EVANDRA CRISTINA VIEIRA DA ROCHA

**Influência dos parâmetros da coagulação no
sangramento após ligadura elástica de varizes
esofagianas em pacientes cirróticos**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Programa de Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Alberto Queiroz Farias

São Paulo

2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Rocha, Evandra Cristina Vieira da

Influência dos parâmetros da coagulação no sangramento após ligadura elástica de varizes esofagianas em pacientes cirróticos / Evandra Cristina Vieira da Rocha. - São Paulo, 2010.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Gastroenterologia.

Orientador: Alberto Queiroz Farias.

Descritores: 1.Varizes esofágicas e gástricas 2.Ligadura 3.Cirrose 4.Hemorragia gastrointestinal 5.Testes de coagulação sanguínea

USP/FM/DBD-177/10

Dedico esta conquista aos meus pais Pedro e Eva;

aos meus avós Júlio e Belarmina;

aos meus irmãos Jamesson, Anderson e Andréa;

aos meus cunhados Giovani e Marili;

aos meus sobrinhos Lucas, Rafael e Júlia e

ao meu amor Fernando.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Dr. Alberto Queiroz Farias, pelos ensinamentos em pesquisa clínica, endoscopia e gastroenterologia e pela oportunidade de colaborar com excelentes estudos.

Ao Prof. Dr. Flair José Carrilho, pelo apoio inestimável à pesquisa.

Ao grupo responsável pelo Serviço de Coagulação no HC-FMUSP (Fundação Pró-Sangue), em especial ao Prof. Dr. Élbio D'Amico, à Tânia Rocha e à Cristina Silva, pela colaboração neste estudo e ideias para novos trabalhos.

Ao Dr. Stephen Hugh Caldwell pelo apoio ao estudo e participação fundamental como co-autor do artigo.

Ao Demerson Poli pela valiosa análise estatística.

Aos participantes da banca de qualificação pelas críticas e sugestões: Prof. Dr. Edson Parise, Dr. Tomás Navarro Rodrigues, Dr. Paulo Herman.

Aos professores e funcionários do Departamento de Gastroenterologia e Departamento de Transplante e Cirurgia do Fígado, em especial às enfermeiras Sylvia e Mirna, pela colaboração e paciência,

e à Fátima Gomes, pelo carinho e suporte desde o primeiro dia de residência.

À amiga Valdinélia (Val), por estar ao meu lado em momentos de alegria e me apoiar nesta caminhada desde que chegamos a São Paulo e pelo grande auxílio neste estudo.

Ao amigo Fábio Kassab, pela amizade, pelo apoio imprescindível na minha profissão e enorme ajuda neste estudo.

À equipe de endoscopistas e hepatologistas com a qual tive enorme satisfação de trabalhar: Ricardo Miyake, Walnei Barbosa, Evandro Souza e Priscila Nespoli.

Aos residentes de Gastroenterologia e Endoscopia, que no meio de tanto trabalho, sempre estavam dispostos a ajudar.

À Cláudia Arruda e Fabiana Bispo pelo auxílio desde o encaminhamento do projeto até a impressão da tese.

Às estagiárias de pesquisa do Departamento de Transplante e Cirurgia do Fígado: Danusa de Souza Ramos e Elisângela Belleti Okamatsu pela ajuda na formatação da tese.

Aos meus amigos: Abner, Vanessa, Ádlin, Fabrício, Andréia, Aline, Valdirene, Elisângela e Rosana (*in memoriam*), pois sem eles, a jornada teria sido muito difícil.

A todos os pacientes que foram os maiores responsáveis por este trabalho.

À Alves Queiroz Family Fund for Research e à CAPES pelo incentivo à pesquisa e pela bolsa de estudos.

“Sem a curiosidade que me move,
que me inquieta, que me insere na busca,
não aprendo nem ensino.”

(Paulo Freire)

SUMÁRIO

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de siglas

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Sangramento relacionado à hipertensão portal.....	1
1.1.1. Hemorragia varicosa.....	1
1.1.2. Sangramento após ligadura elástica de varizes esofágicas e coagulopatia.....	3
1.2. Coagulação sanguínea.....	4
1.3. Coagulação sanguínea e cirrose hepática.....	8
1.3.1. Visão clássica dos distúrbios de coagulação na cirrose.....	8
1.3.2. Visão atual dos distúrbios de coagulação na cirrose: mecanismos compensatórios.....	10
1.3.3. Testes de coagulação na cirrose hepática.....	13
2. OBJETIVOS.....	18
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	19
3.1. Casuística.....	19
3.1.1. Critérios de inclusão.....	19
3.1.2. Critérios de exclusão.....	19

3.1.3. Pacientes não incluídos.....	21
3.2. Métodos.....	22
3.2.1. Desenho do estudo.....	22
3.2.2. Técnica de realização do tratamento endoscópico.....	22
3.2.3. Testes convencionais e expandidos de análise da coagulação.....	24
3.2.4. Tratamentos concomitantes	29
3.2.4.1. Tratamentos não permitidos.....	29
3.2.4.2. Tratamentos permitidos.....	29
3.2.5. Avaliação dos pacientes.....	30
3.2.5.1. Avaliação pré-tratamento.....	30
3.2.5.2. Avaliação dos desfechos.....	31
3.2.5.3. Seguimento ambulatorial.....	31
3.2.5.4. Tratamento do sangramento.....	31
3.2.6. Análise Estatística.....	32
3.2.7. Aspectos Éticos.....	32
4. RESULTADOS.....	33
5. DISCUSSÃO.....	43
6. CONCLUSÕES.....	50
7. BIBLIOGRAFIA.....	51
Artigo	

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Cascata da coagulação.....	5
Figura 2. População do estudo e exclusões.....	20
Figura 3. Varizes de esôfago.....	23
Figura 4. Varizes de esôfago com ligadura	23
Figura 5. Úlceras esofágicas 14 dias após ligadura.....	23
Figura 6. Úlcera esofágica com sangramento.....	24
Figura 7. Mecanismo do tromboelastógrafo.....	27
Figura 8. Curva gerada na tromboelastografia (TEG).....	27
Figura 9. Interpretação dos parâmetros da TEG.....	28
Figura 10. Correlação da TEG com a clínica.....	29
Figura 11. Pacientes com sangramento (setas), de acordo com o estadiamento de Child e valores de INR.....	37
Figura 12. Pacientes com sangramento (setas), de acordo com o estadiamento de Child e contagem de plaquetas.....	37
Figura 13. Pacientes com sangramento (setas), de acordo com o estadiamento de Child e valores de TTPa.....	38
Figura 14. Relação entre fator V, proteína S e Child - Re-equilíbrio da coagulação	39
Figura 15. TEG - Padrão normal.....	41
Figura 16. TEG - Padrão de hipercoagulabilidade.....	41
Figura 17. TEG - Padrão de hipocoagulabilidade.....	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características dos pacientes.....	21
Tabela 2. Sangramento de acordo com as características do tratamento endoscópico.....	34
Tabela 3. Sangramento por úlcera após LE de acordo com a classificação Child-Pugh e MELD.....	34
Tabela 4. Sangramento por úlcera após LE de acordo com os testes convencionais de coagulação.....	36
Tabela 5. Sangramento por úlcera após LE de acordo com os resultados dos testes expandidos de coagulação.....	40
Tabela 6. Sangramento por úlcera após LE de acordo com os parâmetros da TEG.....	41

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AASLD	<i>American Association for the Study of Liver Disease</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CHC	Carcinoma Hepatocelular
CIVD	Coagulação Intravascular Disseminada
EASL	<i>European Association for the Study of the Liver</i>
EDTA	<i>Etileno Diamino Tetraacetic Acid</i>
ELISA	<i>Enzyme-linked Immunoabsorbant Assay</i>
FEU	<i>Fibrinogen Equivalent Units</i>
FvW	Fator de von Willebrand
HVPG	<i>Hepatic Vein Pressure Gradient</i>
IC	Intervalo de Confiança
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
ISI	<i>International Sensitivity Index</i>
LE	Ligadura Elástica
MA	Máxima Amplitude
MELD	<i>Model for End-Stage Liver Disease</i>
NASH	<i>Non Alcoholic Steatohepatitis</i>
NIEC	<i>North Italian Endoscopy Club</i>
NNT	Número Necessário para Tratar
OR	<i>Odds Ratio</i>
PAI-1	<i>Plasminogen Activator Inhibitor-1</i>
TEG	Tromboelastografia
TIPS	<i>Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt</i>
TP	Tempo de Protrombina
tPA	<i>tissue Plasminogen Activator</i>
TRALI	<i>Transfusion Related Acute Lung Injury</i>
TTPa	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada
VHB	Vírus da Hepatite B
VHC	Vírus da Hepatite C

RESUMO

INTRODUÇÃO: Estudos recentes têm demonstrado que ocorre geração normal de trombina na cirrose hepática mesmo nos pacientes com diminuição da atividade de protrombina e plaquetopenia, de forma que a utilidade dos testes convencionais de coagulação em prever o risco de sangramento associado a procedimentos seria questionável. **OBJETIVO:**

O objetivo principal deste estudo foi avaliar se as alterações dos parâmetros de coagulação influenciam a frequência e gravidade do sangramento por úlcera após ligadura elástica de varizes de esôfago.

CASUÍSTICA E MÉTODOS: Neste estudo prospectivo de coorte realizado no período de dois anos, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, foram incluídos 150 pacientes com o diagnóstico de cirrose hepática, encaminhados para realização de ligadura elástica como profilaxia primária (n=45) e secundária (n=105) de sangramento por varizes de esôfago. Os critérios de inclusão foram: a) presença de varizes de esôfago de médio ou grosso calibre; b) idade superior a 18 anos; c) concordância em participar do estudo. Os critérios de exclusão foram: a) doenças pulmonares e cardíacas graves ou síndrome hepatorenal associada; b) carcinoma hepatocelular avançado; c) insuficiência renal com uremia; d) doenças ou uso de drogas que alteram a coagulação sanguínea. Foram analisados em todos os pacientes: *International Normalized Ratio* (INR), tempo de tromboplastina parcial ativada e contagem de plaquetas. Em 92 pacientes foram avaliados: atividade do

fator V, fator de von Willebrand, fibrinogênio, proteínas C e S, dímero-D e tromboelastografia. Os pacientes foram estratificados de acordo com: a) grau de disfunção hepática, avaliado pela classificação de Child-Pugh [Child A, n=74 (49%); Child B, n=42 (28%); Child C, n=34 (23%)]; b) valores de corte de INR [$>1,5$ (n=28); $\leq 1,5$ (n=122)]; e plaquetas [$<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ (n=18); $\geq 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ (n=132)]; c) padrões da tromboelastografia; d) valores e/ou atividade dos fatores pró-coagulantes e anticoagulantes naturais. As sessões de ligadura foram realizadas a cada 2 semanas. Os dados de cada paciente foram registrados até dois meses após erradicação das varizes. **RESULTADOS:** Onze pacientes apresentaram sangramento por úlcera após LE. Sangramento ocorreu em cinco pacientes com Child A/B (4,3%) e em 6 pacientes com Child C (17%) ($p=0,0174$ para Child A/B versus Child C). Oito pacientes (7,3%) apresentaram sangramento entre os 110 pacientes com valores de corte tradicionalmente considerados seguros para INR e plaquetas e apenas três (7,5%) entre os 40 pacientes com valores de risco ($p=1,0$). Dentre os 92 pacientes com testes expandidos de coagulação, o sangramento ocorreu em cinco. Não houve diferença em nenhum dos parâmetros de coagulação incluindo os padrões da tromboelastografia entre os pacientes com e sem sangramento. **CONCLUSÕES:** O sangramento por úlcera após ligadura elástica de varizes de esôfago foi associado com o grau de disfunção hepática (Child C), mas não com os fatores convencionais ou expandidos da coagulação em pacientes cirróticos sem insuficiência renal ou infecção submetidos à ligadura elástica eletiva. Estes resultados tornam discutível a necessidade de administração profilática de agentes

pró-coagulantes previamente a procedimentos invasivos eletivos.

Descritores: varizes esofágicas e gástricas; ligadura; cirrose; hemorragia gastrointestinal, testes de coagulação sanguínea.

ABSTRACT

BACKGROUND & AIMS. There is controversy over whether coagulation status predicts bleeding caused by ulceration after esophageal varices band ligation (EVL). **METHODS:** EVL was performed for primary (n=45) or secondary (n=105) prophylaxis in 150 patients with cirrhosis (Child A, n=74 [49%]; Child B, n=42 [28%]; Child C, n=34 [23%]). International Normalized Ratio (INR) and platelet counts (PC) were assessed in all. In 92 patients, levels of factor V, fibrinogen, D-dimer, protein C and protein S, von Willebrand factor and thromboelastography (TEG) were assessed. PC $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ and INR >1.5 were considered high-risk cutoffs for bleeding. Conversely, PC $\geq 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ with INR ≤ 1.5 were safe cutoffs. **RESULTS:** Overall, 11 patients (7.3%) had post-EVL ulcer bleeding. Bleeding occurred in 5 patients with Child A/B (4.3%) and 6 patients with Child C (17%) ($p=0.0174$ for Child A/B versus Child C). Eight patients with bleeding were among the 110 below the cutoff for INR and PC, whereas only 3 of the patients with bleeding were among the 40 patients with purported high-risk values ($p=1.0$). Among the 92 patients with expanded coagulation tests, bleeding occurred in 5. There was no difference in any of the coagulation parameters, including overall TEG patterns, between patients who did and did not bleed. **CONCLUSION:** Post-EVL ulcer bleeding was associated with Child C status but not with conventional or expanded coagulation indices in cirrhotic patients without renal failure or infection undergoing elective EVL. These results call into question the common use of

prophylactic procoagulants in the elective setting.

common use of prophylactic procoagulants in the elective setting.

Descriptors: esophageal and gastric varices; ligation; cirrhosis, blood coagulation tests.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Sangramento relacionado à hipertensão portal

1.1.1. Hemorragia varicosa

A hemorragia digestiva varicosa continua sendo uma das principais causas de mortalidade em pacientes com hipertensão portal.¹ Cerca de 60% dos pacientes com cirrose descompensada e 30% daqueles com cirrose compensada apresentam varizes no momento do diagnóstico.² O risco de ocorrência do primeiro episódio de sangramento varicoso varia de 8% a 35% em dois anos em pacientes sem tratamento profilático e apresenta uma mortalidade em torno de 20%.^{3,4} A probabilidade de ressangramento é igualmente elevada, variando de 32% a 84% nas séries iniciais e situando-se em torno de 10% em estudos mais recentes.⁵

O período de maior risco corresponde às primeiras seis semanas após o episódio de hemorragia, sendo que o risco máximo ocorre nos primeiros cinco dias, diminuindo gradativamente até seis semanas, de forma que ao final de um ano, esse risco é semelhante ao observado em pacientes que nunca apresentaram hemorragia varicosa.⁶ A mortalidade relacionada ao ressangramento atualmente situa-se ao redor de 15% a 20%. Em um estudo conduzido por D'Amico et al.⁷ na Itália, o ressangramento até seis semanas ocorreu em 37 dos 199 pacientes (18,6%). Em 40,5% dos que apresentaram ruptura de varizes, o ressangramento ocorreu nos primeiros cinco dias.

O risco de ressangramento é maior nos pacientes com função hepática mais deteriorada.^{8,9} Casos de hemorragia varicosa apresentam maior frequência de ressangramento quando comparados a outras etiologias. De Dombal et al.,¹⁰ analisando 4.010 casos de hemorragia digestiva alta de diferentes etiologias, observaram que a incidência de ressangramento nos primeiros 10 dias foi muito maior naqueles pacientes que sangraram por ruptura de varizes quando comparados àqueles cujo sangramento foi provocado por outras lesões.

Devido ao elevado risco de ressangramento, todos os pacientes devem receber alguma forma de profilaxia após o primeiro episódio de sangramento varicoso no sentido de evitar a sua recorrência. O tratamento medicamentoso com beta-bloqueadores não seletivos e o tratamento endoscópico são terapias efetivas na profilaxia secundária do sangramento varicoso. Entretanto, os beta-bloqueadores não seletivos reduzem o gradiente de pressão venosa hepática em apenas 1/3 dos pacientes e o seu número necessário para tratar (NNT) é 7, indicando que um em cada 7 pacientes tratados se beneficia do seu uso.^{11,12} Devido a essas limitações, o tratamento endoscópico vem sendo proposto com frequência cada vez maior como opção com relação custo/ benefício favorável para profilaxia do ressangramento varicoso. O tratamento com ligadura elástica (LE) das varizes vem suplantando a escleroterapia pelos melhores resultados e pelas menores taxas de complicações.^{2,3,13,14} Entretanto, após a erradicação há uma alta tendência à recorrência das varizes de esôfago, chegando a 50% no primeiro ano.¹⁵

Até o momento, ainda não existe consenso em relação à melhor opção para a profilaxia do ressangramento. Diferentes estudos têm

investigado a eficácia da associação de agentes farmacológicos ou de métodos endoscópicos. Patch et al.¹⁶ analisando 104 pacientes com episódio recente de hemorragia por ruptura de varizes de esôfago, demonstraram que a terapia combinada com beta-bloqueador associado a nitratos foi mais efetiva que a LE em prevenir o ressangramento. Villanueva et al.¹⁷ demonstraram que o nadolol associado ao mononitrato de isossorbida foi mais efetivo que a LE. Resultados contrários foram encontrados no estudo de Lo et al.¹⁸ De La Peña et al.¹⁹ associaram a LE à terapia medicamentosa com nadolol e concluíram que a associação foi mais efetiva quando comparada à LE isoladamente. Em meta-análise realizada por Gonzalez envolvendo 23 estudos, totalizando 1.860 pacientes, concluiu-se que a combinação do tratamento endoscópico ao tratamento medicamentoso é a melhor opção para prevenir o ressangramento quando comparado a qualquer uma das terapias isoladamente; entretanto, houve grande heterogeneidade entre os estudos.²⁰

1.1.2. Sangramento após ligadura elástica de varizes esofágicas e coagulopatia

Segundo o Consenso Internacional sobre Hipertensão Portal Baveno V,²¹ a LE de varizes esofágicas e o uso de beta-bloqueadores não seletivos constituem opções de primeira linha para a profilaxia secundária de ressangramento varicoso e para a profilaxia primária naqueles pacientes que apresentam intolerância ou contra-indicação ao uso de agentes beta-bloqueadores. Nesse Consenso, não se distinguem subgrupos de pacientes que apresentariam melhores resultados se

tratados com a ligadura ou com o beta-bloqueador. Nesse sentido, não há definição quanto à melhor opção terapêutica para pacientes com cirrose descompensada e coagulopatia. Uma das preocupações com a utilização da LE refere-se à ocorrência de sangramento por ulceração que se forma alguns dias após o procedimento. Essa complicação tem sido relatada em 5% a 10% dos casos.^{22,23} Questiona-se se o uso de LE em pacientes com cirrose descompensada poderia provocar sangramento por úlcera após LE com maior frequência e gravidade devido à alteração de coagulação associada. Essas considerações permanecem no terreno especulativo devido à ausência de estudos específicos acerca da relação entre coagulopatia e sangramento após LE.

1.2. Coagulação sanguínea

O modelo inicial dos mecanismos da coagulação foi proposto na década de 60 por dois grupos independentes de pesquisadores^{24,25} para descrever a sequência de passos na qual a ativação de um fator da coagulação leva à ativação de outros e finalmente à geração de trombina. Esse modelo original foi modificado em um esquema chamado atualmente de “cascata da coagulação” (figura 1). Reconhece-se que esse modelo apresenta limitações para caracterizar os eventos fisiológicos que caracterizam a coagulação. Acrescente-se que a visão dicotômica das vias intrínseca e extrínseca, atuando de forma independente e redundante, já não corresponde aos conceitos atuais.

Como as células são participantes importantes no processo de coagulação e a hemostasia normal é impossível de ser alcançada na ausência de células associadas ao fator tecidual (FT) e de plaquetas, foi

proposto um modelo celular de coagulação por Hoffman e Monroe,²⁶ atualmente mais aceito, no qual a hemostasia ocorre passo a passo na superfície celular, como descrito abaixo. Esse modelo foi recentemente revisto e caracterizado em três passos, conforme explicado a seguir.²⁷

Figura 1. Cascata da coagulação

Primeiro passo: início da coagulação nas células com fator tecidual

O processo de coagulação se inicia quando as células que contêm fator tecidual são expostas ao sangue no local da lesão. O FT é uma proteína transmembrana que atua como receptor e cofator do fator VII. Uma vez ligado ao FT, o fator VII é rapidamente ativado para fator VIIa.²⁸

O complexo fator VIIa/ FT catalisa a ativação do fator X e fator IX. O fator Xa interage com o fator Va para gerar uma pequena quantidade de trombina. Muitos dos fatores de coagulação podem ir para o espaço extravascular. Existem dados recentes que demonstram a ligação do FT ao fator VIIa mesmo na ausência de lesão vascular.²⁹ Portanto, é provável que baixos níveis de fator IXa, fator Xa e trombina sejam produzidos por células que contêm FT a todo o momento. Entretanto, estes fatores ativados permanecem separados dos demais componentes essenciais para a coagulação até que ocorra lesão da parede vascular. As plaquetas e o fator VIII ligado ao fator de von Willebrand (FvW) são grandes demais para passar para o meio extravascular a menos que haja lesão. Quando ocorre lesão vascular, as plaquetas extravasam, ligam-se ao colágeno e a outros componentes da matriz extracelular e são parcialmente ativadas. Este processo forma o coágulo plaquetário, que promove a hemostasia primária. Nesse momento, pequenas quantidades de trombina produzidas nas células com FT interagem com as plaquetas e fator VIII/FvW para iniciar os processos hemostáticos que vão transformar o coágulo de plaquetas em trombo de fibrina (hemostasia secundária).²⁷

Segundo passo: amplificação do sinal pró-coagulante

Durante a amplificação, pequenas quantidades de trombina formadas nas células com FT promovem a máxima ativação plaquetária e são suficientes para dar início ao sistema de coagulação para subsequente geração de trombina pela ativação dos fatores V, VIIIa e XI na superfície das plaquetas.^{30,31} O fator IXa se liga ao fator VIIIa na superfície das plaquetas, formando o complexo fator IXa/fator VIIIa.

Terceiro passo: propagação da geração de trombina

Uma vez formado o complexo fator IXa/fator VIIIa, o fator X proveniente do plasma se torna ativado na superfície das plaquetas. Quando associados, os fatores Xa e Va produzem uma grande quantidade de trombina suficiente para estabilizar o coágulo inicial de plaquetas em uma rede resistente de fibrina. Embora os modelos de coagulação descrevam os processos hemostáticos em passos, estes devem ser interpretados como eventos contínuos sobrepostos. O modelo celular de coagulação nos mostra que a via extrínseca e intrínseca não são redundantes. A via extrínseca ocorre nas células com o FT iniciando e potencializando a coagulação. Em contraste, componentes da via intrínseca agem na superfície das plaquetas promovendo a geração de trombina, que estabiliza o coágulo. Os testes de coagulação utilizados na prática médica avaliam essas etapas. O tempo de protrombina (TP) avalia os níveis de pró-coagulantes envolvidos na fase inicial da coagulação, enquanto que o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) avalia os níveis de pró-coagulantes envolvidos na geração de trombina na superfície das plaquetas. Nenhum dos testes avalia completamente a função hemostática; tampouco avalia os componentes celulares.²⁷

Papel fundamental das proteases inibidoras plasmáticas

O fator Xa na superfície celular é relativamente protegido contra a ação da antitrombina e do inibidor do fator tecidual.³² Entretanto, o fator Xa em solução é rapidamente inibido.³³ Por outro lado, a deficiência de antitrombina está associada à tendência significativa à trombose. Com isso, os inibidores da coagulação têm mecanismo de controle

fundamental, limitando e focalizando a atividade do fator Xa e geração de trombina no local da lesão.

Sistema proteína C/S/trombomodulina protege contra trombose

As proteínas C e S são fatores dependentes da vitamina K, sintetizados pelo parênquima hepático. Enquanto a proteína C é uma precursora de protease, a proteína S é um cofator não enzimático que amplifica a atividade da proteína C ativada.³⁴ Apesar dessas proteínas serem comumente denominadas de anticoagulantes naturais, na verdade, atuam impedindo que as células endoteliais íntegras sejam sítios de geração de trombina. Portanto, apresentam ação antitrombótica natural. A trombomodulina é um receptor de membrana específico para trombina.³⁵ Quando ocorre liberação de trombina fora do local de lesão, esta se liga à trombomodulina e o complexo resultante ativa a proteína C, que, por sua vez, liga-se à proteína S. O complexo final cliva e inativa o fator V na superfície endotelial.³⁶

1.3. Coagulação sanguínea e cirrose hepática

1.3.1. Visão clássica dos distúrbios de coagulação na cirrose

As doenças hepáticas, em sua fase cirrótica, frequentemente evoluem com distúrbios da crase sanguínea. A natureza desses distúrbios é complexa e multifatorial em decorrência da interação dinâmica entre os sistemas pró-coagulante, anticoagulante e fibrinolítico.^{37,38} Condições associadas contribuem para agravar os distúrbios de coagulação. A insuficiência renal comumente associada à doença hepática avançada

agrava a disfunção plaquetária.³⁹ Infecções bacterianas levam à liberação de heparinoides endógenos, o que explica a piora de diversos parâmetros de coagulação durante episódios de infecções graves, em particular da peritonite bacteriana espontânea.⁴⁰

A cirrose hepática resulta em graus variados de déficit de fatores plasmáticos da coagulação (com exceção do fator VIII), disfunção e diminuição do número de plaquetas, disfunção endotelial e hiperfibrinólise.

Via pró-coagulante – A produção de todos os fatores de coagulação envolvidos na geração de trombina, como fator V, VII, IX, X, XI e protrombina, está diminuída na insuficiência hepática, com exceção do fator VIII que é produzido por células endoteliais dos sinusoides hepáticos. Os fatores de coagulação dependentes de vitamina K, II, VII, IX e X, apresentam alteração na função devido à diminuição da γ -carboxilação provocada por defeito enzimático intrínseco ou pela própria deficiência de vitamina K.

Via fibrinolítica - Grande parte dos pacientes com cirrose e ascite apresenta hiperfibrinólise devido, dentre outros fatores, à passagem do líquido ascítico via ducto torácico.⁴¹ Os níveis de fibrinogênio geralmente estão diminuídos na fase avançada da cirrose tanto pela redução da produção hepática quanto pelo consumo devido à coagulação intravascular. Sua função pode estar alterada em decorrência do aumento de ácido siálico, que impede sua polimerização.

A hiperfibrinólise se correlaciona diretamente com a gravidade da doença hepática.⁴² Todas as proteínas envolvidas na fibrinólise, com

exceção do ativador do plasminogênio tecidual (tPA) e inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1), são sintetizadas no fígado. Na cirrose hepática, os níveis plasmáticos de plasminogênio, alfa2-antiplasmina e fator XIII estão reduzidos, enquanto que os níveis de tPA estão aumentados. Por outro lado, os níveis de PAI-1 estão aumentados na cirrose, mas diminuem na insuficiência hepática grave, sugerindo que, nessa forma da doença, a hiperfibrinólise ocorre quando o plasminogênio é ativado pelo tPA e os níveis baixos de PAI-1 e alfa2-antiplasmina falham em balancear a fibrinólise.^{42,43}

Plaquetas - A diminuição do número de plaquetas na cirrose decorre, principalmente, do hiperesplenismo e da diminuição da síntese hepática de trombopoetina. A trombocitopenia poderia também ser decorrente da ação de auto-anticorpos e de coagulação intravascular disseminada (CIVD) de baixo grau. Entretanto, a presença de CIVD em pacientes com doença hepática ainda é controversa.⁴⁴

Na cirrose hepática, a ativação plaquetária está diminuída devido ao aumento da produção endotelial de óxido nítrico e prostaciclina⁴⁵ e sua interação com a parede do vaso está alterada pela proteólise de receptores plaquetários mediada pela plasmina.⁴⁶

1.3.2. Visão atual dos distúrbios de coagulação na cirrose: mecanismos compensatórios

Manutenção da adesão e agregação plaquetárias

As propriedades de adesividade e agregação das plaquetas

parecem ser mantidas na cirrose hepática por mecanismo compensatório caracterizado pelo aumento da produção endotelial de FvW em decorrência da disfunção endotelial.^{47,48,49} A composição multimérica do FvW é necessária para promover a adesão plaquetária e é regulada pela protease ADAMTS-13, que cliva sua estrutura multimérica, servindo como mecanismo de regulação. Em condições como a púrpura trombocitopênica trombótica, um dos mecanismos fisiopatológicos centrais é a deficiência dessa protease, favorecendo o desenvolvimento de trombos na microcirculação. Na cirrose hepática, tem sido documentado nível mais baixo da protease ADAMTS-13. Todavia, não está claro se a magnitude dessa redução seria suficiente, isoladamente, para produzir aumento compensatório da agregação plaquetária, uma vez que outras proteases, tais como plasmina e elastase, parecem também modular a degradação do FvW na cirrose.⁵⁰

Re-equilíbrio dos fatores plasmáticos: o papel dos anticoagulantes naturais

À medida que piora a função hepática na cirrose, ocorre gradual redução tanto dos fatores plasmáticos pró-coagulantes como dos anticoagulantes naturais proteína C, proteína S, antitrombina e inibidor do fator tecidual, bem como diminuição da depuração de fatores ativados, levando a um re-equilíbrio da coagulação. Esse equilíbrio é suficiente para manter a hemostasia, desde que não haja fatores concomitantes para romper o frágil equilíbrio (hipótese das margens estreitas).²⁷

De fato, a ocorrência de sangramento cutâneo-mucoso espontâneo grave não é um evento marcante na cirrose hepática como costuma se apresentar em diferentes coagulopatias. Entretanto, condições como

infecções, insuficiência renal e hiperfibrinólise interferem no equilíbrio entre os fatores pró e anticoagulantes, favorecendo o surgimento de sangramento. Há dados que demonstram que na vigência de infecções bacterianas graves, há aumento da pressão portal, piora da perfusão hepática e piora da coagulação e essa combinação de eventos explicaria o surgimento de episódios hemorrágicos em pacientes infectados.⁵¹

Cirrose hepática como causa de trombose e hipercoagulabilidade

Dados recentes documentam que pacientes com cirrose hepática não estão protegidos do risco de trombose e tromboembolismo apesar do alargamento dos valores do TP, contrariando o conceito clássico de “autoanticoagulação” na cirrose hepática.⁵²

Em estudo realizado por Tripodi et al, sugeriu-se que o mecanismo compensatório que leva ao re-equilíbrio da coagulação pode levar ao predomínio da via pró-coagulante, o que caracterizaria um estado de hipercoagulabilidade. Analisando o potencial de geração de trombina na presença ou ausência de trombomodulina (principal ativador fisiológico da via da proteína C), observou-se que esse foi maior nos pacientes com cirrose que nos controles, indicando a existência de resistência à ação da trombomodulina (i.e. da proteína C). Tal resistência resultou em estado de hipercoagulabilidade, mesmo em pacientes classificados como Child C, comparável àquele observado na deficiência congênita da proteína C. Concluiu-se que a hipercoagulabilidade do plasma de pacientes com cirrose parece resultar do aumento dos níveis do fator VIII (potente pró-coagulante envolvido na geração da trombina) e diminuição dos níveis de proteína C.⁵³

1.3.3. Testes de coagulação na cirrose hepática

Tempo de protrombina e International Normalized Ratio

O tempo de protrombina foi proposto por Armand Quick em 1935⁵⁴ para investigar pacientes com doença hepática, podendo o resultado do teste ser expresso em segundos ou como porcentagem de atividade. O TP avalia a eficiência do sistema extrínseco da coagulação, medindo a formação do coágulo, na presença de fosfolípide (tromboplastina). É mais sensível às deficiências dos fatores VII, X e V do que da própria protrombina.⁵⁵ O TP prolongado é indicativo de concentração reduzida de um ou mais fatores da coagulação, causada por distúrbios hereditários, deficiência de vitamina K, doença hepática ou uso de medicamentos. Entretanto, o tradicional TP avalia apenas 5% da geração de trombina.⁵⁶ Significa que representa um bom marcador de perda de função hepática, porém não se presta para avaliar adequadamente o risco de sangramento, pois não corresponde ao total de trombina gerada.

O *International Normalized Ratio* (INR) não é um teste de coagulação propriamente dito, mas uma escala de valores proposta em 1983 para padronizar o resultado do TP de diferentes laboratórios.⁵⁷ Na proposta inicial, o INR seria válido para pacientes recebendo terapia com anticoagulante oral pelo fato do ISI (*International Sensitivity Index*), que é necessário à conversão dos resultados ser determinado a partir do plasma de pacientes em uso de antagonista da vitamina K. Todavia, o INR passou a ser amplamente utilizado em outros cenários clínicos, sem se levar em consideração tais particularidades técnicas.⁵⁸ Nos últimos anos, foi proposto o uso de plasma de pacientes com cirrose hepática em

substituição ao plasma de pacientes em uso de anticoagulantes orais para a calibração da tromboplastina para desenvolvimento de uma nova escala de INR aplicável a pacientes com hepatopatias.^{59,60} Entretanto, ainda falta padronização internacional para essa metodologia, denominada na literatura de INR_{liver} .

Apesar de muito utilizados no manejo de pacientes cirróticos, os testes convencionais de coagulação, particularmente o TP e o INR, não são eficazes em predizer o risco de sangramento relacionado ou não a procedimentos. Esse fato pode ser explicado porque esses testes avaliam apenas os fatores pró-coagulantes e não avaliam a diminuição dos anticoagulantes naturais que ocorre paralelamente ao declínio dos pró-coagulantes.

O re-equilíbrio da coagulação leva à geração normal de trombina, mesmo em pacientes com TP alargado.⁵⁴ Vários autores têm insistido em não valorizar o TP como preditor de risco de sangramento com base nos argumentos citados acima.⁶¹ Na mesma linha de raciocínio, Bosch,⁶² em editorial recente publicado no *Hepatology*, questiona se a coagulopatia classicamente descrita na cirrose hepática seria verdadeira, chegando a propor que o TP deva ser interpretado com grande reserva na avaliação do risco de sangramento.

Tempo de sangramento

O tempo de sangramento é um dos testes mais antigos de avaliação da função plaquetária, tendo sido proposto por Milian em 1901 (*apud* Rodgers).⁶³

Basicamente, o teste consiste, como o nome indica, medir o

intervalo de tempo entre a realização de um corte padronizado na pele e a formação do coágulo plaquetário. O teste tem sido utilizado em três cenários: para avaliação da função plaquetária, para avaliação de risco de sangramento e para controle de terapia farmacológica. Entretanto, a reprodutibilidade do teste depende de uma grande variedade de condições técnicas, várias não relacionadas às plaquetas, incluindo a espessura da pele, a temperatura ambiente, disfunção endotelial, uso de medicamentos, etc.⁶⁴

Em relação às doenças hepáticas, Boberg et al.⁶⁵ demonstraram que o tempo de sangramento prolongado correlacionou-se com o risco cinco vezes maior de sangramento após biópsia hepática, porém esses achados não foram reproduzidos por outro estudo em que a correção do tempo de sangramento não reduziu o risco de hemorragia, de forma que a utilidade da sua determinação rotineira permanece controversa.⁶⁶

TTPa (Tempo de Tromboplastina Parcial ativada)

Desenvolvido em 1953 por Langdell⁶⁷ e modificado em 1961 por Proctor,⁶⁸ representa o tempo (em segundos) necessário para o plasma pobre em plaquetas coagular, após acréscimo de ativador da coagulação (fator XII, pré-caliceína e cininogênio).⁵⁸

A determinação do TTPa serve para avaliar a via intrínseca da coagulação, prestando-se para a monitorização de pacientes sob terapia anticoagulante com heparina. Existe grande variabilidade dos resultados entre diferentes laboratórios. Todavia, diferente do TP e INR, não houve até o momento nenhuma tentativa de padronização internacional da metodologia de pesquisa. Assim como o TP, o TTPa também tem valor

limitado em prever sangramento em pacientes cirróticos.⁶⁹

Contagem de plaquetas

A contagem de plaquetas não apresenta relação linear com o risco de sangramento em pacientes com cirrose hepática, principalmente quando os valores são limítrofes ao valor de corte tradicional de 50.000/mm³ e não avalia a capacidade de adesão ou agregação plaquetária.

Por outro lado, sabe-se que os valores da contagem de plaquetas são críticos para a geração de trombina. Valores acima 56.000 plaquetas/mm³ são suficientes para que essa geração ocorra normalmente.⁷⁰ Todavia, pelo fato dessa constatação *in vitro* não levar em conta a interferência de outros fatores como o aumento dos níveis do FvW e a atividade da protease ADAMTS-13, característicos da cirrose hepática, provavelmente *in vivo*, o valor limite deve ser ainda mais baixo.

Avaliação da fibrinólise

Não existe consenso na literatura em relação à melhor forma de diagnosticar hiperfibrinólise em portadores de cirrose hepática, pois a determinação ou dosagem de marcadores isolados costuma superestimar sua prevalência. Por exemplo, em pacientes com ascite, 93% apresentaram níveis elevados de dímero-D, em comparação a 33% daqueles sem ascite.³⁸ A avaliação pela tromboelastografia (TEG) poderia ser útil, pois permite a determinação do índice MA/A30 para diagnosticar fibrinólise clinicamente significativa.

Tromboelastografia

Os exames laboratoriais rotineiros são, em sua maioria, dosagens de proteínas plasmáticas ou determinação da sua atividade, e contagem de plaquetas, não avaliando o sistema fibrinolítico, os anticoagulantes naturais e a interação entre os dois sistemas que regulam a hemostasia. Por outro lado, a tecnologia atualmente disponível no mercado permite superar esses inconvenientes de forma rápida e eficaz, mediante a realização de análise computadorizada da coagulação em tempo real com a utilização do equipamento de TEG. Essa análise dinâmica resulta em diagnósticos mais acurados dos distúrbios de coagulação, permitindo melhor estratificação do risco de sangramento. Uma observação interessante é que o padrão da TEG não se correlaciona necessariamente com a redução da atividade de protrombina.

2. OBJETIVOS

2.1. Avaliar se os parâmetros de coagulação influenciam a frequência e gravidade do sangramento por úlcera após ligadura elástica de varizes de esôfago.

2.2. Relacionar parâmetros clínicos e endoscópicos com o sangramento após ligadura elástica.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. Casuística

De um total de 161 pacientes cirróticos consecutivamente encaminhados para realização de ligadura elástica de varizes de esôfago, 153 preencheram os critérios de inclusão como mostrado na figura 2. As características dos pacientes incluídos estão apresentadas na tabela 1.

3.1.1. Critérios de inclusão

- Idade superior a 18 anos
- Pacientes cirróticos encaminhados para realização de LE eletiva de varizes de esôfago
- Concordância em participar do estudo

3.1.2. Critérios de exclusão

- Síndrome hepatorenal
- Carcinoma hepatocelular avançado (maior que 5 cm de diâmetro)⁷¹
- Sangramento por varizes gástricas ou de outras etiologias
- Antecedente de mais de duas sessões de tratamento endoscópico (ligadura ou esclerose) nos últimos 12 meses
- Pacientes que já estavam em programa regular de escleroterapia ou ligadura elástica
- Portadores de TIPS (*Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt*)
- Doença ou uso de drogas que alteram a coagulação sanguínea,

exceto cirrose, incluindo infecções bacterianas ativas, um mês antes da inclusão e até a completa erradicação das varizes

- Doenças pulmonares e cardíacas graves
- Insuficiência renal com uremia
- Gestação

Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com os valores de corte para a contagem de plaquetas [$<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ (n=18); $\geq 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ (n=132)] e INR [$\leq 1,5$ (n=122); $>1,5$ (n=28)]. Entre os 28 pacientes com INR alargado, 13 (46%) apresentavam INR $>1,7$. Contagem de plaquetas $\geq 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ e/ou INR $\leq 1,5$ foram considerados valores de corte seguros (baixo risco de sangramento), enquanto que contagem de plaquetas $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ e INR $>1,5$ foram considerados de alto risco para sangramento. Estes valores de corte são comumente utilizados para contra-indicação relativa de procedimentos invasivos.

Figura 2. População do estudo e exclusões.

Tabela 1. Características dos pacientes

Parâmetro	n = 150
Sexomasculino	92 (61%)
Idade em anos	54±13
[mediana]	[55]
Etiologia	
Alcoólica	55 (37%) [14 associados a vírus]
Não-alcoólica	95 (63%)
VHB/VHC	7 / 42 (7% / 44%)
NASH	11 (12%)
Colestase	6 (6%)
Outras	29 (31%)
CHC	2 (1,3%)
Profilaxia primária	45 (30%)
Etilismo ativo	8 (5,3%)
Child-Pugh	
A/B	116 (77%)
C	34 (23%)
MELD	12±4
[variação]	[6-25]
Trombose de veia porta	7 (5%)

3.1.3. Pacientes não incluídos

Os pacientes que não preencheram os critérios de inclusão foram registrados indicando a causa pela qual não puderam participar do ensaio, conforme as recomendações CONSORT.⁷² Igualmente, foram registradas todas as exclusões e perdas de seguimento que ocorreram durante o tratamento.

3.2. Métodos

3.2.1. Desenho do estudo

Trata-se de estudo prospectivo de coorte no qual pacientes cirróticos submetidos à ligadura elástica de varizes de esôfago foram caracterizados quanto à ocorrência de sangramento em relação às características endoscópicas das varizes, ao grau de disfunção hepática e aos parâmetros convencionais e expandidos de coagulação. O estudo foi realizado no Serviço de Gastroenterologia Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo no período de dois anos.

3.2.2. Técnica de realização do tratamento endoscópico

A endoscopia foi realizada após jejum de 8 horas, sob sedação consciente com midazolan e fentanil. O kit de ligadura utilizado foi fabricado pela companhia Wilson Cook Co. (Carolina do Norte, EUA). Os anéis elásticos foram aplicados nas varizes segundo técnica convencional, respeitando-se o limite de até 6 ligaduras por sessão. As sessões de ligadura foram repetidas a cada 14 dias até a erradicação das varizes de esôfago, conforme recomendado na literatura.⁷³ O número médio de sessões para erradicação das varizes foi $2,5 \pm 1,2$ (1 a 7). Foi realizado controle endoscópico no 6º e 12º mês após erradicação das varizes conforme rotina do serviço. Todos os pacientes receberam orientações quanto aos cuidados após ligadura, incluindo uso inibidor de bomba de prótons (omeprazol 20 mg duas vezes ao dia via oral até 30 dias após a última sessão de ligadura). As figuras 3 a 6 ilustram o aspecto das varizes

no período do tratamento endoscópico.

Figura 3. Varizes de esôfago

Figura 4. Varizes de esôfago com ligadura

Figura 5. Úlceras esofágicas 14 dias após ligadura

Figura 6. Úlcera esofágica com sangramento

3.2.3. Testes convencionais e expandidos de análise da coagulação

Precedendo a realização da endoscopia digestiva com LE, foi coletada amostra de sangue de cada paciente para a determinação dos seguintes parâmetros de coagulação: INR, TTPa, contagem de plaquetas, dosagem de fator V, FvW, fibrinogênio, proteínas C e S, dímero-D e TEG.

Plaquetas - A contagem de plaquetas no sangue total foi determinada pelo método automatizado após coleta de amostra em tubo contendo anticoagulante (EDTA – *Etileno Diamino Tetraacetic Acid*).

Tempo de protrombina - A determinação do TP foi realizada segundo as orientações publicadas pela Organização Mundial de Saúde,⁵⁷ utilizando-se o kit *PT-Fibrinogen HS Plus* (HemosIL, Instrumentation Laboratory, Lexington, USA) cujo substrato é a tromboplastina cálcica de alta sensibilidade, extraída de cérebro de coelho. Apresenta ISI de 1,13. Os resultados foram expressos como INR.

TTPa – O kit utilizado foi *APTT-SP* (HemosIL, Instrumentation Laboratory, Lexington, USA) e os resultados foram expressos em segundos e relação dos tempos paciente/normal. Foram consideradas normais as relação dos tempos entre 0,84 a 1,21. A formação do coágulo foi detectada através do coagulômetro, utilizando-se 100 µl de Platelin LS.

Fator V - A determinação quantitativa da atividade do fator V em plasma citratado foi obtida por meio do kit *Factor V deficient plasma* (HemosIL, Instrumentation Laboratory, Lexington, EUA).

Fibrinogênio – O kit utilizado foi o *Fibrinogen-C* (HemosIL, Instrumentation Laboratory, Lexington, USA) cujo princípio é a conversão do fibrinogênio em fibrina no plasma diluído por meio de excesso de trombina.

Fator de von Willebrand - A determinação da atividade antigênica do FvW (FvW:Ag) foi realizada por método imunoenzimático (ELISA / *Enzyme-Linked Immunoabsorbant Assay*) desenvolvido *in house*.

Proteína C - A determinação quantitativa da proteína C foi realizada por meio de teste cromogênico automatizado utilizando-se plasma citratado, com o kit *Protein C* (HemosIL, Instrumentation Laboratory, Lexington, EUA).

Proteína S - A determinação da atividade da proteína S foi realizada por meio de coagulômetro, utilizando-se o kit *Protein S AC* (Dade Behring,

Marburg, EUA).

Dímero-D - O teste utilizado foi o imunoensaio automatizado para determinação de valores quantitativos de dímero-D em plasma citratado (kit *D-Dimer*, HemosIL, Instrumentation Laboratory, Lexington, EUA).

Tromboelastografia – O exame foi realizado a partir de amostra sanguínea coletada em veia periférica e colocada em tubo contendo citrato. Após coleta, a amostra foi encaminhada para análise em até 1 hora. Foram colocados na cubeta do tromboelastógrafo 0,3 mL da amostra citratada, cloreto de cálcio (CaCl_2) e fator tecidual como ativador do processo de coagulação, completando um volume de 0,34 mL (figura 7). A cubeta realiza movimentos lentos com amplitude de $4^\circ 45'$, totalizando seis ciclos por minuto. Essas condições de exame mimetizam o fluxo venoso. A velocidade e resistência à formação do coágulo foram determinadas por parâmetros calculados por computador. A curva produzida na TEG reflete as etapas da coagulação e fibrinólise (figura 8). Os parâmetros produzidos na TEG e suas respectivas correlações com outros testes de coagulação estão descritos na figura 9.

O aparelho utilizado foi o Tromboelastógrafo TEG[®] 5000 Hemostasis Analyzer (fabricado pela HAEMOSCOPE Corporation, EUA) interligado a um computador que dispõe de um programa específico (TEG[®] Analytical Software).

Figura 7. Mecanismo do tromboelastógrafo⁷⁴

Figura 8. Curva gerada na TEG⁷⁴

Figura 9. Interpretação dos parâmetros da TEG

Parâmetro (valor normal)	Interpretação	Correlação
R (6-8min)	Tempo do início do teste até formação de fibrina	TP, TTPa
K (4-7min)	Tempo de formação do coágulo	Fibrinogênio
Ângulo α (32-47graus)	Medida da rapidez e estabilização da fibrina formada	Fibrinogênio
MA (32-40 mm)	Máxima atividade da função plaquetária	Agregação plaquetária
G (2,5-3dyn/cm ²)	Avalia a força do coágulo. Conversão algorítmica do MA	Agregação plaquetária
LY30 (< 7,5%)	Medida da lise do coágulo após 30 min da sua formação	Dímero-D

Interpretação

De acordo com os valores de cada parâmetro da TEG, anteriormente descritos, e com o traçado obtido, os padrões da TEG são classificados conforme a figura 10. Os padrões correspondentes à deficiência de fatores plasmáticos e plaquetopenia foram agrupados e denominados como hipocoagulabilidade.

Figura 10. Correlação da TEG com a clínica⁷²

3.2.4. Tratamentos concomitantes

3.2.4.1. Tratamentos não permitidos:

- Agentes pró-coagulantes ou fatores de coagulação (exemplo, plasma fresco congelado, concentrado de complexo protrombínico, fator VII recombinante ativado).
- Agentes anticoagulantes (no caso de síndrome de Budd-Chiari ou trombose portal).
- Agentes antifibrinolíticos.

3.2.4.2. Tratamentos permitidos:

- Os tratamentos permitidos foram todos aqueles necessários do ponto de vista clínico (p.ex. laxantes, antibióticos, insulina, diuréticos).
- Furosemida ou espironolactona caso necessário.
- Concentrados de hemácias.

3.2.5. Avaliação dos pacientes

3.2.5.1. Avaliação pré-tratamento

Caracterização dos pacientes:

- a) Idade
- b) Sexo
- c) Sinais vitais
- d) Etiologia da cirrose
- e) Presença de carcinoma hepatocelular
- f) Estadiamento de Child-Pugh
- g) Escore MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*)
- h) Parâmetros laboratoriais: hemoglobina, hematócrito, coagulograma, creatinina, aminotransferases, bilirrubina, albumina, eletrólitos
- i) Doenças associadas
- j) Profilaxia primária ou secundária
- k) Data do sangramento inicial
- l) Tamanho das varizes

m) Sinais vermelhos na superfície das varizes

n) Índice NIEC (*North Italian Endoscopy Club*)⁴

3.2.5.2. Avaliação dos desfechos

O desfecho avaliado foi a ocorrência ou não de sangramento secundário à úlcera após LE, definido como hematêmese, melena ou enterorragia e confirmado por endoscopia.

3.2.5.3. Seguimento ambulatorial

Durante o período de seguimento foram especificamente avaliados:

- a) Presença de etilismo ativo
- b) Uso de beta-bloqueadores
- c) TIPS
- d) Transplante hepático
- e) Episódio de sangramento e tratamento utilizado
- f) Complicações (infecções) e óbito

3.2.5.4. Tratamento do sangramento

Nos casos de hemorragia varicosa, o paciente foi tratado de acordo com a rotina do serviço, sendo submetido a tratamento com drogas vasoativas, tratamento endoscópico ou colocação de TIPS. Considerando que o objetivo primário do estudo foi avaliar a frequência e a gravidade do sangramento após ligadura, não foi proposto nenhum protocolo de tratamento diferente daquele utilizado na instituição para tratamento dessa complicação, inclusive quanto à política de uso de hemoderivados e pró-coagulantes.

3.2.6. Análise Estatística

Utilizamos o teste-t de Student e Kruskal-Wallis para comparar médias e variáveis contínuas. Variáveis com significância estatística ($p < 0,05$) foram selecionadas para inclusão em um modelo de regressão logística. O teste Qui-quadrado e o teste exato de Fisher foram utilizados para comparar variáveis dicotômicas, quando apropriados. O teste de correlação de Spearman foi utilizado para avaliar a contagem de plaquetas e o parâmetro G. Todos os cálculos foram realizados pelos *softwares* Prism 4 e Instat 3 (GraphPad Inc, La Jolla, CA, EUA). Os resultados foram expressos como médias $\pm$ desvio-padrão. As diferenças com valores de $p < 0,05$ foram consideradas significantes.

3.2.7. Aspectos Éticos

O estudo foi realizado de acordo com os princípios éticos estabelecidos pela Declaração de Helsinki e após a aprovação do protocolo pela Comissão Ético-Científica do Departamento de Gastroenterologia e pela Comissão de Normas Éticas do HC-FMUSP (CAPPesq protocolo 0787/08). Cada paciente recebeu explicações em linguagem clara sobre o estudo. Obtivemos de cada paciente o consentimento informado previamente à inclusão. Foi entregue a cada paciente uma ficha que continha informações sobre os benefícios e riscos de participar da pesquisa e informações relativas ao seu direito a deixar de participar do estudo a qualquer momento, comprometendo-nos a informá-lo da ocorrência de resultados negativos que pudessem impedir a continuação do estudo.

4. RESULTADOS

A incidência de sangramento secundário à úlcera após LE foi de 7,3% (n=11). O intervalo entre a última sessão de ligadura e o sangramento foi $9,4 \pm 4,5$ dias. Não houve diferença no número de bandas elásticas aplicadas nos pacientes com e sem sangramento ($4,9 \pm 1,1$ *versus* $4,4 \pm 1,0$, $p=0,1364$). Varizes de grosso calibre foram encontradas em 6 (55%) e 85 (61%) pacientes dos grupos com e sem sangramento, respectivamente ($p=0,7525$), enquanto que a presença de sinais vermelhos na superfície das varizes foi encontrada em 10 (91%) e 129 (93%) pacientes, respectivamente ($p=0,5803$). A proporção de pacientes em profilaxia secundária foi semelhante no grupo com e sem hemorragia por úlcera após LE (n=8, 73% *versus* n=97, 70%, $p=1,0$). O uso de beta-bloqueadores foi semelhante nos dois grupos (n=6, 54% no grupo com sangramento *versus* n=102, 73%, no grupo sem sangramento, $p=0,2926$), conforme apresentado na tabela 2.

De acordo com o grau de disfunção hepática, o sangramento ocorreu em pacientes Child A, n=4 (5%); Child B, n=1 (2%) e Child C, n=6 (17%) ($p=0,0174$ para Child A/B *versus* Child C; OR 4,7; IC 95% 1,369-16,666), conforme apresentado na tabela 3.

Tabela 2. Sangramento por úlcera após LE de acordo com as características do tratamento endoscópico

Parâmetro	com sangramento por úlcera após LE n=11	sem sangramento por úlcera após LE n= 139	p
Profilaxia secundária	8 (73%)	97 (70%)	1,0000
Uso de beta-bloqueador	6 (54%)	102 (73%)	0,2926
Nº de bandas elásticas	4,9 ± 1,1	4,4 ± 1,0	0,1364
Presença de sinais vermelhos nas varizes	10 (91%)	129 (93%)	0,5893
Varizes de grosso calibre	6 (55%)	85 (61%)	0,7525

Tabela 3. Sangramento por úlcera após LE de acordo com a classificação Child-Pugh e MELD

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

O sangramento após LE ocorreu independentemente dos resultados dos testes de coagulação como mostrado na tabela 4. Oito (7,3%) casos de sangramento ocorreram entre os 110 pacientes com valores de corte seguros para INR e plaquetas, enquanto que 3 (7,5%) casos ocorreram entre os 40 pacientes com valores de corte de risco ($p=1,0$). Um paciente apresentou sangramento entre os 18 com contagem de plaquetas $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$, enquanto que 10 pacientes apresentaram sangramento entre os 132 com contagem de plaquetas $\geq 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ ($p=1,0$; OR 0,7; IC 95% 0,08-5,96). Três casos de sangramento ocorreram entre os 28 participantes com INR $>1,5$ e oito entre os 122 com INR $\leq 1,5$ ($p=0,4310$; OR 1,7; IC 95% 0,42-6,90).

Quatro pacientes apresentaram sangramento entre os 28 participantes com TTPa $\geq 1,2$ e 7 entre os 122 pacientes com TTPa $<1,2$ ($p=0,1248$; OR 2,7; IC 95% 0,74 – 10,1). A associação do estágio Child C com valores elevados de INR (OR 7,9) ou TTPa (OR 12,8) aumentou o risco de sangramento por úlcera após LE. A classe funcional Child C associada à contagem baixa de plaquetas apresentou OR de 3,3.

Tabela 4. Sangramento por úlcera após LE de acordo com os testes convencionais de coagulação

Parâmetro		com sangramento por úlcera após LE n=11	sem sangramento por úlcera após LEn= 139	p
Contagem de plaquetas				
	$< 50 \times 10^3$	1 (8%)	17 (12%)	1,0000
	$\geq 50 \times 10^3$	10 (91%)	122 (88%)	
INR	$>1,5$	3 (27%)	25 (18%)	0,4310
	$\leq 1,5$	8 (73%)	114 (82%)	
	$> 1,7$	2 (18%)	11 (8%)	0,2439
	$\leq 1,7$	9 (82%)	128 (92%)	
TTPa	$\geq 1,2$	4 (36%)	24 (17%)	0,1248
	$< 1,2$	7 (64%)	115 (83%)	

A necessidade de transfusão sanguínea foi similar entre os pacientes com valores seguros e de risco para INR e contagem de plaquetas ($5,0 \pm 1,0$ *versus* $5,5 \pm 0,7$ bolsas de concentrados de hemácias, $p=0,5908$).

Nas figuras 11, 12 e 13 apresentamos os casos de sangramento após ligadura, conforme os valores de INR, contagem de plaquetas e TTPa.

Figura 11. Pacientes com sangramento (setas), de acordo com o estadiamento de Child e valores de INR

Figura 12. Pacientes com sangramento (setas), de acordo com o estadiamento de Child e contagem de plaquetas

Figura 13. Pacientes com sangramento (setas), de acordo com o estadiamento de Child e valores de TTPa

Os resultados da dosagem do fator V e da proteína C demonstraram o re-equilíbrio da coagulação, conforme apresentado na figura 14. Entretanto, não se relacionaram com o sangramento após LE.

Figura 14. Relação entre fator V, proteína C e Child - Re-equilíbrio da coagulação

Entre os 92 pacientes com testes expandidos de coagulação, o sangramento ocorreu em cinco. Não houve diferença quanto aos níveis de fibrinogênio, proteína S e FvW entre os grupos com e sem sangramento após ligadura, como mostrado na tabela 5.

Os padrões da TEG encontrados foram normal (n=16, 1 sangramento), hipocoagulabilidade (n=55, 3 sangramentos) e hipercoagulabilidade (n=21, 1 sangramento), conforme figuras 15 a 17. Não houve diferença na frequência do sangramento com relação aos padrões da TEG ($p=1,0$ para hipocoagulabilidade *versus* normal e hipercoagulabilidade). Neste estudo, nenhum caso de hiperfibrinólise foi detectado por meio da TEG. Nenhum parâmetro da TEG foi capaz de prever o risco de sangramento como demonstrado na tabela 6. INR >1,5 foi encontrado em 2 (12%) dos 16 pacientes com TEG normal, 18 (32%)

dos 55 com hipocoagulabilidade e em 4 (19%) dos 21 com hipercoagulabilidade ($p=0,0935$ para hipocoagulabilidade *versus* normal e hipercoagulabilidade), indicando que, a despeito do aumento do INR, aproximadamente um quarto dos pacientes apresentavam um padrão de TEG normal ou hipercoagulável. Por outro lado, a contagem de plaquetas se correlacionou com o parâmetro G (Spearman $r=0,643$; $p < 0,0001$) e valores $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ foram encontrados em 15 (27%) indivíduos com padrão de TEG hipocoagulável, mas em nenhum paciente com TEG normal ou hipercoagulável.

Tabela 5. Sangramento por úlcera após LE de acordo com os resultados dos testes expandidos de coagulação

Parâmetro (valor normal)	com sangramento por úlcera após LE n=5	sem sangramento por úlcera após LE n= 87	p
Fibrinogênio (200-496mg/dL)	249 ± 102	249 ± 80	0,7473
Fator V (50-150%)	50 ± 11	57 ± 24	0,6358
Proteína C (65-145%)	35 ± 18	55 ± 22	0,1024
Proteína S (55-150%)	75 ± 33	71 ± 22	0,6831
FvW (60-150%)	320 ± 65	285 ± 83	0,3534
Dímero-D ($<500\text{ng/mL}$ FEU)	1821 ± 1854	817 ± 730	0,4799

FEU=*Fibrinogen Equivalent Units*

Tabela 6. Sangramento por úlcera após LE de acordo com os parâmetros da TEG

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

Figura 15. TEG - Padrão normal

Figura 16. TEG - Padrão de hipercoagulabilidade

Figura 17. TEG - Padrão de hipocoagulabilidade

Um (9%) dos 11 pacientes com sangramento por úlcera após LE e 5 (3,5%) dos 139 sem sangramento apresentavam história clínica prévia de sangramento mucocutâneo ou hematomas espontâneos ($p=0,3719$).

Nos pacientes em profilaxia primária e secundária, respectivamente, não houve diferença significativa quanto à frequência de Child C ($n=11$, 24%, *versus* $n=23$, 22%; $p=0,8318$), INR $>1,5$ ($n=9$, 20% *versus* $n=19$, 18%; $p=1,0$), contagem de plaquetas $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ ($n=4$, 9% *versus* $n=14$, 13%; $p=0,5871$), padrão de hipocoagulabilidade na TEG ($n=14$, 31% *versus* $n=41$, 40%; $p=0,2108$), e sangramento por úlcera após ligadura elástica ($n=3$, 7% *versus* $n=8$, 8%; $p=1,0$).

5. DISCUSSÃO

O conceito que os distúrbios de coagulação na cirrose aumentam o risco de sangramento tem sido aceito na Hepatologia há várias décadas e os testes de coagulação têm sido utilizados para identificar pacientes de alto risco de sangramento, guiar terapia hemostática ou até contra-indicar procedimentos invasivos. Entretanto, os testes convencionais de coagulação não avaliam o re-equilíbrio da coagulação na cirrose, nem a influência de fatores que interferem no equilíbrio entre sistemas antagônicos pró e anticoagulantes, a exemplo da liberação de heparinoides endógenos durante infecções sistêmicas. Conforme demonstrado por Montalto, em estudo com 60 cirróticos, o efeito de heparinoides endógenos sobre os parâmetros da TEG caracterizou-se principalmente pelo aumento do ângulo α e pela diminuição da amplitude máxima. Tal efeito foi revertido após antibioticoterapia nos cirróticos infectados; por outro lado, estas alterações da TEG não foram encontradas nos cirróticos não infectados.⁴⁰ Nesta perspectiva, os testes convencionais de coagulação teriam valor limitado em prever sangramento. Da mesma forma, a terapia farmacológica para distúrbios de coagulação, utilizada previamente a procedimentos invasivos em cirróticos, não tem demonstrado benefício.⁷³ Além disso, de acordo com o consenso de Hipertensão Portal Baveno V,²¹ atualmente, os dados da literatura são insuficientes para recomendar a correção de distúrbios da coagulação na vigência de sangramento varicoso agudo. Tampouco, justifica-se contra-indicar o tratamento endoscópico com LE com base nos

resultados dos testes de coagulação. Para a AASLD (*American Association for the Study of Liver Disease*) e a EASL (*European Association for the Study of the Liver*) está plenamente justificada a indicação e realização de LE em pacientes com cirrose hepática, mesmo no grupo de pacientes com doença avançada (Child C), independente do *status* dos testes de coagulação.⁷⁵

No presente estudo, avaliamos a relação do sangramento após LE com os testes de coagulação, tendo, como casuística, pacientes com cirrose hepática, excluídas as condições que habitualmente interferem na coagulação sanguínea. A frequência do sangramento após LE foi semelhante à observada em outros estudos. No trabalho realizado por Norberto et al. foi registrada taxa de sangramento de 6,5% em 31 cirróticos classificados como Child B e C, valores semelhantes aos encontrados por Schepke et al. em 75 cirróticos, com taxa sangramento de 6,7%.^{23,76}

Não conseguimos demonstrar relação entre valores de INR, contagem de plaquetas e TTPa com sangramento. Mesmo quando dividimos os pacientes em grupos de acordo com os valores de corte considerados seguros e de risco, não encontramos diferença significativa entre eles na frequência do sangramento após ligadura. Estamos cientes que uma contagem de plaquetas superior a $56 \times 10^3/\text{mm}^3$ é necessária para a geração normal de trombina *in vitro*.^{56,70} Entretanto, esses estudos *in vitro* não avaliam o aumento compensatório na adesão plaquetária, provavelmente relacionado ao aumento dos níveis de FvW e redução da sua clivagem pela proteinase ADAMTS-13.^{46,47,48} Desta forma, preferimos agrupar os pacientes de acordo com o valor de corte de $50 \times 10^3/\text{mm}^3$, usualmente utilizado na prática clínica. Teoricamente, é provável que a

função plaquetária *in vivo* seja mantida mesmo na presença de contagem mais baixa de plaquetas, o que explicaria a não ocorrência de sangramento em nosso estudo mesmo em pacientes com contagens de plaquetas da ordem de $30.000/\text{mm}^3$.

Testes expandidos de coagulação também não foram capazes de prever o risco de sangramento. Os valores obtidos refletiram a gravidade da doença hepática e o re-equilíbrio da coagulação, caracterizado pela redução dos níveis de fatores pró-coagulantes (fator V e fibrinogênio), assim como dos anticoagulantes naturais (proteínas C e S). Vale a pena ressaltar que os níveis de dímero-D, embora elevados, não se relacionaram com sangramento ou hiperfibrinólise. Em estudo realizado por Spadaro et al. com 70 cirróticos, foram observados níveis mais elevados de dímero-D no grupo com ascite, sugerindo que este é marcador de gravidade em pacientes cirróticos com ascite.⁷⁷ De fato, 22% dos pacientes naquela série apresentavam doença avançada classificados em Child C.

Altos níveis plasmáticos de FvW são marcadores conhecidos da disfunção circulatória da cirrose e estão associados à manutenção da adesão plaquetária, contrabalançando a redução da contagem de plaquetas.^{46,47} Isso pode explicar a ausência de diferença entre os grupos com e sem sangramento, uma vez que níveis elevados foram encontrados nos dois grupos em nosso estudo.

A TEG é um método que torna possível a análise global dos componentes plasmáticos e celulares da coagulação em sangue fresco ou amostra citratada, incluindo fatores pró e anticoagulantes, função plaquetária e hiperfibrinólise. Embora a aplicabilidade da TEG tenha sido

estabelecida apenas no cenário de transplante hepático e da cirurgia cardiopulmonar, este método vem ampliando sua aplicabilidade na investigação dos distúrbios da coagulação em condições clínicas onde os testes convencionais não foram capazes de diagnosticar.⁷⁸ Na presente série, o sangramento após LE ocorreu independente dos padrões da TEG e nenhum parâmetro isolado pode prever sangramento. Não encontramos hiperfibrinólise, que seria estimada em ocorrer em até 31% de pacientes com cirrose descompensada⁷⁹ e que tem sido proposta como mecanismo de sangramento após procedimentos invasivos. No presente estudo, INR elevado foi encontrado em pacientes com padrões de TEG normal, hiper e hipocoagulável, sem diferença significativa. Plaquetopenia se correlacionou com o padrão hipocoagulável da TEG e com o parâmetro G, mas nenhum dos parâmetros foi capaz de prever risco de sangramento por úlcera após LE.

Por outro lado, o grau de disfunção hepática, avaliado pela classificação Child-Pugh, foi o único fator associado ao sangramento após ligadura. O estágio Child C foi três vezes mais frequente no grupo com sangramento que no grupo sem sangramento e aumentou o risco de hemorragia em quase cinco vezes. Estes achados estão de acordo com as conclusões de Yang et al.⁸⁰ que estudaram 96 cirróticos submetidos à LE como terapia de sangramento agudo ou eletiva, dos quais 19 apresentaram sangramento até 14 dias após a ligadura. A infecção bacteriana e a disfunção hepática grave (Child C) foram consideradas fatores independentes de risco para sangramento após LE.

Valores mais elevados do gradiente de pressão venosa hepática (HVPG) têm sido observados em pacientes Child C quando comparados a

Child A e B. Wadhawan estudou o HVPG de 176 e observou que a média do HVPG foi significativamente maior nos cirróticos Child B ($n = 97$; $17,4 \pm 6,9$ mm Hg) e C ($n = 56$; $19,0 \pm 5,7$ mm Hg) quando comparada ao grupo Child A ($n = 23$; $12,2 \pm 5,9$ mm Hg; $p < 0,01$), assim como nos cirróticos Child C quando comparados aos Child B ($p = 0,05$).^{4,81} Dessa forma, a magnitude da hipertensão portal poderia ser aventada como responsável pela maior frequência de sangramento após LE no subgrupo Child C em nosso estudo.

Ainda em relação aos pacientes Child C, é possível que o risco de sangramento não seja uniforme, podendo estar relacionado à combinação de maior grau de hipertensão portal e fatores que desequilibram o ténue re-equilíbrio da coagulação. Em relação a esse último aspecto, os estudos que buscaram corrigir a coagulopatia demonstraram resultados conflitantes. No estudo de Bosch et al.⁵ o agente pró-coagulante fator VIIa recombinante teve efeito na parada do sangramento apenas em pacientes Child-Pugh C, o que não foi reproduzido na revisão sistemática da biblioteca Cochrane, que concluiu não haver dados suficientes para apoiar o uso do fator VIIa.⁸² Deste modo, os dados disponíveis na literatura sugerem que padrões preditivos poderão emergir em subgrupos como pacientes Child C.

Neste estudo, investigamos se antecedente de diátese hemorrágica poderia predizer o risco de sangramento após ligadura, uma vez que defeitos na hemostasia primária tendem a produzir sangramento mucocutâneo, enquanto que distúrbios secundários da hemostasia estão associados a sangramento em áreas de baixa pressão, causando hematomas.^{83,84} Entretanto, não conseguimos demonstrar relação entre

história prévia de diátese hemorrágica e risco aumentado de sangramento por úlcera após LE, indicando que nem parâmetros clínicos, nem laboratoriais utilizados para avaliar fatores pró e anticoagulantes e hiperfibrinólise são capazes de caracterizar os indivíduos de risco para sangramento após LE.

Estamos cientes das limitações do presente estudo. Pacientes com condições médicas concomitantes que sabidamente interferem com a coagulação, em particular, insuficiência renal, peritonite bacteriana espontânea e uso de anticoagulantes, foram excluídos. Dessa forma, nossas conclusões talvez não sejam aplicáveis na prática clínica a todos os pacientes submetidos à ligadura elástica. Não pudemos avaliar testes adicionais ou tecnologias emergentes, como estudos de agregação plaquetária, citometria de fluxo e potencial de geração de trombina, como preditores de sangramento após ligadura. Contudo, estes testes apresentam limitações e necessitam de padronização internacional. O uso de plasma de pacientes com doença hepática, substituindo o uso rotineiro de plasma de pacientes em terapia com anticoagulantes orais na calibração para tromboplastina foi proposto para o desenvolvimento de INR específico para avaliação de doença hepática (INR_{liver}), na tentativa de encontrar melhor padronização do TP.^{59,60} Não investigamos a aplicabilidade do INR_{liver} como preditor de risco de sangramento pós-procedimento. Por outro lado, o INR_{liver} tem demonstrado influência significativa no cálculo do MELD, mas, não foi ainda utilizado com a finalidade de avaliar risco hemorrágico. Finalmente, o tamanho da amostra e o número de desfechos foram pequenos para excluir completamente a relevância dos distúrbios da coagulação no sangramento após ligadura.

Considerando o parâmetro composto INR e contagem de plaquetas, a determinação do risco de sangramento, com um poder de teste fixado em 0,8 requereria a inclusão de 16.608 casos e 199.296 controles, números inatingíveis em um único centro, porém abrindo a perspectiva de estudos multicêntricos com grande casuística.

Acreditamos que novos valores de corte dos testes de coagulação devam ser estabelecidos para guiar a terapia transfusional em pacientes com cirrose hepática, uma vez que, além da sua eficácia reduzida, são reconhecidas as complicações e riscos desta terapia, que incluem, mas não se limitam, a TRALI (*Transfusion Related Acute Lung Injury*) e transmissão de infecções.

Apesar de não ter sido demonstrada relação entre hemorragia pós-ligadura e distúrbios da coagulação no presente estudo, a ocorrência de sangramento em pacientes com cirrose continua associada à considerável morbi-mortalidade. O cenário que se delineia sinaliza para a necessidade de estudos sobre novas alternativas terapêuticas, assim como novas modalidades de exploração da hemostase em pacientes cirróticos, em particular, estudos acerca da interação entre os fatores pró-coagulantes e a hipertensão portal mais acentuada.

6. CONCLUSÕES

Em conclusão, no presente estudo:

1. A frequência e a gravidade do sangramento secundário à úlcera após ligadura elástica de varizes esofágicas, realizada em caráter eletivo, não foram associadas a anormalidades demonstráveis da coagulação, avaliadas pelos testes convencionais ou expandidos.
2. Nenhum parâmetro endoscópico esteve relacionado à ocorrência de sangramento. Por outro lado, a gravidade da doença hepática (Child C) aumentou a probabilidade de ocorrência de hemorragia por úlcera após ligadura elástica.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Sorensen TI. Definition of death in relation to variceal bleeding. In: Burroughs AK, editor. *Methodology and reviews of clinical trials in portal hypertension*. Amsterdam: Excerpta Medica;1987. p.31-5.
2. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology*. 1995;22:332-54.
3. De Franchis R, Dell'era A, Iannuzzi F. Diagnosis and treatment of portal hypertension. *Dig Liver Dis*. 2004;36:787-98.
4. North Italian Endoscopy Club for the study and treatment of esophageal varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. *N Engl J Med*. 1988;319:983-9.
5. Bosch J, Thabut D, Bendtsen F, D'Amico G, Albillos A, González Abrales J, et al. Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: A randomized, double-blind trial. *Gastroenterology*. 2004;127:1123-30.
6. Graham DY, Smith JL. The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology*. 1981;80:800-9.
7. D'Amico G, De Franchis R, Cooperative Study Group. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology*. 2003;38:599-612.
8. Pagliaro L, D'Amico G, Pasta L, Pliti F, Vizzini G, Traina M, et al. Portal hypertension in cirrhosis: natural history. In: Bosch J & Gorszmann RJ, eds. *Portal hypertension: pathophysiology and treatment*. Cambridge,

MA: Blackwell Scientific; 1994. p.72-92.

9. Abrales JG, Villanueva C, Bañares R, Aracil C, Catalina MV, Garcí A-Pagán JC, Bosch J; Spanish Cooperative Group for Portal Hypertension and Variceal Bleeding. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. *J Hepatol.* 2008;48:229-36.
10. De Dombal FT, Clarke JR, Clamo SE, Malizia G, Kotwal MR, Morgan AG. Prognostic factors in upper GI bleeding. *Endoscopy.* 1986;18:6-10.
11. Hayes PC, Davis JM, Lewis JA, Bouchier IA. Meta-analysis of value of propranolol in prevention of variceal haemorrhage. *Lancet* 1990; 336: 153-6.
12. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 475-505.
13. Sarin SK, Govil A, Jain AK, Guptan RC, Issar SK, Jain M, et al. Prospective randomized trial of endoscopy sclerotherapy versus variceal band ligation for esophageal varices: influence on gastropathy, gastric varices and variceal recurrence. *Hepatology.* 1997;6:826-32.
14. Barocini D, Milandri GI, Borioni D, Piemontese A, Cennamo V, Billi P, et al. A prospective randomized trial of sclerotherapy versus ligation in the elective treatment of bleeding esophageal varices. *Endoscopy.* 1997;29:235-40.
15. Hou MC, Lin HC, Lee FY, Chang FY, Lee SD. Recurrence of esophageal varices following endoscopic treatment and its impact on rebleeding: comparison of sclerotherapy and ligation. *J Hepatol.* 2000;32:202-8.

16. Patch D, Sabin CA, Goulis J, Gerunda G, Greenslade L, Merkel C, et al. A randomized, controlled trial of medical therapy versus endoscopic ligation for the prevention of variceal rebleeding in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2002;123:1013-9.
17. Villanueva C, Minana J, Ortiz J, Gallego A, Soriano G, Torras X, et al. Endoscopic ligation compared with combined treatment with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding. *N Engl J Med*. 2001;345:647-55.
18. Lo GH, Chen WC, Chen MH, Hsu PI, Lin CK, Tsai WL, et al. Banding ligation versus nadolol and isosorbide mononitrate for the prevention of esophageal variceal rebleeding. *Gastroenterology*. 2002;123:728-34.
19. De La Peña J, Brullet E, Sanchez-Hernández E, Rivero M, Vergara M, Martin-Lorente JL, et al. Variceal ligation plus nadolol compared with ligation for prophylaxis of variceal rebleeding: a multicenter trial. *Hepatology*. 2005;41:572-8.
20. Gonzalez R, Zamora J, Gomez-Camarero J, Molinero LM, Bañares R, Albillos A. Meta-analysis: Combination endoscopic and drug therapy to prevent variceal rebleeding in cirrhosis. *Ann Intern Med*. 2008;149:109-22.
21. De Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: Report of the BavenoV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol*. 2010;53:762-8.
22. Imperiale TF, Chalasani N. A meta-analysis of endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of esophageal variceal bleeding. *Hepatology*. 2001;33:802-7.
23. Norberto L, Polese L, Cillo U, Grigoletto F, Burroughs AK, Neri D, et

- al.* A randomized study comparing ligation with propranolol for primary prophylaxis of variceal bleeding in candidates for liver transplantation. *Liver Transpl.* 2007;13:1272-8.
24. Macfarlane RG. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biological amplifier. *Nature.* 1964;202:498-9.
 25. Davie EW, Ratnoff OD. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science.* 1964;145:1310-2.
 26. Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost.* 2001;85:958-65.
 27. Monroe DM, Hoffman M. The coagulation cascade in cirrhosis. *Clin Liver Dis.* 2009;13:1-9.
 28. Rao L, Rapaport SI. Activation of factor VII bound to tissue factor: a key early step in the tissue factor pathway of blood coagulation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1988;85:6687-91.
 29. Hoffman M, Colina CM, McDonald AG, Arepally GM, Pedersen L, Monroe DM. Tissue factor around dermal vessels has bound factor VII in the absence of injury. *J Thromb Haemost.* 2007;5:1403-8.
 30. Hung DT, Vu TK, Wheaton VI, Ishii K, Coughlin SR. Cloned platelet thrombin receptor is necessary for thrombin-induced platelet activation. *J Clin Invest.* 1992;89:1350-3.
 31. Baglia FA, Walsh PN. Prothrombin is a cofactor for the binding of factor XI to the platelet surface and for platelet-mediated factor XI activation by thrombin. *Biochemistry.* 1998;37:2271-81.
 32. Franssen J, Salemink I, Willems GM, Wun TC, Hemker HC, Lindhout T. Prothrombinase is protected from inactivation by tissue factor pathway inhibitor: competition between prothrombin and inhibitor.

Biochem J. 1997;323:33–7.

33. Lu G, Broze GJJr, Krishnaswamy S. Formation of factors IXa and Xa by the extrinsic pathway: differential regulation by tissue factor pathway inhibitor and antithrombin III. *J Biol Chem.* 2004;279:17241-9.
34. Fair DS, Marlar RA. Biosynthesis and secretion of factor VII, protein C, protein S, and the protein C inhibitor from a human hepatoma cell line. *Blood.* 1986;67:64-70.
35. Cadroy Y, Diquélou A, Dupouy D, Bossavy JP, Sakariassen KS, Sié P, et al. The thrombomodulin/protein C/protein S anticoagulant pathway modulates the thrombogenic properties of the normal resting and stimulated endothelium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:520-7.
36. Dahlback B. Progress in the understanding of the protein C anticoagulant pathway. *Int J Hematol.* 2004;79:109-16.
37. Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T, Macik BG, Northup PG, Reddy KR, et al. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatology.* 2006;44:1039-46.
38. Lisman T, Leebeek FWG, Groot PG. Haemostatic abnormalities in patients with liver disease. *J Hepatol.* 2002;37:280-7.
39. Noris M, Remuzzi G. Uremic bleeding: closing the circle after 30 years of controversies? *Blood.* 1999;94:2569-74.
40. Montalto P, Vlachogiannakos J, Cox DJ, Pastacaldi S, Patch D, Burroughs AK, et al. Bacterial infection in cirrhosis impairs coagulation by a heparin effect: a prospective study. *J Hepatol.* 2002;37:463-70.
41. Agarwal S, Joyner KA Jr, Swaim MW. Ascites fluid as a possible origin for for hyperfibrinolysis in advanced liver disease. *Am J Gastroenterol.*

- 2000;95:3218-24.
42. Boks AL, Brommer EJ, Schalm SW, Van Vliet HH. Hemostasis and fibrinolysis in severe liver failure and their relation to hemorrhage. *Hepatology*. 1986;6:79-86.
 43. Leebeek FW, Kluft C, Knot EA, de Maat MP, Wilson JH. A shift in balance between profibrinolytic and antifibrinolytic factors causes enhanced fibrinolysis in cirrhosis. *Gastroenterology*. 1991;101:1382-90.
 44. Ben-Ari Z, Osman E, Hutton RA, Burroughs AK. Disseminated intravascular coagulation in liver cirrhosis: fact or fiction? *Am J Gastroenterol*. 1999;94:2977-82.
 45. Cahill PA, Redmond EM, Sitzmann JV. Endothelial dysfunction in cirrhosis and portal hypertension. *PharmacolTher*. 2001;89:273-93.
 46. Pasche B, Ouimet H, Francis S, Loscalzo J. Structural changes in platelet glycoprotein IIb/IIIa by plasmin: determinants and functional consequences. *Blood*. 1994;83:404-14.
 47. Ferro D, Quintarelli C, Lattuada A, Leo R, Alessandroni M, Mannucci PM, et al. High plasma levels of von Willebrand factor as a marker of endothelial perturbation in cirrhosis: relationship to endotoxemia. *Hepatology*. 1996;23:1377-83.
 48. Lisman T, Bongers TN, Adelmeijer J, Janssen HL, de Maat MP, de Groot PG, et al. Elevated levels of von Willebrand factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology*. 2006;44:53-61.
 49. Hollestelle MJ, Geertzen HG, Straatsburg IH, Van Gulik TM, Van Mourik JA. Factor VIII expression in liver disease. *Thromb Haemost*.

2004;91:267-75.

50. Federici AB, Berkowitz SD, Lattuada A, Mannucci PM. Degradation of von Willebrand factor in patients with acquired clinical conditions in which there is heightened proteolysis. *Blood*. 1993;81:720-5.
51. Thalheimer U, Triantos CK, Samonakis DN, Patch D, Burroughs AK. Infection, coagulation, and variceal bleeding in cirrhosis. *Gut*. 2005;54:556-63.
52. Northup PG, McMahon MM, Ruhl AP, Altschuler SE, Volk-Bednarz A, Caldwell SH, Berg CL Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1524-8.
53. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Dell'era A, Clerici M, de Franchis R, et al. An imbalance of pro- vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2009;137:2105-11.
54. Quick AJ. The prothrombin in hemophilia and in obstructive jaundice. *J Biol Chem*. 1935;109:73-4.
55. Mann KG, Brummel K, Butenas S. What is all that thrombin for? *J Thromb Haemost*. 2003;1:1504-14.
56. Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, Clerici M, Cazzaniga M, Primignani M, et al. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology*. 2005;41:553-8.
57. van den Besselaar AMHP, Poller L, Tripodi A. Guidelines for thromboplastins and plasmas used to control oral anticoagulant therapy (1999). *WHO Tech Rep Ser*. 1999;889:64-93.

58. Tripodi A. Tests of coagulation in liver disease. *Clin Liver Dis.* 2009;13:55-61.
59. Bellest L, Eschwège V, Poupon R, Chazouillères O, Robert A. A modified international normalized ratio as an effective way of prothrombin time standardization in hepatology. *Hepatology.* 2007;46:528-34.
60. Tripodi A, Chantarangkul V, Primignani M, Fabris F, Dell'Era A, Sei C, et al. The international normalized ratio calibrated for cirrhosis (INRliver) normalizes prothrombin time results for model for end-stage liver disease calculation. *Hepatology.* 2007;46:520-7.
61. Tripodi A, Caldwell SH, Hoffman M, Trotter JF, Sanyal AJ. Review article: the prothrombin time test as a measure of bleeding risk and prognosis in liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:141-8.
62. Bosch J, Reverter JC. The coagulopathy of cirrhosis: myth or reality? *Hepatology.* 2005;41:434-5.
63. Rodgers RP, Levin J. A critical reappraisal of the bleeding time. *Semin Thromb Hemost.* 1990;16:1-20.
64. Hugenholtz, GGC, Porte RJ, Lisman T. The platelet and platelet function testing in liver disease. *Clin Liver Dis.* 2009;13:11–20.
65. Boberg KM, Brosstad F, Egeland T, Egge T, Schrumpf E, et al. Is a prolonged bleeding time associated with an increased risk of hemorrhage after liver biopsy? *Thromb Haemost.* 1999;81:378-81.
66. Violi F, Leo R, Vezza E, Basili S, Cordova C, Balsano F. Bleeding time in patients with cirrhosis: relation with degree of liver failure and clotting abnormalities. C.A.L.C. Group. Coagulation Abnormalities in Cirrhosis Study Group. *J Hepatol.* 1994;20:531-6.

67. Langdell RD, Wagner RH, Brinkhous KM. Effect of antihemophilic factor on one-stage clotting tests; a presumptive test for hemophilia and a simple one-stage antihemophilic factor assay procedure. *J Lab Clin Med.* 1953;41:637-47.
68. Proctor RR, Rapaport SI. The partial thromboplastin time with kaolin. A simple screening test for first stage plasma clotting factor deficiencies. *Am J Clin Pathol.* 1961;36:212-9.
69. Ewe K. Bleeding after liver biopsy does not correlate with indices of peripheral coagulation. *Dig Dis Sci.* 1981;26:388-93.
70. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Clerici M, Dell'Era A, Fabris F, et al. Thrombin generation in patients with cirrhosis: the role of platelets. *Hepatology.* 2006;44:440-5.
71. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996;334:693-9.
72. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA.* 2001;285:1987-91.
73. Garcia-Tsao G, Bosch J, Groszmann RJ. Portal hypertension and variceal bleeding-unresolved issues. Summary of an American Association for the Study of Liver Diseases and European Association for the Study of the Liver Single-Topic Conference. *Hepatology.* 2008;47:1764-72.
74. Srinivasa V, Gilbertson LI, Bhavani-Shankar K. Thromboelastography: where is it and where is it heading? *Int Anesthesiol Clin.* 2001;39:35-49
75. Bosch J, Thabut D, Albillos A, Carbonell N, Spicak J, Massard J, et al.

76. Schepke M, Kleber G, Nurnberg D, Willert J, Koch L, Veltzke-Schlieker W, et al. Ligation versus propranolol for the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology*. 2004;40:65-72.
77. Spadaro A, Tortorella V, Morace C, et al. High circulating D-dimers are associated with ascites and hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2008;14:1549-52.
78. Salooja N, Perry DJ. Thromboelastography. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2001;12:327-37.
79. Hu KQ, Yu AS, Tiyyagura L, et al. Hyperfibrinolytic activity in hospitalized cirrhotic patients in a referral liver unit. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:1581-6.
80. Yang MT, Chen HS, Lee HC, et al. Risk factors and survival of early bleeding after esophageal variceal ligation. *Hepatogastroenterology*. 2007;54:1705-9.
81. Wadhawan M, Dubey S, Sharma BC, Sarin SK. Hepatic venous pressure gradient in cirrhosis: correlation with the size of varices, bleeding, ascites and Child's status. *Dig Dis Sci*. 2006;51:2264-9.
82. Marti-Carvajal AJ, Salanti G, Marti-Carvajal PI. Human recombinant activated factor VII for upper gastrointestinal bleeding in patients with liver disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Jan 24;(1):CD004887.
83. Adams M, Ward C, Thom J, Bianchi A, Perrin E, Coghlan D, et al. Emerging technologies in hemostasis diagnostics: a report from the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis Emerging

Technologies Group. *Semin Thromb Hemost.* 2007;33:226-34.

84. Favaloro EJ. Investigating people with mucocutaneous bleeding suggestive of primary hemostatic defects: a low likelihood of a definitive diagnosis? *Haematologica.* 2007;92:292-6.

ORIGINAL ARTICLES—LIVER, PANCREAS, AND BILIARY TRACT

A Prospective Study of Conventional and Expanded Coagulation Indices in Predicting Ulcer Bleeding After Variceal Band Ligation

EVANDRA CRISTINA VIEIRA DA ROCHA,* ELBIO ANTONIO D'AMICO,* STEPHEN HUGH CALDWELL,[‡] TANIA RUBIA FLORES DA ROCHA,* CRISTINA SIMÕES SOLON SOARES E SILVA,* VALDINELIA DOS SANTOS BOMFIM,* GUILHERME FELGA,* WALNEI FERNANDES BARBOSA,* FABIO KASSAB,* DEMERSON ANDRE POLLI,* FLAIR JOSE CARRILHO,* and ALBERTO QUEIROZ FARIAS*

*University of Sao Paulo School of Medicine, Sao Paulo, Brazil, and [‡]University of Virginia, Charlottesville, Virginia

See related article, [Kumar A et al](#), on page 892 in *Gastroenterology*.

BACKGROUND & AIMS: There is controversy over whether coagulation status predicts bleeding caused by ulceration after esophageal varices band ligation (EVL). **METHODS:** EVL was performed for primary ($n = 45$) or secondary ($n = 105$) prophylaxis in 150 patients with cirrhosis (Child A, $n = 74$, 49%; Child B, $n = 42$, 28%; Child C, $n = 34$, 23%). International normalized ratio (INR) and platelet counts were assessed in all. In 92 patients, levels of factor V, fibrinogen, D-dimer, protein C and protein S, von Willebrand factor, and thromboelastography (TEG) were assessed. Platelet count $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ and INR >1.5 were considered high-risk cutoff for bleeding. Conversely, platelet count $\geq 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ with INR ≤ 1.5 were safe cutoffs. **RESULTS:** Overall, 11 patients (7.3%) had post-EVL ulcer bleeding. Bleeding occurred in 5 patients with Child A/B (4.3%) and 6 patients with Child C (17%) ($P = .0174$ for Child A/B versus Child C). Eight patients with bleeding were among the 110 below the cutoff for INR and platelet count, whereas only 3 of the patients with bleeding were among the 40 patients with purported high-risk values ($P = 1.0$). Among the 92 patients with expanded coagulation tests, bleeding occurred in 5. There was no difference in any of the coagulation parameters, including overall TEG patterns, between patients who did and did not bleed. **CONCLUSIONS:** Post-EVL ulcer bleeding was associated with Child C status but not with conventional or expanded coagulation indices in cirrhotic patients without renal failure or infection undergoing elective EVL. These results call into question the common use of prophylactic procoagulants in the elective setting.

The overall incidence of variceal hemorrhage in cirrhotic patients without prophylaxis ranges from 25%–35% during a period of 2 years, whereas rebleeding rates are around 40%–70% in early series and 10% in a more recent study.^{1–3}

According to current guidelines, esophageal varices band ligation (EVL) is considered first-line therapy to control acute bleed-

ing, to prevent recurrence, and to prevent first bleeding episode when beta-blockers are contraindicated or not tolerated.^{4,5}

However, major bleeding caused by postbanding ulcer occurs up to 2 weeks after EVL in 5%–10% of the patients, requiring hospitalization and blood transfusion.^{6,7} Because no comprehensive study has been performed, it is disputed whether poor coagulation as measured conventionally is associated with increased frequency of post-EVL ulcer bleeding. On the other hand, current concepts on coagulation in liver cirrhosis have challenged the role of impaired coagulation as a risk factor for bleeding after invasive procedures and suggested that more elaborate tests might better capture bleeding risk.^{8,9}

Liver disease down-regulates the procoagulant system (clotting factors and platelets) and the anticoagulant system (natural anticoagulant protein C and protein S). The parallel decline of both mechanisms often leads to rebalanced hemostasis.^{10,11} In fact, it has been reported that in spite of abnormal coagulation tests, thrombin generation might be normal in cirrhosis, and elevated von Willebrand factor levels support platelet adhesion even in the presence of reduced functional capacity.^{12,13}

In addition, it was shown that conventional coagulation tests such as prothrombin time and international normalized ratio (INR) assess no more than 5% of thrombin generation, measure only the activity of procoagulants, and fail to capture changes in anticoagulants. Therefore, it is proposed as a poor predictor of bleeding in cirrhosis. Those in vitro lines of evidence suggest that compensatory mechanisms in cirrhosis serve as a counter force to preserve functional coagulation capability.¹⁴ Thus, the bleeding risk after invasive procedures might not be predicted by conventional coagulation tests that fail to assess the complex interactions between the systems involved in the rebalancing of the coagulopathy in cirrhosis. Our aim was to assess the predictive value of conventional and

Abbreviations used in this paper: APTT, activated partial thromboplastin time; CI, confidence interval; EVL, esophageal varices band ligation; INR, international normalized ratio; OR, odds ratio; PT, prothrombin time; TEG, thromboelastography.

© 2009 by the AGA Institute

1542-3565/09/\$36.00

doi:10.1016/j.cgh.2009.04.019

Figure 1. Study population and exclusions.

expanded coagulation parameters on postbanding bleeding. The primary end point was significant postbanding ulcer bleeding within 30 days, defined by Baveno IV criteria.

Patients and Methods

Patients

From April 2006 to July 2008, all cirrhotic patients ($n = 161$) referred to EVL in the Department of Gastroenterology of the University of Sao Paulo School of Medicine were enrolled to participate in the current study. One hundred fifty patients met inclusion criteria as shown in Figure 1. Inclusion criteria were (1) liver cirrhosis diagnosed according to clinical, laboratory, and radiologic data and/or biopsy-proven; (2) age older than 18 years old. Exclusion criteria were (1) severe pulmonary and cardiac disease; (2) advanced hepatocellular carcinoma according to Milan criteria,¹⁵ and patients stratified in stage B, C, or D by the Barcelona Clinic Liver Cancer classification¹⁶; (3) renal failure; (4) diseases or therapy with drugs that interfere in blood coagulation; and (5) active bacterial infection. Baseline features of included patients are shown in Table 1.

Patients were divided into 2 groups according to conventional cutoff values of platelet count ($<50 \times 10^3/\text{mm}^3$, $n = 18$; $\geq 50 \times 10^3/\text{mm}^3$, $n = 132$) and INR (>1.5 , $n = 28$; ≤ 1.5 , $n = 122$). Among the 28 patients with increased INR, 13 had INR >1.7 . Platelet count $\geq 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ and/or INR ≤ 1.5 were considered safe cutoffs. Conversely, platelet count $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ and/or INR >1.5 were considered high-risk cutoffs. Those values represent commonly used cutoffs for relative contraindication of invasive procedures.

Esophageal Varices Band Ligation

Endoscopy was performed by using standard technique, after an overnight fast, with conscious sedation (midazolam and fentanyl), by using the 6 shooter SAEED multi-band ligator (Wilson Cook Co, Winston-Salem, NC). Up to 6 bands were placed per session, which were repeated every 2 weeks until varices eradication. To achieve eradication, 2.5 ± 1.2 sessions (range, 1–7) were required. All patients were prescribed omeprazole 20 mg orally twice a day until 30 days of the last EVL session. All EVL sessions were performed on elective basis (no

case of active bleeding). In our standard practice, patients who had variceal bleeding are prescribed prophylactic antibiotics until 7 days after the bleeding.

In 105 (70%) patients, the indication of EVL was prevention of recurrent bleeding, 90 of whom were on propranolol therapy, whereas in 45 (30%), the indication was primary prophylaxis.

Conventional and Expanded Coagulation Tests

Prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), and platelet count were assessed in all patients. Prothrombin time was determined according to World Health Organization guidelines¹⁷ by using the kit PT-Fibrinogen HS Plus (HemosIL; Instrumentation Laboratory, Lexington, MA), according to the recommendations of the manufacturer. Results were expressed as the INR. APTT was measured in citrated plasma by using an automated method, with the APTT-SP kit-liquid (HemosIL), and results were expressed as ratios of tests to reference plasma. An automated photo-optical coagulometer (Coag-A mate MTX; Organon Teknika, Oss, Netherlands) was used for measuring PT, APTT, and fibrinogen levels. Freshly collected blood samples drawn from a peripheral vein were anticoagulated with ethylenediaminetetraacetic acid and tested by an automated hematology analyzer for platelet count.

Ninety-two consecutive patients underwent expanded coagulation tests with factor V, fibrinogen, D-dimer, protein C and protein S, and von Willebrand factor. Those patients also had whole blood samples obtained immediately before EVL for thromboelastography (TEG) (Haemoscope TEG 5000 Analyzer, Niles, IL) by using citrated and recalcified plasma and sent for analysis within 1 hour. For TEG interpretation, we assessed the pattern and individual parameters R (time to initial fibrin formation), K (rapidity of clot formation up to 20 mm amplitude), MA (maximal amplitude, ie, clot strength, representing the dynamics of fibrin and platelet bonding), alpha angle (clot strengthening, rapidity of fibrin buildup), LY30 (measure of the rate of amplitude reduction 30 minutes after maximal amplitude), and G (exponential conversion of maximal amplitude to dyn/cm^2). TEG patterns were classified as normocoagulability, hypocoagulability, and hypercoagulability on the basis of a composite score called the clotting index.

Protein C was measured as functional activity by using an automated chromogenic assay (Berichrom Protein C; Dade

Table 1. Baseline Features of the Patients

Parameter	N = 150
Sex (male)	92 (61%)
Age (y)	54 ± 13 (55)
Etiology	
Alcoholic	55 (37%)
Nonalcoholic	97 (63%) (n = 4 cholestatic liver disease)
Hepatocellular carcinoma	2 (1.3%)
Active alcohol intake	8 (5.3%)
Child-Pugh class	
A/B	116 (77%)
C	34 (23%)
Model for End-Stage Liver Disease Score	12 ± 4 (range, 6–25)
Portal vein thrombosis	7 (5%)

Table 2. Post-EVL Ulcer Bleeding According to Child–Pugh Status, Platelet Count, Levels of INR and APTT

Parameter	With post-EVL ulcer bleeding (n = 11)	Without post-EVL ulcer bleeding (n = 139)	P value
Child–Pugh class			.0174
A/B	5 (45%)	111 (80%)	
C	6 (55%)	28 (20%)	
Platelet count			1.000
<50 × 10 ³	1 (8%)	17 (12%)	
≥50 × 10 ³	10 (91%)	122 (88%)	
INR			.4310
>1.5	3 (27%)	25 (18%)	
≤1.5	8 (73%)	114 (82%)	
APTT			.1248
≥1.2	4 (36%)	24 (17%)	
<1.2	7 (64%)	115 (83%)	

Behring, Newark, NJ). Protein S was measured as functional activity by using the commercially available kits (Protein S Ac; Dade Behring). Factor V activity was measured by using a standard technique of human plasma immunodepleted of factor V (HemosIL) based on the prothrombin time assay. Semi-quantitative determination of D-dimer was carried out by latex agglutination assay (Amax Accuclot; Trinity Biothec, Wicklow, Ireland). Quantitative determination of fibrinogen on the basis of the Clauss method in human citrated plasma was performed with the kit Fibrinogen-C (HemosIL). Von Willebrand factor antigenic activity was assessed by in-house enzyme-linked immunoadsorbent assay, with results expressed as ratios of tests to reference plasma. In brief, rabbit anti-von Willebrand factor antibody (A0082; Dako, Glostrup, Denmark) coated microplates (Nunc, Roskilde, Denmark) were incubated with patient serum samples. The secondary antibody was the peroxidase conjugated rabbit anti-human von Willebrand factor (P226; Sigma Inc, St Louis, MO). The reaction was revealed with ortho phenylenediamine and read with the wavelength of 492 nm.

Follow-Up and End Points

There were 3 dropouts during follow-up, as shown in Figure 1. Follow-up endoscopy was performed 3 months after varices eradication in all others. Post-EVL ulcer bleeding was defined as any clinically significant episode of hematemesis, melena, or both on the basis of Baveno IV definitions⁴ and confirmed by endoscopy. Other causes of bleeding were ruled out. A history of repetitive epistaxis, mucocutaneous bleeding, or hematomas was obtained by reviewing the clinical charts.

Ethics

The study was carried out according to the standards of Helsinki declaration. After approval of protocol by the local Ethic Committee, an informed consent was obtained from all patients.

Statistical Analysis

Student *t* test and the Kruskal–Wallis test were used to compare means of continuous variables. Variables with statistical significance (*P* < .05) were selected for inclusion in a logistic regression model. Chi-square test and Fisher exact test were used to compare dichotomous variables when appropriate. Spearman rank correlation was used to assess platelet count

and G parameter. All calculations were performed with the software Prism 4 and Instat 3 (GraphPad Inc, La Jolla, CA) and the R software (2.8.1; <http://www.r-project.org>). Results were expressed as the mean ± standard deviation.

Results

The overall incidence of severe post-EVL ulcer bleeding was 7.3% (n = 11). The interval between the last EVL session and the bleeding was 9.4 ± 4.5 days. There was no difference in the number of bands placed in bleeders and in nonbleeders (4.9 ± 1.1 versus 4.4 ± 1.0, *P* = .1364). Large size varices were found in 6 (55%) and 85 (61%) patients with and without postbanding ulcer bleeding, respectively (*P* = .7525), whereas red color signs were found in 10 (91%) and 129 (93%) patients, respectively (*P* = .5803). Active alcohol intake was reported in 1 patient of each group (*P* = .1417).

Bleeding was observed in Child A, n = 4 (5%); Child B, n = 1 (2%); and Child C, n = 6 (17%) patients (*P* = .0174 for Child A/B versus Child C status; odds ratio [OR], 4.7; 95% confidence interval [CI], 1.369–16.666). The OR for postbanding bleeding in patients with a Child–Pugh score 5 was 3.37% (95% CI, 1.13%–9.59%). Every point in Child–Pugh score increased the risk of bleeding 1.3723 times (95% CI, 1.0379–1.8145).

Post-EVL ulcer bleeding occurred independently of the coagulation test results, as shown in Table 2. Eight (7.2%) bleeders were among the 110 patients with safe cutoff of INR and platelet count, whereas 3 (7.5%) bleeders were included among the 40 patients who had purported high-risk values for INR and platelet count (*P* = 1.0). One patient had bleeding out of the 18 patients with platelet count <50 × 10³/mm³, whereas 10 patients had bleeding among the 132 patients with platelet count ≥50 × 10³/mm³ (*P* = 1.0; OR, 0.7; 95% CI, 0.08–5.96). Three bleeding patients were seen among the 28 participants with INR >1.5, and the remaining 8 cases were among the 122 patients with INR ≤1.5 (*P* = .4310; OR, 1.7; 95% CI, 0.42–6.90). Four bleeding patients were among the 28 participants with APTT ≥1.2, and the remaining 7 cases were among the 122 patients with APTT <1.2 (*P* = .1248; OR, 2.7; 95% CI, 0.74–10.1). The association of Child C status with an elevated INR (OR, 7.9) or APTT (OR, 12.8) increased the risk of post-EVL bleeding. Child C class associated with low platelet threshold had an OR of 3.3.

Transfusion requirements were similar between patients with safe and risk value of INR and platelet count (5.0 ± 1.0 versus 5.5 ± 0.7 red cell packs; *P* = .5908).

Among the 92 patients with expanded coagulation tests, bleeding occurred in 5. There were no differences in levels of factor V, fibrinogen, protein C, protein S, and von Willebrand factor between bleeders and nonbleeders, as shown in Table 3.

The pattern of TEG was normocoagulability (n = 16, 1 bleeder), hypocoagulability (n = 55, 3 bleeders), and hypercoagulability (n = 21, 1 bleeder). There was no significant difference in the frequency of bleeding according to the pattern of TEG (*P* = 1.0 for hypocoagulability versus normocoagulability and hypercoagulability). Hyperfibrinolysis was not detected by TEG in this series. No single TEG parameter was predictive of bleeding risk, as shown in Table 4.

INR >1.5 was found in 2 (12%) of the 16 patients with normocoagulability, 18 (32%) of the 55 with hypocoagulability, and 4 (19%) among the 21 with hypercoagulability (*P* = .0935 for hypocoagulability versus normocoagulability and hyperco-

Table 3. Post-EVL Ulcer Bleeding According to Results of Expanded Coagulation Tests

Parameter (normal range)	With post-EVL ulcer bleeding (n = 5)	Without post-EVL ulcer bleeding (n = 87)	P value
Fibrinogen (200–496 mg/dL)	249 ± 102	249 ± 80	.7473
Factor V (50%–150%)	50 ± 11	57 ± 24	.6358
Protein C (65%–145%)	35 ± 18	55 ± 22	.1024
Protein S (55%–150%)	75 ± 33	71 ± 22	.6831
von Willebrand factor (60%–150%)	320 ± 65	285 ± 83	.3534
D-dimer (<500 ng/mL FEU)	1821 ± 1854	817 ± 730	.4799

FEU, Fibrinogen Equivalent Units.

agulability), indicating that in spite of the increased INR, nearly one fourth of patients had normal or hypercoagulable TEG. On the other hand, platelet count correlated with the G parameter (Spearman $r = 0.643$; $P < .0001$), and values $<50 \times 10^3$ were found in 15 (27%) individuals with a hypocoagulable TEG pattern, but not in patients with normal or hypercoagulable TEG.

Only one (9%) of the 11 patients with postbanding ulcer bleeding and 5 (3.5%) of the 139 without bleeding were found to have previous clinical history of mucocutaneous bleeding or spontaneous hematomas ($P = .3719$).

In patients who underwent primary and secondary prophylaxis, respectively, no significant difference was found in Child-Pugh C frequency ($n = 11$, 24% versus $n = 23$, 22%; $P = .8318$), INR >1.5 ($n = 9$, 20% versus $n = 19$, 18%; $P = 1.0$), platelet count $<50 \times 10^3$ ($n = 4$, 9% versus $n = 14$, 13%; $P = .5871$), frequency of hypocoagulable TEG pattern ($n = 14$, 31% versus $n = 41$, 40%; $P = .2108$), and postbanding ulcer bleeding ($n = 3$, 7% versus $n = 8$, 8%, $P = 1.0$).

Discussion

The concept that coagulation disorders in cirrhosis increase the risk of bleeding has been accepted in hepatology for many decades, and coagulation tests have been used to identify patients at high risk, to guide hemostatic therapy, or even to contraindicate invasive procedures. Nevertheless, conventional coagulation tests do not take into account either the rebalanced coagulation in cirrhosis that can result in normal thrombin generation or the influence of common factors that modify the equilibrium between the antagonistic procoagulant and anticoagulant systems, such as the release of heparinoid factors during systemic infections.¹⁸ From this perspective, conventional coagulation tests would be of limited value in predicting outcome. Conversely, pharmacologic therapy of coagulation disorders, before invasive procedures in cirrhosis, has not been proved to benefit patients. In this regard, a recent meta-analysis¹⁹ found no evidence that the use of human recombinant activated factor VII reduces the risk of death in patients with liver disease and upper gastrointestinal bleeding. Furthermore, the Baveno IV consensus on Portal Hypertension⁴ has stated that currently available data are insufficient for recommendations regarding the management of coagulopathy and thrombocytopenia during acute variceal bleeding.

In the current study, we assessed the relationship of post-EVL ulcer bleeding and coagulation tests in cirrhotic patients without concurrent conditions that interfere in blood coagulation. The overall frequency of postbanding ulcer bleeding was similar to those reported elsewhere,^{6,7} but we failed to demonstrate a relationship between INR, platelet count and APTT, and bleeding. Even when we grouped patients into safe and high-risk groups, we found no significant difference between them in the frequency of post-EVL ulcer bleeding.

Although we are aware that normal thrombin generation has been reported in vitro above the platelet threshold of $56 \times 10^3/\text{mm}^3$, patients were divided into groups according to the common cutoff of $50 \times 10^3/\text{mm}^3$, usually used in clinical practice.^{14,20} However, in vitro assays do not assess the compensatory increase in platelet adhesion, probably related to the high levels of von Willebrand factor and reduction in its cleaving proteinase ADAMTS-13.^{12,13,21} Thus, it is likely that platelet function in vivo is maintained even in the presence of lower platelet count.

Expanded coagulation testing with fibrinogen, factor V, protein C, protein S, D-dimer, and von Willebrand factor also could not differentiate bleeders and nonbleeders. Obtained values reflected the severity of underlying cirrhosis, with the rebalanced coagulation characterized by a reduction of factor V and fibrinogen and natural anticoagulants protein C and protein S. It is noteworthy that D-dimer levels were increased but did not correlate with bleeding or with hyperfibrinolysis. Recent data suggest that high D-dimer is a marker of severity of cirrhosis with ascites.²² In fact, 22% of patients in this series had advanced disease classified as Child C. High plasma levels of von Willebrand factor are a marker of circulatory dysfunction in cirrhosis and associated with restoration of platelet adhesion, counterbalancing the reduction in platelet count.^{12,13} This might explain the lack of difference in bleeding rates, because higher levels were observed in both groups. The data do suggest that predictive patterns might emerge in subgroups such as the Child C patient, but the number was too small in this study to draw firm conclusions.

TEG is a method that enables global assessment of plasmatic and cellular components of coagulation in freshly or citrated whole blood, including the procoagulant and anticoagulant factors, platelet function, and hyperfibrinolysis. Although the value of TEG is established only in the setting of liver transplantation and cardiopulmonary surgery, this method has gained applicability for investigating the coagulation status in conditions in which standard tests have failed to unravel.²³ In this series post-EVL bleeding occurred regardless of TEG pattern, and no isolated TEG parameter could predict bleeding. We

Table 4. Post-EVL Ulcer Bleeding According to the Parameters of TEG

Parameter (normal range)	With post-EVL ulcer bleeding (n = 5)	Without post-EVL ulcer bleeding (n = 87)	P value
R (6–8 min)	6.5 ± 2.1	6.5 ± 2.4	.7500
K (4–7 min)	8.2 ± 6.8	8.4 ± 4.9	.8007
Alpha (32–47 degrees)	37.8 ± 21.8	34.5 ± 13.4	.6094
MA (32–40 mm)	30.5 ± 9.9	28.2 ± 8.7	.5737
G (2.5–3.0 dyn/cm ²)	2.3 ± 1.1	2.0 ± 0.7	.6013

did not find hyperfibrinolysis, which is estimated to occur in up to 31% of decompensated cirrhosis patients in the current series²⁴ and which has been proposed as a mechanism of bleeding after invasive procedures. No relationship between elevated INR and TEG pattern was observed in the current study, because abnormal INR was seen in patients with hypocoagulable TEG pattern, normal and hypercoagulable patterns, without significant difference. Low platelet threshold correlated with hypocoagulable TEG pattern and G parameter, but neither parameter could predict postbanding ulcer bleeding.

On the other hand, decreased liver function, assessed by the Child-Pugh classification, was the only factor associated with post-EVL bleeding. Child C status was found to be 3 times more frequent in bleeders than in nonbleeders and increased the bleeding risk almost 5 times. Those findings are in accordance with Yang et al,²⁵ who found bacterial infection and end-stage liver cirrhosis (Child C) to be independent risk factors for early bleeding post-EVL. In addition, different authors have shown that the hepatic venous gradient pressure is higher in Child C patients when compared with Child A and Child B, and this difference could explain the higher frequency of post-EVL ulcer bleeding in that subset of patients.^{26,27}

In the current article, we investigated whether medical history of bleeding diathesis could predict the outcome after EVL, because primary hemostatic defects tend to produce bleeding in high shear-pressure systems with mucocutaneous bleeds, whereas secondary disturbances are associated with bleeding in low pressure areas, causing hematomas.^{28,29} However, we could not demonstrate the relationship between previous clinical history and the increased risk of postbanding ulcer bleeding, indicating that neither clinical nor laboratory work-up used to assess procoagulant and anticoagulant factors and hyperfibrinolysis was able to characterize individuals at risk of severe ulcer bleeding.

We are aware of the limitations of the current study. Patients with concurrent medical conditions that interfere with coagulation, in particular renal failure, spontaneous bacterial infection, and anticoagulant use, were excluded. Thus, our conclusions might not be applicable to all patients who undergo EVL in clinical practice. We could not assess additional tests or emerging technologies, such as platelet aggregation studies, flow cytometry procedures, and thrombin generation potential, in predicting post-EVL ulcer bleeding. Nevertheless, those tests have intrinsic limitations and standardization issues. The use of plasmas from patients with liver diseases instead of routine use of plasmas from patients on oral anticoagulation in the calibration for thromboplastins was proposed for the development of a specific INR for liver disease (INR-liver) to achieve a better standardization of prothrombin time.^{30,31} We did not investigate the applicability of the INR-liver for predicting procedure-related hemorrhage. Nevertheless, the INR-liver has been shown to significantly influence Model for End-Stage Liver Disease calculation,³¹ but, to our knowledge, it has never been used to assess bleeding risk. Finally, the sample size and number of outcomes were small to rule out completely the relevance of impaired coagulation on post-EVL bleeding. Considering the composite parameter INR and platelet count, the assessment of the bleeding risk, with an estimated power set at 0.8, would have required the inclusion of 16,608 cases and 199,296 controls. Those figures seem unrealistic for a single center and

warrant consideration of future multicenter studies with very large sample sizes.

In summary, bleeding from post-EVL ulceration in the elective setting was not associated with demonstrable abnormalities of coagulation as assessed by conventional or expanded testing in this series. Given the limitations inherent to these tests, it is difficult to endorse specific cutoffs as a guide for performance or administration of prophylactic agents such as plasma, which carries its own inherent risk, although postprocedure bleeding remains a significant source of morbidity. Further work is necessary to explore alternative means of measuring hemostasis, the effects of procoagulants and the role of more severe portal hypertension, and the interaction between these 2 parameters as demonstrated by the work of Bosch et al,³ in which procoagulant recombinant factor VIIa had a measurable effect on rebleeding only in Child-Pugh C patients.

References

1. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology* 1995;22:332–354.
2. D'Amico G, De Franchis R, Cooperative Study Group. Upper digestive bleeding in cirrhosis: post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003;38:599–612.
3. Bosch J, Thabut D, Bendtsen F, et al. Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a randomized, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004;127:1123–1130.
4. De Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension: report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005;43:167–176.
5. Garcia-Tsao G, Bosch J, Groszmann RJ. Portal hypertension and variceal bleeding—unresolved issues: summary of an American Association for the study of liver disease and European Association for the study of the liver single-topic conference. *Hepatology* 2008;47:1764–1772.
6. Imperiale TF, Chalasani N. A meta-analysis of endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of esophageal variceal bleeding. *Hepatology* 2001;33:802–807.
7. Norberto L, Polese L, Cillo U, et al. A randomized study comparing ligation with propranolol for primary prophylaxis of variceal bleeding in candidates for liver transplantation. *Liver Transpl* 2007;13:1272–1278.
8. Tripodi A, Caldwell SH, Hoffman M, et al. Review article: the prothrombin time test as a measure of bleeding risk and prognosis in liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:141–148.
9. Tripodi A, Mannucci PM. Abnormalities of hemostasis in chronic liver disease: reappraisal of their clinical significance and need for clinical and laboratory research. *J Hepatol* 2007;46:727–733.
10. Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T, et al. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatology* 2006;44:1039–1046.
11. Lisman T, Leebeek FW, de Groot PG. Haemostatic abnormalities in patients with liver disease. *J Hepatol* 2002;37:280–287.
12. Lisman T, Bongers TN, Adelmeijer J, et al. Elevated levels of von Willebrand factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology* 2006;44:53–61.
13. Ferro D, Quintarelli C, Lattuada A, et al. High plasma levels of von Willebrand factor as a marker of endothelial perturbation in cirrhosis: relationship to endotoxemia. *Hepatology* 1996;23:1377–1383.
14. Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, et al. Evidence of normal

- thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology* 2005;41:553–558.
15. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693–699.
 16. Llovet J, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329–338.
 17. WHO Expert Committee on Biological Standardization. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1999;889:1–111.
 18. Montalto P, Vlachogiannakos J, Cox DJ, et al. Bacterial infection in cirrhosis impairs coagulation by a heparin effect: a prospective study. *J Hepatol* 2002;37:463–470.
 19. Marti-Carvajal AJ, Salanti G, Marti-Carvajal PI. Human recombinant activated factor VII for upper gastrointestinal bleeding in patients with liver disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD004887.
 20. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, et al. Thrombin generation in patients with cirrhosis: the role of platelets. *Hepatology* 2006;44:440–445.
 21. Mannucci PM, Canciani MT, Forza I, et al. Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. *Blood* 2001;98:2730–2735.
 22. Spadaro A, Tortorella V, Morace C, et al. High circulating D-dimers are associated with ascites and hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2008;14:1549–1552.
 23. Salooja N, Perry DJ. Thromboelastography. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001;12:327–337.
 24. Hu KQ, Yu AS, Tiyyagura L, et al. Hyperfibrinolytic activity in hospitalized cirrhotic patients in a referral liver unit. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1581–1586.
 25. Yang MT, Chen HS, Lee HC, et al. Risk factors and survival of early bleeding after esophageal variceal ligation. *Hepatogastroenterology* 2007;54:1705–1709.
 26. The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices: a prospective multicenter study. *N Engl J Med* 1988;319:983–989.
 27. Wadhawan M, Dubey S, Sharma BC, et al. Hepatic venous pressure gradient in cirrhosis: correlation with the size of varices, bleeding, ascites and Child's status. *Dig Dis Sci* 2006;51:2264–2269.
 28. Adams M, Ward C, Thom J, et al. Emerging technologies in hemostasis diagnostics: a report from the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis Emerging Technologies Group. *Semin Thromb Hemost* 2007;33:226–234.
 29. Favaloro EJ. Investigating people with mucocutaneous bleeding suggestive of primary hemostatic defects: a low likelihood of a definitive diagnosis? *Haematologica* 2007;92:292–296.
 30. Bellest L, Eschwège V, Poupon R, et al. A modified international normalized ratio as an effective way of prothrombin time standardization in hepatology. *Hepatology* 2007;46:528–534.
 31. Tripodi A, Chantarangkul V, Primignani M, et al. The international normalized ratio calibrated for cirrhosis (INR-liver) normalizes prothrombin time results for model for end-stage liver disease calculation. *Hepatology* 2007;46:520–527.
-

Reprint requests

Address requests for reprints to: Alberto Queiroz Farias, MD, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 255, sala 9159, São Paulo, SP, Brazil, Postal code 05403-000. e-mail: albertofarias@terra.com.br; fax: (55) 11-30621109.

Conflicts of interest

The authors disclose no conflicts.