



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Fernanda Couto Ferreira

**Correlação entre os testes convencionais da coagulação e a
tromboelastometria na avaliação da hemostasia na cirrose avançada em
pacientes ambulatoriais**

Rio de Janeiro

2018

Fernanda Couto Ferreira

Correlação entre os testes convencionais da coagulação e a tromboelastometria na avaliação da hemostasia na cirrose avançada em pacientes ambulatoriais

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientadora: Prof.^a Dra. Renata de Mello Perez

Coorientador: Prof. Dr. Carlos Antonio Rodrigues Terra Filho

Rio de Janeiro

2018

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ / REDE SIRIUS / BIBLIOTECA CB/A

F383 Ferreira, Fernanda Couto
Correlação entre os testes convencionais da coagulação e a tromboelastometria na avaliação da hemostasia na cirrose avançada em pacientes ambulatoriais / Fernanda Couto Ferreira. – 2018.
76 f.

Orientadora: Prof.^a Dra. Renata de Mello Perez.
Coorientador: Prof. Dr. Carlos Antonio Rodrigues Terra Filho.

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-Graduação em Ciências Médicas.

1. Hemostasia – Fisiopatologia. 2. Cirrose Hepática. 3. Testes de Coagulação Sanguínea. 4. Tromboelastografia. I. Perez, Renata de Mello. II. Terra, Carlos. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 616.36-004

Bibliotecário: Hugo da Costa Maia Bernardo - CRB-7/7426

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Fernanda Couto Ferreira

**Correlação entre os testes convencionais da coagulação e a tromboelastometria na
avaliação da hemostasia na cirrose avançada em pacientes ambulatoriais**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para
obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-
Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do
Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 01 de agosto de 2018.

Orientadora: Prof.^a Dra. Renata de Mello Perez

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Coorientador: Prof. Dr. Carlos Antonio Rodrigues Terra Filho

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Banca Examinadora: _____

Prof. Dr. Gérson Ricardo de Souza Domingues

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Alexandre Abrão Neto

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof.^a Dra. Flávia Ferreira Fernandes

Hospital Federal de Bonsucesso

Rio de Janeiro

2018

DEDICATÓRIA

A minha família Marinilda, Sandro e Walter, sem a qual nada seria possível. Fundamentais para alcançar o fim dessa trajetória, foram o amor incondicional do meu irmão e as sábias palavras da minha mãe: “Nessa vida, o ensino é aquilo que ninguém pode te retirar”.

Ao amado esposo Rodrigo, que nos momentos de incertezas e angústias, me trouxe uma palavra de encorajamento e paz e, por isso me ajudou a concluir essa etapa. Ele me fez mais forte.

A Deus, razão maior do meu viver, a quem devo todo louvor e toda honra. Impossível viver sem Ele.

AGRADECIMENTOS

Aos mui queridos amigos e orientadores, na dissertação e na vida, Renata de Mello Perez e Carlos Terra, porque nunca desistiram de mim. Com maestria me ensinaram a nobreza e arte da pesquisa, a forma tão suave quanto grandiosa da professora Renata e tão divertida quanto imponente do professor Terra, são um somatório que fez possível a conclusão desta etapa da minha vida.

Aos chefes e amigos do Instituto de Transplantes, Lúcio Pacheco, Elizabeth Balbi e Lúcio Auler, pelos quais tenho profunda gratidão e carinho, por apoio inexorável na realização deste projeto e pelo ensinamento de que o bem do paciente deve ser nossa principal meta na trajetória profissional.

A médica, amiga mais que irmã, parceira da vida, Bárbara Costa Rodrigues, pela amizade e apoio do o início da vida profissional até os dias de hoje. Um alicerce forte que Deus me deu.

Aos médicos e amigos com quem tive a honra de trabalhar no transplante de fígado do Hospital São Francisco de Assis entre os anos de 2013 e 2016 (Raquel Loyola, Renato Toledo, José Freitas Jr., Laura Cristina Pinto, Kelly Bazzarella, Karina Paulino, Kelly Rodrigues, Carlos Wagner, Bruno Bouzon, Renato Brito e Suzyane Antunes) e à secretária Noêmia Alamar, pela ajuda e apoio na execução e captação de pacientes para o estudo.

Aos amigos do Hospital Federal de Bonsucesso, Emília Ahmed, Flávia Fernandes, Joyce Roma, Zulane Veiga, Gustavo Pereira, Juliana Piedade, Livia Guimarães, Caroline Baldin e Livia Victor, por me impulsionarem na trajetória e por não me deixarem esmorecer.

Aos novos amigos, prêmios da pós-graduação, Renata Amorim, Renata Fróes, Élio Cunha e Raquel AL- Cici, que compartilharam angústias e alegrias. Obrigada por dividirem essa trajetória.

Aos pacientes em lista de transplante de fígado do Hospital São Francisco de Assis entre os anos de 2013 e 2016, pela nobreza em auxiliar a ciência em um momento tão singular de suas vidas.

À Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ) pelo suporte financeiro que possibilitou a execução desse projeto.

Porque Dele e por Ele, e para Ele, são todas as coisas; glória, pois a Ele eternamente. Amém.

Romanos 11:36

RESUMO

FERREIRA, Fernanda Couto. *Correlação entre os testes convencionais da coagulação e tromboelastometria na avaliação da hemostasia na cirrose avançada em pacientes ambulatoriais*. 2018. 76 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018.

A tromboelastometria (ROTEM) permite avaliação pormenorizada da hemostasia, à luz do conceito celular da coagulação, aproximando seu resultado das alterações que ocorrem *in vivo*. O objetivo desse estudo foi analisar a correlação entre os testes convencionais da coagulação (INR, PTTa, plaquetas e fibrinogênio) e tromboelastometria. Foram avaliados cirróticos ambulatoriais, Child-Pugh B e C, através da realização de tromboelastometria e testes convencionais da coagulação (TCCs) no mesmo momento. Os parâmetros avaliados na tromboelastometria foram: clotting time (CT); amplitude 10 minute after CT (A10), clot formation time (CFT) Maximum clot firmness (MCF), sendo todos realizados nas fases INTEM, EXTEM e FIBTEM. Foram estudados 62 pacientes, com média de idade de 60 (± 10) anos; sendo 36 (58%) homens, 49 (79%) Child-pugh B a mediana do MELD foi de 14 ± 3 . Não houve correlação estatística entre CT do EXTEM e INR. A dosagem de fibrinogênio sérico apresentou correlação com os seguintes parâmetros da tromboelastometria: A10 do INTEM ($r = 0,344$; $p = 0,01$), CFT ($r = -0,277$; $p < 0,043$) e MCF do INTEM ($r = 0,304$; $p = 0,024$). O parâmetro convencional que melhor se associou com a tromboelastometria foi a contagem de plaquetas: A10 do INTEM ($r = 0,799$; $p < 0,001$); A10 do EXTEM ($r = 0,746$; $p < 0,001$); CFT do INTEM ($r = -0,838$; $p < 0,001$), CFT do EXTEM ($r = -0,774$; $p < 0,001$), MCF do INTEM ($r = 0,740$; $p < 0,001$) e MCF do EXTEM ($r = 0,725$ $p < 0,001$). O ponto de corte das plaquetas para identificação de deficiência de plaqueta na tromboelastometria foi 87.000 células/mm³, com área sob a curva de 0,88 ($p < 0,001$). Os testes convencionais da coagulação, sobretudo aqueles que avaliam especificamente os fatores da coagulação não apresentam boa correlação com a coagulação avaliada pela tromboelastometria. Entretanto, dentre os testes convencionais da coagulação, a contagem de plaqueta apresentou boa correlação com a tromboelastometria. Esses dados devem ser considerados na avaliação da coagulação em pacientes com cirrose avançada, ambulatoriais em que, na ausência de exames globais, tal como a tromboelastometria, e em vigência de sangramento necessitem guiar sua terapêutica transfusional.

Palavras-chave: tromboelastometria; cirrose; hemostasia; plaquetas; Coeficiente Internacional Normalizado (CIN).

ABSTRACT

FERREIRA, Fernanda Couto. *Correlation between conventional coagulation tests and thromboelastometry in the evaluation of hemostasis in outpatients with advanced cirrhosis*. 2018. 76 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018.

To study the correlation between conventional coagulation tests (INR, PTTa, platelets and fibrinogen) and thromboelastometry. Ambulatory patients with Child Pugh B and C cirrhosis were assessed by thromboelastometry and conventional coagulation tests at the same time. The parameters evaluated in the thromboelastometry were: clotting time (CT); amplitude 10min after CT (A10); clot formation time (CFT) and maximum clotting formation (MCF), all of which were performed in the INTEM, EXTEM and FIBTEM phases. Sixty-two patients were evaluated (mean age: 60 ($\pm$ 10) years, 58% men), 79% (49) Child Pugh B, and the median Meld were 14 $\pm$ 3. There was no statistical correlation between the CT of the EXTEM and INR. Serum fibrinogen dosage showed a correlation with the following thromboelastometric parameters: INTEM A10 ($r = 0.344$, $p = 0.01$), CFT ($r = -0.277$, $p < 0.043$), and INTEM MCF ($r = 0.304$; $p = 0.024$). The conventional test that was best associated with thromboelastometry was the platelet count: A10 of the INTEM ($r = 0.799$; $p < 0.001$); A10 of EXTEM ($r = 0.746$, $p < 0.001$); (R = -0.774, $p < 0.001$), INTEM MCF ($r = 0.740$, $p < 0.001$), and EXTEM MCF ($r = 0.725$; $p = 0.725$; $p < 0.001$) < 0.001). The platelet cutoff for the identification of platelet deficiency in thromboelastometry was 87,000 cells /mm, with an area under the curve of 0,88 ($p < 0.001$). Conventional coagulation tests, especially those that specifically assess coagulation factors, do not show a good correlation with coagulation assessed by thromboelastometry. However, among the conventional tests, the platelet count showed good correlation with thromboelastometry. These data should be considered in order to guide transfusion therapy in outpatients with advanced cirrhosis, in the presence of bleeding and in the absence of global exams, such as thromboelastometry.

Keywords: thromboelastometry; cirrhosis; hemostasis; platelets; International Normalized Ratio (INR).

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Aparato operacional do ROTEM	25
Figura 2 –	Traçado gráfico do ROTEM	26
Figura 3 –	ROTEM normal	28
Figura 4 –	Fluxograma de inclusão dos pacientes	36
Figura 5 –	Curva ROC para contagem de plaquetas e déficit de plaquetas ao ROTEM ..	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Valores da normalidade do ROTEM.....	26
Tabela 2 –	Alterações dos parâmetros da coagulação no ROTEM.....	35
Tabela 3 –	Características demográficas e clínicas da amostra.....	37
Tabela 4 –	Valores dos testes convencionais da coagulação no estudo.....	38
Tabela 5 –	Alterações dos testes convencionais no estudo.....	39
Tabela 6 –	Valores do ROTEM no estudo.....	40
Tabela 7 –	Alterações do ROTEM no estudo.....	41
Tabela 8 –	Relação entre deficiência de fator da via extrínseca no ROTEM e INR>1,27.	42
Tabela 9 –	Relação entre deficiência de fator da via extrínseca no ROTEM e INR>1,5..	42
Tabela 10 –	Relação entre fibrinogênio no ROTEM e dosagem sérica de fibrinogênio....	42
Tabela 11 –	Correlação entre os parâmetros do ROTEM e dosagem de fibrinogênio.....	43
Tabela 12 –	Correlação entre plaqueta no ROTEM e contagem de plaqueta.....	46
Tabela 13 –	Correlação entre a contagem de plaquetas (ponto de corte 60 mil células/mm ³	46
Tabela 14 –	Correlação entre a contagem de plaquetas (ponto de corte 87 mil células/mm ³	47
Tabela 15 –	Correlação entre a contagem de plaquetas (ponto de corte 150 mil células/mm ³	47
Tabela 16 –	Correlação entre os parâmetros do INTEM e escores Child-Pugh e MELD.	47
Tabela 17 –	Correlação entre os parâmetros do EXTEM e escores Child-Pugh e MELD.	48

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 –	Alterações da hemostasia nos testes convencionais no estudo	39
Gráfico 2 –	Alterações do ROTEM no estudo	41
Gráfico 3 –	Distribuição em percentual da plaqueta sérica na amostra	45
Gráfico 4 –	Prevalência da deficiência de plaquetas no ROTEM segundo a contagem de plaquetas	45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Alpha	Ângulo alfa
APTEM	Reagente com inibidor da fibrinólise do ROTEM
AT	Antitrombina
Cols	Colaboradores
CPT	Complexo protrombínico
CT	Tempo de Coagulação
EXTEM	Reagente da via extrínseca do ROTEM
FIBTEM	Reagente da análise da fibrinogênio do ROTEM
FI	Fator I
FII	Fator II
FIII	Fator III
FIX	Fator IX
FIXa	Fator IX ativado
FT	Fator Tecidual
FV	Fator V
FVII	Fator VII
FVIIa	Fator VII ativado
FVIII	Fator VIII
FVIIIa	Fator VIII ativado
FvW	Fator de von Willebrand
FX	Fator X
FXa	Fator X ativado
FXI	Fator XI
FXIa	Fator XI ativado
FXIIa	Fator XII ativado
FXIII	Fator XIII
GAGs	Glicosaminoglicanos
HEPTEM	Reagente de inativação de heparina do ROTEM
HSFA	Hospital São Francisco de Assis
INR	<i>International Normalised Ratio</i>

INTEM	Reagente da via intrínseca do ROTEM
ISI	Índice de Sensibilidade Internacional
IVFT	Inibidor da via do fator tecidual
LI30	Índice de Lise 30
MELD	<i>Model for End-Stage Liver Disease</i>
MGT	Medida da Geração de Trombina
OMS	Organização Mundial de Saúde
PFC	Plasma fresco congelado
PET	Potencial endógeno de trombina
PTTa	Tromboplastina parcial ativada
POC	<i>Point-of-care</i>
ROC	<i>Receiver operating characteristics</i>
ROTEM	Tromboelastometria
TA	Teste de agregação
TCCs	Testes convencionais da coagulação
TAP	Tempo de atividade de protrombina
TAFI	Inibidor da fibrinólise ativável pela trombina
TEG	Tromboelastografia
TFPI	Inibidor da via do fator tecidual
TGT	Teste de Geração de Trombina
tPA	Ativador de plasminogênio tipo-tecidual
uPA	Ativador de plasminogênio tipo-uroquinase
VETs	Testes viscoelásticos
vs	Versus

LISTA DE SÍMBOLOS

α	Ângulo alfa
Cels/mm ³	Células por milímetros cúbicos
%	Porcentagem
>	Maior
<	Menor
n	Número
p	Valor de p
®	Marca Registrada
μL	Microlitro
°	Graus
,	Minutos
”	Segundos
mg/dL	Miligramas por decilitro
mmol/L	Milimol por litro
mm	Milímetros

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	16
1	REVISÃO DA LITERATURA	17
1.1	Modelo celular da coagulação	17
1.1.1	<u>Iniciação</u>	17
1.1.2	<u>Amplificação</u>	18
1.1.3	<u>Propagação</u>	18
1.1.4	<u>Fibrinólise</u>	18
1.2	A hemostasia na cirrose	19
1.3	Os Testes convencionais da coagulação	21
1.4	Os Testes viscoelásticos	23
1.4.1	<u>Elaboração operacional do tromboelastograma</u>	24
1.4.2	<u>Interpretação clínica dos testes do tromboelastograma</u>	27
1.4.3	<u>Correlação entre os testes convencionais da coagulação e os testes viscoelásticos ..</u>	28
1.4.4	<u>Aplicação clínica do tromboelastograma na doença hepática</u>	29
2	OBJETIVOS	31
2.1	Objetivo principal	31
3	PACIENTES E MÉTODOS	32
3.1	Desenho do estudo	32
3.2	Casuística	32
3.2.1	<u>Critérios de inclusão</u>	32
3.2.2	<u>Critérios de exclusão</u>	33
3.3	Métodos	33
3.3.1	<u>Dados demográficos, clínicos e laboratoriais registrados</u>	33
3.3.2	<u>Técnica da coleta das amostras e interpretação dos testes convencionais da coagulação</u>	34
3.3.3	<u>Técnica e interpretação da tromboelastometria</u>	34
3.4	Análise estatística	35
4	RESULTADOS	36
4.1	Caracterização e análise descritiva no estudo	36
4.2	Achados dos testes convencionais no estudo	38

4.3	Achados da tromboelastometria no estudo	40
4.4	Correlação entre testes convencionais da coagulação e os parâmetros da tromboelastometria	41
4.5	Correlação os escores Child-Pugh, MELD e tromboelastometria	47
5	DISCUSSÃO	49
	CONCLUSÃO	54
	REFERÊNCIAS	55
	APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	62
	APÊNDICE B – Ficha de identificação e dados clínicos	65
	APÊNDICE C – Registro de uma exame de tromboelastometria do estudo	66
	APÊNDICE D - Formato final do artigo científico submetido	67
	ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética	59
	ANEXO B – Comprovação de submissão do artigo científico	61

INTRODUÇÃO

Cirrose hepática é a décima segunda causa de óbito nos Estados Unidos da América, de acordo com o National Vital Statistics Reports. Apesar de ser considerada por muitos anos o protótipo da coagulopatia com tendência a sangramento, ao longo do último século avanços no entendimento da hemostasia evidenciaram que pacientes com disfunção hepática crônica apresentam um reequilíbrio na hemostasia com alterações tanto na atividade pró-coagulante quanto na anti-coagulante. Os testes convencionais da coagulação oferecem uma avaliação limitada das desordens que ocorrem na hemostasia uma vez que não utilizam em seus ensaios sangue total, apenas plasma, e neste sentido não avaliam a participação celular no processo da coagulação. Apesar desse conhecimento, a prática médica mantém a utilização dos testes convencionais da coagulação (TCCs) tais como as plaquetas, o fibrinogênio, o tempo de atividade de protrombina (TAP) e o tempo de tromboplastina parcial ativada (PTTa) como guias terapêuticos, levando por vezes à instituição de terapias isentas de benefícios e com riscos para os pacientes. Quanto aos TCCs, o tempo de protrombina e INR (*International Normalised Ratio*) são inegavelmente relacionados ao prognóstico e mortalidade da doença hepática, sendo utilizados para cálculo de escores como Child-Pugh e MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*), bem como no critério de falência hepática aguda do *King's College*. Embora esteja clara sua importância prognóstica na doença hepática, sua importância é menos evidente no que se refere ao risco de sangramento e trombose e existem várias publicações a respeito das limitações do INR e dos demais TCCs na representação da hemostasia da cirrose. Os testes viscoelásticos (VETs), como a tromboelastometria (ROTEM) são testes que utilizam sangue total, ao invés de apenas plasma, e fazem uma detalhada avaliação desde o início da coagulação até a fibrinólise. Ao fornecerem avaliação da participação das células, sobretudo das plaquetas, na hemostasia refletem de forma mais acurada o que ocorre *in vivo*, sendo portanto ferramentas mais adequadas na avaliação da coagulopatia da doença hepática crônica.

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Modelo celular da coagulação

Hemostasia é um complexo processo humoral/celular em que, sob condições normais, pró-coagulantes são finamente regulados por anti-coagulantes e vias do fator tecidual. Quaisquer anormalidades em um desses processos pode culminar em sangramento ou trombose (1, 2). A década de 90 foi marcada por descobertas que revolucionaram o entendimento acerca da hemostasia *in vivo* e culminaram por desvendar o atualmente designado modelo celular da coagulação. Esse tem como premissa a inexorável participação da membrana celular, sobretudo das plaquetas, em todos os processos que se seguem ao momento da injúria celular até o reparo tecidual (3, 4). A coagulação se processa em fases tais como descritas a seguir: iniciação, amplificação e propagação (5-7).

1.1.1 Iniciação

Essa fase tem seu gatilho na injúria do endotélio que expõe o fator tecidual (FT) ou fator III (FIII), presente em diversas células (sobretudo das plaquetas) e expresso na superfície das mesmas. O FT é o mais relevante ativador da coagulação *in vivo* e a maioria das células que o expressam estão fora do sistema vascular, afim de evitar que a iniciação se dê sob condições de fluxo normal e endotélio intacto (4, 8). O FVII é uma proteína sintetizada no fígado, dependente da vitamina K, com a menor meia-vida de todos os fatores pró-coagulantes e que pode ser ativado pelos fatores IX ativado (FIXa), X ativado (FXa), XII ativado (FXIIa), trombina, plasmina ou pela “protease ativadora do FVII”. O complexo FVII-FT pode se auto-ativar e ativar os fatores IX à IXa e X à Xa. O FXa é responsável por geração de pequena quantidade de trombina, pois é rapidamente neutralizado pelo inibidor da via do fator tecidual (TFPI) e a antitrombina (AT), uma serina-proteinase inibitória que neutraliza o FXa e a trombina. Essa inibição ocorre para evitar excesso de trombina e coagulação exagerada. Essa via do FT é também denominada de “via extrínseca”.

1.1.2 Amplificação

A pequena quantidade de trombina gerada na iniciação se liga à superfície das plaquetas que alcançaram o sítio de injúria tecidual. Ocorre mudança na superfície das plaquetas resultando em ativação das mesmas, ou seja alteração de sua membrana fosfolipídica dando origem à uma superfície pró-coagulante e há liberação do conteúdo dos seus grânulos. Desta forma, a plaqueta se agrega ao sítio da lesão vascular, forma um aglomerado na parede do vaso e torna-se totalmente ativada pela trombina. A fibrina gerada na iniciação também ativa o fator XI (FXI) em fator XI ativado (FXIa), o fator V (FV) em fator V ativado (FVa) na superfície da plaqueta, que é responsável pela liberação e subsequente ativação do fator VIII (FVIII) a partir do fator de von Willebrand (FvW). Dessa forma, apesar de produzida em pequena quantidade na fase de iniciação, a fibrina é fundamental para ativar a plaqueta e amplificar o sinal pró-coagulante, permitindo a reunião dos fatores necessários para fase seguinte de propagação.

1.1.3 Propagação

Nesta fase o fator IX ativado (FIXa) se liga ao seu cofator, o fator VIII ativado (FVIIIa), formado na amplificação na superfície da membrana ativada da célula, (frequentemente a plaqueta) e a interação célula à célula é o que denominamos agregação plaquetária. O complexo denominado “tenase” (FIX-FVIII) ativa o FX o que resulta em rápida geração de FXa e a reunião dos fatores FXa, FV e cálcio dá origem ao complexo protrombinase capaz de ativar a protrombina em trombina. Este complexo é o responsável pela geração de grande quantidade de trombina que cliva o fibrinogênio em fibrina e dá origem à formação do coágulo estável. Mais de 95% da trombina é gerada nesta fase (4).

1.1.4 Fibrinólise

A fibrinólise é essencial na remoção do coágulo durante o processo de reparo tecidual com a finalidade de evitar a formação de coágulos em excesso que promovam eventos

trombóticos. Em condições normais a fibrinólise é mantida quiescente em virtude da abundância de inibidores e da ausência de fibrina, uma vez que a fibrina é co-fator da fibrinólise e na sua ausência esta é inibida.

O produto final da fibrinólise é a plasmina que degrada a fibrina em produtos solúveis de degradação. A plasmina é proveniente da ativação de seu precursor, o plasminogênio sintetizado no fígado, através da ação de dois ativadores: o ativador de plasminogênio tipo-uroquinase (uPA) e o ativador de plasminogênio tipo-tecidual (tPA), ambos regulados pelos inibidores dos ativadores do plasminogênio. A concentração sérica de uPA e tPA é muito menor do que a de plasminogênio e esta concentração determina a extensão da formação de plasmina. A fibrina degradada pela plasmina expõe estruturas C-terminais que aumentam a ativação do plasminogênio em plasmina. O inibidor da fibrinólise ativado pela trombina (TAFI) quando ativado remove o C-terminal da fibrina e inibe a ativação do plasminogênio, sendo este um importante mecanismo inibitório da fibrinólise (3, 8).

As proteínas C, S e a trombomodulina são fundamentais em permitir que a coagulação fique confinada ao sítio de injúria, uma vez que ao extravasar trombina além deste sítio ela entra em contato com o endotélio e o complexo trombina/trombomodulina ativa a proteína C que se liga ao seu cofator, proteína S, e inativa quaisquer FV e FVIIIa. Ou seja, a proteína C ativada encerra a geração de trombina na plaqueta ativada após ser gerada quantidade suficiente de trombina para a formação de um coágulo estável (5).

Desta forma, o complexo mecanismo da hemostasia se divide em três etapas: A adesão da plaqueta à parede do vaso que sofreu injúria (hemostasia primária), a coagulação (iniciação, amplificação e propagação culminando com a formação de trombina) e a fibrinólise (fase de degradação da fibrina).

1.2 A hemostasia na cirrose

A cirrose é caracterizada por redução na síntese de todos os anti-coagulantes, à exceção do FVIII e do FvW que estão aumentados, simultaneamente estão reduzidos os pró-coagulantes uma vez que também são sintetizados no fígado (9). Essa redução é progressiva de acordo com o grau de descompensação hepática, conforme demonstrado em estudo de Tripodi e colaboradores (cols), onde indivíduos saudáveis foram comparados com cirróticos

Child-Pugh A, B e C e foi demonstrada redução progressiva de fatores pró e anticoagulantes, tanto quanto pior fosse a função hepática (10).

Desde meados de 1970, o grupo de cientistas do Centro de Hemofilia e Trombose Angelo Bianchi Bonomi (Milão, Itália) tem interesse no estudo da hemostasia na doença hepática. Mannucci e cols (11) estão entre os primeiros a explorar o manejo de cirróticos com plasma fresco congelado (PFC) e complexo protrombínico (CPT) em meados de 1970, quando acreditava-se que a cirrose era o protótipo da coagulopatia adquirida e que o INR era um adequado teste para prever risco de sangramento nessa população. Essa crença era baseada na prevalência de pacientes com cirrose e INR prolongado e reforçada pela correção dos valores do INR após reposição de PFC e/ou CPT. Estes achados levavam a crer que a correção de seu valor poderia ser eficaz em controlar sangramento e para tal correção eram atribuídos valores de corte arbitrários para normalização do INR, de forma que até os dias atuais tais valores são utilizados para guiar procedimentos invasivos e em resgate de eventos hemorrágicos.

No mesmo sentido, Laffi e cols (12-14) publicaram estudos consecutivos da década de 80 sugerindo que a plaqueta na cirrose apresentava alteração tanto quantitativa quanto qualitativa e esse conhecimento foi transladado pra prática clínica, de forma semelhante ao INR (15). Por todos estes achados alterados em testes convencionais da coagulação, cirróticos eram considerados indivíduos “auto-anticoagulados” e, portanto, protegidos do risco de eventos trombóticos.

Apesar da contagem de plaquetas na cirrose ser frequentemente menor que 150 mil células/mm³ a hemostasia está preservada na maioria dos cirróticos, exceto quando os valores são inferiores a 56-60 mil células/mm³ (16). A combinação de níveis elevados de FvW e deficiência de ADAMTS13 (responsável pela degradação do FvW) permite aumento nos níveis de multímeros de FvW (mais potentes em manter a hemostasia) são o racional para a manutenção da hemostasia primária (17). Lisman e cols demonstraram que plaquetas de pacientes com cirrose aderem normalmente ao colágeno quando utilizados testes que avaliam o processo sob condições normais de fluxo, mimetizando o processo que ocorre *in vivo* (1).

Tripodi e cols demonstraram que a geração de trombina, em plasma rico em plaquetas de cirróticos, foi similar à que ocorre em indivíduos saudáveis desde que a contagem de plaquetas fosse ajustada para um valor entre 56-60 mil células/mm³ (18, 19). O mesmo autor investigou através de teste de geração de trombina e do ROTEM o efeito da reposição de plaquetas antes de ligadura elástica em indivíduos com plaquetas menores que 50 mil células/mm³. Ele demonstrou que a contagem de plaquetas se evelou (apesar de não normalizar-

se) , mas a geração de trombina não foi alterada. O ROTEM demonstrou discreta melhora, entretanto sem atingir valores de normalidade (20). Isso demonstra que estratégias transfusionais baseadas no nível sérico de plaquetas é provavelmente desnecessária.

O conhecimento de que há concomitante redução dos anti (AT, proteínas C e S, FVIII) e pró-coagulantes (FI, FII, FV, FVII, FIX e FX) vem transformando o entendimento da hemostasia na cirrose, já que o somatório dessa redução simultânea é um reequilíbrio da hemostasia. Cabe destacar que esse reequilíbrio é tênue, já que norteado por deficiências, de forma que essa população pode apresentar tanto sangramento quanto trombose na dependência do fator de risco a que estiver exposta (16, 17, 21-24).

O mecanismo do risco maior de trombose na cirrose ainda não está totalmente elucidado, mas uma hipótese seria de que esse estado pró-trombótico estaria relacionado à endotoxemia provavelmente originada em aumento da permeabilidade do trato gastrointestinal que estimularia secreção de FVIII das células endoteliais (24-26).

1.3 Os Testes convencionais da coagulação

Numerosos protocolos terapêuticos recomendam o uso dos TCCs para diagnóstico de coagulopatia perioperatória, tratamento de sangramentos e como guia na orientação transfusional (27-29). Entretanto, nas duas últimas décadas diversos estudos foram publicados demonstrando que o INR não é útil na avaliação da hemostasia em pacientes cirróticos (2, 24, 30-35). O exame foi desenvolvido para controle de pacientes em uso de antagonistas da vitamina K e usa como controle amostras de sangue de pacientes em uso de cumarínicos. Dessa forma, não se destina a avaliar a complexa deficiência da hemostasia do paciente com cirrose. Além disso, a ausência de trombomodulina, principal ativador da via anti-coagulante, nesse método diagnóstico não permite a avaliação da deficiência anti-coagulante. E mesmo no que tange a avaliação da deficiência de fatores pró-coagulantes, o INR não é fidedigno na cirrose, uma vez que avalia tão somente a fase inicial de formação de fibrina que corresponde a cerca de 5% da via pró-coagulante (fase de iniciação).

O INR é definido pela equação: $(\text{TAP paciente} / \text{TAP do controle})^{\text{ISI}}$ no qual o controle do TAP é derivado de uma média geométrica de 20 ou mais indivíduos saudáveis. O ISI é o Índice de Sensibilidade Internacional, cuja utilização é recomendada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) desde 1983. O objetivo do ISI é a padronização pelos fabricantes dos testes

com a tromboplastina da referência mundial da OMS que utiliza amostras de pacientes em uso de antagonistas da vitamina K (35).

Acerca do método precursor do atual PTT, este foi desenvolvido na década de 50 com objetivo de avaliar a deficiência de fator na hemofilia e em 1953 foi adicionado ao método o Kaolin, um ativador da velocidade do processo da coagulação, para fornecer maior reprodutibilidade ao método, sendo então denominado Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (PTTa).

O racional para o uso do INR e/ou PTT na avaliação da hemostasia tem origem em estudos que demonstravam que tempos prolongados dos TCCs foram frequentemente correlacionados com aumento da mortalidade. Utilizando o limiar de prolongamento de 1,5 vez dos TCCs, dados retrospectivos em adultos vítimas de trauma (n=3646) e prospectivo de crianças vítimas de trauma (n=102) demonstraram que prolongamento dos TCCs se correlacionaram com altas taxas de transfusão e mortalidade (36), embora o aumento da mortalidade não possa ser respondida pelo achado dos TCCs anormais (37).

A partir do maior entendimento acerca dos mecanismos da hemostasia na cirrose as limitações dos TCCs nessa população tornou-se evidente como enunciados a seguir: 1) A proteína C exerce atividade anti-coagulante após ativação pela trombina, porém essa ativação é lenta na ausência de trombomodulina, seu cofator endotelial, e o plasma utilizado na elaboração dos TCCs não contém trombomodulina; 2) O tempo entre a ativação da coagulação e a formação de fibrina nos TCCs é tão rápido que as proteína C e a antitrombina não conseguem ser totalmente ativadas e a consequência é que os dois anticoagulantes descritos acima não conseguem exercer plenamente suas atividades, de forma que apenas 5% da total de trombina é gerada, ou seja 95% da geração de trombina não é contabilizada nos TCCs, fazendo deles inaptos em avaliar até mesmo a via pró-coagulante (2, 24, 33).

Por outro lado, há que se destacar a inexorável ligação entre o INR e a progressão da falência de síntese hepática e ao prognóstico da cirrose/insuficiência hepática aguda. E neste sentido, a inclusão do INR em múltiplas equações prognósticas de mortalidade (MELD e Child-Pugh) é evidência da íntima relação do mesmo com a disfunção hepática. A posterior percepção das limitações do método em pacientes com doença hepática foi descrita por Kovacs e cols ao demonstrarem maior variabilidade do método nos pacientes com doença hepática quando comparados com aqueles em uso de cumarínico. Foram testados três diferentes reagentes em 28 pacientes com cirrose cuja diferença na média do INR foi de 29% (p=0,0001) contra os esperados 13% de variação interlaboratorial do INR em pacientes em uso de cumarínicos (38).

Esses achados conduziram estudos para avaliar o impacto da variabilidade do INR no MELD e Trotter e cols. encontraram variação de 9 pontos no MELD score ($p=0,5$) ao estudarem o INR por três diferentes metodologias laboratoriais. Apesar desses achados o MELD continua sendo a forma de alocação de pacientes em lista de transplante de fígado adotada desde 2002 pelo *United Network for Organ Sharing* (agência norte-americana reguladora de alocação de órgãos) e utilizada em vários países (30, 39).

A dosagem do fibrinogênio sérico pelo método de Clauss é amplamente utilizado para sua quantificação e utilizado em decisões clínicas. Como o fibrinogênio é um reagente de fase aguda, permanece normal ou elevado no sangue em pacientes com doença hepática crônica estável e hipofibrinogenemia ocorre predominantemente na cirrose avançada. Fibrinogênio reduzido pode ser ocasionado por redução da síntese, *clearance* acelerado ou consumo devido a coagulação intra-vascular e além disso, na cirrose a molécula de fibrinogênio é frequentemente disfuncionante (disfibrinogenemia).

Além disso, o método de Clauss sofre interferência da infusão de fluidos coloidais o que pode, por exemplo em cenários de transplante de fígado com reperfusão do enxerto, ou ressuscitação volêmica do trauma, acarretar redução da sua acurácia (24).

Dessa forma, INR e PTTa não foram desenhados para avaliação da coagulação da cirrose e a dosagem de fibrinogênio apresenta limitações quando em valores muito reduzidos de forma que os TCCs não são úteis para orientar terapêutica transfusional ou guiar terapia de resgate em eventos hemorrágicos.

1.4 Os Testes viscoelásticos

O melhor entendimento no processo da coagulação revelou a importância do papel dos elementos celulares como as plaquetas e monócitos na hemostasia o que evidenciou a necessidade de busca por ensaios que acessem a hemostasia de forma global como os VETs (40, 41). O ROTEM foi desenvolvido na Alemanha em meados de 1940 por Hartert como uma avaliação abrangente da coagulação. Entretanto seu uso clínico foi descrito apenas em meados da década de 60 quando foi descrito seu uso em cirurgias de transplante hepático com intuito de detectar e tratar fibrinólise que ocorre após a reperfusão. E em 1980 com aperfeiçoamento da técnica do transplante de fígado, a utilização do VETs foi ampliada e a era de algoritmos de transfusão guiados pelo VETs nascia (42, 43). A posteriori, o método foi incorporado em

algoritmos pré-transfusionais em cirurgias cardíacas, na avaliação da hemostasia no trauma, como guia transfusional em hemorragias severas, dentre outros cenários (44).

Sua tecnologia é baseada nas alterações viscoelásticas da força tensil do coágulo, em uma amostra de sangue total, *in vitro*. Desenvolvimentos tecnológicos levaram à padronização do método e melhoraram sua reprodutibilidade. Além disso, a digitalização do processo, fornecendo representação gráfica, trouxe a possibilidade de avaliação à beira do leito (*point-of-care* ou POC), por exemplo em eventos hemorrágicos, aumentando o interesse pelo método.

Existem disponíveis para comercialização dois aparelhos, ambos baseados na invenção de Hartert em 1948, a tromboelastografia (TEG, *Hemonetics Corporation*) fabricada nos Estados Unidos da América e a tromboelastometria (ROTEM, *TEM International GmbH*) cuja origem é alemã. Ambos apresentam os mesmos princípios gerais e diferem apenas na terminologia dos parâmetros exibidos em seu traçado gráfico.

Os VETs visualizam as mudanças viscoelásticas que ocorrem durante a coagulação *in vitro* e fornecem informações sobre a dinâmica da formação, firmeza, estabilidade e dissolução do coágulo. Informações adicionais são baseadas no fato de que utiliza sangue total, diferente dos TCCs que apenas utilizam plasma, excluindo assim, a participação do componente celular e do fator tecidual. Os testes foram avaliados em diferentes contextos clínicos como cirurgia cardíaca, transplante hepático, sepse, doente crítico, trauma e obstetrícia (41, 45), porém ainda não foram validados como preditores de risco de sangramento na cirrose.

Devemos também destacar como desvantagens do ROTEM seu alto custo (cerca de 200 vezes maior que o valor dos TCCs) e baixa disponibilidade na maioria dos centros médicos, sobretudo no que tange o paciente com cirrose em acompanhamento ambulatorial.

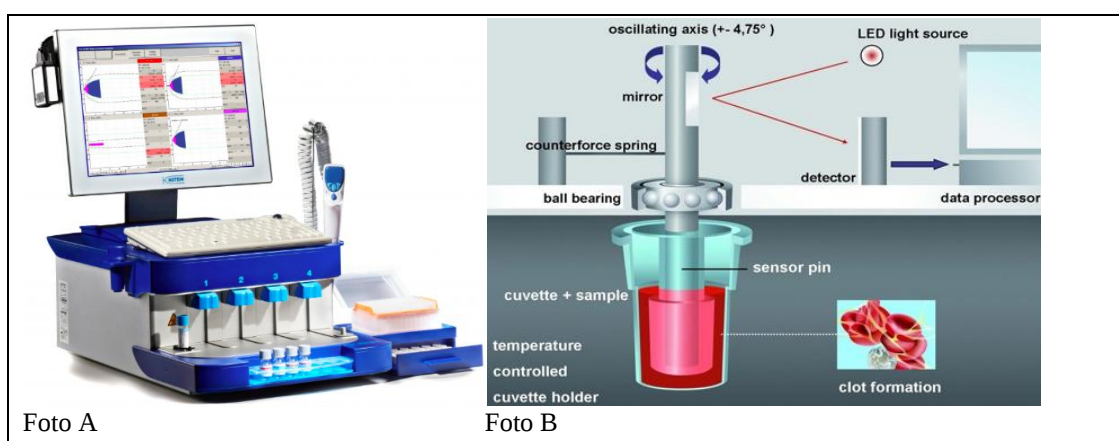
1.4.1 Elaboração operacional do tromboelastometria

O dispositivo dispõe de 4 canais de leitura independentes, bloco termo-regulador seco à 37°C para ajustar a temperatura da amostra, pipeta eletrônica, *software* orientador do processo operacional e computador acoplado ao sistema (Figura 1 – Foto A). Para realização dos testes é necessário obtenção dos reagentes, de bicos das pipeta e dos copos para onde são diluídos os reagentes. A coleta de sangue deve ser feita em tubo com citrato de sódio e o teste é realizado com sangue total (sem centrifugação). O volume de sangue utilizado por teste de 300µL,

extraído do tubo por pipetagem eletrônica e misturado aos reagentes específicos de cada teste. O exame poderá ser realizado em até 3 horas após a coleta.

O aparelho dispõe de um pino que, imerso dentro do copo com sangue e reagentes, oscila em um ângulo de cerca de $4^{\circ}75'$ e o torque do pino transmite a viscosidade do sangue para um sistema computadorizado que se traduz em um traçado gráfico (figura 1 – foto B). A força do coágulo irá influenciar na oscilação do pino e essas alterações dinâmicas são convertidas em uma curva que reflete as diferentes fases do processo de coagulação e permite uma avaliação qualitativa dos passos individuais envolvidos.

Figura 1 – Aparato operacional do ROTEM



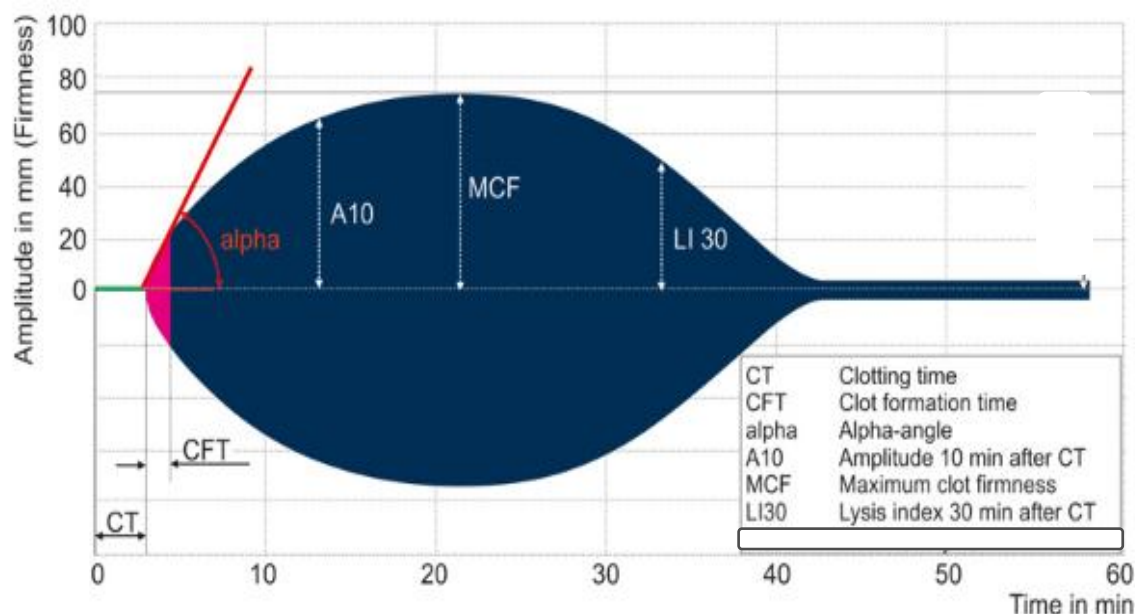
Fonte: <https://www.rottem.de/en>

No início do exame não há coágulo formado, pequeno torque é transmitido e o registro gráfico dá origem a um fino traço denominado Tempo de Coagulação (CT), definido como o tempo em minutos em que este traço leva para alcançar amplitude de 2mm. O CT representa a taxa de formação inicial de fibrina e é funcionalmente relacionado aos fatores de coagulação e à atividade de inibidores da coagulação. À medida que o sangue coagula, fibras de fibrina se formam entre o pino e a cuba e o torque se torna mais difícil, alterando o gráfico que se abre e dá início ao Tempo de Formação do Coágulo (CFT). O CFT é definido como o tempo necessário para o traçado aumentar de 2 para 20mm e na sequência tem origem o ângulo alfa, determinado pela criação de uma linha tangente do fim do CT até o ponto de inclinação da curva em desenvolvimento. Ambos são hábeis em demonstrar ação das plaquetas. O A10 representa a amplitude alcançada 10 minutos após início do CT, hábil em detectar alteração nas plaquetas e no fibrinogênio.

A Firmeza Máxima do Coágulo (MCF) é definida pelo pico e amplitude do coágulo, representa a força máxima de um coágulo e está relacionado à função da plaqueta e ao

fibrinogênio (Figura 2) (46, 47). Os valores da normalidade de cada fase do ROTEM está descrito na tabela 1. Para exemplificar, no apêndice C está um exemplo do registro gráfico do ROTEM de um paciente do estudo, cujo laudo é de deficiência de plaquetas.

Figura 2 – Traçado gráfico do ROTEM



Legenda: CT - Tempo de coagulação; CFT - Tempo de formação do coágulo; Alpha – ângulo alfa; A10 – amplitude 10 minutos após CT; MCF – Firmeza máxima do coágulo; LI30 – Índice de lise 30 minutos após CT;

Fonte: <https://www.rottem.de/en>

Tabela 1 – Valores da normalidade do ROTEM

Parâmetros	ROTEM		
	INTEM	EXTEM	FIBTEM
CT (segundos)	100-240	38-158	-
CFT (segundos)	30-110	34-159	-
A10 (mm)	44-66	43-65	7-23
MCF (mm)	50-72	50-52	9-25

Legenda: CT: Tempo de Coagulação; A10: Amplitude 10 minutos após CT; CFT: Tempo de formação do coágulo; MCF: firmeza máxima do coágulo

Fonte: <https://www.rottem.de/en>

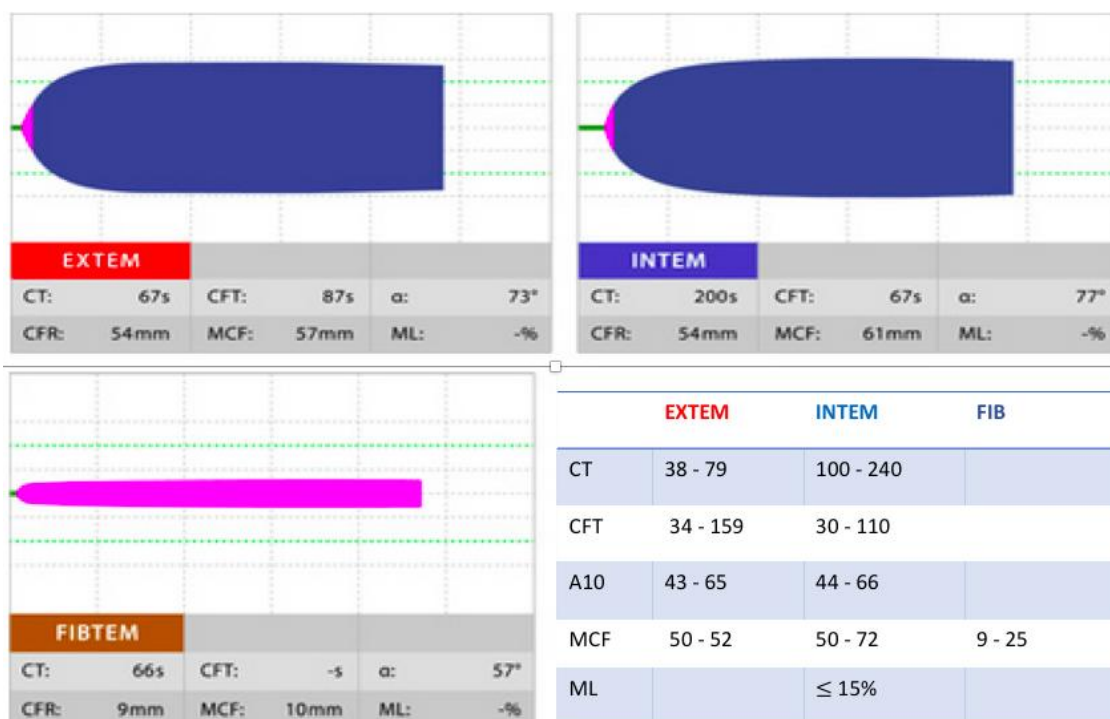
1.4.2 Interpretação clínica dos testes do tromboelastograma

Os testes e as respectivas informações fornecidas pelo ROTEM estão descritas a seguir:

- a) INTEM: Método de rastreamento da via intrínseca da coagulação. Sensível para o diagnóstico de deficiências congênicas ou adquiridas (como a cirrose) de fatores da coagulação (FI, FII, FV, FX, FVIII, FIX, FXI, FXII); hemofilia, deficiências de fibrinogênio, ação de heparina ou heparinóides (presentes na cirrose), distúrbios plaquetários ou coagulopatia dilucional.
- b) EXTEM: Método de rastreamento da via extrínseca da coagulação. Sensível para o diagnóstico de deficiência congênita ou adquirida dos fatores de coagulação (I, II, V, VII, X), deficiência de fibrinogênio, distúrbios plaquetários, influência dos antagonistas da vitamina K, inibidores da trombina, coagulopatia dilucional, detecção de hiperfibrinólise
- c) FIBTEM: O reagente inibe a função plaquetária através da utilização de um inibidor (citocalasina D). Enquanto observamos coágulos formados por plaquetas e fibrina nos testes INTEM e EXTEM, no teste FIBTEM observamos a formação da fibrina sem a ação das plaquetas, apenas do fibrinogênio. É sensível para avaliação da concentração do fibrinogênio.
- d) APTTEM: Antídoto que utiliza um inibidor de fibrinólise (aprotinina) e em conjunto com o teste EXTEM, confirma ou afasta a hiperfibrinólise. A normalização dos parâmetros CT, CFT, MCF e ML em comparação com o EXTEM indica a presença de hiperfibrinólise.
- e) HEPTEM: Antídoto que contém heparinase para inativação da heparina *in vitro* e indica a presença de heparina ou análogos. Confirma a presença de heparina quando o gráfico do INTEM é corrigido (48).

Na figura 3 está exemplificado o registro gráfico do ROTEM normal, com as três fases obrigatórias EXTEM, INTEM e FIBTEM, respectivamente no 1º, 2º e 3º quadros e no 4º quadro, os valores da normalidade dos principais parâmetros utilizados na interpretação do *status* hemostático.

Figura 3 – ROTEM normal



Legenda: A10: Amplitude 10 minutos após CT (Tempo de Coagulação); CFT: Tempo de formação do coágulo; MCF: firmeza máxima do coágulo; α : ângulo alfa; ML: lise máxima.

Fonte: <https://www.rottem.de/en>

1.4.3 Correlação entre os testes convencionais da coagulação e os testes viscoelásticos

Poucos estudos avaliaram a correlação entre os TCCs e os VETs e dentre eles, a correlação entre o INR e o CT é pobre ($r = 0,24-0,37$) ou ausente. Isso pode ser explicado por fatores tais como: i) utilizam diferentes ativadores, ii) diferentes amostras de sangue utilizadas (total *versus* plasma) e iii) o CT reflete o balanço entre fatores anti e pró-coagulantes. O CT não parece ser sensível a leve a moderada redução dos fatores de coagulação, conforme demonstrado em modelo animal de hemodiluição, em que só houve prolongamento do CT quando os níveis de fatores da coagulação caíram abaixo de 20-30% e retornaram ao normal com reposição de complexo protrombínico.

No que tange a contagem de plaquetas, o MCF fornece informações a cerca da força do coágulo e é influenciado tanto pelo nível de fibrinogênio quanto pela contagem de plaquetas. Na cirrose avançada, os níveis de fibrinogênio normalmente não são elevados, e a contagem de plaquetas usualmente baixa podem interferir no MCF. Por outro lado, o FvW, pode estar elevado na cirrose e como a força do coágulo é determinada pela interação plaqueta-

fibrinogênio, a força do coágulo pode ser mantida a despeito de contagem baixa de plaquetas e fibrinogênio.

O método de Clauss, habitualmente utilizado para dosagem do fibrinogênio sérico é o padrão-ouro para sua quantificação e tem boa correlação com o MCF do FIBTEM ($r = 0,87$). Entretanto, o método de Clauss sofre interferência da infusão de fluidos coloidais o que pode, por exemplo em cenários de transplante de fígado com reperfusão do enxerto, ou ressuscitação volêmica do trauma, acarretar em redução da sua acurácia, pois sob valores menores que 100mg/dL de fibrinogênio, o método pode perder a boa correlação com MCF do FIBTEM (24).

1.4.4 Aplicação clínica da tromboelastometria na doença hepática

Como os VETs avaliam, *in vitro*, a cinética do início da formação do coágulo (fator de coagulação e atividade anticoagulante), sua força máxima (plaquetas e fibrinogênio) e estabilidade (fibrinólise e fator XIII), fornecem análise pormenorizada da hemostasia. Por utilizar amostra de sangue total, também oferece como vantagem, refletir a função do plasma e das células do sangue (sobretudo das plaquetas), sendo ferramentas mais adequadas na avaliação da coagulopatia da doença hepática crônica (24, 42, 49). Em concordância com o já exposto sobre o reequilíbrio da hemostasia na cirrose, os parâmetros dos VETs são normais na cirrose compensada, conforme demonstrado por Stravitz e cols (50) em uma coorte com 273 cirróticos compensados, cuja média e mediana dos parâmetros da tromboelastografia (TEG®) foram normais. Outros estudos também demonstraram tromboelastografia normal em cirróticos compensados, corroborando com a observação de hemostasia preservada na cirrose compensada (51). Garcia-Tsao e cols desenvolveram estudo randomizado, controlado, onde avaliaram 60 cirróticos com alterações significantes nos TCCs ($\text{INR} > 1,8$ e/ou contagem de plaquetas $< 50 \times 10^3 / \text{mm}^3$) e que seriam submetidos à procedimentos invasivos. Foram randomizados para realizarem TEG® para guiar a terapia transfusional pré-procedimento *versus* TCCs (1:1). No grupo TCCs 100% ($n=30$) recebeu algum hemoderivado (plaqueta, Plasma Fresco Regular ou ambos), enquanto no grupo TEG apenas 5 indivíduos (100% vs 16,7%; $p<0,0001$). Sangramento pós-procedimento ocorreu em apenas 1 indivíduo e este pertencia ao grupo dos TCCs. Desta forma, conclui-se que o TEG guiando a terapia transfusional antes de procedimentos invasivos em cirróticos com coagulopatia, reduz o uso de hemoderivados, em resultar em maior taxa de sangramento (52).

Os VETs são sensíveis à presença de heparina e substâncias heparinóides e o ROTEM, ao contrário dos TCCs, através da observação de prolongamento no CT do INTEM com total correção com HEPTM. Em caso de sangramento, pode ser útil para guiar terapêutica com protamina. Além disso, também provou-se eficiente para monitorizar e guiar terapia com heparina de baixo-peso-molecular em pacientes hospitalizados, onde as comorbidades como disfunção renal, obesidade e trombocitopenia podem interferir na farmacodinâmica e farmacocinética da droga (53).

Hiperfibrinólise pode ser detectada nos VETs e através do ROTEM é possível observar ML maior do que 15%, que é totalmente revertido no APTEM e, em vigência de sangramento guiar a terapia com ácido tranexâmico. Finalmente, robustos estudos demonstram que o ROTEM é superior aos TCCs sob condições de estresse como per-operatório, hemorragia, sepse ou trauma, na avaliação da hemostasia da cirrose, apesar disso, os TCCs continuam sendo utilizados amplamente em diversos cenários da prática clínica. Nesse sentido, a importância do presente estudo foi a avaliação do ROTEM em pacientes com cirrose avançada, em acompanhamento ambulatorial, cenário em que o ROTEM foi pouco avaliado.

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo principal

- 1-** Avaliar a correlação dos testes convencionais da coagulação e tromboelastometria em pacientes ambulatoriais com cirrose avançada.

3 PACIENTES E MÉTODOS

O estudo foi realizado no Hospital São Francisco de Assis (HSFA), no ambulatório de transplante hepático, em colaboração à Universidade do Estado do Rio de Janeiro (HUPE/UERJ), na presença do pesquisador.

O estudo está de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki, tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do HUPE/UERJ (Anexo A) e todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) antes de ingressar no estudo (Apêndice A).

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de estudo transversal com inclusão prospectiva de pacientes.

3.2 Casuística

Foram incluídos pacientes ambulatoriais com cirrose Child-Pugh B ou C, em lista de espera de transplante de fígado pelo Sistema Nacional de Transplante, atendidos em consulta de rotina no ambulatório de transplante hepático do HSFA.

3.2.1 Crterios de inclusao

- Idade mínima de 18 anos.
- Portadores de cirrose hepática de qualquer etiologia, Child-Pugh B ou C, em lista de espera de transplante de fígado, em acompanhamento ambulatorial.
- Assinatura do TCLE.

3.2.2 Critérios de exclusão

- Pacientes em uso de medicações anti-coagulantes orais ou subcutâneo, aspirina, clopidogrel, flebotômico (cumarina, extrato de castanha da Índia, aminaftona) e ginkgo biloba.
- Paciente que se apresente no dia da inclusão com descompensação aguda de qualquer etiologia, incluindo injúria renal aguda em qualquer grau, estabelecida segundo os critérios de ICA-AKI (APÊNDICE B)(54).

3.3 **Métodos**

Os pacientes cirróticos ambulatoriais, Child-Pugh B ou C, em lista de espera de transplante hepático, no momento da consulta de rotina no ambulatório de transplante hepático do HSFA, com critérios de inclusão para o estudo, foram recrutados de forma consecutiva. Foram registrados na data do aceite, seus dados demográficos, clínicos, de imagem, e realizada coleta para exames laboratoriais e execução do ROTEM.

A definição de cirrose foi baseada em critérios clínicos, ultrassonográficos, endoscópicos e/ou histológicos e a interpretação do tromboelastograma foi feita pelo pesquisador.

3.3.1 Dados demográficos, clínicos e laboratoriais registrados

- Demográficos:
Gênero e idade
- Clínicos:
Etiologia da cirrose, Child-Pugh e MELD, complicações prévias da cirrose, presença de hipertensão porta clinicamente significativa.
- Laboratoriais:
Plaquetas, INR, PTTa, fibrinogênio, bilirrubinas totais, albumina, creatinina, e ROTEM

3.3.2 Técnica da coleta das amostras de sangue e interpretação dos testes convencionais da coagulação

No mesmo dia da inclusão foram coletadas amostras de sangue periférico (cerca de 20ml), puncionado com a *double-syringe technique*, na fossa antecubital. Os primeiros 5 ml de sangue foram utilizados para realização de bioquímica (bilirrubinas, albumina e creatinina) em tubo BD Vacutainer® SST® II Advance. Seguidos da realização do fibrinogênio, TAP e PTTa com coleta de 4,5 ml, depositadas em tubo BD Vacutainer® de citrato de sódio tamponado 0,109mol/L na proporção de 1:9 (anticoagulante: sangue), centrifugadas por 20 minutos, utilizando-se somente o plasma. Finalmente, para dosagem de plaquetas, foram coletadas 3ml de sangue e as amostras depositadas em tubo BD Vacutainer® contendo EDTA K2.

Os valores de limite superior da normalidade, conforme discriminados pelo fabricante de cada teste foram utilizados como parâmetro para o cálculo da prevalência de alterações nos TCCs, a saber: INR > 1,27, PTTa > 1,3, plaquetas < 150 mil células/mm³ e fibrinogênio < 220mg/dL. Também foram adotados pontos de cortes utilizados na literatura para definir necessidade de transfusão de hemoderivados antes de procedimentos, tais como INR >1,5 e plaquetas < 60 mil células/mm³.

3.3.3 Técnica e interpretação da tromboelastometria

A tromboelastometria foi realizada no ROTEM gamma® (*TEM International GmbH*) pelo pesquisador coordenador da pesquisa, com máximo de intervalo de duas horas entre a coleta do material e o início de sua execução. Os testes do ROTEM realizados no estudo, em todos os pacientes, foram INTEM, EXTEM E FIBTEM. Cada uma das dessas fases do exame foi realizada por sessenta minutos e os parâmetros avaliados no ROTEM foram CT, CFT, A10, MCF.

Os valores considerados no estudo para cálculo da prevalência dos achados de alteração no ROTEM estão descritos abaixo e representados na tabela 2.

- i) Deficiência de fator da via extrínseca: CT EXTEM > 158’’;
- ii) Deficiência de fator da via intrínseca: CT INTEM > 240’’;

- iii) Deficiência de plaquetas: CFT no INTEM >110'' ou CFT EXTEM >159''; A10 do INTEM < 44 mm ou A10 EXTEM < 43mm ou MCF INTEM <50 mm ou MCF EXTEM <50 mm;
- iv) Deficiência de fibrinogênio: A10 FIBTEM < 7mm ou MCF FIBTEM 9 mm;

Tabela 2 – Alterações dos parâmetros da coagulação no ROTEM

	INTEM A10	INTEM CT	INTEM CFT	INTEM MCF	EXTEM A10	EXTEM CT	EXTEM CFT	EXTEM MCF	FIBTEM A10	FIBTEM MCF
Deficiência de fator da via extrínseca	N	N	N	N	N	A	N	N	N	N
Deficiência de fator da via intrínseca	N	A	N	N	N	N	N	N	N	N
Deficiência de fibrinogênio	N ou B	N	N	N ou B	N ou B	N	N	N ou B	N ou B	B
Deficiência de plaquetas	N ou B	N	N ou A	N ou B	N ou B	N	N ou A	N ou B	N	N

Legenda: N= normal; B= baixo e A= aumentado

* para diagnóstico de deficiência de plaquetas ao menos uma das alterações devem estar presentes.

Fonte: A Autora, 2018.

3.4 Análise estatística

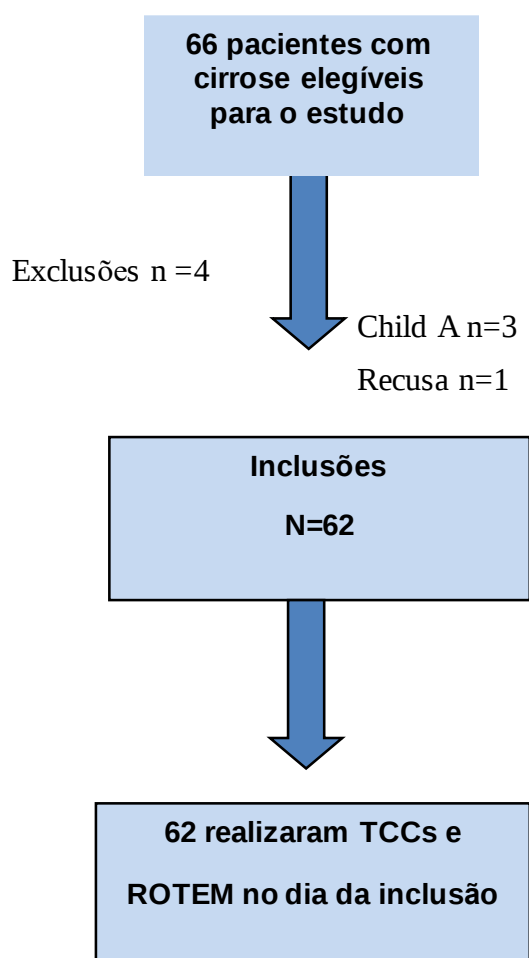
As análises foram realizadas utilizando SPSS para Windows, versão 20 (Chicago, IL). As variáveis contínuas foram expressas como média $\pm$ desvio-padrão ou como mediana (com intervalo interquartil). As variáveis qualitativas foram relatadas como absoluta (n) e relativa (%). Para análise das variáveis contínuas foram utilizados os testes t de Student ou Mann-Whitney e para análise de variáveis categóricas foram utilizados os testes Qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Para determinação do melhor ponto de corte da contagem de plaquetas para detecção de deficiência de plaqueta no ROTEM, foi utilizada a análise de curva ROC. O nível de significância foi determinado quando $p \leq 0,05$.

4 RESULTADOS

4.1 Caracterização e análise descritiva da amostra

As características demográficas e clínicas da amostra estão detalhadas na Tabela 3. No período entre maio de 2015 a maio de 2016, 66 pacientes cirróticos foram considerados elegíveis para participar do estudo. Destes, 4 foram excluídos: 1 por recusa e 3 porque haviam regredido para o estágio Child-Pugh A. Desta forma, 62 pacientes foram incluídos conforme observado na figura 4.

Figura 4 – Fluxograma de inclusão dos pacientes



Fonte: A autora 2018.

A média de idade foi de 60 (± 10) anos, com predominância do sexo masculino (58%), e tendo como etiologia mais comum da cirrose, hepatite pelo vírus C, perfazendo 48% da amostra. Quanto à gravidade da cirrose, a mediana numérica do Child-Pugh foi de 9 (± 1) pontos, sendo 49 (79%) Child-pugh B e 13 (21%) Child-Pugh C. A mediana do MELD foi de 14 ± 3 .

A população estuda foi de cirróticos graves, com doença avançada. Em relação às complicações da cirrose, 56 (90%) tinham hipertensão portal clinicamente significativa sob forma de varizes de esôfago, dos quais 21 (34%) tinham história prévia de hemorragia varicosa; 52 (84%) apresentavam ascite e 43 (70%) encefalopatia hepática, na história prévia ou atual. Peritonite bacteriana espontânea e síndrome hepatorenal foram complicações prévias em 17 (28%) e 6 (10%) da amostra, respectivamente.

Tabela 3 – Características demográficas e clínicas da amostra

Características	n =62 (%)
Gênero	
Masculino	36 (58)
Idade (média/desvio padrão)	60 $\pm$ 10
Etiologia da Cirrose	
Hepatite C	30 (48)
Álcool	12 (19)
DHGNA	6 (10)
Hepatite B	4 (7)
Outros	10 (16)
Gravidade da cirrose	n (%)
Child-Pugh B	49 (79)
Child-Pugh C	13 (21)
Child-Pugh (média/desvio-padrão)	9 $\pm$ 1
MELD (média/desvio padrão)	14 $\pm$ 3
Complicações da cirrose	n (%)
Varizes esôfago-gástricas	56 (90)
Ascite	52 (84)
Encefalopatia Hepática	43 (70)
HDA varicosa	21 (34)
PBE	17 (28)
SHR	6 (10)
Exames Laboratoriais (média/desvio-padrão)	
Bilirrubina total (mg/dl)	2,1 $\pm$ 2
INR (<i>ratio</i>)	1,4 $\pm$ 0,2
Albumina (g/dL)	3,1 $\pm$ 0,5
Plaquetas (10^3 /mm ³)	88x10 ³ $\pm$ 59 x10 ³

Legenda: Doença Hepática gordurosa não-alcóolica (DHGNA), *Model for End-Stage Liver Disease (MELD)*; HDA (hemorragia digestiva alta); PBE (peritonite bacteriana espontânea; SHR (síndrome hepatorenal).
Fonte: A autora, 2018.

4.2 Achados dos testes convencionais no estudo

Os valores médios dos TCCs encontrados na amostra estão descritos na tabela 4. Para deficiência de plaquetas foram estratificados três pontos de corte: i) menor que 150.000 células/mm³ (valor inferior da normalidade segundo o teste utilizado no estudo); ii) menor que 87.000 células/mm³ (valor encontrado no estudo melhor ponto de corte na ROC para detecção de deficiência de plaqueta no ROTEM) e iii) menor que 60.000 células/mm³, valor descrito em estudos prévios, demonstrado através da medida direta do potencial de geração de trombina, que cirróticos são capazes de gerar trombina normalmente, tais como os controles (21). A média de INR foi de 1,4 ($\pm 0,2$); da contagem de plaquetas foi de 88.387 células/mm³ (± 59.134); da relação do PTTa foi de 1,2 ($\pm 0,1$) e do fibrinogênio de 226mg/dL (± 83).

Tabela 4 – Valores dos testes convencionais da coagulação no estudo

Testes convencionais da coagulação	(média/DP)
INR	1,4 ($\pm 0,2$)
Plaquetas (células/mm ³)	88.387 (± 59.134)
PTTa relação	1,2 ($\pm 0,1$)
Fibrinogênio (mg/dL)	226 (± 83)

Fonte: A Autora, 2018.

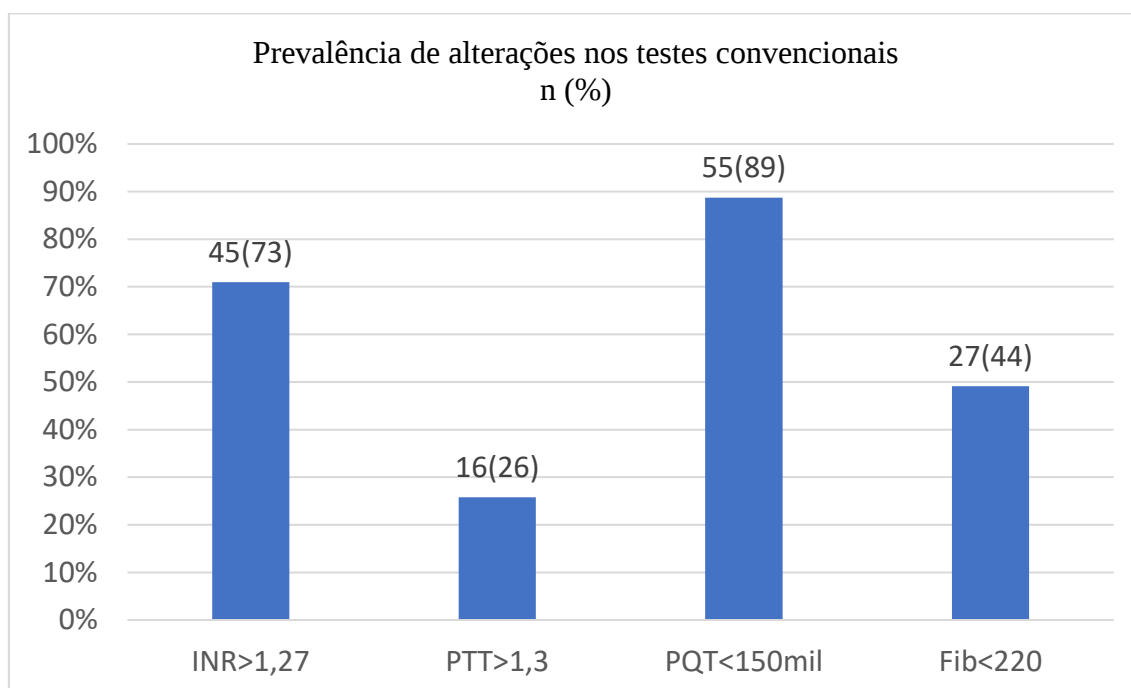
Na tabela 5 e no gráfico 1 estão descritas a prevalência das alterações nos TCCs na amostra, segundo os valores de normalidade fornecidos pelos testes comerciais de cada exame. No estudo, a prevalência de alterações nos testes convencionais foram: 45 pacientes (73%) com deficiência de fator da via extrínseca, 16 (26%) com deficiência de fator de coagulação da via intrínseca; 55 (89%) com deficiência de plaquetas, quando considerado o corte de 150 mil plaquetas, e 27 (44%) pacientes com deficiência de fibrinogênio.

Tabela 5 – Alterações nos testes convencionais no estudo

Testes convencionais da coagulação		N (%)
		N total = 62
Deficiência de fator da via intrínseca (PTT $>$ 1,3)		16 (26%)
Deficiência de fator da via extrínseca (INR $>$ 1,27)		45 (73%)
Deficiência de plaquetas ($<$ 150.000 células/mm ³)		55 (89%)
Deficiência de fibrinogênio ($<$ 220mg/dL)		27 (44%)

Fonte: A Autora, 2018

Gráfico 1 – Alterações da hemostasia nos testes convencionais no estudo



Legenda: PQT $<$ 150mil: plaquetas abaixo de 150mil células/mm³; Fibrinogênio abaixo de 220 mg/dL

* Alguns pacientes apresentavam mais de uma alteração no TCC

Fonte: A Autora, 2018.

4.3 Achados da tromboelastometria no estudo

Os valores médios do CT, CFT e MCF do ROTEM encontrados na amostra estão descritos na tabela 6 e os valores da normalidade estão descritos na revisão bibliográfica (vide tabela 1). A média de CT do INTEM foi de 186 (± 32) e do EXTEM 95 (± 81), ambos dentro do valor da normalidade. A média de valores do CFT do INTEM foi de 187 (± 100) e do EXTEM foi de 207 (± 170), ambos aumentados em relação aos valores de referência. A média dos valores de MCF do INTEM foi de 49 (± 9) e do EXTEM de 47 (± 9), ambos reduzidos em relação aos valores de referência. O valor médio do MCF do FIBTEM foi de 12 (± 5), normal em relação ao valor de referência.

Tabela 6 – Valores do ROTEM no estudo

Parâmetros	ROTEM		
	INTEM (média/DP)	EXTEM (média/DP)	FIBTEM (média/DP)
CT(segundos)	186 (± 32)	95 (± 81)	-
CFT (segundos)	187 (± 100)	207 (± 170)	-
MCF (mm)	49 (± 9)	47 (± 9)	12 (± 5)

Legenda: CT: tempo de coagulação; CFT: Tempo de formação do coágulo; MCF: firmeza máxima do coágulo.

Fonte: A Autora, 2018

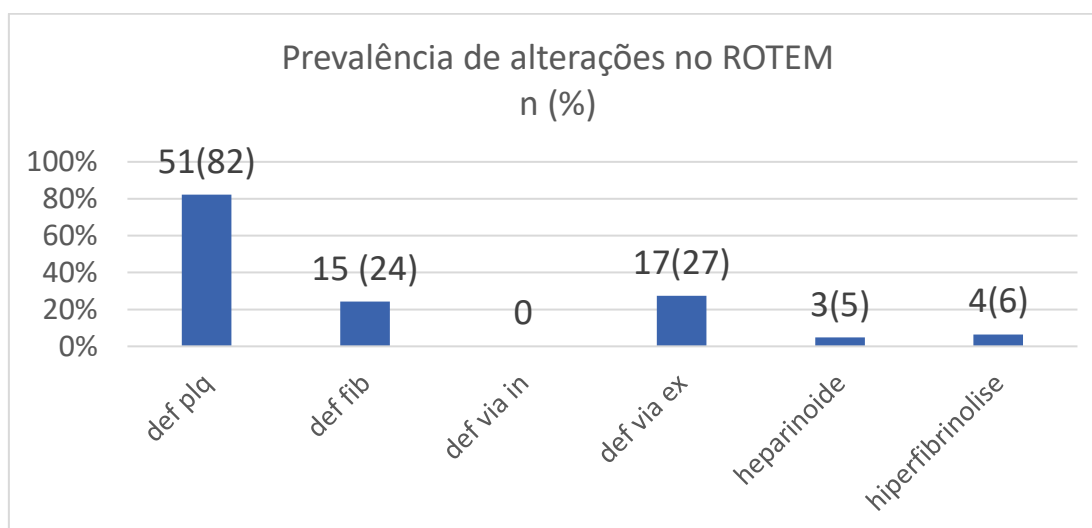
Quanto à prevalência de alterações da hemostasia encontrados no ROTEM, estes encontram-se descritos na tabela 7 e no gráfico 2. Nenhum paciente apresentou deficiência de fator de coagulação da via intrínseca; 17 pacientes (27%) deficiência de fator da via extrínseca; 51 pacientes (82%) deficiência de plaquetas; 15 (24%) deficiência de fibrinogênio; 4 pacientes (7%) hiperfibrinólise e 3 pacientes (5%) apresentava heparinóides. Algumas alterações estavam superpostas no mesmo paciente, estando a tromboelastometria alterada em 56 pacientes (90%).

Tabela 7 – Alterações no ROTEM no estudo

Alterações da hemostasia no ROTEM		N (%)
		N total = 62
Deficiência de fator da via intrínseca		0 (0)
Deficiência de fator da via extrínseca		17 (27)
Deficiência de plaquetas		51 (82)
Deficiência de fibrinogênio		15 (24)
Hiperfibrinólise		4 (6)
Presença de heparinóides		3 (5)

Legenda: CT: tempo de coagulação; CFT: Tempo de formação do coágulo; MCF: firmeza máxima do coágulo.
 Fonte: A Autora, 2018.

Gráfico 2 – Alterações no ROTEM no estudo



Legenda: Def pqt: deficiência de plaquetas no ROTEM, def fib: deficiência fibrinogênio no ROTEM; Def via in: deficiência via intrínseca no ROTEM; Def via ex: deficiência via extrínseca no ROTEM.

- Alguns pacientes apresentavam mais de uma alteração no ROTEM

Fonte: A Autora, 2018.

4.4 Correlação entre testes convencionais da coagulação e os parâmetros da tromboelastometria

Utilizando o coeficiente de correlação de Spearman, a correlação entre a tromboelastometria e os testes convencionais da coagulação estão descritos nas tabelas de 8-13. O INR não demonstrou correlação estatística com o CT do EXTEM (CT $r = 0,024$; $p = 0,8$) e quanto ao PTTa houve correlação positiva com CT do INTEM (CT $r = 0,582$; $p < 0,001$).

Quando analisados aqueles que apresentavam INR alterado ($\text{INR} \geq 1,27$), observou-se que 32 (71%) não tinha deficiência de fator da via extrínseca no ROTEM ($p = 0,75$), conforme demonstrado na tabela 8. Quando utilizado ponto de corte do INR em 1,5 (tabela 9), 16 (80%) apresentavam $\text{INR} > 1,5$ e ROTEM sem deficiência de fator da via extrínseca ($p = 0,75$).

Tabela 8 – Concordância entre deficiência de fator da via extrínseca no ROTEM e $\text{INR} \geq 1,27$

ROTEM	Tempo de Atividade de Protrombina	
	$\text{INR} < 1,27$ (n =17)	$\text{INR} > 1,27$ (n =45)
Fator da via intrínseca normal % (n)	76 (13)	71 (32)
Deficiencia de fator da via extrínseca % (n)	24 (4)	29 (13)

$p=0,75$

Fonte: A Autora, 2018.

Tabela 9 – Concordância entre deficiência de fator da via extrínseca no ROTEM e o $\text{INR} > 1,5$

ROTEM	Tempo de Atividade de Protrombina	
	$\text{INR} < 1,5$ (n =42)	$\text{INR} > 1,5$ (= 20)
Fator da via extrínseca normal % (n)	69 (29)	80 (16)
Deficiencia de fator da via extrínseca % (n)	21 (13)	20 (4)

$p=0,75$

Fonte: A Autora, 2018.

Na tabela 10, encontram-se descritos aqueles que apresentavam dosagem de fibrinogênio sérico normal (n=30), sendo que 7 (23%) apresentavam deficiência de fibrinogênio ROTEM.

Tabela 10 – Concordância entre fibrinogênio no ROTEM e dosagem sérica de fibrinogênio

ROTEM	Dosagem sérica de fibrinogênio mg/dL	
	≥ 220 (n=30)	< 220 (n=27)
Fibrinogênio normal % (n)	77 (23)	70 (19)
Deficiencia de fibrinogênio % (n)	23 (7)	30 (8)

$P=0,76$

Fonte: A Autora, 2018.

Quanto à correlação entre o fibrinogênio sérico e tromboelastometria, descrita na tabela 11, apresentou significância estatística o A10 do INTEM ($r = 0,344$; $p = 0,01$), CFT do INTEM ($r = -0,277$; $p = 0,04$) e MCF do INTEM ($r = 0,304$; $p = 0,02$).

Tabela 11 – Correlação entre os parâmetros do ROTEM e dosagem de fibrinogênio.

		A10 In	A10 Ex	A10 Fib	CFT In	CFT Ex	MCF In	MCF Ex	MCF Fib
Fibrinogênio	r	0,344	0,238	0,064	-0,277	-0,254	0,304	0,252	0,084
	p	0,01	0,81	0,64	0,04	0,06	0,02	0,06	0,54

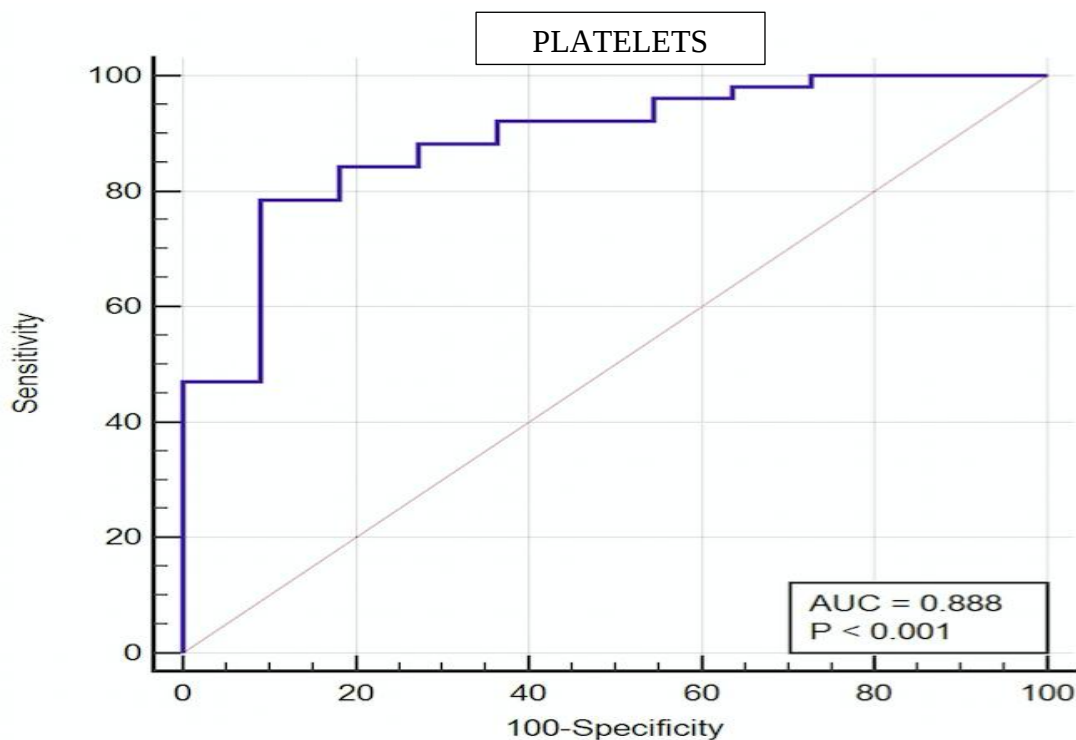
Legenda: A10: Amplitude 10 minutos após CT (Tempo de Coagulação); CFT: Tempo de formação do coágulo; MCF: firmeza máxima do coágulo; In: INTEM; Ex: EXTEM; Fib: FIBTEM.

* Em negrito estão os valores estatisticamente significantes

Fonte: A Autora, 2018.

Para determinação do melhor ponto de corte da contagem de plaquetas para detecção de deficiência de plaqueta no ROTEM, foi utilizada a análise de curva ROC. O ponto encontrado foi de 87 mil células/mm³, com sensibilidade de 91% e especificidade de 78% e área abaixo da curva de 0,88. A curva ROC está demonstrada na figura 5 e os critérios para definir deficiência de plaquetas no ROTEM foi descrito na tabela 2.

Figura 5: Curva ROC para contagem de plaquetas e déficit de plaquetas ao ROTEM

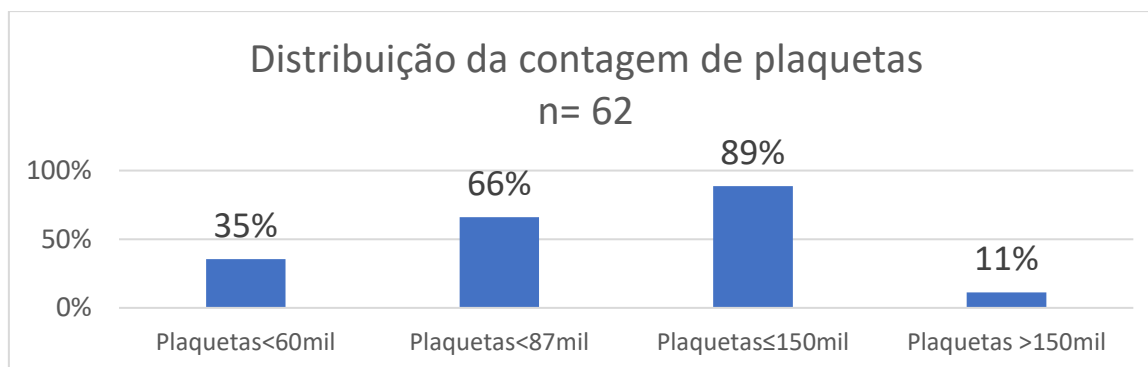


Legenda: *Receiver operating characteristic* (ROC) curve demonstrando o ponto de corte da plaqueta com melhores sensibilidade e especificidade, e respectiva área abaixo da curva, para detecção de déficit de plaquetas na formação do coágulo ao ROTEM.

Fonte: A Autora, 2018.

No gráfico 3, está demonstrado o percentual de contagem de plaquetas na amostra e no gráfico 4, o percentual de pacientes com deficiência de plaquetas no ROTEM, estratificados em i) Menor ou igual a 60mil; ii) Menor ou igual a 87mil; iii) Menor ou igual a 150 mil e iv) Maior que 150 mil.

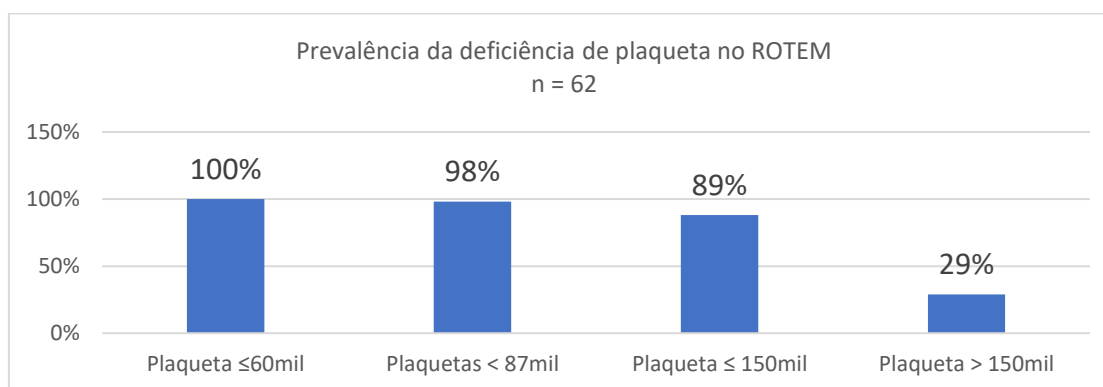
Gráfico 3 – Distribuição em percentual da plaqueta sérica no estudo



Legenda: Plaquetas<60mil: Contagem de plaquetas inferior a 60mil; Plaquetas<87mil: plaquetas entre 60 – 87 mil; Plaquetas<150mil: plaquetas entre 87 -150 mil; Plaquetas>150mil: plaquetas maiores que 150 mil

Fonte: A Autora, 2018

Gráfico 4 – Prevalência da deficiência de plaquetas no ROTEM segundo a contagem de plaquetas.



Legenda: Plaquetas<60mil: Contagem de plaquetas inferior a 60mil; Plaquetas<87mil: plaquetas entre 60 – 87 mil; Plaquetas<150mil: plaquetas entre 87 -150 mil; Plaquetas>150mil: plaquetas maiores que 150 mil

Fonte: A Autora, 2018

No que se refere à correlação entre a contagem de plaquetas e a tromboelastometria (tabela 12), houve significância estatística no A10 do INTEM ($r = 0,799$; $p < 0,001$); A10 do EXTEM ($r = 0,746$; $p < 0,001$) e A10 do FIBTEM ($r = 0,319$; $p < 0,001$), todas fortemente positivas. Houve também correlação estatística do CFT do INTEM ($r = -0,838$; $p < 0,001$), e CFT do EXTEM ($r = -0,774$; $p < 0,001$), bem como do MCF do INTEM ($r = 0,740$; $p < 0,001$) e do MCF do EXTEM ($r = 0,725$; $p < 0,001$).

Tabela 12 – Correlação entre a função da plaqueta no ROTEM e contagem de plaquetas

		A10 In	A10 Ex	A10 Fib	CFT In	CFT Ex	MCF In	MCF Ex
Plaquetas	r	0,799	0,746	0,319	-0,838	-0,774	0,740	0,725
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Legenda: A10: Amplitude 10 minutos após CT (Tempo de Coagulação); CFT: Tempo de formação do coágulo; MCF: firmeza máxima do coágulo; In: INTEM; Ex: EXTEM; Fib: FIBTEM

* Em negrito estão os valores estatisticamente significantes.

Fonte: A Autora, 2018

Nas tabelas de 13-15, encontram-se as correlações entre a contagem de plaquetas e a deficiência de plaqueta no ROTEM, estratificando a contagem de plaquetas em i) Menor ou igual a 60mil células/mm³ ; ii) Menor ou igual a 87mil células/mm³ ; iii) Menor ou igual a 150 mil células/mm³ e iv) Maior que 150 mil células/mm³, respectivamente. Nos indivíduos com plaquetas ≤ 60 mil células/mm³ (n=21), 100% tinha deficiência de plaqueta no ROTEM (p=0,01).

Tabela 13 – Correlação entre a contagem de plaquetas (ponto de corte 60 mil células/mm³) e plaqueta no ROTEM

ROTEM	Plaquetometria (n=62)	
	> 60.000 n = 41	≤ 60.000 n =21
Plaqueta normal n (%)	11 (27)	0 (0)
Deficiência de Plaqueta n (%)	30 (73)	21 (100)

p= 0,01

Fonte: A Autora, 2018

Nos indivíduos com plaquetas > 87.000 células/mm³ (n=22), 55% apresentava deficiência de plaqueta ao ROTEM (p<0,001), conforme observado na tabela 14.

Tabela 14 – Correlação entre a contagem de plaquetas (ponto de corte 87mil células/mm³) e a plaqueta no ROTEM

ROTEM	Plaquetometria	
	>87.000 (n =22)	≤ 87.000 (n =40)
Plaqueta normal n (%)	10 (45)	1 (2)
Deficiência de Plaqueta n (%)	12 (55)	39 (98)

p <0,001

Fonte: A Autora, 2018.

Está demonstrada na tabela 15, que em 29% (n = 2) dos indivíduos com plaquetas > 150 mil células/mm³ apresentavam deficiência de plaquetas ROTEM (p<0,001).

Tabela 15 – Correlação entre a contagem de plaquetas (ponto de corte 150mil células/mm³) e a plaqueta no ROTEM

ROTEM	Plaquetometria	
	>150.000 (n =7)	≤ 150.000 (n =55)
Plaqueta normal n (%)	5 (71)	6 (11)
Deficiência de Plaqueta n(%)	2 (29)	49 (89)

p<0,001

Fonte: A Autora, 2018

4.5 Correlação entre os escores Child-Pugh, MELD e tromboelastometria

Nenhum parâmetro do ROTEM demonstrou correlação estatisticamente significativa com os escores de Child-Pugh ou MELD, conforme descritos nas tabelas 16 e 17.

Tabela 16 – Correlação entre os parâmetros do INTEM e escores Child-Pugh e MELD

Escores Da cirrose		Tromboelastometria		
		CT INTEM	CFT INTEM	MCF INTEM
Child-Pugh	r	0,048	0,039	-0,044
	p valor	0,71	0,76	0,73
MELD	r	0,117	0,072	-0,091
	p valor	0,36	0,58	0,48

p = p valor

Legenda: CT: tempo de coagulação; CFT: Tempo de formação do coágulo; MCF: firmeza máxima do coágulo.

Fonte: A Autora, 2018

Tabela 17 – Correlação entre os parâmetros do EXTEM e escores Child-Pugh e MELD

Escore de gravidade		Tromboelastometria		
		CT EXTEM	CFT EXTEM	MCF EXTEM
Child-Pugh	r	-0,067	0,021	-0,153
	p valor	0,60	0,87	0,23
MELD	r	0,054	0,120	-0,196
	p valor	0,67	0,35	0,12

Legenda: CT: tempo de coagulação; CFT: Tempo de formação do coágulo; MCF: firmeza máxima do coágulo.

Fonte: A Autora, 2018.

5 DISCUSSÃO

A hemostasia da cirrose é compreendida como rebalanceada e a despeito de TCCs alterados, sob condições de estabilidade clínica, o indivíduo com cirrose se mantém sem sangramento espontâneo (2, 55-58). O objetivo desse estudo foi avaliar a correlação entre testes convencionais da coagulação e ROTEM em pacientes com cirrose avançada em acompanhamento ambulatorial, tendo em vista que até o momento existem somente dois estudos (51, 59) que avaliaram essa correlação em amostra com esse perfil. Os demais estudos incluíram em suas casuísticas, população sem cirrose e sob circunstâncias de per opertório (transplante hepático, cirurgia cardíaca, cirurgia obstétrica), de trauma ou em vigência de hemorragias ativas. Tais situações modificam o estado basal da hemostasia, uma vez que ocorrem alterações dinâmicas de consumo de fatores de coagulação e de plaquetas, hiperfibrinólise e heparinóides liberados nas situações de ruptura do endotélio. Possivelmente essas alterações interferem nos resultados dos testes, tanto TCCs quanto ROTEM e a avaliação de correlação entre os métodos deve ser individualizada para cada um desses contextos.

O estudo foi desenvolvido no Hospital São Francisco de Assis, no ambulatório de pré-operatório de transplante de fígado, entre maio de 2015 a maio de 2016 e nesse período, 62 pacientes em lista de transplante hepático do Sistema Nacional de Transplantes foram incluídos. Em relação a caracterização da amostra, ela foi composta em sua maioria por homens (58%), com média de idade de 60 ± 10 anos, perfil de idade comum nas casuísticas de estudos em coagulação. Destaca-se também que nossa população era composta de cirrose avançada, sendo 79% dos pacientes Child-Pugh B e 21 % Child-Pugh C, com mediana do Child-Pugh de 9 ± 1 e do MELD de 14 ± 3 , reflexo da captação ter ocorrido em pacientes em lista de transplante.

Quanto à etiologia da cirrose, a mais prevalente na amostra foi de hepatite C, perfazendo 48% dos pacientes. As demais etiologias foram: etanol (19%) , doença hepática gordurosa não-alcóolica (10%), hepatite B (7%) e causas menos comuns frequentes responderam por 10% das demais causas.

A hepatite C, etiologia mais prevalente da cirrose no estudo representa a principal causa de cirrose em nosso país e na maior parte do mundo e, a amostra é, sob esse aspecto, representativa das demais populações.

No que tange a prevalência de complicações da cirrose, 90% apresentava varizes de esôfago, dos quais 34% relatava episódio prévio de hemorragia digestiva alta varicosa. Ascite estava presente em 84%, encefalopatia hepática prévia ou atual em 70%, história prévia de

peritonite bacteriana espontânea em 28% e síndrome hepatorenal documentada em 10% dos doentes. A alta prevalência de complicações da cirrose, traduzida nas medianas dos escores de Child-Pugh e MELD, cumpre o objetivo do estudo de incluir pacientes com cirrose e grave disfunção hepática. Com a finalidade de obtermos pacientes com esse perfil de gravidade, e que estivessem em acompanhamento ambulatorial, a captação dos pacientes foi realizada em ambulatório de pré-transplante hepático, local onde se concentram doentes com esse perfil. Apesar da amostra ser composta por pacientes graves e com disfunção hepática avançada, todos os pacientes estavam em acompanhamento ambulatorial e sem eventos agudos que interferissem na coagulação no momento da inclusão.

Foram confrontados os resultados dos TCCs e do ROTEM, à luz do conhecimento de que os VETs são mais fidedignos na representação das alterações da coagulação da cirrose. Quando avaliados os fatores da via intrínseca, 26% apresentava deficiência observada pelo PTTa e nenhum paciente pelo ROTEM. Quanto à via extrínseca, 71% (INR >1,27) e 80% (INR >1,5) apresentavam deficiência dos fatores relacionados a esta via, contra 27% pelo ROTEM. Em relação ao fibrinogênio, 49% tinham redução do fibrinogênio sérico contra 24% pelo ROTEM. A contagem de plaquetas foi a que demonstrou melhor correlação com os resultados do ROTEM, de forma que 89% exibiam redução na contagem de plaquetas (ponto de corte de 150 mil plaquetas), semelhantemente aos 82% que apresentavam deficiência pelo ROTEM.

Não existem estudos até o momento que avaliem a relação entre TCCs e VETs na população com cirrose, no que se refere ao PTTa, em cirróticos ambulatoriais. No presente estudo, quando avaliada a correlação do PTTa com CT INTEM, fase adequada para avaliação de deficiência de fator da via intrínseca, esta foi positiva, embora fraca. Quando comparamos a prevalência de deficiência de fator da via intrínseca nos dois métodos, observamos que 26% da amostra tinha PTTa > 1,3, porém nenhum deles apresentava prolongamento do CT INTEM, de forma que embora ¼ da amostra tivesse PTTa acima do limite superior da normalidade, a função dos fatores representados nesse exame é preservada e se traduziu em CT INTEM normal.

Ao avaliarmos os resultados do INR da amostra, observamos prevalência de 72%, de INR >1,27 e 32% quando o ponto de corte foi INR >1,5. Não houve correlação estatística do INR com CT EXTEM, respectivamente parâmetro e fase adequados para detecção de deficiência de fator da via extrínseca no ROTEM. Dentre aqueles com INR > 1,27, 71% não apresentava deficiência de fator da via extrínseca ao ROTEM. Quando utilizado o ponto de corte de INR > 1,5, essa prevalência se manteve elevada, em 80%. Por outro lado, quando

avaliamos os pacientes com INR normal ($< 1,27$) observamos que cerca de $\frac{1}{4}$ deles (24%) apresenta deficiência de fator da via extrínseca ao ROTEM. Esses dados chamam a atenção para inabilidade do INR tanto em afastar, quanto em comprovar a deficiência de fatores desta via.

O estudo em que a correlação de INR e ROTEM em cirróticos ambulatoriais foi avaliada, foi o de Tripodi e cols (59), estudo este com 51 pacientes, que avaliou parâmetros dos TCCs e ROTEM semelhantes aos avaliados no nosso estudo e cuja mediana de idade e etiologia da cirrose eram, de igual forma, semelhantes aos encontrados no presente estudo, porém que encontrou correlação, embora fraca, com CFT e MCF do INTEM e o INR. Todavia, há que se destacar que a amostra de Tripodi e cols era composta por 30 % de cirróticos Child-Pugh A, ao contrário da nossa onde este era um critério de exclusão, sob objetivo de avaliar somente pacientes Child-Pugh B e C, em quem as alterações da hemostasia fossem mais prevalentes. Uma vez que a metodologia de estudo foi diferente, os estudos não são comparáveis e os achados de ausência de correlação entre INR e CT de EXTEM no presente estudo, tem racional teórico no fato de que INR alargado, não reflete o dinâmico reequilíbrio de hemostasia desses pacientes.

Embora seja frequente a prática médica de proceder a transfusão de plasma fresco congelado ou derivados sintéticos da coagulação em cirróticos com INR alterado antes de procedimentos ou cirurgias, essa conduta não tem base científica. Cabe ainda ressaltar que os valores utilizados de INR $> 1,5-1,8$ como parâmetro para guiar reposições de fatores da coagulação foram escolhidos arbitrariamente e embasados em estudos com população não-cirrótica. O maior estudo que embasou a disseminação dessa prática foi um estudo retrospectivo que analisou mais de 35 mil pacientes admitidos em sala de trauma em que o INR $> 1,3$ foi relacionado a aumento do risco de mortalidade intra-hospitalar em 6 vezes (60). Esses resultados não devem ser transponíveis para pacientes com cirrose, e é fundamental o entendimento de que a análise laboratorial convencional, com os TCCs, não avalia o reequilíbrio hemostático da cirrose.

O dado relevante é que aproximadamente $\frac{1}{4}$ daqueles com dosagem de fibrinogênio normal, apresentava deficiência de fibrinogênio ao ROTEM. Esse achado, foi também observado no estudo de Vucelic e cols (51) que incluiu 84 cirróticos ambulatoriais, 87% dos pacientes tinham dosagem de fibrinogênio normal ou elevada e dentre esses, 9% apresentavam deficiência ao ROTEM. Essa menor prevalência observada no estudo de Vucelic, possivelmente se deve ao fato de que sua amostra continha 29% de Child-Pugh A. Nesse sentido, podemos supor que quanto mais grave a disfunção hepática, maior a prevalência de

fibrinogênio disfuncionante, a despeito da dosagem de fibrinogênio sérico normal. Esses achados podem sugerir que a dosagem de fibrinogênio seja mais eficaz na detecção de alterações quantitativas do fibrinogênio, mas que tenham desempenho limitado na sua avaliação qualitativa.

A dosagem de fibrinogênio apresentou correlação, embora fraca, com A10, CFT e MCF INTEM do ROTEM. O estudo de Jeong e cols, encontrou resultados semelhantes de correlação, embora tenha estudado cirróticos no per-transplante de fígado (61). Esses dados são de grande relevância clínica e devem nortear futuros estudos em que a dosagem de fibrinogênio e sua correlação com A10, CFT e MCF INTEM seja avaliada em amostras maiores e em que incluam desfecho clínico hemorrágico.

Quando avaliamos a correlação da contagem de plaquetas e os parâmetros do ROTEM, observamos boa correlação em diversos parâmetros, tais como A10 INTEM, A10 EXTEM, A10 FIBTEM, MCF INTEM, MCF EXTEM, CFT INTEM e CFT EXTEM. Nesse sentido, foi realizada análise da curva ROC com objetivo de determinar o melhor ponto de corte da contagem de plaquetas para detecção de deficiência de plaquetas ao ROTEM e o ponto de corte encontrado foi de 87.000 células/mm³.

Ao avaliarmos a prevalência de plaquetopenia e deficiência de plaquetas no ROTEM, optamos por estratificar a contagem de plaquetas. O primeiro ponto de corte foi de 60 mil células/mm³, escolhido afim de reproduzir o ponto estabelecido no estudo que demonstrou, através do potencial de geração de trombina, que cirróticos são capazes de gerar trombina normalmente desde que as plaquetas sejam superiores a esse valor (18). Assim, observamos que 73% dos pacientes com plaqueta superior a 60 mil células/mm³, tinha deficiência de plaqueta ao ROTEM. O segundo ponto de corte foi de 87 mil células/mm³, escolhido por ser o valor encontrado neste estudo com melhor ponto para detecção de deficiência de plaquetas no ROTEM. Foi observado deficiência de plaqueta no ROTEM em 55% daqueles com contagem de plaquetas superior a 87 mil células/mm³. Mesmo naqueles com valor de plaquetas superior a 150 mil células/mm³, foi detectada deficiência de plaquetas no ROTEM em 29% dos pacientes. Ou seja, embora devamos levar em consideração o tamanho amostral pequeno, esses dados devem ser levados em consideração na prática clínica e levar a avaliações posteriores acerca da capacidade do ROTEM de identificar deficiência qualitativa nas plaquetas, não demonstrada na contagem das células. Estudos com maior número amostral, em que se avalie desfecho hemorrágico, em cirróticos com esses pontos de corte de plaquetas devem ser conduzidos prospectivamente. Além disso, esses dados devem ser considerados em

circunstâncias em que se faça necessária reposição de hemocomponentes e o ROTEM não seja um método disponível.

Embora não tenha sido objetivo desse estudo, foi analisada o coeficiente de correlação entre ROTEM e os escores de Child-Pugh e MELD e observou-se que não houve correlação com nenhum dos parâmetros. Um único estudo que faz análise dessas variáveis demonstrou correlação, embora fraca, do MCF INTEM com Child-Pugh e MELD. O autor, então sugere que o MCF seja um preditor de sobrevida na cirrose, uma vez que ele se associa a tais escores prognósticos (59). A ausência de correlação no nosso estudo entre os parâmetros do ROTEM e Child-Pugh e MELD, pode se dever ao fato de não possuímos pacientes Child-Pugh A na nossa amostra, de maneira que não havendo pacientes com função hepática preservada, a casuística é inadequada para avaliar a correlação entre a função hepática e o ROTEM.

Finalmente, destacamos que uma das principais vantagens do presente estudo está no fato de que poucos estudos avaliaram a correlação entre os TCCs e o ROTEM em cirróticos avançados em regime ambulatorial. Além disso, o estudo reforça o entendimento prévio de que os TCCs, tais como INR, PTTa e fibrinogênio não apresentam boa correlação com os parâmetros do ROTEM, exame com maior acurácia na avaliação da coagulação a cirrose. Entretanto, deve-se ressaltar que a plaqueta, dentre os TCCs, foi a única que apresentou boa correlação com ROTEM. Esses achados devem ser confirmados em estudos longitudinais, com maior casuística, em que sejam incluídos desfechos clínicos e possamos determinar a importância desses achados na assistência ao cirrótico avançado em acompanhamento ambulatorial.

CONCLUSÃO

Dos testes convencionais da coagulação, INR, PTTa e fibrinogênio não apresentam boa correlação com o ROTEM e, dessa forma, não devem ser utilizados para guiar conduta em pacientes cirróticos. Por outro lado, a contagem de plaquetas apresenta boa correlação em pacientes com cirrose avançada em avaliação ambulatorial, devendo ser valorizado seu valor principalmente naqueles com plaquetas abaixo de 88 mil conforme demonstrado neste estudo.

REFERÊNCIAS

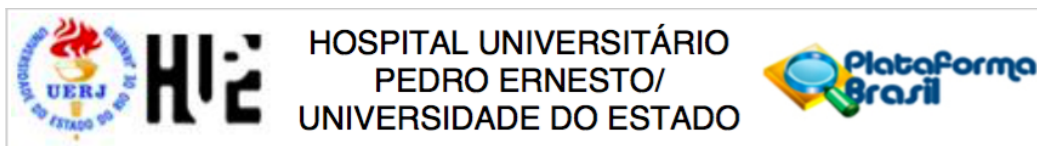
1. Tripodi A. Hemostasis in Acute and Chronic Liver Disease. *Semin Liver Dis.* 2017;37(1):28-32.
2. Tripodi A. Hemostasis abnormalities in cirrhosis. *Curr Opin Hematol.* 2015;22(5):406-12.
3. McMichael M. New models of hemostasis. *Top Companion Anim Med.* 2012;27(2):40-5.
4. Smith SA. The cell-based model of coagulation. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio).* 2009;19(1):3-10.
5. Hoffman M. Remodeling the blood coagulation cascade. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis.* 2003(16):17-20.
6. Hoffman M. A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa blood Reviews. 2003:51-5.
7. Maureane Hoffman DMMI. A Cell-based Model of Hemostasis. *Thromb Haemost.* 2001(85):958-65.
8. Hoffman M, Monroe DM. Coagulation 2006: a modern view of hemostasis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007;21(1):1-11.
9. Tripodi A MP, Chantarangkul V. The international normalized ratio to prioritize patients for livertransplantation- problems and possible solutions. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2007;6:243-8.
10. 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(6):2105-11.
11. Mannucci PM, Franchi Franca, Dioguardi N. Correction of abnormal coagulation in chronic liver disease by combined use of fresh-frozen plasma and prothrombin complex concentrates. *The Lancet.* 1976.
12. Laffi G CF, Ruggiero M et al. Altered Platelet Function in Cirrhosis of the Liver- Impairment of Inositol Lipid and Arachidonic Acid Metabolism in Response to Agonists. *Hepatology.* 1998;8:1620-6.
13. Giacomo Laffi FC, Marco Ruggiero, Sandra Fedit, Vincenzo Chiarugi, Paolo Gentilini. Molecular mechanism underlying impaired plate. *FEBS Lett.* 1987;220:217-9.
14. Laffi G SC, Ermino, Giovanni Ciabattini, Roberto Caporale, Fabio Marra , Lorenzo Melani, Alberto Grossi, Vinicio Carloni and Paolo Gentilini. Defective aggregation in cirrhosis is indepent. *J Hepatology.* 1996;24:436-43.
15. Tripodi A, Primignani M, Mannucci PM, Caldwell SH. Changing Concepts of Cirrhotic Coagulopathy. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(2):274-81.
16. Valla DC, Rautou PE. The coagulation system in patients with end-stage liver disease. *Liver Int.* 2015;35 Suppl 1:139-44.
17. 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(1):53-61.
18. 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(2):440-5.
19. Under the auspices of the Italian Association for the Study of Liver D, the Italian Society of Internal M. Hemostatic balance in patients with liver cirrhosis: Report of a consensus conference. *Dig Liver Dis.* 2016;48(5):455-67.

20. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Lemma L, Jovani M, Rebulla P, et al. Global hemostasis tests in patients with cirrhosis before and after prophylactic platelet transfusion. *Liver Int.* 2013;33(3):362-7.
21. 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(3):553-8.
22. Lisman T, Leebeek FWG, Mosnier LO, Bouma BN, Meijers JCM, Janssen HLA, et al. Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor Deficiency in Cirrhosis Is Not Associated With Increased Plasma Fibrinolysis. *Gastroenterology.* 2001;121(1):131-9.
23. Tripodi A MP. The Coagulopathy of Chronic Liver Disease. *New England Journal of Medicine.* 2011;365:147-56.
24. Mallett SV. Clinical Utility of Viscoelastic Tests of Coagulation (TEG/ROTEM) in Patients with Liver Disease and during Liver Transplantation. *Semin Thromb Hemost.* 2015;41(5):527-37.
25. Raparelli V, Basili S, Carnevale R, Napoleone L, Del Ben M, Nocella C, et al. Low-grade endotoxemia and platelet activation in cirrhosis. *Hepatology.* 2017;65(2):571-81.
26. Carnevale R, Raparelli V, Nocella C, Bartimoccia S, Novo M, Severino A, et al. Gut-derived endotoxin stimulates factor VIII secretion from endothelial cells. Implications for hypercoagulability in cirrhosis. *J Hepatol.* 2017;67(5):950-6.
27. Practice Guidelines for Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiology.* 2006;105:198-208.
28. Liumbruno GM, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G, Italian Society of Transfusion M, et al. Recommendations for the transfusion management of patients in the perioperative period. III. The post-operative period. *Blood Transfus.* 2011;9(3):320-35.
29. Executive Committee of the German Medical Association on the Recommendation of the Scientific Advisory B. Cross-Sectional Guidelines for Therapy with Blood Components and Plasma Derivatives: Chapter 5 Human Albumin - Revised. *Transfus Med Hemother.* 2016;43(3):223-32.
30. Arjal R, Trotter JF. International normalized ratio of prothrombin time in the model for end-stage liver disease score: an unreliable measure. *Clin Liver Dis.* 2009;13(1):67-71.
31. Tripodi A, Chantarangkul V, Mannucci PM. Acquired coagulation disorders: revisited using global coagulation/anticoagulation testing. *Br J Haematol.* 2009;147(1):77-82.
32. Grabau CM, Crago SF, Hoff LK, Simon JA, Melton CA, Ott BJ, et al. Performance standards for therapeutic abdominal paracentesis. *Hepatology.* 2004;40(2):484-8.
33. Tripodi A. Thrombin Generation Assay and Its Application in the Clinical Laboratory. *Clin Chem.* 2016;62(5):699-707.
34. Bruzzi JF, O'Connell MJ, Thakore H, O'Keane C, Crowe J, Murray JG. Transjugular liver biopsy: assessment of safety and efficacy of the Quick-Core biopsy needle. *Abdom Imaging.* 2002;27(6):711-5.
35. Porte RJ, Lisman T, Tripodi A, Caldwell SH, Trotter JF, Coagulation in Liver Disease Study G. The International Normalized Ratio (INR) in the MELD score: problems and solutions. *Am J Transplant.* 2010;10(6):1349-53.
36. Walsh TS, Stanworth SJ, Prescott RJ, Lee RJ, Watson DM, Wyncoll D, et al. Prevalence, management, and outcomes of critically ill patients with prothrombin time prolongation in United Kingdom intensive care units. *Crit Care Med.* 2010;38(10):1939-46.
37. Haas T, Fries D, Tanaka KA, Asmis L, Curry NS, Schochl H. Usefulness of standard plasma coagulation tests in the management of perioperative coagulopathic bleeding: is there any evidence? *Br J Anaesth.* 2015;114(2):217-24.

38. A. Robert OC. Prothrombin Time in Liver Failure: Time, Ratio, Activity Percentage, or International Normalized Ratio? *Hepatology*. 1996;94:255-61.
39. Tripodi A, Chantarangkul V, Primignani M, Fabris F, Dell'Era A, Sei C, 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(2):520-7.
40. Chitlur M, Sorensen B, Rivard GE, Young G, Ingerslev J, Othman M, et al. Standardization of thromboelastography: a report from the TEG-ROTEM working group. *Haemophilia*. 2011;17(3):532-7.
41. Da Luz LT, Nascimento B, Shankarakutty AK, Rizoli S, Adhikari NK. Effect of thromboelastography (TEG(R)) and rotational thromboelastometry (ROTEM(R)) on diagnosis of coagulopathy, transfusion guidance and mortality in trauma: descriptive systematic review. *Crit Care*. 2014;18(5):518.
42. Karon BS. Why is everyone so excited about thromboelastography (TEG)? *Clin Chim Acta*. 2014;436:143-8.
43. Kang Y. Transfusion based on clinical coagulation monitoring does reduce hemorrhage during liver transplantation. *Liver Transpl Surg*. 1997;3:655-9.
44. GA N. Coagulation tests predict bleeding after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1997;7:815-23.
45. Brummel-Ziedins KE, Wolberg AS. Global assays of hemostasis. *Curr Opin Hematol*. 2014;21(5):395-403.
46. Reikvam H, Steien E, Hauge B, Liseth K, Hagen KG, Storkson R, et al. Thrombelastography. *Transfus Apher Sci*. 2009;40(2):119-23.
47. Whiting D, DiNardo JA. TEG and ROTEM: technology and clinical applications. *Am J Hematol*. 2014;89(2):228-32.
48. Sunmedecare. Manual ROTEM.
49. Coakley M, Reddy K, Mackie I, Mallett S. Transfusion triggers in orthotopic liver transplantation: a comparison of the thromboelastometry analyzer, the thromboelastogram, and conventional coagulation tests. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2006;20(4):548-53.
50. Stravitz RT. Potential Applications of Thromboelastography in Patients with Acute and Chronic Liver Disease. *Gastroenterology & Hepatology*. 2012;8(8):513-20.
51. Vucelic D, Jesic R, Jovicic S, Zivotic M, Grubor N, Trajkovic G, et al. Comparison of standard fibrinogen measurement methods with fibrin clot firmness assessed by thromboelastometry in patients with cirrhosis. *Thromb Res*. 2015;135(6):1124-30.
52. De Pietri L, Bianchini M, Montalti R, De Maria N, Di Maira T, Begliomini B, et al. Thrombelastography-guided blood product use before invasive procedures in cirrhosis with severe coagulopathy: A randomized, controlled trial. *Hepatology*. 2016;63(2):566-73.
53. White H, Sosnowski K, Bird R, Jones M, Solano C. The utility of thromboelastography in monitoring low molecular weight heparin therapy in the coronary care unit. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2012;23(4):304-10.
54. Angeli P, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol*. 2015;62(4):968-74.
55. Tripodi A. Liver Disease and Hemostatic (Dys)function. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41(5):462-7.
56. Tripodi A, Primignani M, Mannucci PM. Abnormalities of hemostasis and bleeding in chronic liver disease: the paradigm is challenged. *Intern Emerg Med*. 2010;5(1):7-12.
57. 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(4):1039-46.

58. Tapper EB, Robson SC, Malik R. Coagulopathy in cirrhosis - the role of the platelet in hemostasis. *J Hepatol.* 2013;59(4):889-90.
59. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Viscardi Y, Dell'Era A, Fabris FM, et al. The coagulopathy of cirrhosis assessed by thromboelastometry and its correlation with conventional coagulation parameters. *Thromb Res.* 2009;124(1):132-6.
60. Hess JR, Lindell AL, Stansbury LG, Dutton RP, Scalea TM. The prevalence of abnormal results of conventional coagulation tests on admission to a trauma center. *Transfusion.* 2009;49(1):34-9.
61. Jeong SM, Song JG, Seo H, Choi JH, Jang DM, Hwang GS. Quantification of Both Platelet Count and Fibrinogen Concentration Using Maximal Clot Firmness of Thromboelastometry During Liver Transplantation. *Transplant Proc.* 2015;47(6):1890-5.

ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Correlação dos testes convencionais da coagulação e da tromboelastometria na avaliação da hemostasia do paciente com cirrose hepática e após transplante hepático

Pesquisador: Fernanda Couto **Temática:** 1

Área: Ciências Médicas

Versão: 1

CAAE: 26673214.0.0000.5259

Instituição Proponente: Faculdade de Ciências Médicas

Patrocinador Principal: ASSOCIACAO LAR SAO FRANCISCO DE ASSIS NA PROVIDENCIA DE DEUS

DADOS DO PARECER Número do Parecer: 561.670

Data da Relatoria: 19/03/2014

Apresentação do Projeto:
Projeto para entrada no Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas em nível de mestrado que pretendo estudar pacientes com cirrose hepática que serão submetidos a transplante hepático

Objetivo da Pesquisa:
avaliar a correlação dos testes convencionais da coagulação e da tromboelastometria na avaliação da hemostasia do paciente com cirrose hepática e após transplante hepático.

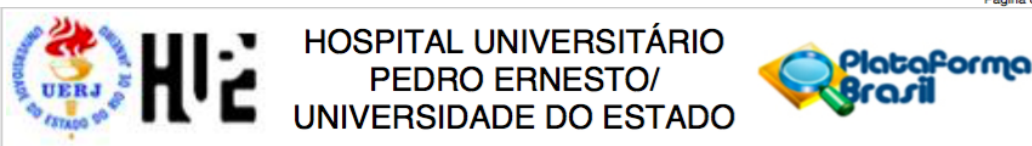
Avaliação dos Riscos e Benefícios:
São expressos no TCLE. Os riscos se limitam a coleta de 20mL de sangue e os benefícios, representados pelo aumento do conhecimento na matéria.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:
O projeto está bem estruturado e receberá patrocínio da Associação Lar São Francisco de Assis na Providência de Deus.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:
Foram apresentados TCLE, folha de rosto, declaração de vínculo do pesquisador e de ciência da Disciplina de Gastroenterologia.

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
Bairro: Vila Isabel **CEP:** 20.551-030
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2868-8253 **Fax:** (21)2264-0853 **E-mail:** cep-hupe@uerj.br

Página 01 de 02



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O TCLE está feito e explica de forma simples as responsabilidades e direitos do paciente.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e termo de consentimento livre e esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas. 2. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes. 3. O Comitê de Ética solicita a V. Sa., que ao término da pesquisa encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto.

RIO DE JANEIRO, 19 de Março de 2014

Assinador por:

MARIO FRITSCH TOROS NEVES (Coordenador)

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
Bairro: Vila Isabel **CEP:** 20.551-030
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2868-8253 **Fax:** (21)2264-0853 **E-mail:** cep-hupe@uerj.br

ANEXO B – Comprovação de submissão do artigo científico

Submissions Being Processed for Author Fernanda Couto Ferreira, MD				
Page: 1 of 1 (1 total submissions)			Display 10 results per page.	
Action	Manuscript Number	Title	Initial Date Submitted	Current Status
Action Links		Correlation between thromboelastometry and conventional coagulation tests in an outpatient cohort of cirrhosis patients Author Names: Fernanda C Ferreira 1,2, José F. Jr 2, Carlos Terra 1, Renata M Perez 1 Institution Names: 1 University of the State of Rio de Janeiro, Gastroenterology Department, Rio de Janeiro, Brazil 2 Transplantation Center of Rio de Janeiro, Liver Transplantation Department, Rio de Janeiro, Brazil. Corresponding Author: Fernanda C Ferreira; MD Hospital Pedro Ernesto Gastroenterology Department Boulevard 28 de Setembro, 77 CEP: 20551-030 - RJ - Brazil E-mail: fcoutof@yahoo.com.br Fax: +55 21 2868-8222 Author Contributions: Fernanda C Ferreira (FCF): performance thromboelastometry, data collection, interpretation of data and manuscript drafting; José F. Jr (JFR): critical revision of thromboelastometry records; Renata M Perez (RMP) and Carlos Terra (CT): statistics analysis, study concept and design, study supervision, critical revision of the manuscript.	28 Jul 2018	Submitted
Page: 1 of 1 (1 total submissions)			Display 10 results per page.	

[<< Author Main Menu](#)

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Faculdade de Ciências Médicas-UERJ

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas - PGCM

Av. Prof. Manoel de Abreu 444 , 2º andar

Vila Isabel, Rio de Janeiro, RJ 20550-170

Faculdade de Ciências Médicas-UERJ

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas - PGCM

Av. Prof. Manoel de Abreu 444 , 2º andar

Vila Isabel, Rio de Janeiro, RJ 20550-170

Tel: (55-21) 2587-6105 FAX: (55-21) 2587-8744

e-mail: pgfcm@lampada.uerj.br

Título: Correlação dos testes convencionais da coagulação e da tromboelastometria na avaliação da hemostasia do paciente ambulatorial com cirrose hepática

Justificativa do projeto

Como já informou o seu médico, você é portador de cirrose hepática. Esta doença pode causar complicações secundárias à falência hepática, incluindo o desenvolvimento de alterações na coagulação dos pacientes, ocasionando maior tendência a sangramento ou tromboes. Tais eventos podem comprometer a qualidade de vida dos pacientes portadores de cirrose.

Pouco conhecimento sobre a coagulação dos pacientes com cirrose está disponível e este projeto tem por finalidade auxiliar o entendimento desses distúrbios do paciente com cirrose.

Objetivo do projeto

O principal objetivo deste projeto é correlacionar os testes convencionais da coagulação com a tromboelastometria no paciente com cirrose e em pós-operatório imediato de transplante hepático.

Procedimento

O projeto prevê a realização de coleta de sangue (aproximadamente 20ml) para análise no dia da inclusão no estudo, além de exames de função hepática. É importante você saber que esses exames já fazem parte da avaliação da sua doença, independente deste projeto, e serão solicitados pelo seu médico durante seu acompanhamento.

Riscos do Procedimento

Na coleta do exame de sangue poderá ocorrer como complicação hematoma local, mas que em geral é leve e desaparece em poucos dias.

Benefício do Procedimento

Caso o estudo confirme a superioridade da tromboelastometria em relação aos métodos convencionais da coagulação, futuramente tal exame poderá ser utilizado para melhorar o manejo de sua doença e dos pacientes cirróticos.

Portanto, pedimos sua colaboração neste estudo para que possamos avançar no conhecimento da cirrose hepática. Os resultados desta pesquisa poderão ser publicados, entretanto o estudo garante ao senhor (a) que, caso aceite participar, os seus dados permanecerão em sigilo.

Você é livre para decidir se aceita participar neste estudo, tem todo o direito de fazer qualquer pergunta sobre a sua doença e solicitar esclarecimentos sobre suas dúvidas antes de decidir se aceita ou não. Além disso, você deve saber que sua aceitação não implica qualquer obrigação da sua parte e que pode retirar-se do estudo a qualquer momento, sem que haja qualquer desvantagem para você ou no seu tratamento ou no seu relacionamento com seu médico e pessoal hospitalar.

Coordenadora do estudo: Dra. Fernanda Couto Tel. (21) 99185-8101

Assinatura Coordenador

Serviço de Gastroenterologia do Hospital Pedro Ernesto – Tel. (21) 25876358

Serviço de Transplante Hepático do Hospital São Francisco de Assis – Tel (21) 8744-0419

Eu.....(nome completo)

Li a ficha de informações sobre o estudo que me foi entregue.

Pude fazer perguntas sobre o estudo.

Recebi suficientes informações sobre o estudo.

Fui informado adequadamente pela Dra. Fernanda Couto, investigadora principal deste estudo, ou por um de seus colaboradores.

Entendo que minha participação é voluntária.

Entendo que posso deixar o estudo a qualquer momento, sem ter que dar explicações e sem impacto no meu tratamento.

Presto livremente minha concordância em participar do estudo.

Data:

Nome do participante (por extenso): _____

Assinatura do participante: _____

Orientador _____

APÊNDICE B – Ficha de identificação e dados clínicos**PROJETO DE PESQUISA EM TROMBOELASTOMETRIA**

Nome do paciente: _____ Prontuário: _____

Nascimento: _____ Sexo ☐ F ☐ M Telefone: _____**Etiologia da cirrose:**☐ Vírus C ☐ Vírus B ☐ NASH ☐ CBP ☐ CEP ☐ Auto-imune ☐ Álcool

Outras (especificar): _____

Complicações prévias da cirrose:☐ EH ☐ HDA varicosa ☐ SHR ☐ Ascite ☐ hidrotórax ☐ H.portal ☐ CHC ☐ variz
esôfago-gástrica**EXAME FÍSICO**☐ Presença de EH e grau _____ ☐ Presença de ascite e grau _____

Drogas em uso regular:

LABORATÓRIO	VALOR/DATA
Plaquetas (células/mm ³)	
Creatinina (mg/dL)	
Bilirrubina total (mg/dL)	
Albumina (g/L)	
INR	
PTT relação	
Dosagem de fibrinogênio (mg/dL)	

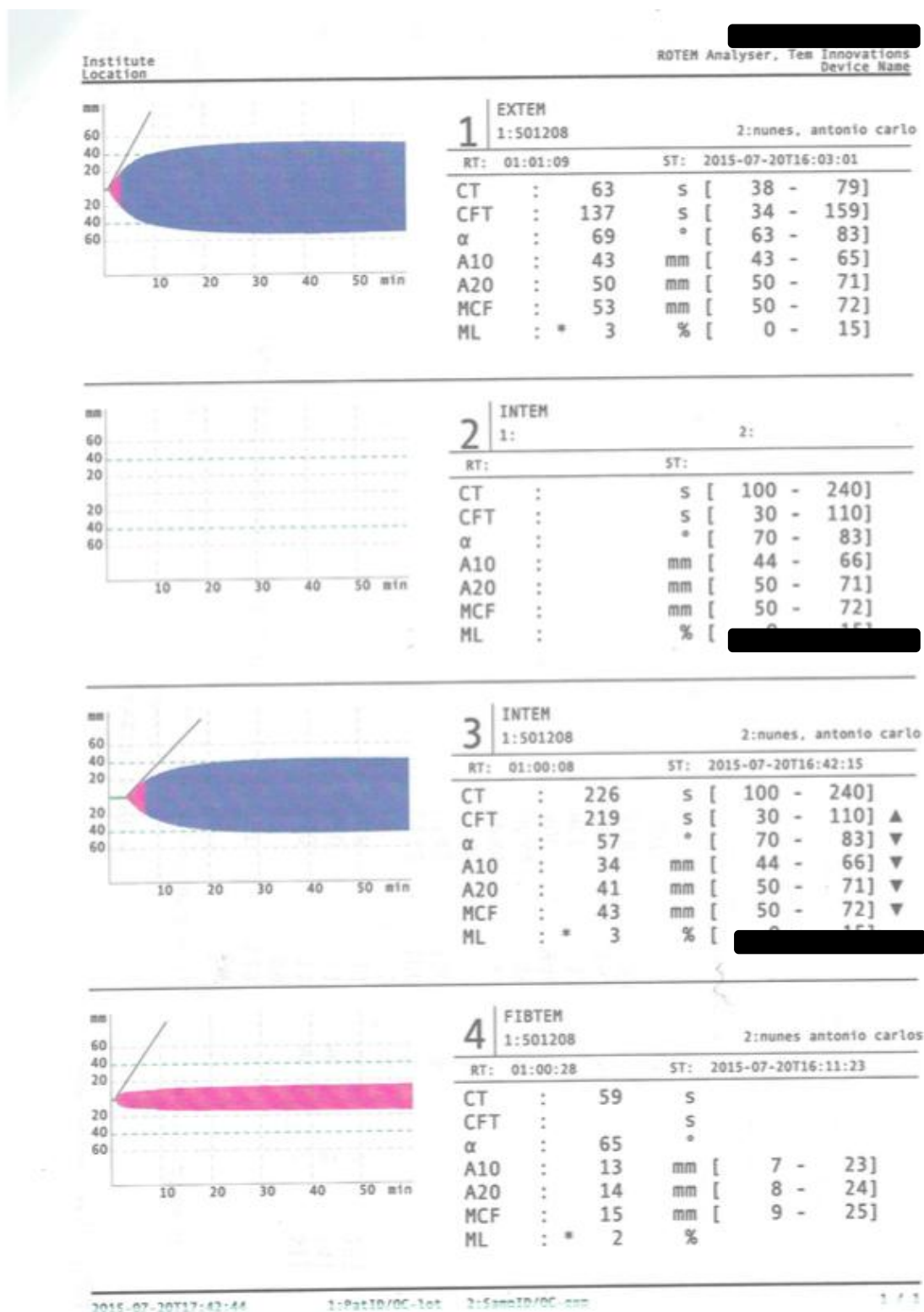
Presença de AKI (critérios ICA-AKI). Se sim, qual grau: _____

Critérios para AKI	- Aumento da Creatinina $\geq 0,3$ mg/dL em relação ao seu valor basal*, ocorrida dentro de 48 horas; ou - Aumento da Creatinina $\geq 50\%$ do seu valor basal, ocorrida nos últimos sete dias
Grau da AKI	- AKI 1: Aumento da Creatinina $\geq 0,3$ mg/dL; ou aumento $\geq 1,5$ a 2,0 vezes o seu valor basal. - AKI 2: Aumento da Creatinina $> 2,0$ a 3,0 vezes o seu valor basal. - AKI 3: Aumento da Creatinina $> 3,0$ vezes o seu valor basal; ou aumento $\geq 4,0$ mg/dL; ou indicação de HD.

Legenda: AKI: Injúria renal aguda. *basal: dentro dos últimos 3 meses

Fonte: *International Club of Ascites*

APÊNDICE C – Registro de uma exame de tromboelastometria do estudo



APÊNDICE D – Formato final do artigo submetido

Title Correlation between thromboelastometry and conventional coagulation tests in a cohort of outpatient cirrhotic patients.

Abstract

Background: Thromboelastometry (TEM) provides a detailed evaluation of hemostasis, in the light of the cellular concept of coagulation, more accurately depicting alterations that occur *in vivo*. **Aims:** To study the correlation between the conventional coagulation tests (INR, aPTT, platelets and fibrinogen) and thromboelastometry.

Methods: Cirrhotic outpatients, Child-Pugh B and C, were evaluated through thromboelastometry and conventional coagulation tests at the same time. The parameters evaluated in thromboelastometry were: Clotting Time (CT); amplitude 10 minute after CT (A10), clot formation time (CFT) and clot formation time (MCF), all in phases INTEM, EXTEM and FIBTEM.

Results: Altogether 62 patients (mean age: 60 (± 10) years; 58% males), 79% (49) Child-Pugh B, with median MELD of 14 ± 3 . There was no statistical correlation between CT of EXTEM and INR. The dosage of serum fibrinogen correlated with the following parameters of thromboelastometry: A10 of INTEM ($r = 0.344$; $p = 0.01$), CFT ($r = -0.277$; $p < 0.043$) and MCF of INTEM ($r = 0.304$; $p = 0.024$). The conventional parameter platelet count best correlated with thromboelastometry: A10 of INTEM ($r = 0.799$; $p < 0.001$); A10 of EXTEM ($r = 0.746$; $p < 0.001$); CFT of INTEM ($r = -0.838$; $p < 0.001$), CFT of EXTEM ($r = -0.774$; $p < 0.001$), MCF of INTEM ($r = 0.740$; $p < 0.001$) and MCF of EXTEM ($r = 0.725$ ($p < 0.001$)). The best cut-off point of platelets to identify platelet deficiency on thromboelastometry was 87000 cells/mm³, with an area under the curve of 0.88 ($p < 0.001$).

Conclusions: CCT, such as INR, aPTT and fibrinogen did not display a good correlation with thromboelastometry, the most accurate method in the assessment of coagulation in cirrhosis. Of the CCT, platelet count presented the best correlation with various parameters of TEM.

Keywords, Thromboelastometry (TEM), International normalized ratio (INR), Cirrhosis, haemostasis, coagulation, platelets

Introduction

Hemostasis of cirrhosis is currently seen as rebalanced, since the loss of liver function entails both a deficiency in pro and anti-coagulant pathways. Thus, under conditions of clinical stability, the individual with cirrhosis remains without bleeding in spite of altered conventional coagulation tests (CCT) (1-4).

In the last two decades several studies have demonstrated that CCT are not able to assess hemostasis in cirrhotic patients (1). The test was developed to control patients using vitamin K antagonists and uses as controls blood samples from patients using coumarins. The activated partial thromboplastin time (aPTT) was developed for the diagnosis of hemophilia, and also evaluates only the pro-coagulant pathway, without assessing the anti-coagulant deficit. Nonetheless, arbitrary values are used to guide transfusion therapy before procedures and during hemorrhagic events in cirrhosis, without evidence that CCT are predictors of bleeding. The use of the INR and/or aPTT to guide the replacement of blood products became widespread after studies showed that prolonged CCT times were frequently correlated with increased mortality (5, 6). However such studies did not include cirrhotic patients. As to platelet count, *in*

vitro studies using the endogenous thrombin potential demonstrated that patients with cirrhosis and platelets up to approximately 60 000 cells/mm³ generate thrombin normally (7).

With the development of the viscoelastic tests (VETs) that provide a graphical display of all kinetics from the formation to the degradation of the clot (8-13), several studies that demonstrated poor correlation between the methods (14) revealed that the CCT do not evaluate the compensatory rebalancing effects of the hemostasis of cirrhosis (1).

Few studies have correlated the VETs and CCT in outpatients with cirrhosis and thus the objective of this study was to evaluate the correlation between these tests in Child-Pugh B and C advanced cirrhotic outpatients.

Patients and Methods

Patients. Altogether, 62 patients with cirrhosis, between 18 and 80 years, accompanied consecutively at the Transplants Center in Rio de Janeiro (Brazil), in waiting for liver transplantation, were included in the study.

Diagnosis of cirrhosis was obtained by clinical, laboratory, imaging or liver biopsy tests.

Inclusion criteria were age between 18 and 80 years; cirrhosis of any etiology, Child-Pugh B or C in waiting for liver transplantation.

Exclusion criteria were hepatocellular carcinoma or other malignancies; known coagulation disorder; current use or in the last 7 days of anticoagulant or antiplatelet agent; acute renal injury, according to the ICA-AKI criteria (15), or hemodialysis; acute decompensation of cirrhosis of any etiology.

Study Design.

This study was a prospective, cross-sectional study conducted between May 2015 and May 2016, including consecutive Child B or C cirrhotic patients, assessed by TEM and CCT (PT, aPTT, serum fibrinogen by the Clauss method and platelet count) simultaneously, on the day of inclusion in the study.

The study protocol was approved by the ethics committee of Pedro Ernesto Hospital (IRB number 561.670), and all participants signed an informed consent and the study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Methods

Blood samples were collected through venipuncture with double-syringe technique, in the antecubital fossa. The first 5 ml of blood were used for biochemistry tests (bilirubin, albumin and creatinine) in BD Vacutainer® SST® II Advance tubes, followed by assessment of fibrinogen, TAP and aPTT with 4.5 ml, deposited in a buffered sodium citrate BD Vacutainer® 0.109 mol/L at a ratio of 1: 9 (anticoagulant: blood), centrifuged for 20 minutes, using plasma. Finally, for platelet dosage, 3 ml were collected and the samples placed in BD Vacutainer® tube containing K₂EDTA.

The clinical and demographic characteristics were recorded on the day of inclusion and Child-Pugh calculations and MELD exams collected. Ascites was graded according to The International Ascites Club (16) and hepatic encephalopathy according to the criteria of West Haven (17).

Normality values of CCT were discriminated by the manufacturer for each test, namely: INR > 1.27, aPTT > 1.3, platelets < 150 000 cells/mm³ and fibrinogen levels > 220mg/dL. Cut-off points used in the literature were also used to define the need for transfusion of blood products before procedures, such as INR > 1.5 and platelets < 60 000 cells/mm³.

O TEM was assessed through the ROTEM® Gamma (TEM International GmbH) by the researcher, coordinator of the research, operated according to manufacturer's instructions and using devices and reagents from SumMedcare (SP, Brazil). The maximum interval

between blood collection and the implementation of the exam was 2 hours, each examination lasted 60 minutes and the temperature of the sample was set to 37°. For its assessment were used 5ml of whole blood deposited in a BD Vacutainer® tube containing buffered sodium citrate 0.109 mol/l at a ratio of 1:9 (anticoagulant: blood).

Parameters evaluated in TEM (18):

- Clotting Time (CT) is defined as the time in seconds from the beginning of TEM up to initiation of clotting and which represents the rate of initial formation of fibrin, functionally related to coagulation factors.
- A10 is defined as the amplitude (in millimeters) reached after 10 minutes of CT, represents the action of platelets and fibrinogen.
- Clot formation time (CFT), defined as the time in seconds from initiation of clotting until a clot firmness of 20 mm, and represents the action of platelets.
- Maximum clot firmness (MCF) is defined as the maximum amplitude in millimeters of the tracing obtained after triggering hemostasis, and is related to the function of platelet and fibrinogen.

INTEM, EXTEM and FIBTEM were performed in all patients, each of them respectively "triggered by cephalin (ellagic acid), tissue factor or cephalin in combination with cytochalasin D".

The following parameters were chosen in this study as values for the detection of alteration in TEM:

- i) Deficiency of an extrinsic pathway factor: CT EXTEM > 158";
- ii) Deficiency of an intrinsic pathway factor: CT INTEM > 240";
- iii) Deficiency of platelets: CFT INTEM or EXTEM, respectively >110' and 159' or A10 INTEM or EXTEM, respectively < 44 mm and 43 mm or MCF INTEM O or R EXTEM, both <50 mm;
- iv) Deficiency of fibrinogen: A10 INTEM, EXTEM or FIBTEM, respectively < 44, 43 and 7'' or MCF INTEM, EXTEM or FIBTEM, respectively < 50, 50 and 9mm;

Statistical Analysis

The analyses were performed using SPSS for Windows, version 20 (Chicago, IL). Continuous variables were expressed as mean $\pm$ standard deviation or as medians (interquartile range). Qualitative variables were reported as absolute (n) and relative (%). The Student t test or Mann-Whitney test were used for the analysis of continuous variables and categorical variables were analyzed using the Chi-square test or Fisher's exact test. The ROC curve analysis was used to determine the cut-off point with better sensitivity and specificity of the platelet count and platelet deficit in the TEM. The level of significance was established at $p \leq 0.05$.

Results

The descriptive analysis of the sample is displayed in Table 1. A total of 66 cirrhotic patients were eligible for the study, from May 2015 to May 2016. Of these, 4 were excluded: 1 for refusal to participate and 3 because they had regressed to Child-Pugh stage A. Accordingly, 62 patients were included, with an average age of 60 (± 10) years; 58% (36) were men, 79% (49) Child-Pugh B and with median MELD of 14 ± 3 . Given the composition of the population with advanced cirrhosis, a high prevalence of complications of cirrhosis was found, 90% with clinically significant portal hypertension and 34% (21) previous variceal bleeding; 84% (52) ascites and 70% (43) hepatic encephalopathy.

In table 2, we can observe the poor correlation of fibrinogen by the Clauss method with the parameters of TEM. A10, CFT e MCF INTEM (A10 $r = 0.344$; $p = 0.01$; CFT $r = -0.277$;

$p < 0.043$ and MCF $r = 0.304$; $p < 0.024$). The CT showed no correlation with any conventional coagulation test, including the INR.

The platelet count showed a strong correlation with various TEM parameters, such as A10, CFT and MCF of INTEM, EXTEM and FIBTEM (Table 3). ROC (*receiver operating characteristic*) analysis was performed in order to determine the best cut-off point of the platelet count, being 87,000 cells/mm³, with a sensitivity of 78%, specificity of 91% ($p < 0.001$) and area under the curve (AUC) of 0.88 (Figure 1).

When we categorize the platelet count in cut-off points, when this was $> 60\,000$ cells/mm³, we observed that 73% of the patients had deficiency of platelet in TEM. When we used 87 000 cells/mm³ (point on the ROC curve), a deficiency of platelet in the TEM was present in 55% of cases. And finally, in those with platelet count exceeding 150 000 cells/mm³, TEM was able to detect 29% deficiency of platelets.

Discussion

Arbitrary values of INR > 1.5 -1.8, widely used to guide replacements of coagulation factors in end-stage cirrhosis, were based on studies of populations without cirrhosis. The largest of these studies (19) was a retrospective study that analyzed more than 35 thousand patients admitted in trauma ward in which the INR > 1.3 was related to a 6 fold increased risk of in-hospital mortality. These results should not be transposed to cirrhosis, since in the past two decades, the change in the understanding of the hemostasis demonstrated that cirrhotic individuals are able to generate thrombin just as healthy controls (2, 7, 20).

The main advantages of VETs compared to CCT is that they represent the whole kinetics of clot formation, allowing one to identify with greater precision the specific deficit, and allowing the assessment of both the pro and anticoagulant pathway.

The objective of this study was to evaluate the correlation between CCT and the parameters of TEM, a method that more accurately reflects coagulation, in advanced cirrhosis, Child-Pugh B and C, in outpatient follow-up. Unlike the present study, prior studies that evaluated this correlation were performed in situations of trans-operative liver transplantation stress or during bleeding.

The prevalence of complications of cirrhosis was high in the sample, a consequence of the aim of including advanced cirrhosis patients. When assessing the relationship between TEM and CCT, we observed that regarding the factors of the intrinsic pathway, 26% had prolonged aPTT, while none had prolonged CT INTEM. Regarding the extrinsic pathway, 71% of the sample had INR > 1.27 , and 80% presented INR > 1.5 . When CT EXTEM was evaluated, 29% had prolonged time when the cut-off point was INR 1.27 and 20% if INR > 1.5 .

Regarding serum fibrinogen, 53% of the sample was normal, however approximately 1/4 of patients with normal serum fibrinogen levels displayed fibrinogen deficiency in TEM. These findings suggest that TEM has a better sensitivity in the detection of dysfibrinogenemia despite normal fibrinogen by the Clauss method. When the TEM parameters and the Clauss method were evaluated, a weak correlation was found between the methods, although A10, CFT and MCF INTEM presented statistical significance.

On the other hand, the platelet count showed a good correlation with various TEM parameters, such as A10, CFT and MCF of INTEM, EXTEM and FIBTEM, demonstrating that the platelet count is a useful tool in the evaluation of hemostasis of cirrhosis. However, when assessing the prevalence of thrombocytopenia and platelet deficiency, we chose to stratify the platelet count and observed that even in patients with normal platelets count ($> 150\,000$ cells/mm³), TEM was able to detect platelet deficiency in approximately 25% of them. As occurred with fibrinogen, it is possible that TEM is capable of detecting a qualitative deficit of platelets in some patients, although the sample size should be considered.

These data are relevant and should guide future studies on the correlation of fibrinogen and platelets with TEM, including clinical outcomes, such as post procedures bleeding, in order to establish whether qualitative deficits of these tests have clinical relevance in advanced cirrhosis in outpatient follow-up.

Take Home Messages

CCT do not display a good correlation with TEM, a method with better accuracy in the evaluation of cirrhotic hemostasis. TEM can detect qualitative deficit of fibrinogen and platelets, not demonstrated in CCT.

Table1:Demographic and clinical characteristics of the sample

Characteristics	N (%)
Gender	
Male	36 (58)
Age (mean±standard deviation)	60±10
Etiology of cirrhosis	
Hepatitis C	30 (48)
Alcohol	12 (19)
NAFLD	6 (10)
Hepatitis B	4 (7%)
Other	10 (16)
Severity of cirrhosis	n (%)
Child-Pugh B	49 (79)
Child-Pugh C	13 (21)
Child-Pugh (mean ± standard deviation)	9 ± 1
MELD (mean±standard deviation)	14 ± 3
Complications of cirrhosis	
Esophageal-gastric varices	56 (90)
Ascites	52 (84)
Hepatic Encephalopathy	43 (70)
Varicose UGB	21 (34)
SBP	17 (28)
HRS	6 (10)
Laboratory exams (mean ± standard deviation)	
Total bilirubin (mg/dL)	2.1±2
INR (<i>ratio</i>)	1.3±0,2
Albumin (g/dL)	3.1±0,5
Serum creatinine (mg/dL)	0.7±0,6
Platelets (10 ³ cells/mm ³)	75x10 ³ ±59 x10 ³
Sodium (mEq/L)	140±5
Fibrinogen (mg/dL)	226 (±83)
Characteristics	N (%)
Gender	
Male	36 (58)
Age (mean±standard deviation)	60±10
Etiology of cirrhosis	
Hepatitis C	30 (48)
Alcohol	12 (19)
NAFLD	6 (10)
Hepatitis B	4 (7%)
Other	10 (16)
Severity of cirrhosis	n (%)
Child-Pugh B	49 (79)
Child-Pugh C	13 (21)
Child-Pugh (mean ± standard deviation)	9 ± 1
MELD (mean±standard deviation)	14 ± 3
Complications of cirrhosis	
Esophageal-gastric varices	56 (90)
Ascites	52 (84)
Hepatic Encephalopathy	43 (70)
Varicose UGB	21 (34)
SBP	17 (28)
HRS	6 (10)
Laboratory exams (mean ± standard deviation)	

Total bilirubin (mg/dL)	2.1±2
INR (<i>ratio</i>)	1.3±0,2
Albumin (g/dL)	3.1±0,5
Serum creatinine (mg/dL)	0.7±0,6
Platelets (10 ³ cells/mm ³)	75x10 ³ ±59 x10 ³
Sodium (mEq/L)	140±5
Fibrinogen (mg/dL)	226 (±83)

Abbreviations: NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease; UGB: Upper Gastrointestinal Bleeding; SBP: Spontaneous Bacterial Peritonitis; HRS: Hepatorenal Syndrome; INR: International Normalized Ratio.

Table 2: Correlation between thromboelastometry parameters and fibrinogen:

		A10 In	A10 Ex	A10 Fib	CFT In	CFT Ex	MCF In	MCF Ex	MCF Fib
Fibrinogen	r	0.344	0.238	0.064	-0.277	-0.254	0.304	0.252	0.084
	p	0.01	0.81	0.64	0.04	0.06	0.02	0.06	0.54

Caption: A10: Amplitude 10 minutes after CT (Coagulation Time); CFT: Clot Formation Time; MCF: Maximum CLOT Firmness; In: INTEM; Ex: EXTEM; Fib: FIBTEM

* Statistically significant values are in bold.

Table 3: Correlation between thromboelastometry and platelet count.

		A10 In	A10 Ex	A10 Fib	CFT In	CFT Ex	MCF In	MCF Ex
Platelets	r	0.799	0.746	0.319	-0.838	-0.774	0.740	0.725
	p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Caption: A10: Amplitude 10 minutes after CT (Coagulation Time); CFT: Clot Formation Time; MCF: Maximum CLOT Firmness; In: INTEM; Ex: EXTEM; Fib: FIBTEM

* Statistically significant values are in bold.

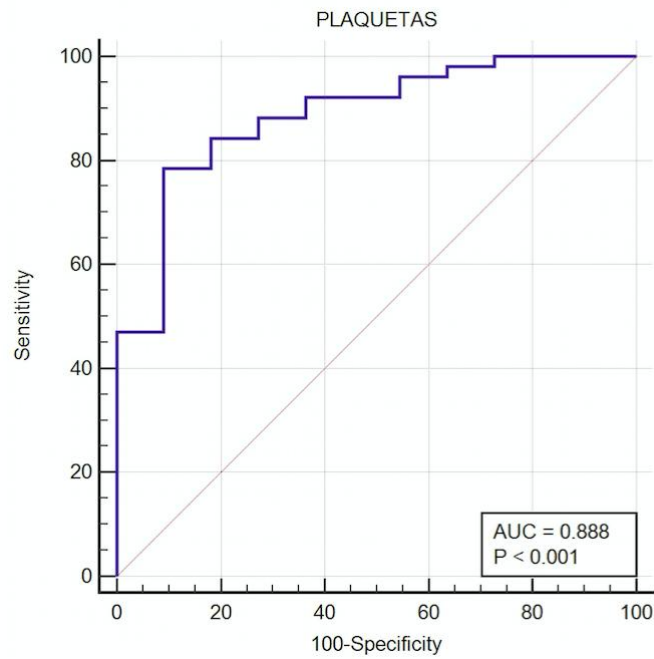


Figure 1: *Receiver operating characteristic* (ROC) curve showing the best cut-off point of the platelet count for the detection of platelets deficit in the formation of the clot on TEM, and the area under the curve.

PLAQUETAS=PLATELETS

References

1. Tripodi A. Hemostasis abnormalities in cirrhosis. *Curr Opin Hematol*. 2015;22(5):406-12.
2. 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(4):1039-46.
3. Tripodi A, Primignani M, Mannucci PM. Abnormalities of hemostasis and bleeding in chronic liver disease: the paradigm is challenged. *Intern Emerg Med*. 2010;5(1):7-12.
4. Tripodi A. Liver Disease and Hemostatic (Dys)function. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41(5):462-7.
5. Hurwich M, Zimmer D, Guerra E, Evans E, Shire T, Abernathy M, et al. A Case of Successful Thromboelastographic Guided Resuscitation after Postpartum Hemorrhage and Cardiac Arrest. *J Extra Corpor Technol*. 2016;48(4):194-7.
6. Haas T, Fries D, Tanaka KA, Asmis L, Curry NS, Schochl H. Usefulness of standard plasma coagulation tests in the management of perioperative coagulopathic bleeding: is there any evidence? *Br J Anaesth*. 2015;114(2):217-24.
7. 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(2):440-5.
8. Maureane Hoffman DMMI. A Cell-based Model of Hemostasis. *Thromb Haemost*. 2001(85):958-65.
9. Hoffman M. Remodeling the blood coagulation cascade. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2003(16):17-20.
10. Hoffman M. A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa blood Reviews. 2003:51-5.
11. Hoffman M, Monroe DM. Coagulation 2006: a modern view of hemostasis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007;21(1):1-11.
12. Smith SA. The cell-based model of coagulation. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*. 2009;19(1):3-10.
13. McMichael M. New models of hemostasis. *Top Companion Anim Med*. 2012;27(2):40-5.
14. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Viscardi Y, Dell'Era A, Fabris FM, et al. The coagulopathy of cirrhosis assessed by thromboelastometry and its correlation with conventional coagulation parameters. *Thrombosis Research*. 2009;124(1):132-6.
15. Angeli P, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut*. 2015;64(4):531-7.
16. Angeli P, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol*. 2015;62(4):968-74.
17. American Association for the Study of Liver D, European Association for the Study of the L. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol*. 2014;61(3):642-59.
18. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Viscardi Y, Dell'Era A, Fabris FM, et al. The coagulopathy of cirrhosis assessed by thromboelastometry and its correlation with conventional coagulation parameters. *Thromb Res*. 2009;124(1):132-6.

19. Hess JR, Lindell AL, Stansbury LG, Dutton RP, Scalea TM. The prevalence of abnormal results of conventional coagulation tests on admission to a trauma center. *Transfusion*. 2009;49(1):34-9.
20. Practice Guidelines for Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies
An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies
. *Anesthesiology*. 2006(105):198-208.
21. Arjal R, Trotter JF. International normalized ratio of prothrombin time in the model for end-stage liver disease score: an unreliable measure. *Clin Liver Dis*. 2009;13(1):67-71.