

Distúrbios da Hemostase no Doente Cirrótico

Dissertação de Mestrado | Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina
2013/2014

Telma Ferreira Nunes
6ºano profissionalizante

Trabalho realizado sob orientação de:
Dra. Isabel Pedroto
Professor Auxiliar do ICBAS; Diretor do Serviço de Gastrenterologia do CHP

ARTIGO DE REVISÃO

Distúrbios da Hemostase no Doente Cirrótico

Disorders of Hemostasis in cirrhotic Patients

Telma Ferreira Nunes – ICBAS-UP

Telmaferreiranunes@gmail.com

Trabalho orientado sob orientação de:

Dra Isabel Pedroto

Correspondência:

Telma Ferreira Nunes

+351 96 3570119

Telmaferreiranunes@gmail.com

Rua do Lameirão, 56

4800-180 Guimarães

INDICE

Lista de Siglas	8
RESUMO	9
ABSTRACT	10
I.Introdução	12
II.Hemostase	13
IIa. Hemostase Primária.....	13
IIb. Coagulação	16
IIc. Mecanismos antitrombóticos	17
IId. Fibrinólise	18
III.A Cirrose	19
IIIa. Epidemiologia	19
IIIb. Etiologia	20
IIIc. Fisiopatologia da Cirrose Hepática	20
IV.Hemostase no Doente Cirrótico	21
IVa. Mecanismos que aumentam susceptibilidade eventos hemorrágicos no doentes cirrótico	22
IVb. Mecanismos que aumentam a susceptibilidade a eventos trombóticos no doente cirrótico	26
V. Diagnóstico	31
Va. Avaliação Hemostase Primária	32
Vb. Avaliação da Coagulação.....	35
Vc. Avaliação da Fibrinólise	38
VI. Tratamento	39
VIa. Agentes Terapêuticos para Hemorragia.....	39
VIb. Avaliação do Risco e Profilaxia na Hemorragia	42
VIc. Tratamento de Eventos Trombóticos em Doentes Cirróticos	43
VId. Abordagem para profilaxia ou Tratamento de Trombose em pacientes com doença hepática	45

VII. Areas de Investigação Futura	46
VIII. Conclusão	47
IX. Revisões Bibliográficas	48
X. Agradecimentos	50

Índice de Figuras

Figura 1- Primary haemostasis: physiology	15
Figura 2- Mecanismo de Coagulação	16
Figura 3- Mecanismos antitrombóticos	18
Figura 4- Liver Cirrhosis mortality in Mediterranean countries and Hungary, males and females aged 20-64; WHO mortality database 2000-2002	19
Figura 5- Primary liver diseases leading to liver transplantation in Europe, January 1988 to December 2009	20
Figura 6- Mecanismo de Hipertensão Portal	21
Figura 7- Causes of the hemostatic changes in patients with liver disease	21
Figura 8- Desiquilíbrio Hemostático em doentes cirróticos associado a comorbilidades	22
Figura 9- Balanço Hemostático na cirrose	31

Índice de Tabelas

Tabela 1- Demographic, clinical and biochemical data at baseline in patients who developed (PVT) or not (no PVT) portal vein thrombosis within 1 year of observation	29
Tabela 2- Tests for assessing primary hemostasis	35
Tabela 3- Antithrombotic drugs that are registered for clinical use and recommended for prevention or treatment of venous or arterial events in the most guidelines	44

LISTA DE SIGLAS

Vitk- Vitamina K

FvW- Fator de Von Willbrand

GP- Glicoproteína

ADP- Adenosina Trifosfato

TxA2- Tromboxano A2

cAMP- Monofosfato cíclico de adenosina

FT- Fator Tecidual

TFPI- Inibidor da via Fator Tecidual

PC- Proteína C

PS- Proteína S

AT- Antitrombina

HBPM- Heparina de Baixo Peso Molecular

TV- Tromboembolismo Venoso

TM- Trombomodulina

tPA- Ativador Plasminogênio tecidual

uPA- Ativador Plasminogênio de urocinase

PAI-1- Inibidor Específico do Ativador do Plasminogênio

TAFI- Inibidor da Fibrinólise ativado pela Trombina

OMS- Organização Mundial de Saúde

HDL – Lipoproteína de alta densidade

LDL- Lipoproteína de Baixa densidade

TIPS- Desvio Portossistêmico transjugular

TPO- Trombopoietina

IL- Interleucina

PVT- Trombose Veia Porta

FRT- Fator de Risco Trombótico

EP- Embolia Pulmonar

TVP- Trombose Venosa Profunda

DHNA- Doença Hepática Não Alcoólica

TH- Tempo de Hemorragia

TP- Tempo de Protrombina

TTPa- Tempo de Tromboplastina Parcialmente Ativado

PFA- Analisador Função Plaquetária
PTE- Potencial de Trombina Endogena
TEG- Tromboelastografia
TPlq- Transfusão Plaquetas
rFVIIa- Fator VII ativado recombinante
TT- Tempo de Trombina
IR- Insuficiência Renal
PFC- Plasma Fresco Congelado
FCT- Fator Crescimento Trombopoietico
CCP- Concentrado de Complexo Protrombinico
DDAVP- Desmopressina
AVK- Antagonistas Vitamina K
TA- Trombose Arterial

RESUMO

O fígado é fundamental para a hemostase, sendo o principal órgão de síntese de fatores de coagulação, de proteínas anticoagulantes e de proteínas relacionadas com a fibrinólise.

Os pacientes com doença hepática frequentemente adquirem uma desordem complexa da hemostase, secundária à sua doença. O doente cirrótico apresenta um maior risco de complicações hemorrágicas, mas os últimos estudos demonstram um crescente reconhecimento da ocorrência de eventos trombóticos na cirrose.

Os testes laboratoriais de rotina para avaliação da hemostase, tais como a contagem de plaquetas, o tempo de protrombina e o tempo de tromboplastina parcial ativada são frequentemente anormais em pacientes com doença hepática. Os últimos avanços questionam a utilidade dos testes convencionais na avaliação da hemorragia e risco hemorrágico, assim como apontam para a necessidade de adequar a terapêutica atualmente utilizada, nem sempre apropriada.

Com esta revisão pretende-se uma análise dos métodos de diagnóstico atuais, assim como uma breve atualização das estratégias terapêuticas e preventivas dos distúrbios hemostáticos na população cirrótica.

PALAVRAS-CHAVE: Cirrose; Hemostase; Hemorragia; Trombose; Diagnóstico; Tratamento; Profilaxia

ABSTRACT

The liver is essential for hemostasis, with the main body of synthesis of coagulation factors, anticoagulant proteins and proteins related to fibrinolysis.

Patients with liver disease frequently acquire a complex disorder of hemostasis secondary to their disease. The cirrhotic patient has a higher risk of bleeding complications, but recent studies show a growing recognition of the occurrence of thrombotic events in cirrhosis.

Routine laboratory tests of hemostasis such as platelet count, prothrombin time and activated partial thromboplastin time are often abnormal in patients with liver disease. The recent developments question the usefulness of the conventional testing in the evaluation of bleeding and hemorrhagic risk, as well as highlight the need to tailor therapy currently used, not always appropriate.

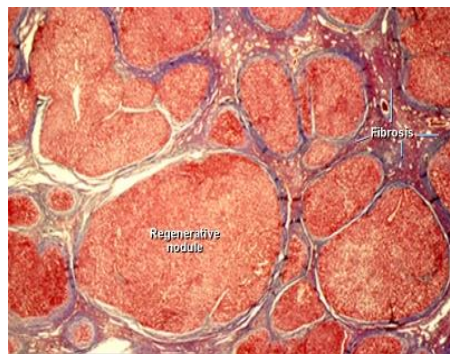
With this revision it is intended an analysis of current methods of diagnosis, as well as a small review of therapeutic and preventive strategies hemostatic disorders in cirrhotic population.

KEYWORDS: Cirrhosis; Hemostasis; Hemorrhage; Thrombosis; Diagnosis; Treatment; Prophylaxis

I. Introdução

O fígado é essencial na hemostase, quer como produtor de trombopoietina (responsável pela produção plaquetária), quer como o principal órgão de síntese dos fatores de coagulação (todos excepto o Fator von Willebrand e Fator VIII), das proteínas anticoagulantes naturais (proteínas C e S) e de proteínas relacionadas à fibrinólise.

A cirrose hepática, define-se histologicamente pela presença de nódulos regenerativos rodeados por septos fibróticos, como resposta final a uma lesão hepática crónica, por vezes complicada pelo síndrome de hipertensão portal ou por insuficiência hepática de gravidade variável. Os avanços recentes na compreensão da história natural e fisiopatologia da cirrose e tratamento das suas complicações resultaram numa melhor gestão clínica da doença e qualidade de vida dos doentes.



Os doentes cirróticos desenvolvem alterações hemostáticas complexas, secundárias à sua doença, que são responsáveis por uma marcada redução da sobrevivência. A insuficiência hepática neste doentes, é responsável por um maior risco de hemorragia, especialmente hemorragia gastrointestinal, como consequência da hipertensão e/ou coagulopatia portal. Nos últimos anos, tem-se demonstrado que, paradoxalmente, estes doentes apresentam risco de trombose, especialmente na doença avançada, sendo a hipercoagulabilidade, as alterações hemodinâmicas e a lesão vascular, os principais fatores contribuintes para a ocorrência dos eventos trombóticos. [1, 3,9]

Um grande problema na prática clínica, é a aplicabilidade dos testes laboratoriais ao risco hemorrágico ou trombótico. Os doentes cirróticos podem ter anormalidades laboratoriais que refletem alterações na hemostase, incluindo o tempo de hemorragia, contagem e função plaquetária, sugestivas de um estado de hipocoagulabilidade.

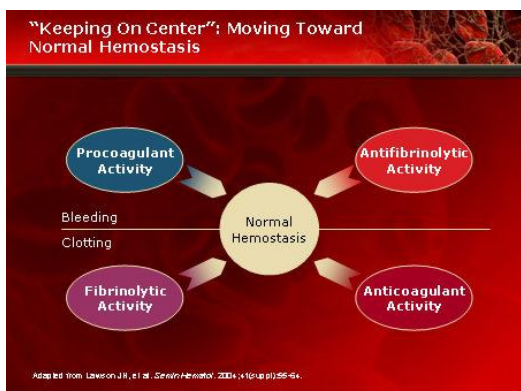
Desde longa data que é consensual que os pacientes com doença hepática têm alterações hemostáticas com tendência hemorrágica; no entanto, estudos laboratoriais e clínicos recentes sugerem que o sistema hemostático em pacientes com doença hepática é muito mais equilibrado do que o esperado.

Perante este novo paradigma da hemostase preservada e da coexistência de complicações hemorrágicas e trombóticas na cirrose, é pertinente esta revisão temática. [1]

II. A HEMOSTASE

A hemostasia é um processo fisiológico que tem como objetivo manter o sangue em estado fluido dentro dos vasos sanguíneos, sem que haja hemorragia ou trombose. Em condições fisiológicas, as células endoteliais que revestem os vasos sanguíneos expressam substâncias com propriedades anticoagulantes.

Os componentes do sistema hemostático incluem as plaquetas, os vasos sanguíneos, as proteínas da coagulação, os anticoagulantes naturais e o sistema fibrinolítico, sendo o fígado um órgão preponderante neste processo na medida em que é produtor de alguns dos intervenientes.



O sistema hemostático humano proporciona um equilíbrio natural entre forças pro-coagulantes e anticoagulantes. As forças pro-coagulantes consistem na adesão, ativação e agregação plaquetárias, bem como na formação de coágulos de fibrina; as forças anticoagulantes incluem os inibidores naturais da coagulação e a fibrinólise.

As proteínas pro-coagulantes como a protrombina (FII), FVII, FIX, FX e as anticoagulantes C e S são dependentes da vitamina K (VitK). Esta vitamina é lipossolúvel, a sua principal fonte provém da dieta e da síntese pela flora bacteriana do intestino sendo principalmente absorvida no íleo, requerendo para isso a presença de sais biliares. Atua como cofator na gama-carboxilação dos fatores dependentes de VitK, etapa fundamental no processo de coagulação. [12]

Ila. A Hemostase Primária

A hemostase primária pode ser definida como a interação entre as plaquetas e a parede de um vaso sanguíneo, em locais onde ocorre lesão vascular.

O endotélio é crucial no fornecimento de uma defesa contra a formação de trombos: contém trombo-reguladores capazes de inibir a ativação das plaquetas, tais como o óxido nítrico, prostaciclina e a difosfatase ectoadenosina. [1, 9]

Após uma lesão vascular, os efeitos inibitórios endoteliais são ultrapassados, ocorrendo uma cadeia de eventos que levam à formação e consolidação do tampão plaquetário.

A lesão vascular expõe componentes subendoteliais responsáveis pelo aumento da reatividade das plaquetas, incluindo colagénio, fator de Von Willebrand (FvW), fibronectina e outras proteínas de adesão que intervêm ativamente no processo de ativação plaquetária.

A adesão plaquetária é mediada primariamente pelo FvW, uma proteína multimérica de alto peso molecular, presente no plasma e na matriz extracelular subendotelial, que proporciona uma ligação de alta afinidade plaqueta/endotélio. Por sua vez, a ligação directa ao colagénio subendotelial através de receptores de membrana plaquetários específicos, facilita a adesão.



Outras proteínas, expressas na superfície da plaqueta, regulam também a adesão plaquetária, tais como a Glicoproteína (GP) IV, integrina $\alpha_2\beta_1$, GP VI, e o complexo GP Ib-IX-V, estes dois últimos fundamentais para este processo e posterior ativação das plaquetas.

A adesão inicial das plaquetas é seguida pela ativação. Os receptores plaquetários são estimulados por uma ampla variedade de agonistas e proteínas de adesão, resultando em graus variáveis de ativação. A ativação é caracterizada por reações de libertação de grânulos de plaquetas e, em seguida, dá-se o recrutamento de mais plaquetas para o local da lesão, com subseqüentes rearranjos do citoesqueleto, necessários à alteração da forma. Este processo de ativação, é potenciado e amplificado por mediadores humorais plasmáticos (adrenalina e trombina), mediadores libertados de plaquetas ativadas (Adenosina difosfato ADP, serotonina) e pelos próprios constituintes da matriz extracelular (colagénio e FvW).

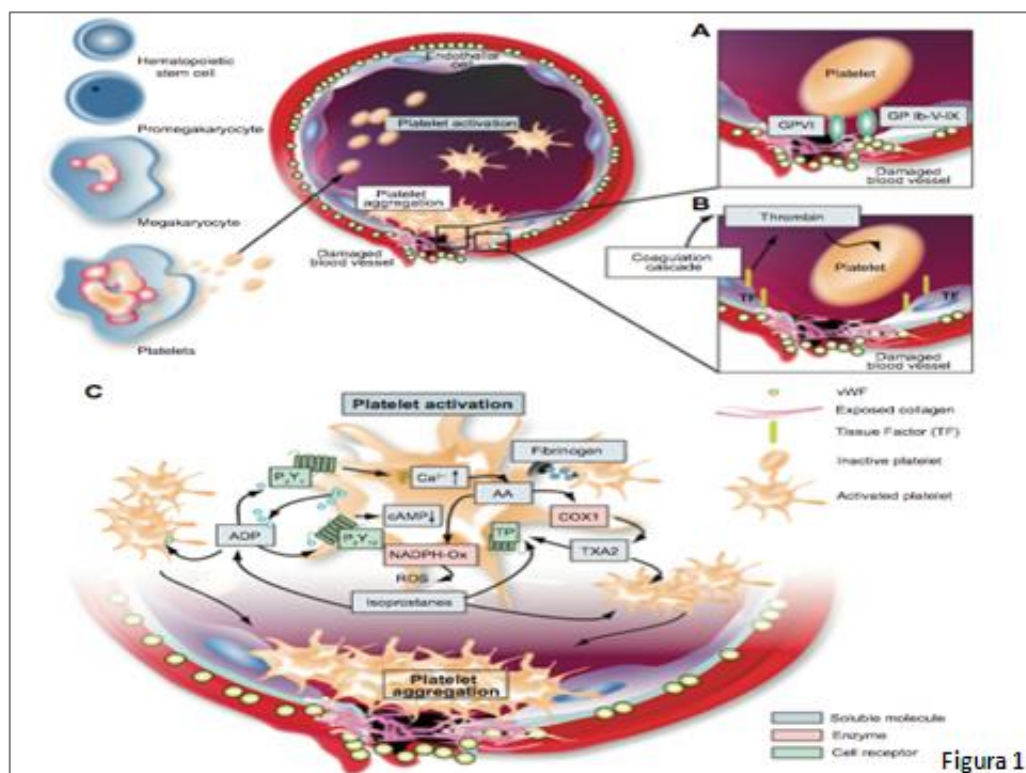
Ainda neste processo de ativação, há mobilização do ácido araquidónico que amplifica a sinalização intracelular. A ligação conseqüente da adesão entre o FvW e a GP Ib-IX-V promove uma mudança, dependente de cálcio, no receptor GP IIb/IIIa, que

passa de um estado inativo de baixa afinidade para um estado ativo de alta afinidade, atuando como receptor para o fibrinogênio. [1,9]

A propagação da ativação plaquetária depende da interação de vários agonistas com receptores nas próprias plaquetas, com particular relevância do ADP, trombina e tromboxano A2 (TxA2). As plaquetas expressam pelo menos dois receptores do ADP, o P2Y1 e o P2Y12. O receptor P2Y12, é o principal receptor, inibindo a adenilato-ciclase, amplifica e sustenta a ativação plaquetária em resposta ao ADP, facilitando a liberação de cálcio intracelular e, por sua vez, diminuindo os níveis de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) plaquetário. A ativação do receptor P2Y1 também provoca um aumento do nível de Ca^{2+} intracelular.

As plaquetas produzem dois eicosanóides, nomeadamente TxA2 e isoprostanos, com propriedades pró-agregantes. Enquanto o TxA2 serve para a fase inicial da ativação de plaquetas, os isoprostanos estão implicados na propagação da ativação plaquetária. [9].

Nas plaquetas não estimuladas, a principal integrina plaquetária, GP IIb/IIIa é mantida em forma inativa e atua como receptor de adesão de baixa afinidade para o fibrinogênio. Após a estimulação, a interação entre o fibrinogênio e a GP IIb/IIIa forma conexões intercelulares entre as plaquetas, resultando em agregação plaquetária ^{Figura 1}.



A trombina é uma enzima multifatorial que converte o fibrinogénio plasmático solúvel numa matriz de fibrina insolúvel. Esta enzima também ativa o FV, FVIII, FXI e FXIII. Este último, faz ligação cruzada covalente e estabiliza o coágulo de fibrina. [1, 10, 10, 12]

Após a formação completa do coágulo de fibrina sobre a área lesada, o processo de coagulação deve limitar-se ao nível da lesão para se evitar a oclusão trombótica do vaso sanguíneo. Em condições normais, a formação de trombina é rigorosamente controlada pelo sistema anticoagulante e o equilíbrio entre fatores pro e anticoagulantes impede a disseminação da ativação da coagulação e preserva a fluidez sanguínea. [1; 12]

IIc. Mecanismos antitrombóticos

O tecido endotelial intacto impede que as plaquetas, assim como fatores de coagulação plasmáticos, entrem em contato com a matriz extracelular subendotelial, que é altamente trombogénica. As células endoteliais produzem efeitos antitrombóticos fisiológicos que atuam no sentido de prevenir a coagulação sob condições normais.

As células endoteliais sintetizam antitrombóticos como a prostaciclina, óxido nítrico e ectoADPase/CD39, os quais inibem a adesão, secreção e agregação plaquetária. O sistema anticoagulante das células endoteliais inclui: o inibidor da via do fator tecidual (TFPI), a proteína C (PC), a proteína S (PS), a antitrombina (AT) e a trombosmodulina (TM).

O TFPI é uma proteína secretada pelo endotélio que inibe a protease que regula a via extrínseca da coagulação, ou seja, inibe a atividade do complexo FT/FVIIa. O TFPI é ligado a lipoproteínas e também pode ser libertado por ação da heparina a partir das células endoteliais ou plaquetas. A libertação mediada pela heparina de TFPI, pode desempenhar um papel nos efeitos anticoagulantes das heparinas não fraccionadas de baixo peso molecular (HBPM). [1;12]

A AT é um inibidor primário da trombina, assim como de outras serino proteases ativadas (FIXa, FXa, FXIa, FXIIa). Este anticoagulante natural, é um fraco inibidor da maioria das proteases, mas a sua ação é acelerada em mais de 1000 vezes pela ação de glicosaminoglicanos, como por exemplo o sulfato de heparano ou substâncias similares, que estão presentes na superfície das células endoteliais, o que se mostra

crucial para uma rápida inativação da trombina. A deficiência deste inibidor, aumenta a susceptibilidade à ocorrência de tromboembolismo venoso (TV).

As proteínas C e S, são dois anticoagulantes naturais, com capacidade de inativar os cofatores pró-coagulantes FVa e FVIIIa. A PC é uma glicoproteína plasmática dependente da Vitamina K, ativada pela trombina, que tem como receptor uma proteína transmembranar na superfície das células endoteliais intactas, a TM.

Esta proteína quando ativada, promove a proteólise dos cofatores Va e VIIIa^{Figura 3}. Esta reação é acelerada por outro cofator inibidor, a PS, também dependente da VitK. No plasma humano, aproximadamente 30% da PS circula como proteína livre, consistindo na fração que funciona como cofator da PC ativada. As deficiências quantitativas ou qualitativas da PC ou S, ou por outro lado, a resistência à ação da PC ativada por uma mutação específica no local de ligação ao FVa, levam a estados de hipercoagulabilidade. [12]

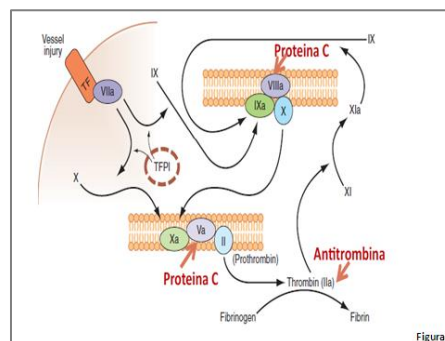


Figura 3

IId. Fibrinólise

Tão importante quanto a formação do coágulo de fibrina, que limita a perda hemática e repara a parede vascular lesada, é a dissolução do coágulo, para restabelecimento da circulação sanguínea normal. [1]

Este sistema inclui uma proenzima (plasminogénio) que pode ser convertida na forma ativa (plasmina), conversão esta fortemente regulada por uma série de ativadores, tais como o ativador do plasminogénio tecidual (tPA) e o ativador do plasminogénio de urocinase (uPA).

A plasmina liga-se a locais distintos da fibrina e degrada-a em fragmentos de fibrina típicos, D-dímeros e estes são úteis como marcadores sensíveis de formação de um coágulo sanguíneo. [1]

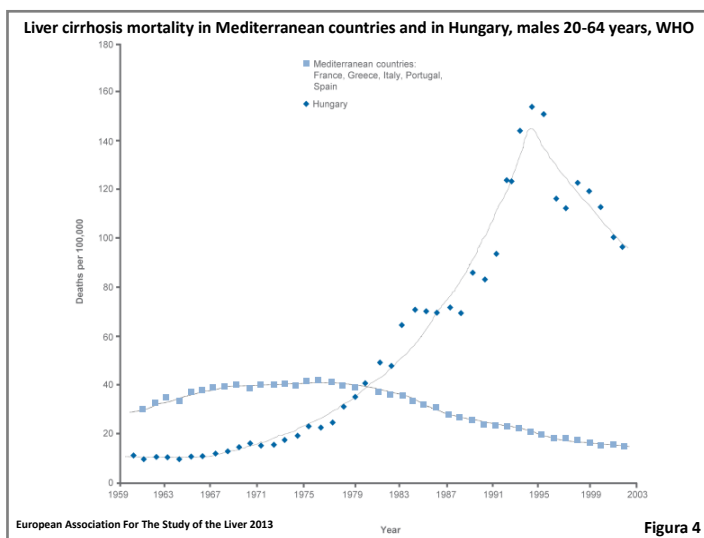
A regulação primária da fibrinólise depende de inibidores tais como, inibidores específicos do ativador do plasminogénio (PAI-1, PAI-2) sendo o PAI-1 um inibidor primário da tPA e uPA no plasma. Este sistema é também regulado por inibidores da plasmina (α_1 antiplasmina), inactivando qualquer plasmina não associada ao coágulo de fibrina. Mais recentemente, um novo inibidor tem sido descrito, denominado inibidor da fibrinólise ativado pela trombina (TAFI), que atua na remoção dos resíduos N-terminais

da lisina da plasmina. Curiosamente, a principal via de ativação do TAFI é dependente da ligação do FIIa (trombina) à TM (complexo que tem também a função de ativar o sistema de proteína C). Dessa forma, a molécula do TAFI representa um ponto de conexão entre os sistemas de coagulação e fibrinolítico. [1;12]

III. A CIRROSE

IIIa. Epidemiologia

A prevalência exata da cirrose no Mundo é desconhecida. Segundo o último relatório da Organização Mundial de Saúde (OMS), a cirrose hepática é responsável por 1,8% de todas as mortes na Europa. A prevalência da doença, apresenta percentagens ainda maiores nos continentes Africano e Asiático, dada a grande incidência de infecções crónicas pelos vírus das hepatites B e C. Dados recentes sugerem que cerca de 0,1% da população europeia tem cirrose hepática, o que corresponde a 14-26 novos casos por 100.000 habitantes por ano, existindo grandes variações entre os países Europeus^{Figura 4}. [11]

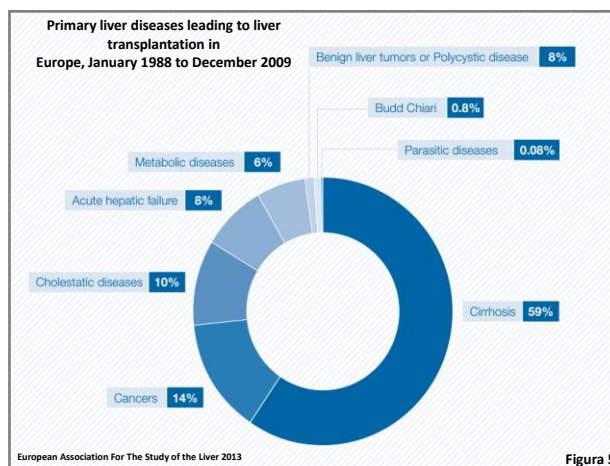


Por sua vez, as taxas de mortalidade na região do Mediterrâneo diminuíram em ambos os sexos. Fatores como a vacina do VHB, a redução do consumo de álcool e da transmissão do HCV parecem ter contribuído para esta diminuição.

Em Portugal, morrem cerca de 2000 pessoas por cirrose hepática, sendo esta a 9ª causa morte no nosso país e a 4ª causa de morte precoce.

IIIb. Etiologia

A identificação da etiologia da cirrose é muito importante porque condiciona a atitude terapêutica, permitindo ao clínico antecipar e prevenir complicações^{Figura 5}. A doença hepática alcoólica e a hepatite C são as causas mais comuns no mundo ocidental, enquanto a hepatite B predomina na Ásia e África sub-saariana.



Dentro dos múltiplos fatores etiológicos que contribuem para o desenvolvimento da cirrose, temos o consumo regular e exagerado de álcool, idade superior a 50 anos, sexo masculino, fatores de risco para a hepatite C, obesidade, diabetes mellitus 2 (DM 2), hipertensão e dislipidemia. [11]

IIIc. Fisiopatologia da Cirrose Hepática

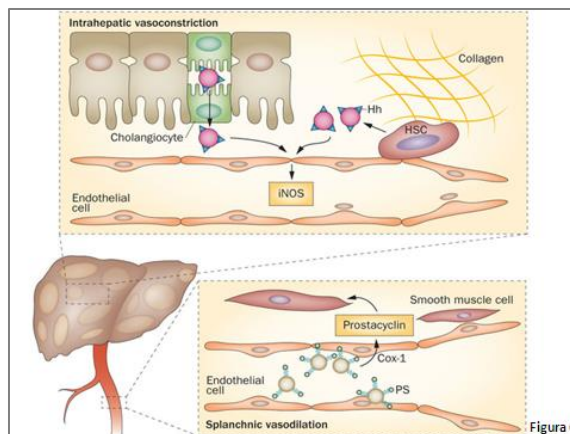
Como descrito anteriormente, a cirrose hepática é uma condição definida pela sua histopatologia, que é caracterizada pela desorganização da arquitetura hepática lobular. Independentemente da etiologia da cirrose, as características clínicas, histológicas e laboratoriais são comuns.

A cirrose pode ser interpretada como um estadio avançado de fibrose no fígado que é acompanhado pela distorção do sistema vascular hepático com consequente compromisso das trocas entre os sinusoides hepáticos e o parênquima hepático adjacente.

Os sinusoides hepáticos são revestidos por endotélio fenestrado que repousam sobre o espaço de Disse, que contém as células estreladas hepáticas, algumas células mononucleares e os hepatócitos que executam a maior parte das funções hepáticas. Na cirrose, o espaço de Disse é preenchido por fibrose e as fenestrações endoteliais anuladas.

Histologicamente, a cirrose é caracterizada por septos fibróticos vascularizados que se relacionam com os tratos portais e os conectam entre si e com as veias centrolobulares, conduzindo à formação de ilhas de hepatócitos desprovidos de veia centrolobular.

As principais consequências clínicas da cirrose são devidas à perda da função dos hepatócitos e a uma resistência vascular intra-hepática aumentada (hipertensão portal que condiciona vasodilatação esplancnica e vasoconstrição) ^{Figura 6}. Estudos recentes demonstraram que estas alterações vasculares consideradas irreversíveis, podem tornar-se reversíveis se a causa da lesão for removida.

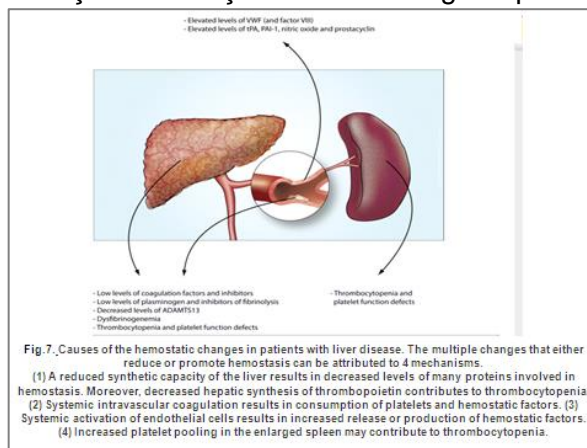


A hipertensão portal é uma complicação grave e frequente da doença hepática crônica e está presente em mais de 60% dos pacientes. As suas manifestações clínicas como hemorragia, ascite, peritonite bacteriana espontânea, síndrome hepatorenal, síndrome hepatopulmonar e encefalopatia hepática, representam importantes causas de morbidade e mortalidade no doente cirrótico.

IV. Hemostase no Doente Cirrótico

O fígado desempenha um papel fulcral no sistema hemostático. [3] Indivíduos saudáveis, presumivelmente possuem quantidades adequadas de plaquetas, fatores de coagulação e proteínas reguladoras para alcançar a formação ideal de coágulo quando necessário, assim como a sua limitação a locais de dano vascular e posterior dissolução. [12]

Por outro lado, o perfil hemostático de um doente com cirrose hepática geralmente inclui trombocitopenia, defeitos de função das plaquetas, síntese diminuída de fatores pró-coagulantes e anticoagulantes,



aumento dos níveis plasmáticos FVIII e FvW e hiperfibrinólise^{Figura 7}. [3,9]

A capacidade de reserva hemostática normal para controlar eventos hemorrágicos e trombóticos está alterada, com uma probabilidade de hemorragia ou trombose dependente do individuo e do fator precipitante.

As comorbidades associadas à cirrose hepática tais como as alterações hemodinâmicas por redução do fluxo sanguíneo portal, hipertensão portal, infecções bacterianas e doença renal contribuem para o desequilíbrio hemostático no paciente com doença hepática, tal como é evidenciado pela ocorrência de hemorragias e complicações trombóticas numa proporção significativa de pacientes^{Figura 8}. [3]

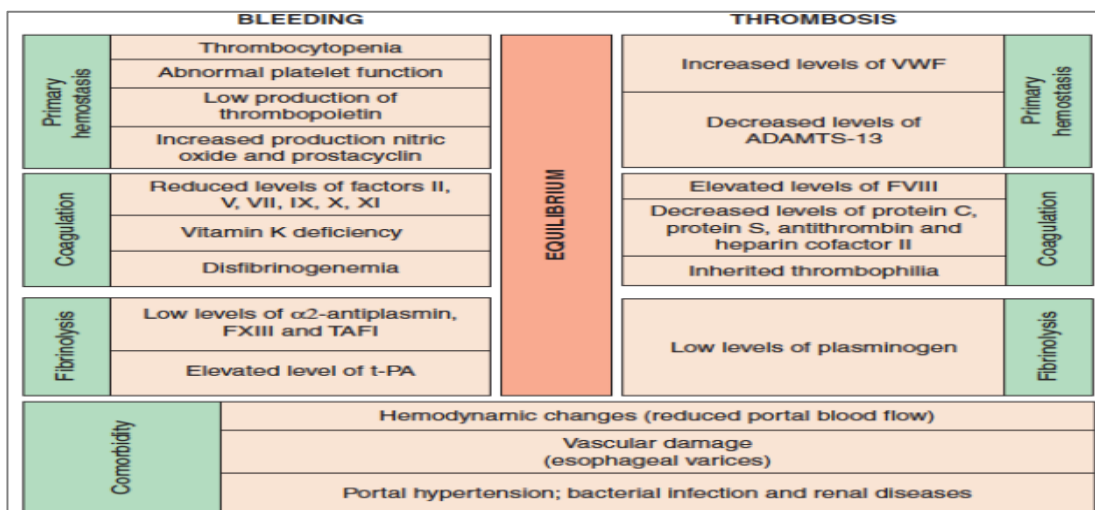


Fig.8

IVa. Mecanismos que aumentam a susceptibilidade a eventos hemorrágicos no doente cirrótico

Os doentes cirróticos apresentam um risco aumentado de hemorragia durante procedimentos diagnósticos e terapêuticos. Por exemplo, numa cirurgia abdominal têm um risco crescente de morbidade e mortalidade por hemorragia, representando esta, 60% de todas as mortes por este procedimento. Além disso, a hemorragia intraperitoneal é a principal complicação da biópsia hepática, em 0,4-0,5% destes procedimentos e em 0,01-0,1% é fatal. [4,7]

Vários fatores permitem prever o risco de hemorragia, incluindo a gravidade da cirrose (classificação de Child-Pugh e o Score MELD).

Anormalidades do Número e Função das Plaquetas

A doença hepática crónica é caracterizada por um grau variável de trombocitopenia e trombocitopatia que promovem aumento da susceptibilidade a hemorragia devido ao processo deficitário de hemostase primária que inclui a adesão, agregação e ativação plaquetária. [1, 9]

Mecanismos intra e extra plaquetários, incluindo vários defeitos de transdução de sinal, defeitos de armazenamento, e defeitos relacionados com a membrana por aumento da lipoproteína de alta densidade (HDL), foram considerados para explicar a disfunção plaquetária. As plaquetas do cirrótico exibem uma reduzida sinalização transmembranar e uma incapacidade progressiva para serem ativadas em resposta a estímulos apropriados. Muitas razões são responsáveis por este mecanismo: 1) o defeito no armazenamento de plaquetas, sendo que as concentrações de grânulos densos de moléculas de sinalização pró-trombóticas (por exemplo, fator plaquetário 4, serotonina e beta-tromboglobulina) são anormalmente baixos; 2) as plaquetas dos cirróticos secretam níveis desproporcionalmente elevados de ATP extracelular, e este excesso antagoniza a ativação induzida pelo receptor ADP de P2Y12 e insensibiliza P2Y1 resultando em menores níveis de cálcio ionizado intraplaquetário; 3) há uma acumulação intraplaquetária de mensageiros inibitórios, acentuando a limitação da atividade de fosfolipase, resultando em concentrações mais baixas de fosfato de inositol e de cálcio. O resultado final é que as plaquetas produzem menos tromboxano (TxA2) e serotonina em resposta a uma serie de estímulos – ADP, trombina, colageneo, e epinefrina – o grau de agregação plaquetária é significativamente menor em cirrose em relação a indivíduos saudáveis (Fig.8). [2, 3, 9]

O aumento da produção de dois importantes inibidores plaquetários derivados do endotélio, o óxido nítrico e a prostaciclina, podem contribuir para uma ativação plaquetária defeituosa, in vivo. [2,10]

No geral, a trombocitopenia é multifatorial e parece influenciar a coagulação sanguínea, limitando a produção de trombina, o que por sua vez aumenta a susceptibilidade à hemorragia. A trombocitopenia é definida como qualquer diminuição na contagem de plaquetas abaixo de $140 \times 10^9/L$. [2, 13] É um achado comum na cirrose e pode ser relatado em 76% dos pacientes cirróticos. [9] A trombocitopenia moderada ($50-75 \times 10^9/L$) é observada em aproximadamente 13% dos pacientes. Já a forma grave

é definida como uma contagem de plaquetas inferior a $50 \times 10^9/L$ e ocorre em 1% destes doentes. Esta última pode adiar ou interferir com o diagnóstico e a terapêutica, incluindo procedimentos como a biópsia hepática, terapia antivirica e indicação médica para cirurgia eletiva.

Existem várias teorias sobre a gênese da trombocitopenia em doentes com cirrose hepática.

A hemorragia é uma complicação frequente, secundária à hipertensão portal e a defeitos hemostáticos inerentes, sendo o trato gastrointestinal, o local com maior risco hemorrágico. A hemorragia por varizes gastroesofágicas é um problema essencialmente relacionado com a gravidade da hipertensão portal, com uma taxa de mortalidade associada de 20 a 30%, sobretudo se as plaquetas se situam entre os $68-160 \times 10^9$ [8,9,10]. Nos doentes com hemorragia ativa no momento da endoscopia, com cirrose avançada (CTP classe C ou MELD > 20), e ainda quando ocorre falência de órgãos extra-hepática ou com elevado gradiente de pressão venosa (> 20 mmHg), a mortalidade é maior. Além disso a hipertensão portal condiciona esplenomegalia, com consequente sequestro de plaquetas. Alguns estudos propõem a relação diâmetro do baço/contagem de plaquetas como um indicador não invasivo de hipertensão portal e da presença de varizes gastroesofágicas; a sensibilidade diagnóstica deste rácio para varizes gastroesofágicas foi de 86%, com um valor preditivo negativo de 87%. [9] Contudo, a normalização da pressão portal com desvio portossistêmico transjugular (TIPS) não demonstrou um benefício consistente no número de plaquetas. [4,9] Outras manifestações hemorrágicas podem estar presentes nestes doentes, incluindo hematomas, púrpura, epistaxis, hemorragia gengival e menorragia. [4]

As infeções bacterianas são comuns em pacientes com cirrose apresentando-se como uma importante causa de mortalidade e estando associadas a um aumento do risco hemorrágico. A sepsis e os níveis elevados de endotoxina afetam a função plaquetária na produção e adesão nos cirróticos. Adicionalmente, a infeção associa-se a um aumento da deteção de heparinoides endógenos, provavelmente como reflexo da disfunção endotelial; esta ocorrência é possivelmente mediada pelo metabolismo do óxido nítrico. [3,7, 12]

Também a insuficiência renal frequentemente complica as doenças hepáticas, podendo agravar as alterações hemostáticas. A uremia está associada a uma perturbação da interacção plaqueta/parede do vaso sanguíneo, mediada por múltiplos

mecanismos, incluindo anormalidades intrínsecas das plaquetas, aumento da produção de óxido nítrico e anemia. [3, 9,10]

Algumas carências alimentares que estes pacientes apresentam, nomeadamente de vitamina B12, ácido fólico e ferro, também contribuem para a trombocitopenia. [9]

A supressão medular, como a do contexto do alcoolismo, constituiu outra causa. A presença de auto-anticorpos dirigidos contra antígenos da superfície das plaquetas, aumentam a remoção plaquetária pelo baço. O aumento dos níveis de IgG ligados às plaquetas, sugerem a presença de auto-anticorpos reativos em pacientes com doença hepática crónica. [9]

O principal regulador da produção de plaquetas é a trombopoietina (TPO), sintetizada no fígado. A síntese dessa hormona aumenta com a inflamação e a interleucina 6 (IL-6). O fígado de pacientes cirróticos, especialmente na doença avançada, apresenta baixa expressão de mRNA-TPO e pode ser responsável por uma produção deficiente de trombopoietina hepática. [9,10]

Distúrbios da Coagulação

A coagulopatia é universal nos pacientes com cirrose. Globalmente, a trombocitopenia, traduzida por um número reduzido de plaquetas funcionais tal como ocorre na cirrose, parece influenciar bastante a coagulação sanguínea, limitando a produção de trombina, a protease essencial da coagulação. Alguns autores relatam uma relação entre a gravidade da hemorragia e o grau de coagulopatia. [2,7, 12]

A cirrose hepática é caracterizada por uma síntese diminuída de todos os fatores da coagulação (V, VII, IX, X, XI e protrombina).

Em virtude da diminuição da massa hepática, dos distúrbios de armazenamento, das alterações dos ácidos biliares ou da colestase, frequentemente estes doentes apresentam diminuição da absorção da VitK, logo os fatores de coagulação que dela dependem (protrombina, VII, IX e X), apresentam-se reduzidos. [1,10]

A disfibrinogenemia é uma anormalidade relativamente frequente nos pacientes com doenças hepáticas, devido à polimerização da fibrina. Em doentes com doença estável os níveis de fibrinogénio estão normais, mas os níveis diminuem na cirrose descompensada.

A Fibrinólise

A lise do coágulo formado durante a coagulação (fibrinólise) pode igualmente estar alterada, por diminuição dos níveis de alfa 2-antiplasmina, FXIII, e TAFI, ou por níveis elevados de t-PA. Estes componentes atuam no sentido da degradação da fibrina, ocorrendo hiperfibrinólise que leva ao aumento da susceptibilidade à hemorragia: por interferência na formação de coágulos e promoção prematura da sua dissolução, aumento do consumo de fatores de coagulação e ainda por diminuição da agregação plaquetária que ocorre pela degradação de receptores de fibrinogénio nas plaquetas. [7, 10, 12]

A fibrinólise sistémica pode ser detetada em 30 a 46% dos pacientes com doença hepática crónica, cuja gravidade é paralela ao grau de disfunção hepática. No entanto, a hiperfibrinólise clinicamente evidente é menos comum e tem sido estimada em 5 a 10% dos pacientes com cirrose descompensada. [1, 12]

Em diversas situações clínicas, a hiperfibrinólise pode desempenhar um papel importante. Na rutura de varizes gastroesofágicas, pode definir-se como o principal marcador preditivo do primeiro episódio de hemorragia digestiva alta. [7]

IVb. Mecanismos que aumentam a susceptibilidade a Trombose no doente cirrótico

Paradoxalmente, hoje em dia há um crescente reconhecimento de várias complicações trombóticas que podem ocorrer em pacientes com doença hepática crónica. [5]

Embora a hipercoagulabilidade possa explicar a ocorrência de trombose, de acordo com a triade de Virchow, também as alterações hemodinâmicas e a lesão vascular podem constituir fatores contributivos. [3]

Existem situações clínicas nas quais o equilíbrio pro-coagulante e anticoagulante é perturbado na cirrose, tais como a administração de fatores de crescimento plaquetário. [2]

Os pacientes com cirrose estão expostos a muitos fatores de risco para eventos tromboembólicos, incluindo as neoplasias, a idade avançada, os procedimentos cirúrgicos, a hospitalização prolongada e a inatividade.

Distúrbios de Hemostase Primária

Vários fatores pró-coagulantes derivados do endotélio estão aumentados na cirrose, incluindo o fator VIII e o fator de von Willebrand. O primeiro, é um reagente de fase aguda, enquanto que o FvW está aumentado devido ao estado inflamatório crônico. Pelo contrário, uma protease de clivagem do FvW, o ADAMTS13 encontra-se em níveis diminuídos. Todos os fatores parecem promover uma adesão normal ou mesmo aumentada e propiciam os doentes cirróticos à ocorrência de eventos trombóticos. [1,3, 10]

Estudos recentes sobre a adesão das plaquetas às superfícies, sob condições de fluxo semelhantes às que ocorrem in vivo, mostraram que, elevados níveis de FvW são tipicamente encontrados no plasma do doente cirrótico, mantendo a normal adesão plaquetária, mesmo em condições trombocitopenicas ou de trombocitopenia. [3,9]

Outras proteínas como a plasmina, elastase e a catepsina G, também podem ligar-se ao FvW, evitando assim o acúmulo destes multímeros. No entanto, a deficiência de ADAMTS13 pode resultar na formação de grandes trombos, pela diminuição da proteólise de FvW nos trombos em crescimento, predispondo assim os eventos trombóticos em doentes com cirrose avançada.

Distúrbios Coagulação

Em paralelo com a diminuição dos fatores pro-coagulantes, ocorre aumento dos níveis de fator VIII e diminuição dos níveis de plasmáticos de anticoagulantes naturais como a PC, PS e AT, fato que explica a ocorrência de doenças trombóticas nestes doentes, especialmente quando descompensados. [3,10].

A PC precisa ser ativada, a fim de exercer a sua atividade anticoagulante. *In vivo*, esta ativação é mediada pela trombina e a taxa de ativação é aumentada pela TM, um receptor endotelial. [1] Estudos recentes têm demonstrado que o potencial de coagulação equilibrada da cirrose não é apenas explicado por uma redução em ambas as vias pro e anticoagulantes, mas também por uma acentuada resistência à ação da TM. [3]

No entanto, tal como já foi anteriormente descrito, estudos recentes *in vitro*, de plasma rico em plaquetas de pacientes cirróticos, apoiam a geração normal de trombina em doentes cirróticos, como resultado da diminuição de PC. Usando técnicas em que se adiciona a TM, que avaliam a atividade de PC, o plasma aparece com hipercoagulabilidade mesmo perante trombocitopenia graves. Estes estudos defendem a geração de trombina normal se as plaquetas são de pelo menos 60.000×10^9 . [2,3]

Fibrinólise

O aumento da taxa de eventos trombóticos, tem sido também associada a anormalidades específicas do sistema fibrinolítico. No caso da doença hepática, os níveis diminuídos de plasminogénio, impedem a adequada degradação da fibrina e consequentemente aumentam a susceptibilidade para eventos trombóticos. [3, 7]

O sistema fibrinolítico pode estar em equilíbrio em pacientes com cirrose, devido à diminuição concomitante de antifibrinolíticos e plasminogénio; no entanto vários estudos estão em curso neste campo, deixando clara a necessidade de uma investigação mais aprofundada deste conceito, a fim de esclarecer o papel da fibrinólise na cirrose. [1, 3]

Os mecanismos descritos contribuem para a formação de macro e micro trombos resultando em várias complicações.

Uma complicação comum da cirrose é o desenvolvimento de trombose da veia porta (PVT), que afeta cerca de 10 a 20% de todos os pacientes cirróticos, mas a prevalência varia de acordo com a gravidade da doença, sendo muito menor nos pacientes CTP classe A e aumentando gradualmente em doentes CTP B e C; constitui uma importante causa de morbidade e mortalidade. [5, 6,12] Esta entidade ocorre devido a fatores de risco trombóticos (FRT) herdados ou adquiridos, bem como fatores anatomicos e hemodinamicos locais, tais como a diminuição do fluxo porta e a hipercoaguabilidade ou no contexto do carcinoma hepatocelular. [1, 6, 12]

Um estudo prospectivo recente, avaliou se os FRT sistémicos adquiridos e os fatores locais relacionados com a hipertensão portal, se relacionavam com a progressão da doença hepática, e se eram preditivos de desenvolvimento de PVT. Uma maior gravidade da hipertensão portal associada a uma redução da velocidade do fluxo parecem atuar como os principais fatores prognósticos para o aparecimento de PVT; este facto não surpreende, tendo em conta que esta entidade, é geralmente um evento tardio na história natural da doença, sendo mais frequente em cirróticos

descompensados. Estes dados são confirmados epidemiologicamente, já que a prevalência de PVT é de cerca de 15% em pacientes descompensados submetidos a transplante hepático, ou seja, maior do que a relatada em doentes cirróticos compensados (7,5-11,2%). [6]

Este estudo também mostrou que a redução do nível de proteínas antitrombóticas está fortemente relacionada com a gravidade da cirrose, quando usado o score de MELD. Além disso, D-dímeros estariam aumentados em pacientes com MELD \geq 13, o que sugere que a extensão da ativação hemostática está relacionada com a gravidade da doença. Assim concluíram, que os níveis plasmáticos de proteínas anticoagulantes, como a PC, PS e AT, foram menores em pacientes com cirrose hepática e que desenvolveram PVT durante o acompanhamento do que naqueles sem PVT. [6, 12]

Também neste estudo e à semelhança de outros, o grau de plaquetopenia relacionou-se com a PVT; esta plaquetopenia traduz o impacto da HTP refletida no hiperesplenismo o qual supera o próprio efeito da plaquetopenia como fator preventivo de PVT (Tabela 1) [6]

Factor	No PVT (n = 61)	PVT (n = 12)	p Value
Age (yr)	59.2 (11.3)	55.2 (10.9)	0.265
Male	44 (72.1%)	10 (83.3%)	0.720
Ethiology			0.824
Viral	38 (62.3%)	6 (50.0%)	
Alcoholic	14 (23.0%)	4 (33.3%)	
Others	9 (14.7%)	2 (16.7%)	
MELD score >13	26 (42.6%)	10 (83.3%)	0.012
INR	1.35 (0.36)	1.34 (0.34)	0.434
Platelet cell count ($\times 10^3/l$)	103.3 (52.1)	58.3 (20.9)	<0.001
ATIII	54.7 (19.4)	41.2 (13.7)	0.011
Protein C (%)	45.9 (18.9)	27.8 (7.5)	<0.001
Protein S (%)	77.9 (20.0)	60.7 (22.8)	0.028
D-dimer (ng/ml)	1038 (1209)	1660 (2405)	0.399
APTT ^a	1.21 (0.33)	1.20 (0.20)	0.921
LAC positive	8 (13.1%)	2 (16.7%)	0.464
Anti- β 2 glycoprotein 1 (U/ml) [<20]	34 (9) ^b	37 (5) ^b	0.645
Cryoglobulins positive	10 (16.4%)	2 (16.7%)	0.427
Homocysteine (μ mol/l)	10.1 (4.4)	16.4 (16.0)	0.195
Portal flow rate <15 cm/s	12 (19.7%)	11 (91.7%)	<0.001
Oesophageal varices			0.682
0/F1	52 (85.2%)	9 (75.0%)	
F2	6 (9.8%)	2 (16.7%)	
F3	3 (4.9%)	1 (8.3)	

Quantitative values are expressed as means (SD). Categorical variables are displayed as frequencies (%). Significant values are expressed in bold.

^a Results are expressed as a ratio of test to reference coagulation times, using as reference a normal plasma tested in parallel with test plasmas.

^b Values refer to samples with anti- β 2GpI \geq 20 U/ml (n = 10 and n = 3, respectively).

Tabela 1. Demographic, clinical and biochemical data at baseline in patients who developed (PVT) or not (no PVT) portal vein thrombosis within 1 year of observation.

A trombose das veias intra-hepáticas é frequentemente observada na cirrose e tem sido associada com a sua progressão, embora possa ser clinicamente silenciosa. Acredita-se que estes microtrombos nas veias hepáticas e sinusoides contribuam para acelerar a progressão da cirrose por remodelação do tecido hepático, como resultado de isquemia local, ou seja para a transição para cirrose descompensada. Por outro lado, a PVT extra-hepática é relativamente menos comum, mas acarreta um maior risco de descompensação hemorrágica hipertensiva devido às derivações porto-sistemicas. [3,6, 12]

Vários estudos têm demonstrado que os pacientes com doença hepática crônica não estão protegidos contra a trombose venosa, que inclui a trombose venosa profunda (TVP) e a embolia pulmonar (EP). [5] Os doentes cirróticos desenvolvem estas entidades clínicas numa taxa apreciável que varia de 0,5 a 1,9% [3]. Alguns estudos indicam que a doença hepática crônica é de fato, um fator de risco para TV com um risco duas vezes maior de ocorrência, embora nem todos os estudos sejam concordantes. [5]

Ainda recentemente era aceite que, a incidência de eventos trombóticos arteriais, incluindo enfarte das coronárias e cerebrovasculares, eram raros em pacientes com cirrose, quando comparados com a população em geral. Estudos posteriores têm desafiado estes conceitos, afirmando que os pacientes com doença hepática não alcoólica (DHNA) apresentam um risco aumentado para doença arterial, sendo até a principal causa de morte nesse grupo. A redução da sensibilidade à insulina e o aumento dos ácidos gordos levam à formação de TxA₂ e aumento dos níveis de LDL, o que contribui para aumentar a agregação plaquetária. Como o número de pacientes com DHNA está a aumentar, o número de pacientes com doença cardiovascular coexistente também conseqüentemente aumenta. [5, 12]

Micropartículas derivadas de plaquetas, por sua vez, são aumentadas na cirrose em função da inflamação sistémica. Estas têm efeito pró-coagulante conhecido e podem desempenhar um papel importante em relação à hipercoagulabilidade precoce na cirrose.

Foram descritas ligações entre plaquetas, infecção, imunidade e inflamação. Como sabemos, a cirrose hepática por si só, aumenta a susceptibilidade a estes contextos. As infecções bacterianas, que são muito frequentes nestes doentes, estão associadas a um aumento transitório no risco de eventos trombóticos agudos, como enfarte do miocárdio e AVC. Além disso as plaquetas contribuem significativamente

para a fisiopatologia e as altas taxas de mortalidade na sepsis.

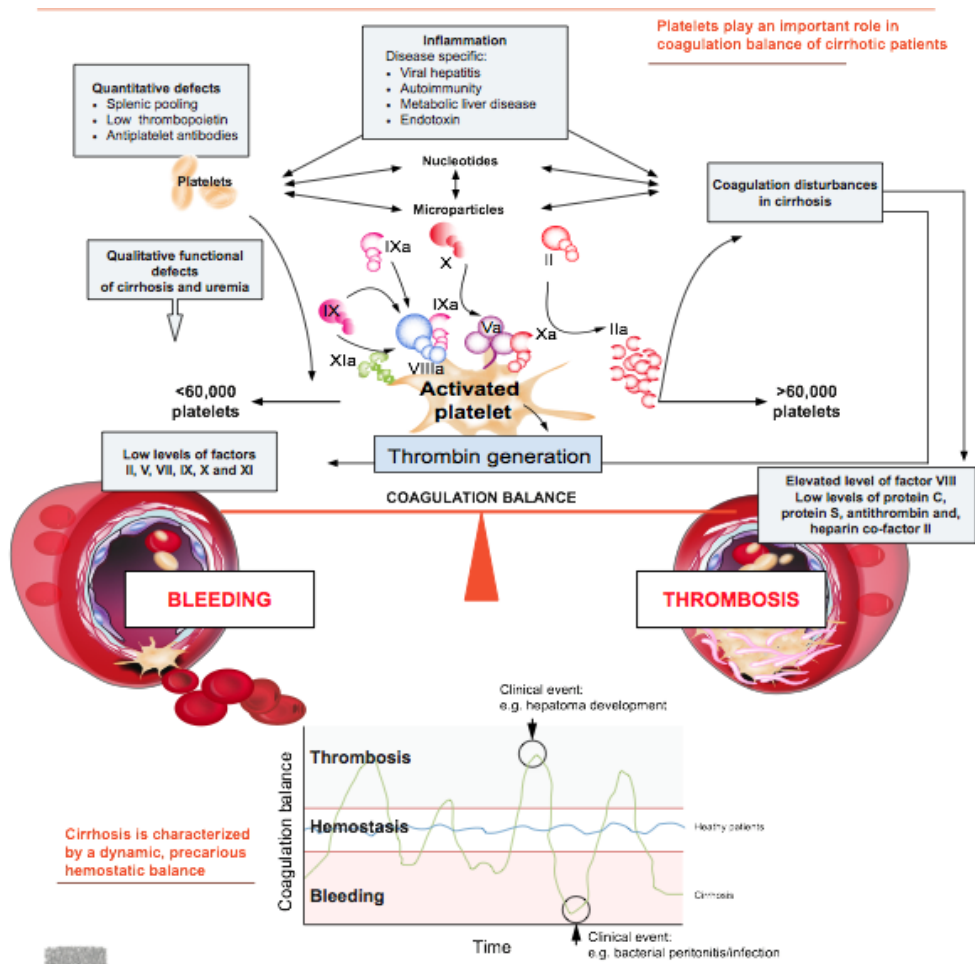


Fig.9. Balanço Hemostático na Cirrose

V. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico e tratamento precoce de desequilíbrios que ocorrem no sistema hemostático em doentes cirróticos são fulcrais. Actualmente, o diagnóstico é baseado em dados clínicos e analíticos.

Em pacientes com doença hepática, ocorrem alterações extremamente complexas no sistema hemostático, que reflectem anormalidades em testes de laboratório. Por exemplo, tempo de hemorragia (TH), marcadores de ativação das plaquetas, testes de função e contagem plaquetária, podem refletir mudanças na hemostase primária. [1] Também não nos devemos focar apenas nos níveis de

coagulação individuais, como o tempo de protrombina (TP) e o tempo de tromboplastina parcialmente ativada (TTPa) para prever o estado hemostático. [3,9]

As modificações nos testes laboratoriais, têm sido consideradas particularmente relevantes nas complicações hemorrágicas que ocorrem na cirrose. O conceito de uma relação causal é amplamente aceite entre médicos, como demonstrado pela prática comum de triagem de doentes com testes de hemostase anormais a fim de tratar as anomalias identificadas, antes da biopsia hepática ou outros procedimentos potencialmente hemorrágicos. [1, 3]

No entanto, alguns estudos revelam que estes testes de diagnóstico de rotina não são clinicamente uteis para estratificar o risco de hemorragia em doentes cirróticos. Estudos recentes relatam uma pobre correlação entre a hemorragia e os índices de hemostase periférica; adicionalmente, os dados apontam para a formação de trombina, bem como uma normal adesão de plaquetas nestes doentes, questionando assim, a utilidade dos testes convencionais. [1, 3, 9, 12]

Experiências laboratoriais realizadas nos últimos anos, têm demonstrado que o sistema hemostático em pacientes com doença hepática pode não estar em estado de hipocoagulabilidade, como sugerido pelos exames laboratoriais de rotina. Pelo contrário, defeitos no número e função das plaquetas, função pro-coagulante e regulação da fibrinólise, todos aparecem equilibrados, e o resultado será uma diminuição das vias pró e anti-hemostáticas. [9,12] Este equilíbrio hemostático é no entanto muito mais frágil relativamente a indivíduos saudáveis, explicando assim as complicações hemorrágicas e trombóticas na cirrose hepática.

Va.Avaliação de Hemostase Primária

Contagem de plaquetas

A contagem de plaquetas, frequentemente incluída num hemograma completo, é a medida quantitativa de plaquetas circulantes e na cirrose muitas vezes está diminuída pelas diversas razões anteriormente descritas. É empiricamente usada na avaliação de risco de hemorragia na cirrose. [12]

Tempo de Hemorragia (TH)

O tempo de hemorragia (TH), é um teste global, fácil e uma medida indirecta da função plaquetária, frequentemente usado para avaliar a hemostase primária. [9, 12]

Este parâmetro, mede a integridade da função plaquetária e da parede vascular e o valor limite superior normal entre 9 e 10 minutos. [9]

No entanto, este teste pode ser sensível a uma série de variáveis que podem produzir resultados falso-positivos ou falso-negativos. Este teste, é influenciado pela contagem e função das plaquetas, bem como, pelo hematócrito, concentração de ureia no sangue, volume de plaquetas e pela natureza do tecido conjuntivo da pele. [9] Em alguns estudos, foi observado um TH prolongado em pacientes com cirrose hepática com contagem de plaquetas $>100 \times 10^9$, nível considerado geralmente dentro dos limites de segurança para procedimentos invasivos. Inversamente houve um TH normal em alguns pacientes com contagens de plaquetas $<100 \times 10^9$. Um estudo prospectivo em pacientes com cirrose hepática demonstrou um prolongamento progressivo do TH de CTP Classe A para os pacientes da classe C. [9]

A evidência resultante da prática clínica e da literatura, mostra que o TH pode estar prolongado em 40% dos cirróticos. No entanto, não está firmemente estabelecido se este prolongamento tem relevância clínica. Alguns estudos mostram que TH prolongado (mais do que 12 min) foi associado a um risco cinco vezes aumentado de redução da hemoglobina, após biópsia hepática, mas a associação com outras manifestações clínicas de hemorragia não foi avaliada. [1, 10, 12]. Ou seja, em pacientes cirróticos sem episódios prévios de hemorragia, apenas o gradiente de pressão porta e a função hepatocelular constituem fatores preditivos de hemorragia e da gravidade da mesma. Uma possível explicação é a de que, o prolongamento do TH tenha impacto diferente caso a hemorragia seja provocada (biópsia hepática) ou espontânea (hemorragia gastrointestinal), mas os dados da literatura ainda não são suficientes para sustentar tal hipótese. [9]

A pobre associação de TH como fator de risco para hemorragia na cirrose é apoiada por estudos de intervenção com fármacos que aumentam a adesão vascular e a ativação plaquetária. [9]

A ativação plaquetária pode não estar diminuída, mas, pelo contrário, aumentada na cirrose, e é possível que o prolongamento do TH nestes pacientes resulte de variações na vasoreatividade e / ou disfunção arterial, e não do número e função plaquetária. Uma maior ativação plaquetária também poderia explicar o TH normal encontrado em alguns pacientes com cirrose apesar do baixo número de plaquetas. [9]

Analisador de Função Plaquetária (PFA-100)

Na cirrose, para clarificar os defeitos da hemostase primária e como se relacionam com a hemorragia, os exames laboratoriais ultrapassam o TH. [1]

Os métodos realizados sob condições de fluxo, como o PFA-100, simulam a função das plaquetas in vivo, no entanto são ainda considerados muito complexos e necessitam de validação para uma futura aplicabilidade na prática clínica. [1, 9, 12].

O PFA-100 tem sido defendido como um substituto simples para o TH, na avaliação de suspeita de doença de Von Willebrand nos distúrbios plaquetários qualitativos, mas ainda não foi avaliado na doença hepática. [1, 9]

Tromboelastografia (TEG)

A TEG é um ensaio in vitro global, que foi desenvolvido para explorar a função plaquetária, a coagulação e a fibrinólise. Este método tem sido sugerido como uma abordagem potencialmente útil e inovadora para avaliar a função plaquetária em cirróticos. [10, 12] No entanto, requerem validação clínica.

Além dos supracitados, outros testes são utilizados para avaliar a hemostase primária, os quais sucintamente estão explícitos na seguinte tabela. (Tabela 2)

Platelet tests	Description	Pro	Con
Haemostasis global tests			
<i>In vivo</i> bleeding time assessment	The time it takes for a standardized skin wound to stop bleeding The bleeding time measures the ability of platelets to arrest bleeding and, therefore, is a measure of both platelet number and function	Physiological (platelet-vessel interaction) Cheap No specialised laboratory required Not influenced by blood sampling	Poorly reproducible Invasive Insensitive Time consuming No correlation with bleeding tendency
Tromboelastography	Blood clots in a backward and forward rotating sample cup around a suspended pin. Because of clot formation, the cup's motions become limited. These movements are mapped and different variables (depending on coagulation, fibrinolysis and platelet function) can be calculated	Global haemostasis Automated Point of care test Rapid and Simple to perform Commonly used for helping define thresholds of transfusion	Measures Clot properties only Not sensitive to platelet function
PFA-100	The test attempts to mimic <i>in vivo</i> shear-dependent platelet function. It measures the closure time (CT), by platelets, of an aperture in a membrane coated with either collagen/ADP or collagen/epinephrine	Simple to perform Rapid Small volumes Citrated blood up to 4 h	Sensitive to many variables (haematocrit, drug, dietary effects) Can give false negative results

Platelet Function Assessment			
Aggregometry	Tests the <i>in vitro</i> ability of platelets to stick to one another, i.e. platelet aggregation in response to stimulation by a panel of exogenous agonists [collagen, thrombin, adenosine diphosphate (ADP), etc.] - Platelet Rich Plasma (PRP) Method (optical light turbidity is a measure of aggregation) - Whole Blood Method (electrical impedance measurement)	Valuable for identifying and diagnosing platelet function defects which are inherited or secondary to drugs	Specialised laboratory required Test platelets under un-physiological conditions (Low shear conditions and in free solution within PRP) Performed within 2 h of blood sampling
Flow cytometric quantification of membrane molecule expression [fluorescent-activated cell sorting (FACS) analysis]	Evaluates the presence of stimulation-dependent antigens [e.g. CD62P (P-selectin)] or platelet-leucocyte complexes. Measure of platelet activation	Whole blood test Flexible Wide variety of tests available Only small quantities of blood are required May help predict patients at risk of thrombosis	Expensive instrument and specialised laboratory required Never evaluated for assessing bleeding risk
Measurement of Soluble activation markers	To measure platelet-release products within platelet-poor plasma by radioimmunoassays (RIAs) and/or enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs) - Soluble P-selectin - PF4 and β -TG - Soluble CD40L	Simple, systemic measure of platelet activation may help predict patients at risk of thrombosis	Prone to artefact Careful handling and blood processing Cannot predict risk of bleeding
Platelet Adhesion test under flow conditions	Assays that try to simulate the <i>in vivo</i> platelet function <i>in vitro</i> , under flow conditions to study shear-induced platelet activation	Simulate physiological condition Small volumes of citrated blood up to 4 h from sampling	Expensive instrument and specialised laboratory required Sensitive to many variables that influence platelet function (platelet count, haematocrit, drug, and diet)
Molecular mechanism detection of platelet function	The concentrations of second messengers [e.g. calcium, cyclic adenosine monophosphate (cAMP)], and the release of platelet granules containing proaggregatory molecules [serotonin, adenosine triphosphate (ATP), PF4, bTG]	Molecular insight	Expensive instrument and specialised laboratory required

Vb. Avaliação da coagulação

A cirrose é caracterizada por uma síntese diminuída de todos os fatores de coagulação (excepto FVIII e FvW) a qual pode ser documentada através da medição dos fatores de coagulação individuais ou através do prolongamento de testes globais de avaliação da coagulação, como o TP e o TTPa, que são cumulativamente sensíveis para a maioria dos fatores de coagulação sintetizados no fígado. [1]

Teste Globais de Avaliação de Coagulação

O TP é usado para avaliar a integridade da via extrínseca e comum, isto é, dos FV, FVII, FX, protrombina e fibrinogénio. O seu valor de referência pode ser expresso em tempo (14 segundos) ou em percentagem (70-100%).

O TTPa analisa a via intrínseca e comum, ou seja, FV, FVII, FIX, FXI, XII, protrombina, fibrinogénio, pré-caliceína e cininogénio. O seu valor de referência é 30 segundos.

Nas fases iniciais da cirrose, o TP é geralmente normal ou apenas moderadamente prolongado, principalmente pelo baixo nível de FVII. Na cirrose avançada o TP, é um excelente marcador de insuficiência hepática e um fator prognóstico forte e independente da sobrevivência. Este é um dos parâmetros utilizados nos índices de prognóstico geralmente usados na doença hepática crónica (score MELD,

CTP, Mayo Liver Disease End-Stage). [7,8] Um TP anormal indicia doença hepática ou deficiência de VitK. Também o TTPa se prolonga na cirrose avançada, devido à síntese diminuída dos fatores supracitados. [7,10]

Estes testes de rastreio são baratos, fáceis de executar e considerados clinicamente úteis, no entanto, apresentam várias limitações. [7] Sabe-se que o TP e o TTPa se correlacionam mal com a hemorragia após biopsia hepática ou outros procedimentos hemorrágicos em doentes cirróticos. [1,3,10]

Estes dois parâmetros são inadequados para refletir o equilíbrio entre as proteínas pro e anticoagulantes, como ocorre na coagulação in vivo. [1,3,7]

Tanto a PC como a AT precisam ser ativadas pela TM e pelos glicosaminoglicanos respectivamente, a fim de exercer a sua atividade anticoagulante. Nem o plasma nem os reagentes necessários para realizar ensaios clínicos para avaliar o TP e o TTPa, contêm esses ativadores, que estão normalmente localizados nas células endoteliais; por conseguinte, não conseguem exercer a sua atividade anticoagulante completa. [1,10] Também, o TP e o TTPa são sensíveis apenas para formação de trombina como função dos fatores pró-coagulantes, mas não para a inibição de trombina mediada por fatores anticoagulantes. [1,3,10]

Um estudo recente, investigou o equilíbrio da coagulação em pacientes com cirrose hepática e indivíduos saudáveis, medindo fatores pro e anticoagulantes, através do potencial de trombina endógena (PTE). Resumidamente, o plasma sem plaquetas foi incubado com pequenas quantidades de FT, para atuar como “trigger” da coagulação. O teste foi realizado na ausência e na presença de TM solúvel, como PC ativadora, e foi monitorizada a quantidade de trombina formada ao longo do tempo. Como esperado, os cirróticos tinham prolongamento do TP e TTPa e diminuição dos níveis de PC, AT e FII. Quando o PTE foi medido na ausência de TM, os pacientes apresentaram níveis significativamente menores do que os indivíduos saudáveis. Isto era esperado, na medida em que reflete o defeito parcial de pro-coagulantes, em paralelo ao defeito de anticoagulantes, especialmente PC que é apenas parcialmente ativada, na ausência de TM. Quando o ensaio foi realizado com adição de TM solúvel a população saudável formou menos trombina, mas as diferenças entre populações não foram significativas. [1, 12]

A conclusão decorrente deste estudo é que a coagulação é normal em pacientes cirróticos quando avaliada com testes globais, refletindo a função de fatores pro e anti-coagulantes. Este achado questiona a utilidade dos testes de coagulação

tradicionais na avaliação do risco hemorrágico em pacientes cirróticos e provavelmente, noutras situações em que tanto os pro como os anticoagulantes são afetados. [1,12]

Uma das limitações deste estudo, é que o PTE foi medido em plasma sem plaquetas, levando apenas em conta a função de pro e anticoagulantes. As plaquetas são conhecidas por contribuir para o PTE através da atividade pro-coagulante mediada pela exposição da membrana fosfolipídica. Estudos mais recentes mediram o PTE sob as mesmas condições do estudo anterior, mas com plasma rico em plaquetas. Sucintamente, quando o PTE foi medido na ausência de trombomodulina em plasma com plaquetas, os pacientes geraram significativamente menos trombina do que indivíduos saudáveis (como para o plasma sem plaquetas). No entanto, quando o PTE foi medido na presença de TM, as diferenças foram suprimidas. Conclui-se que pacientes com menor contagem de plaquetas formam menos quantidade de trombina, confirmando o papel desempenhado pelas plaquetas na formação de trombina e indicam que as plaquetas na cirrose, são qualitativamente capazes de suportar a produção normal de trombina, desde que o número de plaquetas seja pelo menos de 56×10^9 . [1,2]

Níveis de Fibrinogénio e Fatores Individuais

O doseamento dos níveis de fatores individuais, é, por vezes, clinicamente útil. Por exemplo, níveis de FV e FVII são usados na avaliação prognóstica da insuficiência hepática aguda. A redução proporcional em ambos os fatores sugere insuficiência hepática, enquanto uma maior redução no FVII do que no FV favorece a deficiência de VitK. [12]

A proporção de FVIII e de PC pode ajudar a identificar pacientes com produção de trombina preservada. Os valores individuais de PC e PS, assim como AT, por vezes medido em contexto de TVP ou PVT, podem ser difíceis de interpretar na cirrose e requer a análise da diminuição relativa de cada um dos fatores. [5,12]

Também os níveis de fibronogénio são úteis, na medida em que identificam a necessidade de administração de crioprecipitado rico em fibrinogénio; níveis <120 mg/dL são associados a diminuição e, possivelmente à resistência a pro-coagulantes, como o FVIIa recombinante (rFVIIa).

Tempo de Trombina (TT)

O TT, avalia o tempo de coagulação do plasma na presença de trombina, permitindo testar a conversão de fibrinogênio em fibrina. Este teste avalia diretamente o fibrinogênio funcional, sendo utilizado para investigar defeitos na molécula de fibrinogênio.

A disfunção da molécula de fibrinogênio pode causar distúrbios herdados ou adquiridos na coagulação. Na cirrose, a disfibrinogenemia deve-se presumivelmente à resposta hepática à cicatrização e à presença de nódulos regenerativos, refletindo-se num TT prolongado. No entanto, o significado da disfibrinogenemia na doença hepática ainda não foi totalmente estabelecido. [12]

D-Dimeros

Estes dímeros podem ser medidos no plasma como um teste relativamente específico de degradação da fibrina (mas não do fibrinogênio) e por outro lado podem ser usados como marcadores sensíveis de formação de um coágulo sanguíneo. Os D-dimeros são úteis na prática clínica, no diagnóstico da trombose venosa profunda e embolismo pulmonar em populações seleccionadas. [1, 12]

Vc.Avaliação da Fibrinólise

A ocorrência de hiperfibrinólise na cirrose hepática, tem sido objeto de ampla discussão. As razões residem na ausência de testes laboratoriais apropriados para a sua avaliação.[1,7]

A cirrose está associada à diminuição dos níveis de plasminogenio, α_1 antiplasmina, FXIII e TAFI, mas também com ao aumento de tPA. Uma especial atenção tem merecido o TAFI, dado que a diminuição dos níveis deste inibidor pode explicar a condição de hiperfibrinólise nesta doença. [1,3] Estudos recentes, testaram esta hipótese, medindo os componentes individuais da fibrinólise, e utilizando um teste para avaliar a capacidade global fibrinolítica plasmática e concluíram que a deficiência de TAFI em cirróticos não esta associada com o aumento da fibrinólise; sugeriram que o equilíbrio é restaurado pela redução concomitante de ambos os fatores pro e antifibrinolítico. No entanto, existem outros estudos que concluem exatamente o oposto. Esta polémica poderá residir no facto de terem sido utilizados designs diferentes nos

ensaios globais de fibrinólise nos estudos, mostrando a relevância de estudos mais aprofundados no sentido de esclarecer o papel da fibrinólise neste cenário. [1]

As medidas dos componentes individuais da via fibrinolítica não são uteis e provavelmente sobrestimam a importância da hiperfibrinólise na cirrose. [1, 12]

VI. TRATAMENTO

Vla. Agentes Terapêuticos para Tratamento de Hemorragia

Atualmente, a evidência sugere que o distúrbio hemostático em pacientes com doença hepática crônica se relacionado com hemorragia, esta é muito menor do que se pensava anteriormente. [1]

As alterações hemodinâmicas secundárias à HTP, a disfunção endotelial portal, a infecção bacteriana e a IR, são a base das complicações hemorrágicas nos pacientes com doença hepática. Assim, medidas adequadas para corrigir as condições anteriormente descritas, devem ser prioritárias na abordagem da hemorragia ativa e do risco hemorrágico. [1, 10,12]

Plasma Fresco Congelado (PFC). Apesar de ser muitas vezes utilizado em doentes cirróticos, o seu benefício ainda é incerto. [12]. A experiência demonstra claramente que a correção pré-operatória ou pré-diagnóstica (procedimentos invasivos), de anormalidades laboratoriais não reduz o risco hemorrágico. [3] A infusão de PFC é suficiente para assegurar 10 a 20% dos níveis normais dos fatores da coagulação. A quantidade necessária para reduzir de forma consistente o TP (10 a 15 mL/Kg, dose máxima recomendada) claramente expõe os pacientes a um aumento do risco de sobrecarga de volume, com conseqüente aumento da pressão portal venosa, promotora de eventos hemorrágicos. [3, 12] Além disso, como já foi referido, ainda não é claro se o TP é um verdadeiro reflexo do risco de hemorragia nestes doentes, portanto, esta incerteza sobre a relação risco-benefício na cirrose condiciona um uso mais cauteloso destes produtos. [12]

Transfusão de Plaquetas (TPlq). Em geral, é usada para controlar uma hemorragia ativa ou antes de um procedimento invasivo. [9, 10, 12] Em pacientes com doença hepática avançada, há falta de consenso, quanto ao grau de trombocitopenia que pode estar associado com risco aumentado de hemorragia. (9, 12]. In vitro, tem-se demonstrado

uma produção adequada de trombina com níveis de plaquetas de 50.000 micr/L (adequado para procedimentos de risco moderado, biopsia hepática) e níveis ótimos com contagem nos 100.000 micr/L. (procedimentos de alto risco). [12] No entanto, orientações mais específicas são necessárias. Por outro lado, a TPIq parece inadequada para a gestão a longo prazo, devido ao potencial de aloimunização e também porque diminui a sobrevivência plaquetária alogénica. Também tem sido associado à TPIq, o aumento da mortalidade pós-operatória, como resultado de um aumento do risco de lesão pulmonar aguda. Não existem dados acerca dos benefícios da TPIq na hemorragia por varizes associada a trombocitopenia. [9]

Crioprecipitado. Contém fibronectina, fibrinogénio e FvW em solução de baixo volume. Existe um consenso geral de que em caso de hemorragia nos doentes cirróticos, os níveis de fibrinogénio devem ser medidos e repostos, caso estejam baixos, sendo que o nível ótimo sugerido é de pelo menos 120 mg/dL. A dosagem recomendada é de uma unidade por 10 Kg de peso corporal. [12]

Fatores de Crescimento Trombopoietico (FCT). Apenas dois agentes farmacológicos desta classe, se têm mostrado úteis antes de procedimentos invasivos em pacientes com trombocitopenia, o Romiplosotina e Eltrombopag. No entanto, a maior incidência de risco de trombose em pacientes com doença hepática avançada, observada num estudo recente em pacientes sob esta terapêutica, levou ao desaconselhamento do uso destes fármacos em doentes com cirrose hepática. [2, 9, 12]

Esplenectomia ou Esplenectomia parcial. Estes procedimentos podem parcialmente reverter a trombocitopenia em pacientes com doença hepática. No entanto, não são atualmente recomendados.[9]

Fator VIIa Recombinante (rFVIIa). Atua localmente no local de lesão tecidual e nas perturbações da parede vascular, ligando-se ao FT exposto, gerando pequenas quantidades de trombina, por ativação da coagulação. A aplicação de rFVIIa em pacientes que apresentem hemorragia grave é promissora, apesar das evidências sólidas em ensaios clínicos controlados ainda não estarem estabelecidas. Alguns estudos demonstram que cirróticos com distúrbios da coagulação, normalizam TP, imediatamente após a injeção do fármaco (5-80 ug/KG), sendo pertinente referir que

esta normalização não implica automaticamente a correção do defeito hemostático. [8, 10, 12] As vantagens da sua utilização incluem o baixo volume necessário, a relativa segurança e a correção rápida do TP. No entanto, o custo total do produto e a possibilidade de induzir um estado de hipercoagulabilidade, com uma incidência de 1-2% de complicações trombóticas, são desvantagens a considerar. [8, 12] O rFVIIa não tem um papel claramente definido, devendo ser reservado para tratamento de resgate em hemorragia ativa ou como profilaxia em procedimentos invasivos de alto risco. [12]

Vitamina K. A reposição de Vit.K é recomendada empiricamente, para melhorar a hemostase (1 a 25 mg) e pode ser realizada por via oral, subcutânea e IV. [10, 12]

Antifibrinolíticos. Os agentes antifibrinolíticos evitam a lise do coágulo e são úteis no contexto da hiperfibrinólise. Atualmente não existem ensaios clínicos randomizados mostrando qualquer benefício dos antifibrinolíticos em pacientes com cirrose e HDA, ainda demonstrativos da redução da hemorragia durante o transplante hepático. [3, 12] No entanto, em certas situações clínicas, particularmente quando a hiperfibrinólise é comprovada ou suspeita, alguns agentes parecem ser seguros e eficazes na cirrose, como por exemplo o Ácido Aminocapróico (1 a 15g IV) e o Ácido Tranexâmico (10 mg/Kg). Estes fármacos inibem a plasmina, levando à diminuição da fibrinólise, mas com um risco de complicações trombóticas [10, 12]

Concentrado de Complexo Protrombínico (CCP). Em geral, são de origem humana, tendo na sua constituição fatores dependentes da VitK (FII,IX ,X e quantidades variáveis de VII em forma inativa). Em algumas preparações existem fatores anticoagulantes naturais PC e PS. [12] Existem poucos dados sobre a eficácia do CCP em hemorragia relacionada com cirrose, embora a vantagem teórica da necessidade de menor volume infundido, tem estimulado interesse como substituto do PFC em hemorragia ativa. Também ensaios clínicos sobre o seu uso durante procedimentos invasivos em cirróticos são necessários. No entanto há alguma evidência do elevado risco trombótico provocado pelo CCP. [3, 12]

Desmopressina (DDAVP). É um análogo da vasopressina, hormona antidiurética, que aumenta a secreção endógena de FvW e FVIII, fatores que já podem estar elevados na cirrose. [10, 12] Doses IV de 0,3 mg/Kg em pacientes cirróticos, parecem melhorar o

TH, embora o efeito hemodinâmico sistêmico seja pouco demonstrável. Estudos que avaliam os desfechos clínicos após infusão de DDAVP e diminuição do TH deram resultados negativos. [1, 10, 12] Certos estudos mostram resultados comparáveis entre a infusão de PFC ou TPlaq, mas foi considerado mais conveniente, melhor tolerado e menos caro em comparação com produtos de derivados hemáticos. Existem também dados que mostram que a DDAVP não melhora a eficácia da Terlipressina no controle de hemorragia aguda de varizes em pacientes cirróticos. Um estudo recente também mostrou que a DDAVP não diminui a perda hemática e os requisitos de transfusão em pacientes submetidos à hepatectomia. [1] Os efeitos colaterais são geralmente leves, mas incluem aumento da pressão arterial, rubor facial, cefaleia e hiponatremia.

Suporte Renal. Existe a evidência de que a diálise pode potencializar a função plaquetária e melhorar a volemia na Insuficiência Renal, no entanto existem poucos dados acerca do pré e pós-dialise. A dialise pode levar a ativação de plaquetas e o receptor de glicoproteína pode iniciar a cascata de coagulação, logo conseqüentemente há formação de trombina. No entanto, a agregação plaquetária subsequente pode ditar a necessidade de anticoagulação durante a dialise. A destruição de plaquetas durante o tempo em contato com membranas bioatrificais pode levar ao agravamento da trombocitopenia do paciente. [12]

Vlb.Avaliação do Risco e Profilaxia na Hemorragia

Após a revisão prévia, torna-se evidente que a avaliação do risco hemorrágico constitui um desafio clínico na cirrose hepática. [12]

A estratégia terapêutica global na abordagem do risco hemorrágico pode ser dividida em duas partes: a profilática e a hemorragia ativa. Dada a incerteza da relação entre os testes convencionais e a hemostase, é inevitável que as medidas profiláticas sejam globalmente empíricas. [1, 10, 12]

O benefício relativo da correção laboratorial de alguma anormalidade hemostática, com uma intervenção específica antes de um procedimento específico, depende de uma avaliação do risco relativo da hemorragia, dos custos da intervenção e da facilidade de gestão de uma complicação hemorrágica ou efeito colateral do tratamento. [3,10] A eficácia da TPlaq ou PFC na profilaxia da hemorragia nunca foi

claramente demonstrada. Além disso a normalização completa dos parâmetros laboratoriais em doentes cirróticos, raramente é atingida com a sua administração. [3]

Com base na prática corrente, os estudos publicados de análise custo/benefício, demonstram que em pacientes submetidos a biópsia hepática, a intervenção se resume às complicações hemorrágicas com agentes como, por exemplo, o rFVIIa; esta estratégia revelou-se mais segura e menos dispendiosa do que a estratégia profilática, baseada na administração de PFC. [10]

Vlc.Tratamento Eventos Trombóticos em Doentes Cirróticos

Nas últimas décadas, o avanço na gestão clínica do doente cirrótico condicionou um aumento da expectativa de vida destes doentes e, conseqüentemente a um aumento da exposição a fatores de risco trombóticos. [12] Existe evidência crescente de que, a coagulopatia na doença hepática não é protetora para eventos trombóticos em pacientes com cirrose. [1, 9,12]

A prevenção ou o tratamento das complicações trombóticas é uma situação complexa versando várias questões relacionadas com a administração, monitorização e segurança dos agentes antitrombóticos disponíveis. [5,6]

Não estão claramente estabelecidas orientações para o tratamento ou a prevenção da doença trombótica em pacientes com doença hepática. Os dados existentes são limitados para se poder apoiar ou refutar o uso de terapêutica antitrombotica nas diferentes e potenciais condições clínicas.

Neste contexto, um estudo prospetivo recente demonstrou que a administração profilática de HBPM em pacientes com cirrose compensada pode atrasar a descompensação da doença, prevenindo a ocorrência de eventos trombóticos. Este estudo pode reverter o dogma e promover novas investigações para confirmar se, a anticoagulação melhora a função hepática, na medida em que reduz a translocação bacteriana e os microtrombos na circulação hepática. [2,5,6,12]

Existem algumas opções de fármacos antiplaquetários ou anticoagulantes que são recomendados para uso clínico. No entanto, os ensaios clínicos publicados sobre a eficácia, segurança dos antitrombóticos existentes, excluíram pacientes com cirrose, sendo urgente a realização de ensaios clínicos neste subgrupo de doentes.

Todos estes fármacos apresentam vantagens e desvantagens em pacientes com cirrose. A escolha do agente antitrombótico, bem como a dosagem segura para as

diversas situações clínicas, ainda não está firmemente estabelecida, sendo importante uma extensa investigação clínica e laboratorial para uma abordagem mais racional em doentes cirróticos. [5]

A Tabela 3 resume o mecanismo de ação, potenciais indicações em pacientes com doença hepática, e as vantagens ou desvantagens dos fármacos antitrombóticos recomendados para a prevenção e tratamento de eventos venosos ou arteriais.

Drug	Mechanism	(Potential) indications	Pros	Cons
Aspirin	Cyclooxygenase inhibitor	Treatment/prevention arterial thrombosis	Cost, experience and proven efficacy in general population, limited data suggests safety in cirrhosis	Aspirin resistance difficult to detect, GI bleeding risk
Clopidogrel	Reversible P2Y12 inhibitor	Secondary prevention arterial thrombosis	No change in pharmacokinetics in Child-Pugh A and B cirrhosis	Variable response to treatment due to genetics and drug-interaction, bleeding risk
Prasugrel	Reversible P2Y12 inhibitor	Secondary prevention arterial thrombosis	More consistent inhibition of platelet function compared to clopidogrel	Bleeding risk
Tricagrelor	Irreversible P2Y12 inhibitor	Secondary prevention arterial thrombosis	Does not require metabolic activation by the liver	Bleeding risk
Extended release-dipyridamole	Adenosine uptake inhibitor and phosphodiesterase inhibitor	Treatment/prevention ischemic stroke	Beneficial effects on portal circulation	Affects renal function in patients with ascites
Unfractionated heparin	Antithrombin-dependent inhibition of FXa and thrombin	Prevention DVT, prevention/treatment acute coronary syndromes, cardiac surgery	Cost, fully reversible with protamine	Risk of HIT, dependent on antithrombin monitoring with aPTT difficult, not ideal for long-term treatment, mode of administration (i.v.)
Low molecular weight heparin	Antithrombin-dependent inhibition of FXa and (to a lesser extent) thrombin	Prevention/treatment DVT and PVT	Reduced risk for HIT, route of administration (s.c. vs. i.v. for UFH)	Antithrombin dependence, issues with anti Xa monitoring, only partial reversal by protamine, not ideal for long-term treatment, accumulation in renal failure
Fondaparinux	Antithrombin-dependent inhibition of FXa	Prevention/treatment DVT and PVT	Further reduction in risk of HIT compared to other heparins, synthetic drug	Antithrombin dependence, issues with anti Xa monitoring, no established reversal agent, not ideal for long-term treatment, accumulation in renal failure
Vitamin K antagonists	Reduce functional levels of vitamin K-dependent proteins	Prevention/treatment DVT and PVT	Cost, experience and proven efficacy in general population, mode of administration	Issues with monitoring in patients with already elevated INR, bleeding
Rivaroxaban	Direct factor Xa inhibitor	Prevention/treatment DVT and PVT	Lack of antithrombin dependence, mode of administration, wider therapeutic window than VKAs	Lack of experience, no established antidote, GI bleeding risk, accumulation in renal and liver disease
Dabigatran	Direct thrombin inhibitor	Prevention/treatment DVT and PVT	Lack of antithrombin dependence, mode of administration, wider therapeutic window than vitamin K antagonists	Lack of experience, no established antidote, GI bleeding risk, dyspepsia, interaction with pantoprazole, accumulation in renal failure

VId.Abordagem para Profilaxia ou Tratamento de Trombose em Pacientes com Doença hepática

Trombose da Veia Porta (PVT)

Um pequeno numero de estudos não randomizados têm avaliado os riscos e benefícios de anticoagulação em pacientes cirróticos para PVT. [12]

Uma PVT não tratada pode estender-se no sistema venoso mesentérico/esplênico levando a enfarte venoso e pode resultar em progressão acelerada da doença. [5, 12]

Embora não existam diretrizes estabelecidas para a profilaxia e tratamento de PVT nestes doentes, a terapêutica anticoagulante com HBPM parece resultar em recanalização parcial ou completa em 40 a 80% dos pacientes com PVT estabelecida, o que justifica a utilização generalizada desta abordagem. A administração profilática diária de HBPM ao atrasar a descompensação da cirrose, pressepõe uma prevenção da ocorrência de PVT. É recomendada a administração conservadora em particular a pacientes com doença avançada e naqueles com fatores de risco para hemorragia, IR severa e trombocitopenia. É importante avaliar se esta pode ser uma opção terapêutica viável na doença hepática mais avançada sem promover hemorragia. [5,12]

A monitorização por ensaios anti-Xa não são recomendados, uma vez que subestimam o estado anticoagulante in vivo. Os antagonistas da VitK (AVK) são desencorajados no tratamento de PVT devido às elevadas taxas de hemorragia. Por outro lado, os efeitos dos anti-plaquetários na PVT ainda não foi explorado em fígados não transplantados. [5]

Trombose Venosa (TV)

Acredita-se que a tromboprofilaxia não deve ser suspensa em pacientes cirróticos, mesmo na presença de exames de coagulação de rotina anormais, apesar de não existir evidência de que o tratamento tromboprofilático é seguro nestes pacientes. [5] As indicações para tromboprofilaxia com HBPM incluem a hospitalização e a imobilização, a cirurgia e a presença de carcinoma hepatocelular, sendo que este último, por si só, já constitui um fator de risco para TV.

A monitorização da profilaxia com HBPM não deve ser realizada, no entanto se os níveis de anti-Xa são absolutamente necessários, como nos pacientes com IR grave,

recomenda-se a avaliação apenas com um teste em que o plasma é suplementado com AT para evitar níveis subestimados. [5, 12]

O tratamento da TV deve ser iniciado com HBPM e continuado com AVK , sendo que ainda não está estabelecida uma dose ideal para esta última opção; daí que seja recomendada uma administração conservadora, até melhor evidência científica. [5]

Doentes com fatores de risco para hemorragia como IR e trombocitopenia devem ter um regime de dosagem adaptada. [5]

Trombose Arterial (TA)

Embora os dados sejam insuficientes, o risco de hemorragia na profilaxia primária e secundária está provavelmente aumentado em pacientes com doença hepática, em comparação com a população geral, em especial nos pacientes que apresentem varizes gastroesofágicas.

A profilaxia com ácido acetilsalicílico para a prevenção primária ou secundária de eventos arteriais, e os inibidores P2Y2 para prevenção secundária, são considerados relativamente úteis e seguros em quase todos os pacientes, principalmente nos de alto risco, tais como pacientes com cirrose relacionada com DHNA.

No entanto, em pacientes com baixo risco, o perfil risco/benefício é desfavorável e desaconselha esta intervenção farmacológica. [5, 12]

VII. ÁREAS DE INVESTIGAÇÃO FUTURA

1. Estudos clínicos que abordem o valor dos atuais testes de diagnóstico como preditores do risco hemorrágico, dado que as atuais medidas profiláticas são meramente empíricas.
2. Criar e/ou validar novas ferramentas de diagnóstico que suportem o conceito de hemostase reequilbrada na cirrose, tendo em conta o complexo mecanismo hemostático e que sejam úteis na previsão dos eventos hemorrágicos ou trombóticos, frequentes nestes doentes
3. Novas metas terapêuticas devem ser estabelecidas para o tratamento da hemorragia ou trombose, pois não existem estudos suficientes que indiquem quais as melhores estratégias a seguir.

4. Ainda há pouca experiência publicada no âmbito das indicações para terapêutica antitrombótica e por isso, estudos clínicos em doentes cirróticos são necessários para avaliar para cada indicação, qual o melhor fármaco em termos de relação risco/benéfico, em termos de segurança e monitorização e qual a dosagem ideal para cada doente, tendo em conta o seu estadiamento clínico.

VIII. CONCLUSÃO

A complexidade do sistema hemostático e dos distúrbios subjacentes na cirrose, cujas complicações englobam um alargado espetro clínico e de difícil manuseamento na prática clínica, foi o foco desta revisão.

No entanto, apesar dos numerosos dados experimentais e dos avanços significativos na compreensão da fisiopatologia dos distúrbios hemostáticos na cirrose, persistem mais questões que certezas.

A profilaxia e o tratamento atualmente utilizados permanecem maioritariamente com um carácter empírico.

No futuro, espera-se que a investigação nesta área, clarifique muitos aspetos e conduza a uma maior aplicabilidade clínica, com o único objetivo de melhorar a gestão da hemostase no doente cirrótico, sangrante ou trombótico, profilática ou terapêutica.

IX. REVISÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Armando Tripodi, Pier Mannuccio Mannucci. (2007). Abnormalities of hemostasis in chronic liver disease: Reappraisal of their clinical significance. *Journal of Hepatology* 2007, 46; 727-733
2. Elliot B. Tapper, Simon C. Robson, Roza Malik. (2013). Coagulopathy in cirrhosis: The role of platelet in hemostasis. *Journal of Hepatology* 2013, vol.59
3. Tom Lisman, Robert J. Porte (2010). Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Journal of The American Society of Hematology* 2010; vol.116; 6: 878-885
4. Pere Ginès, Javier Fernández, François Durand, Faouzi Saliba. (2012). Management of critically-ill cirrhotic patients. *Journal of Hepatology* 2012, S13-S24
5. Ton Lisman, Pieter W. Kamphuisen, Patrick G. Northup, Robert J. Porte. (2013). Established and new-generation antithrombotic drugs in patients with cirrhosis - Possibilities and caveats. *Journal of Hepatology* 2013; vol59; 358-366
6. Maria Assunta Zocco, Enrico Di Stasio, Raimondo De Cristofaro, Marialuisa Novi, Maria Elena Ainora, Francesca Ponziani, Laura Riccardi, Stefano Lancellotti, Angelo Santoliquido, Roberto Flore, Maurizio Pompli, Gian Lodovico Rapaccini, Paulo Tondi, Giovanni Battista Gasbarrini, Raffaele Landolfi, Antonio Gasbarrini. 2009. Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis: Correlation with MELD scoring System and portal vein thrombosis developement. *Journal of Hepatology* 2009. 51; 682-689
7. Reverter JC. Abnormal hemostasis test and bleeding in chronic liver disease: are they related? Yes. *J. Thromb heamost* 2006; 4; 717-720

8. Marcel Levi, Marjolein Peters, Harry R. Büller. Efficacy and Safety of Recombinant Fator VIIIa for Treatment of Severe Bleeding: A systematic review. *Critic Care Med.* (2005); 33 (4): 883-890.
9. F. Violi, S. Basili, V. Raparelli, P. Chowdary, A. Gatt, A. K. Burronghs. (2011). Patients with liver cirrhosis suffer from primary haemostatic defects? Fact or Fiction. *Journal of Hepatology* 2011, vol 55, 1415-1427
10. Stephen H. Caldwell, Maureen Hoffman, Ton Lisman, B. Gail Macik, Patrick G. Northup, K. Rajender Reddy, Armando Tripodi, Arun J. Sanyal and The coagulation in liver disease group. (2006). Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: Pathophysiology and Critical assessment of current management. *Official Journal of The American Association for The Study of Liver Diseases*; vol144, Issue 4, 1039-1046
11. Detlef Shuppan and Nezam H. Afdhal (2008) Liver Cirrhosis. *The Lancet*; 838-841
12. Neeral I. Shad, Patrick G. Northup, Stephen H. Caldwell, Lawrence LK Leung, Jennifer S. Tirrauer. Coagulation Abnormalities in patients with liver disease (2014) uptodate

X. AGRADECIMENTOS

Neste momento tão importante na minha vida, que significa o fechar de um ciclo e o início de outro, é para mim fundamental agradecer a todos que incessantemente estiveram comigo e que iluminaram este caminho que por vezes parecia tão difícil de trilhar. Aos meus pais, à minha irmã, aos meus avós maternos e avó paterna, ao Luis e aos meus amigos.

É também tempo de agradecer a todos que me transmitiram ao longo destes anos tudo aquilo que um dia espero pôr em prática com todo o profissionalismo e dedicação. Um grande obrigada a todos os docentes, em especial à Dra. Isabel Pedroto por todas as palavras de incentivo, dedicação, compreensão e disponibilidade que sempre demonstrou na realização deste trabalho.