



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Neurologia

Terapêutica antitrombótica do AVC cardioembólico na doença hepática crónica – caso clínico

Patrícia Alexandra Raimundo Pires

Julho de 2018



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Neurologia

Terapêutica antitrombótica do AVC cardioembólico na doença hepática crónica – caso clínico

Patrícia Alexandra Raimundo Pires

Orientada por:

Professor Doutor José Manuel Morão Cabral Ferro

Julho de 2018

Resumo

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é a principal causa de morte em Portugal. Cerca de 20% destes eventos advém de doença aterosclerótica cerebro-vascular, 25% são secundários a doença de artérias penetrantes, 30% são idiopáticos, 20% são secundários a embolismo cardiogénico e 5% resultam de situações mais raras como estados protrombóticos, dissecções, arterite, etc. A Fibrilhação auricular não-valvular (FANV) é a cardiopatia embólica mais frequente. A prevenção secundária da doença cerebrovascular depende do tipo (AVC isquémico, hemorragia intracerebral, hemorragia subaracnoideia ou trombose do seio venoso cerebral) e da sua causa (cardioembolismo, aterosclerose das grandes artérias, doença de pequenos vasos, etc). Já a etiologia cardioembólica requer tratamento antitrombótico que, não é completamente seguro nos doentes cirróticos com FA (Fibrilhação Auricular), pela fragilidade da hemostasia e pela paucidade da evidência clínica nesta população de doentes. Na doença hepática, a incidência de eventos cerebrovasculares é maior do que a daqueles sem a doença. Na ausência de varizes esofágicas, as opções terapêuticas disponíveis actualmente para a prevenção secundária do AVC passam pela administração de aspirina. A experiência é limitada quanto ao uso dos novos anticoagulantes orais (NOAC's). O resultado não é muito alterado pelos antagonistas da vitamina K (AVK's), pois têm apenas um benefício marginal no prognóstico geral dos doentes com FA e cirrose. Assim, a terapêutica antitrombótica nesta população de doentes é feita, por enquanto, de forma individualizada.

Palavras-chave: AVC, FA, cirrose, antitrombóticos.

O Trabalho Final exprime a opinião da autora e não da FML.

Abstract

Stroke is the main cause of death in Portugal. About 20% of these events arise from atherosclerotic cerebral disease, 25% are secondary to penetrant arteries disease, 30% are idiopathic, 20% are secondary to cardiogenic embolism and 5% result from more rare situations as prothrombotic states, dissections, arteritis, etc. Non-valvular atrial fibrillation (NVAf) is the most frequent embolic cardiopathy. Secondary prevention of cerebrovascular disease depends on the type (ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, subarachnoid hemorrhage or cerebral venous sinus thrombosis) and the cause (cardioembolism, great arteries atherosclerosis, small vessel disease, etc). The cardioembolic etiology requires antithrombotic treatment which isn't completely safe in cirrhotic patients with AF (Atrial Fibrillation), due to hemostasis`frailty and the paucity of clinical evidence in this population of patients. In liver disease, the incidence of cerebrovascular events is superior than in the ones without the disease. In the absence of esophageal varices, therapeutic options available nowadays for the secondary prevention of stroke involve the administration of aspirin. Experience is limited about the use of the new oral anticoagulants (NOAC's). The outcome does not change much by vitamin K antagonists (VKA's), since they only have a marginal benefit in the general prognosis of AF patients with cirrhosis. Therefore, antithrombotic therapeutic in this population of patients is done, meanwhile, in a customized way.

Keywords: stroke, AF, cirrhosis, antithrombotics

This project expresses the author's opinion not FML's.

Abreviaturas

AVC – Acidente Vascular Cerebral

FANV - Fibrilhação Auricular Não-Valvular (= NVAf - Non-valvular atrial fibrillation)

FA – Fibrilhação Auricular

NOAC's – new oral anticoagulants (= novos anticoagulantes orais)

AVK's - antagonistas da vitamina K (= VKA's - vitamin K antagonists)

DHC - doença hepática crónica

HTA - Hipertensão Arterial

INR - International Normalized Ratio

aPTT - activated partial thromboplastin

VHC - virus da Hepatite C

VHB - virus da Hepatite B

GASA - Gradiente albumina sérica e albumina do líquido ascítico

TAC – Tomografia Axial Computorizada

GCS - Glasgow Coma Score

Escherichia Coli - E. Coli

FVII – Factor VII (F - Factor de coagulação)

TFPI - Tissue Factor Pathway Inhibitor

FT- Factor Tecidual

C4bBP - proteína ligante C4b (= C4b-binding protein)

FvW - Factor von Willebrand

ADAMTS13 - a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13

PAI-1 - inibidor do activador de plasminogénio (= plasminogen activator inhibitor-1)

TAFI - Thrombin-Activable Fibrinolysis Inhibitor

AT III – antitrombina III

tPA - tissue plasminogen activator

HIC - Hemorragia intracerebral

GI – gastro-intestinal

HBPM – Heparina de Baixo Peso Molecular

TIH - Trombocitopenia Induzida pela Heparina

RCM - Resumo das Características do Medicamento

AIT – Acidente Isquémico Transitório

CYP 3A4 - citocromo P450 3A4

Índice

Introdução	1
Caso clínico.....	1
1º Internamento	1
2º Internamento	3
Breve discussão	4
Questão clínica: como prevenir a recorrência de AVC no doente com DHC e FANV?.....	6
Hemostasia e trombose na DHC	6
Risco de AVC de qualquer tipo na DHC	12
Estratificação de risco na FA	15
Recomendações gerais de terapêutica antitrombótica na FA	16
Risco de recorrência no doente do caso clínico em questão	16
Risco hemorrágico no doente do caso clínico em questão	17
Opções terapêuticas no doente do caso clínico em questão	17
Aspirina ou outro agente antiagregante	17
Antiagregação dupla	18
Heparina de baixo peso molecular (HBPM)	19
Varfarina	20
Monitorização do INR.....	20
NOAC's	22
Oclusão percutânea do apêndice auricular	24
Conclusão	25
Agradecimentos.....	27
Bibliografia	28
Tabelas	40

Introdução

Este tema é extremamente relevante, uma vez que a doença hepática crónica (DHC) associa-se ao aumento do risco de doença cardiovascular. [1] A prevalência crescente da DHC em alguns países, [2] [3] e a hemostasia complexa desta população especial de doentes tornam os avanços incrementais na investigação médica cada vez mais necessários para um tratamento antitrombótico adequado.

Caso clínico

Homem de 86 anos, caucasiano, casado, reformado (ex-engenheiro naval), acamado desde 2014 por fraqueza muscular e cansaço progressivos, com história pessoal de HTA (Hipertensão Arterial), FA crónica, cirrose hepática de etiologia provavelmente alcoólica; fractura do punho esquerdo em 2012 e AVC isquémico do hemisfério direito em 1995. Medicado habitualmente com: furosemida (Lasix), salmeterol + propionato de fluticasona (Brisomax), salbutamol (Ventilan). Alergias desconhecidas.

1º Internamento

Aproximadamente 2 meses antes do internamento, apresentou um quadro de agravamento do estado geral, com anorexia e hipotensão, tendo-se suspenso a terapêutica anti-hipertensiva com telmisartan/hidroclorotiazida. Um mês antes do internamento iniciou edema generalizado de agravamento progressivo, e obstipação com tosse e dispneia ocasionais, sem outra sintomatologia associada. Foi assim internado de 23/09/2015 a 29/09/2015 na Medicina IIA do Hospital de Santa Maria, por anasarca. No exame objectivo da admissão, estava vígil, colaborante e orientado; apirético, com perfil tensional de 104/59 mmHg e frequência cardíaca de 130 bpm. A pele e as mucosas estavam coradas, desidratadas e discretamente ictéricas. O doente tinha anasarca com edema periférico marcado de predomínio nos membros inferiores e parede abdominal, sem ingurgitamento venoso jugular a 45°. Auscultatoriamente, os sons cardíacos eram arrítmicos, o murmúrio vesicular estava diminuído no 1/3 inferior de ambos os hemitóraces, onde se auscultavam fervores inspiratórios. Os pulsos periféricos eram amplos e simétricos, não tendo havido sinais de hipoperfusão cutânea. No exame neurológico, apresentava parésia facial esquerda de tipo central, parésia do membro superior esquerdo (força muscular de grau 3) e plegia do membro inferior esquerdo. Laboratorialmente, apresentava uma anemia ligeira (hemoglobina de 12,6 g/L), contagem normal de leucócitos e plaquetas (leucócitos: 5540/microL; plaquetas:

161000/microL), proteína C reactiva de 1,4 mg/dL, INR (International Normalized Ratio) prolongado (1,79) e aPTT (activated partial thromboplastin) normal de 36/29, função renal normal (creatinina de 1,0 mg/dL), elevação da aspartato transaminase (59 U/L) e uma hipoalbuminémia (albumina de 1,4 mg/dL). No electrocardiograma apresentava ritmo de FA com frequência cardíaca de 130 bpm e um bloqueio de ramo direito. O ecocardiograma revelou, como esperado, uma dilatação auricular e também detectou líquido livre intraperitoneal em grande quantidade.

Colocou-se a hipótese diagnóstica de DHC descompensada (Child-Pugh C), atendendo ao vírus da Hepatite C (VHC) negativo, vírus da Hepatite B (VHB) negativo apesar de contacto prévio no passado e, à ascite sem critérios de peritonite bacteriana espontânea, com GASA (Gradiente albumina sérica e albumina do líquido ascítico) compatível com hipertensão portal. Por outro lado, foi detectado um nódulo hepático (Carcinoma Hepatocelular?) por ecografia abdominal e tomografia axial computadorizada (TAC) abdominal, durante o internamento, mas que dado o estado geral do doente e suas comorbilidades não se progrediu com a investigação. Para além disso, o doente tinha uma infecção do trato urinário a *Proteus vulgaris* e *Pseudomonas aeruginosa* sensíveis a ciprofloxacina, pelo que cumpriu 7 dias de antibioticoterapia. A FA permanente foi tratada intra-hospitalarmente com bisoprolol e, posteriormente, com amiodarona. O doente manteve-se sem fotor hepático, flapping, sinais de discrasia hemorrágica ou encefalopatia porto-sistémica. Para investigação etiológica o doente foi transferido para o serviço de Hepatologia, permanecendo lá internado de 29/09/2015 a 07/10/2015. Manteve-se sempre consciente e orientado no espaço, limitado na mobilização, mas colaborante de acordo com as suas possibilidades. Nunca deambulou e teve alguns períodos de «confusão mental» (segundo os registos de enfermagem). Manteve-se sem flapping e permaneceu sempre apirético e hemodinamicamente estável. Na urocultura de controlo realizada a 1/10 houve um novo isolamento de *Escherichia Coli* (*E. Coli*) sensível a nitrofurantoína. As análises de 4/10 revelaram uma trombocitopenia de 92 000/mm³ e uma anemia com hemoglobina a 9,4 g/dL. Por dispneia a pequenos e médios esforços fez oxigenoterapia por óculos nasais a 2L/min., tendo suspenso a 06/10. A terapêutica à data de alta consistiu em: medicação de ambulatório; nitrofurantoína 100 mg, 2x/dia, durante 7 dias; furosemida 40 mg, 2x/dia; espironolactona 100 mg, 1x/dia; lactulose (saqueta de 15 mL), 2x/dia; amiodarona 200 mg, 1x/dia.

2º Internamento

No dia 11/10/2015 dá novamente entrada no Serviço de Urgência do Hospital de Santa Maria, no contexto de hemorragia digestiva alta/hematemese e hipotensão/choque hipovolémico. Na admissão apresentava-se muito hipotenso (PA de 60/30 mmHg), taquicárdico (frequência cardíaca de 120 bpm), com sinais de má perfusão periférica, mas apirético. Tinha uma farfalheira audível e, auscultatoriamente, apresentava roncosp bilaterais, iniciando oxigenoterapia sob 2L/min. por máscara de Venturi com FiO₂ de 30%. Colocou-se uma sonda nasogástrica, com saída de sangue vermelho vivo e iniciou-se octeótrido. Após ressuscitação volêmica eficaz com 1000 cc, ficou hemodinamicamente estável. Foi internado no serviço de Gastrenterologia a 11/10, tendo ocorrido afundamento do estado de consciência com prostração, afasia e ausência de reactividade a estímulos (GCS - Glasgow Coma Score - de 8). Iniciou pantoprazol e somatostatina, tendo sido instituída antibioticoterapia empírica com piperacilina+tazobactam, por suspeita de sépsis de ponto de partida urinário a E. Coli multirresistente como motivo da descompensação da patologia de base. Durante o internamento manteve-se em estado comatoso reagindo apenas a estímulos dolorosos. A 12/10, pelas 11h00m, teve febre de 37,8°C e manifestou mioclonias da face e dos membros superiores que cederam com paracetamol e com o diazepam, respectivamente. Por volta das 14h00m, teve novo episódio de mioclonias e piroxia de 38,3°C, administrando-se diazepam e metamizol, com melhoria clínica. A Neurologia foi chamada de urgência, que ao exame neurológico observou: ausência de resposta verbal, resposta motora à dor (sem resposta à estimulação dolorosa em todos os membros e sem mobilização espontânea) ou abertura ocular; ausência de limitação dos movimentos oculares nos reflexos oculocefálicos mas com períodos de desconjugação e outros períodos de roving ocular; pupilas isocóricas e isorreactivas; reflexo córneo presente bilateralmente; gag diminuído; reflexo cutâneo-plantar em extensão à direita e em flexão à esquerda; reflexos osteotendinosos ++/+++; hipertonia dos 4 membros; sem sinais meníngeos e sem mioclonias visíveis. Considerou-se assim a hipótese de encefalopatia mista/crises parciais, tendo sido sugerido o início de terapêutica anticonvulsivante com levetiracetam, que o doente cumpriu. Realizou-se também TAC crânio-encefálica urgente pelas 14h45m do mesmo dia, que excluiu lesões agudas. Durante a tarde e a noite, manteve GCS de 3. O doente veio a falecer às 9h do dia seguinte, a 13/10/2015. Em período post-mortem houve isolamento de E. Coli

multirresistente sensível a piperacilina+tazobactam na urocultura colhida a 13/10. As hemoculturas foram negativas.

Breve discussão

O exame neurológico realizado no primeiro internamento não suscita suspeitas de alterações neurológicas de novo. A parésia facial esquerda de tipo central, parésia do membro superior esquerdo (força muscular de grau 3) e plegia do membro inferior esquerdo, são compatíveis com lesões sequelares do AVC isquémico prévio.

O doente manteve-se consciente e orientado no espaço, limitado na mobilização, mas colaborante de acordo com as suas possibilidades, sem feto hepático, flapping, ou sinais de discrasia hemorrágica. Nos registos de enfermagem estão descritos alguns períodos de «confusão mental» o que, no contexto da DHC de base, poderia apontar para o início do desenvolvimento de um quadro de encefalopatia hepática.

A encefalopatia hepática divide-se nos tipos A, B e C, em que o tipo A está associado a insuficiência hepática aguda, o tipo B resulta de um shunt porto-sistémico sem doença hepática intrínseca associada e, o tipo C que ocorre em doentes com cirrose e hipertensão portal ou shunt porto-sistémico. Para além disso, pode classificar-se ainda em episódica, persistente e subclínica. A episódica (forma mais comum) apresenta-se por curtos períodos de alteração da consciência, normalizando geralmente com o tratamento e, precipitando-se por aumento de cargas nitrogenadas (hemorragia gastrointestinal, obstipação, transfusões, insuficiência renal), infecção, cirurgia, carcinoma hepatocelular e distúrbios metabólicos (anemia, desidratação/hipovolémia, hipocaliémia, hiponatremia, hipoglicémia, alcalose metabólica). Na forma persistente, apesar das flutuações do estado de consciência, os pacientes não regressam à normalidade. A subclínica refere-se a cirróticos sem alterações clinicamente evidentes, mas que em estudos neuropsicológicos são encontrados défices cognitivos.

O doente apresentou três alterações laboratoriais (elevação da aspartato aminotransferase, prolongamento do INR e hipoalbuminémia) e três possíveis factores precipitantes (anemia, nódulo hepático e infecção urinária), mas manteve-se sempre sem flapping apesar das aparentes flutuações de consciência. Assim, atendendo à subjectividade da classificação de West-Haven baseada em critérios semi-quantitativos, o doente poderá ter transitado entre os graus 0 e 1 de encefalopatia.

No segundo internamento houve um afundamento significativo do estado de consciência com prostração, afasia e ausência de reactividade a estímulos não-dolorosos (GCS - Glasgow Coma Score - de 8). O doente manifestou, a dada altura, mioclonias da face e dos membros superiores e febre (38,3°C) que cederam com o diazepam e o paracetamol, respectivamente. A clínica e os achados do exame neurológico (ausência de resposta verbal; resposta motora à dor, sem abertura ocular; períodos de desconjugação e roving ocular; gag diminuído; reflexo cutâneo-plantar em extensão à direita e em flexão à esquerda; hipertonía dos 4 membros) apontaram para a hipótese diagnóstica de encefalopatia mista/crises parciais, tendo-se iniciado terapêutica anticonvulsivante com levetiracetam, e realizado uma tomografia computadorizada crânio-encefálica urgente que excluiu lesões agudas. Posteriormente, até ao óbito, manteve GCS de 3.

Não foi feita uma endoscopia alta, nem há registos de resultados anteriores, apesar do GASA (> 1,1) ser congruente com a existência de hipertensão portal que, levando à formação de varizes, explica o aparecimento das hemateses que motivaram o internamento. Neste contexto, o quadro parece ser compatível com uma encefalopatia por descompensação da DHC de base (grau 4 na classificação West-Haven).

Neste caso, o principal diagnóstico diferencial de encefalopatia hepática é o AVC, atendendo aos antecedentes pessoais de AVC isquémico e FA crónica. Objectivaram-se três sinais positivos de AVC (sinal de Babinsky à direita, hipertonía dos membros/espasticidade, mioclonias), se bem que a espasticidade não é típica do AVC agudo, mas sim a hipotonía. Também a febre pode ser um sinal de AVC agudo, ocorrendo habitualmente nos primeiros dois dias após a lesão. Por outro lado, a tomografia excluiu lesões agudas, mas é de salientar que os enfartes pequenos só podem ser excluídos por ressonância magnética.

Deverá considerar-se ainda a hipótese de estado de mal epiléptico não-convulsivo, atendendo à alteração cognitivo-comportamental do doente e aos sinais motores minor, sem retorno ao estado de base. A actividade epiléptica contínua no electroencefalograma esclareceria a legitimidade deste diagnóstico, mas o doente faleceu antes de realizar este exame.

O GCS de 3 não invalida por si só esta hipótese, tendo em conta que podem ocorrer estados epilépticos não-convulsivos no coma.

Os doentes cirróticos estão predispostos a desenvolver epilepsia focal ou generalizada, quer pelo alcoolismo quer por lesões estruturais (hematomas parenquimatosos ou subdurais).

Pelas alterações descritas (clínicas e laboratoriais), história pessoal e deterioração do quadro, coloca-se a questão sobre se o doente teria tido algum benefício em iniciar terapêutica preventiva de AVC no primeiro internamento.

Questão clínica: como prevenir a recorrência de AVC no doente com DHC e FANV?

Hemostasia e trombose na DHC

O papel protector do consumo alcoólico ainda não está completamente estabelecido, apesar de alguns estudos parecerem demonstrar um efeito cardioprotector potencial até um máximo de 19 g de álcool por dia, num padrão de consumo não-episódico (isto é, de uma única vez). [4] O fígado tem um papel de tal forma essencial na regulação da hemostasia que a lesão do tecido hepático conduz, por exemplo, a alterações que dificultam o reconhecimento de alguns factores protrombóticos. [5]

A coagulação ocorre segundo um processo dividido em 4 fases: 1- iniciação e formação do rolhão plaquetário; 2- propagação; 3- terminação por mecanismos antitrombóticos; 4- remoção do coágulo por fibrinólise. [6] Normalmente, consiste num processo regulado e integrado, a nível celular e humoral, que depende de dois mecanismos complementares. O primeiro é composto pelos factores pró-coagulantes, sendo iniciado pelo factor tecidual quando este receptor celular forma um complexo com o Factor VII (FVII) plasmático, no local da lesão. [7] Isto despoleta uma série de reacções mediadas por fosfolípidos negativamente carregados nas membranas das plaquetas activadas, conduzindo à formação de trombina e à transformação do fibrinogénio em fibrina. [8] O segundo mecanismo, iniciado pela trombina, é constituído pelos factores anticoagulantes. Quando a trombina forma um complexo com o seu receptor endotelial, a trombomodulina, ocorre a activação da proteína plasmática C. [9] A proteína C activada é um anti-coagulante natural que, combinado com o seu co-fator plasmático (a proteína S – glicoproteína dependente da vitamina K), diminui a formação de trombina, através da inibição das formas activadas dos FVIII e FV.

Para além disso, o mecanismo anticoagulante também depende da antitrombina plasmática que, quando complexada com o sulfato de heparano, inibe a trombina quer

directa, quer indirectamente através da inactivação das formas activadas de FXI, FX e FIX. [10] A formação de trombina também diminui, por intermédio do inibidor da via do factor tecidual (Tissue Factor Pathway Inhibitor - TFPI) que inibe o complexo FT (factor tecidual)-FVII através do domínio K1, e o FXa através do domínio K2. [11] A via intrínseca iniciada pelo FXII e a via extrínseca iniciada pelo FT/FVIIa convergem na via comum ao nível do complexo FXa/FVa (protrombinase). [12] O fígado sintetiza todos os factores de coagulação, excepto o FVIII que é sintetizado por células estreladas hepáticas (a activação das células estreladas pela trombina pode contribuir para a progressão de doença) e pelo endotélio. [13] [14] Desta forma, à medida que a falência hepática ocorre, os factores de coagulação diminuem, com a excepção do FVIII que aumenta. [15] [11] Durante muito tempo, pensou-se somente num dos pratos da balança, em que a síntese diminuída de factores de coagulação era responsável pelas alterações laboratoriais da activação global da coagulação (TP e aPTT) [16] e, pela eventual ocorrência de hemorragia. No entanto, os doentes cirróticos também podem desenvolver trombozes, apesar dos tempos de coagulação plasmáticos estarem prolongados, em comparação com indivíduos saudáveis. [17] In vitro, o plasma de doentes cirróticos é mais resistente à trombomodulina (activador fisiológico da proteína C anticoagulante), pelo que esta é menos eficaz na activação da proteína C, comparativamente aos indivíduos saudáveis. Esta resistência poderia ser explicada por um desequilíbrio a favor do mecanismo pró-coagulante, devido ao excesso de FVIII ou ao défice de proteína C. [17] Como supracitado, a proteína S actua como co-factor da proteína C activa, circulando sob três formas: activa, livre e complexo inactivo com a proteína ligante C4b (C4bBP- C4b-binding protein). [18] A utilidade do complexo proteína S-C4bBP na via do complemento permanece desconhecida, mas sabe-se que ao ligar-se a C4bBP, a proteína S perde a sua capacidade de função como co-factor para a actividade anticoagulante da proteína C activada. [19] Na doença hepática, o antigénio da proteína S livre está moderadamente reduzido e a própria proteína S livre tem uma baixa actividade. Celularmente, a proteína S é sintetizada no fígado e endotélio, sendo armazenada nos grânulos plaquetários-alfa, a partir dos quais é libertada, na sua forma funcional, durante a activação das plaquetas. [20] Todavia, deve atender-se ao facto de que a proteína S não é sintetizada apenas pelos hepatócitos, mas também por células endoteliais, megacariócitos e células de Leydig, embora a contribuição de cada local extra-hepático seja desconhecida. [21]

O endotélio é essencial na defesa contra a formação de trombos, pois contém substâncias que inibem a activação plaquetária, tais como: o óxido nítrico, prostaciclina I₂, prostaglandina D₂ e a ectoadenosina difosfatase endotelial/CD39. [22] Os níveis plasmáticos de glicosaminoglicanos estão elevados na cirrose, podendo ser um sinal da destruição do glicocálice endotelial (este actua normalmente como tromboprotector, impedindo a adesão e agregação plaquetárias). Com a disrupção do endotélio, o colagénio inicia a adesão e activação plaquetárias. Entretanto, o factor tecidual despoleta a formação de trombina que, por sua vez, tem duplo efeito: converte o fibrinogénio em fibrina, e activa as plaquetas. À etapa da adesão plaquetária inicial segue-se a activação que decorre em vários momentos: 1- libertação de grânulos pelas plaquetas que recrutam e activam mais plaquetas; 2- rearranjo do citoesqueleto, devido à alteração da forma (formação de pseudópodes e retracção do trombo); 3- mobilização do ácido araquidónico, que amplifica a sinalização intracelular; 4- expressão de glicoproteína IIb/IIIa na superfície plaquetária para a agregação mediada pelos receptores, pelo fibrinogénio e pela exposição dos fosfolípidos pró-coagulantes que facilitam a coagulação. [23]

Habitualmente, os doentes cirróticos apresentam quer defeitos plaquetários quantitativos, quer qualitativos. [24] Um contra-senso à hipótese das plaquetas terem um papel central na hemostasia dos cirróticos está no facto dos agentes antiplaquetários e dos AVK's não alterarem o risco aumentado de embolismo cerebrovascular/periférico nos doentes com FA e doença hepática avançada, independentemente do score CHA₂DS₂-VASc [25], o que parece indicar que as plaquetas e os factores de coagulação dependentes da vitamina K não têm um papel exclusivo no estado hipercoagulável desta população de doentes e que outros factores deverão estar por trás da mudança hemostática, tais como a diminuição da síntese de factores fibrinolíticos, alteração da degradação de factores trombóticos ou secreção inapropriada de mediadores pró-trombóticos por neoplasmas hepáticos (cl clinicamente semelhante à síndrome de Trousseau, que só responde à heparina, e não à varfarina e agentes antiplaquetários). [25] A trombocitopenia cirrótica e disfunção plaquetária parecem ser multifactoriais, podendo incluir uma fibrinólise aberrante. A cirrose (perda de massa hepática funcional) resulta na diminuição dos níveis de trombopoietina, havendo redução da produção de plaquetas. [23] A trombocitopenia moderada (50–75 x 10⁹/L) observa-se em aproximadamente 13% dos doentes cirróticos e a grave (inferior a 50 x 10⁹/L) em

apenas 1% dos doentes. [26] Desta forma, o mecanismo da trombocitopenia da cirrose ainda não é completamente conhecido. Pensa-se que resulta do desequilíbrio entre a produção e a sobrevivência das plaquetas. Como causas de diminuição da produção de plaquetas inclui-se a supressão da medula óssea (exº VHC, interferão, álcool) e a alteração do metabolismo da trombopoietina (a expressão mRNA de trombopoietina está diminuída na doença hepática avançada). Já a diminuição da sobrevivência plaquetária pode resultar de hiperesplenismo (sequestração esplénica), disrupção da barreira intestinal (que leva à endotoxemia com activação imune sistémica), da ligação de anticorpos IgG às plaquetas (exº VHC) ou do seu consumo (coagulação intravascular disseminada). A trombocitopenia com diminuição do número de plaquetas funcionais parece ter maior impacto na coagulação, limitando a formação de trombina. Na cirrose, apesar do prolongamento do tempo de protrombina, a formação de trombina mantém-se devido à deficiência de proteína C. [17] Assim, o plasma dos cirróticos está hipercoagulável até que ocorra trombocitopenia grave. Contudo, uma contagem plaquetária baixa não é um factor de risco em definitivo [23], dado que estudos *in vitro* feitos em plasma rico em plaquetas de doentes cirróticos, demonstraram que a formação de trombina é normal se a contagem plaquetária for de, pelo menos, 60 000. [27] Por outro lado, os defeitos qualitativos das plaquetas na cirrose são dinâmicos, reflectindo o estado geral do doente. Parece haver uma fraca correlação entre a contagem plaquetária e o tempo de hemorragia, já que o defeito das plaquetas é parcialmente compensado pelo aumento da proteína adesiva FvW (factor von Willebrand). [28]

A activação por sinalização plaquetária transmembranar está afectada, visto que as moléculas de sinalização prótrombótica – factor plaquetário 4, beta-tromboglobulina e serotonina - estão diminuídas. As plaquetas cirróticas secretam muito ATP que, por sua vez, antagoniza a activação do P2Y12, levando à diminuição de cálcio ionizado intraplaquetário. [29] Há também a acumulação intraplaquetária de mensageiros inibitórios que limitam a actividade da fosfolipase, conduzindo à diminuição de fosfato de inositol e cálcio. [30] Como resultado destas alterações, as plaquetas produzem menos tromboxano e serotonina, ocorrendo uma agregação defeituosa. [31] É curioso que os defeitos qualitativos das plaquetas acompanhem progressivamente cada classe de Child e que possam reflectir o aumento da concentração de endotoxina, shunt porto-sistémico e disrupção da barreira intestinal. [32] Por outro lado, as micropartículas derivadas das plaquetas estão elevadas na cirrose, devido à inflamação sistémica, tendo

estas um efeito pró-coagulante e favorecendo um estado hipercoagulável na cirrose inicial. [33]

A protease clivadora de FvW, a ADAMTS13 (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13), está diminuída na cirrose, promovendo a função plaquetária. A ADAMTS13 também regula o crescimento do trombo, através da proteólise de FvW dentro dele. A presença de multímeros FvW ultra-grandes na cirrose é controversa, dado que outras proteases como a plasmina, elastase e catepsina G podem clivar o FvW, evitando a sua acumulação. Desta forma, coloca-se a hipótese da deficiência de ADAMTS13 levar ao aumento da formação de trombos, já que a proteólise do FvW diminui.

Na doença hepática há um processo de tentativa de re-equilíbrio da hemostasia: a disfunção plaquetária e trombocitopenia são compensadas pela diminuição de ADAMTS13 e pelo aumento de FvW; enquanto que, o déficit de factores de coagulação é compensado pelo aumento de FVIII e FvW, e pela diminuição das proteínas C e S, e antitrombina. [34] Este “re-balanço” hemostático nos doentes cirróticos é menos estável do que nos indivíduos saudáveis, sendo facilmente perturbado por infecções e falência renal. [34] Na cirrose em estadió final, o balanço pode “pender” quer para o lado hipocoagulável quer para o hipercoagulável, daí que os doentes tenham tanto risco hemorrágico como trombótico. [32] À medida que a cirrose progride, ocorre a diminuição de TFPI, proteína C, antitrombina III, FII, FV, FVII, FIX, FX, inibidor do activador de plasminogénio (PAI-1), TAFI (thrombin-activable fibrinolysis inhibitor) e contagem plaquetária; e aumento de FT, FvW, homocisteína e activação plaquetária. O fibrinogénio plasmático é um reagente de fase aguda que está normal ou aumentado na doença hepática. A antitrombina III (AT III) é uma glicoproteína não dependente da vitamina K, sintetizada no fígado e no endotélio. Na doença hepática, a sua concentração diminui devido à redução da síntese e/ou aumento do seu consumo por hiperfibrinólise. Todas as proteínas envolvidas na fibrinólise, excepto a tPA (tissue plasminogen activator) e a PAI-1, são sintetizadas no fígado. [35] Um indício disso é que, na cirrose há diminuição dos níveis plasmáticos de plasminogénio, factor XIII e TAFI (thrombin-activable fibrinolysis inhibitor). [36] [37] [38] Assim, os níveis de tPA estão aumentados na doença hepática, devido à diminuição da clearance, e a concentração do PAI-1 é insuficiente para contrabalançar o aumento do tPA, levando ao aumento da fibrinólise. No entanto, na insuficiência hepática aguda pode ocorrer um

shift no sentido da hipofibrinólise, devido ao aumento dos níveis de PAI-1 de fase aguda. Na sua generalidade, os doentes cirróticos manifestam uma redução progressiva dos níveis de PAI-1, sendo que a hiperfibrinólise parece correlacionar-se com a gravidade da disfunção hepática, avaliada pelo score Child-Pugh. [39] Também surgiu a hipótese das situações de stress (infecção, cirurgia, hemorragia, etc) poderem aumentar a fibrinólise, ocorrendo uma maior tendência hemorrágica; o que não se observa nas condições laboratoriais quando os doentes estão estáveis. [35]

Ainda está por clarificar se o aumento do factor VIII está dependente da síntese aumentada ou se reflecte uma alteração da clearance, como consequência do aumento do FvW. [40] [41] Estas interações levam à formação de trombina estável e à presença de um equilíbrio frágil entre trombose e hemorragia, em que, por exemplo, a hipertensão portal ou hiperbilirrubinémia podem despoletar qualquer um dos eventos.

A endotoxemia aumenta a expressão de factor tecidual, bem como a síntese de FvW pelo endotélio, tendo sido associada à elevação do ratio FVIII:factores anticoagulantes e, assim, ao favorecimento da coagulação intravascular disseminada. Estudos com tromboelastografia mostraram que há hipocoagulação nos cirróticos com infecções activas, associando-se a maior risco hemorrágico. Os cirróticos têm risco de sépsis e complicações associadas à endotoxemia que, por sua vez, promove a agregação plaquetária, a obstrução microvascular e a lesão tecidual, levando à “exaustão” plaquetária com risco hemorrágico subsequente. Há várias formas possíveis de reduzir a carga da endotoxina ou os efeitos da inflamação, como seja através da descontaminação intestinal (ex^o rifaximina), tratamento da disfunção endotelial intrahepática (ex^o antioxidantes) ou prevenção da translocação bacteriana intestinal (ex^o beta-bloqueantes, anticoagulantes). Um ensaio sobre o uso de enoxaparina em doentes cirróticos não-trombocitopénicos mostrou uma redução na frequência de descompensação hepática. Põe-se a hipótese de que para além de diminuírem os microtrombos na circulação hepática, os anticoagulantes também podem reduzir a translocação bacteriana. [42]

Os doentes com fibrose avançada têm baixos níveis de proteína C e antitrombina, sendo que este défice parcial de proteínas anticoagulantes está acompanhado do aumento da geração de trombina. Para além disso, a fibrose associa-se a alteração da síntese de todos os factores de coagulação, excepto o FVIII e o FvW. [43] Assim, o sistema da coagulação em doentes cirróticos pode tender paradoxalmente para a hipercoagulação

através do aumento da taxa de formação de trombina [44], e do aumento do ratio FVIII:anticoagulantes naturais. [45] [46]

A infecção é um factor precipitante conhecido de hemorragia na cirrose, provavelmente devido à sua influência na hemodinâmica portal ou na própria coagulação (parece haver um aumento de heparinóides circulantes que, indirectamente, promovem a hemorragia). Por este motivo, a antibioticoterapia profiláctica na cirrose poderá reduzir o risco de re-sangramento após um primeiro episódio e controlar mais eficazmente uma hemorragia activa [47], diminuindo a mortalidade e podendo vir a ser uma opção na contraposição do estado pró-trombótico da cirrose. [44]

A urémia, que resulta de disfunção renal concomitante à cirrose, pode contribuir para a tendência hemorrágica, já que altera a interacção entre as plaquetas e a parede vascular, bem como a função plaquetária. [48] Por outro lado, a anemia pode complicar o curso da cirrose, podendo, em teoria, predispor a hemorragia devido à alteração da função plaquetária (os eritrócitos activam a cicloxigenase 1, inactivam o óxido nítrico e contribuem para a reparação vascular ao promoverem a adesão plaquetária ao tecido lesado). [49]

O défice de albumina sérica pode ser indicativo de níveis reduzidos de anticoagulantes endógenos. [50] Os doentes cirróticos podem ter níveis elevados de anticorpos anti-fosfolípidos [51] e anticoagulante lúpico [52], que também predispõe a eventos trombóticos.

Risco de AVC de qualquer tipo na DHC

Até há pouco tempo, havia a crença de que os cirróticos estavam protegidos contra a trombose e que estavam “auto-anticoagulados”, dado o prolongamento dos testes hemostáticos de rotina. Assim, a terapêutica antitrombótica era pouco usada na prevenção e tratamento de eventos trombóticos, já que também havia uma pré-concepção de que o risco hemorrágico estaria aumentado. [53] Num estudo, a probabilidade dos cirróticos virem a ter AVC isquémico foi inferior à dos doentes não-cirróticos, mas a mortalidade foi mais elevada no primeiro subgrupo. [54] Esta questão tem sido alvo de controvérsia, dado que parece haver maior incidência de ateromatose carotídea e aterosclerose nos doentes com DHC, [2] apesar de não haver diferença morfológica entre as lesões ateroscleróticas carotídeas entre cirróticos e não-cirróticos. [55] Em teoria, a baixa produção de factores de coagulação e a trombocitopenia,

poderiam reduzir a probabilidade de trombose arterial. [55] Adicionalmente a isto, os cirróticos têm, por norma, níveis reduzidos de colesterol (devido à síntese diminuída no fígado) [56] e tendem a ter pressões arteriais baixas, uma vez que a hipertensão portal cursa com vasodilação arterial, devido ao aumento da síntese de óxido nítrico na vasculatura esplâncnica e sistémica. [57] Contudo, os cirróticos têm algum grau de intolerância à glicose e hiperinsulinémia. [55]

Dois estudos demonstraram uma associação positiva entre a cirrose e a diminuição do risco de AVC isquémico, mas devido à predominância de um grupo étnico num deles [58] e da amostra pequena no outro [55], essa relação permanece ainda por esclarecer. [54] Já a esteatose hepática não se parece correlacionar com o AVC isquémico, já que o seu prognóstico é tipicamente benigno. [59] Outro estudo mais recente demonstrou que os doentes cirróticos têm maior risco de AVC, bem como complicações como epilepsia, admissão em unidades de cuidados intensivos e mortalidade aumentada após o evento. [60] Alguns estudos defendem, inclusivamente, uma associação entre a cirrose e o risco e/ou gravidade de hemorragia cerebral [61] [62] e AVC isquémico [63], mas não há consenso quanto a esta relação de causa-efeito entre AVC e doença hepática [55] [64] na ausência de traumatismo prévio ou hemorragia intracraniana (HIC) espontânea decorrente da coagulopatia do fígado, que é pouco frequente. [65] [66] A cirrose hepática grave está associada a maior taxa de mortalidade nos 30 dias pós-AVC, [60] parecendo resultar do aumento do risco hemorrágico [67], apesar de também existir risco trombótico. Parece haver, assim, um aumento de incidência de AVC nos cirróticos, especialmente de tipo hemorrágico (hemorragia intracerebral e hemorragia subaracnoideia). [60] [68]

A cirrose hepática não-alcoólica e a cirrose alcoólica têm igual risco de AVC por qualquer causa [68], mas fica ainda por esclarecer se há um “efeito protector” após um follow-up prolongado. [68] A relação entre o consumo alcoólico e as doenças cerebrovasculares é complexa, dependendo do nível e padrão do consumo. O consumo abrupto e não-moderado de álcool associa-se a maior risco de AVC. [69] Em termos de toxicidade cardiovascular, o consumo de álcool está associado a HTA, doença cardíaca isquémica, AVC, cardiomiopatia, miocardite e várias arritmias. [70] O alcoolismo e as varizes esofágicas predispõem ao aumento do risco hemorrágico, ultrapassando o risco de embolia sistémica. Por este motivo, nos doentes cirróticos a reavaliação regular seriada da função hepática, por exemplo, a cada 3 meses é prudente. [71] [72]

Independentemente do sexo, idade e função hepática de base, todos os cirróticos deveriam evitar o consumo de álcool, como forma de prevenir e reduzir a HIC espontânea. Um estudo populacional com casos-controlo que testou a associação entre doença hepática (incluindo cirrose) e o risco de hospitalização por hemorragia intracraniana [67], mostrou que parece haver um risco 5 vezes maior de HIC entre os doentes com cirrose hepática ou doença hepática alcoólica não-cirrótica. Por outro lado, a doença hepática mais benigna (não alcoólica e não-cirrótica) não foi associada a risco aumentado. Para além disso, outros estudos apontam para uma associação entre a disfunção hepática e a extensão do hematoma [73], sendo a incidência do crescimento da hemorragia cerca de 3 vezes maior nos doentes com disfunção hepática grave, em relação aos indivíduos com função hepática normal. [74] A HIC espontânea é potencialmente fatal e, clinicamente pode mimetizar a encefalopatia hepática. Tendo em conta que o score de Glasgow na admissão de doentes com DHC não foi significativamente diferente daquele dos doentes com HIC idiopática, especula-se que os doentes com DHC tendem a deteriorar após a admissão, apresentando um pior prognóstico. Duas possíveis explicações para isso são: o alargamento do hematoma [75] após a admissão e o desenvolvimento de complicações não directamente relacionadas com a HIC. A disfunção hepática não se associou ao nível de consciência na admissão, mas sim aos estados co-mórbidos no momento da alta. Isto poderá dever-se ao maior risco de complicações não-neurológicas na DHC, comparativamente à HIC idiopática. [76] A HIC é mais frequentemente encontrada nos doentes com disfunção hepática do que noutros tipos de AVC. [77] A fibrose hepática é uma doença multifactorial associada a inflamação sistémica, resistência à insulina e rigidez arterial, podendo, deste modo, afectar os pequenos vasos cerebrais. Assim, pode haver uma correlação entre a gravidade da doença cerebral vascular e a fibrose hepática. A doença hepática crónica (como a esteatose hepática não-alcoólica) com potencial de progredir para cirrose, está independentemente associada com a rigidez arterial, inflamação e disfunção endotelial noutros órgãos, relacionando-se com desenvolvimento de microhemorragias cerebrais. [78] Ou seja, fígados mais fibróticos (“duros”) associam-se a mais microhemorragias. Um estudo prospectivo demonstrou que o aumento das aminotransferases séricas pode ser um predictor de hemorragia intracraniana, mesmo em não consumidores de álcool. [79] Há quem estratifique o risco de AVC na doença hepática, defendendo que o consumo elevado de álcool aumenta a probabilidade de ocorrência dos 2 tipos de AVC, enquanto que o consumo leve a moderado “protege” primariamente contra o AVC

isquémico de origem aterotrombótica. [80] Isto poder-se-à explicar, por hipótese, pelo binge-drinking induzir uma hipertensão mais grave. [67] Apesar do risco, os doentes cirróticos têm uma baixa taxa de HIC, sendo um ponto a favor da anticoagulação [81], a não ser que sejam grandes consumidores de álcool, já que este pode conduzir a anomalias da função plaquetária. [82]. A incidência de HIC espontânea em doentes cirróticos depende mais da etiologia (especialmente, a alcoólica) do que da gravidade (a abstinência alcoólica precoce pode diminuir ou prevenir a ocorrência de HIC espontânea). [83] A HIC enquanto complicação da terapêutica anticoagulante foi reportada em vários estudos. [84] [85] O uso de anticoagulantes foi fortemente associado a HIC não-lobar, mas depois do controlo hipertensivo e de factores de risco (ex. AVC prévio), a terapêutica anticoagulante isolada não foi considerada como factor de risco independente. [86] A HIC espontânea associada ao álcool corresponde a 69% de todas as hemorragias intracerebrais e a 39% das hemorragias subaracnoideias [83]. Apesar da doença hepática estar associada a trombocitopenia e coagulopatia, até ao momento poucos estudos exploraram a hipótese da cirrose hepática poder ser um factor de risco para a HIC. [83] Num estudo baseado num follow-up de 9 anos, apenas 1,3% dos doentes cirróticos e 1% dos doentes não cirróticos, desenvolveram HIC. [87] O risco para HIC em doentes cirróticos foi de 1,62, após o ajuste às co-morbilidades (HTA, diabetes, hiperlipidémia, AVC isquémico, idade, sexo, HIC associada aos antitrombóticos). A HTA, consumo de álcool e idade avançada são factores de risco independentes para a HIC. Um estudo concluiu que em cerca de 40% dos doentes com AVC isquémico o início dos sintomas foi precedido por intoxicação etanólica. [88]

Estratificação de risco na FA

A FA divide-se consoante o seu mecanismo em: valvular (se há valvulopatia, próteses valvulares ou doença valvular reumática) e não-valvular (se não está associada a lesões das válvulas cardíacas). Quanto à duração pode ser: 1- paroxística (< 7 dias, e geralmente < 48 horas); 2-persistente (> 7 dias e < 1 ano), ou 3- permanente (>1 ano).

A FA assintomática e não reconhecida clinicamente é uma potencial causa de AVC, daí a importância da detecção precoce em doentes de risco, apesar do valor preditivo da categorização dos doentes em baixo, moderado ou alto-risco de AVC no futuro, ser apenas moderado. [89]

O risco trombotico, nos doentes com FA, pode ser estimado com base no CHA₂DS₂-VASc (mais recente) e no CHADS₂ (mais antigo).

O score CHADS₂ total varia entre 0 e 6, sendo que um score de 0 indica “baixo risco” e um score ≥ 3 indica “alto risco” (Tabela 1).

O score CHA₂DS₂-VASc varia entre 0 e 9, ao que o risco de AVC varia com a pontuação: 0,5 %/ano (0 pontos); 1,5 %/ano (1 ponto); 2,5 %/ano (2 pontos); 5 %/ano (3 pontos); 6 %/ano (4 pontos) e 7 %/ano (5-6 pontos). Considera-se um score de “alto risco” se for ≥ 2 , “risco moderado” se for 1 ponto e “baixo risco” se for 0. Um problema é que este score pode subestimar o risco trombótico em doentes que tiveram recentemente um AVC isquémico ou AIT e que não tenham outros factores de risco. [90] (Tabela 1)

O esquema mais recente de risco hemorrágico na FA é o HAS-BLED (Tabela 2), em que um score de 3 indica alto risco. [91]

Recomendações gerais de terapêutica antitrombótica na FA

Independentemente do sexo, a terapêutica antitrombótica não está recomendada nos doentes com FA isolada e que tenham < 65 anos. Aqueles que têm pelo menos 1 factor de risco para AVC devem ser medicados, profilacticamente, com AVK (controlado por INR: 2-3) ou NOAC. De facto, em doentes com score CHA₂DS₂-VASc \geq a 2, a varfarina tem um benefício clínico “de rede” prevenindo o AVC, mas o dabigatran, o rivaroxaban e o apixaban parecem ter maior benefício do que a varfarina [92] [93], nos doentes com FANV. [89] O uso de agentes antiplaquetários (combinação de aspirina e clopidogrel, ou aspirina em monoterapia) para a prevenção de AVC, está reservado apenas aos doentes que recusem a toma de anticoagulantes orais.

É importante salientar-se que vários factores interferem na decisão terapêutica, tais como: a preferência do doente, a adesão/cumprimento terapêuticos, a capacidade de monitorização do anticoagulante e o risco hemorrágico individual. [94] Um score HAS-BLED de 3 (“alto risco”), requer uma introdução cautelosa de terapêutica antitrombótica, como o antagonista da vitamina K ou a aspirina. [91]

Risco de recorrência no doente do caso clínico em questão

Independentemente das orientações utilizadas, o primeiro passo, num doente com FA não valvular, é estimar o risco individual de AVC. O doente do caso clínico em questão tem uma FA permanente (ou seja, que persiste para além de 1 ano). Aplicando o score

CHA₂DS₂-VASc, o doente pontua 5 (HTA + idade superior a 75 anos + AVC prévio).
Atendendo ao supracitado, tem um risco de recorrência de 7%/ano.

Risco hemorrágico no doente do caso clínico em questão

Aplicando o score HAS-BLED, o doente pontua 5 (HTA + disfunção hepática + AVC prévio + idade superior a 65 anos + hábitos alcoólicos).

Opções terapêuticas no doente do caso clínico em questão (Tabela 3)

Tendo em conta o elevado risco hemorrágico e de recorrência do doente abordado no caso clínico em questão, a introdução de terapêutica antitrombótica torna-se extremamente complexa. Quanto aos parâmetros da coagulação, o doente tinha um INR de 1,79 e um aPTT de 36/29. Ora, os doentes com INR's infraterapêuticos (menores que 2) ou que descontinuem a anticoagulação têm maior risco de AVC. Para além disso, doentes com INR's muito lábeis, com tendência para hemorragias ou com baixa adesão terapêutica não são bons candidatos a terapêutica anticoagulante. Assim, para este caso em particular, calcula-se que possa haver vantagem em iniciar-se um tratamento antitrombótico em dose baixa.

Não foi realizada nenhuma endoscopia digestiva alta ao doente, mas como a hemorragia digestiva alta do 2º internamento torna muito provável a presença de varizes esofágicas, a erradicação das varizes (endoscopicamente com bandas de ligação ou pelo uso de beta-bloqueantes não-selectivos) seria benéfica, previamente ao início da anticoagulação. [16]

Aspirina ou outro agente antiagregante

A administração de agentes antiplaquetários deve ser ponderada nos doentes em estadio Child-Pugh A ou B com função hepática relativamente poupada, que concomitantemente tenham factores de risco para AVC isquémico, como obesidade, arritmia, tabagismo, diabetes ou HTA, especialmente se tiverem cirrose alcoólica e FA. [63] Embora, no passado, a cirrose tenha sido considerada uma contraindicação absoluta à aspirina, devido ao risco hemorrágico gastro-intestinal (GI), tem havido um aumento do número de doentes cirróticos sob terapêutica antiplaquetária para a prevenção secundária de eventos arteriais, atendendo à prevalência crescente de esteatose hepática não alcoólica/esteatohepatite não alcoólica. A aspirina parece ser segura nos doentes que não tenham varizes significativas, após colocação de stent coronário. [68] Nos

doentes com varizes grandes e bem estabelecidas, a aspirina foi associada a maior risco de hemorragia, estando contraindicada na prevenção primária e, possivelmente, na secundária. Assim, a presença muito provável de varizes esofágicas contraindica a aspirina para este doente.

Por outro lado, a farmacocinética e a farmacodinâmica do clopidogrel estão inalteradas nos cirróticos Child-Pugh A e B, mas duas contraindicações ao seu uso são a disfunção hepática grave e a icterícia colestática. O doente do caso clínico insere-se no estadio Child-Pugh C, o que contraindica o uso deste antiplaquetário. Uma desvantagem dos inibidores irreversíveis da P2Y12 (clopidogrel e prasugrel) é necessitarem de metabolização hepática, o que pode levar a uma farmacocinética imprevisível nos cirróticos. O ticagrelor (inibidor reversível P2Y12) não requer activação metabólica hepática, mas a sua *clearance* é feita pelo fígado. Doentes cirróticos Child Pugh A não têm respostas farmacocinéticas diferentes ao ticagrelor, mas a doença hepática crónica grave é contraindicação ao seu uso. Assim, o papel dos bloqueadores P2Y12 nos cirróticos também não é claro.

Um estudo observacional demonstrou que, em doentes cirróticos com FA, o uso de terapêutica antiplaquetária associa-se a um risco semelhante de AVC isquémico, em relação aos doentes não tratados, não recomendando a realização de profilaxia de AVC com este grupo farmacológico. [95] (Tabela 4)

Antiagregação dupla

A combinação de aspirina e clopidogrel na prevenção do AVC em doentes com FA associa-se à diminuição do risco de eventos vasculares major, mas ao aumento do risco de hemorragia major, particularmente no trato GI (a aspirina pode causar doença de úlcera péptica por lesão da mucosa através da inibição não-selectiva da cicloxigenase), não parecendo ser, em primeira instância, a opção mais adequada nos cirróticos que, por si só, têm maior risco de hemorragia digestiva alta. A escassa experiência que existe sobre a dupla antiagregação nos cirróticos refere-se a uma pequena amostra desta população de indivíduos que tinha doença arterial coronária e pretendia realizar revascularização coronária com stent. No sentido da prevenção da trombose do stent, os resultados mostraram que em doentes com pequenas varizes e sem historial de hemorragia varicosa com lesões coronárias obstrutivas, é seguro realizar-se a intervenção percutânea, seguida de clopidogrel durante 30 dias, com aspirina

indefinidamente. [96] Contudo, para o doente em questão esta terapêutica não parece ser de todo indicada.

Heparina de baixo peso molecular (HBPM)

Apesar do risco de recorrência major de AVC ser mais baixa do que muitos clínicos esperam, o risco de complicações hemorrágicas com a administração de heparina em altas doses continua a ser uma preocupação. [97] Na FA aguda, se houver instabilidade hemodinâmica (choque ou edema agudo do pulmão), enfarte do miocárdio ou angina pectoris, recomenda-se a heparinização imediata e posterior avaliação da necessidade de anticoagulação oral. [98] As heparinas também podem ser usadas na prevenção e tratamento de trombose venosa, tromboembolismo pulmonar e como adjuvante no tratamento de trombose arterial aguda. A ideia de que a trombose promove a progressão da doença hepática tem ganho cada vez mais importância. Em modelos animais de insuficiência hepática aguda e crónica, o tratamento antitrombótico parece atrasar a progressão de doença. A explicação mecanística para este fenómeno está na formação de microtrombos que resulta em isquémia local (também chamada de “extinção de parênquima”) e activação directa de células promotoras de doença pelas próteases da coagulação. [53] Os doentes cirróticos com trombofilia adquirida parecem ter uma maior progressão de doença, enquanto que os doentes hemofílicos com hepatite C parecem ter uma progressão mais lenta. [34] Com isto, pensa-se que a administração profilática diária de HBPM (em dose profilática) em doentes com cirrose compensada pode atrasar a descompensação hepática (pois evita a formação intrahepática de trombos). A evidência excitante de que a HBPM tem potencial para atrasar a progressão da doença hepática, sugere que esta classe farmacológica pode melhorar o outcome sem aumentar o risco de hemorragia. [99] Em casos de risco elevado de novo tromboembolismo, a heparina é indicada até o NOAC fazer efeito, o que costuma ocorrer em 3 a 4 dias. Há quem defenda que a doença hepática é uma contraindicação relativa para a terapêutica anticoagulante [100], mas deve-se considerar, por exemplo, que a acção dos compostos de heparina depende da antitrombina, cuja síntese está diminuída na insuficiência hepática. Os níveis plasmáticos de antitrombina estão diminuídos na cirrose, havendo, em teoria, um efeito anticoagulante imprevisível que, é especialmente relevante no contexto de múltiplas alterações hemostáticas da doença hepática cirrótica. Estudos in vitro parecem demonstrar que as HBPM's têm um efeito anticoagulante mais intenso no plasma dos doentes cirróticos, comparativamente aos

controles saudáveis. O aumento da dose cumulativa dos fármacos, nomeadamente, as HBPM's, ocorre na insuficiência renal e cirrose hepática, havendo provavelmente necessidade de ajuste de dose. As guidelines actuais não reconhecem o risco tromboembólico associado à DHC, não havendo ainda recomendações específicas para a profilaxia ou tratamento do tromboembolismo. O uso de anticoagulação profilática no tromboembolismo venoso em doentes com DHC mantém-se inferior ao de outros grupos de doentes, mas a evidência não parece mostrar um aumento do risco hemorrágico. Um estudo demonstrou que um INR superior a 1,5 aumentou o risco hemorrágico. [101] Nos cirróticos, a heparina não-fraccionada parece resultar num maior risco hemorrágico, em comparação com a HBPM [102], para além de que a tromboprolifaxia não se associa directamente ao aumento das taxas de hemorragia GI ou morte. Não é irrelevante, por outro lado, a trombocitopenia induzida pela heparina (TIH), e que a HBPM não pode ser usada cronicamente. Pelo descrito, poderá existir um potencial papel terapêutico no uso temporário das heparinas em fases iniciais da doença hepática (contrariamente ao doente do caso clínico).

Varfarina

Um estudo observacional feito numa população de cirróticos com FA, associou a varfarina a menor risco de AVC isquémico e um benefício clínico “de rede”, comparativamente ao não-tratamento, recomendando assim a realização de tromboprolifaxia com este fármaco. [95] (Tabela 4)

A doença hepática, por si, não parece aumentar as complicações potenciais da varfarina, para além do que é expectável. [43]

Monitorização do INR

Apesar da complexidade terapêutica, a intensidade da anticoagulação parece ser hoje consensual, tendo sido definido um INR alvo de 2,5 (intervalo: 2-3) para os indivíduos não cirróticos. [103] Nos cirróticos, o INR alvo ou prolongado com o uso de AVK's é desconhecido e, para além disso, o seu prolongamento não se parece associar à capacidade hemostática neste grupo de doentes. Daí a dificuldade em interpretar resultados de INR na cirrose, quanto ao seu impacto no sistema de coagulação, e variabilidade nos valores laboratoriais aceites de “normalidade” e monitorização de AVK's. Nos doentes com INR's elevados previamente à anticoagulação, o risco-benefício não parece ser favorável, dificultando a obtenção da dose óptima. O uso de

AVK's na cirrose associou-se a aumento de complicações hemorrágicas, havendo necessidade de testes de controlo terapêutico fidedignos. Há aumento do INR devido à redução da síntese de factores pró-coagulantes II, V, VII, X, XI, XII, XIII e fibrinogénio, que contribuem para o aumento do risco hemorrágico, dificultando a definição de um INR-alvo para os doentes anticoagulados com varfarina. O factor XIII passa frequentemente despercebido na avaliação da hemostasia, mas o maior estudo prospectivo, com 63 doentes, que analisa a relação entre o défice de factor XIII e a DHC, sugere que há impacto prognóstico do factor XIII, visto que os doentes cirróticos que tinham níveis de factor XIII inferiores a 35% morriam em coma hepático no espaço de semanas. [104] Apesar da elevação do INR há, como referido, risco de trombose [34], pois a cirrose também está associada a hipercoagulabilidade devido à diminuição da síntese de factores anticoagulantes, como a antitrombina, proteínas C e S, e plasminogénio. Para além disso, acrescenta-se a esta tendência pró-coagulante o aumento da trombina e factores endoteliais pró-coagulantes como o factor VIII, o FvW e a hiperhomocisteinémia secundária ao défice de vitamina B12 e folato.

A varfarina tem biodisponibilidade elevada, pelo que a dose inicial deve ser individualizada, tendo em conta que a disfunção hepática, idade avançada, desnutrição (baixo índice de massa corporal) e risco hemorrágico elevado [105] são situações que requerem doses iniciais baixas, de 1-5 mg/dia, durante 2 a 4 dias. É de notar que a dose de manutenção deve ser ajustada de acordo com o INR e que os alimentos podem diminuir a taxa de absorção. [106] Limiares de INR mais baixos são frequentemente estabelecidos nos idosos, para prevenir hemorragias associadas com a varfarina. Apesar disto, INR's de 2,0 não se associam a menores taxas de hemorragia intracraniana nos idosos, em relação ao intervalo 2,0-3,0. Estes níveis infraterapêuticos poderão ser arriscados, devido ao risco trombótico. Pensa-se que o risco de hemorragia seja maior no 1º mês após o início da terapêutica anticoagulante, diminuindo gradualmente, pelo facto do tempo de protrombina flutuar mais nessa altura inicial. Tendo em conta que o polimorfismo genético CYP2C9 reduz o metabolismo da varfarina, aumentando o risco hemorrágico [107], aconselha-se precaução nos cirróticos.

Pelo descrito, após a estabilização da hemorragia digestiva, o doente em questão poderia, em teoria, beneficiar da terapêutica profilática com varfarina.

NOAC's

Os NOAC's também conhecidos por anticoagulantes orais "directos" [108] [109], são uma opção cativante para os doentes que necessitem de terapêutica anticoagulante de longa duração. [110] Actuam através da inibição selectiva e directa do factor Xa (rivaroxaban, apixaban ou edoxaban) ou da trombina (dabigatran), podendo, por norma, ser administrados em doses fixas sem a necessidade de monitorização regular da anticoagulação. [110] Os NOAC's são não-inferiores ou superiores aos AVK's na profilaxia ou tratamento de eventos tromboembólicos, estando associados a menores taxas de hemorragia major e HIC, e oferecendo maior benefício na prevenção de AVC nos doentes com FA. [111] Segundo os ensaios EINSTEIN-PE, AMPLIFY, braço da dose de 110 mg de dabigatran no RE-LY, ARISTOTLE e ENGAGE AF-TIMI 48, os eventos hemorrágicos major ocorreram menos frequentemente nos doentes que receberam NOAC's, em comparação com a varfarina. Contudo, o risco de hemorragia GI, especialmente com o rivaroxaban e dabigatran é elevado. Isto pode advir da presença de metabolitos activos anticoagulantes no intestino, que não interferem com os AVK's. As complicações hemorrágicas foram relatadas com maior frequência no uso de dabigatran em comparação com o rivaroxaban [112]. Em comparação com o dabigatran 110 mg 2x/dia, o dabigatran 150 mg 2x/dia foi associado a maior risco de hemorragia major, principalmente no tracto GI. [106] No ensaio AVERROES (apixaban vs aspirina), não houve diferença no risco de hemorragia major ou HIC. Cerca de 2/3 das hemorragias GI's no ensaio ARISTOTLE localizaram-se no trato superior, não tendo havido diferença entre o apixaban e a varfarina. Os factores associados a maior risco hemorrágico foram: idade avançada, hemorragia prévia, AVC prévio ou AIT (Acidente Isquémico Transitório), diabetes, baixa clearance de creatinina, baixo hematócrito e uso de aspirina ou AINE's. [113]

Especificamente na população de doentes cirróticos, a experiência é muito limitada. A hemorragia clinicamente significativa, a doença hepática associada a coagulopatia e a presença de lesões orgânicas com risco de sangramento são, por defeito, contra-indicações relativas aos NOAC's. [114] A escala de Child-Pugh permite caracterizar a extensão da disfunção hepática, ao combinar dois sintomas (ascite e encefalopatia) com três parâmetros laboratoriais (albumina sérica, bilirrubina sérica e tempo de protrombina), dividindo os doentes nos graus A, B e C, consoante a doença hepática seja ligeira, moderada ou grave, respectivamente. Ora, o RCM (Resumo das

Características do Medicamento) do dabigatran, do rivaroxaban, do apixaban e do edoxaban indica que estes podem ser usados na doença hepática ligeira (Child-Pugh A) e que o dabigatran e o apixaban poderão ser administrados com cautela na disfunção hepática moderada (Child-Pugh B) na presença de níveis normais de enzimas hepáticas, mas devem ser evitados na doença grave (Child-Pugh C). Os doentes com risco elevado concomitante de AVC e hemorragia deverão estar sob anticoagulação oral e vigilância regular. [113] Os NOAC's não requerem monitorização, mas é importante atender-se à farmacodinâmica e farmacocinéticas destes fármacos, em parte dependentes da metabolização hepática. A *clearance* dos NOAC's é feita parcialmente pelos rins: 80% para o dabigatran, 50% para o edoxaban, 33% para o rivaroxaban, 25% para o apixaban [111]. A isoforma 3A4 do citocromo P450 é muito importante para os NOAC's, variando as suas interações consoante as características de cada um deles. [115] As doenças hepáticas crónicas estão associadas a reduções variáveis da actividade do citocromo, incluindo o CYP3A4 (citocromo P450 3A4). A eliminação hepática pelo CYP3A4 é substancialmente importante na clearance de rivaroxaban e apixaban, e menos importante na do edoxaban. Por este motivo, deverão evitar-se o uso concomitante de inibidores (claritromicina, eritromicina, ritonavir, cetoconazol, fluconazol) ou indutores (rifampicina, chá de hipericão, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital) desta via. Não são conhecidos os efeitos do uso simultâneo do apixaban com inibidores moderados do CYP3A4 (i.e., cimetidina, diltiazem, inibidores selectivos da recaptção da serotonina), pelo que essa associação deve ser cautelosa, tal como a combinação com estatinas que também são metabolizadas pelo CYP3A4. [116] Assim, o rivaroxaban é excretado primariamente pelo fígado (69%), pelo que não é o anticoagulante ideal nos cirróticos com insuficiência renal ou síndrome hepatorenal. A sua semi-vida entre 5 a 13 horas leva a que, na ausência de antídoto, a sua descontinuação seja insuficiente na presença de hemorragia aguda. Aos doentes com disfunção hepática moderada não deve ser administrado rivaroxaban, pois acarretará um maior risco de complicações hemorrágicas, apesar da ligação do rivaroxaban à albumina não parecer estar afectada na doença hepática. [117] O rivaroxaban está contraindicado nos doentes com doença hepática associada a coagulopatia e hemorragia clinicamente relevante, incluindo cirrose com Child Pugh B e C, e na dose de 2,5 mg no tratamento de síndrome coronária aguda em doentes que tiveram AVC prévio ou AIT, dado que, apesar das casuísticas serem diminutas, não parece haver benefício desta terapêutica nesse grupo de doentes. [118] Também as alterações da função renal prolongam a

eliminação dos anticoagulantes, levando ao aumento das suas concentrações plasmáticas e tempo de exposição. [110] Já o dabigatran não está explicitamente contraindicado nos doentes cirróticos, pois é excretado maioritariamente pelos rins (80%) e tem uma semi-vida de 12 a 14h. [53] Em contraste, os AVK's, como a varfarina, têm uma eliminação renal próxima dos 0% [119], estando essencialmente dependentes do fígado.

Todos os NOAC's, excepto o rivaroxaban, dependem da P-glicoproteína, enquanto transportador na re-secreção intestinal. Se este transporte estiver inibido, os níveis plasmáticos dos fármacos sobem. Alguns fármacos usados na FA (quinidina, amiodarona, dronedarona, verapamil) são substratos desta via e devem ser cautelosamente administrados, especialmente se associados ao dabigatran.

Estudos retrospectivos recentes demonstraram que os NOAC's são seguros na cirrose compensada, levando alguns profissionais de saúde a considerar o seu uso em casos selecionados de DHC. [120] Nesta população de doentes, o risco hemorrágico (eventos hemorrágicos por todas as causas) dos NOAC's e da varfarina parece ser semelhante. [120] Para a HIC, não houveram diferenças significativas entre os doentes não-tratados e os doentes tratados com antiplaquetários ou varfarina, levando a crer que os NOAC's possam ser uma opção nos cirróticos com FA. [95] Contudo, o rivaroxaban continua a ser associado a maiores taxas de hemorragia GI, comparativamente à varfarina. [121]

No doente do caso clínico em análise, os NOAC's não parecem ser indicados, devido à tendência para a hemorragia digestiva varicosa.

Oclusão percutânea do apêndice auricular

Não há evidência conclusiva sobre o efeito da excisão ou oclusão do apêndice auricular esquerdo na redução do risco de AVC. De facto, o apêndice auricular não é o único local de formação dos trombos na câmara esquerda e nem todos os AVC's ocorridos nos doentes com FA, são cardioembólicos. Esta abordagem é não-inferior à varfarina, podendo constituir uma alternativa eventual para os doentes com FA e alto risco de AVC, que não sejam bons candidatos à anticoagulação oral, mas são necessários mais estudos confirmatórios. [89] Na DHC é uma opção razoável para a prevenção da recorrência de AVC, mas requer o uso de aspirina de forma indefinida e prolongada. [68] Deste modo, para o doente do caso clínico não parece ser a opção mais apropriada.

Conclusão

Os doentes com doença hepática, doença renal, discrasias hemorrágicas e antecedentes de hemorragia prévia são, frequentemente, excluídos dos ensaios clínicos. Daí que não haja evidência suficiente e a terapêutica destas populações de doentes seja um desafio. Os estudos feitos até ao momento são baseados em amostras pequenas, não são controlados e, na sua maioria, são retrospectivos. Também a falta de monitorização e optimização do risco-benefício dos antitrombóticos dificulta a elaboração de algoritmos terapêuticos nos cirróticos. Neste sentido, é importante que profissionais de saúde de diferentes especialidades continuem a trabalhar em conjunto em ensaios multicêntricos prospectivos. A evidência aponta para uma mudança de paradigma, em que a presença de um estado de hipercoagulabilidade na doença hepática crónica leva à sua progressão, podendo ser contrariada pelos agentes antitrombóticos. Como referido, a hemostase na doença hepática é complexa e não está ainda disponível um teste sensível e específico capaz de estimar o risco hemorrágico e trombótico dos doentes cirróticos, pelo que, de um ponto de vista prático, cada doente deverá ser avaliado individualmente, atendendo ao contexto clínico (incluindo etiologia e factores intrínsecos que possam influenciar a hemostasia). [49] Os doentes cirróticos em estado crítico constituem um desafio ainda maior, já que as suas múltiplas co-morbilidades tornam imprevisíveis os riscos trombóticos e hemorrágicos. [122] Num mesmo doente é possível a co-existência simultânea de hemorragia e trombose. [122] [123] Apesar disto, a hipertensão portal continua a ser o principal factor de risco para hemorragia nos doentes cirróticos, pelo que o sangramento de varizes é a complicação mais prevalente.

Com a realização deste trabalho conclui-se que, nos doentes com FA e DHC, a anticoagulação oral e os agentes antiplaquetários devem ser usados de forma cuidadosa (sob vigilância clínica e laboratorial apertada), na prevenção secundária do AVC cardioembólico. Apesar do aparente benefício na tromboprofilaxia, não existem guidelines adaptadas a esta população em estudo, pelo que a decisão na instituição de terapêutica antitrombótica deve ser individualizada. Apesar do difícil controlo por INR, a varfarina poderá ter algum benefício, em certos casos seleccionados, na diminuição do risco de AVC isquémico. A aspirina parece ser segura na ausência de varizes decorrentes da DHC. Ao invés, na presença de varizes esofágicas, a aspirina, clopidogrel e anticoagulantes devem ser evitados. Tendo em conta, que os doentes cirróticos com multipatologia, como exemplificado no caso clínico inicial, têm maior

risco de complicações e, por isso, maior número de re-admissões hospitalares, deve apostar-se nos cuidados coordenados entre pessoal especializado. [124] A colaboração multidisciplinar entre hepatologistas e neurologistas, em doentes cirróticos com FA e antecedentes de AVC estará na base da eventual alteração de paradigma no tratamento desta população de doentes, já que grande parte estará subtratada para a prevenção secundária de AVC ou necessitará de ajuste de doses.

Agradecimentos

É um engano pensar-se que a elaboração de qualquer projecto científico, como seja um trabalho final de mestrado, é um processo solitário. De facto, o meu estímulo intelectual e emocional contou com a participação colectiva de pessoas incríveis com que tive o prazer de contactar.

Ao meu orientador, o Professor Doutor José Ferro, pela enorme disponibilidade, sapiência e brio inatos na discussão e resolução de problemas ao longo deste trabalho final.

Aos meus queridos pais, que sempre me apoiaram incondicionalmente em todos os aspectos da minha vida.

À minha avó, que me incentiva a superar-me.

Aos meus amigos (Helena) Margarida Carrolo, (Maria) Beatriz Morgado, Pedro Sintra, Rui Pedro Lérias, que me acompanharam neste percurso inesquecível de 6 anos.

Ao sr. Álvaro Branco, do arquivo de Gastroenterologia, pela simpatia.

Bibliografia:

1. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. (2016) 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice - Web Addenda. *Eur Heart J* 37:2315–2381
2. Nahandi MZ, Khoshbaten M, Ramazanzadeh E, Abbaszadeh L, Javadrashid R, Shirazi KM, Gholami N (2014) Effect of non-alcoholic fatty liver disease on carotid artery intima-media thickness as a risk factor for atherosclerosis. *Gastroenterol Hepatol from Bed to Bench* 7:55–62
3. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla D-C, Roudot-Thoraval F (2013) The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. *J Hepatol* 58:593–608
4. Lima MCP, Kerr-Côrrea F, Rehm J (2013) Alcohol consumption pattern and coronary heart disease risk in Metropolitan São Paulo: Analyses of GENACIS project. *Rev Bras Epidemiol* 16:49–57
5. Valla DC (2008) Thrombosis and anticoagulation in liver disease. *Hepatology* 47:1384–1393
6. Muciño-Bermejo J, Carrillo-Esper R, Uribe M, Méndez-Sánchez N (2013) Coagulation abnormalities in the cirrhotic patient. *Ann Hepatol* 12:713–724
7. Morrissey JH (2004) Tissue factor: A key molecule in hemostatic and nonhemostatic systems. *Int J Hematol* 79:103–108
8. Brass LF (2003) Thrombin and platelet activation. *Chest* 124:4S–10S
9. Dahlbäck B (2004) Progress in the understanding of the protein C anticoagulant pathway. *Int J Hematol* 79:109–116
10. Huntington JA (2003) Mechanisms of glycosaminoglycan activation of the serpins in hemostasis. *J Thromb Haemost* 1:1535–1549
11. Bajaj MS, Birktoft JJ, Steer SA, Bajaj SP (2001) Structure and biology of tissue factor pathway inhibitor. *Thromb Haemost* 86:959–972
12. Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T, et al. (2006) Coagulation disorders and

- hemostasis in liver disease: Pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatology* 44:1039–1046
13. Pan J, Dinh TT, Rajaraman A, et al. (2016) Patterns of expression of factor VIII and von Willebrand factor by endothelial cell subsets in vivo. *128*:104–110
 14. Ferro D, Angelico F, Caldwell SH, Violi F (2012) Bleeding and thrombosis in cirrhotic patients: What really matters? *Dig Liver Dis* 44:275–279
 15. Tripodi A, Mannucci PM (2011) The coagulopathy of chronic liver disease. *NEnglJMed* 365:147–156
 16. Khoury T, Ayman AR, Cohen J, Daher S, Shmuel C, Mizrahi M (2016) The Complex Role of Anticoagulation in Cirrhosis: An Updated Review of Where We Are and Where We Are Going. *Digestion* 93:149–159
 17. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Dell’Era A, Clerici M, de Franchis R, Colombo M, Mannucci PM (2009) An Imbalance of Pro- vs Anti-Coagulation Factors in Plasma From Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology* 137:2105–2111
 18. D’Angelo A, Vigano-D’Angelo S, Esmon CT, Comp PC (1988) Acquired deficiencies of protein S. Protein S activity during oral anticoagulation, in liver disease, and in disseminated intravascular coagulation. *J Clin Invest* 81:1445–1454
 19. Van De Poel RHL, Meijers JCM, Bouma BN (2000) The interaction between anticoagulant protein S and complement regulatory C4b-binding protein (C4BP). *Trends Cardiovasc Med* 10:71–76
 20. Schwarz HP, Heeb MJ, Wencel-Drake JD, Griffin JH (1985) Identification and quantitation of protein S in human platelets. *Blood* 66:1452–5
 21. Gürsoy Ş, Başkol M, Torun E, Yurci A, Soyuer I, Eser B, Güven K, Özbakir Ö, Yücesoy M (2005) Importance of anticoagulant proteins in chronic liver diseases. *Turkish J Gastroenterol* 16:129–133
 22. Marcus AJ, Broekman MJ, Drosopoulos JHF, Pinsky DJ, Islam N, Iii RBG, Maliszewski CR (2001) Brief Reviews. 178–183

23. Violi F, Basili S, Raparelli V, Chowdary P, Gatt A, Burroughs AK (2011) Patients with liver cirrhosis suffer from primary haemostatic defects? Fact or fiction? *J Hepatol* 55:1415–1427
24. Monroe DM, Hoffman M (2009) The Coagulation Cascade in Cirrhosis. *Clin Liver Dis* 13:1–9
25. Lai HC, Chien WC, Chung CH, Lee WL, Wu TJ, Wang KY, Liu CN, Liu TJ (2016) Atrial fibrillation, liver disease, antithrombotics and risk of cerebrovascular events: A population-based cohort study. *Int J Cardiol* 223:829–837
26. Afdhal N, McHutchison J, Brown R, Jacobson I, Manns M, Poordad F, Weksler B, Esteban R (2008) Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *J Hepatol* 48:1000–1007
27. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Clerici M, Dell’Era A, Fabris F, Salerno F, Mannucci PM (2006) Thrombin generation in patients with cirrhosis: The role of platelets. *Hepatology* 44:440–445
28. Lisman T, Bongers TN, Adelmeijer J, Janssen HLA, De Maat MPM, De Groot PG, Leebeek FWG (2006) Elevated levels of von Willebrand factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology* 44:53–61
29. Enjyoji K, Sévigny J, Lin Y, et al. (1999) Targeted disruption of cd39/ATP diphosphohydrolase results in disordered hemostasis and thromboregulation. *Nat Med* 5:1010–1017
30. Laffi G, Marra F, Failli P, Ruggiero M, Cecchi E, Carloni V, Giotti A, Gentilini P (1993) Defective signal transduction in platelets from cirrhotics is associated with increased cyclic nucleotides. *Gastroenterology* 105:148–156
31. Witters P, Freson K, Verslype C, Peerlinck K, Hoylaerts M, Nevens F, Van Geet C, Cassiman D (2008) Review article: Blood platelet number and function in chronic liver disease and cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 27:1017–1029
32. Tapper EB, Robson SC, Malik R (2013) Coagulopathy in cirrhosis - The role of the platelet in hemostasis. *J Hepatol* 59:889–890

33. Sayed D, Amin NF, Galal GM (2010) Monocyte-platelet aggregates and platelet micro-particles in patients with post-hepatic liver cirrhosis. *Thromb Res* 125:e228–e233
34. Lisman T, Porte RJ (2010) Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: Evidence and clinical consequences. *Blood* 116:878–885
35. Senzolo M, Burra P, Cholongitas E, Burroughs A-K (2006) New insights into the coagulopathy of liver disease and liver transplantation. *World J Gastroenterol* 12:7725–7736
36. Kelly D, Tuddenham E (1986) Haemostatic problems in liver disease. *Gut* 27:339–349
37. Hersch L (2016) The Pathogenesis A Critical. 69:1315–1320
38. Pernambuco JRB, Langley PG, Hughes RD, Izumi S, Williams R (1993) Activation of the fibrinolytic system in patients with fulminant liver failure. *Hepatology* 18:1350–1356
39. Hu KQ, Yu AS, Tiyyagura L, Redeker AG, Reynolds TB (2001) Hyperfibrinolytic activity in hospitalized cirrhotic patients in a referral liver unit. *Am J Gastroenterol* 96:1581–1586
40. O'Donnell J, Mumford AD, Manning RA, Laffan MA (2001) Marked elevation of thrombin generation in patients with elevated FVIII:C and venous thromboembolism. *Br J Haematol* 115:687–691
41. Hollestelle MJ, Geertzen HGM, Straatsburg IH, van Gulik TM, van Mourik JA (2004) Factor VIII expression in liver disease. *Thromb Haemost* 91:267–275
42. Villa E, Cammà C, Marietta M, et al. (2012) Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 143:1253–1260
43. Dhar A, Mullish BH, Thursz MR (2017) Anticoagulation in chronic liver disease. *J Hepatol* 66:1313–1326
44. Violi F, Ferro D, Basili S, Saliola M, Quintarelli C, Alessandri C, Cordova C (1995) Liver, Pancreas and Biliary Tract Association Between Low-Grade

- Disseminated Intravascular Coagulation and Endotoxemia in Patients With Liver Cirrhosis. *Gastroenterology* 109:531–539
45. Park DJ, Cho HC, Kwon JH, Park J (2017) The imbalance of procoagulant and anticoagulant factors in patients with chronic liver diseases in North India. 143–145
 46. Tripodi A, Primignani M, Lemma L, Chantarangkul V, Dell’Era A, Iannuzzi F, Aghemo A, Mannucci PM (2010) Detection of the Imbalance of Procoagulant Versus Anticoagulant Factors in Cirrhosis by a Simple Laboratory Method. *Hepatology* 52:249–255
 47. Thalheimer U, Triantes CK, Samonakis DN, Patch D, Burroughs AK (2005) Infection, coagulation, and variceal bleeding in cirrhosis. *Gut* 54:556–563
 48. Jairath V (2015) Coagulopathy and bleeding in liver disease. *Med* 43:664–665
 49. Blasi A (2015) Coagulopathy in liver disease: Lack of an assessment tool. *World J Gastroenterol* 21:10062–10071
 50. Northup PG, McMahon MM, Ruhl AP, Altschuler SE, Volk-Bednarz A, Caldwell SH, Berg CL (2006) Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism. *Am J Gastroenterol* 101:1524–1528
 51. Mangia A, Margaglione M, Cascavilla I, Gentile R, Cappucci G, Facciorusso D, Grandone E, Di Minno G, Rizzetto M, Andriulli A (1999) Anticardiolipin antibodies in patients with liver disease. *Am J Gastroenterol* 94:2983–2987
 52. Violi F, Ferro D, Basili S, D’Angelo A, Mazzola G, Quintarelli C, Cordova C (1994) Relation between lupus anticoagulant and splanchnic venous thrombosis in cirrhosis of the liver. *BMJ* 309:239–40
 53. Lisman T, Kamphuisen PW, Northup PG, Porte RJ (2013) Established and new-generation antithrombotic drugs in patients with cirrhosis - Possibilities and caveats. *J Hepatol* 59:358–366
 54. Goyal A, Chatterjee K, Shah N, Singh S (2016) Is cirrhosis associated with lower odds of ischemic stroke: A nationwide analysis? *World J Hepatol* 8:1564–1568

55. Berzigotti A, Bonfiglioli A, Muscari A, Bianchi G, LiBassi S, Bernardi M, Zoli M (2005) Reduced prevalence of ischemic events and abnormal supraortic flow patterns in patients with liver cirrhosis. *Liver Int* 25:331–336
56. Tietge UJ, Boker KH, Bahr MJ, Weinberg S, Pichlmayr R, Schmidt HH, Manns MP (1998) Lipid parameters predicting liver function in patients with cirrhosis and after liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 45:2255–2260
57. Wiest R, Groszmann RJ (2002) The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: Too much, not enough. *Hepatology* 35:478–491
58. Chen YH, Chen KY, Lin HC (2011) Non-alcoholic cirrhosis and the risk of stroke: A 5-year follow-up study. *Liver Int* 31:354–360
59. Kim SU, Song D, Heo JH, et al. (2017) Liver fibrosis assessed with transient elastography is an independent risk factor for ischemic stroke. *Atherosclerosis* 260:156–162
60. Wu HY, Lin CS, Yeh CC, Hu CJ, Shih CC, Cherng YG, Chen TL, Liao CC (2017) Cirrhosis patients' stroke risks and adverse outcomes: Two nationwide studies. *Atherosclerosis* 263:29–35
61. Boudouresques G, Hauw JJ, Meininger V, Escourolle R, Perruisset B, Buge A, Lhermitte F, Castaigne P (1980) Hepatic Cirrhosis and Intracranial Hemorrhage: Significance of the Association in 53 Pathological Cases. *Annals of Neurology* 8:204–205
62. Niizuma H, Shimizu Y, Nakasato N, Jokura H, Suzuki J (1988) Influence of liver dysfunction on volume of putaminal hemorrhage. *Stroke* (00392499) 19:987–990
4p
63. Kim KM, Hwang JW, Shim SG, Min Kim K, Woon Hwang J, Goon Shim S (2014) Clinical features in liver cirrhosis patients who have experienced ischemic stroke. *Turk J Gastroenterol* 25:696–701
64. Melato M, Mucli E, Poldrugo F, Valente M, Zanconati F, Okuda K (1991) Stroke-cirrhosis relationship: an autopsy study in a heavy drinking population. *Ital J Gastroenterol* 23:211–214
65. Lee H-J, Hinrichs CR (2002) Is coagulopathic liver disease a factor in

- spontaneous cerebral hemorrhage? *J Comput Assist Tomogr* 26:69–72
66. Giroud M, Creisson E, Fayolle H, Andre N, Becker F, Martin D, Dumas R (1995) Risk factors for primary cerebral hemorrhage: a population-based study. *Neuroepidemiology* 14:20–26
 67. Grønbaek H, Johnsen SP, Jepsen P, Gislum M, Vilstrup H, Tage-Jensen U, Sørensen HT (2008) Liver cirrhosis, other liver diseases, and risk of hospitalisation for intracerebral haemorrhage: a Danish population-based case-control study. *BMC Gastroenterol* 8:16
 68. Ferro JM (2018) Stroke and Hepatic and Gastroenterological diseases, Department of Neurosciences and Mental Health, University of Lisbon
 69. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. (2016) 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 37:2315–2381
 70. Rusyn I, Bataller R (2013) Alcohol and toxicity. *J Hepatol* 59:387–388
 71. Bonetti NR, Laube ES (2014) NOAC: “NO Anticoagulation without Consideration. *Cardiovascular Medicine* 17:213–220
 72. Agnelli G, Eriksson BI, Cohen AT, et al. (2009) Safety assessment of new antithrombotic agents: Lessons from the EXTEND study on ximelagatran. *Thromb Res* 123:488–497
 73. Kazui S, Minematsu K, Yamamoto H, Sawada T, Yamaguchi T (1997) Predisposing factors to enlargement of spontaneous intracerebral hematoma. *Stroke* 28:2370–2375
 74. Fujii Y, Tanaka R, Takeuchi S, Koike T, Minakawa T, Sasaki O (1994) Hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 80:51–57
 75. Niizuma H, Shimizu Y, Nakasato N, Jokura H, Suzuki J (1988) Influence of liver dysfunction on volume of putaminal hemorrhage. *Stroke* 19:987–990
 76. Hoya K, Tanaka Y, Uchida T, Takano I, Nagaishi M, Kowata K, Hyodo A (2012) Intracerebral Hemorrhage in Patients With Chronic Liver Disease. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 52:181–185

77. Weisberg LA (1988) Alcoholic Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 19:1565-1569
78. Kim YD, Song D, Heo JH, et al. (2015) Relationship between cerebral microbleeds and liver stiffness determined by transient elastography. *PLoS One* 10:1–11
79. Kim HC, Kang DR, Nam CM, Hur NW, Shim JS, Jee SH, Suh I (2005) Elevated serum aminotransferase level as a predictor of intracerebral hemorrhage. *Stroke* 36:1642–1647
80. Hillbom M, Numminen H, Juvela S (1999) Recent heavy drinking of alcohol and embolic stroke. *Stroke* 30:2307–2312
81. Cervera Á, Amaro S, Chamorro Á (2012) Oral anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *J Neurol* 259:212–224
82. Tozzi Ciancarelli MG, Di Massimo C, De Amicis D, Ciancarelli I, Carolei A (2011) Moderate consumption of red wine and human platelet responsiveness. *Thromb Res* 128:124–129
83. Huang H-H, Lin H-H, Shih Y-L, Chen P-J, Chang W-K, Chu H-C, Chao Y-C, Hsieh T-Y (2008) Spontaneous intracranial hemorrhage in cirrhotic patients. *Clin Neurol Neurosurg* 110:253–258
84. Hart RG, Boop BS, Anderson DC (1995) Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage. Facts and hypotheses. *Stroke* 26:1471–1477
85. Gorter JW (1999) Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. *Neurology* 53:1319–1327
86. Woo D, Sauerbeck LR, Kissela BM, et al. (2002) Genetic and environmental risk factors for intracerebral hemorrhage: Preliminary results of a population-based study. *Stroke* 33:1190–1195
87. Lai CH, Cheng PY, Chen YY (2011) Liver cirrhosis and risk of intracerebral hemorrhage: A 9-year follow-up study. *Stroke* 42:2615–2617
88. Hillbom M, Kaste M (1983) Ethanol Intoxication : A Risk Factor for Ischemic Brain Infarction in Adolescents and Young Adults. *Stroke* 14:694-699
89. John Camm A, Lip GYH, De Caterina R, et al. (2012) 2012 focused update of the

- ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 33:2719–2747
90. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. (2014) Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 45:2160-2236
 91. Marinigh R, Lip GYH, Fiotti N, Giansante C, Lane DA (2010) Age as a risk factor for stroke in atrial fibrillation patients: Implications for thromboprophylaxis. *J Am Coll Cardiol* 56:827–837
 92. Sen S, Dahlberg KW illet. (2014) Physician’s fear of anticoagulant therapy in nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Med Sci* 348:513–521
 93. You JJ, Singer DE, Howard PA, et al. (2012) Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 141(2)(Suppl):e531S–e575S
 94. Kakar P, Boos CJ, Lip GYH (2007) Management of atrial fibrillation. *Vasc Health Risk Manag* 3:109–16
 95. Kuo L, Chao T, Liu C, et al. (2017) Liver Cirrhosis in Patients With Atrial Fibrillation: Would Oral Anticoagulation Have a Net Clinical Benefit for Stroke Prevention? *J Am Heart Assoc* 6:e005307
 96. Russo MW, Pierson J, Narang T, Montegudo A, Eskin L, Gulati S (2012) Coronary Artery Stents and Antiplatelet Therapy in Patients With Cirrhosis. *46:339–344*
 97. Saxena R, Lewis S, Berge E, Sandercock PAG, Koudstaal PJ (2001) Risk of Early Death and Recurrent Stroke and Effect of Heparin in 3169 Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation in the International Stroke Trial. *Stroke* 32:2333–2337
 98. Rockson SG, Albers GW (2004) Comparing the guidelines: Anticoagulation therapy to optimize stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 43:929–935

99. Hugenholtz GCG, Northup PG, Porte RJ, Lisman T (2015) Is there a rationale for treatment of chronic liver disease with antithrombotic therapy? *Blood Rev* 29:127–136
100. Søggaard KK, Horváth-Puhó E, Grønbaek H, Jepsen P, Vilstrup H, Sørensen HT (2009) Risk of Venous Thromboembolism in Patients With Liver Disease: A Nationwide Population-Based Case–Control Study. *Am J Gastroenterol* 104:96–101
101. Reichert JA, Hlavinka PF, Stolfus JC (2014) Risk of hemorrhage in patients with chronic liver disease and coagulopathy receiving pharmacologic venous thromboembolism prophylaxis. *Pharmacotherapy* 34:1043–1049
102. Intagliata NM, Henry ZH, Shah N, Lisman T, Caldwell SH, Northup PG (2014) Prophylactic anticoagulation for venous thromboembolism in hospitalized cirrhosis patients is not associated with high rates of gastrointestinal bleeding. *Liver Int* 34:26–32
103. Cavaco (2009) Terapêutica antitrombótica para prevenção primária e secundária do Acidente Vascular Cerebral Isquémico Cardioembólico – pontos de interesse na orientação terapêutica. *Med Interna* 17:118–123
104. Tacke F, Fiedler K, von Depka M, Luedde T, Hecker H, Manns MP, Ganser A, Trautwein C (2006) Clinical and prognostic role of plasma coagulation factor XIII activity for bleeding disorders and 6-year survival in patients with chronic liver disease. *Liver Int* 26:173–81
105. Kosar L, Jin M, Kamrul R, Schuster B (2012) Oral anticoagulation in atrial fibrillation. *Can Fam Physician* 58:850–858
106. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. (2011) Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: An analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) Trial. *Circulation* 123:2363–2372
107. Samer CF, Lorenzini KI, Rollason V, Daali Y, Desmeules JA (2013) Applications of CYP450 testing in the clinical setting. *Mol Diagnosis Ther* 17:165–184

108. Husted S, Lip GYH (2014) Response to Ansell et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): No longer new or novel: *Thromb Haemost* 2014; 112: 841. *Thromb Haemost* 112:842
109. Lip GYH, Camm AJ, Hylek EM, Halperin JL, Weitz JI (2014) Non-Vitamin k antagonist oral anticoagulants an appeal for consensus on terminology. *Chest* 145:1177–1178
110. Mavrakanas TA, Samer C, Fontana P, Perrier A (2015) Direct oral anticoagulants: Efficacy and safety in patient subgroups. *Swiss Med Wkly* 145:1–9
111. Schwarb H, Tsakiris DA (2016) New Direct Oral Anticoagulants (DOAC) and Their Use Today. *Dent J* 4:1–11
112. Pfeilschifter W, Luger S, Brunkhorst R, Lindhoff-Last E, Foerch C (2013) The gap between trial data and clinical practice - An analysis of case reports on bleeding complications occurring under dabigatran and rivaroxaban anticoagulation. *Cerebrovasc Dis* 36:115–119
113. Potpara TS, Lip GYH (2015) Oral Anticoagulant Therapy in Atrial Fibrillation Patients at High Stroke and Bleeding Risk. *Prog Cardiovasc Dis* 58:177–194
114. Hersi AS, Alhebaishi YS, Hamoui O, Hassan T, Khalifa Hamad A, Magdy M, Sabbour H, Shaheen S (2017) Practical perspectives on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A view from the Middle East and North Africa. *J Saudi Hear Assoc.* doi: 10.1016/j.jsha.2017.05.001
115. Mavrakanas T, Bounameaux H (2011) The potential role of new oral anticoagulants in the prevention and treatment of thromboembolism. *Pharmacol Ther* 130:46–58
116. Carreiro J, Ansell J (2008) Apixaban , an oral direct Factor Xa inhibitor : awaiting the verdict. *Drugs* 17:1937–1945
117. Kubitz D, Roth A, Becka M, Alatrach A, Halabi A, Hinrichsen H, Mueck W (2013) Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa

- inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 76:89–98
118. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS - ANNEX 1, Netherlands
Yearb Int Law (1985) 16:279
 119. Holford NHG (1986) Clinical pharmacokinetics and Pharmacodynamics of warfarin. *Clin Pharmacokinet* 11:483–504
 120. Goriacko P, Veltri KT (2018) Safety of direct oral anticoagulants vs warfarin in patients with chronic liver disease and atrial fibrillation. *Eur J Haematol* 0–1
 121. Hum J, Shatzel JJ, Jou JH, Deloughery TG (2017) The efficacy and safety of direct oral anticoagulants vs traditional anticoagulants in cirrhosis. *Eur J Haematol* 98:393–397
 122. Muciño-Bermejo J, Carrillo-Esper R, Méndez-Sánchez N, Uribe M (2015) Thrombosis and hemorrhage in the critically ill cirrhotic patients: Five years retrospective prevalence study. *Ann Hepatol* 14:93–98
 123. Lisman T, Caldwell SH, Burroughs AK, Northup PG, Senzolo M, Stravitz RT, Tripodi A, Trotter JF, Valla DC, Porte RJ (2010) Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: The ups and downs. *J Hepatol* 53:362–371
 124. Ge PS, Runyon BA (2013) Care coordination for patients with cirrhosis: A «win-win» solution for patients, caregivers, providers, and healthcare expenditures. *J Hepatol* 59:203–204
 125. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. (2014) 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the American college of Cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the heart rhythm society. *J Am Coll Cardiol* 64:e1–e76

Tabelas

Definition and Scores for CHADS ₂ and CHA ₂ DS ₂ -VASc		Stroke Risk Stratification With the CHADS ₂ and CHA ₂ DS ₂ -VASc Scores	
	Score		Adjusted Stroke Rate (% per y)
CHADS ₂		CHADS ₂ *	
Congestive HF	1	0	1.9
Hypertension	1	1	2.8
Age ≥75 y	1	2	4.0
Diabetes mellitus	1	3	5.9
Stroke/TIA/TE	2	4	8.5
Maximum score	6	5	12.5
		6	18.2
CHA ₂ DS ₂ -VASc		CHA ₂ DS ₂ -VASc†	
Congestive HF	1	0	0
Hypertension	1	1	1.3
Age ≥75 y	2	2	2.2
Diabetes mellitus	1	3	3.2
Stroke/TIA/TE	2	4	4.0
Vascular disease (prior MI, PAD, or aortic plaque)	1	5	6.7
Age 65-74 y	1	6	9.8
Sex category (i.e., female sex)	1	7	9.6
Maximum score	9	8	6.7
		9	15.20

Tabela 1 - Esquema de estratificação de risco de AVC em doentes com FA não-valvular. [125]

Letter	Clinical Characteristic*	Points Awarded
H	Hypertension	1
A	Abnormal renal and liver function (1 point each)	1 or 2
S	Stroke	1
B	Bleeding	1
L	Labile INRs	1
E	Elderly	1
D	Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2
		Maximum 9 points

Tabela 2 – Score de risco hemorrágico HAS-BLED. [91]

HTA: PA sistólica > 160 mmHg; função renal anormal: diálise crónica ou transplante renal ou creatinina sérica ≥ 200 micromol/l; função hepática anormal: DHC ou bilirrubina > 2x LSN com AST/ALT/ALP > 3x LSN; Hemorragia: historial de hemorragias anteriores ou predisposição (diátese hemorrágica, anemia); INR lábil: INR alto ou instável. (PA: pressão arterial; LSN: limite superior da normalidade; AST: aspartato transaminase; ALT: alanina transaminase; ALP: fosfatase alcalina)

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

Tabela 3 – Mecanismo de acção e indicações potenciais dos antitrombóticos na doença hepática, para prevenção ou tratamento de eventos arteriais ou venosos. [53]

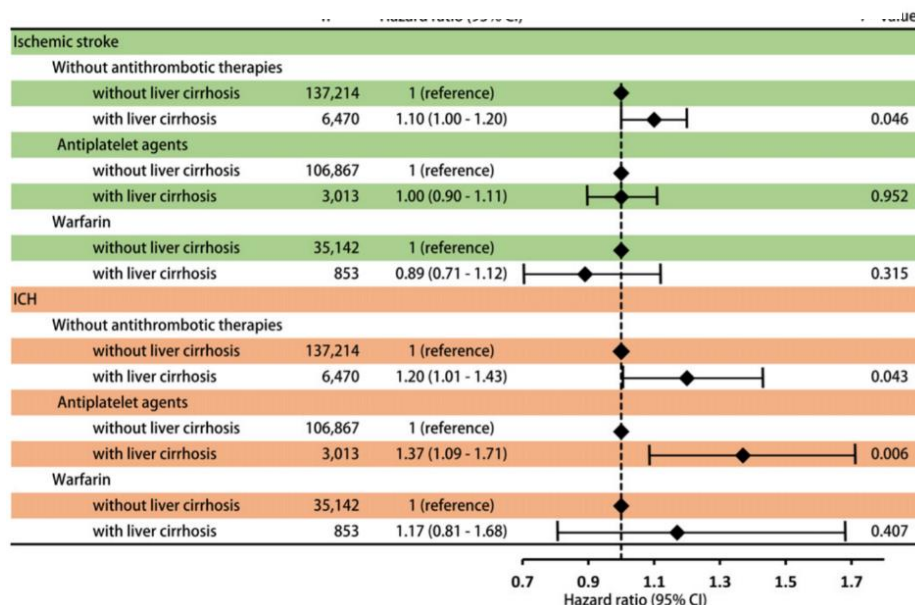


Tabela 4 – Risco de AVC isquémico e HIC nos doentes com FA, e com ou sem cirrose hepática. [95]