



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



INFORMAÇÃO CLÍNICA

Monitoração da coagulação pela tromboelastometria no intraoperatório de transplante hepático em um paciente usando varfarina – relato de caso



José Carlos Rodrigues Nascimento^{a,b,c,*}, David Silveira Marinho^c, Rodrigo Dornfeld Escalante^b, Bodiya Baduge Emmanuel M. Daya Pereira Junior^c, Cristiane Gurgel Lopes^c e Rogean Rodrigues Nunes^c

^a Universidade Federal do Ceará (UFC), Faculdade de Medicina, Laboratório da Biologia da Cicatrização, Ontogenia e Nutrição de Tecidos (LABICONTE), Fortaleza, CE, Brasil

^b Universidade de Fortaleza (UNIFOR), Departamento de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, CE, Brasil

^c Hospital Geral de Fortaleza, Departamento de Anestesia e Transplante Hepático, Fortaleza, CE, Brasil

Recebido em 28 de junho de 2017; aceito em 20 de janeiro de 2018

Disponível na Internet em 30 de junho de 2018

PALAVRAS-CHAVE

Tromboelastometria;
Coagulação;
Varfarina;
Transplante hepático

Resumo

Introdução: A doença hepática avançada pode, além das complicações hemorrágicas amplamente reconhecidas, ocorrer com eventos trombóticos. Descrevemos o caso de um paciente cirrótico em uso de varfarina, cujo manejo da coagulação durante o transplante de fígado foi guiado por tromboelastometria (ROTEM®).

Relato de caso: Paciente do sexo masculino, 56 anos, diagnosticado com cirrose alcoólica, recebendo varfarina ($2,5 \text{ mg} \cdot \text{dia}^{-1}$) para trombose parcial da veia porta, com razão normalizada internacional (INR) de 2,14. No início da cirurgia, os parâmetros ROTEM® estavam todos normais. Na fase não hepática, EXTEM e INTEM permaneceram normais, mas FIBTEM mostrou redução da amplitude após 10 min e firmeza máxima do coágulo. Por fim, na fase neo-hepática houve uma ligeira alteração da hipocoagulabilidade na maioria dos parâmetros de EXTEM, INTEM e FIBTEM, além de uma correção notável do tempo de coagulação (CT) de HEPTEM em comparação com o CT de INTEM. Portanto, o paciente não recebeu transfusão de hemoderivados durante a cirurgia e no período pós-operatório, obteve alta no oitavo dia de pós-operatório.

Discussão: O déficit de coagulação resultante da cirrose distorce o INR como um parâmetro da adequação da anticoagulação e como um determinante da necessidade de transfusão de sangue. Portanto, a tromboelastometria pode fornecer informações importantes para o manejo do paciente.

© 2018 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondência.

E-mail: jcr.nascimento@hotmail.com (J.C. Nascimento).

KEYWORDS

Thromboelastometry;
Coagulation;
Warfarin;
Liver transplantation

Monitoring of coagulation by intraoperative thromboelastometry of liver transplantation in a patient using warfarin – case report**Abstract**

Introduction: Advanced hepatic disease may – in addition to the widely recognized hemorrhagic complications – occur with thrombotic events. We describe the case of a cirrhotic patient taking warfarin and whose coagulation management during liver transplantation was guided by thromboelastometry (ROTEM®).

Case report: A 56 year-old male patient diagnosed with alcohol cirrhosis using warfarin ($2.5 \text{ mg} \cdot \text{day}^{-1}$) for partial portal vein thrombosis with the International Normalized Ratio (INR) of 2.14. At the beginning of surgery, the ROTEM® parameters were all normal. In the anhepatic phase, EXTEM and INTEM remained normal, but FIBTEM showed reduction of amplitude after 10 min and maximum clot firmness. Finally, in the neohepatic phase, there was a slight alteration in the hypocoagulability of most of the parameters of the EXTEM, INTEM and FIBTEM, besides a notable correction of the Coagulation Time (CT) in HEPTTEM compared to the CT of the INTEM. Therefore, the patient did not receive any transfusion of blood products during surgery and in the postoperative period, being discharged on the 8th postoperative day.

Discussion: Coagulation deficit resulting from cirrhosis distorts INR as a parameter of anti-coagulation adequacy and as a determinant of the need for blood transfusion. Thus, thromboelastometry can provide important information for patient management.

© 2018 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Nas últimas duas décadas, tornou-se claro que a doença hepática avançada pode, além das complicações hemorrágicas amplamente reconhecidas, ocorrer com eventos trombóticos. A explicação para isso é o fato de o fígado sintetizar uma grande parte das proteínas pró e anticoagulantes. Em indivíduos saudáveis, essas proteínas estão presentes em quantidades suficientes para equilibrar a hemostasia, com uma margem de segurança que compense possíveis desequilíbrios em direção à trombose ou ao sangramento. Na cirrose, entretanto, o comprometimento da função hepatocelular diminui a quantidade dessas proteínas, o que resulta em um estado de labilidade hemostática, caracterizada por um equilíbrio frágil e facilmente descompensado para eventos hemorrágicos ou trombóticos.^{1,2} A hipercoagulabilidade pode acelerar a progressão da fibrose hepática e desencadear trombose da veia porta, trombose venosa profunda, embolia pulmonar e hipertensão portopulmonar e todas essas complicações estão associadas ao aumento de morbidade e mortalidade.^{3,4}

Os anticoagulantes cumarínicos são opções terapêuticas para o tratamento de doenças tromboembólicas. No entanto, para evitar complicações hemorrágicas, tradicionalmente, a intensidade da anticoagulação fornecida por esses fármacos é titulada para um Índice Internacional Normalizado (INR: *International Normalized Ratio*) na faixa 2–3. O INR é derivado do Tempo de Protrombina (PT: *Prothrombin Time*), que, apesar de ser validado para monitorizar a dose de varfarina, tem limitações na mensuração da adequação hemostática.^{5,6}

Ao reduzir os níveis dos fatores pró e anticoagulantes, a própria cirrose altera os testes convencionais de coagulação

(especialmente PT e INR), sem qualquer correlação com a tendência pró ou anticoagulante.² Por esse motivo, a titulação da anticoagulação dos cumarínicos (ou adequação da coagulação) em pacientes cirróticos pode ser um grande desafio para a equipe médica, especialmente quando são adicionadas as agressões semelhantes às hemostasias típicas do período perioperatório de transplante hepático.

Em cenários de multiplicidade de agentes e condições que afetam a coagulação, os testes hemostáticos viscoelásticos podem ser ferramentas importantes para caracterizar o estado da coagulação mais detalhadamente.⁷ Embora o Extrem, assim como o TP/INR, também use o fator tecidual para a ativação da via extrínseca, esse teste viscoelástico pode estar dentro dos limites normais quando o INR está elevado.^{7,8}

Descrevemos o caso de um paciente cirrótico em uso de varfarina, cujo manejo da coagulação durante o transplante hepático foi guiado por tromboelastometria (Rotem®).

Relato de caso

Paciente do sexo masculino, 56 anos, diagnosticado com cirrose alcoólica e escore = 18 no Modelo para Doença Hepática Terminal (MELD: *Model for End-Stage Liver Disease*), tomava varfarina ($2,5 \text{ mg} \cdot \text{day}^{-1}$) para trombose parcial da veia porta. O paciente estava hemodinamicamente estável para o transplante e relatou ter ingerido varfarina 6 h antes do transplante. Testes laboratoriais pré-operatórios: hemoglobina (Hb) $13,4 \text{ g} \cdot \text{dL}^{-1}$; hematócrito (Ht) 41,7%; plaquetas $117.400/\mu\text{L}$; INR 2,14; razão do Tempo de Tromboplastina Parcial ativada (razão aPTT: *activated Partial Thromboplastin Time*) 1,92; não houve administração pré-operatória de fibrinogênio.

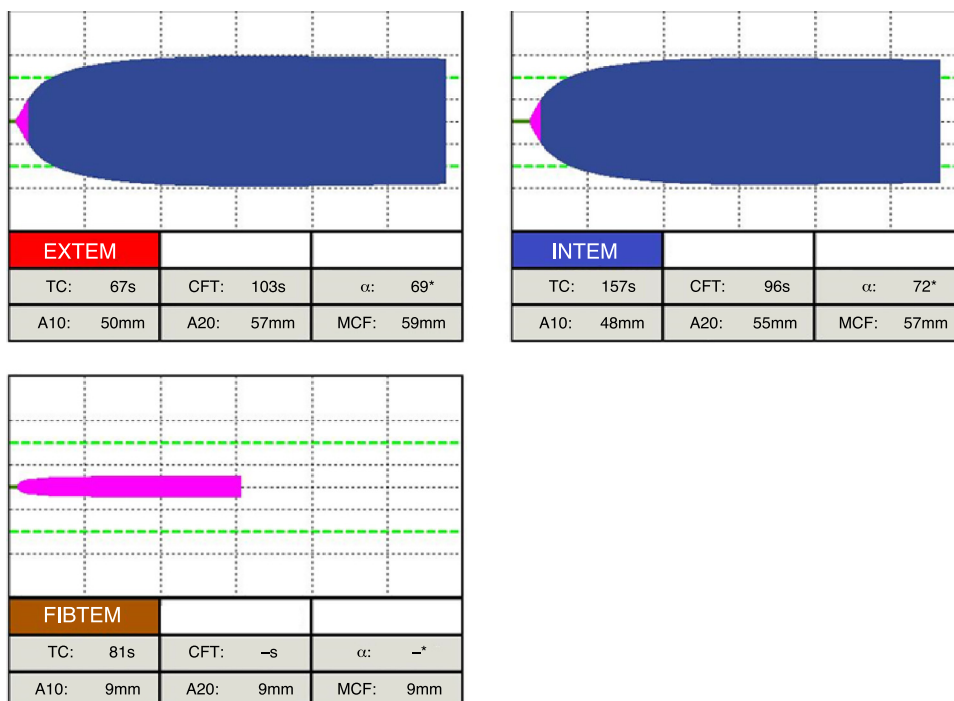


Figura 1 Testes Rotem[®] no início da cirurgia.

Extem: (ativação da via extrínseca de coagulação) TC (variação normal 38–79s), tempo de coagulação; CFT (variação normal 34–159s), tempo de formação de coágulos; α (variação normal 63°–83°), ângulo alfa; A10 (variação normal 43–65 mm) amplitude após 10 min; A20 (variação normal 50–71 mm), amplitude após 20 minutos; MCF (variação normal 50–72 mm), firmeza máxima do coágulo.

Intem: (ativação da via intrínseca de coagulação) TC (variação normal 100–240s), tempo de coagulação; CFT (variação normal 30–110s), tempo de formação de coágulos; α (variação normal 70°–83°), ângulo alfa; A10 (variação normal 44–66 mm) amplitude após 10 min; A20 (variação normal 50–71 mm), amplitude após 20 min; MCF (variação normal 50–72 mm), firmeza máxima do coágulo.

Fibtem: (ativação da via extrínseca de coagulação na presença da citocalasina D que inibe as plaquetas): A10 (variação normal 7–23 mm) amplitude após 10 min; A20 (variação normal 8–24 mm), amplitude após 20 min; MCF (variação normal 9–25 mm), firmeza máxima do coágulo.

No início da cirurgia, os parâmetros Rotem[®] estavam todos normais (fig. 1). Na fase não hepática (fig. 2), Extem e Intem permaneceram normais, mas Fibtem apresentou redução de A10 e MCF. Por fim, na fase neo-hepática (fig. 3), houve uma ligeira alteração da hipocoagulabilidade na maioria dos parâmetros de Extem, Intem e Fibtem, além de uma correção notável de CT em Heptem comparado com o TC do Intem.

Em cirurgia, o paciente recebeu 5.000 mL de solução de Ringer lactato com albumina a 2% e não recebeu transfusão de hemoderivados. Não foi detectada hiperfibrinólise por Rotem[®] e, portanto, antifibrinolíticos não foram usados. Testes laboratoriais no fim do transplante: Hb 7,8 mg.dL⁻¹; Ht 24,1%; plaquetas 57.810 μ L; INR 2,48; razão aPTT 1,85. No fim da cirurgia, o paciente foi levado à UTI com infusão de noradrenalina (0,05 mcg.kg⁻¹.min⁻¹). A alta hospitalar ocorreu no oitavo dia de pós-operatório, sem receber transfusão de sangue.

Discussão

As diretrizes atuais recomendam que os pacientes em uso de cumarínicos que precisam de cirurgia de emergência devem ter sua anticoagulação invertida para reduzir o risco

de sangramento durante a cirurgia. Isso pode ser feito com concentrados de complexo protrombínico ou plasma fresco congelado, na indisponibilidade do primeiro. O alvo laboratorial varia de um INR inferior a 2,0 ou 1,5.⁶ Porém, no caso descrito, o paciente apresentou cirrose como um fator de distorção do INR como referência para o estado da coagulação. Por esse motivo, optamos por fazer o manejo da hemostasia guiado por Rotem[®].

No início da cirurgia, apesar de um INR inicialmente elevado, os parâmetros do Rotem[®] estavam normais e o campo cirúrgico não apresentava sangramento excessivo, de modo que o paciente não recebeu transfusão de sangue. Até o fim do transplante, a hemostasia evoluiu com tendência progressiva para a hipocoagulação (como rotineiramente observado mesmo em pacientes que não usam cumarínicos), mas sem a ocorrência de coagulopatia clínica ou necessidade de transfusão de sangue. Um resultado semelhante foi descrito por Durila et al.,⁹ relataram que a coagulopatia induzida por varfarina pode ser diagnosticada pelo Rotem[®] e, caso esteja normal, os procedimentos cirúrgicos podem ser feitos de forma segura e sem necessidade de correção de PT-INR.

Hepner et al.¹⁰ observaram em um estudo prospectivo que a tromboelastografia (TEG[®]) estava normal em

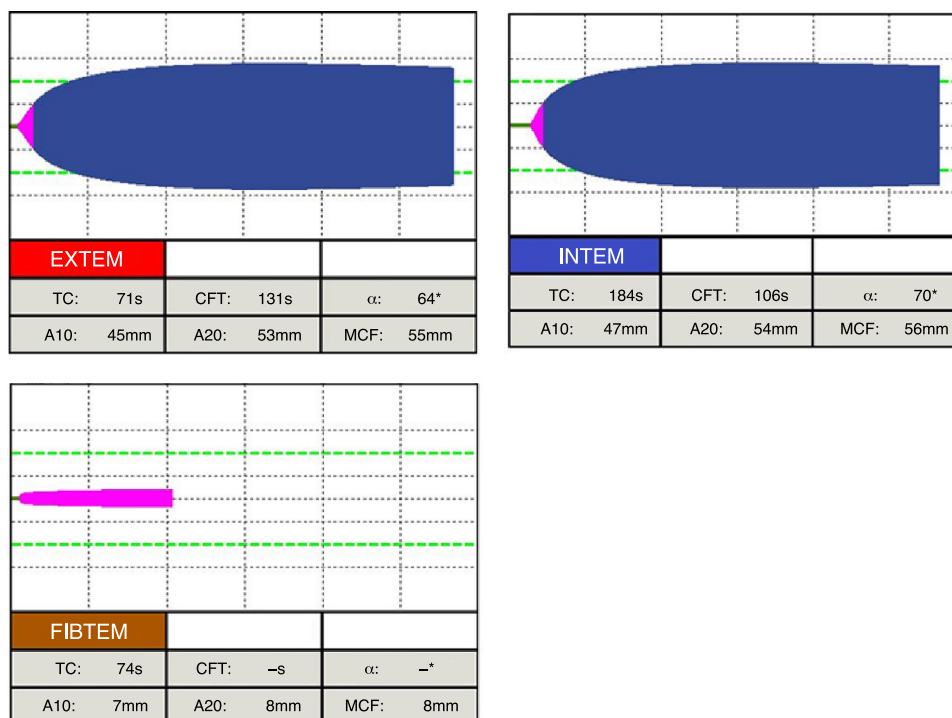


Figura 2 Testes Rotem[®] na fase não hepática.

Extem: (ativação da via extrínseca de coagulação) TC (variação normal 38–79s), tempo de coagulação; CFT (variação normal 34–159s), tempo de formação de coágulos; α (variação normal 63°–83°), ângulo alfa; A10 (variação normal 43–65 mm) amplitude após 10 min; A20 (variação normal 50–71 mm), amplitude após 20 minutos; MCF (variação normal 50–72 mm), firmeza máxima do coágulo.

Intem: (ativação da via intrínseca de coagulação) TC (variação normal 100–240s), tempo de coagulação; CFT (variação normal 30–110s), tempo de formação de coágulos; α (variação normal 70°–83°), ângulo alfa; A10 (variação normal 44–66 mm) amplitude após 10 min; A20 (variação normal 50–71 mm), amplitude após 20 min; MCF (variação normal 50–72 mm), firmeza máxima do coágulo.

Fibtem: (ativação da via extrínseca de coagulação na presença da citocalasina D que inibe as plaquetas): A10 (variação normal 7–23 mm) amplitude após 10 min; A20 (variação normal 8–24 mm), amplitude após 20 min; MCF (variação normal 9–25 mm), firmeza máxima do coágulo.

pacientes que tomavam varfarina, quando o INR médio era de $1,48 \pm 0,3$. Haas et al.¹¹ também concluíram que existe uma pequena correlação entre os testes laboratoriais convencionais (PT e aPTT) e Rotem[®] (CT-Extem e CT-Intem), respectivamente, e que os limites aceitos para PT e aPTT podem superestimar a intervenção na coagulação.

Por outro lado, Schmidt et al.⁸ demonstraram em um estudo a possibilidade de o teste Rotem[®], com o uso do fator tecidual ativado, identificar uma elevação do INR com alto valor preditivo positivo e negativo. É importante não excluir os pacientes anticoagulados com varfarina da análise com testes viscoelásticos. Blasi et al.¹² relataram em um estudo prospectivo com 54 pacientes em tratamento com acenocumarol após cirurgia cardíaca de substituição

valvar que o Rotem[®] é um método viável para diagnosticar a reversão insuficiente da terapia anticoagulante, demonstrou que o Extem CT $\geq 84s$ prevê um INR $> 1,5$ em 93% dos casos, enquanto o Extem CT $< 84s$ prevê um INR $< 1,5$ em 100% dos casos.

O INR continua a ser a única ferramenta laboratorial validada para a titulação do nível de anticoagulação com cumarínicos. O déficit de coagulação resultante da cirrose distorce o INR como parâmetro de adequação da anticoagulação e como determinante da necessidade de transfusão de hemoderivados. Em cenários como esse, especialmente no contexto de emergência, a tromboelastometria pode fornecer informações importantes para o tratamento dos pacientes.

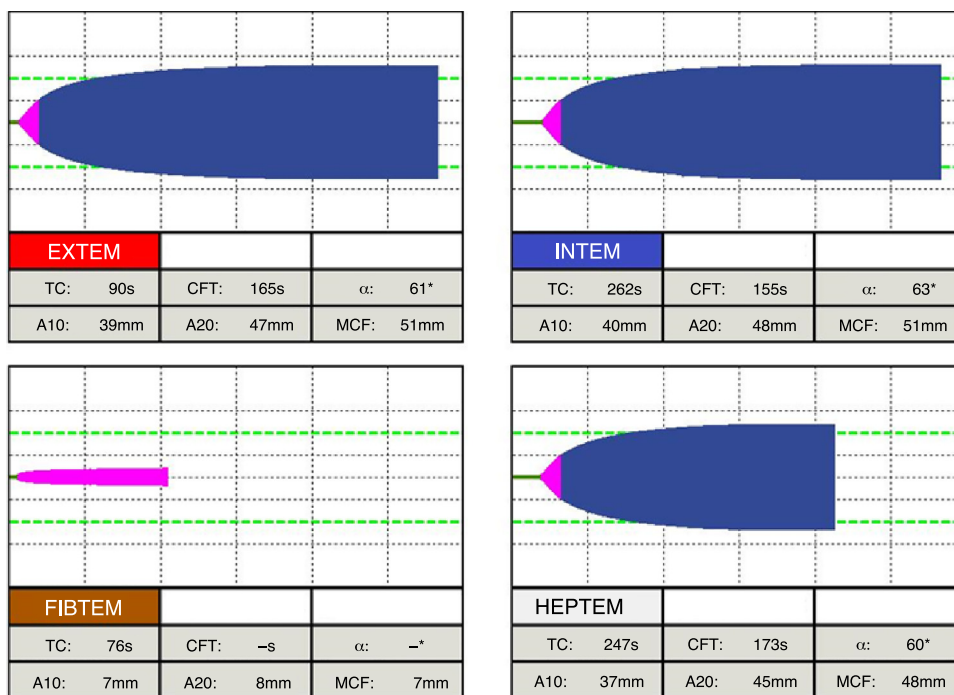


Figura 3 Testes Rotem® na fase neo-hepática.

Extem: (ativação da via extrínseca de coagulação) TC (variação normal 38–79s), tempo de coagulação; CFT (variação normal 34–159s), tempo de formação de coágulos; α (variação normal 63°–83°), ângulo alfa; A10 (variação normal 43–65 mm) amplitude após 10 min; A20 (variação normal 50–71 mm), amplitude após 20 minutos; MCF (variação normal 50–72 mm), firmeza máxima do coágulo.

Intem: (ativação da via intrínseca de coagulação) TC (variação normal 100–240s), tempo de coagulação; CFT (variação normal 30–110s), tempo de formação de coágulos; α (variação normal 70°–83°), ângulo alfa; A10 (variação normal 44–66 mm) amplitude após 10 min; A20 (variação normal 50–71 mm), amplitude após 20 min; MCF (variação normal 50–72 mm), firmeza máxima do coágulo.

Fibtem: (ativação da via extrínseca de coagulação na presença da citocalasina D que inibe as plaquetas): A10 (variação normal 7–23 mm) amplitude após 10 min; A20 (variação normal 8–24 mm), amplitude após 20 min; MCF (variação normal 9–25 mm), firmeza máxima do coágulo.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, et al. An imbalance of pro- vs anti coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2009;137:2105–11.
2. Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood*. 2010;116:878–85.
3. Northup PG. Hypercoagulation in liver disease. *Clin Liver Dis*. 2009;13:109–16.
4. Wanless IR, Wong F, Blendis LM, et al. Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension. *Hepatology*. 1995;21:1238–47.
5. Dargaud Y, Hoffman M, Lefrapper L, et al. Bleeding risk in warfarinized patients with a therapeutic international normalized ratio: the effect of low factor IX levels. *J Thromb Haemost*. 2013;11:1043–52.
6. Leissinger CA, Blatt PM, Hoots WK, et al. Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: a review of the literature. *Am J Hematol*. 2008;83:137–43.
7. Whiting D, Dinardo JA. TEG and Rotem: technology and clinical applications. *Am J Hematol*. 2014;89:228–32.
8. Schmidt DE, Holmström M, Majeed A, et al. Detection of elevated INR by thromboelastometry and thromboelastography in warfarin treated patients and healthy controls. *Thromb Res*. 2015;135:1007–11.
9. Durila M, Schützner J, Vymazal T. The role of rotational thromboelastometry (Rotem) in the perioperative period in a warfarinized patient (case report). *Rozhl Chir*. 2016;95:329–32.
10. Hepner DL, Concepcion M, Bhavani-Shankar K. Coagulation status using thromboelastography in patients receiving warfarin prophylaxis and epidural analgesia. *J Clin Anesth*. 2002;14:405–10.
11. Haas T, Spielmann N, Mauch J, et al. Comparison of thromboelastometry (Rotem®) with standard plasmatic coagulation testing in paediatric surgery. *Br J Anaesth*. 2012;108:36–41.
12. Blasi A, Muñoz G, De Soto I, et al. Reliability of thromboelastometry for detecting the safe coagulation threshold in patients taking acenocoumarol after elective heart valve replacement. *Thromb Res*. 2015;136:669–72.