



**CATÓLICA**  
UNIVERSIDADE CATÓLICA PORTUGUESA | PORTO  
Instituto de Ciências da Saúde

## **TROMBOELASTOGRAFIA E CIRURGIA CARDÍACA**

Dissertação apresentada ao Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Católica Portuguesa para obtenção do grau de mestre em Análises Clínicas e Saúde Pública, especialidade em Hematologia e Imunohemoterapia

por

**MARIA BRANCA FORTUNATO ALVES**

Porto, Julho de 2013





**CATÓLICA**  
UNIVERSIDADE CATÓLICA PORTUGUESA | PORTO  
Instituto de Ciências da Saúde

## **TROMBOELASTOGRAFIA E CIRURGIA CARDÍACA**

Dissertação apresentada ao Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Católica Portuguesa para obtenção do grau de mestre em Análises Clínicas e Saúde Pública, especialidade em Hematologia e Imunohemoterapia

por

**MARIA BRANCA FORTUNATO ALVES**

Sob orientação do Professor Doutor Elísio Costa

Porto, Julho de 2013



## RESUMO

A cirurgia cardíaca está frequentemente associada a risco hemorrágico elevado per-operatório e pós-operatório, especialmente em cirurgias com circulação extracorporeal (CEC). As alterações da coagulação consequentes têm uma etiologia multifatorial. Uma melhor vigilância do estado hemostático destes doentes tem um impacto significativo, uma vez que o tratamento e suporte transfusional podem ser direcionados. No entanto sabe-se que os testes clássicos da coagulação têm limitações. A tromboelastometria é um teste que permite efetuar uma observação global da hemostase, sendo por isso, uma ferramenta útil para avaliar a hemorragia, a presença de coagulopatia e os efeitos da administração de componentes e derivados sanguíneos. Atualmente é utilizada em diversas áreas, nomeadamente na cirurgia cardíaca, vascular e hepática.

Este estudo teve como objetivo comparar a utilização do ROTEM com os testes clássicos da coagulação, na avaliação e monitorização das alterações na hemostase, em doentes submetidos a cirurgia cardíaca. Pretendeu-se verificar se a tromboelastometria permite prever o risco hemorrágico e orientar uma terapêutica mais específica.

Foram estudados 16 doentes submetidos a cirurgia cardíaca complexa (substituições de próteses valvulares, valvuloplastias e bypasses coronários) entre Outubro de 2012 e Abril de 2013. A avaliação laboratorial foi feita por testes clássicos da coagulação e, em paralelo, por tromboelastometria. A avaliação clínica foi baseada no registo da administração de componentes sanguíneos e/ou derivados durante e após a cirurgia (primeiras 24 horas).

Comparamos os resultados dos testes da hemostase, ao longo das intervenções cirúrgicas e encontramos diferenças estatisticamente significativas, tanto pelos métodos convencionais, como pelos do ROTEM.

Contudo, depois de avaliados todos os parâmetros, este trabalho parece não demonstrar que o ROTEM seja mais eficiente que os testes clássicos da coagulação para nos orientar na administração dos componentes ou derivados sanguíneos e prever o risco de hemorragia. No entanto, o número de casos estudado é reduzido, o que impossibilita concluir de forma sustentada sobre o real valor deste teste na rotina assistencial. Terão que ser feitos mais estudos, a um maior número de doentes, acompanhados de uma standardização de protocolos, pessoal treinado na execução e interpretação do teste de forma que a utilização da tromboelastometria possa vir a tornar-se num teste alternativo a implementar em casos de coagulopatias.



## ABSTRACT

Cardiac surgery is frequently associated with intraoperative and postoperative high bleeding risk, especially in surgeries that involve extracorporeal circulation. The consequent coagulation abnormalities have a multifactorial aetiology. An improved monitoring of these patients' haemostatic condition has a significant impact because it can guide treatment and transfusional support. However, it is known that the classical coagulation tests are limited. Thromboelastometry is a test that allows us to globally observe haemostasis, being a useful tool to assess the bleeding, the presence of a coagulopathy and the effects of the administration of blood components and derivatives. It is currently used in various fields, such as cardiac, vascular and liver surgery.

The present study aimed to compare the ROTEM and the classic coagulation tests relating to the evaluation and monitoring of the changes in haemostasis in patients who underwent cardiac surgery. Its goal is to verify if thromboelastometry can predict the bleeding risk and guide a more specific therapy.

16 patients who underwent complex cardiac surgery (replacements of prosthetic valves, valvuloplasties and coronary bypasses) were studied between October 2012 and April 2013. The laboratory evaluation was carried out using classical coagulation tests and thromboelastometry. The clinical evaluation was based on the registration of the blood components and/or derivatives administered both during and in the 24 hours that followed surgery.

We compared the results of the haemostasis tests throughout the surgical interventions and found statistically significant differences, both by conventional methods and by ROTEM

However, after evaluating all parameters this study doesn't seem to reveal the ROTEM to be more efficient than the classical coagulation tests to guide us in the administration of blood components and derivatives and predict the risk of bleeding, despite the fact that the number of cases studied is low, making it impossible to conclude steadily over the real value of this test in routine care. Further studies will have to be conducted, with a larger number of patients, a standardization of protocols and personnel trained to perform and interpret the test, so that thromboelastometry can become an alternative test to implement in cases of coagulopathy.



## AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Professor Doutor Elísio Costa, pela sua orientação, dedicação e partilha de conhecimentos.

Ao Professor Doutor Fernando Araújo, pelo apoio, incentivo e conhecimento partilhado na realização deste trabalho.

Às Doutoras Graça Oliveira, Luciana Ricca e Susana Fernandes pela sua colaboração.

Aos médicos anestesistas Doutores Carlos Fiuza, João Fernandes, Paulo Ramos e, em particular, à Doutora Maria José Oliveira pelo apoio dado na recolha das amostras e na obtenção de dados clínicos.

A todos os médicos, enfermeiros e assistentes operacionais do Serviço de Cirurgia Cardiorácica, pela colaboração prestada.

A todos os meus colegas do Serviço de Imunohemoterapia que, de uma forma ou de outra, me apoiaram, sobretudo à Dina Hortelão, ao Vítor Cunha, ao Pedro Bastos, à Carolina Rocha e ao Fábio Guimarães.

Ao meu marido e, de uma forma muito especial, ao meu filho, pelo apoio incondicional em todos os momentos.

A todos os que de algum modo contribuíram para a realização deste estudo,

**Muito Obrigada.**



## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ADP, Adenosina difosfato  
aPTT, Tempo de tromboplastina parcial ativada  
ATP, Adenosina trifosfato  
CE, Concentrado de eritrócitos  
CEC, Circulação extracorporal  
CFT, Tempo de formação de coágulo  
CHSJ, Centro Hospitalar S. João  
CP, Concentrado plaquetário  
CT, Tempo de coagulação  
FT, Fator tecidual  
FvW, Fator de von Willebrand  
GP, Glicoproteína  
INR, Razão internacional normalizada  
MCF, Firmeza máxima do coágulo  
ML, Lise máxima  
PFA-100, Analisador da função plaquetária  
PFC, Plasma fresco congelado  
PT, Tempo de protrombina  
ROTEM, Tromboelastometria rotacional  
SIH, Serviço de Imunohemoterapia  
STA-R, STA Rack Evolution  
TAFI, Inibidor de fibrinólise ativado por trombina  
TEG, Tromboelastografia  
TFPI, Inibidor do fator tecidual  
t-PA, Ativador do plasminogénio tecidual  
TT, Tempo de trombina



## ÍNDICE

RESUMO.....	i
ABSTRACT .....	iii
AGRADECIMENTOS .....	v
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS .....	vii
ÍNDICE DE FIGURAS .....	xi
ÍNDICE DE TABELAS .....	xii
Capítulo 1. INTRODUÇÃO.....	1
1. HEMOSTASE.....	3
1.1. Fases da hemostase.....	3
1.1.1. Resposta vascular.....	4
1.1.2. Hemostase primária.....	4
1.1.2.1. Adesão plaquetária.....	4
1.1.2.2. Secreção plaquetária.....	4
1.1.2.3. Agregação plaquetária.....	5
1.1.3. Hemostase secundária.....	5
1.1.3.1. Via extrínseca.....	5
1.1.3.2. Via intrínseca.....	5
1.1.3.3. Via comum.....	6
1.2. Mecanismos reguladores da coagulação.....	8
1.2.1. TFPI (tissue factor pathway inhibitor).....	8
1.2.2. Antitrombina.....	8
1.2.3. Proteína C e proteína S.....	8
1.3. Fibrinólise.....	8
2. AVALIAÇÃO LABORATORIAL DA HEMOSTASE.....	10
2.1. Hemograma.....	10
2.2. Tempo de sangria.....	10
2.3. Avaliação da função plaquetária.....	10
2.3.1. Teste de agregação plaquetária.....	10
2.3.2. PFA - 100 – “PLATELET FUNCTION ANALYSER”.....	11
2.4. Testes de rastreio da coagulação.....	11
2.4.1. Tempo de protrombina (PT).....	11
2.4.2. Tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT).....	11

---

2.4.3. Tempo de trombina (TT).....	12
2.5. Testes específicos para doseamento de fatores .....	12
2.5.1. Doseamento do fibrinogénio.....	12
2.6. Testes de fibrinólise .....	12
3. TROMBOELASTOGRAFIA / TROMBOELASTOMETRIA .....	13
3.1. Aplicabilidade da tromboelastografia .....	15
3.1.1. Cirurgias e transplantes hepáticos .....	15
3.1.2. Neurocirurgia.....	15
3.1.3. Obstetrícia .....	16
3.1.4. Urgências / Trauma .....	16
3.1.5. Cardiologia e cirurgia cardíaca .....	16
Capítulo 2. OBJETIVOS.....	19
Capítulo 3. MATERIAL E MÉTODOS .....	23
1. AMOSTRAS .....	25
2. METODOLOGIA.....	25
2.1. Procedimentos.....	25
2.2. Colheitas das amostras .....	25
2.3. Recolha de dados dos doentes .....	25
2.4. Estudos laboratoriais.....	25
3. ANÁLISE E ESTATÍSTICA.....	28
Capítulo 4. RESULTADOS.....	29
1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DA POPULAÇÃO .....	31
2. COMPONENTES SANGUÍNEOS ADMINISTRADOS .....	31
3. VALORES ANALÍTICOS PRÉ-OPERATÓRIOS.....	32
4. TRATAMENTO ESTATÍSTICO DOS RESULTADOS DA AVALIAÇÃO DA HEMOSTASE .....	32
4.1. Comparação dos resultados dos doentes antes da indução da anestesia com os controlos .....	32
4.2. Comparação dos resultados em diferentes fases do estudo .....	34
4.3. Comparação dos resultados dos doentes intervencionados com e sem CEC.....	37
4.4. Comparação dos resultados de um doente que apresentava hemorragia persistente .....	38
Capítulo 5: DISCUSSÃO E CONCLUSÃO .....	39
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	43

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Fases da resposta hemostática normal.....	3
Figura 2 - Esquema representativo da cascata da coagulação (visão clássica) <sup>(1)</sup> .....	6
Figura 3 - Esquema representativo da cascata da coagulação (visão atual) <sup>(1)</sup> .....	7
Figura 4 - Representação esquemática do sistema fibrinolítico <sup>(1)</sup> .....	9
Figura 5 - Cascata da coagulação e principais testes de rastreio usados na avaliação da coagulação .....	11
Figura 6 - Tromboelastografia: exemplos do traçado normal e em diferentes estados patológicos <sup>(14)</sup> .....	14
Figura 7 - Fotografia do ROTEM do SIH do CHSJ .....	26
Figura 8 - Gráfico comparativo dos valores de aPTT e Intem-CT e de PT e Extem-CT, nos tempos T0, T1 e T2 .....	36
Figura 9 - Gráfico comparativo dos valores de Fibrinogénio e de Fibtem-MCF, nos tempos T0, T1 e T2 .....	36
Figura 10 - Resultados ROTEM T0 e T3 do doente que apresentou hemorragia significativa ..	38

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela I - Nomenclatura usada no TEG e no ROTEM .....	14
Tabela II - Valores de referência do ROTEM .....	27
Tabela III - Interpretação dos resultados do ROTEM .....	27
Tabela IV - Tipo e quantidade de componentes administrados durante e após as cirurgias.....	31
Tabela V - Comparação dos resultados dos doentes antes da indução da anestesia com os controlos .....	33
Tabela VI - Comparação dos resultados em diferentes fases do estudo .....	35
Tabela VII - Comparação dos resultados dos doentes intervencionados sem CEC e com CEC .....	37

## Capítulo 1. INTRODUÇÃO



## 1. HEMOSTASE

A hemostase é um dos mecanismos de defesa básicos do organismo, ela mantém a integridade da circulação e limita a perda de sangue.

O sistema hemostático é um equilíbrio entre mecanismos pró-coagulantes e anti-coagulantes, aliado a um processo de fibrinólise<sup>(1)(2)</sup>. Tem que ser um mecanismo eficiente e rápido para parar a hemorragia, mas por outro lado, tem de evitar a formação de coágulos extensos e conseguir removê-los após a reparação da lesão.

### 1.1. Fases da hemostase

A resposta hemostática normal a uma lesão vascular depende da interação entre a parede do vaso sanguíneo, as plaquetas e os fatores da coagulação. É regulada por diferentes mecanismos e inclui várias fases:

- **Resposta vascular** (vasoconstrição)
- **Hemostase primária** (formação do trombo plaquetário)
- **Hemostase secundária** (formação do coágulo de fibrina).

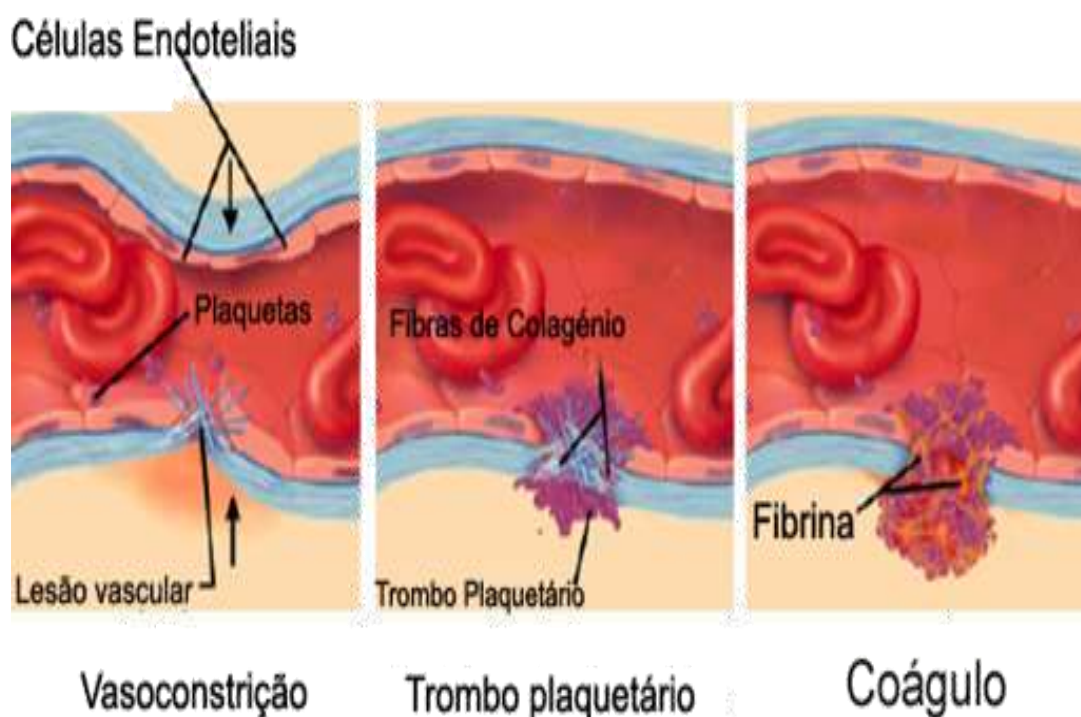


Figura 1 - Fases da resposta hemostática normal

### **1.1.1. Resposta vascular**

Quando um vaso é lesado a sua resposta imediata é a constrição. Esta resposta reflexa das arteríolas, vénulas e capilares adjacentes leva a uma redução do fluxo sanguíneo da área afetada. As aminas vasoativas e o tromboxano A<sub>2</sub>, libertados das plaquetas, assim como os fibrinopeptídeos libertados durante a formação de fibrina também têm atividade vasoconstritora<sup>(1)</sup>.

O endotélio vascular tem propriedades anti-trombóticas quando as células endoteliais estão intactas e têm propriedades pró-trombóticas quando as mesmas estão lesadas.

### **1.1.2. Hemostase primária**

É o processo de formação do trombo plaquetário nos locais de lesão vascular. Ocorre logo após a lesão e é muito importante na limitação da perda de sangue pelos pequenos vasos.

Compreende três fases importantes:

- Adesão
- Secreção
- Agregação

#### **1.1.2.1. Adesão plaquetária**

É o mecanismo de ligação, que se dá poucos segundos após a lesão vascular, e através do qual as plaquetas aderem às proteínas da matriz subendotelial através de glicoproteínas (GP) específicas. A matriz exposta é recoberta com multímeros do fator de von Willebrand (FvW). As plaquetas fazem contacto com ele por meio do complexo GPIb-IX-V da membrana. Isso desencadeia rolamento das plaquetas, no sentido do fluxo, sobre o FvW exposto com ativação dos recetores GPIIb/IIIa. As plaquetas aderem predominantemente ao colagénio do subendotélio. O colagénio liga-se inicialmente a GPIa/IIa, faz ligação cruzada com várias moléculas de integrina e, desse modo, ativa as plaquetas. Estas ativadas sofrem alteração de forma, ativação das GPIIb/IIIa e secreção dos grânulos<sup>(1)(3)(4)</sup>.

#### **1.1.2.2. Secreção plaquetária**

É uma reação de libertação iniciada pela ligação de agonistas aos recetores de superfície das plaquetas seguida pela fosforilação intracelular. O conteúdo dos grânulos é secretado.

- Lisossomas – endoglicosidases, enzima de clivagem da heparina.
- Grânulos densos – cálcio, serotonina, ADP, ATP e pirofosfato.
- Grânulos α - FvW, fator plaquetário 4, fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), seletina-P, trombospondina, β-tromboglobulina, fibronectina, vitronectina.

O conteúdo dos grânulos α desempenha papel importante na formação e estabilização dos agregados plaquetários e o ADP libertado dos grânulos densos é fundamental na manutenção da ativação plaquetária<sup>(1)(3)(4)</sup>.

### 1.1.2.3. Agregação plaquetária

O ADP e o tromboxano A<sub>2</sub> levam ao aumento da agregação plaquetária, com formação do coágulo hemostático primário, seguida da contração plaquetária e coágulo hemostático secundário.

As plaquetas agregadas libertam fatores que vão acelerar a cascata da coagulação promover a ativação dos fatores da coagulação e estabilizam o rolhão plaquetário com a formação do coágulo de fibrina<sup>(1)(3)(4)</sup>.

### 1.1.3. Hemostase secundária

A formação do coágulo de fibrina envolve complexas interações entre proteases plasmáticas e seus co-fatores, que culminam na formação da enzima trombina, que por proteólise, converte o fibrinogénio solúvel em fibrina insolúvel.

Em 1964, MacFarlane e Davie & Ratnoff<sup>(2)</sup> propuseram a hipótese da “cascata” para explicar a fisiologia da coagulação. Nesse modelo a coagulação ocorre por meio de ativação proteolítica, sequencial de zimogénios, por proteases do plasma, resultando na formação de trombina que converte a molécula de fibrinogénio em fibrina.

Esta visão clássica divide a cascata da coagulação numa **via intrínseca** ou de contacto, em que todos os fatores necessários estão presentes em circulação e a reação inicial é o contacto com superfícies carregadas negativamente e numa **via extrínseca** ou dependente do fator tecidual que é ativada na sequência de uma lesão vascular. Após a ativação do fator X, as duas vias convergem numa só **via comum** que conduz à formação de trombina<sup>(1)(4)</sup>.

#### 1.1.3.1. Via extrínseca

É ativada na sequência de uma lesão vascular. O FVII, os iões cálcio e o fator tecidual formam um complexo que permite a ativação do FVII. O complexo FVIIa/FT/iões cálcio ativa os FIX e FX. Há evidência de que esta via está sempre ativa, sendo determinante para a coagulação basal<sup>(1)(2)</sup>.

#### 1.1.3.2. Via intrínseca

A ativação do fator XII ocorre quando o sangue entra em contacto com uma superfície contendo cargas elétricas negativas, tal processo é denominado “ativação por contacto” e requer ainda a presença de outros componentes do plasma: pré-caliceína (uma serino – protease) e cininogénio de alto peso molecular (um cofator não enzimático). O fator XIIa ativa o fator XI, que por sua vez, ativa o fator IX. O fator IXa, na presença de fator VIII, ativa o fator X. Inicia-se assim a via comum<sup>(1)(2)</sup>.

### 1.1.3.3. Via comum

A cascata culmina, então na conversão de protrombina em trombina pelo fator Xa, na presença de cálcio, fator Va e de fosfolípidos pró-coagulantes. Esta conversão de protrombina ocorre muito mais rapidamente na superfície de plaquetas ativadas, apesar de poder ocorrer em várias membranas ricas em fosfolípidos. O fator XIII permite a formação de ligações covalentes entre monómeros de fibrina, conduzindo à formação de fibrina insolúvel<sup>(1)(2)</sup>.

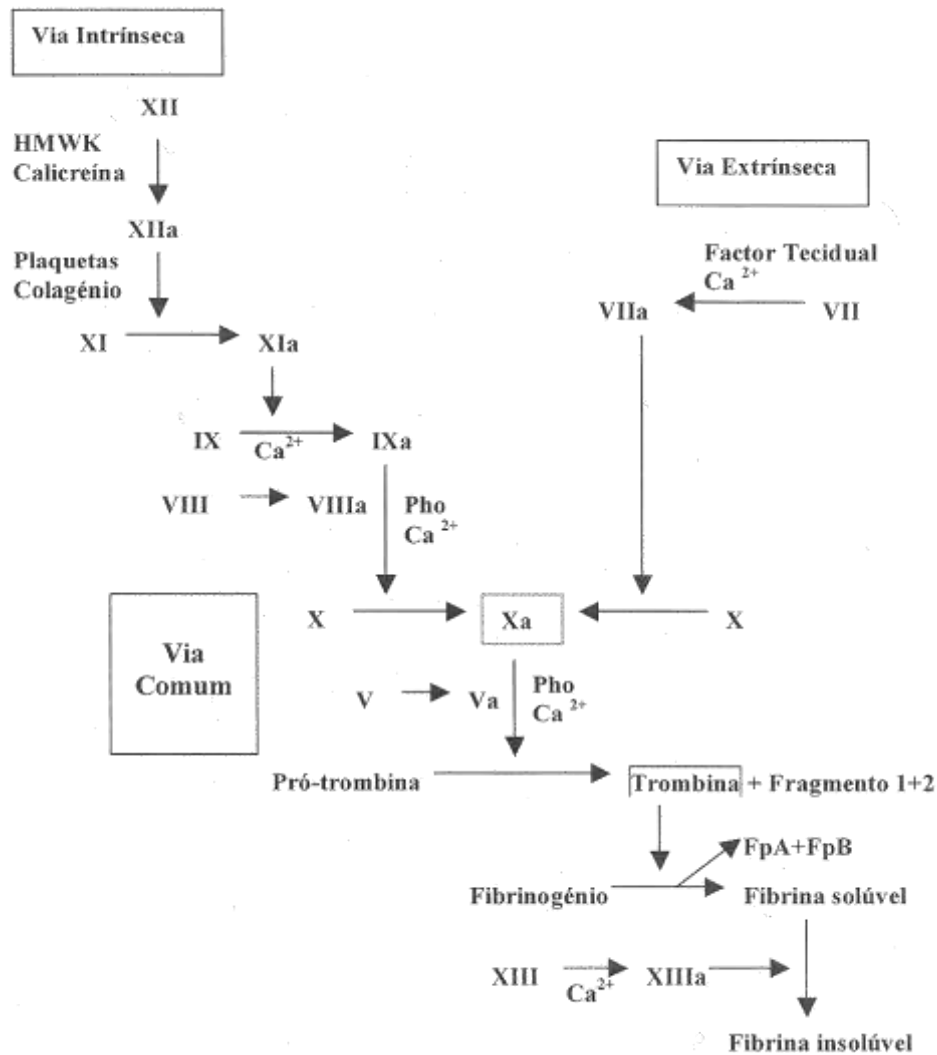


Figura 2 - Esquema representativo da cascata da coagulação (visão clássica)<sup>(1)</sup>

A divisão em via intrínseca e extrínseca pode ser útil na interpretação de dois exames laboratoriais, o PT e o aPTT, mas nos últimos anos foram demonstrados vários novos fatos que vieram modificar a forma como interpretamos os clássicos mecanismos da coagulação. Tal divisão não ocorre naturalmente *in vivo* e atualmente é entendida como inadequada do ponto de vista da fisiologia da coagulação<sup>(1)</sup>.

Hoje está bem estabelecido que qualquer que seja o evento desencadeante, lesão vascular ou alterações bioquímicas, a iniciação do processo da coagulação depende da exposição do sangue ao fator tecidual (FT), o seu principal ativador.

O FT é uma glicoproteína de membrana que funciona como recetor para o fator VII da coagulação. É um componente que normalmente não está presente no interior dos vasos mas existe nos fibroblastos subjacentes ao endotélio vascular. O FT é também encontrado nos queratinócitos, nas células epiteliais do trato respiratório e trato gastrointestinal, cérebro, células musculares cardíacas e glomérulos renais. Por sua vez, as células endoteliais e monócitos que normalmente não expressam fator tecidual, podem apresentá-lo depois de ocorrer lesão vascular ou libertação de endotoxinas e citocinas.

Nesta nova visão da coagulação sanguínea fica bem evidenciado que os sistemas intrínseco e extrínseco atuam de modo altamente interativo<sup>(1)(2)(4)(5)</sup>.

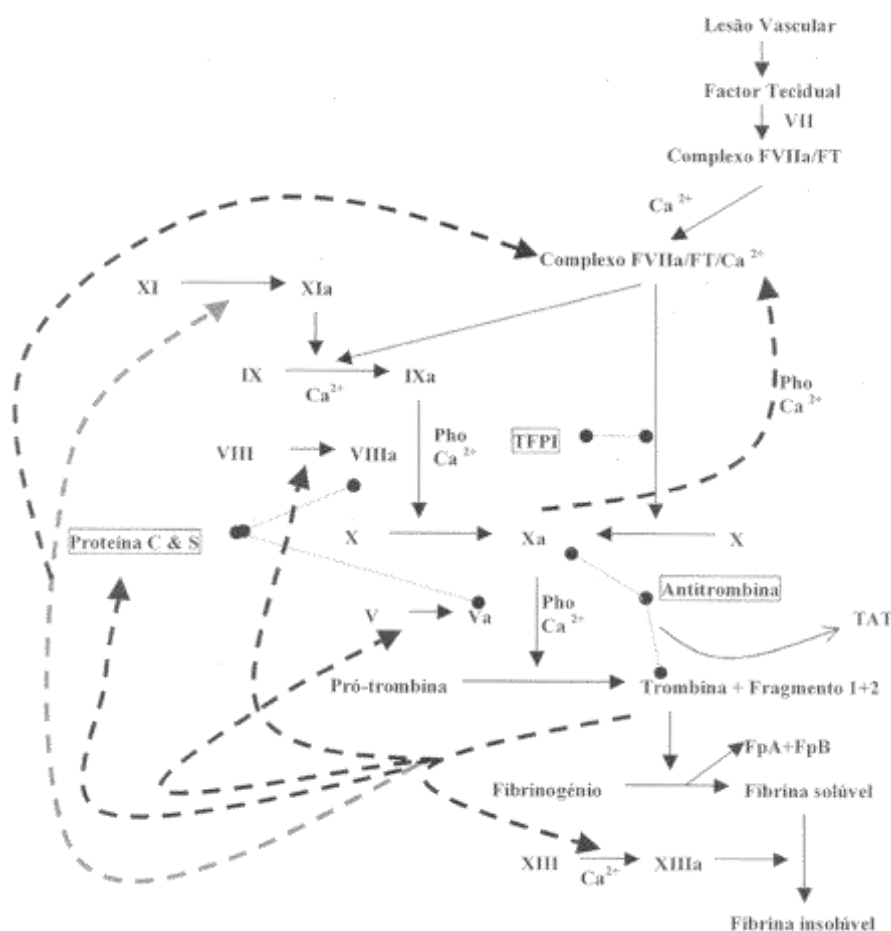


Figura 3 - Esquema representativo da cascata da coagulação (visão atual)<sup>(1)</sup>

## **1.2. Mecanismos reguladores da coagulação**

As reações da coagulação devem ser reguladas com precisão, de modo a evitar a ativação em excesso, formação inadequada de fibrina e consequente oclusão vascular. Existem várias proteínas inibidoras que fazem esse trabalho de regulação. Elas atuam como anti-coagulantes naturais<sup>(1)(4)</sup>.

### **1.2.1. TFPI (tissue factor pathway inhibitor)**

O primeiro inibidor a agir é o da via do fator tecidual, sintetizado nas células endoteliais e presente no plasma e nas plaquetas, acumulando-se no local lesado pela ativação local das plaquetas. Ele inibe os fatores X<sub>a</sub>, VII<sub>a</sub> e o fator tecidual<sup>(2)</sup>.

### **1.2.2. Antitrombina**

É o inibidor circulante mais potente da coagulação, inibe diretamente a trombina e outras serina-proteases combinando-se com elas por meio de ligações peptídicas, formando complexos estáveis de alto peso molecular. A heparina potencia muito a sua ação<sup>(2)(6)</sup>.

### **1.2.3. Proteína C e proteína S**

São inibidores dos co-fatores da coagulação V e VIII. A trombina liga-se ao recetor de superfície da célula endotelial, trombomodulina. Este complexo ativa a proteína C, vitamina K dependente, que tem a capacidade de inibir os fatores V e VIII ativados, evitando assim mais formação de trombina.

A ação da proteína C é amplificada por outra proteína vitamina K dependente, a proteína S, que liga a proteína C na superfície da plaqueta. Um recetor endotelial da proteína C promove a sua ativação pelo complexo trombina-trombomodulina. A proteína C ativada também estimula a fibrinólise<sup>(1)(2)(4)(6)</sup>.

## **1.3. Fibrinólise**

É uma resposta hemostática normal à lesão vascular. O plasminogénio é convertido em plasmina por ativadores da parede vascular ou dos tecidos. A via mais importante segue-se à libertação do ativador do plasminogénio tecidual (t-PA) das células endoteliais. O t-PA é uma serina-protease que se liga à fibrina, aumentando a sua capacidade de converter plasminogénio ligado ao trombo em plasmina.

A proteína C ativada estimula a fibrinólise por destruir inibidores plasmáticos de t-PA. Por outro lado a trombina inibe a fibrinólise por ativar o inibidor de fibrinólise ativado por trombina (TAFI).

A plasmina é capaz de digerir fibrinogénio, fibrina, fatores V e VIII e muitas outras proteínas. A clivagem de ligações peptídicas na fibrina e no fibrinogénio produz vários produtos de degradação<sup>(1)(2)(4)</sup>.

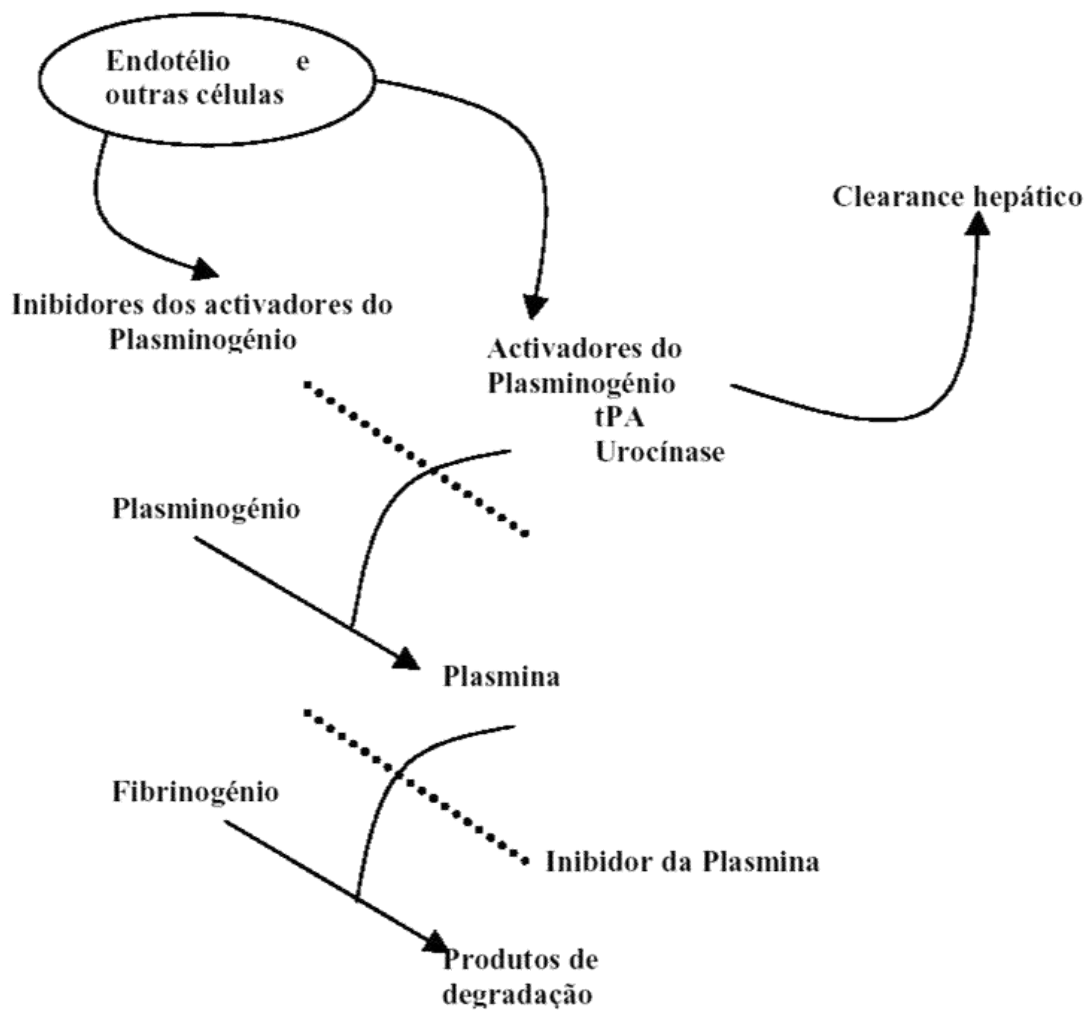


Figura 4 - Representação esquemática do sistema fibrinolítico<sup>(1)</sup>

## **2. AVALIAÇÃO LABORATORIAL DA HEMOSTASE**

O laboratório da hemostase está vocacionado para três grandes áreas: o rastreio, o diagnóstico e o controlo das patologias da hemostase e da trombose. Nele são executados vários testes para avaliar os componentes envolvidos.

### **2.1. Hemograma**

Como a trombocitopenia é uma causa comum de hemorragia anormal os doentes com suspeita de doença hemorrágica, clinicamente suspeita de origem plaquetária (hemostase primária), devem fazer um hemograma com contagem de plaquetas.

### **2.2. Tempo de sangria**

É um teste útil para detetar a função anormal de plaquetas, incluindo o diagnóstico de deficiência de FvW, mas tem sido amplamente substituído pelo teste da função plaquetária (PFA-100) devido a ter várias limitações:

Não discrimina defeitos vasculares de trombocitopenia ou disfunção plaquetária. É influenciado pelo hematócrito, pelo estado da pele e pelo modo de execução da técnica. Não se correlaciona com a perda de sangue durante a cirurgia, nem com a necessidade de transfusão<sup>(1)(3)(7)</sup>.

Pode ser realizado por duas técnicas:

- Técnica de Duke – é realizada uma punção no lobo da orelha.
- Técnica de Ivy – é realizada uma incisão no antebraço após insuflação de um esfigmomanómetro (colocado no antebraço) até aos 40 mmHg.

O tempo de sangria normal por ambas as técnicas varia entre 2 e 9 minutos.

### **2.3. Avaliação da função plaquetária**

Os testes laboratoriais utilizados na avaliação da função plaquetária estudam a agregação, a secreção e a atividade coagulante das plaquetas<sup>(8)</sup>.

#### **2.3.1. Teste de agregação plaquetária**

O teste mais importante é o da agregação plaquetária, que mede a absorção de luz à medida que as plaquetas se agregam<sup>(3)(7)(8)</sup>.

A um plasma citratado rico em plaquetas é adicionado um agonista: ADP, adrenalina, trombina, ristocetina ou ácido araquidónico.

A resposta é normalmente bifásica:

- 1ª fase da agregação – é reversível e deve-se ao agonista.
- 2ª fase da agregação – é irreversível e deve-se à libertação do ADP pelas plaquetas ativadas (as quais produzem tromboxano A2).

### 2.3.2.PFA - 100 – “PLATELET FUNCTION ANALYSER”

Teste global da função plaquetária, adesão e agregação, ele mimetiza condições de fluxo de alta tensão de cisalhamento.

O sangue total citratado é aspirado através de um tubo capilar, o qual é depositado sobre uma membrana revestida com agonistas plaquetários (colagénio/epinefrina, colagénio/ADP) que apresenta uma pequena abertura central. As plaquetas são ativadas e agregam à volta da abertura até a ocluírem - tempo de oclusão<sup>(3)(7)</sup>.

## 2.4. Testes de rastreio da coagulação

Os testes de rastreio são usados sobretudo para testar efeitos combinados de fatores que influenciam uma fase particular da hemostase. Estes fornecem a avaliação das vias extrínseca, intrínseca e comum.

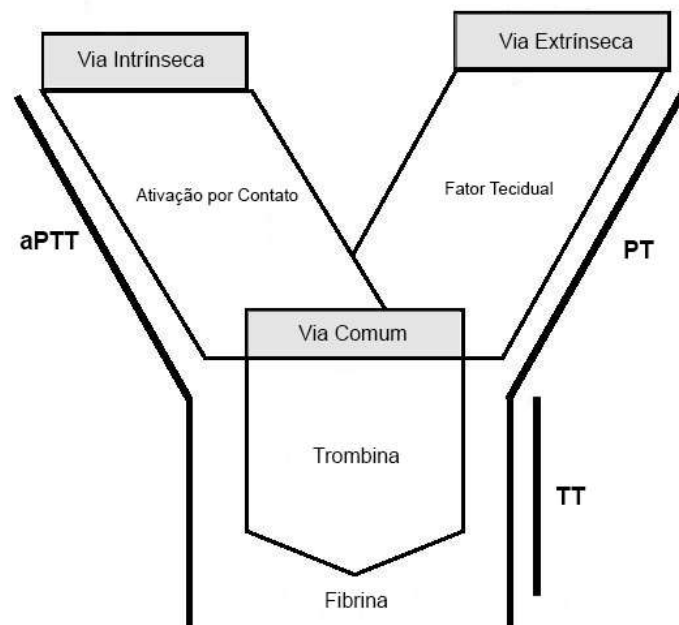


Figura 5 - Cascata da coagulação e principais testes de rastreio usados na avaliação da coagulação

### 2.4.1. Tempo de protrombina (PT)

Avalia os fatores VII, X, V, protrombina (II) e fibrinogénio. A tromboplastina tecidual e o cálcio são acrescentados a plasma citratado, o tempo normal para coagulação é de 10 a 14 segundos (dependendo dos reagentes, equipamento e da população). Ele pode ser expresso como razão internacional normalizada (INR)<sup>(6)</sup>.

### 2.4.2. Tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT)

Avalia os fatores VIII, IX, XI e XII, além dos fatores X, V protrombina e fibrinogénio.

Três substâncias (fosfolípidos, ativador de superfície e cálcio) são acrescentadas ao plasma citratado, sendo que o tempo normal para coagulação é de 30 a 40 segundos (dependendo dos reagentes, equipamento e da população)<sup>(1)(6)</sup>.

### **2.4.3. Tempo de trombina (TT)**

É sensível à deficiência de fibrinogénio ou à inibição da trombina. A trombina bovina diluída é acrescentada ao plasma citratado, sendo que o tempo normal de coagulação é de 14 a 16 segundos (dependendo dos reagentes, equipamento e da população)<sup>(1)</sup>.

## **2.5. Testes específicos para doseamento de fatores**

Os testes específicos avaliam o nível ou a função de um fator da coagulação e são complemento dos de rastreio.

A maioria destes testes baseia-se no aPTT ou no PT onde todos os fatores a serem medidos, exceto um, estão presentes no plasma substrato. Normalmente exige que se tenha plasma de pacientes com deficiência hereditária do fator em questão ou plasma produzido artificialmente para este efeito. O efeito corretor do plasma desconhecido no alongamento do tempo de coagulação do plasma substrato deficiente é então comparado com o efeito corretor do plasma normal sobre o mesmo substrato<sup>(1)</sup>.

Os resultados são expressos como percentagem da atividade normal.

### **2.5.1. Doseamento do fibrinogénio**

O doseamento do fibrinogénio (fator I) é de importância relevante no diagnóstico de algumas patologias trombóticas (daí fazer parte do estudo sumário da coagulação).

Vários métodos estão descritos para a determinação plasmática do fibrinogénio (concentração total, avaliação da taxa de coagulação, determinação direta no plasma com uso de anticorpos monoclonais), um dos mais utilizados é o método de Clauss<sup>(6)</sup>. Os valores de referência variam entre 190 – 400 mg/dL.

## **2.6. Testes de fibrinólise**

Existem vários testes para avaliar o sistema fibrinolítico. Como exemplo de testes de rastreio temos: teste de estabilidade do coágulo de fibrina, tempo de lise do coágulo, tempo de lise das euglobulinas<sup>(1)(9)</sup>. Como testes específicos temos os doseamentos de: plasminogénio, inibidor da plasmina, fibrina solúvel, produtos de degradação do fibrinogénio e da fibrina. Um dos testes muito utilizado para avaliar a degradação da fibrina é o teste dos D-Dímeros. O dímero D resulta da ação da plasmina sobre a fibrina insolúvel. O método, para determinação de D-Dímeros é baseado numa reação imunológica, usam-se partículas de látex revestidas com anticorpos monoclonais específicos para o dímero D. Esta aglutinação provoca uma dispersão da luz que é medida como densidade ótica e permite a quantificação numa curva de calibração. Para além de avaliar a fibrinólise, auxilia no diagnóstico de trombose venosa profunda, embolia pulmonar e coagulação intravascular disseminada<sup>(1)</sup>.

### **3. TROMBOELASTOGRAFIA / TROMBOELASTOMETRIA**

A **Tromboelastografia** foi descrita pela primeira vez em 1948 por Helmut Hartert<sup>(5)(10)</sup>, é um método analítico que nos permite ter uma visão global do processo da coagulação, desde a iniciação, formação, estabilização e lise do coágulo, bem como a interação das células sanguíneas e das proteínas da coagulação.

O tromboelastograma foi desenvolvido nos anos 40 na Alemanha<sup>(11)(12)</sup>, mas devido às limitações técnicas e possivelmente falta de standardização, o método não foi utilizado amplamente. Só nos anos 80 é que foi iniciada uma utilização mais consistente quando um grupo de Pittsburgh começou a aplicá-lo no transplante hepático como método de diagnóstico para identificação das causas de hemorragia e orientação para suporte transfusional.

A evolução do equipamento e da técnica, e a possibilidade de digitalização das curvas levaram à uniformização do método, sendo atualmente utilizado em diversas áreas, nomeadamente na cirurgia cardíaca, vascular e hepática.

Em 1996 o termo tromboelastografia (TEG) foi registado pela Haemoscope Corporation, Niles, IL, USA e desde então tem sido usado para descrever o teste realizado no aparelho dessa empresa<sup>(13)</sup>.

A Pentapharm GmbH, Munique, Alemanha, usa o termo tromboelastometria (ROTEM) para o processo de medição e equipamento<sup>(11)(13)</sup>.

Tanto TEG como ROTEM fornecem-nos um gráfico que nos permite observar a formação e lise do coágulo<sup>(8)</sup>.

O sangue é incubado a 37°C numa cuvete aquecida, e dentro dela é suspenso um pino conectado a um detetor ótico. A cuvete e o pino sofrem um movimento de oscilação relativa entre eles de 4,75°, esse movimento oscilatório é iniciado pela cuvete, no TEG, ou pelo pino no ROTEM<sup>(5)(8)(9)(14)</sup>.

Sangue total citratado ou plasma é colocado na cuvete e, à medida que o coágulo se forma, as fibras de fibrina ligam as paredes da cuvete ao pino. Desse modo, os movimentos de rotação da cuvete são transmitidos para o pino no TEG ou a impedância de rotação do pino é detetada no ROTEM sendo em ambos os casos registado em gráfico.

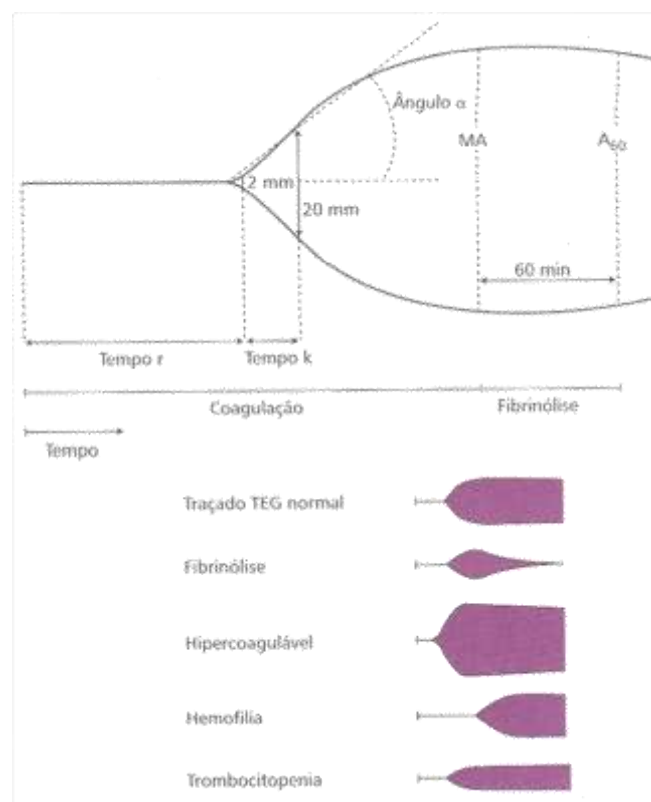


Figura 6 - Tromboelastografia: exemplos do traçado normal e em diferentes estados patológicos<sup>(14)</sup>

A nomenclatura usada no TEG e no ROTEM vem descrita na tabela I.

Tabela I - Nomenclatura usada no TEG e no ROTEM

Equipamento	TEG	ROTEM
Período de medição	---	RT
Tempo de coagulação	r	CT
Período de 2mm a 20mm de amplitude	k	CFT
Ângulo alfa	$\alpha$ (inclinação entre r e k)	$\alpha$ (ângulo da tangente quando amplitude é de 2mm)
Ângulo máximo	---	CFR
Força máxima	MA	MCF
Tempo para força máxima	TMA	MCF-t
Amplitude máxima (em momento determinado)	A (A30, A60)	(A5, A10, ...)
Elasticidade do coágulo	G	MCE
Lise máxima	---	ML
Lise em momento determinado	CL30, CL60	LI30, LI45, LI60
Tempo para lise	TTL (redução de 2mm da MA)	CLT (redução de 10% da MCF)
Taxa de lise máxima	---	CLR (tangente máxima pós-MCF)

Os testes convencionais da coagulação fornecem só uma informação parcial da coagulação. Atualmente sabe-se que quando se forma o coágulo de fibrina, ao se realizar qualquer dos tempos de coagulação, só é possível avaliar 3 a 5% da trombina gerada, a restante não é medida por estes testes<sup>(9)</sup>. Daí a importância do tempo de formação de trombina, na explicação de algumas contradições clínico-laboratoriais, como por exemplo nas doenças hepáticas, onde já se demonstrou que os tempos de coagulação podem estar prolongados, mas a formação de trombina é normal.

Também há necessidades que existam testes que possam avaliar a coagulação de forma global, incluindo a interação das proteínas do plasma com os elementos celulares do sangue. Neste contexto se insere a Tromboelastografia / Tromboelastometria que cada vez é mais usada tanto em estudos de diagnóstico como para monitorização do uso de agentes terapêuticos inclusive hemocomponentes e hemoderivados<sup>(15)</sup>. Esta metodologia deve ser aplicada sobretudo em procedimentos cirúrgicos com alto risco hemorrágico.

### **3.1. Aplicabilidade da tromboelastografia**

#### **3.1.1. Cirurgias e transplantes hepáticos**

Durante o transplante hepático ocorrem importantes alterações da hemostase sobretudo na fase anepática e imediatamente após a reperfusão do órgão transplantado.

A Tromboelastografia / Tromboelastometria permite monitorizar a hiperfibrinólise que ocorre nessas fases e também o seu controlo com a administração de antifibrinolíticos.

Este teste permite a racionalização da transfusão de componentes sanguíneos durante o transplante hepático.

Por outro lado estudos recentes mostram adultos doadores vivos de fígado que apresentam estados de hipercoagulabilidade através destes testes, o que sugere risco trombótico e pode necessitar de profilaxia e terapêutica<sup>(5)(12)</sup>.

#### **3.1.2. Neurocirurgia**

Doentes sujeitos a neurocirurgias podem sofrer tromboembolismo venoso e hematomas pós-operatórios. Está documentado que estes doentes podem apresentar resultados tromboelastográficos compatíveis com hipercoagulabilidade, sendo esta mais evidente nos pacientes submetidos a craniotomia e isso verifica-se desde o início da abordagem do tecido cerebral<sup>(5)</sup>.

### 3.1.3. Obstetrícia

Algumas mulheres durante a gravidez podem apresentar hipercoagulabilidade que persiste nas primeiras 24h de pós-parto. Isso é refletido na Tromboelastografia / Tromboelastometria através da redução dos tempos "r" e "k" e do aumento do ângulo alfa e da amplitude máxima. Ainda são descritas alterações do tempo "k" e da amplitude máxima em pacientes com pré-eclâmpsia, proporcionais à trombocitopenia que surge nessa situação.

A Tromboelastografia / Tromboelastometria também tem sido usada no estudo de mulheres com perdas gestacionais recorrentes, que apresentam um estado protrombótico fora da gravidez<sup>(5)(12)</sup>.

### 3.1.4. Urgências / Trauma

A Tromboelastografia / Tromboelastometria foi avaliada em indivíduos adultos politraumatizados e concluiu-se que é uma metodologia que rapidamente deteta alterações da coagulação sistémica *in vivo* o que pode ser útil na orientação transfusional inicial.

Também em doentes que sofreram trauma fechado foi demonstrado que somente este teste e o grau de gravidade da lesão foram capazes de prever adequadamente necessidades transfusionais precoces, sendo ainda possível identificar doentes com hipercoagulabilidade<sup>(5)(12)(16)(17)(18)</sup>.

### 3.1.5. Cardiologia e cirurgia cardíaca

A Tromboelastografia / Tromboelastometria permite avaliar as alterações associadas ao uso de heparina (prolongamento do tempo "r"), quantificação da ação de fármacos anti-agregantes plaquetários (redução da amplitude máxima) e efeito de agentes trombolíticos (aumento da lise do coágulo)<sup>(19)(20)</sup>.

Estados protrombóticos podem ser detetados através do aumento do ângulo alfa e da amplitude máxima. Existem trabalhos que mostram que a amplitude máxima no período pós-operatório pode prever complicações trombóticas.

A tromboelastografia é similarmente muito importante para ajustes de anticoagulação em pacientes com insuficiência cardíaca avançada portadores de ventrículos artificiais<sup>(21)</sup>.

A cirurgia cardíaca está frequentemente associada a risco hemorrágico elevado per-operatório e pós-operatório, especialmente em cirurgias com circulação extracorporeal (CEC). As alterações da coagulação consequentes têm uma etiologia multifatorial. Para além da administração de anti-coagulantes e da indução de hipotermia, o contacto do sangue com superfícies artificiais resulta na ativação das plaquetas, dos sistemas da coagulação e fibrinolítico, mas também na ativação dos sistemas do complemento e da caliceína, de leucócitos, com libertação de citocinas e outros mediadores da inflamação. A perda de função das plaquetas, o consumo de fatores da coagulação, a hemodiluição devido ao *priming* da CEC e a substituição intraoperatória de volume diminuem o potencial hemostático e aumentam o risco de hemorragia<sup>(22)(23)(24)</sup>. Também as cirurgias cardíacas pediátricas, geralmente intervencionadas com CEC, necessitam regularmente de componentes sanguíneos. Estudos

indicam que o uso da tromboelastometria intraoperatória reduziu a percentagem de crianças que receberam transfusões e o número de componentes administrados<sup>(25)(26)</sup>.

Uma melhor vigilância do estado hemostático dos doentes durante e após o ato cirúrgico tem um impacto significativo, uma vez que o tratamento e suporte transfusional podem ser direcionados. No entanto, como já foi referido, sabe-se que os testes clássicos da coagulação, nomeadamente o PT e o aPTT, têm limitações, não avaliam a hemostase na globalidade, detetando só a fase inicial da formação de trombina, sem a participação dos componentes celulares.

O tromboelastograma é um teste que permite efetuar uma avaliação global da hemostase. Este teste visualiza as alterações viscoelásticas que ocorrem durante a coagulação numa amostra de sangue total *in vitro*, efetuando uma medição dos diferentes parâmetros e permitindo uma visualização gráfica do processo de polimerização de fibrina<sup>(27)</sup>. Dá uma possibilidade única de avaliar a inicialização, formação, estabilidade e lise do coágulo, tendo em conta possíveis interações entre as proteínas plasmáticas, plaquetas e outras células, assim como também verifica a interferência de fármacos na formação do coágulo, ou seja, mostra um quadro mais real do que se passa no processo de coagulação *in vivo*.

O uso do tromboelastograma como ferramenta para avaliar a hemorragia, a presença de coagulopatia e os efeitos da administração de componentes e derivados sanguíneos tem vindo a aumentar<sup>(28)</sup>.

A sua correta interpretação permite uma terapêutica individualizada, ponderada e efetuada de forma precoce, com conseqüente redução das necessidades transfusionais e custos<sup>(29)(30)(31)(32)(33)</sup>.



## Capítulo 2. OBJETIVOS



Este estudo teve como objetivo comparar a utilização do ROTEM com os testes clássicos da coagulação na avaliação e monitorização das alterações na hemostase, a resposta ao suporte transfusional e prever o risco de hemorragia no período per e pós-operatório em doentes submetidos a cirurgia cardíaca. Pretendeu-se verificar se a tromboelastometria permite orientar uma terapêutica mais específica para reverter a hemorragia e coagulopatia, isto é, mais racional e com menos custos.

Se tal se verificasse o passo seguinte seria implementar este teste na avaliação de doentes submetidos a cirurgias com grande potencial hemorrágico, nomeadamente cirurgia cardíaca, vascular, hepática e de trauma grave, com a vantagem de aproveitar o equipamento já existente no Serviço de Imunohemoterapia (SIH) do Centro Hospitalar de São João, EPE (CHSJ).



## Capítulo 3. MATERIAL E MÉTODOS



## **1. AMOSTRAS**

Foi realizado um estudo, no período compreendido entre Outubro de 2012 e Abril de 2013 em 16 doentes adultos submetidos a cirurgias cardíacas, nomeadamente substituições de próteses valvulares, valvuloplastias e revascularização do miocárdio (bypass coronário), com CEC e sem CEC, no Serviço de Cirurgia Torácica do CHSJ.

## **2. METODOLOGIA**

### **2.1. Procedimentos**

Previamente foi pedida autorização para a realização deste trabalho aos diretores dos Serviços de Imunohemoterapia e Cirurgia Cardiotorácica do CHSJ, assim como pedido de colaboração aos anestesistas que faziam parte das equipas que iam intervencionar os doentes a serem avaliados.

### **2.2. Colheitas das amostras**

As amostras de sangue foram colhidas por punção venosa em tubos com o anticoagulante citrato de sódio.

### **2.3. Recolha de dados dos doentes**

Foram recolhidos dados dos doentes, considerados relevantes para a interpretação dos resultados do estudo, nomeadamente o diagnóstico, a idade, o sexo, o procedimento cirúrgico e o tipo e quantidade de componentes sanguíneos administrados. Esta recolha foi feita por meios informáticos.

### **2.4. Estudos laboratoriais**

A avaliação laboratorial foi feita por testes clássicos da coagulação e em paralelo, por ROTEM, todos efetuados no SIH do CHSJ.

Seguiu-se o protocolo e executaram-se os testes clássicos e no ROTEM, antes da indução da anestesia, 5 a 10 minutos após a administração de protamina, 45 minutos após administração desta, se persistiu hemorragia ativa e 12 a 24 horas após a cirurgia. O protocolo também recomendava a determinação do hemograma se havia hemorragia 45 minutos após a administração da protamina.

Os estudos da coagulação foram executados no equipamento STA Rack Evolution (STA-R, Roche, Mannheim, Alemanha). Este é um equipamento automático que permite realizar ensaios coagulométricos, cromogénicos e imunológicos, em amostras de plasma. Os estudos da coagulação compreenderam os seguintes testes clássicos: PT, aPTT e doseamento do fibrinogénio.

O ROTEM, baseado na tromboelastometria rotacional, constitui uma evolução da tromboelastografia clássica. Utiliza sangue total colhido em citrato que é colocado numa cuvette previamente aquecida e na qual mergulha um eixo móvel que se movimenta e que está

conectado a um sistema de deteção desse mesmo movimento. Os movimentos estão relacionados com a elasticidade do sangue que é perdida quando este coagula, levando a alteração da rotação do eixo. Os dados são armazenados e visualizados no computador, originando a curva do tromboelastograma com análise de diferentes parâmetros (fig. 7)



**Figura 7 - Fotografia do ROTEM do SIH do CHSJ**

Os testes executados no ROTEM foram o Extem (teste de rastreio da via extrínseca da coagulação, não sensível à heparina, influenciado pelo fibrinogénio e plaquetas), Intem (teste de rastreio da via intrínseca da coagulação, sensível à heparina, influenciado pelo fibrinogénio e plaquetas), Fibtem (teste com ativação semelhante ao Extem, permite avaliar a deficiência de fibrinogénio), Aptem (teste com ativação semelhante ao Extem, identifica hiperfibrinólise), Heptem (teste com ativação semelhante ao Intem, identifica os efeitos da heparina).

Os parâmetros avaliados por ROTEM foram: o tempo de coagulação (CT), tempo desde o início da medição até ao início da coagulação (formação da trombina, início da polimerização), o tempo de formação do coágulo (CFT), tempo desde o início da formação do coágulo até à deteção de um coágulo com a firmeza de 20 mm de espessura, a firmeza máxima do coágulo (MCF), aumento da estabilização do coágulo pela fibrina polimerizada, plaquetas e FXIII, o ângulo alfa, ângulo da tangente quando a amplitude é de 2 mm, A10 e A20, amplitude máxima em momento determinado, a lise máxima (ML), representa a fibrinólise máxima evidenciada durante a quantificação.

Os valores de referência do ROTEM disponibilizados pela casa comercial estão representados na tabela II.

Tabela II - Valores de referência do ROTEM

Teste	Extem	Fibtem	Aptem	Intem	Heptem
CT	38 - 79 s		idem Extem	100 - 240 s	idem Intem
CFT	34 - 159 s		idem Extem	30 - 110 s	idem Intem
A10	43 - 65 mm	7 - 23 mm	idem Extem	44 - 66 mm	idem Intem
MCF	50 - 72 mm	9 - 25 mm	idem Extem	50 - 72 mm	idem Intem
LI 30	94 - 100%			94 - 100%	
ML	0 - 15%			0 - 15%	

As principais alterações da hemostase associadas com os diferentes parâmetros do ROTEM estão representadas na tabela III.

Tabela III - Interpretação dos resultados do ROTEM

Teste	Extem	Fibtem	Aptem	Intem	Heptem
Coagulação	CT > normal défice de fatores		CT Aptem < CT Extem Efeito Protetor Aprotinina	CT > normal défice de fatores heparina	CT Heptem < CT Intem Heparina
	A10 < normal défice de plaquetas défice de fibrinogénio	A10 < normal défice de fibrinogénio		A10 < normal défice de plaquetas défice de fibrinogénio	
	MCF < normal défice de plaquetas défice de fibrinogénio	MCF < normal défice de fibrinogénio			
Lise	LI 30 < normal fibrinólise?		LI 30 melhor que Extem fibrinólise	LI 30 < normal fibrinólise?	
	ML > normal fibrinólise?		ML melhor que Extem fibrinólise	ML > normal fibrinólise	

Todos os testes foram executados de acordo com as instruções do fabricante e com os procedimentos implementados pelo SIH, conforme o Sistema de Gestão da Qualidade. Tanto os testes clássicos como os de tromboelastometria foram sempre controlados por amostras para esse efeito das respetivas casas comerciais.

A validação do ROTEM foi realizada executando-se os testes (Extem, Intem, Fibtem, Aptem, Heptem) a 6 amostras de dadores de sangue (sem história de patologia hemorrágica ou trombótica) e simultaneamente estudos sumários da coagulação (PT, aPTT, fibrinogénio) e doseamento de D-Dímeros no STA-R.

As amostras citradas de sangue total venoso foram testadas no tempo máximo de 2 horas após a colheita.

A avaliação clínica foi baseada no registo da administração de componentes e/ou derivados sanguíneos durante e após a cirurgia (primeiras 24 horas).

### **3. ANÁLISE E ESTATÍSTICA**

Para tratamento estatístico dos dados foi utilizado o *software* SPSS Statistics 18.0. Os resultados foram apresentados como média  $\pm$  desvio padrão. Diferenças de médias foram avaliadas usando o teste não paramétrico – *Mann-Whitney U test*. Foi assumido o nível de significância de  $p < 0,05$ .

## Capítulo 4. RESULTADOS



## 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DA POPULAÇÃO

Foram incluídos neste estudo 16 doentes, 5 do sexo feminino (31,25%) e 11 do sexo masculino (68,75%), com idades compreendidas entre os 41 anos e os 86 anos (média de idades 68,5 anos). Todos os doentes apresentavam patologia cardíaca, 8 doentes (50%) foram intervencionados a problemas valvulares (nomeadamente substituição valvular e valvuloplastia) e os outros 8 a revascularização do miocárdio (bypass coronário). Quanto ao procedimento cirúrgico, 12 (75%) foram submetidos a CEC e 4 (25%) foram operados sem CEC.

## 2. COMPONENTES SANGUÍNEOS ADMINISTRADOS

Necessitaram de componentes sanguíneos 11 doentes (68,75%), 3 precisaram de concentrado de eritrócitos, concentrado de plaquetas e plasma fresco congelado, 3 de concentrado de eritrócitos e plasma fresco congelado, 1 de concentrado de plaquetas e plasma fresco congelado e 4 só de concentrado de eritrócitos, conforme a tabela IV.

No período per-operatório foram administrados componentes a 10 doentes e 1 necessitou durante e após a cirurgia (primeiras 24 horas). Foi este que precisou de mais volume de componentes sanguíneos num total de aproximadamente 2300 mL.

Tabela IV - Tipo e quantidade de componentes administrados durante e após as cirurgias

Doentes	Número de unidades dos componentes administrados		
	CE	PFC	CP
1	4	3	6
2	1	3	
3	2	1	
4	3	3	6
5		4	6
6	1		
7			
8	1	2	
9			
10			
11			
12	6	3	6
13	1		
14	2		
15	1		
16			

### **3. VALORES ANALÍTICOS PRÉ-OPERATÓRIOS**

O hemograma com contagem de plaquetas pré-operatório de 13 doentes estava dentro do intervalo de normalidade, 2 apresentavam ligeira anemia (Hb =10,7 e 10,8 g/dL) e só 1 doente tinha trombocitopenia moderada ( $90 \times 10^9/L$ ). Foram considerados como normais os valores recomendados pela Organização Mundial de Saúde, ou seja, hemoglobina superior a 13 g/dL para homens e superior a 12 g/dL para mulheres e contagem de plaquetas superior a  $150 \times 10^9/L$ .

Os estudos da coagulação antes da indução da anestesia foram usados também como pré-operatórios, uma vez que alguns dos doentes não possuíam estudos prévios.

### **4. TRATAMENTO ESTATÍSTICO DOS RESULTADOS DA AVALIAÇÃO DA HEMOSTASE**

#### **4.1. Comparação dos resultados dos doentes antes da indução da anestesia com os controlos**

Comparamos todos os testes iniciais (T0) dos doentes com os resultados obtidos nas amostras dos 6 dadores, que funcionaram como controlo para validar o equipamento ROTEM. Encontramos diferenças estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ ) nos seguintes testes: aPTT, PT, Extem-ML, Intem-ML, Fibtem-alfa, Aptem-ML, Heptem-A20 e Heptem-ML (tabela V).

**Tabela V - Comparação dos resultados dos doentes antes da indução da anestesia com os controlos**

	<b>Controlos (n=6)</b>	<b>Doentes (T0) (n=16)</b>
aPTT, seg	28,0±1,4	36,3±6,7 <sup>a)</sup>
PT, seg	11,55±0,5	13,6±1,7 <sup>a)</sup>
Fibrinogénio, mg/dL	298,50±31,8	326,7±58,9
Extem-CT, seg	49,2±2,7	52,3±8,3
Extem-CFT, seg	91,7±20,0	94,4±36,8
Extem-alfa, <sup>0</sup>	71,8±3,5	73,1±5,2
Extem-A10,mm	58,7±5,2	56,3±8,4
Extem-A20,mm	66,0±4,6	62,7±7,4
Extem-MCF, mm	67,8±4,4	63,8±7,0
Extem-ML,%	5,7±2,1	1,0±1,4 <sup>a)</sup>
Intem-CT, seg	162,0±18,0	163,8±28,1
Intem-CFT, seg	74,8±20,3	75,9±26,3
Intem-alfa, <sup>0</sup>	75,2±3,7	75,8±4,0
Intem-A10,mm	57,8±5,4	55,8±6,6
Intem-A20,mm	63,8±5,1	60,9±6,0
Intem-MCF, mm	64,5±5,1	61,9±5,9
Intem-ML,%	5,7±2,0	0,6±0,7 <sup>a)</sup>
Fibtem-CT, seg	47,3±4,5	47,2±4,3
Fibtem-CFT, seg	1776,0±0,0	569,3±475,1
Fibtem-alfa, <sup>0</sup>	71,5±3,4	75,5±2,8 <sup>a)</sup>
Fibtem-A10,mm	15,0±2,8	17,0±3,9
Fibtem-A20,mm	15,8±2,7	17,9±4,0
Fibtem-MCF, mm	15,8±2,5	18,3±4,2
Fibtem-ML,%	1,3±2,0	3,4±7,3
Aptem-CT, seg	59,0±7,5	59,9±18,0
Aptem-CFT, seg	95,8±21,8	92,3±34,4
Aptem-alfa, <sup>0</sup>	71,0±4,3	73,3±6,1
Aptem-A10,mm	55,8±5,6	54,7±7,0
Aptem-A20,mm	63,0±4,5	60,7±6,7
Aptem-MCF, mm	65,2±4,5	61,7±6,1
Aptem-ML,%	4,3±1,6	0,1±0,4 <sup>a)</sup>
Heptem-CT, seg	161,8±12,4	174,4±16,8
Heptem-CFT,seg	68,7±15,3	78,8±13,1
Heptem-alfa, <sup>0</sup>	76,2±2,8	75,0±2,9
Heptem-A10,mm	58,0±5,1	53,2±4,9
Heptem-A20,mm	63,7±4,8	57,0±1,8 <sup>a)</sup>
Heptem-MCF, mm	64,3±4,9	59,0±4,1
Heptem-ML,%	5,3±1,6	2,0±1,4 <sup>a)</sup>

a)  $p < 0,05$  vs controlos. aPTT: Tempo de tromboplastina parcial ativada; PT: Tempo de protrombina CT: Tempo de coagulação; CFT: Tempo de formação de coágulo; MCF: firmeza máxima do coágulo; ML: Lise máxima.

#### **4.2. Comparação dos resultados em diferentes fases do estudo**

Quando comparamos os resultados T1 com T0, encontramos diferenças estatisticamente significativas em todos os testes exceto: aPTT, Extem-ML, Intem-ML, Fibtem-CT, Fibtem-CFT, Aptem-CT, Aptem-ML e em todos os testes Heptem. Comparando os resultados T2 com T0, encontramos diferenças estatisticamente significativas em todos os testes exceto: Fibrinogénio, Extem-CT, Extem-ML, Intem-CT, Fibtem-CT, Fibtem-CFT, Fibtem-ML, Aptem-CT, Aptem-ML e todos os testes Heptem. Estabelecendo entre os resultados T2 e T1, encontramos diferenças estatisticamente significativas nos seguintes testes: PT, Extem-CT, Intem-CT, Intem-alfa, Intem-A10, Intem-A20, Fibtem-A10, Fibtem-A20, Fibtem-MCF, Fibtem-ML, Heptem-CT, Heptem-A10, Heptem-A20 e Heptem-MCF (tabela VI).

Tabela VI - Comparação dos resultados em diferentes fases do estudo

	T0 (Antes da indução da anestesia) (n=16)	T1 (5-10 min após administração de Protamina) (n=16)	T2 (12-24 horas após cirurgia) (n=16)
aPTT, seg	36,3±6,7	50,5±36,7	41,4±5,1 <sup>a)</sup>
PT, seg	13,6±1,7	15,9±2,9 <sup>a)</sup>	14,8±1,2 <sup>a)b)</sup>
Fibrinogénio, mg/dL	326,7±58,9	250,0±96,2 <sup>a)</sup>	288,9±37,7
Extem-CT, seg	52,3±8,3	72,9±29,1 <sup>a)</sup>	54,8±11,4 <sup>b)</sup>
Extem-CFT, seg	94,4±36,8	149,8±100,0 <sup>a)</sup>	128,3±30,7 <sup>a)</sup>
Extem-alfa, <sup>0</sup>	73,1±5,2	66,0±10,3 <sup>a)</sup>	66,9±5,3 <sup>a)</sup>
Extem-A10,mm	56,3±8,4	47,2±11,0 <sup>a)</sup>	49,8±7,0 <sup>a)</sup>
Extem-A20,mm	62,7±7,4	54,8±10,6 <sup>a)</sup>	57,1±6,6 <sup>a)</sup>
Extem-MCF, mm	63,8±7,0	57,3±10,7 <sup>a)</sup>	58,6±6,5 <sup>a)</sup>
Extem-ML,%	1,0±1,4	2,1±5,6	0,1±0,4
Intem-CT, seg	163,8±28,1	220,6±53,6 <sup>a)</sup>	163,4±38,0 <sup>b)</sup>
Intem-CFT, seg	75,9±26,3	165,5±145,9 <sup>a)</sup>	105,3±41,3 <sup>a)</sup>
Intem-alfa, <sup>0</sup>	75,8±4,0	65,4±13,2 <sup>a)</sup>	72,8±4,3 <sup>a)b)</sup>
Intem-A10,mm	55,8±6,6	44,4±11,9 <sup>a)</sup>	50,1±5,8 <sup>a)b)</sup>
Intem-A20,mm	60,9±6,0	51,5±12,2 <sup>a)</sup>	56,2±5,2 <sup>a)b)</sup>
Intem-MCF, mm	61,9±5,9	52,6±11,5 <sup>a)</sup>	57,2±4,9 <sup>a)</sup>
Intem-ML,%	0,6±0,7	0,4±1,1	0,0±0,0 <sup>a)</sup>
Fibtem-CT, seg	47,2±4,3	80,1±67,3	47,0±6,4
Fibtem-CFT, seg	569,3±475,1	222,0±0,0	413,0±0,0
Fibtem-alfa, <sup>0</sup>	75,5±2,8	66,0±11,0 <sup>a)</sup>	67,9±7,2 <sup>a)</sup>
Fibtem-A10,mm	17,0±3,9	10,0±5,8 <sup>a)</sup>	13,8±2,8 <sup>a)b)</sup>
Fibtem-A20,mm	17,9±4,0	10,7±6,2 <sup>a)</sup>	14,8±2,9 <sup>a)b)</sup>
Fibtem-MCF, mm	18,3±4,2	11,0±6,1 <sup>a)</sup>	14,9±2,6 <sup>a)b)</sup>
Fibtem-ML,%	3,4±7,3	12,4±11,4 <sup>a)</sup>	0,9±1,1 <sup>b)</sup>
Aptem-CT, seg	59,9±18,0	78,7±48,8	54,4±8,3
Aptem-CFT, seg	92,3±34,4	186,9±173,7	125,4±32,0 <sup>a)</sup>
Aptem-alfa, <sup>0</sup>	73,3±6,1	63,2±12,9 <sup>a)</sup>	67,2±5,7 <sup>a)</sup>
Aptem-A10,mm	54,7±7,0	45,8±13,2 <sup>a)</sup>	48,8±6,6 <sup>a)</sup>
Aptem-A20,mm	60,7±6,7	52,5±13,4 <sup>a)</sup>	55,7±6,2 <sup>a)</sup>
Aptem-MCF, mm	61,7±6,1	54,4±13,0 <sup>a)</sup>	56,8±6,5 <sup>a)</sup>
Aptem-ML,%	0,1±0,4	0,0±0,0	0,0±0,0
Heptem-CT, seg	174,4±16,8	219,6±65,7	174,1±23,8 <sup>b)</sup>
Heptem-CFT,seg	78,8±13,1	235,3±390,5	130,7±58,5
Heptem-alfa, <sup>0</sup>	75,0±2,9	63,9±13,6	69,8±6,6
Heptem-A10,mm	53,2±4,9	42,1±11,7	46,2±8,3 <sup>b)</sup>
Heptem-A20,mm	57,0±1,8	48,7±12,4	52,0±7,7 <sup>b)</sup>
Heptem-MCF, mm	59,0±4,1	49,9±11,4	53,5±6,9 <sup>b)</sup>
Heptem-ML,%	2,0±1,4	0,1±0,4	0,0±0,0

a)  $p < 0,05$  vs T0; b)  $p < 0,05$  vs T1. aPTT: Tempo de tromboplastina parcial ativada; PT: Tempo de protrombina CT: Tempo de coagulação; CFT: Tempo de formação de coágulo; MCF: firmeza máxima do coágulo; ML: Lise máxima.

Se relacionarmos os resultados do aPTT com os do Intem-CT, os do PT com os do Extem-CT e os do fibrinogénio com os do Fitem-MCF, nos tempos T0, T1 e T2, obtemos os seguintes gráficos:

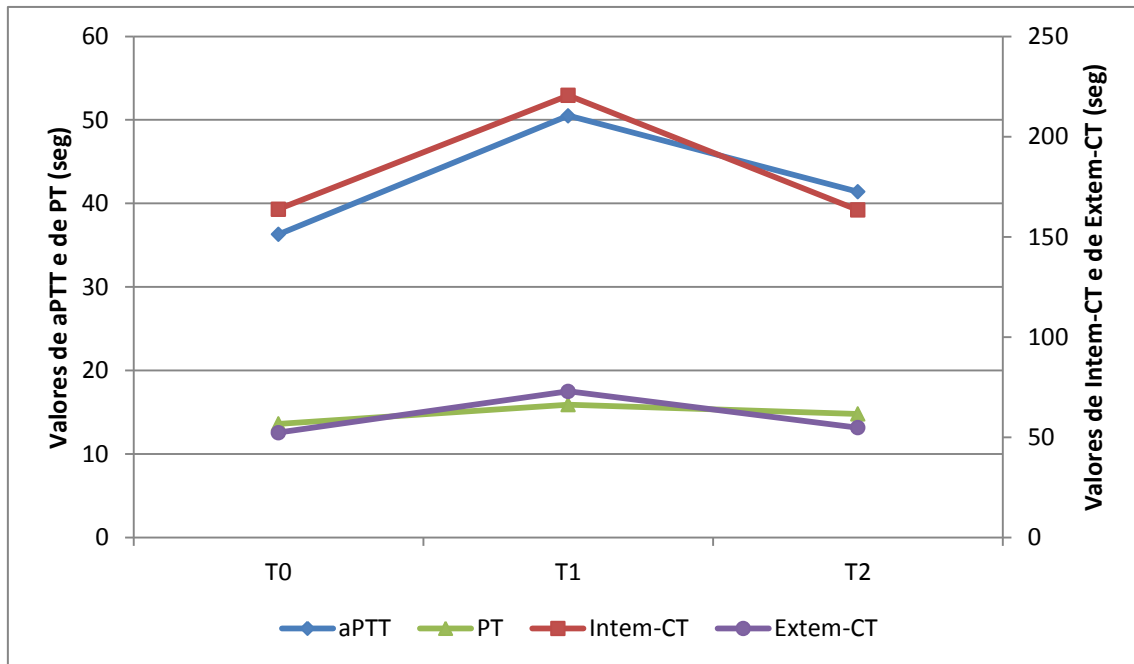


Figura 8 - Gráfico comparativo dos valores de aPTT e Intem-CT e de PT e Extem-CT, nos tempos T0, T1 e T2

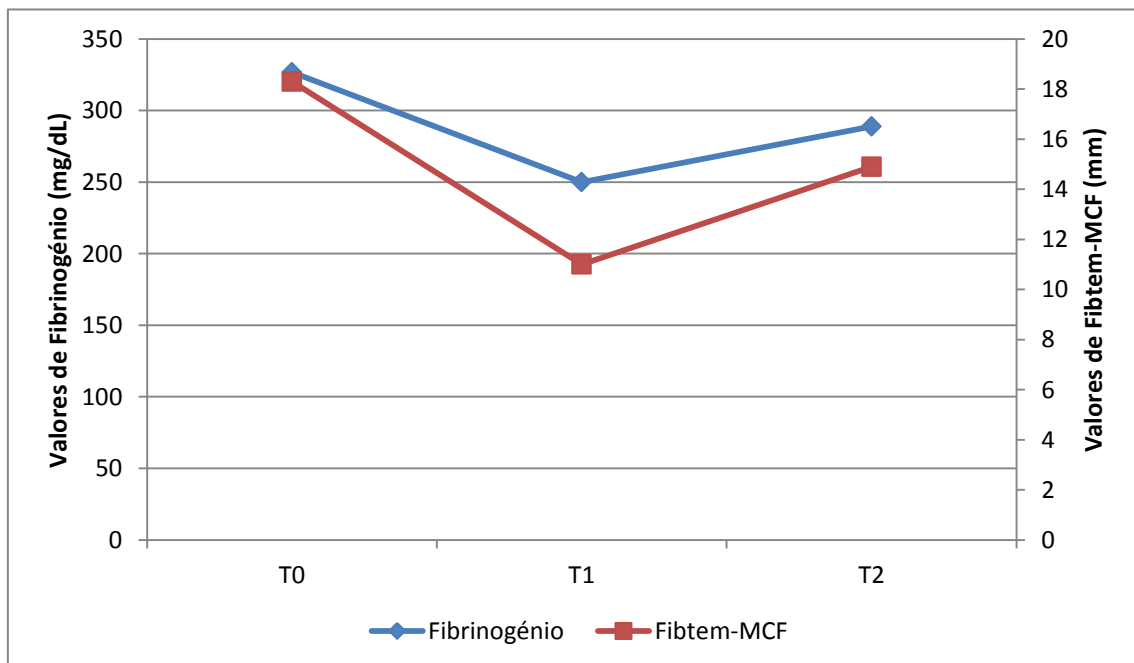


Figura 9 - Gráfico comparativo dos valores de Fibrinogénio e de Fitem-MCF, nos tempos T0, T1 e T2

### 4.3. Comparação dos resultados dos doentes intervencionados com e sem CEC

Estabelecendo uma comparação entre os doentes intervencionados com CEC e sem CEC, obtivemos diferenças significativas ( $p < 0,05$ ) nos seguintes testes: Intem-MCF, Heptem-CFT, Heptem-A10, Heptem-A20 e Heptem-MCF (tabela VII).

**Tabela VII - Comparação dos resultados dos doentes intervencionados sem CEC e com CEC**

	Doentes sem CEC (T1)	Doentes com CEC (T1)
aPTT, seg	73,9±71,0	42,7±14,0
PT, seg	14,6±1,7	16,4±3,0
Fibrinogénio, mg/dL	278,5±88,7	240,6±100,4
Extem-CT, seg	70,8±8,5	73,7±33,6
Extem-CFT, seg	93,0±41,4	168,7±107,7
Extem-alfa, <sup>0</sup>	71,8±7,5	64,1±10,7
Extem-A10,mm	55,3±9,7	44,5±10,4
Extem-A20,mm	62,0±9,1	52,3±10,3
Extem-MCF, mm	64,5±8,6	54,9±10,5
Extem-ML,%	0,0±0,0	2,8±6,5
Intem-CT, seg	227,5±60,4	218,3±53,8
Intem-CFT, seg	92,5±48,4	189,8±160,7
Intem-alfa, <sup>0</sup>	72,0±9,3	63,3±13,9
Intem-A10,mm	53,8±8,7	41,3±11,4
Intem-A20,mm	60,8±7,5	48,1±12,0
Intem-MCF, mm	62,5±6,1	49,3±11,1 <sup>a)</sup>
Intem-ML,%	0,0±0,0	0,5±1,2
Fibtem-CT, seg	51,5±7,7	89,7±75,9
Fibtem-CFT, seg	222,0±0,0	0,0±0,0
Fibtem-alfa, <sup>0</sup>	64,7±15,4	66,8±9,5
Fibtem-A10,mm	14,5±6,9	8,5±4,9
Fibtem-A20,mm	15,0±7,5	9,3±5,4
Fibtem-MCF, mm	15,5±7,3	9,5±5,2
Fibtem-ML,%	10,5±10,6	13,0±12,6
Aptem-CT, seg	72,0±11,3	80,4±55,0
Aptem-CFT, seg	90,0±39,6	211,1±187,6
Aptem-alfa, <sup>0</sup>	72,0±7,1	61,0±13,4
Aptem-A10,mm	56,0±8,5	43,3±13,3
Aptem-A20,mm	63,0±7,1	49,9±13,6
Aptem-MCF, mm	65,0±5,7	51,8±13,2
Aptem-ML,%	0,0±0,0	0,0±0,0
Heptem-CT, seg	184,8±36,4	231,2±70,2
Heptem-CFT,seg	88,0±32,9	284,4±444,0 <sup>a)</sup>
Heptem-alfa, <sup>0</sup>	72,8±6,7	61,0±14,2
Heptem-A10,mm	52,3±7,5	38,7±11,0 <sup>a)</sup>
Heptem-A20,mm	58,5±6,9	44,8±12,1 <sup>a)</sup>
Heptem-MCF, mm	59,5±6,2	46,8±11,0 <sup>a)</sup>
Heptem-ML,%	0,0±0,0	0,2±0,4

- a)  $p < 0,05$  vs doentes sem CEC. aPTT: Tempo de tromboplastina parcial ativada; PT: Tempo de protrombina CT: Tempo de coagulação; CFT: Tempo de formação de coágulo; MCF: firmeza máxima do coágulo; ML: Lise máxima.

#### 4.4. Comparação dos resultados de um doente que apresentava hemorragia persistente

Nesta população estudada apenas 1 doente apresentou hemorragia 45 minutos após a administração de protamina. Tal como recomendava o protocolo foi feita análise por ROTEM, estudo sumário da coagulação e hemograma. Os resultados obtidos no ROTEM estão representados na figura 10.

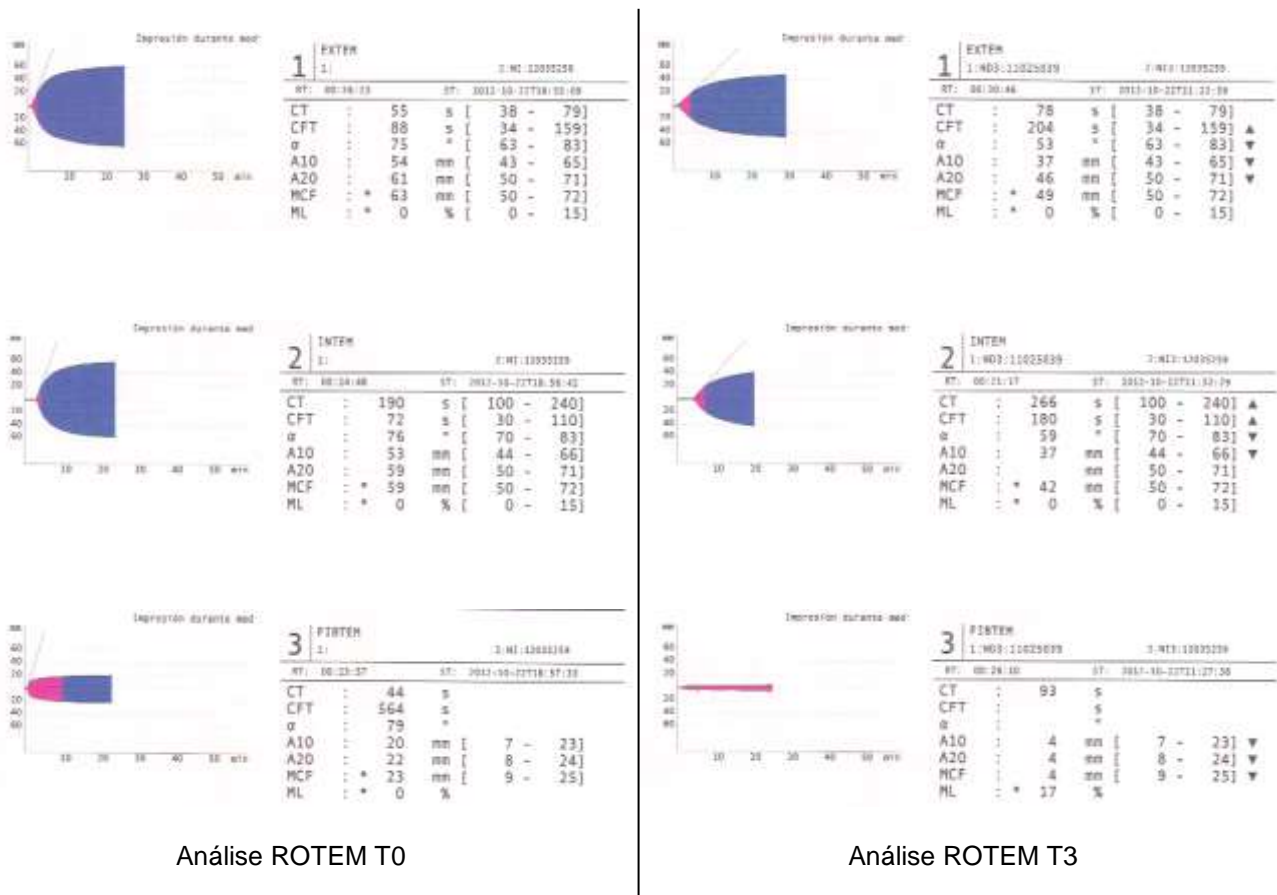


Figura 10 - Resultados ROTEM T0 e T3 do doente que apresentou hemorragia significativa

Os resultados dos testes clássicos da coagulação estavam de acordo com os do ROTEM tanto no T0 como no T3. No primeiro estavam dentro dos valores normais, no segundo apresentavam valores elevados o TP = 17,1 seg e o aPTT = 46,8 seg e o doseamento do fibrinogénio = 157 mg/dL apresentava valores abaixo dos de referência

No hemograma do T3 o parâmetro mais alterado era a contagem de plaquetas que estava inferior ao normal ( $79 \times 10^9/L$ ). A concentração de hemoglobina (11,6 g/dL) estava também abaixo do limite de normalidade.

## Capítulo 5: DISCUSSÃO E CONCLUSÃO



A hemostase é o equilíbrio que protege a integridade do sistema vascular após uma lesão num tecido, mantendo a fluidez do sangue. É um processo dinâmico e extremamente complexo que envolve vários fatores interativos. Estes incluem os fatores da coagulação, as proteínas fibrinolíticas, ativadores, inibidores e elementos celulares.

Uma hemorragia excessiva pode ser devida a causas cirúrgicas, a um distúrbio na hemostase ou mais normalmente a uma combinação de ambos, da qual a cirurgia cardíaca é um bom exemplo. À medida que a incidência de doenças cardíacas continua a subir, a consequente procura por cirurgias de *bypass* da artéria coronária também aumenta. A maioria destas intervenções assim como cirurgias a doenças valvulares e defeitos congénitos recorrem a CEC o que induz um grande potencial hemorrágico<sup>(10)</sup>.

Até recentemente as terapias com componentes e derivados sanguíneos eram orientadas pelos resultados de testes convencionais, mas estes só fornecem uma informação parcial das interações da coagulação. A grande maioria dos estudos publicados até à data indica a tromboelastometria como teste *point-of-care*, que utiliza as propriedades viscoelásticas do sangue para procurar desequilíbrios hemostáticos e nos dá informações acerca da coagulação sanguínea dos pacientes de forma mais completa rápida e direcionada do que os testes clássicos<sup>(34)(35)</sup>. Com estas características, este teste, pode orientar no tipo de componentes sanguíneos a administrar em tempo útil e prevenir a administração de componentes desnecessários assim como eventuais efeitos adversos dessas transfusões<sup>(36)(37)</sup>.

A bibliografia consultada, maioritariamente, também conclui que para além da redução do número de componentes e derivados sanguíneos administrados, há uma diminuição das complicações pós-operatórias, nomeadamente, hemorragias, reoperações, tempo de ventilação mecânica, tempo de permanência na unidade de cuidados intensivos e do tempo de internamento em geral<sup>(38)</sup>.

Por tudo o que acima foi mencionado a introdução da tromboelastometria na avaliação da hemostase das cirurgias com grande potencial hemorrágico leva a uma redução de custos significativa, apesar dos reagentes para a sua execução serem mais caros que os dos testes clássicos.

Neste estudo fizemos a avaliação das alterações da hemostase de 16 doentes submetidos a cirurgia cardíaca complexa. Encontramos diferenças estatisticamente significativas quando comparamos os resultados dos testes ao longo da intervenção cirúrgica. Isto está de acordo com a bibliografia consultada, essencialmente no doseamento do fibrinogénio e nos testes que avaliam a via intrínseca e que detetam transtornos da coagulação relacionados especificamente com a administração de heparina. Daí a execução do Heptem estar recomendada nos protocolos da cirurgia cardíaca para despiste de contaminação com esta, porque este usa heparinase para a degradar<sup>(39)</sup>. Quando comparamos os resultados do doseamento do fibrinogénio pelo teste clássico com os do Fibtem podemos verificar que existe alguma discrepância uma vez que este último é mais sensível a deficiências da polimerização do coágulo<sup>(11)</sup>.

Verificamos também a existência de diferenças estatisticamente significativas quando comparamos os doentes intervencionados com CEC e sem CEC o que está de acordo com o procedimento cirúrgico, uma vez que a hemodiluição e hipotermia interferem na hemostase.

Num dos doentes persistia hemorragia ativa 45 minutos após a administração da protamina. Quando comparamos os testes clássicos com os do ROTEM e avaliamos os parâmetros do hemograma, verificamos que estavam concordantes. O Fibtem estava abaixo dos valores de referência, assim como o fibrinogénio. Também a contagem de plaquetas estava inferior ao normal. A persistência da hemorragia podia ser causada por qualquer um destes fatores e seria tratada globalmente da mesma forma (isto é, a informação fornecida pelo ROTEM não teria alterado a abordagem terapêutica em termos de componentes sanguíneos, caso tivesse sido utilizada em vez dos resultados dos testes clássicos).

Contudo depois de feita a avaliação geral dos resultados este trabalho não demonstrou de forma clara que o ROTEM seja mais eficiente que os testes clássicos da coagulação para nos orientar na administração dos componentes e derivados sanguíneos e prever o risco de hemorragia<sup>(40)</sup>.

A maioria dos autores defende que a tromboelastometria é um teste mais rápido que os clássicos porque é executada em sangue total, logo prescinde do tempo de centrifugação destes, que são efetuados em plasma. A nossa experiência com este estudo permitiu-nos concluir que se quisermos avaliar todos os parâmetros do ROTEM, inclusive a ML, temos que esperar cerca de 40 minutos. Antes podemos ter uma orientação dos resultados, isto sem termos em consideração as recomendações de alguns trabalhos que afirmam que antes da realização do teste o sangue total deve ficar em repouso 30 minutos<sup>(5)</sup>. Muitos autores defendem também que a tromboelastometria deve ser usada em pediatria porque necessita de menor volume de amostra<sup>(5)</sup>. Este trabalho permitiu-nos verificar que este teste gasta maior quantidade de sangue que os clássicos. Um tubo pediátrico não permite executar os três testes básicos deste método (Intem, Extem e Fibtem).

Embora tenham sido selecionados doentes sujeitos a cirurgias cardíacas complexas, saber se determinado doente ia ter complicações hemorrágicas, revelou-se uma das maiores dificuldades a ultrapassar. Nesta população como os resultados demonstram só 1 doente teve algumas.

Terão que ser feitos mais estudos, a um maior número de doentes, acompanhados de uma standardização de protocolos, e pessoal treinado na execução e interpretação do teste de forma que a utilização da tromboelastometria possa vir a tornar-se num teste alternativo a implementar em casos de coagulopatias.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. COELHO, Tiago and MOREIRA, Adelino. *Função Hemostática e sua Avaliação*. Ano Letivo /2002 2001.
2. FRANCO, Rendrik. Fisiologia da Coagulação, Anticoagulação e Fibrinólise. *Medicina Ribeirão Preto*. 2001. Vol. 34, p. 229–237.
3. HARRISON, Paul. Platelet function analysis. *Blood Reviews*. 2005. Vol. 19, p. 111–123.
4. GALE, Andrew. Current Understanding of Hemostasis. *Toxicology Pathology*. 2011. Vol. 39, no. 1, p. 273–280.
5. D'AMICO, Elbio. *Tromboelastografia/Tromboelastometria*. Hospital Isrealita Albert Einstein.
6. BROOMHEAD, Robert and MALLETT, Susan. Clinical aspects of coagulation. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*. 2010. Vol. 11, no. 5, p. 195–199.
7. PAKALA, Rajbabu and WAKSMAN, Ron. Currently available methods for platelet function analysis: advantages and disadvantages. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2011. Vol. 12, no. 5, p. 312–322.
8. DICKINSON, K. J., TROXLER, M. and HOMER-VANNIASINKAM, S. The surgical application of point-of-care haemostasis and platelet function testing. *British Journal of Surgery*. 2008. Vol. 95, p. 1317–1330.
9. VAN GEFFEN, Mark and VAN HEERDE, Waander. Global haemostasis assays, from bench to bedside. *Thrombosis Research*. 2012. Vol. 129, no. 6, p. 681–687.
10. O'SHAUGHNESSY, Denise and GILL, Ravi. Cardiothoracic surgery. In : *Practical Hemostasis and Thrombosis*. Wiley-Blackwell, 2009. p. 194–208.
11. CALATZIS, Andreas, SPANNAGL, Michael and VORWEG, Matthias. *ROTEM® Analysis: Targeted Treatment of Acute Haemostatic Disorders*. 2008.
12. REIKVAM, Håkon, STEIEN, Egil, HAUGE, Bjørn, LISETH, Knut, HAGEN, Kristin, STØRKSON, Rolf and HERVIG, Tor. Thrombelastography. *Transfusion and Apheresis Science*. 2009. Vol. 40, p. 119–123.
13. JACKSON, G. N. B., ASHPOLE, K. J. and YENTIS, S. M. Head-to-head: The TEG® vs the ROTEM® thrombelastography/thrombelastometry systems. *Anaesthesia*. 2009. Vol. 64, p. 212–215.
14. HOFFBRAND, A. V., MOSS, P. A. H. and PETTIT, J. E. *Fundamentos em Hematologia*. 5ª Edição. Porto Alegre : Artmed, 2008. ISBN 978-85-363-1106-7.
15. HVAS, Anne-Mette, BOAS, Tue, JENSEN, Malene, LINDSKOV, Christian, FOLKERSEN, Lars and RAVN, Hanne. Change in Hemostatic Intervention After Implementation of Thromboelastometry. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2012. Vol. 26, no. 2, p. 227–231.

16. SANKARANKUTTY, Ajith, NASCIMENTO, Bartolomeu, DA LUZ, Luis and RIZOLI, Sandro. TEG® and ROTEM® in trauma: similar test but different results? *World Journal of Emergency Surgery*. 2012. Vol. 7, no. Suppl 1, p. S3.
17. TANAKA, Kenichi, BOLLIGER, Daniel, VADLAMUDI, Ratna and NIMMO, Alastair. Rotational Thromboelastometry (ROTEM)-Based Coagulation Management in Cardiac Surgery and Major Trauma. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2012. Vol. 26, no. 6, p. 1083–1093.
18. DA LUZ, Luis, NASCIMENTO, Bartolomeu and RIZOLI, Sandro. Thrombelastography (TEG®): practical considerations on its clinical use in trauma resuscitation. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. 2013. Vol. 21, p. 29.
19. DUNNING, Joel, VERSTEEGH, Michel, FABBRI, Alessandro, PAVIE, Alain, KOLH, Philippe, LOCKOWANDT, Ulf and NASHEF, Samer. Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2008. Vol. 34, p. 73–92.
20. JAIN, Rashmi and SOOD, Jayashree. Antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents for noncardiac surgery: Role of thromboelastography. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*. 2011. Vol. 27, no. 4, p. 537–540.
21. FRIES, Dietmar, INNERHOFER, Petra, STREIF, Werner, SCHOBERSBERGER, Wolfgang, MARGREITER, Josef, ANTRETTTER, Herwig and HÖRMANN, Christoph. Coagulation Monitoring and Management of Anticoagulation During Cardiac Assist Device Support. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2003. Vol. 76, p. 1593–1597.
22. OGAWA, Satoru, SZLAM, Fania, CHEN, Edward, NISHIMURA, Takashi, KIM, Heezoo, ROBACK, John, LEVY, Jerrold and TANAKA, Kenichi. A comparative evaluation of rotation thromboelastometry and standard coagulation tests in hemodilution-induced coagulation changes after cardiac surgery. *Transfusion*. 2012. Vol. 52, p. 14–22.
23. ROSSI, Michele, LEWIS, Michael and HUTCHINSON, Nevil. Coronary Artery Bypass Grafting in Idiopathic Thrombocytopenia. *Texas Heart Institute Journal*. 2010. Vol. 37, no. 3, p. 361–364.
24. REINHÖFER, M., BRAUER, M., FRANKE, U., BARZ, D., MARX, G. and LÖSCHE, W. The value of rotation thromboelastometry to monitor disturbed perioperative haemostasis and bleeding risk in patients with cardiopulmonary bypass. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2008. Vol. 19, no. 3, p. 212–219.
25. STRAUB, Andreas, SCHIEBOLD, Daniela, WENDEL, Hans, HAMILTON, Carole, WAGNER, Thomas, SCHMID, Eckhard, DIETZ, Klaus and ZIEMER, Gerhard. Using reagent-supported thromboelastometry (ROTEM®) to monitor haemostatic changes in congenital heart surgery employing deep hypothermic circulatory arrest. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2008. Vol. 34, p. 641–647.
26. ROMLIN, Birgitta, WÅHLANDER, Håkan, BERGGREN, Håkan, SYNNERGREN, Mats, BAGHAEI, Fariba, NILSSON, Krister and JEPSSON, Anders. Intraoperative Thromboelastometry Is Associated with Reduced Transfusion Prevalence in Pediatric Cardiac Surgery. *Anesthesia & Analgesia*. 2011. Vol. 112, no. 1, p. 30–36.
27. BOLLIGER, Daniel, SEEBERGER, Manfred and TANAKA, Kenichi. Principles and Practice of Thromboelastography in Clinical Coagulation Management and Transfusion Practice. *Transfusion Medicine Reviews*. 2012. Vol. 26, no. 1, p. 1–13.
28. HUET, Rolf and CERNAK, Vladimir. The Predictability of Blood Loss With Thromboelastometry. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2010. Vol. 24, no. 2, p. 381–387.

29. HANKE, Alexander, HEROLD, Ulf, DIRKMANN, Daniel, TSAGAKIS, Konstantinos, JAKOB, Heinz and GÖRLINGER, Klaus. Thromboelastometry Based Early Goal-Directed Coagulation Management Reduces Blood Transfusion Requirements, Adverse Events, and Costs in Acute Type A Aortic Dissection: A Pilot Study. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2012. Vol. 39, p. 121–128.
30. GÖRLINGER, Klaus, FRIES, Dietmar, DIRKMANN, Daniel, WEBER, Christian, HANKE, Alexander and SCHÖCHL, Herbert. Reduction of Fresh Frozen Plasma Requirements by Perioperative Point-of-Care Coagulation Management with Early Calculated Goal-Directed Therapy. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2012. Vol. 39, p. 104–113.
31. SHORE-LESSERSON, Linda, MANSPEIZER, Heather, DEPERIO, Marietta, FRANCIS, Sanjeev, VELA-CANTOS, Frances and ERGIN, M. Arisan. Thromboelastography-Guided Transfusion Algorithm Reduces Transfusions in Complex Cardiac Surgery. *Anesthesia & Analgesia*. 1999. Vol. 88, p. 312–319.
32. MOMENI, Mona, CARLIER, Cécile, BAELE, Philippe, WATREMEZ, Christine, VAN DYCK, Michel, MATTA, Amine, KAHN, David, RENNOTTE, Marie-Thérèse, GLINEUR, David, DE KERCHOVE, Laurent, JACQUET, Luc-Marie, THIRY, Dominique, GRÉGOIRE, André, EECKHOUDT, Stéphane and HERMANS, Cédric. Fibrinogen Concentration Significantly Decreases After On-Pump Versus Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery: A Systematic Point-of-Care ROTEM Analysis. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2013. Vol. 27, no. 1, p. 5–11.
33. SPALDING, Grit, HARTRUMPF, Martin, SIERIG, Tobias, OESBERG, Nils, KIRSCHKE, Christian and ALBES, Johannes. Cost reduction of perioperative coagulation management in cardiac surgery: value of “bedside” thrombelastography (ROTEM). *European Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2007. Vol. 31, p. 1052–1057.
34. GANTER, Michael and HOFER, Christoph. Coagulation Monitoring: Current Techniques and Clinical Use of Viscoelastic Point-of-Care Coagulation Devices. *Anesthesia & Analgesia*. 2008. Vol. 106, no. 5, p. 1366–1375.
35. WEBER, Christian and ZACHAROWSKI, Kai. Perioperative Point of Care Coagulation Testing. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2012. Vol. 109, no. 20, p. 369–375.
36. HOBSON, A., AGARWALA, R., SWALLOW, R., DAWKINS, K. and CURZEN, N. Thrombelastography: Current clinical applications and its potential role in interventional cardiology. *Platelets*. 2006. Vol. 17, no. 8, p. 509–518.
37. AVIDAN, M. S., ALCOCK, E. L., DA FONSECA, J., PONTE, J., DESAI, J. B., DESPOTIS, G. J. and HUNT, B. J. Comparison of structured use of routine laboratory tests or near-patient assessment with clinical judgement in the management of bleeding after cardiac surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 2004. Vol. 92, no. 2, p. 178–186.
38. WASOWICZ, Marcin, MCCLUSKEY, Stuart, WIJEYSUNDERA, Duminda, YAU, Terrence, MEINRI, Massimiliano, BEATTIE, W. Scott and KARKOUTI, Keyvan. The Incremental Value of Thrombelastography for Prediction of Excessive Blood Loss After Cardiac Surgery: An Observational Study. *Anesthesia & Analgesia*. 2010. Vol. 111, no. 2, p. 331–338.
39. LANG, T. and VON DEPKA, M. Possibilities and limitations of thromboelastometry/thromboelastography. *Hämostaseologie*. 2006. Vol. 26, no. Suppl 1, p. S21–S29.
40. DAVIDSON, Simon, MCGROWDER, Donovan, ROUGHTON, Michael and KELLEHER, Andrea. Can ROTEM Thromboelastometry Predict Postoperative Bleeding After Cardiac Surgery? *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2008. Vol. 22, no. 5, p. 655–661.