

# **COAGULAÇÃO NA CIRROSE HEPÁTICA**

## Visão clássica dos distúrbios da coagulação na cirrose:

---

❖ Multifatoriais

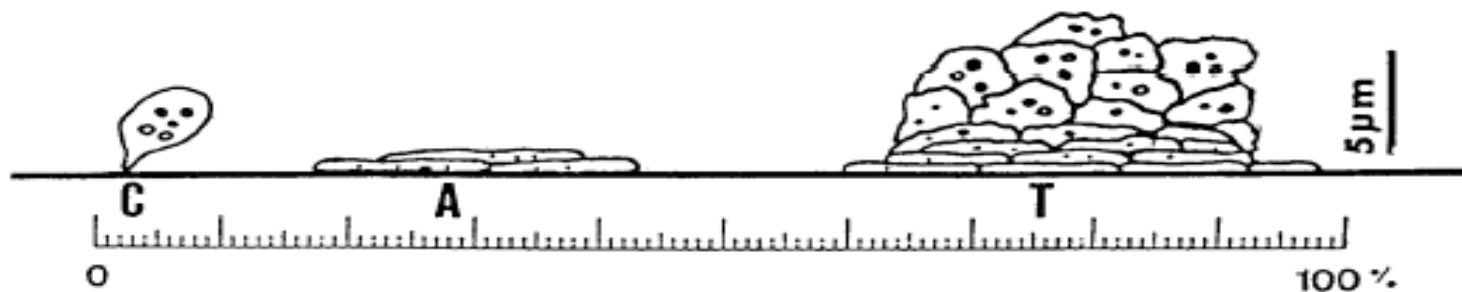
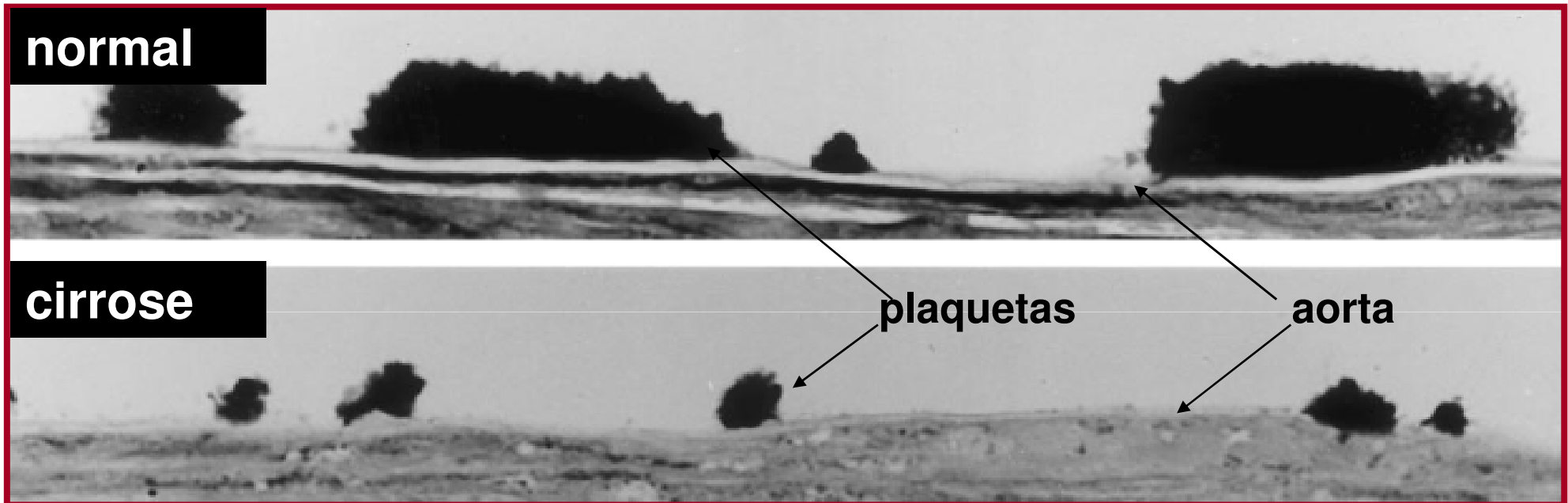
# Hemostasia na cirrose hepática

- ❖ Deficiência de síntese hepática (redução fatores de coagulação)
- ❖ Deficiência de vitamina K: colestases, antibióticos
- ❖ Disfunção endotelial e vasodilatação
- ❖ Insuficiência renal
- ❖ Infecções bacterianas e liberação de heparinoides
- ❖ Hiperfibrinólise (sangue e líquido ascítico)
- ❖ Diminuição do número e disfunção plaquetária

## Plaquetas na cirrose hepática

- ❖ Sequestro esplênico
- ❖ Redução da trombopoetina
- ❖ Redução da aderência ao endotélio
- ❖ Papel da disfunção renal associada

# Aderência plaquetária ao endotélio

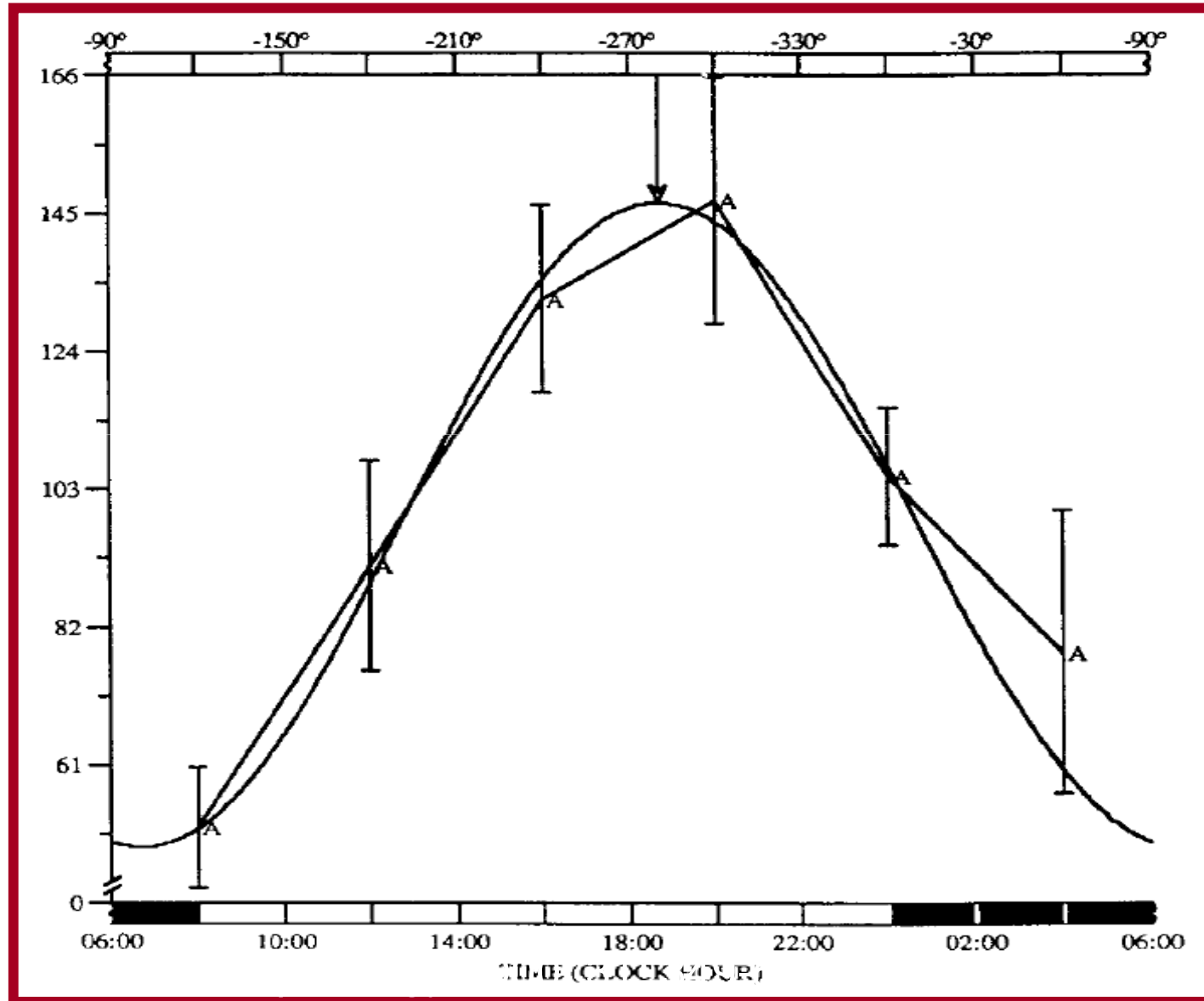


# High Plasma Levels of von Willebrand Factor as a Marker of Endothelial Perturbation in Cirrhosis: Relationship to Endotoxemia

DOMENICO FERRO,<sup>1</sup> CLAUDIO QUINTARELLI,<sup>1</sup> ANTONELLA LATTUADA,<sup>2</sup> ROBERTO LEO,<sup>1</sup> MARIA ALESSANDRONI,<sup>1</sup>  
PIER MANNUCCIO MANNUCCI,<sup>2</sup> AND FRANCESCO VIOLI<sup>1</sup>

Hepatology 1996;23:1377

# Ciclo circadiano da fibrinólise



## Visão atual da coagulação na cirrose

---

- ❖ Geração normal de trombina
- ❖ Plaquetopenia compensada pelo aumento do fator de von Willebrand
- ❖ A cirrose como causa de hipercoagulabilidade

# **Evidence of Normal Thrombin Generation in Cirrhosis Despite Abnormal Conventional Coagulation Tests**

*Armando Tripodi, Francesco Salerno, Veena Chantarangkul, Marigrazia Clerici, Massimo Cazzaniga,  
Massimo Primignani, and Pier Mannuccio Mannucci*

**(HEPATOLOGY 2005;41:553–558.)**

# **Elevated Levels of von Willebrand Factor in Cirrhosis Support Platelet Adhesion Despite Reduced Functional Capacity**

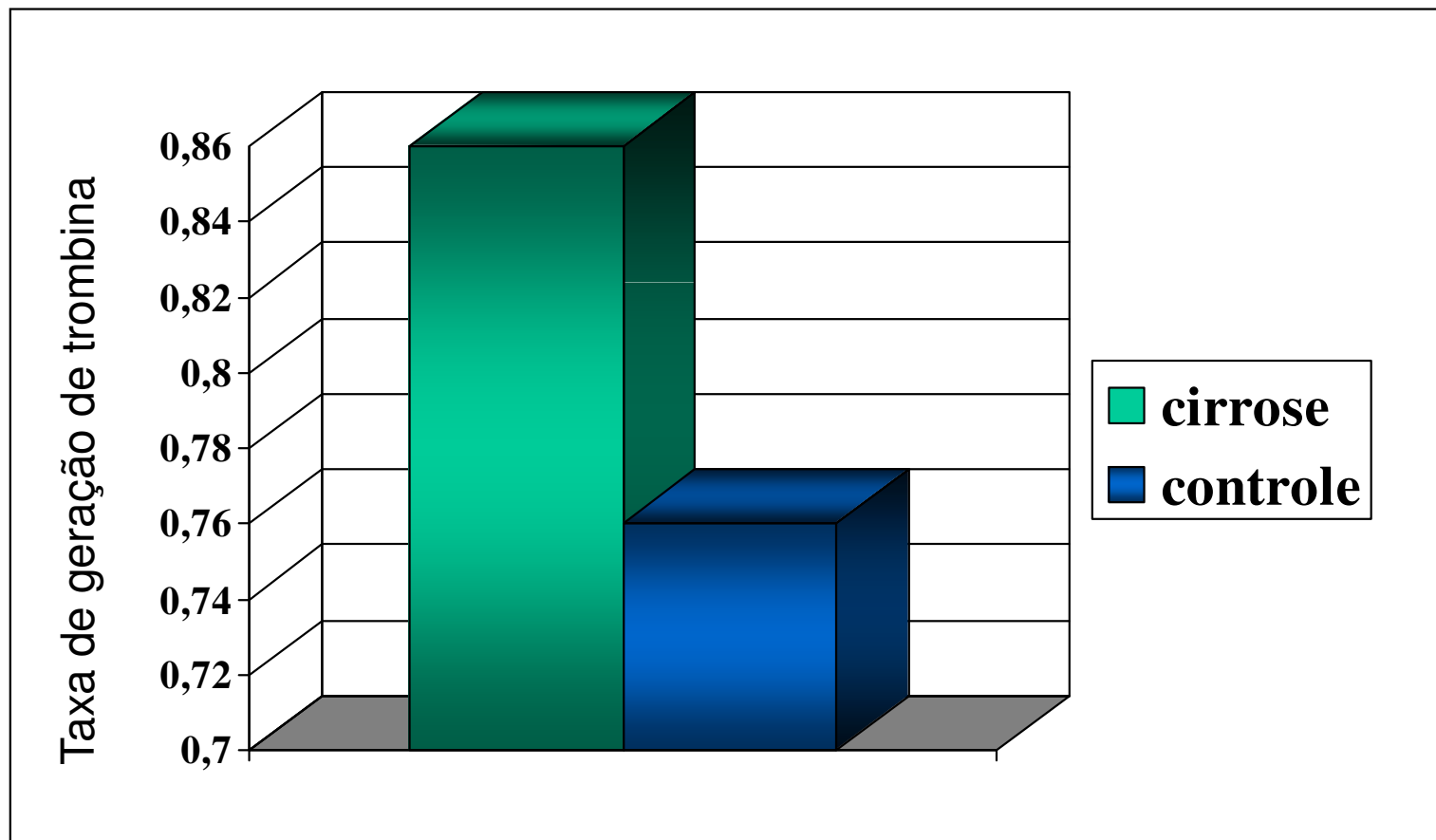
Ton Lisman,<sup>1,2</sup> Tamara N. Bongers,<sup>3</sup> Jelle Adelmeijer,<sup>1</sup> Harry L.A. Janssen,<sup>4</sup> Moniek P.M. de Maat,<sup>3</sup>  
Philip G. de Groot,<sup>1,2</sup> and Frank W.G. Leebeek<sup>3</sup>

**(HEPATOLOGY 2006;44:53-61.)**

# Hipercoagulabilidade na cirrose

---

A taxa de geração de trombina com e sem trombomodulina indica resistência à ação da trombomodulina (ativador da proteína C) e hipercoagulabilidade



Gastroenterology 2009 [*Epub ahead of print*]

## Re-equilíbrio da coagulação na cirrose

↓ Fatores plasmáticos  
↓ Plaquetas  
↓ Tônus vascular

↓ Anti-coagulantes naturais  
(proteína C e S)  
↓ Clearance de fatores  
ativados

**Diminuem a  
coagulação**

**Favorecem a  
coagulação**

Exceto VIII, FvW, tPA,PAI-1

TP indica síntese hepática. Incerto se prediz diátese hemorrágica

**EDITORIALS****The Coagulopathy of Cirrhosis: Myth or Reality?**

See Article on Page 553

**T**he concept that liver failure results in a profound coagulopathy is firmly established among hepatologists.<sup>1</sup> The origin of the coagulopathy is commonly believed to be a defective hepatic synthesis of clotting factors, which is aggravated by the thrombocytopenia caused by portal hypertension.<sup>1</sup> Hyperfibrinolysis may further contribute to a bleeding tendency.<sup>2,3</sup> In addition, many studies have

that the bleeding tendency in cirrhosis is merely due to the presence of portal hypertension goes beyond what is shown by their data:

(1) First, they studied a series of stable patients with cirrhosis that included only 14 patients in Child-Turcotte-Pugh class C. Thus, the number of patients with advanced liver failure (at risk of exhibiting a severe “coagulopathy”) was probably too small to establish in this group whether thrombin generation was adequate or not. This is especially

The data of Tripodi et al.<sup>6</sup> clearly show that PT and APTT do not adequately reflect coagulation abnormalities in patients with cirrhosis. After their study, these tests should be interpreted with great caution as an index of the coagulation status in such patients (if used at all). Thus,

Review article: the prothrombin time test as a measure of bleeding risk and prognosis in liver disease

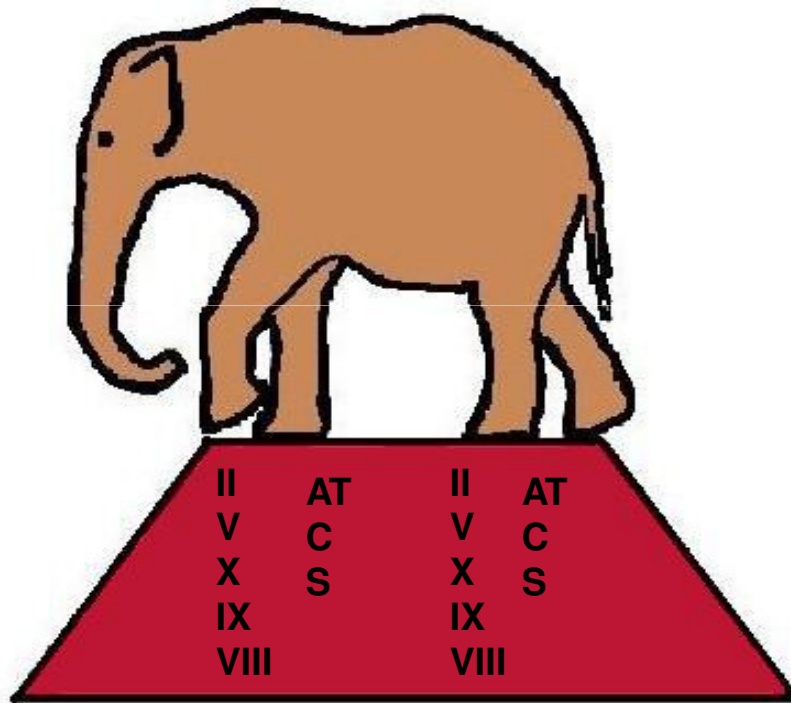
A. TRIPODI\*, S. H. CALDWELL†, M. HOFFMAN‡, J. F. TROTTERS & A. J. SANYAL¶

---

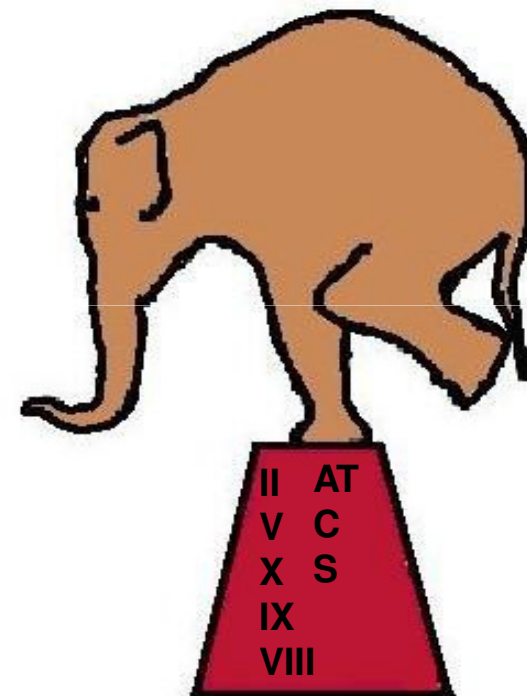
PT-INR measures only the activity of procoagulants and fails to capture changes in anticoagulants. It is therefore not surprising that the PT does not predict the bleeding risk.

# Re-equilíbrio da coagulação na cirrose

“Teoria das margens estreitas”

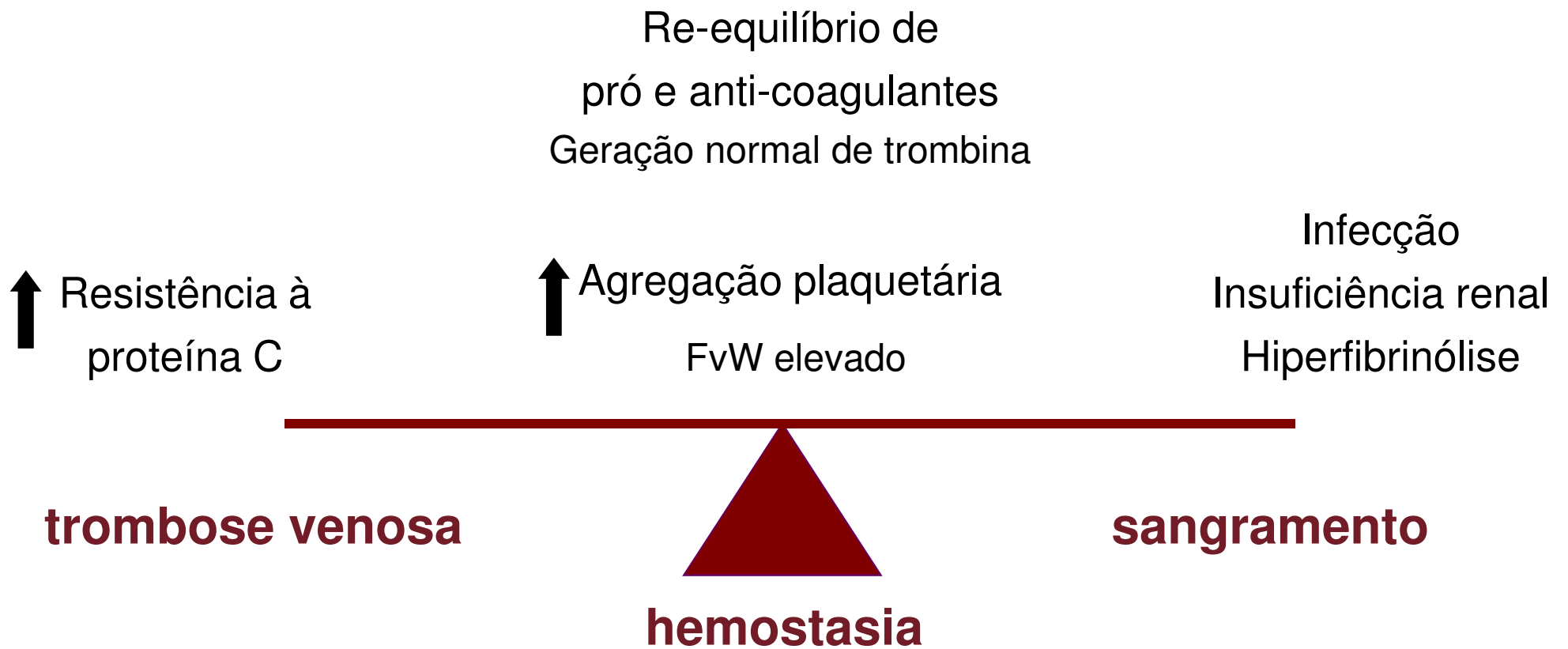


condições normais de coagulação



cirrose hepática

# Fatores que desequilibram a coagulação na cirrose



---

CME

# Coagulopathy Does Not Fully Protect Hospitalized Cirrhosis Patients from Peripheral Venous Thromboembolism

---

Patrick G. Northup, M.D., M.H.E.S.,<sup>1</sup> Matthew M. McMahon, M.D.,<sup>2</sup> A. Parker Ruhl, M.D.,<sup>2</sup> Scott E. Altschuler, M.D.,<sup>1</sup> Agata Volk-Bednarz, M.D.,<sup>3</sup> Stephen H. Caldwell, M.D.,<sup>1</sup> and Carl L. Berg, M.D.<sup>1</sup>  
*<sup>1</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology, <sup>2</sup>School of Medicine, and <sup>3</sup>Department of Internal Medicine, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia*

---

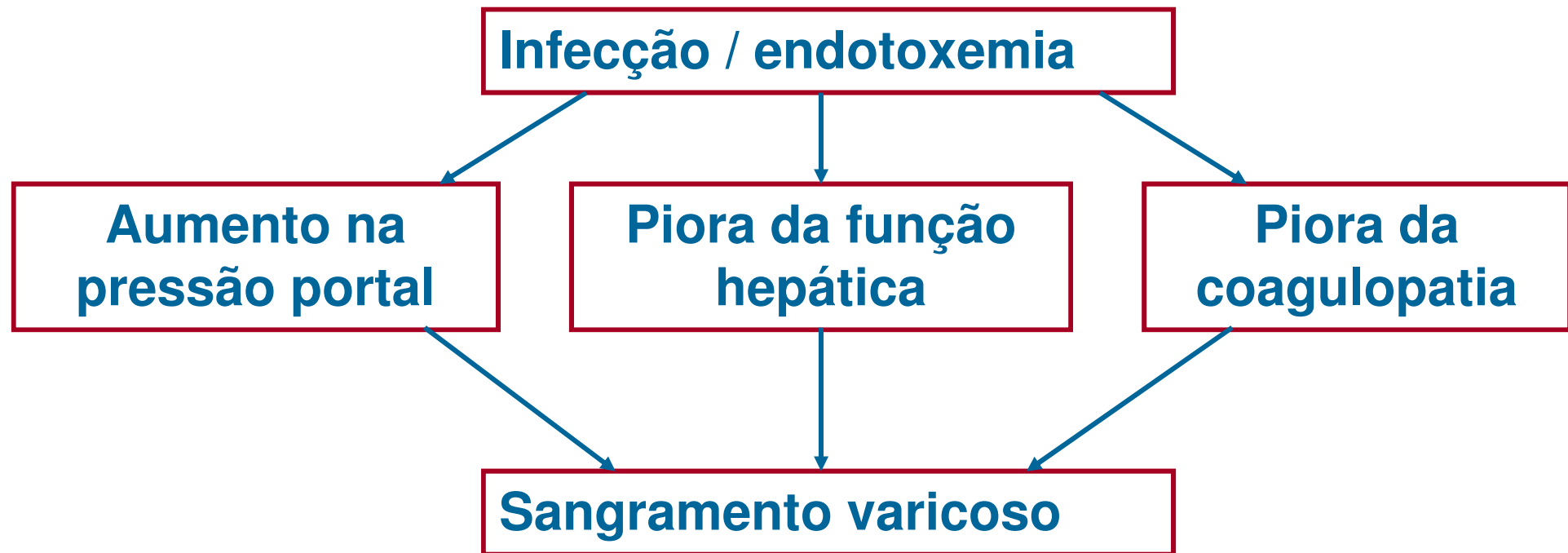
(Am J Gastroenterol 2006;101:1524–1528)

# INFECTION, COAGULATION, AND VARICEAL BLEEDING IN CIRRHOSIS

556

U Thalheimer, C K Triantos, D N Samonakis, D Patch,  
A K Burroughs

Gut 2005; 54:556-563. doi: 10.1136/gut.2004.048181



# A coagulopatia no dia-a-dia do endoscopista

---

## Practice Guidelines American Association for the Study of Liver Diseases

Profilaxia primária com ligadura em pacientes de alto risco de sangramento

Varizes de esôfago de médio calibre:

- ❖ Child C
- ❖ Com sinais da cor vermelha

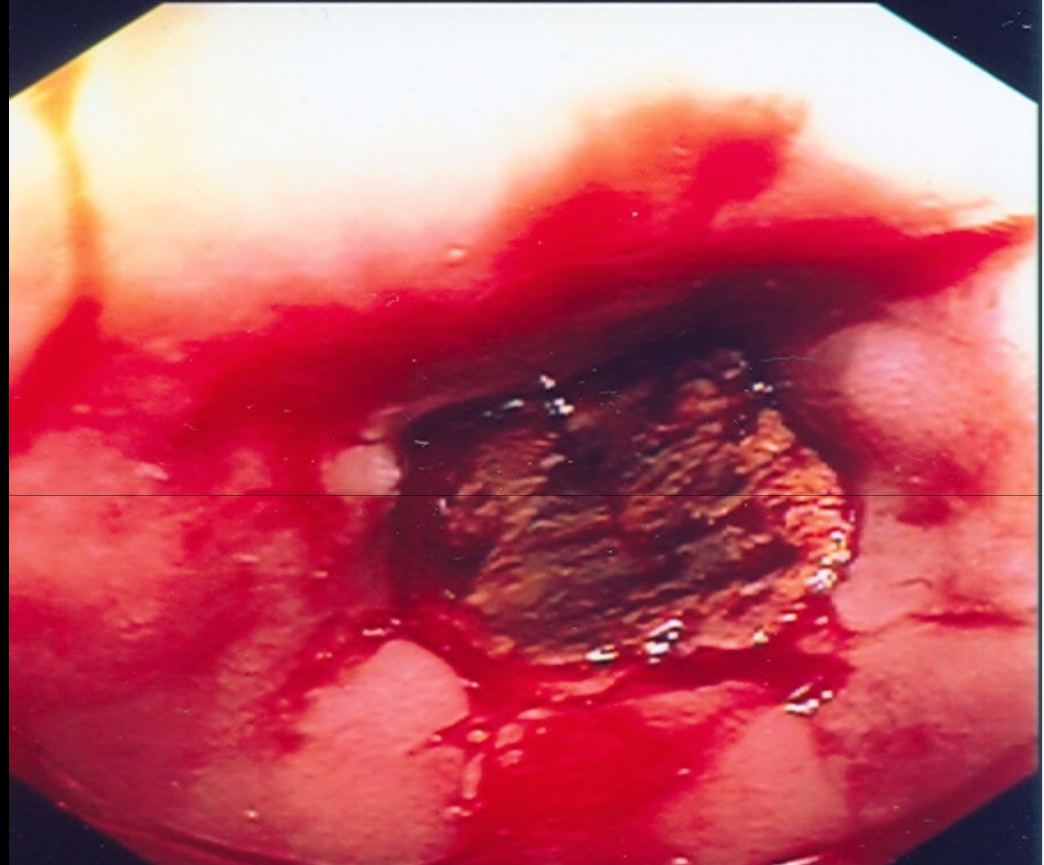
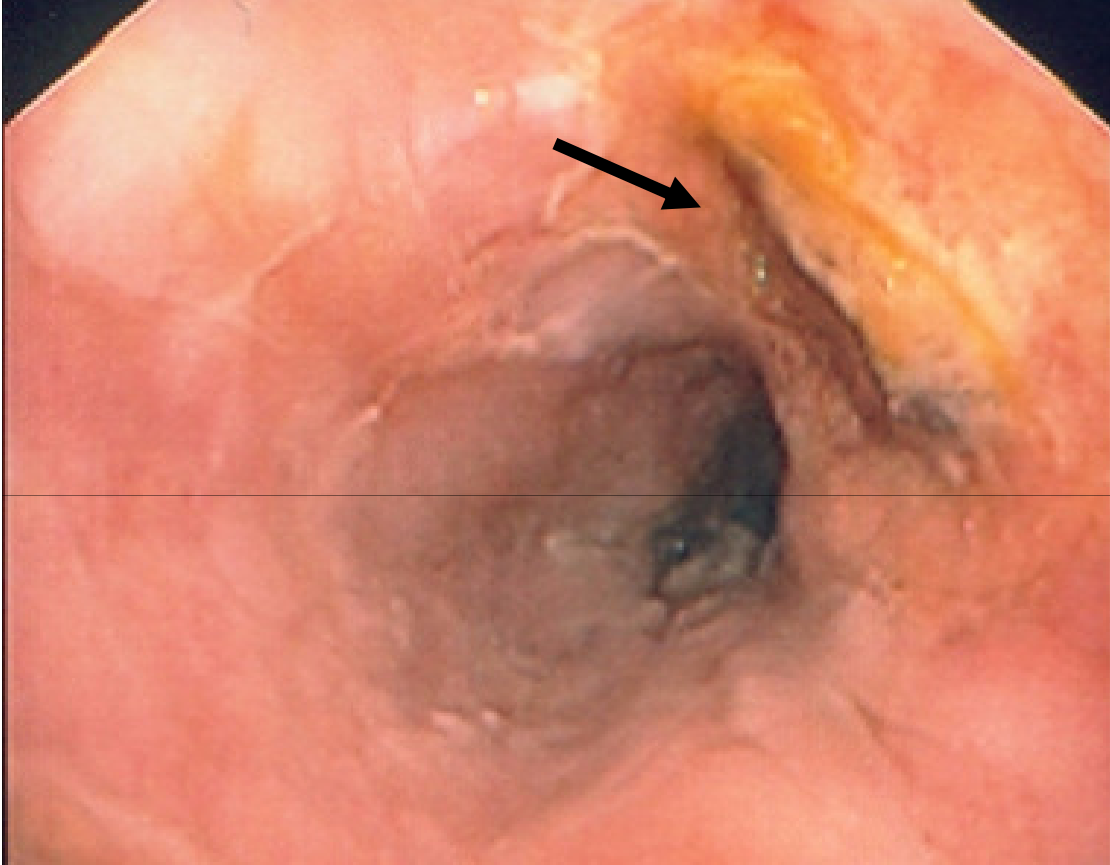
# Úlceras após ligadura elástica

- ❖ Sangramento

  - 2% a 6,5%

- ❖ Óbitos relacionados ao sangramento após ligadura

  - 0,5% a 10%



# A coagulopatia no dia-a-dia do endoscopista

---

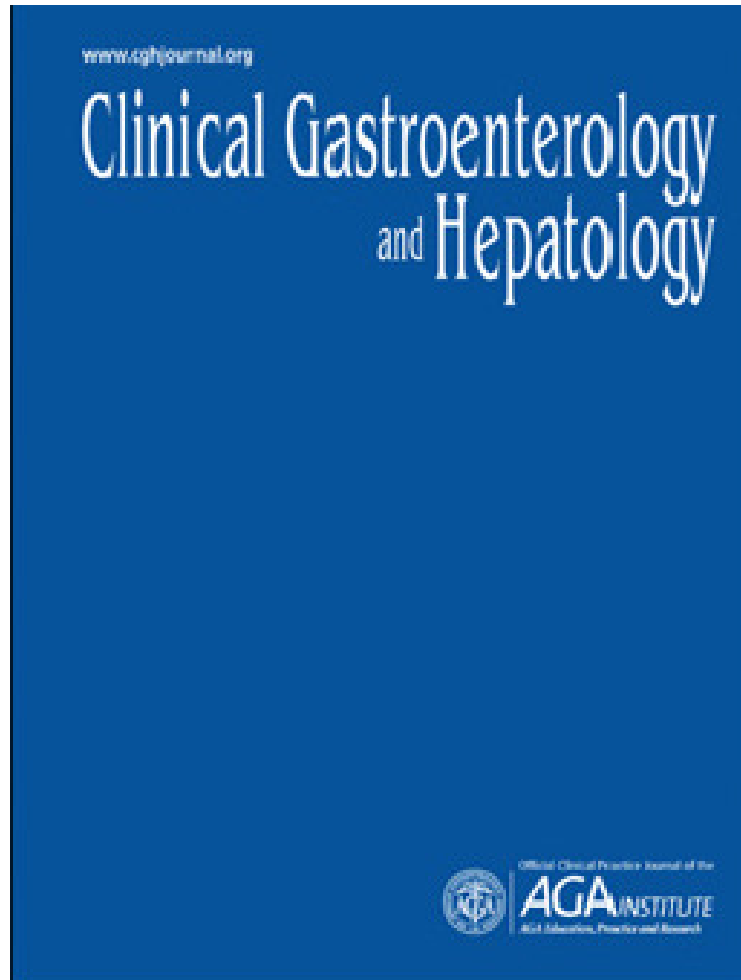
cirrose Child C ↔ coagulopatia

Dá para fazer ligadura elástica em pacientes com cirrose e coagulopatia?

Aumenta o risco de sangramento?

---

# Existem valores limites de parâmetros de coagulação para ligadura elástica de varizes?

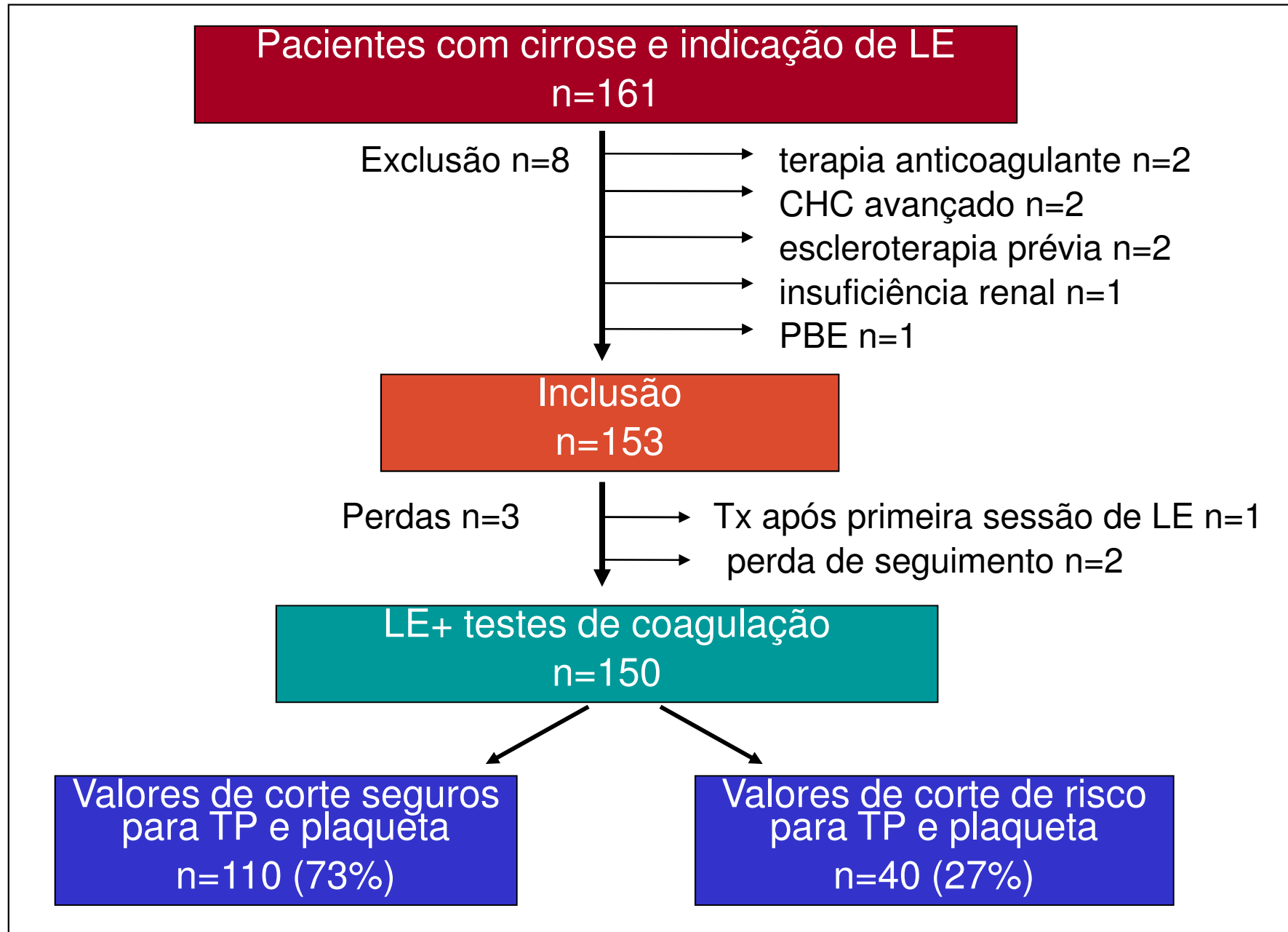


**Evandra Rocha, Alberto Farias. Clin Gastroenterol Hepatol 2009**

Tese de Doutorado FMUSP Dra Evandra Rocha.

Trabalho premiado Top 5 presentations. International Symposium on Coagulation Disorders in Liver Disease, Groningen, 2009

# Algoritmo de seleção de pacientes



## Pacientes e métodos

---

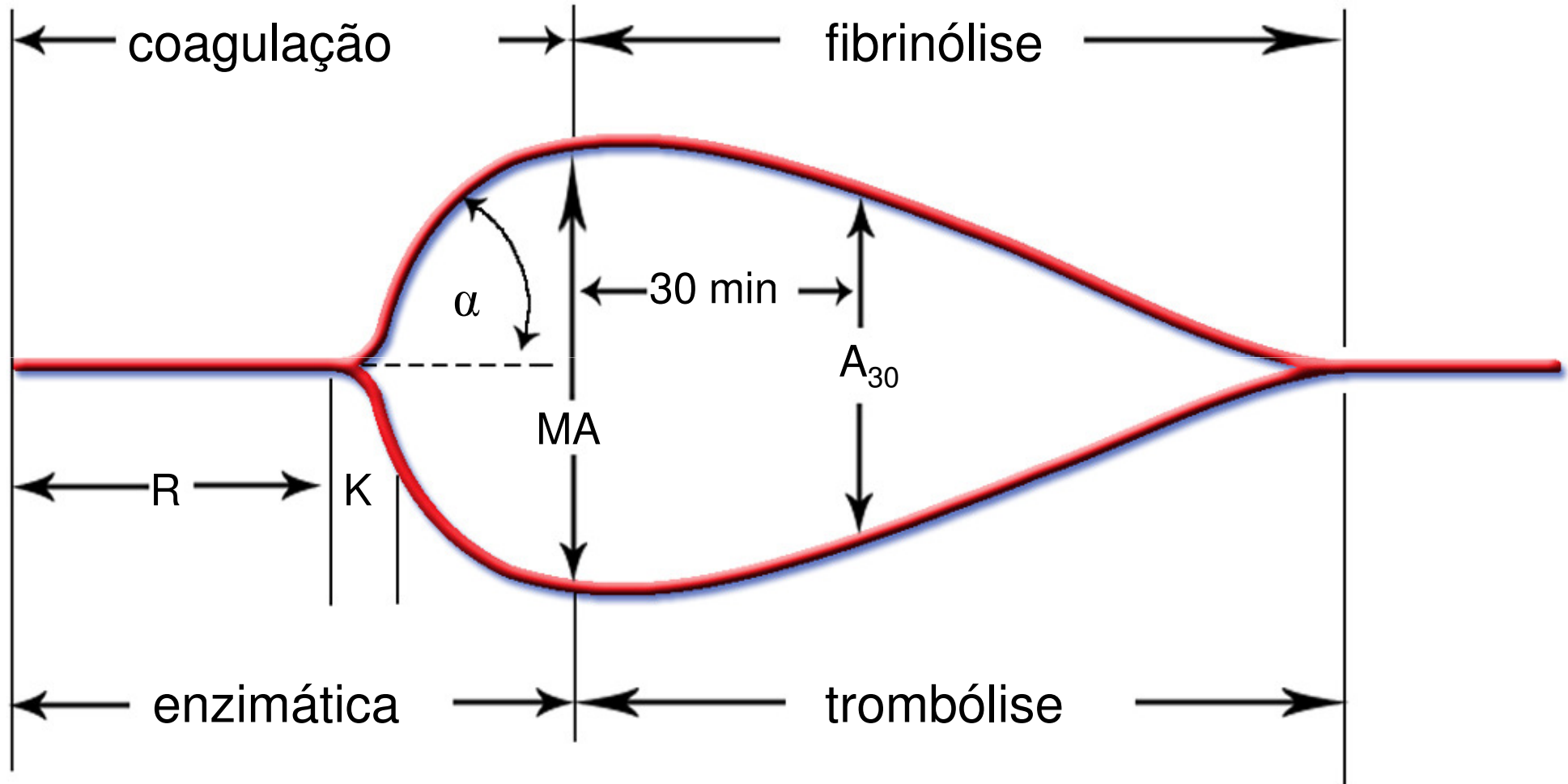
- Sessões de ligadura a cada 15 dias
- Colocação de até 6 anéis por sessão
- Prescrição de inibidor de bomba de prótons
- Diagnóstico do sangramento baseado em critérios clínicos e endoscópicos

## Pacientes e métodos

---

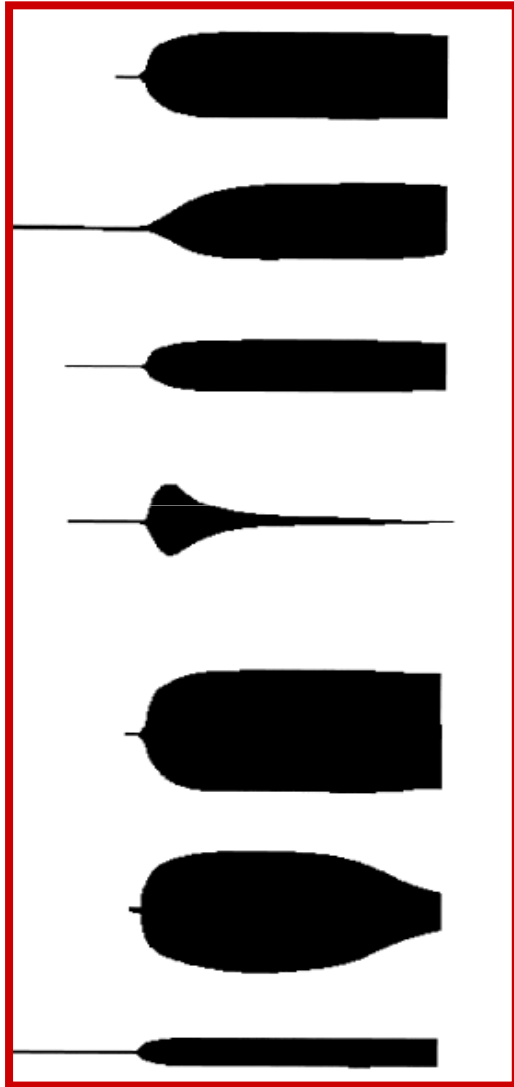
- Coleta de sangue no momento da ligadura
- Contagem de plaquetas, INR, TTPa (n=150)
- Fator V, fibrinogênio, fator de von Willebrand, proteína C, proteína S, dímero-D e tromboelastografia (n=92)

# Tromboelastografia



• Tromboelastografia dentro de 1h após a coleta do sangue

# Tromboelastografia - Padrões



Normal

Deficiência de fatores plasmáticos

Plaquetopenia

Hiperfibrinólise

Hipercoagulabilidade

CIVD inicial

CIVD tardia

## Sangramento de acordo com o tratamento e características das varizes

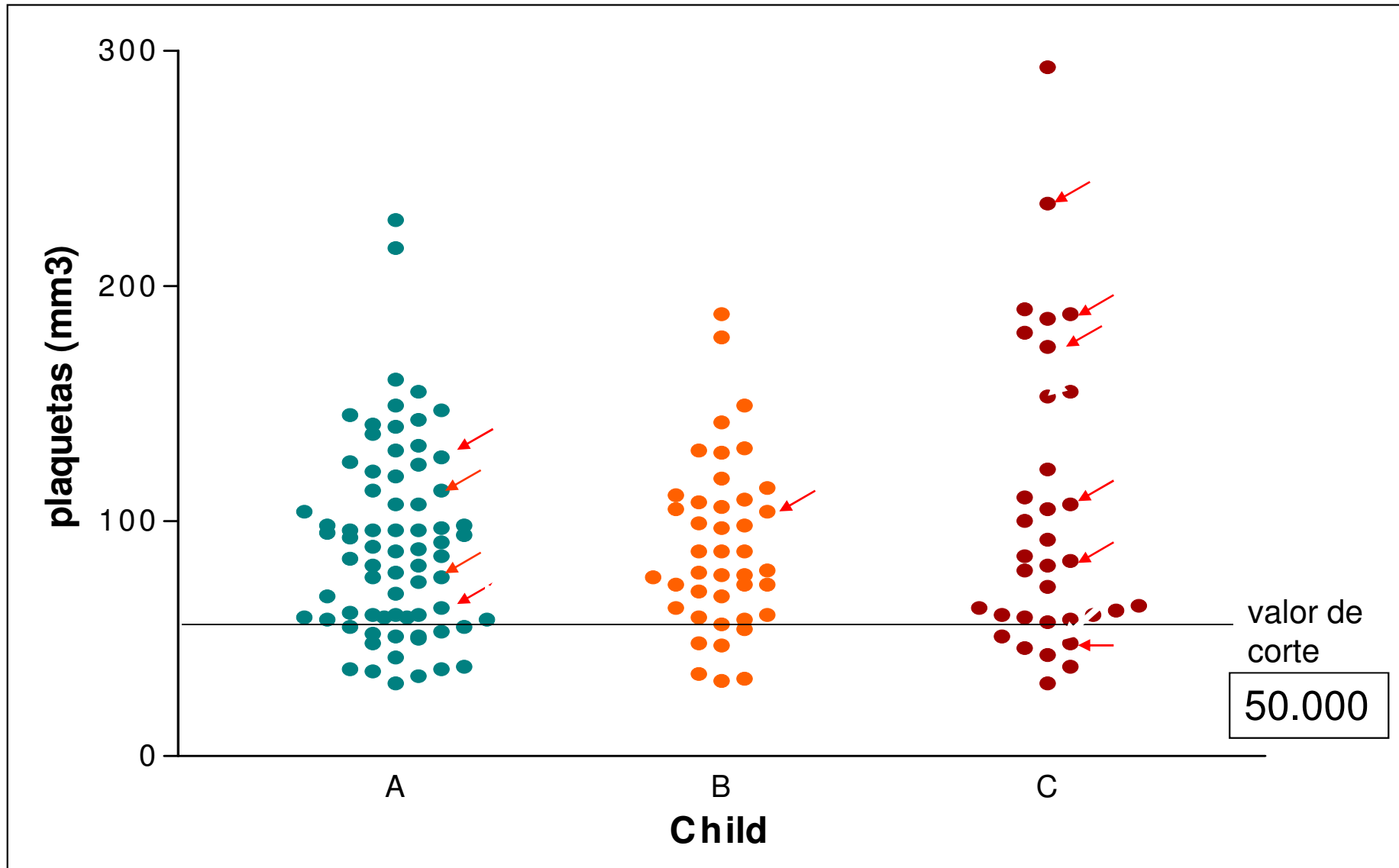
Parâmetro	com sangramento por úlcera após LE n=11	sem sangramento por úlcera após LE n= 139	p
Profilaxia secundária	8 (73%)	97 (70%)	1,0
Uso de beta-bloqueador	6 (54%)	102 (73%)	0,2926
Nº de bandas elásticas	4,9 ± 1,1	4,4 ± 1,0	0,1364
Presença de sinais vermelhos	10 (91%)	129 (93%)	0,5893
Varizes de grosso calibre	6 (55%)	85 (61%)	0,7525



## Sangramento *versus* INR

Parâmetro	com sangramento por úlcera após LE n=11	sem sangramento por úlcera após LE n= 139	p
INR			
>1,5	3 (27%)	25 (18%)	0,4310
≤1,5	8 (73%)	114 (82%)	
> 1,7	2 (18%)	11 (8%)	0,2439
≤ 1,7	9 (82%)	128 (92%)	

# Sangramento X plaquetas



## Sangramento *versus* contagem de plaquetas

Parâmetro	com sangramento por úlcera após LE n=11	sem sangramento por úlcera após LE n= 139	p
Plaquetas (mm <sup>3</sup> )			
< 50 x 10 <sup>3</sup>	1 (8%)	17 (12%)	1,000
≥ 50 x 10 <sup>3</sup>	10 (91%)	122 (88%)	



## Sangramento *versus* TTPa

Parâmetro	com sangramento por úlcera após LE n=11	sem sangramento por úlcera após LE n= 139	p
TTPa (p/c)			
≥1,2	4 (36%)	24 (17%)	0,1248
<1,2	7 (64%)	115 (83%)	

Testes convencionais de  
coagulação normais  
(valor de corte seguro)

n= 8/110  
(7,2%)



Bolsas de concentrado de  
hemácias

5,0 ± 1,0

Testes convencionais de  
coagulação anormais  
(valor de corte de risco)

n= 3/40  
(7,5%)



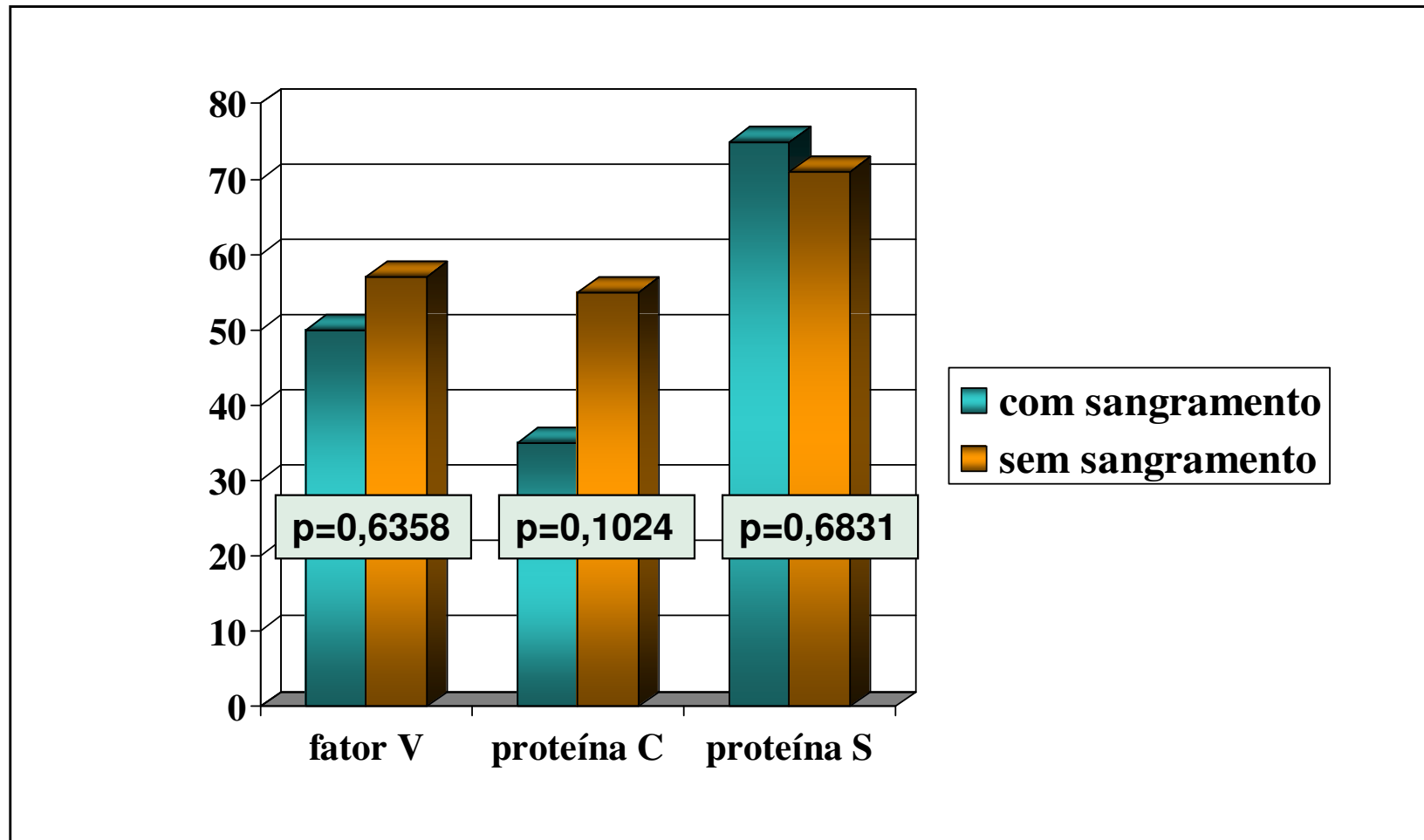
Bolsas de concentrado de  
hemácias

5,5 ± 0,7

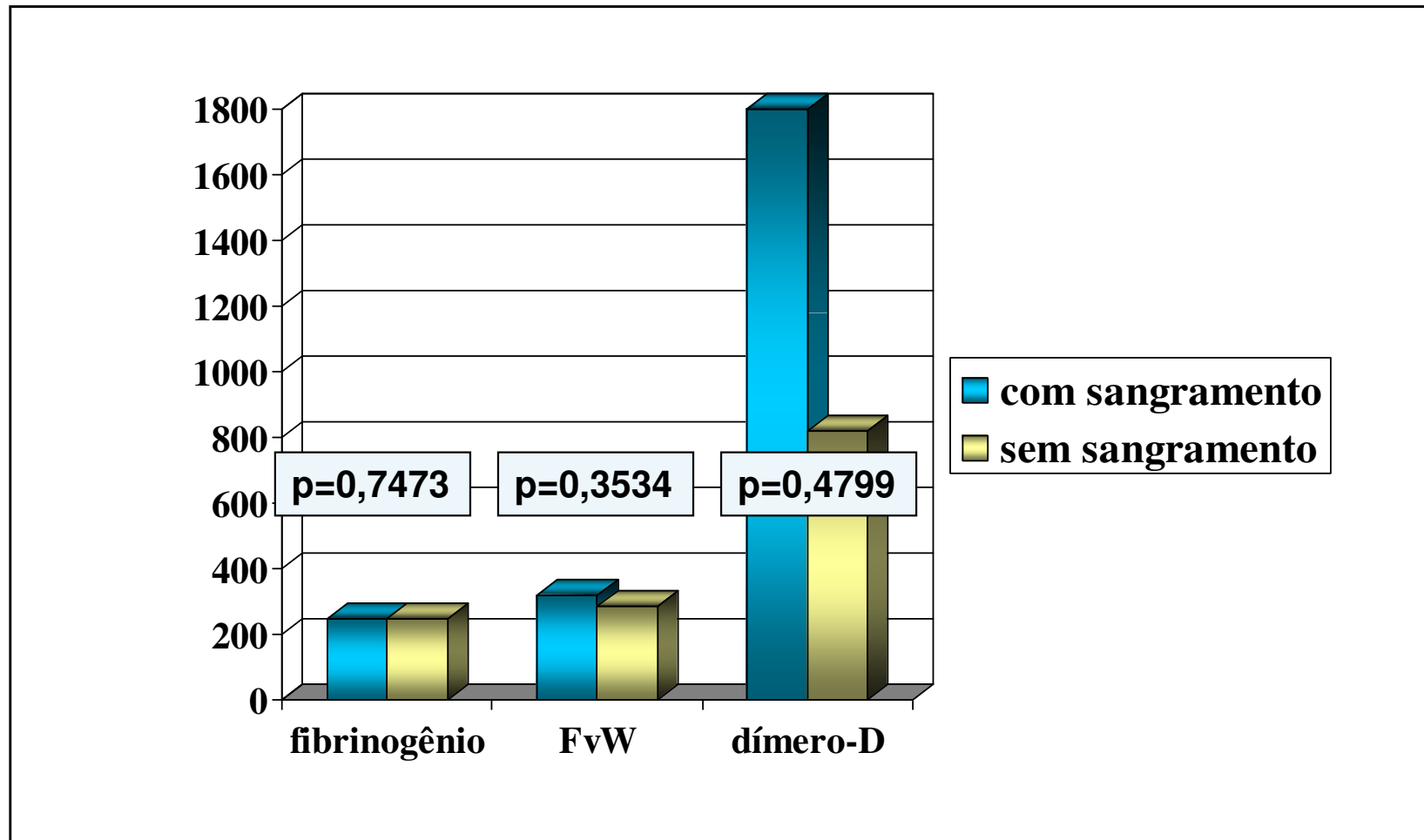
p= 1,0

p= 0,5908

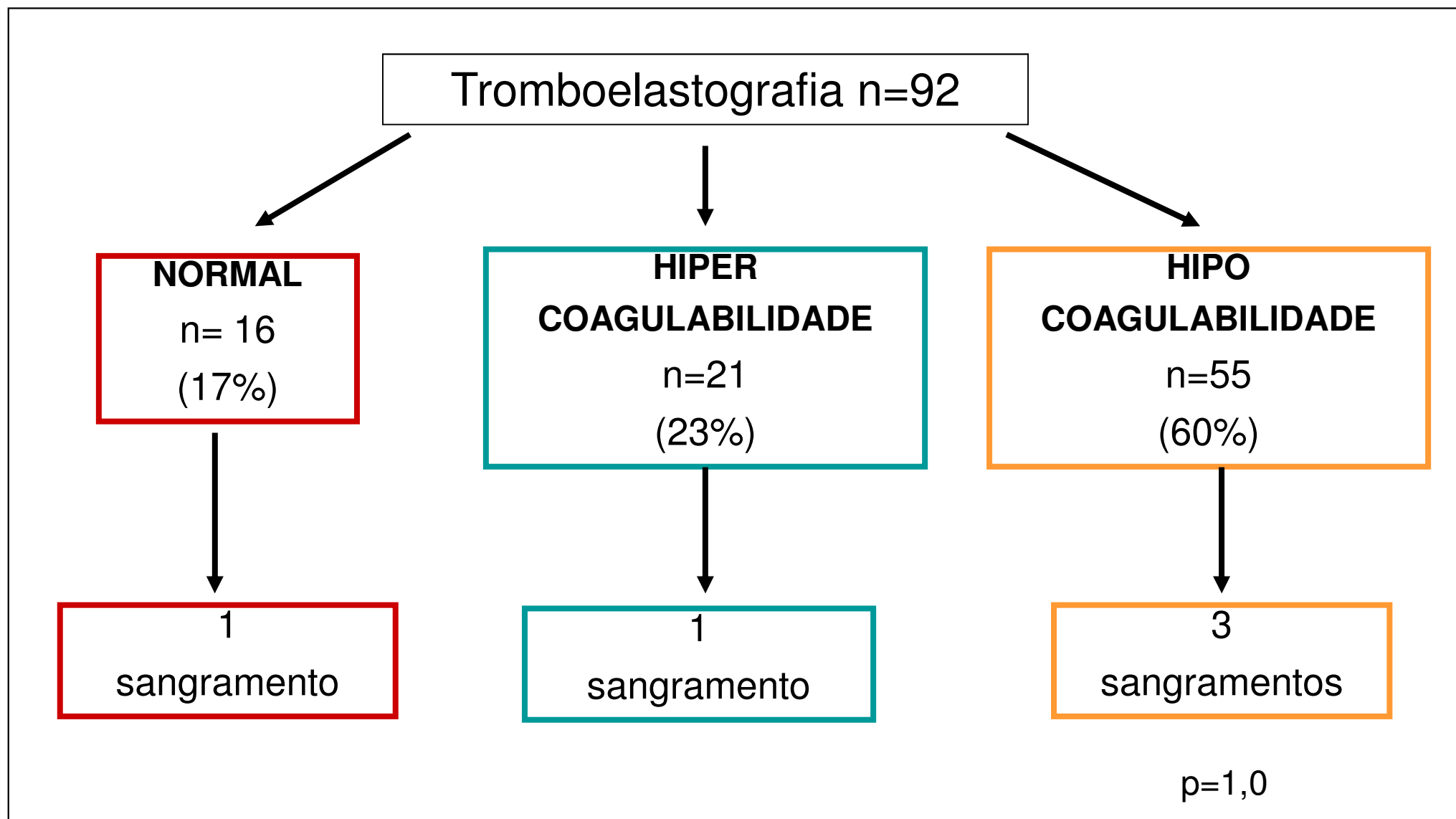
# Sangramento *versus* testes expandidos de coagulação



# Sangramento *versus* testes expandidos de coagulação



# Sangramento X Tromboelastografia



## Sangramento *versus* parâmetros da tromboelastografia

Parâmetro (valor normal)	com sangramento por úlcera após LE n=5	sem sangramento por úlcera após LE n= 87	p
R (6-8 min)	6,5 ± 2,1	6,5 ± 2,4	0,7500
K (4-7 min)	8,2 ± 6,8	8,4 ± 4,9	0,8007
Alpha (32-47 graus)	37,8 ± 21,8	34,5 ± 13,4	0,6094
MA (32-40 mm)	30,5 ± 9,9	28,2 ± 8,7	0,5737
G (2,5-3,0 dyn/cm <sup>2</sup> )	2,3 ± 1,1	2,0 ± 0,7	0,6013

## Sangramento de acordo com o grau de disfunção hepática

Parâmetro	com sangramento por úlcera após LE n=11	sem sangramento por úlcera após LE n= 139	p
Classificação Child-Pugh			
A/B	5 (45%)	111 (80%)	0,0174
C	6 (55%)	28 (20%)	
MELD [variação]	14,1 ± 5,9 [6 - 25]	11,7 ± 4,2 [6 - 25]	0,1823

- 
- ❖ Os testes convencionais e os expandidos de coagulação não foram capazes de prever o risco de sangramento nem aumentaram a sua gravidade quando o sangramento esteve presente

*Os resultados obtidos põem em discussão o uso comum de hemoderivados (plasma e plaquetas) antes de tratamento endoscópico eletivo de varizes. Estudos controlados são necessários.*

**DEBATE**

## Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? Yes

J. C. REVERTER

*Haemotherapy and Haemostasis Department, Hospital Clinic, University of Barcelona, Barcelona, Spain*

---

To cite this article: Reverter JC. Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? Yes. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 717–20.

**Boberg KM**

Thromb Haemost 1999

**Nidegger D**

J Hepatol 2003

**Patch D**

Gut 1999

**Lecleire S**

J Clin Gastroenterol 2005

**DEBATE**

## Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? No

P. M. MANNUCCI

*A. Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Center, IRCCS Maggiore Hospital, Mangiagalli and Regina Elena Foundation and University of Milan, Milan, Italy*

---

To cite this article: Mannucci PM. Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? No. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 721–3.

**Tripodi A**

Hepatology 2005

**Bongers TN**

*J Thromb Haemost* 2005

**Caldwell SH**

Hepatology 2006

**Lisman T**

*J Hepatol* 2002