

Monitorização da coagulação sanguínea perioperatória

Perioperative blood coagulation monitoring

Walkíria Wingester Vilas Boas¹, Gustavo Henrique Silva de Oliveira²

DOI: 10.5935/2238-3182.2014S013

RESUMO

¹ Médica Anestesiologista. Doutora em Fisiologia. Coordenadora da Residência Médica em Anestesiologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.
² Médico-Residente de Anestesiologia do Hospital das Clínicas da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

A monitorização perioperatória da coagulação sanguínea é crítica para entender melhor as causas de hemorragia, guiar terapias hemostáticas e prever o risco de sangramento durante procedimento cirúrgico. Nosso entendimento de coagulopatia perioperatória, ferramentas diagnósticas e abordagens terapêuticas têm evoluído nos últimos anos. O recentemente desenvolvido modelo celular da coagulação somado aos novos testes hemostáticos viscoelásticos (TEG e ROTEM) e testes de função plaquetária realizados à beira do leito facilita o entendimento e mede a formação e resolução do coágulo no sangue total, possibilitando rápido diagnóstico e tratamento da coagulopatia perioperatória.

Palavras-chave: Coagulação Sanguínea; Monitoramento; Assistência Perioperatória; Substâncias Viscoelásticas; Tromboelastografia; Cirurgia Geral.

ABSTRACT

The perioperative blood coagulation monitoring is critical to better understand the causes of bleeding, guide hemostatic therapies, and predict the risk of bleeding during surgery. Our understandings of perioperative coagulopathy, diagnostic tools, and therapeutic approaches have evolved in recent years. The newly developed cell coagulation model combined with new hemostatic viscoelastic tests (TEG or ROTEM) and platelet function tests, carried out by the bedside, facilitates the understanding and measure of the formation and resolution of the clot in whole blood, enabling rapid diagnosis and treatment of perioperative coagulopathy.

Key words: Blood Coagulation; Monitoring; Perioperative Care; Viscoelastic Substances; Thrombelastography; General Surgery.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos o interesse na hemostasia e seu manejo no período perioperatório tem se intensificado. A cascata da coagulação tem sido ampliada para uma representação da coagulação baseada também em células (plaquetas, subendotélio, endotélio)¹⁻³ e tem havido grande interesse em entender não apenas uma única parte, mas o quadro geral do sistema de coagulação no período perioperatório, com seus procoagulantes bem como anticoagulantes e os mecanismos de controle fibrinolítico.⁴

No período perioperatório, o paciente morre não apenas por hemorragia, mas também por eventos trombótico-tromboembólicos. É absolutamente crucial entender que o sistema de coagulação representa um delicado equilíbrio entre fatores pro e anticoagulantes.⁴ E não sendo esse equilíbrio firme ao longo de todo o período

Instituição:
Hospital das Clínicas da UFMG
Belo Horizonte, MG – Brasil.

Autor correspondente:
Walkíria Wingester Vilas Boas
E-mail: walkiria589@hotmail.com

perioperatório, ambos os lados, o pro e o anticoagulante, devem ser repetidamente avaliados durante grandes cirurgias ou trauma e podem requerer tratamento específico para cuidado ótimo, dependendo da condição do paciente.

Tratamento de sangramento maciço no período perioperatório ainda permanece como um desafio para o anestesiológico. O sangramento perioperatório frequentemente é multifatorial.^{5,6} Ao lado de distúrbios nas condições fisiológicas básicas para a hemostasia (pH, Ca, temperatura e hematócrito), podem ocorrer distúrbios na hemostasia primária (plaquetas), anormalidades do plasma sanguíneo (déficit isolada ou global de fatores de coagulação) e coagulopatias complexas (CID e hiperfibrinólise).⁵ Coagulopatias perioperatórias podem necessitar de transfusão sanguínea, hoje considerada fator de risco independente para mortalidade perioperatória.⁷ Apesar da relativa segurança dos hemoderivados em relação ao risco de transmissão viral nos últimos anos⁸, minimizar a exposição é importante porque transfusão de hemácias, de plasma e seus produtos tem sido implicada em eventos adversos graves como infecções nosocomiais, lesão pulmonar aguda e disfunção orgânica.^{4,8,9} O uso de protocolos de transfusão padronizados, para sangramento perioperatório, repetidamente^{10,11} tem mostrado redução da necessidade de transfusão de hemoderivados. Entretanto, para construir um protocolo de intervenções hemostáticas clinicamente útil é necessária a disponibilidade de testes de coagulação em tempo real, particularmente em casos de sangramento grave. O tempo da coleta até a disponibilidade do resultado de testes feitos no laboratório é, em média, 30-90 minutos, considerado muito longo para casos de sangramento grave.^{6,8} Esse alargado tempo para o diagnóstico pode afetar não apenas o tempo da intervenção hemostática, mas a sua eficácia, já que a coagulação nesses casos é bastante dinâmica no tempo. Alternativamente, nessa situação de sangramento grave em andamento, a transfusão baseada em razão (1:1:1 razão de papa de hemácias, plasma fresco e plaquetas) tem sido usada em grandes centros de trauma.¹² Embora esse tipo de abordagem reduza a infusão maciça de cristalóide/coloide, evitando sobrecarga de volume e coagulopatia dilucional¹³⁻¹⁶, falta um objetivo específico para a reposição, é ignorada a variabilidade individual nos níveis de fatores de coagulação e resposta vascular (endotelial) e provavelmente ele não minimiza riscos de ex-

posição a hemoderivados. E, ainda, as evidências, até o momento, do uso da transfusão baseada na razão 1:1:1 não têm implicado melhoras consistentes no prognóstico dos pacientes com trauma.^{16,17}

Ao lado dos produtos sanguíneos conhecidos (plasma fresco congelado, crioprecipitado e plaquetas), novos produtos farmacêuticos pro e anticoagulantes, incluindo fibrinogênio, fator XIII, complexo protrombínico, fator VIIa recombinante, antifibrinolíticos e agentes para tratar hipercoagulabilidade têm sido introduzidos na prática clínica. Essas substâncias podem ajudar o médico a tratar especificamente uma desordem de coagulação no período perioperatório. A utilidade dessas substâncias, contudo, depende largamente de ferramentas de monitorização para caracterizar a desordem de coagulação subjacente, assim determinando indicações, momento e dose específicos de administração.

Neste artigo, será revisada a fisiologia da hemostasia (base para a interpretação dos testes de coagulação) e discutidos aspectos práticos dos testes de coagulação realizados no laboratório, testes de coagulação viscoelásticos e outros realizados à beira do leito no diagnóstico de coagulopatia perioperatória.

FISIOLOGIA DA HEMOSTASIA _____

Hemostasia seria controle do sangramento sem a ocorrência de eventos trombóticos (quando o equilíbrio entre as atividades procoagulantes, anticoagulantes, fibrinolíticas e antifibrinolíticas é alcançado). Consiste de múltiplas fases, envolvendo elementos celulares e humorais da coagulação.

Sua avaliação no período perioperatório, uma grande preocupação na prática clínica, tem múltiplos objetivos: pesquisa de distúrbios hemorrágicos constitucionais ou adquiridos no pré-operatório, reconhecimento de hemostasia comprometida no intra e pós-operatório e monitoramento do tratamento nessas circunstâncias.¹⁸

Os diversos passos da cascata de coagulação citada nos livros textos descrevem a iniciação da coagulação como ela ocorre nos tubos de ensaio e são, assim, úteis para explicar como os testes de coagulação plasmática trabalham (Figura 1).

Em contraste, o modelo celular da coagulação, recentemente desenvolvido, torna possível entender melhor o processo de coagulação como ele ocorre in vivo⁴. A coagulação, de acordo com o modelo basea-

do em célula, é descrito nas fases de iniciação, amplificação e propagação¹⁻³, com a participação de todos os componentes plasmáticos circulantes e celulares. A geração de trombina é central para o desenvolvimento e força do coágulo. Ela ocorre na superfície de plaquetas ativadas e, portanto, plaquetas e geração de trombina estão intimamente relacionadas ao desenvolvimento de coagulopatias¹⁹ (Figura 2).

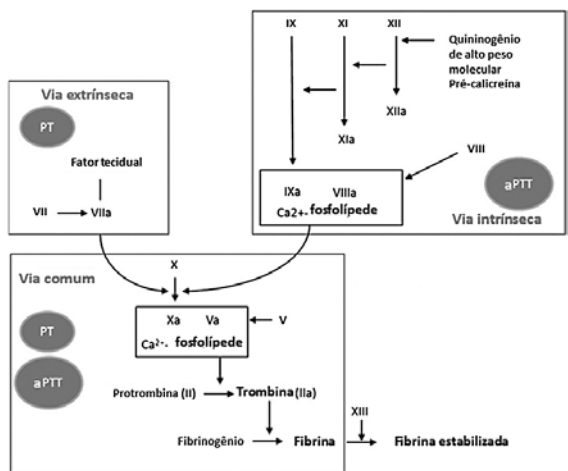


Figura 1 - Cascata da coagulação e sua correlação com testes de coagulação plasmáticos.
 PT = tempo de protrombina;
 aPTT = tempo de tromboplastina parcial.
 Em algarismo romano os fatores de coagulação na forma não ativada e ativada(a).

a. fase da iniciação¹⁻³: classicamente referida como a via extrínseca da coagulação, inicia quando ocorre a lesão vascular e quando células subendoteliais, como as musculares lisas e fibroblastos, se tornam expostos ao sangue. Essas células expõem o iniciador chave da cascata da coagulação, TF (fator tecidual), o qual se liga ao FVII (fator sete). Por agir como cofator para FVII, o TF promove a ativação para FVIIa. O complexo TF/FVIIa quebra FIX (fator nove) e FX (fator 10) para FIXa e FXa, respectivamente. Isso permite FXa associar-se ao cofator FVa (fator cinco ativado) para formar um complexo protrombinase nas células que expressam TF, o qual serve para converter protrombina (FII) em trombina (Figura 2).

Com a exposição do colágeno subendotelial iniciam-se também a adesão, ativação e agregação inicial das plaquetas no local lesado. Esse passo é facilitado pela atividade de ponte do fator vWF, a ligação do fibrinogênio aos receptores de glicoproteína (GPIIb/IIIa) das plaquetas e a pequena quantidade de trombina gerada na fase de iniciação da coagulação⁴. Ativação das plaquetas é causada pela ligação de agonistas (ex: trombina, tromboxane A2, ADP, colágeno, AC – aracdônico) a receptores específicos delas. E uma vez ativadas, outras plaquetas chegam e aderem a estas já aderidas à parede lesada (agregação).

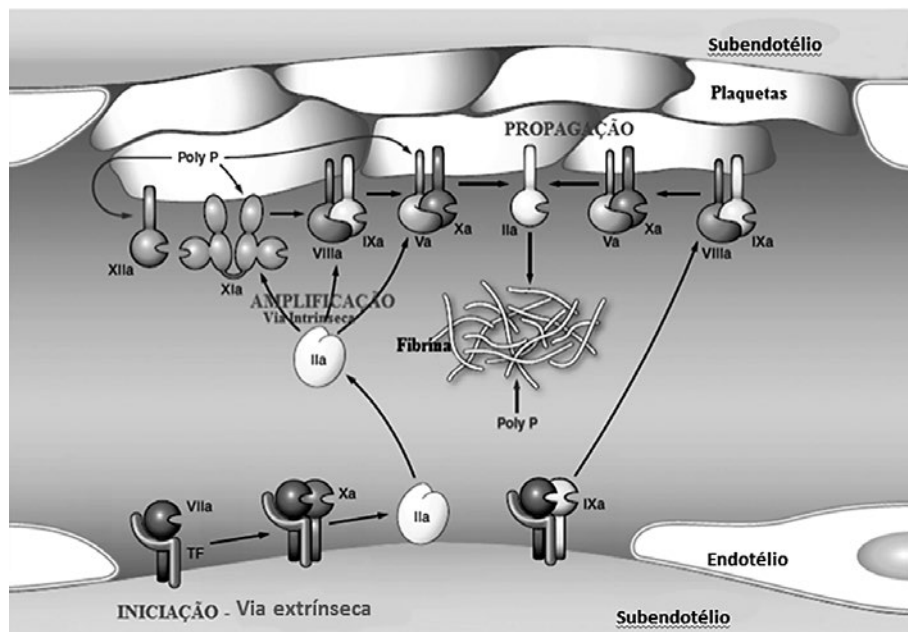


Figura 2 - Modelo da coagulação baseado em células.
 Fonte: Versteeg *et al.*²

b. **fase da amplificação:** a quantidade de trombina, lentamente acumulando, ativa as plaquetas que aderiram ao local de lesão (como descrito anteriormente). Paralelamente, trombina converte FV derivado das plaquetas em FVa, assim ampliando a atividade protrombinase, e convertem FVIII em FVIIIa, o qual age como cofator para FIXa na superfície das plaquetas ativadas para suportar a geração de FXa. Em adição, trombina converte FXI em FXIa.² (Figura 2).

De acordo com esse modelo biológico celular da coagulação, a via intrínseca FXI-FXII apenas serve como uma amplificação da alça iniciada pela via extrínseca do FT. Entretanto, diversas evidências já revelam que, desta forma, o papel da via intrínseca está subestimado.²

c. **fase da propagação:** ocorre nas superfícies contendo fosfolípidos procoagulantes, tais como as plaquetas ativadas. FXI ativado converte FIX em FIXa, o qual se associa ao FVIIIa. O complexo tenase de FIXa/FVIIIa catalisa a conversão de FX em FXa, depois do que o complexo FXa/FVa produz suficientes quantidades de trombina para extensivamente formar fibras de fibrina.² Como passo final, a transglutaminase plasmática FXIIIa ativada pela trombina catalisa a formação de ligações covalentes entre cadeias de fibrina adjacentes para alcançar um coágulo de fibrina polimerizado elástico² (Figura 2).

sensível a deficiências dentro da via final comum (FV, FX, FII e fibrinogênio).²¹ Os resultados de PT para amostras de paciente idêntico podem variar com o laboratório. Essa variabilidade dos resultados pode significar sensibilidades diferentes entre as tromboplastinas usadas. E para resolver essa variação entre os laboratórios, a razão internacional normalizada (RNI) foi introduzida. A RNI é uma conversão matemática de um PT do paciente, que leva em conta a sensibilidade da tromboplastina usada em um dado laboratório, pelo índice de sensibilidade internacional fornecido pelo fabricante.²¹

- **tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT):** é a medida da integridade das vias intrínseca e final comum da cascata de coagulação.²¹ Foi desenvolvido para monitorar a heparinização no tratamento de distúrbios tromboembólicos e pesquisa na hemofilia.²⁰ Representa o tempo, em segundos, para o plasma do paciente coagular após a adição de tromboplastinas parciais, cálcio e kaolin a 37°C em um pH padronizado.²⁰ O aPTT é sensível aos fatores de coagulação VIII, IX, XI, XII, V, II e I; heparina; produtos de degradação do fibrinogênio; inibidores, hipotermia; e hipofibrinogemia.²⁰

Certas variáveis pré-teste podem causar prolongamento do PT ou aPTT (ou ambos), que seria artefato. Quando o hematócrito é alto, o volume de plasma coletado é proporcionalmente reduzido e o volume de anticoagulante aumentado (efeito diluição). Como resultado, a disponibilidade de cálcio adicionado ao ensaio está reduzida, resultando num prolongamento artificial do tempo de coagulação. Problemas semelhantes podem ocorrer quando o volume de sangue coletado é menor que o recomendado.²¹

A maioria dos instrumentos do laboratório detecta a formação do coágulo com um sistema fotóptico de detecção que informa alterações na transmissão de luz. Portanto, plasmas mais turvos (ausência de jejum, amostras lipêmicas, amostras ictericas ou hemolisadas) levam a resultados artificiais.²⁰

Em caso de um PT/aPTT prolongado, se o paciente não está recebendo anticoagulantes e não é portador de doença sistêmica (ex: doença hepática), um estudo de mistura do plasma do paciente com plasma normal (1:1) seguido da realização de novo PT e aPTT pode ajudar a esclarecer os fatos. Este estudo diferencia entre deficiência de fatores da coagulação e presença

TESTES LABORATORIAIS CONVENCIONAIS DA COAGULAÇÃO

Embora esses testes não tenham sido desenvolvidos para prever sangramento ou guiar a condução de distúrbios de coagulação de pacientes cirúrgicos, a maioria dos hospitais na prática clínica coleta sangue no perioperatório para os seguintes testes de coagulação convencionais²⁰:

- **tempo de protrombina (PT):** é a medida da integridade das vias extrínseca e comum da cascata de coagulação.²¹ Foi desenvolvido para monitorar e ajustar doses de cumarínicos.²⁰ É realizado por incubar o plasma do paciente com tromboplastina tecidual e cálcio a 37°C em um pH padronizado. Representa o tempo, em segundos, até a formação da fibrina.²⁰ Em geral, o PT é mais sensível a deficiências do FVII na via extrínseca e menos

de inibidores da coagulação. Se o PT/aPTT não corrige para faixa normal com a adição de plasma normal, implica a existência de inibidores da coagulação (medicações, inibidores contra fatores específicos e inibidores inespecíficos (ex: anticoagulantes do lúpus).²⁰

- **concentração de fibrinogênio:** pode ser medida a partir de vários métodos, mas o mais comum é o de Clauss.²² Nesse método, a trombina é adicionada ao plasma diluído do paciente e a concentração de fibrinogênio será inversamente proporcional ao tempo de coagulação medido.^{20,22} Concentração de fibrinogênio pelo método de Clauss pode ser falsamente alto na presença de soluções coloides, especialmente o HES.²⁰
- **contagem de plaquetas:** é rotineiramente realizada por máquinas automáticas. O número de plaquetas, contudo, não reflete a qualidade da função das plaquetas.²⁰

Limitações dos testes laboratoriais convencionais no perioperatório

Esses testes são realizados no plasma isolado (PT, aPTT e fibrinogênio) ou em sangue total anticoagulado (contagem de plaquetas).²³ Os testes realizados no plasma são feitos à temperatura padronizada de 37°C (impede a detecção de coagulopatias induzidas pela hipotermia), sem adição de plaquetas ou outras células sanguíneas. Como a resposta hemostática à lesão ou cirurgia é uma complexa interação de proteínas plasmáticas, plaquetas e parede do vaso, de acordo com o atual e bem-aceito modelo de hemostasia baseado em células, ela não pode ser determinada pelos testes realizados no plasma.²⁰ Refletem apenas a formação inicial da trombina no plasma, com pouca ou nenhuma informação quantitativa da trombina¹⁸ e não são afetados por qualquer elemento corpuscular no sangue. Não oferecem qualquer informação sobre a estabilidade do coágulo no tempo: nada dizem sobre fibrinólise ou deficiência de fator XIII.^{5,17,19} O tempo entre a coleta da amostra e o resultado, em caso de sangramento perioperatório grave, é muito longo (30-90 min), dificultando um diagnóstico e terapia hemostática a tempo.⁸ Também, o preparo de alguns hemoderivados tais como plasma e crioprecipitado requerem 30-60 min além do tempo de

espera pelo resultado do exame, antes de estarem prontos à beira do leito.⁸ A contagem de plaquetas é puramente quantitativa e não pode detectar disfunção plaquetária preexistente, induzida por drogas ou adquirida perioperativamente.⁵ Esses testes têm uso limitado para previsão, detecção e monitoramento de tratamento das coagulopatias perioperatórias.⁵ São pobres preditores de mortalidade e sangramento cirúrgicos, exceto quando muito alterados.²⁰ Permanecem ainda em uso, no sangramento e coagulopatia perioperatória, devido à tradição, mais que por evidência.²⁰

Algumas dessas limitações dos testes convencionais de coagulação podem ser resolvidas pelo uso de testes viscoelásticos da coagulação e teste de agregação plaquetária em sangue total.^{5,23}

TESTES VISCOELÁSTICOS

Tromboelastografia (TEG), tromboelastometria (ROTEM) e analisador Sonoclot são os mais comuns mecanismos de teste viscoelásticos disponíveis atualmente.²⁴ A formação do coágulo é avaliada no sangue total, por medir o desenvolvimento da força viscoelástica entre o copo e o pino imerso no sangue total (Figura 3).²⁵

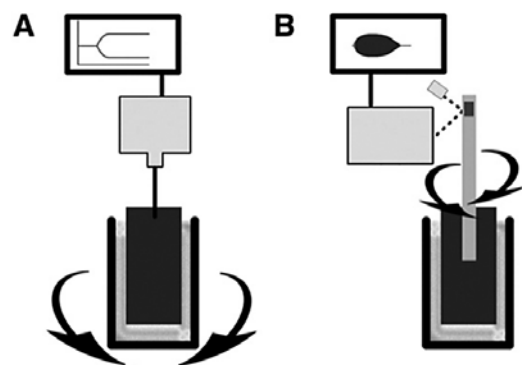


Figura 3. TEG (imagem A) e ROTEM (imagem B)

Figura 3 - Diferenças entre os testes viscoelásticos TEG e ROTEM.

A = TEG; B = ROTEM.
Fonte: Bolliger *et al.*²⁵

A tecnologia dos testes viscoelásticos resulta em um perfil visual (traçado) e variáveis com valores de referências¹⁹ (Figura 4, Tabelas 1 e 2).

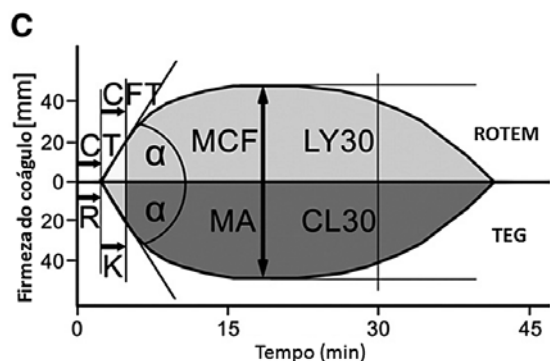


Figura 4 - Traçado dos testes viscoelásticos TEG e ROTEM. CT: tempo de coagulação; CFT: tempo de formação do coágulo; MCF: força máxima do coágulo; MA: amplitude máxima; LY: lise; CL: lise do coágulo. Fonte: Bolliger *et al.*²⁵

Tabela 1 - Termos (variáveis) usados para TEG e ROTEM

	TEG	ROTEM
Período para 2 mm de amplitude	Tempo R	CT
Período de 2 até 20 mm de amplitude	Tempo K	CFT
Ângulo α	A (Inclinação entre R e K)	A (ângulo na tangente de 2 mm de amplitude)
Força máxima do coágulo	MA	MCF
Amplitude (em determinado tempo, em min)	A30, A60	A5, A10, A15, A20, A30
Lise máxima	-	ML
Lise do coágulo (CL) após 30 e 60 min	CL30, CL60	LY30, LY60

CT: tempo de coagulação; CFT: tempo de formação do coágulo; MA: amplitude máxima; ML: lise máxima; CL: lise do coágulo. Fonte: Bolliger *et al.*²⁵

Medem e mostram graficamente, em tempo real, as mudanças na viscoelasticidade durante todos os estágios de desenvolvimento e resolução do coágulo²⁴. E com o uso de ativadores, promovem os primeiros resultados dentro de 5-10 minutos.⁸ O sinal viscoelástico é altamente dependente da geração de trombina endógena, polimerização de fibrina e interação da fibrina

com receptores GPIIb/IIIa das plaquetas ativadas.^{8,23} Em caso de fibrinólise sistêmica, a degradação precoce do coágulo pela plasmina pode ser observada.^{8,23} ROTEM e TEG oferecem tipos semelhantes de testes e incluem medidas de coagulação estreitamente relacionadas, mas esses dois sistemas não são intercambiáveis, por causa de diferentes tipos e concentrações de reagentes e amostras sanguíneas diferentes (sangue citratado recalcificado – ROTEM e sangue total fresco – TEG)^{8,23} (Figura 4, Tabelas 1 e 2). Resumidamente, a amostra de sangue total coletada é colocada num copo especial. Dentro do copo é suspenso um pino conectado a um sistema detector. O copo e o pino oscilam um em relação ao outro. Assim que cadeias de fibrina se formam entre o copo e o pino, a ligação entre eles é transmitida e detectada e um traçado é gerado, como visto na Figura 4.¹⁹

Existem algumas diferenças no princípio de trabalho do TEG e ROTEM.^{24,25} No TEG, o copo com a amostra de sangue está em rotação, enquanto a alça de torção é fixa. No ROTEM, o copo é fixo, enquanto o pino está em rotação. Mudanças no torque são detectadas eletromecanicamente no TEG e opticamente no ROTEM. O sinal processado pelo computador é finalmente apresentado como um traçado^{24,25} (Figura 3). Os valores normais das variáveis dos testes viscoelásticos podem variar com o tipo de população específica (ex: adultos ou crianças, etnia e tipos de doença).^{23,25} Nos pacientes adultos há correlação positiva entre firmeza máxima do coágulo e aumento de idade, enquanto o tempo de formação do coágulo encurta em pacientes idosos.²⁵ Existem também diferenças entre os sexos, a firmeza máxima do coágulo é maior nas mulheres (provavelmente por causa do hematócrito mais baixo).²⁵ Anemia também aumenta a firmeza máxima do coágulo (atribuído a questões metodológicas mais que a um estado hipercoagulável).²⁵ Neonatos têm tempo de coagulação encurtado, apesar de PT prolongado (pode ser atribuído a baixos níveis de antitrombina).²⁵

Tabela 2 - Valores de Referência para os testes básicos do ROTEM e TEG

Teste (ativador)	CT-ROTEM R-TEG (s)	CFT-ROTEM K-TEG (s)	Ângulo α (°)	MCF-ROTEM MA-TEG (mm)	Lise % de MA-TEG % MCF-ROTEM
ROTEM EXTEM(TF)	35-80	35-160	63-81	53-72	<15
INTEM (ácido eláxico)	100-240	35-110	71-83	50-72	<15
FIBTEM (TF +citocalasina D)				9-25	
NATEM	300-1000	150-700	30-70	40-65	<15
TEG RapidTEG (Kaolin+TF)	86-118	34-138	68-82	52-71	<15
KaoTEG	180-480	60-180	55-78	51-69	<15
Nativo (Kaolin)	240-480	60-240	47-74	55-73	<15

Fonte: Tanaka *et al.*²³

Os testes de coagulação-padrão, comercialmente disponíveis no TEG e ROTEM, são KaoTEG (usa kaolin como ativador), RapidTEG (usa Kaolin e fator tecidual como ativadores) no TEG; e EXTEM (usa fator tecidual como ativador) e INTEM (usa kaolin como ativador) no ROTEM. Diversos outros testes específicos são disponíveis em ambas as tecnologias.^{19,24,25} HepTEG monitoriza coagulabilidade sanguínea na presença de heparina, TEG-PM (mapeamento plaquetário) avalia a extensão da inibição plaquetária pela aspirina e clopidogrel e fibrinogênio funcional avalia a contribuição do fibrinogênio para a força do coágulo no TEG. Já no ROTEM: FIBTEM, a partir da adição de um antiplaquetário no copo, avalia a contribuição do fibrinogênio para a força do coágulo; APTEM, pela adição de aprotinina no copo, avalia a via fibrinolítica; HEPTTEM, por meio da adição de heparinase, avalia a existência de heparina. Os reagentes para EXTEM, FIBTEM e APTEM para o ROTEM contêm hexadimetrina, a qual neutraliza a heparina.²³ Os testes de coagulação sem ativação são Nativo e NATEM no TEG e ROTEM, respectivamente.²⁴

A correlação entre a formação do coágulo (modelo baseado em células) e sua resolução (fibrinólise) com o traçado e variáveis dos testes viscoelásticos pode ser vista na Figura 5.

Os testes viscoelásticos fornecem informações amplas e rápidas sobre a coagulação sanguínea do

paciente e também sobre a resolução do coágulo. O equilíbrio entre coagulação e anticoagulação e fibrinólise e antifibrinólise fica demonstrado nos testes viscoelásticos, facilitando as intervenções terapêuticas necessárias (Figura 6).

Os testes convencionais baseados no plasma (PT, aPTT, fibrinogênio) avaliam unicamente a ativação plasmática sem os componentes celulares do sangue total e não refletem a fisiologia da geração de trombina baseada em células.¹⁹ Nos testes viscoelásticos, existe íntima associação entre geração de trombina e o perfil de amplificação e propagação, fornecendo evidência de que testes viscoelásticos são capazes de detectar coagulopatias secundárias à geração reduzida de trombina.¹⁹ Testes viscoelásticos também podem diferenciar entre nível e função reduzidos do fibrinogênio e reduzida função plaquetária como causa de força reduzida do coágulo (ex: Figura 7).

Podem ser realizados na temperatura do paciente, o que os torna mais sensíveis na detecção de coagulopatias devidas à hipotermia¹⁷ e com volume de sangue menor (1-5 mL) que o gasto numa bateria de exames convencionais⁵. E é o único teste hemostático clínico prontamente disponível que permite avaliação rápida de fibrinólise sistêmica^{19,23}, importante causa de sangramento perioperatório. A hiperfibrinólise é suspeitada quando a redução da amplitude em uma hora é superior a 15% da MA/MCF no TEG/ROTEM²³.

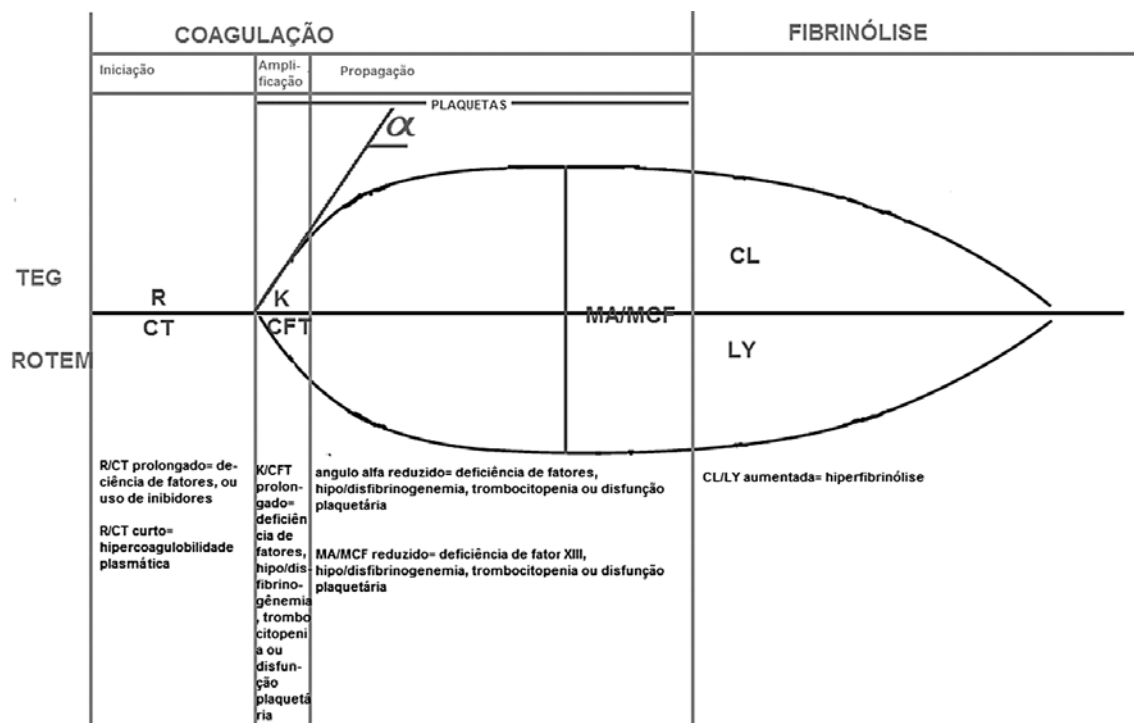


Figura 5 - Correlação entre testes viscoelásticos e modelo celular de coagulação.

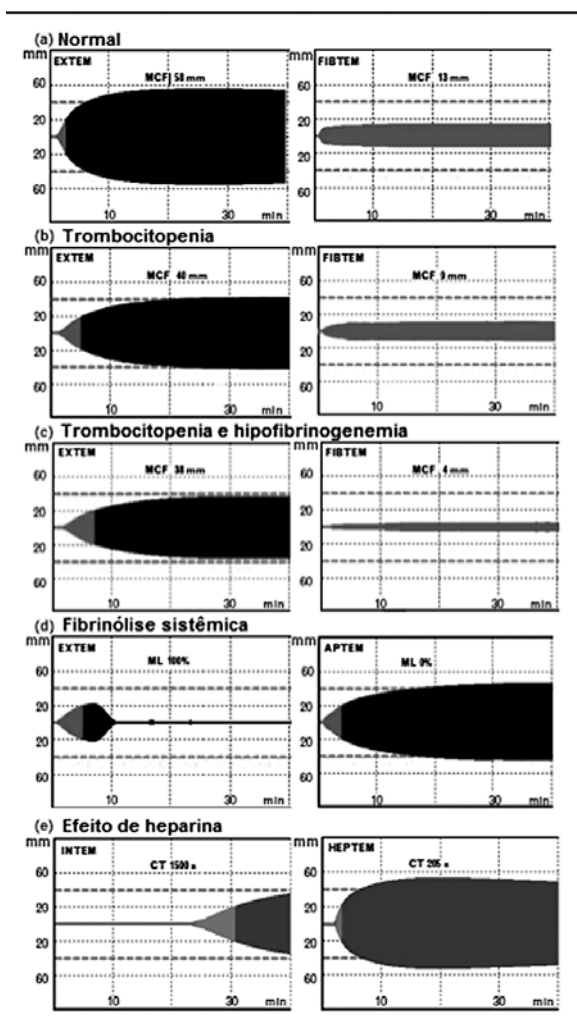


Figura 6 - Traçados de ROTEM.
Fonte: Tanaka KA, *et al.*²³

A função plaquetária refletida no TEG e ROTEM é diferente da dos dispositivos específicos para avaliação da função plaquetária, porque a formação do coágulo, no teste viscoelástico, envolve a ativação plaquetária que é mediada pela trombina, a qual leva à expressão de GPIIb/IIIa⁸. Ambas, contagem plaquetária e função GPIIb/IIIa, são refletidas no Ka-TEG/RapidTEG e EXTEM/INTEM no ROTEM, mas adesão e agregação plaquetária iniciais não podem ser avaliadas nesses testes.⁸ O ensaio específico MT (mapeamento plaquetário) disponível no TEG consegue monitorar as respostas terapêuticas da inibição de agregação plaquetária pela aspirina e clopidogrel.^{8,25} O diagnóstico de doença de Von Willebrand e disfunção plaquetária relacionada à deficiência de receptor plaquetário GPIb não é possível no TEG e ROTEM atuais.^{8,25}

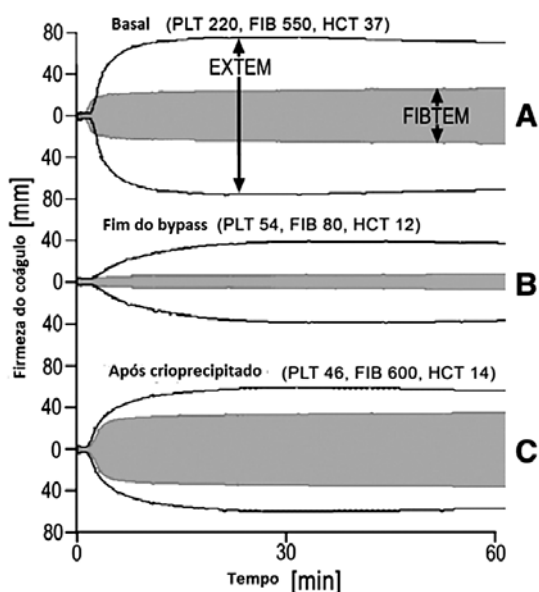


Figura 7 - ROTEM de paciente submetido a bypass cardiopulmonar (sobreposição de EXTEM e FIBTEM). A - Traçado do Rotem de base; B - Após grave diluição durante bypass cardiopulmonar; C - Após administração de crioprecipitado; PLT = plaquetas; FIB = fibrinogênio; HCT = hematócrito.

Fonte: Bolliger *et al.*²⁵

Além da argumentação fisiológica para o uso dos testes viscoelásticos na monitorização perioperatória da coagulação, em cirurgias de grande porte e trauma existem também evidências clínicas suportando esse uso.¹⁹ Mais de 30 estudos clínicos, primariamente avaliando pacientes submetidos a cirurgias hepáticas e cardíacas de grande porte, trauma e outros tipos de pacientes com sangramento maciço, têm mostrado que a terapia de transfusão baseada nos testes viscoelásticos está associada à redução de sangramento e hemotransfusão^{19,23,26} e possivelmente também com menos incidência de reoperação e mortalidade, comparada com pacientes tratados de acordo com exames de coagulação tradicionais baseados no plasma.¹⁹ O uso sistemático de testes viscoelásticos para monitorar e guiar a terapia de transfusão tem sido adotado por diversas diretrizes recentes e livros textos.¹⁹

O custo total do teste viscoelástico e teste funcional plaquetário (reagentes, tubos, soluções, manutenção e mecanismos) é em torno de 2,5-3,5 vezes uma bateria de testes convencionais (PT, aPTT, fibrinogênio e plaquetas).⁵ Esses custos aumentados, no entanto, podem ser compensados pelo mais baixo custo de um regime de transfusão mais racional e eficiente baseados em protocolos de transfusão que usam testes viscoelásticos e de função plaquetária à beira do leito.⁵

TESTES DE FUNÇÃO PLAQUETÁRIA _____

A contagem plaquetária por si só não fornece informação sobre a função plaquetária. Os testes de função plaquetária tradicionalmente têm sido realizados por técnicos de laboratório especializados usando agregometria em plasma rico em plaquetas. Mais recentemente, no entanto, diversos mecanismos de monitoramento da função plaquetária têm se tornado disponíveis e fáceis de usar a beira do leito.⁸ A forma como esses dispositivos de avaliação da função plaquetária trabalham é variável, assim como os defeitos ou inibições plaquetárias específicos que eles detectam.⁸ A agregometria de sangue total que trabalha com mudanças de impedância, por exemplo, pode ser usada para monitorar os efeitos das drogas antiplaquetárias, bem como da desmopressina, ácido tranexâmico e transfusão de plaquetas, na função plaquetária.^{9,20} Também é capaz de detectar a disfunção plaquetária devido ao bypass cardiopulmonar.^{9,20} O tempo para leitura da amostra é inferior a seis minutos.²⁰ Portanto, agregometria por impedância de sangue total idealmente complementa a tromboelastometria na monitorização da coagulação sanguínea perioperatória, particularmente na cirurgia cardíaca.⁹

MONITORIZAÇÃO DA HEPARINA INTRAOPERATÓRIA _____

No período perioperatório, o tempo de coagulação ativado (ACT) é o teste à beira do leito preferido para detectar heparina no sangue total.⁸ Contudo, as correlações entre valores de ACT e níveis de heparina são fracas.⁸ Os valores de referências são pobremente padronizados e dependentes do ativador usado (kolin, celite).²⁰ ACT não é sensível o suficiente para monitorar baixas doses de heparina, usadas, por exemplo, para proteção de anastomoses vasculares difíceis.²⁰ Após cirurgia cardíaca, protamina é administrada para neutralizar heparina, mas a administração empírica de protamina usando o ACT frequentemente resulta em dose excessiva de protamina.⁸ INTEM e HEPTEM, testes do ROTEM, também têm sido usados para detectar heparina residual no sangue total. Em estudo observacional²⁷ de 22 pacientes submetidos à revascularização do miocárdio, 16 (72,7%) receberam protamina adicional baseado no ACT ou impressão clínica. Medidas de INTEM/

HEPTEM indicaram que apenas um dos 16 pacientes tinha necessidade de protamina adicional. O uso excessivo de protamina pode, por exemplo, alterar a função plaquetária dos pacientes. Com o uso do INTEM/HEPTEM seria fácil confirmar a atividade de heparina residual à beira do leito e evitar administração excessiva de protamina.⁸

CONCLUSÕES _____

O sangramento perioperatório é uma causa de morte. A causa é frequentemente multifatorial e pede diagnóstico e intervenção rápidos. Nosso entendimento de hemostasia tem evoluído nos últimos anos e tem sido enfatizado que sua monitorização deve ser realizada de acordo com o modelo celular da coagulação. Os testes de coagulação tradicionais realizados no laboratório avaliam apenas a ativação plasmática, sem os componentes celulares do sangue total, e o tempo de espera para se obter o resultado é acima do ideal para uma intervenção terapêutica específica a tempo. Já os testes viscoelásticos, à beira do leito, como TEG e ROTEM, medem no sangue total a formação e quebra do coágulo, permitindo identificação e tratamento rápidos da coagulopatia. Testes de função plaquetária (agregômetros), também à beira do leito, complementam as informações dos testes viscoelásticos em relação à participação plaquetária na formação do coágulo. Apesar de certas limitações, que devem estar em mente, esses testes de coagulação à beira do leito têm significativo papel ao testar vários aspectos da hemostasia rapidamente e em detalhes. A implementação deles em algoritmos de tratamento hemostático reduz taxas de transfusão sanguínea e possivelmente melhora prognóstico.

REFERÊNCIAS _____

1. Adams RL, Bird RJ. Coagulation cascade and therapeutics update: Relevance to nephrology. Part 1: Overview of coagulation, thrombophilias and history of anticoagulants. *Nephrology (Carlton)*. 2009 Aug; 14(5):462-70
2. Versteeg HH, Heemskerk JW, Levi M, Reitsma PH. New fundamentals in hemostasis. *Physiol Rev*. 2013 Jan; 93(1):327-58.
3. Smith SA. The cell-based model of coagulation. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*. 2009 Feb; 19(1):3-10.
4. Innerhofer P, Kienast J. Principles of perioperative coagulopathy. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2010 Mar; 4(1):1-14.

5. Weber CF, Zacharowski K. Perioperative point of care coagulation Testing. *DtschArztebl Int.* 2012 May; 109(20):369-75.
6. Tanaka KA, Esper S, Bolliger D. Perioperative factor concentrate therapy. *Br J Anaesth.* 2013 Dec; 111(Suppl 1):i35-49.
7. Watson GA, Sperry JL, Rosengart MR, Minei JP, Harbrecht BG, Moore EE, *et al.* Fresh frozen plasma is independently associated with a higher risk of multiple organ failure and acute respiratory distress syndrome. *J Trauma.* 2009 Aug; 67(2):221-7; discussion 228-30.
8. Tanaka KA, Bader SO, Sturgil EL. Diagnosis of Perioperative Coagulopathy - Plasma versus Whole Blood Testing. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013 Aug; 27(4 Suppl):S9-15.
9. Görlinger K, Shore-Lesserson L, Dirkmann D, Hanke AA, Rahe-Meyer N, Tanaka KA. Management of hemorrhage in cardiothoracic surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013 Aug; 27(4 Suppl):S20-34.
10. Bolliger D, Tanaka KA. Roles of thrombelastography and thromboelastometry for patient blood management in cardiac surgery. *Transfus Med Rev.* 2013 Oct; 27(4):213-20.
11. Vamvakas EC, Blajchman MA. Blood still kills: six strategies to further reduce allogeneic blood transfusion-related mortality. *Transfus Med Rev.* 2010 Apr; 24(2):77-124. Erratum in: *Transfus Med Rev.* 2010 Jul; 24(3):257.
12. Holcomb JB, Wade CE, Michalek JE, Chisholm GB, Zarzabal LA, Schreiber MA, *et al.* Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. *Ann Surg.* 2008 Sep; 248(3):447-58.
13. Ho AM, Dion PW, Cheng CA, Karmakar MK, Cheng G, Peng Z, *et al.* A mathematical model for fresh frozen plasma transfusion strategies during major trauma resuscitation with ongoing hemorrhage. *Can J Surg.* 2005 Dec; 48(6):470-8.
14. Chowdhary P, Saayman AG, Paulus U, Findlay GP, Collins PW. Efficacy of standard dose and 30ml/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostasis in critically ill patients. *Br J Haematol.* 2004 Apr; 125(1):69-73.
15. Narick C, Triulzi DJ, Yazer MH. Transfusion associated circulatory overload after plasma transfusion. *Transfusion.* 2012 Jan; 52(1):160-5.
16. Ho AM, Dion PW, Yeung JH, Holcomb JB, Critchley LA, Ng CS, *et al.* Prevalence of survivor bias in observational studies on fresh frozen plasma: Erythrocyte ratios in trauma requiring massive transfusion. *Anesthesiology.* 2012 Mar; 116(3):716-28.
17. Pham HP, Shaz BH. Update on massive transfusion. *Br J Anaesth.* 2013 Dec; 111(Suppl 1):i71-82.
18. Sié P, Steib A. Central laboratory and point of care assessment of perioperative hemostasis. *Can J Anaesth.* 2006 Jun; 53(6 Suppl):S12-20.
19. Stensballe J, Ostrowski SR, Johansson PI. Viscoelastic guidance of resuscitation. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2014 Apr; 27(2):212-8.
20. Kozek-Langenecker SA. Perioperative coagulation monitoring. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2010 Mar; 24(1):27-40.
21. Kamal AH, Tefferi A, Pruthi RK. How to Interpret and Pursue an Abnormal Prothrombin Time, Activated Partial Thromboplastin Time, and Bleeding Time in Adults. *Mayo Clin Proc.* 2007 Jul; 82(7):864-73.
22. Rochon AG, Shore-Lesserson L. Coagulation Monitoring. *Anesthesiol Clin.* 2006 Dec; 24(4):839-56.
23. Tanaka KA, Bader SO, Görlinger K. Novel approaches in management of perioperative Coagulopathy. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2014 Feb; 27(1):72-80.
24. Ganter MT, Hofer CK. Coagulation monitoring: current techniques and clinical use of viscoelastic point-of-care coagulation devices. *Anesth Analg.* 2008 May; 106(5):1366-75.
25. Bolliger D, Seeberger MD, Tanaka KA. Principles and practice of thromboelastography in clinical coagulation management and transfusion practice. *Transfus Med Rev.* 2012 Jan; 26(1):1-13.
26. Afshari A, Wikkelsø A, Brok J, Møller AM, Wetterslev J. Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemotherapy versus usual care in patients with massive transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Mar 16; (3):CD007871.
27. Mittermayr M, Velik-Salchner C, Stalzer B, Margreiter J, Klingler A, Streif W, *et al.* Detection of protamine and heparin after termination of cardiopulmonary bypass by thromboelastometry (ROTEM): Results of a pilot study. *Anesth Analg.* 2009 Mar; 108(3):743-50.