Antagonistas da Vitamina K

Contexto

Os AVK são os fármacos de eleição para a prevenção de AVC e embolia sistémica em doentes com fibrilhação auricular,

Recomendações de Orientação Clínica

Recomendações de Orientação Clínica

doentes com válvulas cardíacas mecânicas prostéticas e tratamento/prevenção de TEV após o primeiro evento em doentes com doença não-hepática. Os AVK são fármacos de tipo cumarínico, que interferem com a carboxilação dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K, limitando assim a sua atividade. Devido à janela terapêutica relativamente estreita, os AVK requerem uma rigorosa monitorização laboratorial para ajustar a dose e manter os doentes dentro do intervalo terapêutico [213]. O teste de eleição é o tempo de protrombina (TP), com resultados expressos em INR. Resumidamente, o INR é a relação (doente -normal) do TP elevado a uma potência igual ao índice de sensibilidade internacional (ISI) de acordo com a seguinte equação:

$$\text{INR} = (\text{TP}_{\text{doente}} / \text{TP}_{\text{normal}})^{\text{ISI}}$$

O ISI, sendo característico para cada tromboplastina/coagulómetro, representa a curva da relação do TP determinado com tromboplastina/coagulómetro padrão e de trabalho para o plasma de indivíduos saudáveis e doentes estabilizados com AVK [214]. Por definição, a escala INR só é válida para doentes a tomar AVK e nenhum outro defeito de coagulação sobreposto [214] e qualquer outra utilização requer validação e eventual modificação. O ajuste da dose de AVK é destinado a manter os doentes dentro do intervalo terapêutico correspondente a 2,0-3,0 INR (alvo 2,5).

Doentes com doença hepática

A principal preocupação relativa à utilização de AVK na cirrose reside no facto de o TP basal estar muitas vezes prolongado. Este facto implica que para alcançar o intervalo terapêutico são provavelmente necessárias doses menores de AVK e assim os doentes com cirrose podem receber doses sub-terapêuticas. Nenhum estudo até agora abordou esta questão e os doentes cirróticos são atualmente tratados com doses de AVK orientadas para 2,0-3,0 INR. A segunda preocupação com o AVK na cirrose reside na utilização do INR como a escala para expressar resultados de TP. Como demonstrado por grupos independentes (analisado em [215]) o INR regular (aqui designado INR-vka) não é válido para doentes com cirrose hepática e, portanto, não pode minimizar a variabilidade do INR obtido em laboratórios usando diferentes tromboplastinas. Como consequência, o INR-VKA obtido em qualquer laboratório pode ou não ser representativo do anticoagulante real, obtida com a dose específica. Uma alternativa a esta escala seria o INR modificado, válido para cirrose (chamado INR-hepático) que foi desenvolvido [215], mas ainda não foi investigado quanto ao seu valor na avaliação da sobrevida em doentes com cirrose nem para monitorização de doentes com cirrose a tomar AVK.

Anticoagulantes orais diretos (ACOD)

Estes são fármacos (ao contrário do AVK) cujo o alvo está orientado para fatores ativados específicos, tais como a trombina (dabigatran) ou FXa (rivaroxaban e apixaban) sem intermediação da antitrombina ou carboxilação. Os ACOD foram autorizados em caso de fibrilhação auricular e tratamento/profilaxia de tromboembolismo venoso (revisto em [216]).

Os doentes cirróticos foram deliberadamente excluídos dos ensaios de fase III e, portanto, (embora possam ter algumas vantagens teóricas em relação às heparinas ou AVK) [182] nenhuma informação está atualmente disponível neste cenário. A principal vantagem dos ACOD reside no facto de não necessitarem de ajuste da dose por meio de ensaios laboratoriais, assim, a questão sobre a validade do INR neste contexto poderia ser eliminada. Recentemente, foi relatado que o tratamento com rivaroxaban pode estar associado com lesão hepática grave sintomática [217]. Deve-se ter cuidado até que esta questão seja abordada em ensaios clínicos.

Recomendações:

Heparina não fracionada deve ser utilizada com a monitorização laboratorial com o APTT, como o teste de ajuste da dose e um intervalo terapêutico apontado a um prolongamento de 1,5-2,5 em relação ao valor normal (C2), tendo em conta que o intervalo terapêutico acima pode variar entre os centros, dependendo do reagente que é utilizado para o teste. Um problema adicional é que o APTT basal na cirrose é muitas vezes prolongado para além do normal e, portanto, a dose de heparina não fracionada será provavelmente inferior ao recomendável. Pelas razões acima expostas a heparina não fracionada, provavelmente, não está indicada na cirrose.

Heparina de baixo peso molecular deve ser utilizada em dose fixa ou ajustada ao peso para a profilaxia ou tratamento sem monitorização laboratorial. A partir da experiência limitada, até agora, o ensaio anti-Xa no caso de cirrose não é representativo da ação anticoagulante real. Os doentes obesos, com insuficiência renal ou durante a gravidez devem ser rigorosamente monitorizados através de consultas regulares e devem ser aconselhados a relatar imediatamente qualquer sinal eventualmente sugestivo de efeito adverso (C2).

Antagonistas da vitamina K devem ser usados com monitorização laboratorial regular com um INR visando o intervalo terapêutico 2,0-3,0, não deve ser descurada a limitação, inerente ao uso desta escala na cirrose: o valor INR pode não ser representativo do efeito anticoagulante real e os resultados podem variar conforme os centros (C2).

Aviso. Antes de decidir anticoagulação, considere cuidadosamente a relação risco/benefício para cada doente. Os fatores de risco de hemorragia são varizes esofágicas se não forem tratadas antes da anticoagulação e trombocitopenia grave (C2). O tipo e duração da anticoagulação são discutidos nas secções específicas destas recomendações de orientação.

Investigações futuras

São urgentemente necessários ensaios clínicos aleatorizados para avaliar a eficácia/segurança, especialmente de HBPM, AVK e ACOD na cirrose. Deve ser desenvolvido e validado uma monitorização laboratorial alternativa em doentes cirróticos tratados com HBPM ou AVK.

Conflito de interesses

Todos os autores que participaram neste protocolo declararam não terem nada a declarar sobre financiamento ou conflito de interesses com relação a este manuscrito.

Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer aos revisores destas recomendações de orientação pelo seu tempo e revisão crítica; Yogesh Chawla e Paolo Angeli.

Referências

[1] Janssen HL, Garcia-Pagan JC, Elias E, Mentha G, Hadengue A, Valla DC. Budd-Chiari syndrome: a review by an expert panel. *J Hepatol* 2003;38:364-371.

[2] Darwish MS, Plessier A, Hernandez-Guerra M, Fabris F, Eapen CE, Bahr MJ, *et al.* Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome. *Ann Intern Med* 2009;151:167-175.

[3] Plessier A, Darwish MS, Hernandez-Guerra M, Consigny Y, Fabris F, Trebicka J, *et al.* Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: a prospective multicenter follow-up study. *Hepatology* 2010;51:210-218.

[4] Denninger MH, Chait Y, Casadevall N, Hillaire S, Guillin MC, Bezeaud A, *et al.* Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *Hepatology* 2000;31:587-591.

[5] Valla D, Casadevall N, Huisse MG, Tulliez M, Grange JD, Muller O, *et al.* Etiology of portal vein thrombosis in adults. A prospective evaluation of primary myeloproliferative disorders. *Gastroenterology* 1988;94: 1063-1069.

[6] Mohanty D, Shetty S, Ghosh K, Pawar A, Abraham P. Hereditary thrombophilia as a cause of Budd-Chiari syndrome: a study from Western India. *Hepatology* 2001;34:666-670.

[7] Uskudar O, Akdogan M, Sasmaz N, Yilmaz S, Tola M, Sahin B. Etiology and portal vein thrombosis in Budd-Chiari syndrome. *World J Gastroenterol* 2008;14:2858-2862.

[8] El-Karakasy H, El-Raziky M. Splanchnic vein thrombosis in the mediterranean area in children. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2011;3:e2011027.

[9] Middeldorp S, van Hylckama Vlieg A. Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? *Br J Haematol* 2008;143: 321-335.

[10] Janssen HL, Meinardi JR, Vleggaar FP, van Uum SH, Haagsma EB, Der Meer FJ, *et al.* Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation, and deficiencies in coagulation inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: results of a case-control study. *Blood* 2000;96:2364-2368.

[11] Smalberg JH, Darwish MS, Braakman E, Valk PJ, Janssen HL, Leebeek FW. Myeloproliferative disease in the pathogenesis and survival of Budd-Chiari syndrome. *Haematologica* 2006;91:1712-1713.

[12] Primignani M, Martinelli I, Bucciarelli P, Battaglioli T, Reati R, Fabris F, *et al.* Risk factors for thrombophilia in extrahepatic portal vein obstruction. *Hepatology* 2005;41:603-608.

[13] Leebeek FW, Lameris JS, van Buuren HR, Gomez E, Madretsma S, Sonneveld P. Budd-Chiari syndrome, portal vein and mesenteric vein thrombosis in a patient homozygous for factor V Leiden mutation treated by TIPS and thrombolysis. *Br J Haematol* 1998;102:929-931.

[14] Smalberg JH, Kruij MJ, Janssen HL, Rijken DC, Leebeek FW, de Maat MP. Hypercoagulability and hypofibrinolysis and risk of deep vein thrombosis and splanchnic vein thrombosis: similarities and differences. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:485-493.

[15] Dentali F, Galli M, Gianni M, Ageno W. Inherited thrombophilic abnormalities and risk of portal vein thrombosis. a meta-analysis. *Thromb Haemost* 2008;99:675-682.

[16] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, *et al.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.

[17] Martinelli I, Primignani M, Aghemo A, Reati R, Bucciarelli P, Fabris F, *et al.* High levels of factor VIII and risk of extra-hepatic portal vein obstruction. *J Hepatol* 2009;50:916-922.

[18] Raffa S, Reverter JC, Seijo S, Tassies D, Abalades JG, Bosch J, *et al.* Hypercoagulability in patients with chronic noncirrhotic portal vein thrombosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:72-78.

[19] Marchetti M, Castoldi E, Spronk HM, van Oerle R, Balducci D, Barbui T, *et al.* Thrombin generation and activated protein C resistance in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood* 2008;112: 4061-4068.

[20] Tripodi A, Primignani M, Lemma L, Chantarangkul V, Mannucci PM. Evidence that low protein C contributes to the procoagulant imbalance in cirrhosis. *J Hepatol* 2013;59(2):265-270.

[21] Kiladjian JJ, Cervantes F, Leebeek FW, Marzac C, Cassinat B, Chevret S, *et al.* The impact of JAK2 and MPL mutations on diagnosis and prognosis of splanchnic vein thrombosis: a report on 241 cases. *Blood* 2008;111: 4922-4929.

[22] Colaizzo D, Amitrano L, Tiscia GL, Grandone E, Guardascione MA, Margaglione M. A new JAK2 gene mutation in patients with polycythemia vera and splanchnic vein thrombosis. *Blood* 2007;110:2768-2769.

[23] Chait Y, Condat B, Cazals-Hatem D, Rufat P, Atmani S, Chaoui D, *et al.* Relevance of the criteria commonly used to diagnose myeloproliferative disorder in patients with splanchnic vein thrombosis. *Br J Haematol* 2005;129:553-560.

[24] Smalberg JH, Arends LR, Valla DC, Kiladjian JJ, Janssen HL, Leebeek FW. Myeloproliferative neoplasms in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood* 2012;120:4921-4928.

[25] Janssen HL, Leebeek FW. JAK2 mutation: The best diagnostic tool for myeloproliferative disease in splanchnic vein thrombosis? *Hepatology* 2006;44:1391-1393.

[26] Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011;117:5019-5032.

[27] Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, Nivarthi H, Rumi E, Milosevic JD, *et al.* Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 2013;369:2379-2390.

[28] Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, Nice FL, Gundem G, Wedge DC, *et al.* Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med* 2013;369:2391-2405.

[29] Turon F, Cervantes F, Colomer D, Baiges A, Hernandez-Gea V, Garcia-Pagan JC. Role of calreticulin mutations in the aetiological diagnosis of splanchnic vein thrombosis. *J Hepatol* 2015;62:72-74.

[30] Plompen EP, Valk PJ, Chu I, Darwish MS, Plessier A, Turon F, *et al.* Somatic calreticulin mutations in patients with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis. *Haematologica* 2015;100(6):e226-e228.

[31] Landolfi R, Di GL, Falanga A. Thrombosis in myeloproliferative disorders: pathogenetic facts and speculation. *Leukemia* 2008;22:2020-2028.

[32] Ziakas PD, Poulou LS, Rokas GI, Bartzoudis D, Voulgarelis M. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sites, risks, outcome. An overview. *J Thromb Haemost* 2007;5:642-645.

[33] Hoekstra J, Leebeek FW, Plessier A, Raffa S, Murad SD, Heller J, *et al.* Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Budd-Chiari syndrome: findings from a cohort study. *J Hepatol* 2009;54(5):908-914.

[34] Brodsky RA. Narrative review: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the physiology of complement-related hemolytic anemia. *Ann Intern Med* 2008;148:587-595.

[35] van Bijnen ST, van Rijn RS, Koljenovic S, te Boekhorst P, de Witte T, Muus P. Possible high risk of thrombotic events in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria after discontinuation of eculizumab. *Br J Haematol* 2012;157:762-763.

[36] Bayraktar Y, Balkanci F, Bayraktar M, Calguneri M. Budd-Chiari syndrome: a common complication of Behcet's disease. *Am J Gastroenterol* 1997;92: 858-862.

[37] Justo D, Finn T, Atzmony L, Guy N, Steinvil A. Thrombosis associated with acute cytomegalovirus infection: a meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2011;22:195-199.

Recomendações de Orientação Clínica

- [38] Kochhar R, Masoodi I, Dutta U, Singhal M, Miglani A, Singh P, *et al.* Celiac disease and Budd Chiari syndrome: report of a case with review of literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:1092-1094.
- [39] Valla D, Le MG, Poynard T, Zucman N, Rueff B, Benhamou JP. Risk of hepatic vein thrombosis in relation to recent use of oral contraceptives. A case-control study. *Gastroenterology* 1986;90:807-811.
- [40] Amitrano L, Guardascione MA, Scaglione M, Pezzullo L, Sangiuliano N, Armellino MF, *et al.* Prognostic factors in noncirrhotic patients with splanchnic vein thromboses. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2464-2470.
- [41] Spaander MC, Hoekstra J, Hansen BE, van Buuren HR, Leebeek FW, Janssen HL. Anticoagulant therapy in patients with non-cirrhotic portal vein thrombosis: effect on new thrombotic events and gastrointestinal bleeding. *J Thromb Haemost* 2013;11:452-459.
- [42] Condat B, Pessione F, Hillaire S, Denninger MH, Guillin MC, Poliquin M, *et al.* Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology* 2001;120:490-497.
- [43] Plessier A, Rautou PE, Valla DC. Management of hepatic vascular diseases. *J Hepatol* 2012;56:S25-S38.
- [44] Tait C, Baglin T, Watson H, Laffan M, Makris M, Perry D, *et al.* Guidelines on the investigation and management of venous thrombosis at unusual sites. *Br J Haematol* 2012;159:28-38.
- [45] Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt BJ, Keeling D, Machin S, *et al.* Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2010;149:209-220.
- [46] Hoekstra J, Bresser EL, Smalberg JH, Spaander MC, Leebeek FW, Janssen HL. Long-term follow-up of patients with portal vein thrombosis and myeloproliferative neoplasms. *J Thromb Haemost* 2011;9:2208-2214.
- [47] Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D, *et al.* Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2013;368:22-33.
- [48] Plessier A, Valla DC. Budd-Chiari syndrome. *Semin Liver Dis* 2008;28: 259-269.
- [49] Hernandez-Guerra M, Turnes J, Rubinstein P, Olliff S, Elias E, Bosch J, *et al.* PTFE-covered stents improve TIPS patency in Budd-Chiari syndrome. *Hepatology* 2004;40:1197-1202.
- [50] Darwish MS, Valla DC, de Groen PC, Zeitoun G, Haagsma EB, Kuipers EJ, *et al.* Pathogenesis and treatment of Budd-Chiari syndrome combined with portal vein thrombosis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:83-90.
- [51] Moucari R, Rautou PE, Cazals-Hatem D, Gera A, Bureau C, Consigny Y, *et al.* Hepatocellular carcinoma in Budd-Chiari syndrome: characteristics and risk factors. *Gut* 2008;57:828-835.
- [52] Plessier A, Sibert A, Consigny Y, Hakime A, Zappa M, Denninger MH, *et al.* Aiming at minimal invasiveness as a therapeutic strategy for Budd-Chiari syndrome. *Hepatology* 2006;44:1308-1316.
- [53] Seijo S, Plessier A, Hoekstra J, Dell'Era A, Mandair D, Rifai K, *et al.* Good long-term outcome of Budd-Chiari syndrome with a step-wise management. *Hepatology* 2013;57:1962-1968.
- [54] DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G. Vascular disorders of the liver. *Hepatology* 2009;49:1729-1764.
- [55] Rautou PE, Douarin L, Denninger MH, Escolano S, Lebre D, Moreau R, *et al.* Bleeding in patients with Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol* 2011;54:56-63.
- [56] Chagnau-Derrode C, Roy L, guillot J, gloria O, Ollivier-Hourmand I, Bureau C, *et al.* Impact of cytoreductive therapy on the outcome of patients with myeloproliferative neoplasms and hepatosplanchnic vein thrombosis. 58 ed 2013. p. 857A.
- [57] Sharma S, Teixeira A, Teixeira P, Elias E, Wilde J, Olliff SP. Pharmacological thrombolysis in Budd Chiari syndrome: a single centre experience and review of the literature. *J Hepatol* 2004;40:172-180.
- [58] Smalberg JH, Spaander MV, Jie KS, Pattynama PM, van Buuren HR, van den BB, *et al.* Risks and benefits of transcatheter thrombolytic therapy in patients with splanchnic venous thrombosis. *Thromb Haemost* 2008;100: 1084-1088.
- [59] Valla D, Hadengue A, El Younsi M, Azar N, Zeitoun G, Boudet MJ, *et al.* Hepatic venous outflow block caused by short-length hepatic vein stenoses. *Hepatology* 1997;25:814-819.
- [60] Han G, Qi X, Zhang W, He C, Yin Z, Wang J, *et al.* Percutaneous recanalization for Budd-Chiari syndrome: an 11-year retrospective study on patency and survival in 177 Chinese patients from a single center. *Radiology* 2013;266:657-667.
- [61] Tilanus HW. Budd-Chiari syndrome. *Br J Surg* 1995;82:1023-1030.
- [62] Zeitoun G, Escolano S, Hadengue A, Azar N, El Younsi M, Mallet A, *et al.* Outcome of Budd-Chiari syndrome: a multivariate analysis of factors related to survival including surgical portosystemic shunting. *Hepatology* 1999;30:84-89.
- [63] Langlet P, Valla D. Is surgical portosystemic shunt the treatment of choice in Budd-Chiari syndrome? *Acta Gastroenterol Belg* 2002;65:155-160.
- [64] Panis Y, Belghiti J, Valla D, Benhamou JP, Fekete F. Portosystemic shunt in Budd-Chiari syndrome: long-term survival and factors affecting shunt patency in 25 patients in Western countries. *Surgery* 1994;115: 276-281.
- [65] Bachet JB, Condat B, Hagege H, Plessier A, Consigny Y, Belghiti J, *et al.* Long-term portosystemic shunt patency as a determinant of outcome in Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol* 2007;46:60-68.
- [66] Hemming AW, Langer B, Greig P, Taylor BR, Adams R, Heathcote EJ. Treatment of Budd-Chiari syndrome with portosystemic shunt or liver transplantation. *Am J Surg* 1996;171:176-180.
- [67] Garcia-Pagan JC, Heydtmann M, Raffa S, Plessier A, Murad S, Fabris F, *et al.* TIPS for Budd-Chiari syndrome: long-term results and prognostic factors in 124 patients. *Gastroenterology* 2008;135:808-815.
- [68] Mentha G, Giostra E, Majno PE, Bechstein WO, Neuhaus P, O'Grady J, *et al.* Liver transplantation for Budd-Chiari syndrome: a European study on 248 patients from 51 centres. *J Hepatol* 2006;44:520-528.
- [69] Segev DL, Nguyen GC, Locke JE, Simpkins CE, Montgomery RA, Maley WR, *et al.* Twenty years of liver transplantation for Budd-Chiari syndrome: a national registry analysis. *Liver Transpl* 2007;13:1285-1294.
- [70] Rautou PE, Angermayr B, Garcia-Pagan JC, Moucari R, Peck-Radosavljevic M, Raffa S, *et al.* Pregnancy in women with known and treated Budd-Chiari syndrome: maternal and fetal outcomes. *J Hepatol* 2009;51:47-54.
- [71] Perarnau JM, Bacq Y. Hepatic vascular involvement related to pregnancy, oral contraceptives, and estrogen replacement therapy. *Semin Liver Dis* 2008;28:315-327.
- [72] Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:844S-886S.
- [73] Murad SD, Valla DC, de Groen PC, Zeitoun G, Hopmans JA, Haagsma EB, *et al.* Determinants of survival and the effect of portosystemic shunting in patients with Budd-Chiari syndrome. *Hepatology* 2004;39:500-508.
- [74] Rautou PE, Moucari R, Escolano S, Cazals-Hatem D, Denie C, Chagnau-Derrode C, *et al.* Prognostic indices for Budd-Chiari syndrome: valid for clinical studies but insufficient for individual management. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1140-1146.
- [75] de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010;53:762-768.
- [76] Rajani R, Bjornsson E, Bergquist A, Danielsson A, Gustavsson A, Grip O, *et al.* The epidemiology and clinical features of portal vein thrombosis: a multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1154-1162.
- [77] Turnes J, Garcia-Pagan JC, Gonzalez M, Aracil C, Calleja JL, Ripoll C, *et al.* Portal hypertension-related complications after acute portal vein thrombosis: impact of early anticoagulation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6: 1412-1417.
- [78] Condat B, Pessione F, Helene DM, Hillaire S, Valla D. Recent portal or mesenteric venous thrombosis: increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy. *Hepatology* 2000;32:466-470.

- [79] Acosta S, Alhadad A, Svensson P, Ekberg O. Epidemiology, risk and prognostic factors in mesenteric venous thrombosis. *Br J Surg* 2008;95: 1245-1251.
- [80] Clavien PA, Durig M, Harder F. Venous mesenteric infarction: a particular entity. *Br J Surg* 1988;75:252-255.
- [81] Clavien PA, Harder F. Mesenteric venous thrombosis. An 18-year retrospective study. *Helv Chir Acta* 1988;55:29-34.
- [82] Kumar S, Sarr MG, Kamath PS. Mesenteric venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;345:1683-1688.
- [83] Hall TC, Garcea G, Metcalfe M, Bilku D, Dennison AR. Management of acute non-cirrhotic and non-malignant portal vein thrombosis: a systematic review. *World J Surg* 2011;35:2510-2520.
- [84] Elkrief L, Corcos O, Bruno O, Larroque B, Rautou PE, Zekrini K, *et al.* Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for intestinal resection in patients with superior mesenteric vein thrombosis. *Liver Int* 2014;34(9):1314-1321.
- [85] Senzolo M, Riggio O, Primignani M. Vascular disorders of the liver: recommendations from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) ad hoc committee. *Dig Liver Dis* 2011;43:503-514.
- [86] Berzigotti A, Garcia-Criado A, Darnell A, Garcia-Pagan J. Imaging in clinical decision-making for portal vein thrombosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11(5):308-316.
- [87] Ferri PM, Rodrigues FA, Fagundes ED, Xavier SG, Dias RD, Fernandes AP, *et al.* Evaluation of the presence of hereditary and acquired thrombophilias in Brazilian children and adolescents with diagnoses of portal vein thrombosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:599-604.
- [88] Randi ML, Tezza F, Scapin M, Duner E, Scarparo P, Scandellari R, *et al.* Heparin-induced thrombocytopenia in patients with Philadelphia-negative myeloproliferative disorders and unusual splanchic or cerebral vein thrombosis. *Acta Haematol* 2010;123:140-145.
- [89] Ferro C, Rossi UG, Bovio G, Dahamane M, Centanaro M. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt, mechanical aspiration thrombectomy, and direct thrombolysis in the treatment of acute portal and superior mesenteric vein thrombosis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007;30:1070-1074.
- [90] Hollingshead M, Burke CT, Mauro MA, Weeks SM, Dixon RG, Jaques PF. Transcatheter thrombolytic therapy for acute mesenteric and portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:651-661.
- [91] Liu FY, Wang MQ, Duan F, Wang ZJ, Song P. Interventional therapy for symptomatic-benign portal vein occlusion. *Hepatogastroenterology* 2010;57:1367-1374.
- [92] Wang MQ, Liu FY, Duan F, Wang ZJ, Song P, Fan QS. Acute symptomatic mesenteric venous thrombosis: treatment by catheter-directed thrombolysis with transjugular intrahepatic route. *Abdom Imaging* 2011;36: 390-398.
- [93] Malkowski P, Pawlak J, Michalowicz B, Szczerban J, Wroblewski T, Leowska E, *et al.* Thrombolytic treatment of portal thrombosis. *Hepatogastroenterology* 2003;50:2098-2100.
- [94] Cao G, Ko GY, Sung KB, Yoon HK, Gwon D, Kim JH. Treatment of postoperative main portal vein and superior mesenteric vein thrombosis with balloon angioplasty and/or stent placement. *Acta Radiol* 2013;54 (5):526-532.
- [95] Condat B, Valla D. Non malignant portal vein thrombosis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3:505-515.
- [96] Chirinos JA, Garcia J, Alcaide ML, Toledo G, Baracco GJ, Lichtstein DM. Septic thrombophlebitis: diagnosis and management. *Am J Cardiovasc Drugs* 2006;6:9-14.
- [97] Llop E, de Juan C, Seijo S, Garcia-Criado A, Abraldes JG, Bosch J, *et al.* Portal cholangiopathy: radiological classification and natural history. *Gut* 2011;60 (6):853-860.
- [98] Abd El-Hamid N, Taylor RM, Marinello D, Mufti GJ, Patel R, Mieli-Vergani G, *et al.* Aetiology and management of extrahepatic portal vein obstruction in children: King's College Hospital experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:630-634.
- [99] Orr DW, Harrison PM, Devlin J, Karani JB, Kane PA, Heaton ND, *et al.* Chronic mesenteric venous thrombosis: evaluation and determinants of survival during long-term follow-up. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:80-86.
- [100] Dhiman RK, Behera A, Chawla YK, Dilawari JB, Suri S. Portal hypertensive biliopathy. *Gut* 2007;56:1001-1008.
- [101] Rangari M, Gupta R, Jain M, Malhotra V, Sarin SK. Hepatic dysfunction in patients with extrahepatic portal venous obstruction. *Liver Int* 2003;23: 434-439.
- [102] Minguez B, Garcia-Pagan JC, Bosch J, Turnes J, Alonso J, Rovira A, *et al.* Noncirrhotic portal vein thrombosis exhibits neuropsychological and MR changes consistent with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2006;43:707-714.
- [103] Lautz TB, Sundaram SS, Whittington PF, Keys L, Superina RA. Growth impairment in children with extrahepatic portal vein obstruction is improved by mesenterico-left portal vein bypass. *J Pediatr Surg* 2009;44: 2067-2070.
- [104] Marin D, Galluzzo A, Plessier A, Brancatelli G, Valla D, Vilgrain V. Focal nodular hyperplasia-like lesions in patients with cavernous transformation of the portal vein: prevalence, MR findings and natural history. *Eur Radiol* 2011;21:2074-2082.
- [105] Bradbury MS, Kavanagh PV, Chen MY, Weber TM, Bechtold RE. Noninvasive assessment of portomesenteric venous thrombosis: current concepts and imaging strategies. *J Comput Assist Tomogr* 2002;26:392-404.
- [106] Ueno N, Sasaki A, Tomiyama T, Tano S, Kimura K. Color Doppler ultrasonography in the diagnosis of cavernous transformation of the portal vein. *J Clin Ultrasound* 1997;25:227-233.
- [107] Vilgrain V, Condat B, Bureau C, Hakime A, Plessier A, Cazals-Hatem D, *et al.* Atrophy-hypertrophy complex in patients with cavernous transformation of the portal vein: CT evaluation. *Radiology* 2006;241:149-155.
- [108] Seijo S, Reverter E, Miquel R, Berzigotti A, Abraldes JG, Bosch J, *et al.* Role of hepatic vein catheterisation and transient elastography in the diagnosis of idiopathic portal hypertension. *Dig Liver Dis* 2012;44:855-860.
- [109] Koshy A, Girod C, Lee SS, Hadengue A, Cerini R, Lebrec D. Discrepancy between portal pressure and systemic hemodynamic changes after incremental doses of propranolol in awake portal hypertensive rats. *Hepatology* 1989;9:269-273.
- [110] Braillon A, Moreau R, Hadengue A, Roulot D, Sayegh R, Lebrec D. Hyperkinetic circulatory syndrome in patients with presinusoidal portal hypertension. Effect of propranolol. *J Hepatol* 1989;9:312-318.
- [111] Zargar SA, Javid G, Khan BA, Yattoo GN, Shah AH, Gulzar GM, *et al.* Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for bleeding esophageal varices in children with extrahepatic portal venous obstruction. *Hepatology* 2002;36:666-672.
- [112] Sarin SK, Gupta N, Jha SK, Agrawal A, Mishra SR, Sharma BC, *et al.* Equal efficacy of endoscopic variceal ligation and propranolol in preventing variceal bleeding in patients with noncirrhotic portal hypertension. *Gastroenterology* 2010;139:1238-1245.
- [113] Orloff MJ, Orloff MS, Girard B, Orloff SL. Bleeding esophagogastric varices from extrahepatic portal hypertension: 40 years' experience with portal-systemic shunt. *J Am Coll Surg* 2002;194:717-728.
- [114] Fanelli F, Angeloni S, Salvatori FM, Marzano C, Boatta E, Merli M, *et al.* Transjugular intrahepatic portosystemic shunt with expanded-polytetrafluoroethylene-covered stents in non-cirrhotic patients with portal cavernoma. *Dig Liver Dis* 2011;43:78-84.
- [115] Mack CL, Zelko FA, Lokar J, Superina R, Alonso EM, Blei AT, *et al.* Surgically restoring portal blood flow to the liver in children with primary extrahepatic portal vein thrombosis improves fluid neurocognitive ability. *Pediatrics* 2006;117:e405-e412.
- [116] Superina RA, Alonso EM. Medical and surgical management of portal hypertension in children. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2006;9: 432-443.
- [117] Senzolo M, Tibbals J, Cholongitas E, Triantos CK, Burroughs AK, Patch D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis with and without cavernous transformation. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:767-775.
- [118] Schouten JN, Garcia-Pagan JC, Valla DC, Janssen HL. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension. *Hepatology* 2011;54:1071-1081.

- [119] Nakanuma Y, Hosono M, Sasaki M, Terada T, Katayanagi K, Nonomura A, *et al.* Histopathology of the liver in non-cirrhotic portal hypertension of unknown aetiology. *Histopathology* 1996;28:195-204.
- [120] Hillaire S, Bonte E, Denninger MH, Casadevall N, Cadranel JF, Lebre D, *et al.* Idiopathic non-cirrhotic intrahepatic portal hypertension in the West: a re-evaluation in 28 patients. *Gut* 2002;51:275-280.
- [121] Schouten JN, Nevens F, Hansen B, Laleman W, van den BM, Komuta M, *et al.* Idiopathic noncirrhotic portal hypertension is associated with poor survival: results of a long-term cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:1424-1433.
- [122] Dhiman RK, Chawla Y, Vasishta RK, Kakkar N, Dilawari JB, Trehan MS, *et al.* Non-cirrhotic portal fibrosis (idiopathic portal hypertension): experience with 151 patients and a review of the literature. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:6-16.
- [123] Krasinskas AM, Eghtesad B, Kamath PS, Demetris AJ, Abraham SC. Liver transplantation for severe intrahepatic noncirrhotic portal hypertension. *Liver Transpl* 2005;11:627-634.
- [124] Chang PE, Miquel R, Blanco JL, Laguno M, Bruguera M, Abraldes JG, *et al.* Idiopathic portal hypertension in patients with HIV infection treated with highly active antiretroviral therapy. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1707-1714.
- [125] Seijo S, Lozano JJ, Alonso C, Reverter E, Miquel R, Abraldes JG, *et al.* Metabolomics discloses potential biomarkers for the noninvasive diagnosis of idiopathic portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 2013;108:926-932.
- [126] Ibarrola C, Colina F. Clinicopathological features of nine cases of non-cirrhotic portal hypertension: current definitions and criteria are inadequate. *Histopathology* 2003;42:251-264.
- [127] Verheij J, Schouten JN, Komuta M, Nevens F, Hansen BE, Janssen HL, *et al.* Histological features in western patients with idiopathic non-cirrhotic portal hypertension. *Histopathology* 2013;62:1083-1091.
- [128] Wanless IR. Micronodular transformation (nodular regenerative hyperplasia) of the liver: a report of 64 cases among 2,500 autopsies and a new classification of benign hepatocellular nodules. *Hepatology* 1990;11:787-797.
- [129] Siramolpiwat S, Seijo S, Miquel R, Berzigotti A, Garcia-Criado A, Darnell A, *et al.* Idiopathic portal hypertension: Natural history and long-term outcome. *Hepatology* 2014;59(6):2276-2285.
- [130] Chawla YK, Dilawari JB, Dhiman RK, Goenka MK, Bhasin DK, Kochhar R, *et al.* Sclerotherapy in noncirrhotic portal fibrosis. *Dig Dis Sci* 1997;42:1449-1453.
- [131] Bhargava DK, Dasarathy S, Sundaram KR, Ahuja RK. Efficacy of endoscopic sclerotherapy on long-term management of oesophageal varices: a comparative study of results in patients with cirrhosis of the liver, non-cirrhotic portal fibrosis (NCPF) and extrahepatic portal venous obstruction (EHO). *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6:471-475.
- [132] Schiano TD, Kotler DP, Ferran E, Fiel MI. Hepatoportal sclerosis as a cause of noncirrhotic portal hypertension in patients with HIV. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2536-2540.
- [133] Govani FS, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet* 2009;17:860-871.
- [134] Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ, *et al.* Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet* 2000;91:66-67.
- [135] Buscarini E, Leandro G, Conte D, Danesino C, Daina E, Manfredi G, *et al.* Natural history and outcome of hepatic vascular malformations in a large cohort of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Dig Dis Sci* 2011;56:2166-2178.
- [136] Memeo M, Stabile Ianora AA, Scardapane A, Suppressa P, Cirulli A, Sabba C, *et al.* Hereditary haemorrhagic telangiectasia: study of hepatic vascular alterations with multi-detector row helical CT and reconstruction programs. *Radiol Med* 2005;109:125-138.
- [137] Lesca G, Olivieri C, Burnichon N, Pagella F, Carette MF, Gilbert-Dussardier B, *et al.* Genotype-phenotype correlations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: data from the French-Italian HHT network. *Genet Med* 2007;9:14-22.
- [138] Letteboer TG, Mager HJ, Sniijder RJ, Lindhout D, Ploos van Amstel HK, Zanen P, *et al.* Genotype-phenotype relationship for localization and age distribution of telangiectases in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med Genet A* 2008;146A:2733-2739.
- [139] Buscarini E, Danesino C, Olivieri C, Lupinacci G, De GF, Reduzzi L, *et al.* Doppler ultrasonographic grading of hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia - results of extensive screening. *Ultraschall Med* 2004;25:348-355.
- [140] Garcia-Tsao G, Korzenik JR, Young L, Henderson KJ, Jain D, Byrd B, *et al.* Liver disease in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2000;343:931-936.
- [141] Buscarini E, Danesino C, Plauchu H, de Fazio C, Olivieri C, Brambilla G, *et al.* High prevalence of hepatic focal nodular hyperplasia in subjects with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ultrasound Med Biol* 2004;30:1089-1097.
- [142] Buscarini E, Plauchu H, Garcia TG, White Jr RI, Sabba C, Miller F, *et al.* Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: consensus recommendations. *Liver Int* 2006;26:1040-1046.
- [143] Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geisthoff UW, McDonald J, Proctor DD, *et al.* International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 2011;48:73-87.
- [144] Lerut J, Orlando G, Adam R, Sabba C, Pfitzmann R, Klempnauer J, *et al.* Liver transplantation for hereditary hemorrhagic telangiectasia: report of the European liver transplant registry. *Ann Surg* 2006;244:854-862.
- [145] Dupuis-Girod S, Chesnais AL, Ginon I, Dumortier J, Saurin JC, Finet G, *et al.* Long-term outcome of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe hepatic involvement after orthotopic liver transplantation: a single-center study. *Liver Transpl* 2010;16:340-347.
- [146] Buonamico P, Suppressa P, Lenato GM, Pasculli G, D'Ovidio F, Memeo M, *et al.* Liver involvement in a large cohort of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: echo-color-Doppler vs. multislice computed tomography study. *J Hepatol* 2008;48:811-820.
- [147] Buscarini E, Gebel M, Ocran K, Manfredi G, Del Vecchio BG, Stefanov R, *et al.* Interobserver agreement in diagnosing liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia by Doppler ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2008;34:718-725.
- [148] Gincul R, Lesca G, Gelas-Dore B, Rollin N, Barthelet M, Dupuis-Girod S, *et al.* Evaluation of previously nonscreened hereditary hemorrhagic telangiectasia patients shows frequent liver involvement and early cardiac consequences. *Hepatology* 2008;48:1570-1576.
- [149] Chavan A, Luthe L, Gebel M, Barg-Hock H, Seifert H, Raab R, *et al.* Complications and clinical outcome of hepatic artery embolisation in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eur Radiol* 2013;23:951-957.
- [150] Dupuis-Girod S, Ginon I, Saurin JC, Marion D, Guillot E, Decullier E, *et al.* Bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe hepatic vascular malformations and high cardiac output. *JAMA* 2012;307:948-955.
- [151] Rubbia-Brandt L. Sinusoidal obstruction syndrome. *Clin Liver Dis* 2010;14:651-668.
- [152] DeLeve LD, McCuskey RS, Wang X, Hu L, McCuskey MK, Epstein RB, *et al.* Characterization of a reproducible rat model of hepatic veno-occlusive disease. *Hepatology* 1999;29:1779-1791.
- [153] McDonald GB, Slattery JT, Bouvier ME, Ren S, Batchelder AL, Kalhorn TF, *et al.* Cyclophosphamide metabolism, liver toxicity, and mortality following hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2003;101:2043-2048.
- [154] Coppel JA, Richardson PG, Soiffer R, Martin PL, Kernan NA, Chen A, *et al.* Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:157-168.
- [155] Angliviel B, Benoist S, Penna C, El HM, Chagnon S, Julie C, *et al.* Impact of chemotherapy on the accuracy of computed tomography scan for the evaluation of colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1247-1253.
- [156] Aloia T, Sebah M, Plasse M, Karam V, Levi F, Giacchetti S, *et al.* Li-

- ver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol* 2006;24:4983-4990.
- [157] Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, Casnedi S, Chenard-Neu MP, Dufour P, *et al*. Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann Surg* 2008;247:118-124.
- [158] Chun YS, Laurent A, Maru D, Vauthey JN. Management of chemotherapy-associated hepatotoxicity in colorectal liver metastases. *Lancet Oncol* 2009;10:278-286.
- [159] Mentha G, Majno P, Terraz S, Rubbia-Brandt L, Gervaz P, Andres A, *et al*. Treatment strategies for the management of advanced colorectal liver metastases detected synchronously with the primary tumour. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:S76-S83.
- [160] Overman MJ, Maru DM, Charnsangavej C, Loyer EM, Wang H, Pathak P, *et al*. Oxaliplatin-mediated increase in spleen size as a biomarker for the development of hepatic sinusoidal injury. *J Clin Oncol* 2010;28:2549-2555.
- [161] Soubrane O, Brouquet A, Zalinski S, Terris B, Brezault C, Mallet V, *et al*. Predicting high grade lesions of sinusoidal obstruction syndrome related to oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases: correlation with post-hepatectomy outcome. *Ann Surg* 2010;251:454-460.
- [162] Slade JH, Alattar ML, Fogelman DR, Overman MJ, Agarwal A, Maru DM, *et al*. Portal hypertension associated with oxaliplatin administration: clinical manifestations of hepatic sinusoidal injury. *Clin Colorectal Cancer* 2009;8: 225-230.
- [163] Miura K, Nakano H, Sakurai J, Kobayashi S, Koizumi S, Arai T, *et al*. Splenomegaly in FOLFOX-naive stage IV or recurrent colorectal cancer patients due to chemotherapy-associated hepatotoxicity can be predicted by the aspartate aminotransferase to platelet ratio before chemotherapy. *Int J Clin Oncol* 2011;16:257-263.
- [164] Angitapalli R, Litwin AM, Kumar PR, Nasser E, Lombardo J, Mashatare T, *et al*. Adjuvant FOLFOX chemotherapy and splenomegaly in patients with stages II-III colorectal cancer. *Oncology* 2009;76:363-368.
- [165] Mahgerefteh SY, Sosna J, Bogot N, Shapira MY, Pappo O, Bloom AI. Radiologic imaging and intervention for gastrointestinal and hepatic complications of hematopoietic stem cell transplantation. *Radiology* 2011;258:660-671.
- [166] Ward J, Guthrie JA, Sheridan MB, Boyes S, Smith JT, Wilson D, *et al*. Sinusoidal obstructive syndrome diagnosed with superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging in patients with chemotherapy-treated colorectal liver metastases. *J Clin Oncol* 2008;26:4304-4310.
- [167] O'Rourke TR, Welsh FK, Tekkis PP, Lyle N, Mustajab A, John TG, *et al*. Accuracy of liver-specific magnetic resonance imaging as a predictor of chemotherapy-associated hepatic cellular injury prior to liver resection. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:1085-1091.
- [168] Shin NY, Kim MJ, Lim JS, Park MS, Chung YE, Choi JY, *et al*. Accuracy of gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging for the diagnosis of sinusoidal obstruction syndrome in patients with chemotherapy-treated colorectal liver metastases. *Eur Radiol* 2012;22:864-871.
- [169] Shulman HM, Fisher LB, Schoch HG, Henne KW, McDonald GB. Venous occlusive disease of the liver after marrow transplantation: histological correlates of clinical signs and symptoms. *Hepatology* 1994;19:1171-1181.
- [170] Carreras E, Granena A, Navasa M, Bruguera M, Marco V, Sierra J, *et al*. On the reliability of clinical criteria for the diagnosis of hepatic venous-occlusive disease. *Ann Hematol* 1993;66:77-80.
- [171] Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretto P, Roth AD, Brezault C, Le CM, *et al*. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004;15:460-466.
- [172] Rubbia-Brandt L, Lauwers GY, Wang H, Majno PE, Tanabe K, Zhu AX, *et al*. Sinusoidal obstruction syndrome and nodular regenerative hyperplasia are frequent oxaliplatin-associated liver lesions and partially prevented by bevacizumab in patients with hepatic colorectal metastasis. *Histopathology* 2010;56:430-439.
- [173] Shulman HM, Gooley T, Dudley MD, Kofler T, Feldman R, Dwyer D, *et al*. Utility of transvenous liver biopsies and wedged hepatic venous pressure measurements in sixty marrow transplant recipients. *Transplantation* 1995;59:1015-1022.
- [174] Esposito AA, Nicolini A, Mereaglia D, Sangiovanni A, Biondetti P. Role of transjugular liver biopsy in the diagnostic and therapeutic management of patients with severe liver disease. *Radiol Med* 2008;113:1008-1017.
- [175] Brouquet A, Benoist S, Julie C, Penna C, Beauchet A, Rougier P, *et al*. Risk factors for chemotherapy-associated liver injuries: A multivariate analysis of a group of 146 patients with colorectal metastases. *Surgery* 2009;145: 362-371.
- [176] Goekkurt E, Stoehlmacher J, Stueber C, Wolschke C, Eiermann T, Iacobelli S, *et al*. Pharmacogenetic analysis of liver toxicity after busulfan/cyclophosphamide-based allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Anticancer Res* 2007;27:4377-4380.
- [177] Corbacioglu S, Cesaro S, Faraci M, Valteau-Couanet D, Gruhn B, Rovelli A, *et al*. Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haemopoietic stem-cell transplantation: an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:1301-1309.
- [178] Imran H, Tleyjeh IM, Zirakzadeh A, Rodriguez V, Khan SP. Use of prophylactic anticoagulation and the risk of hepatic veno-occlusive disease in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:677-686.
- [179] Richardson PG, Soiffer RJ, Antin JH, Uno H, Jin Z, Kurtzberg J, *et al*. Defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease and multiorgan failure after stem cell transplantation: a multicenter, randomized, dose-finding trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:1005-1017.
- [180] Northup PG, McMahon MM, Ruhl AP, Altschuler SE, Volk-Bednarz A, Caldwell SH, *et al*. Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1524-1528.
- [181] Sogaard KK, Horvath-Puho E, Gronbaek H, Jepsen P, Vilstrup H, Sorensen HT. Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:96-101.
- [182] Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011;365:147-156.
- [183] 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: 1145-1153.
- [184] 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.
- [185] Zocco MA, Di SE, De CR, Novi M, Ainora ME, Ponziani F, *et al*. Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis: correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development. *J Hepatol* 2009;51: 682-689.
- [186] Ogren M, Bergqvist D, Bjorck M, Acosta S, Eriksson H, Sternby NH. Portal vein thrombosis: prevalence, patient characteristics and lifetime risk: a population study based on 23,796 consecutive autopsies. *World J Gastroenterol* 2006;12:2115-2119.
- [187] Amitrano L, Guardascione MA, Scaglione M, Menchise A, Martino R, Manguso F, *et al*. Splanchnic vein thrombosis and variceal rebleeding in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:1381-1385.
- [188] Augustin S, Altamirano J, Gonzalez A, Dot J, Abu-Suboh M, Armentgol JR, *et al*. Effectiveness of combined pharmacologic and ligation therapy in high-risk patients with acute esophageal variceal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1787-1795.
- [189] D'Amico G, de Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003;38: 599-612.
- [190] Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, Margaglione M, Man-

- guso F, Iannaccone L, *et al.* Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 2004;40:736-741.
- [191] Englesbe MJ, Kubus J, Muhammad W, Sonnenday CJ, Welling T, Punch JD, *et al.* Portal vein thrombosis and survival in patients with cirrhosis. *Liver Transpl* 2010;16:83-90.
- [192] Amitrano L, Brancaccio V, Guardascione MA, Margaglione M, Sacco M, Martino R, *et al.* Portal vein thrombosis after variceal endoscopic sclerotherapy in cirrhotic patients: role of genetic thrombophilia. *Endoscopy* 2002;34:535-538.
- [193] Erkan O, Bozdayi AM, Disibeyaz S, Oguz D, Ozcan M, Bahar K, *et al.* Thrombophilic gene mutations in cirrhotic patients with portal vein thrombosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:339-343.
- [194] Tublin ME, Dodd III GD, Baron RL. Benign and malignant portal vein thrombosis: differentiation by CT characteristics. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168:719-723.
- [195] Rossi S, Rosa L, Ravetta V, Cascina A, Quaretti P, Azzaretti A, *et al.* Contrast-enhanced versus conventional and color Doppler sonography for the detection of thrombosis of the portal and hepatic venous systems. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186:763-773.
- [196] 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.
- [197] Luca A, Caruso S, Milazzo M, Marrone G, Mamone G, Crino F, *et al.* Natural course of extrahepatic nonmalignant partial portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Radiology* 2012;265:124-132.
- [198] Nery F, Chevret S, Condat B, De RE, 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.
- [199] Senzolo M, Sartori M, Rossetto V, Burra P, Cillo U, Boccagni P, *et al.* Prospective evaluation of anticoagulation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of portal vein thrombosis in cirrhosis. *Liver Int* 2012;32:919-927.
- [200] 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. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:448-451.
- [201] 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. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:776-783.
- [202] 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. *Dig Dis Sci* 2013;58 (6):1776-1780.
- [203] 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 (6):846-852.
- [204] Perarnau JM, Baju A, d'Alteroche L, Viguier J, Ayoub J. Feasibility and longterm evolution of TIPS in cirrhotic patients with portal thrombosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:1093-1098.
- [205] Han G, Qi X, He C, Yin Z, Wang J, Xia J, *et al.* Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis with symptomatic portal hypertension in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2011;54:78-88.
- [206] Senzolo M, Patch D, Burra P, Burroughs AK. Tips for portal vein thrombosis (PVT) in cirrhosis: not only unblocking a pipe. *J Hepatol* 2011;55 (4):945-946.
- [207] Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, *et al.* Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141: e419S-e494S.
- [208] Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e24S-e43S.
- [209] Rodriguez-Castro KI, Simioni P, Burra P, Senzolo M. Anticoagulation for the treatment of thrombotic complications in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2012;32:1465-1476.
- [210] Bechmann LP, Wichert M, Kroger K, Hilgard P. Dosing and monitoring of low-molecular-weight heparin in cirrhotic patients. *Liver Int* 2011;31: 1064.
- [211] Lisman T, Porte RJ. Towards a rational use of low-molecular-weight heparin in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2011;31:1063.
- [212] Senzolo M, Rodriguez-Castro KI, Rossetto V, Radu C, Gavasso S, Carraro P, *et al.* Increased anticoagulant response to low-molecular-weight heparin in plasma from patients with advanced cirrhosis. *J Thromb Haemost* 2012;10:1823-1829.
- [213] Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e44S-e88S.
- [214] van den Besselaar AM, Barrowcliffe TW, Houbouyan-Reveillard LL, Jespersen J, Johnston M, Poller L, *et al.* Guidelines on preparation, certification, and use of certified plasmas for ISI calibration and INR determination. *J Thromb Haemost* 2004;2:1946-1953.
- [215] Tripodi A, Chantarangkul V, Mannucci PM. The international normalized ratio to prioritize patients for liver transplantation: problems and possible solutions. *J Thromb Haemost* 2008;6:243-248.
- [216] Tripodi A, Palareti G. New anticoagulant drugs for treatment of venous thromboembolism and stroke prevention in atrial fibrillation. *J Intern Med* 2012;271:554-565.
- [217] Liakoni E, Ratz Bravo AE, Terracciano L, Heim M, Krahenbuhl S. Symptomatic hepatocellular liver injury with hyperbilirubinemia in two patients treated with rivaroxaban. *JAMA Intern Med* 2014;174:1683-1686.