

Daniel Dias Ribeiro

**ASSOCIAÇÃO DO DIAGNÓSTICO
ETIOLÓGICO, CLASSIFICAÇÃO DE CHILD,
PRESENÇA OU NÃO DE ASCITE E
COAGULOGRAMA COM O PERFIL
TROMBOELASTOGRÁFICO PRÉ-
OPERATÓRIO DE PACIENTES SUBMETIDOS
A TRANSPLANTE HEPÁTICO**

**Universidade Federal de Minas Gerais
Faculdade de Medicina
Belo Horizonte
2006**

Daniel Dias Ribeiro

**ASSOCIAÇÃO DO DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO,
CLASSIFICAÇÃO DE CHILD, PRESENÇA OU NÃO DE
ASCITE E COAGULOGRAMA COM O PERFIL
TROMBOELASTOGRÁFICO PRÉ-OPERATÓRIO DE
PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE HEPÁTICO**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Medicina – área de concentração em Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Co-orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto Savassi Rocha

Belo Horizonte
Faculdade de Medicina – UFMG
2006

Ribeiro, Daniel Dias

R484a Associação do diagnóstico etiológico, classificação de Child, presença ou não de ascite e coagulograma com o perfil tromboelastográfico pré-operatório de pacientes submetidos a transplante hepático/Daniel Dias Ribeiro. Belo Horizonte, 2006.
xxiii, 79f.

Dissertação.(mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Medicina.

Área de concentração: Gastroenterologia

Orientadora: Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Co-orientador: Paulo Roberto Savassi Rocha

1.Hemostasia 2.Trombelastografia 3.Transplante de fígado 4.Testes de coagulação sanguínea 5.Cirrose hepática/classificação 6.Cirrose hepática/diagnóstico 7.Cirrose hepática/etiologia 8.Ascite 9.Cuidados pré-operatórios

I.Título

NLM: WH 310

CDU: 616.151

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

REITORA: Dr. Ronaldo Tadêu Pena

VICE-REITOR: Dra. Heloisa Maria Murgel Starling

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO: Prof. Dr. Jaime Arturo Ramirez

PRÓ-REITOR DE PESQUISA: Prof. Dr. Carlos Alberto Pereira Tavares

FACULDADE DE MEDICINA

DIRETOR: Prof. Dr. Francisco José Penna

VICE-DIRETOR: Prof. Dr. Tarcisio Afonso Nunes

COORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO: Prof. Dr. Carlos Faria Santos Amaral

SUB-COORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO: Prof. Dr. João Lúcio dos Santos Junior

DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

CHEFE: Prof. Dr. Dirceu Bartolomeu Greco

COLEGIADO DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA/GASTROENTEROLOGIA

COORDENADOR: Prof. Dr. Marco Túlio Costa Diniz

SUB-COORDENADOR: Prof. Dr. Luiz Gonzaga Vaz Coelho

Profa. Dra. Cláudia Alves Couto

Profa. Dra. Luciana Dias Moretzohn

Profa. Dra. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Mestrando Ivan René Viana (representante discente)

À Ana Flávia
Aos meus pais, José Euclides e Diva
Ao meu avô, Milton
Aos meus irmãos, Mariana e Thiago
Aos meus sobrinhos, Leo, Bibi,
Diogo e Bernardo

“Cada um de nós compõe a sua história, cada ser em si carrega o dom de ser capaz, de ser feliz.”

Almir Sater / Renato Teixeira

AGRADECIMENTOS

À Dra. Teresa Cristina de Abreu Ferrari, Professora Adjunta do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG, pela valiosa orientação, objetiva, segura e paciente. Grande facilitadora do meu trabalho.

Ao Dr. Paulo Roberto Savassi Rocha, Professor Titular do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFMG, pelo exemplo de dedicação ao Hospital das Clínicas e ao ensino, sempre pronto a ajudar.

À Dra. Nelma Cristina Diogo Clementino, Professora Adjunta do Departamento de Propedêutica Complementar da Faculdade de Medicina da UFMG, minha eterna “chefe”, sempre disponível, envolvida e me apoiando nas minhas realizações, pessoa que possibilitou minha dedicação à área de hemostasia com apoio e confiança incondicionais.

Ao Dr. Agnaldo Soares Lima, Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFMG, pela confiança, apoio, ensinamentos, entusiasmo, companheirismo, que juntamente com o Prof. Manoel Jacy abriram para mim as portas do Grupo de Transplante do Instituto Alfa de Gastroenterologia-Hospital das Clínicas da UFMG.

Ao Marcos Daniel de Faria, membro do grupo de Anestesiologia do Hospital das Clínicas UFMG, pelo apoio, confiança, ensinamentos, por permitir minha participação efetiva nos

transplantes hepáticos, por dividir comigo seus conhecimentos sobre assunto muito específico e completamente novo.

Ao Marcelo Eduardo Lima Souza, médico do Serviço de Patologia Clínica do Hospital das Clínicas UFMG, pessoa que me mostrou o quanto é fascinante o sistema hemostático, me ensinando as “belezas” da coagulação e me envolvendo completamente com esta área.

Aos médicos do Grupo de Transplante do Instituto Alfa de Gastroenterologia-Hospital das Clínicas da UFMG, Dr. Agnaldo Soares Lima, Alexandre Prado de Resende, Alexandre Rodrigues Fernandes, Dr. Andy Petroiano, Carmencita Livia Marcatti Ferreira, Dra. Claudia Alves Couto, Dr. Eduardo Garcia Vilela, Evandro Luís de Oliveira Costa, Leandro Ribeiro de Carvalho Fonseca, Luciana Costa Faria, Luis Fernando Veloso, Manoel Jacy Vilela Lima, Dr. Marcelo Dias Sanches, Marcelo de Medeiros Chaves França, Maria Cecilia Souto Lúcio de Oliveira, Dra. Mariza Leitão Valadares Roquete, Omar Lopes Cançado Junior, Silvia Zenóbio Nascimento, Dr. Walter Antonio Pereira, Wanessa Trindade Clemente, pelo apoio, confiança e companheirismo.

Às enfermeiras do Grupo de Transplante do Instituto Alfa de Gastroenterologia-Hospital das Clínicas da UFMG, Malvina e Joseli, por tornarem possível minha participação em todos os transplantes hepáticos e pela ajuda com os termos de consentimento livre informado.

Aos médicos do serviço de Anestesiologia do Hospital das Clínicas da UFMG, pelo apoio e confiança.

Minha esposa, Ana Flávia, pelo amor, carinho e compreensão, “por que sem você fico perdido no mundo”.

Meu pai, José Euclides, pelo exemplo como pessoa e médico e apoio incondicional, minha mãe, Diva, pelo toque de subjetividade, criatividade, abstração e misticismo na minha vida e aos meus irmãos que sempre estiveram e estarão ao meu lado.

Aos pacientes do Grupo de Transplante do Instituto Alfa de Gastroenterologia-Hospital das Clínicas da UFMG, que tornaram possível a realização desta pesquisa, minha homenagem e agradecimentos especiais.

RESUMO

Estudo clínico transversal, realizado no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFG), Instituto Alfa de Gastroenterologia – Grupo de Transplante, no período de setembro de 2001 a junho de 2004, com o objetivo de investigar a ocorrência de associação entre características clínicas (diagnóstico etiológico da cirrose hepática, gravidade da insuficiência hepática segundo a classificação de Child e presença ou não de ascite clinicamente evidente) e laboratoriais (coagulograma convencional) de pacientes submetidos a transplante hepático (TH), com o perfil tromboelastográfico no pré-transplante imediato. No total, 113 pacientes foram incluídos no estudo de forma prospectiva. A ocorrência de associação foi investigada empregando-se o teste estatístico qui-quadrado ou exato de Fischer, sendo a direção da associação quantificada pela razão das chances. O nível de significância adotado foi de 5%. Quarenta e um (36,3%) pacientes eram do sexo feminino e 72 (63,7%), do sexo masculino. A idade variou de 1 a 75 anos, com média de $45,1 \pm 16,6$ anos e mediana de 49 anos. Quanto à classificação de Child, 16 (14,2%) casos foram classificados como Child A; 72 (63%), como Child B; e 25 (22,1%), como Child C. Oitenta e cinco (75,2%) pacientes não apresentavam ascite evidente no pré-operatório imediato. Os pacientes foram distribuídos em grupos no que se refere ao diagnóstico etiológico da hepatopatia: cirrose pós necrótica (Posnec), 77 (68,1%) pacientes; doença de vias biliares (Viasbl), 15 (13,3%); hepatite autoimune (Auto), sete (6,2%); retransplante (Reop), três (2,7%); hepatite fulminante (Fulm), cinco (4,4%); e outras, seis pacientes (5,3%). Dos 113 pacientes, seis (5,3%) não tiveram o tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa) recuperado para a análise, 47 (41,6%) apresentavam TTPa alterado e

60 (53,1%), normal. Cinco (4,4%) pacientes não tiveram a razão normatizada internacional (RNI) recuperada para a análise; 81 (71,7%) apresentavam RNI alterado; e 27 (23,9%), normal. A avaliação dos perfis tromboelastográficos no pré-operatório imediato evidenciou 53 pacientes (46,9%) com perfil hipocoagulável, 19 (16,8%) com perfil normal e 41 (36,3%), com perfil hipercoagulável. Verificou-se associação entre os padrões do tromboelastograma (TEG) e os diagnósticos etiológicos Posnec e Viasbl ($p = 0,0301$). Os indivíduos incluídos neste segundo grupo etiológico apresentaram mais frequentemente o perfil hipercoagulável; enquanto no grupo Posnec o perfil hipocoagulável foi mais frequente. Não houve associação estatisticamente significativa entre os padrões do TEG e a classificação de Child ($p = 0,1045$) nem com a presença ou não de ascite clinicamente evidente ($p = 0,1694$). Verificou-se associação entre os padrões do TEG e o RNI ($p = 0,0372$) e também com o TTPa ($p = 0,0247$). Os pacientes que tinham TTPa e RNI alterados apresentaram, com maior frequência, o perfil tromboelastográfico hipocoagulável. As mesmas associações foram investigadas dentro de um grupo com diagnóstico etiológico único, Posnec. Não foi observada associação entre os padrões do TEG e as variáveis, gravidade da insuficiência hepática-classificação de Child ($p = 0,6354$), presença ou não de ascite clinicamente detectável ($p = 0,1310$) e RNI ($p = 0,0815$); porém, foi encontrada associação entre os padrões do TEG e o TTPa ($p = 0,0216$). Indivíduos com TTPa alterado apresentaram com maior frequência o perfil tromboelastográfico hipocoagulável.

O estudo concluiu que o equilíbrio hemostático, quando avaliado pela tromboelastografia no pré-transplante imediato dos pacientes com insuficiência hepática é extremamente variável. As associações encontradas foram: pacientes com cirrose Posnec associados a perfil tromboelastográfico hipocoagulável; pacientes do grupo Viasbl com perfil tromboelastográfico hipercoagulável; TTPa alterado com perfis tromboelastográfico

hipocoagulável e o RNI alterado com perfil tromboelastográfico hipocoagulável apenas quando estudado no grupo todo; esta associação não se repetiu quando o grupo Posnec foi avaliado, isoladamente.

ABSTRACT

A cross-sectional clinical trial was conducted at the University Hospital of the Federal University of Minas Gerais (HC-UFMG), Alfa Institute of Gastroenterology – Transplant Group, between September 2001 and June 2004 in order to investigate possible associations of clinical (etiological diagnosis of the liver cirrhosis, severity of the hepatic insufficiency according to the Child classification, and the presence or absence of clinically evident ascites) and laboratory (conventional coagulogram) characteristics of patients submitted to liver transplantation with the immediate preoperative thromboelastographic profile. A total of 113 patients were included prospectively in the study. Associations were analyzed by chi-square test and Fischer's exact test. The odds ratio was used to determine the direction of the association. The level of significance was set at 5%. Forty-one (36.3%) of the 113 patients were females and 72 (63.7%) were males. Age ranged from 1 to 75 years, with a mean of 45.1 years ($SD \pm 16.6$) and a median of 49 years. Using the Child classification, 16 (14.2%) patients were classified as Child A, 72 (63%) as Child B, and 25 (22.1%) as Child C. Eighty-five (75.2%) patients presented no clinically evident ascites at the immediate preoperative period, whereas ascites was easily detected upon preoperative clinical examination in 28 (24.8%). The patients were distributed into groups according to the etiological diagnosis of liver disease: postnecrotic cirrhosis, 77 patients (68.1%); bile duct disease, 15 (13.3%); autoimmune hepatitis, seven (6.2%); retransplantation, three (2.7%); fulminant hepatitis, five (4.4%), and others, six (5.3%). Activated partial thromboplastin time (APTT) was not recovered for analysis in six (5.3%) of the 113 patients, was abnormal in 47 (41.6%), and normal in 60 (53.1%). The international normalized ratio (INR) was not recovered for analysis in five (4.4%) patients, was abnormal in 81 (71.7%), and normal in

27 (23.9%). Analysis of the immediate preoperative thromboelastographic profiles revealed a hypocoagulable profile in 53 (46.9%) patients, a normal profile in 19 (16.8%), and a hypercoagulable profile in 41 (36.3%). An association was observed between the thromboelastogram (TEG) patterns and the etiological diagnosis of postnecrotic cirrhosis and bile duct disease ($p = 0.0301$). Patients included in the second group more frequently presented the hypercoagulable profile, whereas the hypocoagulable profile was more frequent in the group with postnecrotic cirrhosis. No significant association was observed between TEG patterns and Child classification ($p = 0.1045$) or the presence or absence of clinically evident ascites ($p = 0.1694$). There was an association between TEG patterns and INR ($p = 0.0372$) and APTT ($p = 0.0247$). Patients with both altered APTT and INR more frequently presented the hypocoagulable profile. The same associations were investigated in the group with postnecrotic cirrhosis. No association was observed between the TEG patterns and severity of the hepatic insufficiency according to the Child classification ($p = 0.6354$), presence or absence of clinically detectable ascites ($p = 0.1310$) or INR ($p = 0.0815$). However, there was an association between TEG patterns and APTT ($p = 0.0216$), with the hypocoagulable profile being more frequent in the patients with altered APTT.

In conclusion, the hemostatic equilibrium is extremely variable when evaluated by thromboelastography during the immediate pretransplant period in patients with hepatic insufficiency. The following associations were observed: postnecrotic cirrhosis and hypocoagulable thromboelastographic profile, bile duct disease and hypercoagulable profile, altered APTT and hypocoagulable profile, and altered INR and hypocoagulable profile only when the group was studied as a whole. This association was not observed when the postnecrotic cirrhosis group was sole evaluated.

LISTA DE ABREVIATURAS

a	Ativado
ADP	Adenosina difosfato
Auto	Cirrose de etiologia autoimune
AT	Antitrombina
C1	Componente C1 do sistema de complemento
C4b	Componente C4 ligador do sistema de complemento
CID	Coagulação intravascular disseminada
DCP	Protrombina descarboxilada
DD	Dímero D
DP	Desvio padrão
FCIA	Fibrinólise e coagulação intravascular acelerada
Fulm	Insuficiência hepática por hepatite fulminante
GP Ib IX-V	Glicoproteína Ib IX-V
GP IIb IIIa	Glicoproteína IIb IIIa
HC	Hospital das Clínicas
ISI	Índice de sensibilidade internacional
ON	Óxido nítrico
PAI-1	Inibidor do ativador do plasminogênio 1
PDF	Produtos de degradação de fibrina
PGI ₂	Prostaciclina I ₂
PIVAK	Proteínas da coagulação produzidas na ausência de vitamina K

Posnec	Cirrose de etiologia pós-necrótica
Reop	Pacientes submetidos ao retransplante
RNI	Razão de normatização internacional
TAFI	Inibidor da fibrinólise ativado pela trombina
TEG	Tromboelastograma
TFPI	Inibidor da via do fator tecidual
TP	Tempo de protrombina
tPa	Ativador do plasminogênio tecidual
TPO	Trombopoitina
TTPa	Tempo de tromboplastina parcial ativado
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
uPa	Ativador do plasminogênio uroquinase
Va	Fator V ativado
VIIIa	Fator VIII ativado
Viasbl	Cirrose secundária a doenças que afetam as vias biliares

LISTA DE ANEXOS

		Página
ANEXO 1	Folha-padrão.....	77
ANEXO 2	Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais– ETIC 239/04.....	78
ANEXO 3	Termo de consentimento livre e esclarecido.....	79

LISTA DE FIGURAS

		Página
FIGURA 1	Histograma com a distribuição de frequências dos pacientes conforme a idade (n = 113)	30
FIGURA 2	Perfil tromboelastográfico normal.....	36
FIGURA 3	Perfil tromboelastográfico hipocoagulável.....	36
FIGURA 4	Perfil tromboelastográfico hipercoagulável.....	36

LISTA DE TABELAS

	Página
TABELA 1	Dados clínicos e epidemiológicos dos pacientes submetidos ao transplante hepático (n =113).....31
TABELA 2	Classificação de Child.....32
TABELA 3	Valores do TTPa, RNI e TEG pré-operatórios dos pacientes submetidos ao transplante hepático (n=113).....40
TABELA 4	Distribuição dos pacientes dos grupos Posnec e Viasbl submetidos ao transplante hepático segundo os perfis tromboelastográficos e o diagnóstico etiológico da hepatopatia (n=92).....42
TABELA 5	Distribuição dos pacientes submetidos ao transplante hepático segundo os perfis tromboelastográficos e a classificação de Child (n=113).....43
TABELA 6	Distribuição dos pacientes submetidos ao transplante hepático segundo os perfis tromboelastográficos e a presença ou não de ascite clinicamente evidente (n=113).....44
TABELA 7	Distribuição dos pacientes submetidos ao transplante

	hepático segundo os perfis tromboelastográficos e o RNI (n=108).....	46
TABELA 8	Distribuição dos pacientes submetidos ao transplante hepático, segundo os perfis tromboelastográficos e o TTPa (n=107).....	47
TABELA 9	Distribuição dos pacientes com cirrose pós-necrótica, submetidos ao transplante hepático, segundo os perfis tromboelastográficos e a gravidade da insuficiência hepática segundo a classificação de Child (n=77).....	49
TABELA 10	Distribuição dos pacientes com cirrose pós-necrótica submetidos ao transplante hepático segundo, os perfis tromboelastográficos e a presença ou não de ascite clinicamente evidente (n=77).....	49
TABELA 11	Distribuição dos pacientes com cirrose pós-necrótica, submetidos ao transplante hepático, segundo os perfis tromboelastográficos e o RNI (n=73).....	50
TABELA 12	Distribuição dos pacientes com cirrose pós-necrótica, submetidos ao transplante hepático, segundo os perfis tromboelastográficos e o TTPa (n=72).....	50

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	OBJETIVOS.....	5
2.1	Objetivos gerais.....	5
2.2	Objetivos específicos.....	5
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	6
3.1	Hemostasia.....	6
3.1.1	Endotélio.....	6
3.1.2	Plaquetas.....	7
3.1.3	Fatores procoagulantes.....	8
3.1.4	Anticoagulantes naturais.....	10
3.1.5	Sistema fibrinolítico.....	11
3.2	Alterações da hemostasia na insuficiência hepática.....	13
3.2.1	Alterações plaquetárias.....	14
3.2.2	Diminuição da síntese dos fatores responsáveis pela hemostasia.....	15
3.2.3	Disfibrinogenemia.....	18
3.2.4	Fibrinólise.....	18
3.2.5	Coagulação intravascular disseminada.....	19
3.3	Alterações da hemostasia durante o transplante hepático.....	21
3.3.1	Fase pré-anepática.....	21
3.3.2	Fase anepática.....	22
3.3.3	Fase de reperfusão.....	23

3.4	Monitorização do transplante hepático.....	24
3.4.1	Tromboelastograma.....	27
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	29
4.1	Casuística.....	29
4.2	Métodos.....	31
4.2.1	Avaliação clínica dos pacientes.....	31
4.2.2	Coleta do material.....	33
4.2.3	Tromboelastograma.....	34
4.2.4	Coagulograma convencional.....	37
4.3	Abordagem estatística.....	37
4.4	Considerações éticas.....	38
5	RESULTADOS.....	39
5.1	Dados relacionados ao perfil coagulométrico.....	39
5.2	Estudo comparativo entre o diagnóstico etiológico da hepatopatia e os perfis tromboelastográficos.....	40
5.3	Estudo comparativo entre a gravidade da insuficiência hepática segundo a classificação de Child e os perfis tromboelastográficos.....	43
5.4	Estudo comparativo entre a presença ou não de ascite clinicamente evidente e os perfis tromboelastográficos.....	44
5.5	Estudo comparativo entre o coagulograma convencional e os perfis tromboelastográficos.....	45
5.6	Estudo comparativo entre a gravidade da insuficiência hepática segundo a classificação de Child, a presença ou não de ascite clinicamente evidente e o coagulograma convencional e os perfis tromboelastográficos, no grupo de pacientes com cirrose pós-necrótica.....	47
6	DISCUSSÃO.....	51

6.1	Aspectos epidemiológicos e estatísticos.....	52
6.2	Análise do estudo comparativo entre o tromboelastograma pré-operatório e o diagnóstico etiológico.....	52
6.3	Análise do estudo comparativo entre o tromboelastograma pré-operatório e a gravidade da insuficiência hepática segundo a classificação de Child.....	54
6.4	Análise do estudo comparativo entre o tromboelastograma pré-operatório e a presença ou não de ascite clinicamente evidente.....	56
6.5	Análise do estudo comparativo entre o tromboelastograma pré-operatório e o coagulograma convencional.....	58
6.6	Análise do estudo comparativo entre o tromboelastograma pré-operatório e a gravidade da insuficiência hepática segundo a classificação de Child, a presença ou não de ascite clinicamente evidente e o coagulograma convencional no grupo de pacientes com cirrose pós-necrótica.....	61
7	CONCLUSÕES.....	66
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	68
9	ANEXOS.....	77

1 INTRODUÇÃO

Conhecer o equilíbrio hemostático em pacientes com insuficiência hepática é, sem dúvida alguma, um desafio. Praticamente todos os fatores da coagulação e da anticoagulação são de síntese hepática (PÁRAMO & ROCHA, 1993; AMITRANO *et al.*, 2002). A visão da hemostasia como um acontecimento linear sem interação entre os seus componentes constitui grande erro. Vários são os *feedbacks* positivos e negativos entre fatores pró-coagulantes, anticoagulantes, pró-fibrinolíticos e antifibrinolíticos. A trombina, por exemplo, é responsável pela lise do fibrinogênio em fibrina; quando se liga à trombosmodulina, ativa a proteína C que, por sua vez, inibe os fatores V ativado (Va) e VIII ativado (VIIIa). Além disso, mais recentemente, foi descrito que a trombina bloqueia a fibrinólise, ativando o inibidor da fibrinólise ativado pela trombina (TAFI) (COLUCCI *et al.*, 2003; COLMAN *et al.*, 2006a; COLMAN *et al.*, 2006b). Assim, a trombina é uma serino protease de grande importância na formação do coágulo, mas que também inibe a fibrinólise e exerce um efeito anticoagulante indireto. Esse exemplo deixa bem claro como pode ser complexo o desequilíbrio hemostático que ocorre na insuficiência hepática. É preciso lembrar que a diminuição da síntese hepática dos fatores anti e pró-coagulantes não ocorre de forma proporcional, tornando ainda mais imprevisível o equilíbrio hemostático desses pacientes.

O transplante hepático é um procedimento extremamente particular no que diz respeito à hemostasia, uma vez que se associa ao desequilíbrio hemostático pré-existente, uma operação de grande porte, com fases diferentes e bem definidas no que diz respeito às alterações hemostáticas e risco de sangramento (PORTE *et al.*, 1989; PORTE, 1993, JOIST, 1999; GORDON *et al.*, 2002). O transplante hepático pode ser dividido em três

fases: pré-anepática, anepática e de reperfusão, cada uma delas com suas particularidades hemostáticas. A melhoria da técnica operatória, a melhor monitorização do paciente e o treinamento de equipes especializadas aumentaram o índice de sucesso do procedimento. Esse sucesso está também relacionado à diminuição perioperatória no uso de hemocomponentes, que influencia não só a morbidade como a mortalidade do procedimento (GERLACH *et al.*, 1993; PORTE, 1993; MASSICOTTE *et al.*, 2004).

A diminuição no uso de hemoderivados tornou-se possível, em parte, pela utilização do tromboelastógrafo como ferramenta para monitorizar a hemostasia durante o transplante hepático (GERLACH *et al.*, 1993; CLAYTON *et al.*, 1995; MURAKAWA, 2003). Classicamente utilizados, o tempo de protrombina (TP) e o tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa) apresentam grandes limitações, muitas delas superadas pelo tromboelastograma (TEG) (KANG *et al.*, 1985; DOUNING, 1995; KANG, 1997; KANG, 2000; OZIER *et al.*, 2001). Os exames convencionais da coagulação (TP e TTPa) são realizados no plasma pobre em plaquetas após sua recalcificação e ativação com tromboplastina ou cefalina a 37°C. Assim, eles não refletem, nem de perto, o equilíbrio hemostático, sendo perdidas várias interações tanto na coagulação (função plaquetária, interação dos fatores da coagulação com fosfolípidos nas superfícies de hemácias, equilíbrio pró-coagulantes versus anticoagulantes, presença de fibrinólise, influência da hipotermia, hipocalcemia, acidose e hipercalemia), assim como na hemostasia (efeito da hemodiluição) (OWEN *et al.*, 1987; KANG, 1997b). Outro agravante é o tempo gasto para a realização destes exames laboratório, freqüentemente distante do centro cirúrgico. A velocidade com que as alterações da hemostasia ocorrem durante o transplante hepático faz com que um resultado de exame, colhido 40 minutos antes, não reflita a realidade do momento. O tromboelastograma é um exame global da coagulação, realizado ao lado do

paciente e com resultados imediatos (MALLET & COX, 1992; DOUNING *et al.*, 1995; KANG 1997b). Ele é capaz de mostrar todas as interações da hemostasia. Utiliza-se do sangue total e a temperatura do teste é ajustada de acordo com a temperatura do paciente (DOUNING *et al.*, 1995). Com exceção das interações dos fatores da coagulação com o endotélio, todas as outras interações são possíveis de serem documentadas pelo TEG. Essas características fazem do tromboelastógrafo um instrumento indispensável durante o transplante hepático, possibilitando a diminuição do uso de hemoderivados durante a operação (OZIER *et al.*, 2001).

No presente estudo é investigada a associação de algumas variáveis clínicas e laboratoriais do receptor no pré-transplante imediato com os diferentes tipos de perfis tromboelastográficos possíveis, no mesmo momento. Existem alguns estudos indicando que características do receptor, tais como a presença de insuficiência renal, ascite, cirurgia abdominal prévia e circulação colateral exuberante na parede abdominal, estão associadas a maior utilização de hemocomponentes durante o procedimento (PIRAT *et al.*, 2002). Entretanto, correlações entre os perfis tromboelastográficos no pré-transplante imediato com a etiologia da cirrose, gravidade da insuficiência hepática segundo a classificação de Child, presença ou não de ascite e coagulograma convencional (TTPa e TP) ainda não são conhecidas. Alguns poucos estudos descrevem a associação dos perfis tromboelastográficos com a etiologia da cirrose (BEN-ARI *et al.*, 1997), entretanto, sem relação temporal com o transplante hepático. Estes correlacionam o TP e TTPa com as variáveis do TEG individualmente (R, K, MA e ângulo) e não com o perfil tromboelastográfico como um todo (ZUCKERMAN *et al.*, 1981; KANG *et al.*, 1985; McNICOL *et al.*, 1994; PIVALIZZA *et al.*, 1996).

A dissociação entre os exames convencionais da coagulação e o tromboelastograma pode resultar das limitações do primeiro em avaliar o equilíbrio hemostático. As associações dos perfis tromboelastográficos com as diferentes etiologias da cirrose podem estar indicando presença de resposta inflamatória aumentada, existência de parênquima hepático funcional e, até mesmo, a causa da insuficiência hepática, como ocorre nos pacientes com estados de hipercoagulabilidade e síndrome de Budd-Chiari. Nos pacientes com insuficiência hepática avançada (Child C) e ascite volumosa (nos quais a coagulação intravascular disseminada pode estar presente), costuma ser, muitas vezes, impossível a distinção entre a fibrinólise primária e a coagulação intravascular disseminada (CID). Estes pacientes podem apresentar perfis tromboelastográficos extremamente variáveis, mas quase sempre com os mesmos resultados dos exames convencionais da coagulação (KANG *et al.*, 1985). Tal fato pode implicar em condutas terapêuticas diversas. A falta de correlação dos exames convencionais da coagulação no pré-operatório imediato do transplante hepático com o número de hemocomponentes utilizado já se encontra bem definida (GERLICH *et al.*, 1993).

Na verdade, quando for possível concluir que os perfis tromboelastográficos se correlacionam melhor do que o coagulograma convencional com o risco de sangramento nos pacientes cirróticos, diversos procedimentos cirúrgicos que hoje são realizados após o uso de hemocomponentes poderão ser feitos sem qualquer correção, ou com o uso de drogas moduladoras da coagulação ou com hemocomponentes específicos que não seriam usados, se apenas o TP, TTPa e a plaquetometria fossem avaliadas.

O presente estudo pretende ser um passo inicial para a melhor compreensão da correlação do TEG com o equilíbrio hemostático nos pacientes com cirrose hepática submetidos a transplante hepático ortotópico.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Estudar o equilíbrio hemostático pré-operatório imediato de pacientes com insuficiência hepática submetidos ao transplante hepático no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC UFMG), no período de setembro de 2001 a junho de 2004, com ênfase na investigação de associações entre perfis tromboelastográficos e variáveis clínicas e laboratoriais.

2.2 Objetivos específicos

Avaliar a associação entre os perfis tromboelastográficos (hipocoagulável, normal e hipercoagulável) dos pacientes no pré-transplante hepático imediato com as seguintes variáveis:

- diagnóstico etiológico da hepatopatia
- gravidade da insuficiência hepática (classificação de Child)
- presença ou ausência de ascite
- coagulograma convencional (TTPa e RNI)

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Hemostasia

O fígado exerce função central na hemostasia. Praticamente todos os fatores da coagulação e seus inibidores são produzidos pelos hepatócitos e muitos deles são de produção exclusiva do fígado. Além disto, o clareamento destes fatores ativados e dos produtos de degradação do fibrinogênio e da fibrina é feito pelo fígado. Desta forma, a insuficiência hepática leva a grande número de alterações no que diz respeito à hemostasia (AMITRANO *et al.*, 2002). O que ocorre na insuficiência hepática não é simplesmente tendência ao sangramento, mas sim desequilíbrio, muitas vezes imprevisível, do sistema hemostático. O processo hemostático é muito mais complexo do que a simples formação do coágulo.

O sistema hemostático é composto pelo endotélio, plaquetas, fatores pró e anti-coagulantes, fatores pró e anti-fibrinolíticos.

3.1.1 Endotélio

O endotélio normal mantém o sangue fluido devido à produção de inibidores da coagulação e da agregação plaquetária, modulação do tônus e permeabilidade vascular. Ele protege, como um envelope, as substâncias pró-coagulantes do subendotélio. O endotélio possui propriedades anticoagulantes, pró-fibrinolíticas e de inibição da agregação plaquetária. A trombomodulina, produzida e secretada pelo endotélio, ativa a proteína C que, quando em contato com a trombina e o sulfato de heparina, presente no endotélio, potencializa a antitrombina (AT). Tais mecanismos constituem duas das principais vias da anticoagulação. A fibrinólise é favorecida pela produção do ativador do plasminogênio tecidual (tPA) e ativador do plasminogênio uroquinase (uPA). A agregação plaquetária é

inibida pela liberação da prostaciclina I_2 (PGI_2) e do óxido nítrico (ON) na superfície endotelial.

O endotélio lesado é capaz de expor substâncias pró-coagulantes, tais como o fator de von Willebrand, fator tecidual e colágeno, dentre outras. A resposta inflamatória que lesou o endotélio ou que ocorre em função da sua lesão é responsável pela diminuição da trombomodulina e aumento do inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1). Tem-se, então, a ativação da coagulação, diminuição da ação dos anticoagulantes naturais e bloqueio da fibrinólise (COLMAN *et al.*, 2006a; COLMAN *et al.*, 2006b; MONROE & HOFFMAN, 2006).

3.1.2 Plaquetas

A participação das plaquetas na hemostasia é parte fisiológica fundamental. Sua ação envolve adesão ao endotélio lesado, agregação plaquetária, com a formação de uma superfície de fosfolípidos onde ocorrem várias reações da coagulação e liberação de substâncias pró-coagulantes através da secreção de seus grânulos (COLMAN *et al.*, 2006a; COLMAN *et al.*, 2006b; MONROE & HOFFMAN, 2006). No primeiro momento, substâncias como o colágeno e, principalmente, o fator de von Willebrand são expostas e promovem a adesão plaquetária. As glicoproteínas Ib IX-V (GPIbIX-V) constituem o sítio de ligação das plaquetas com o endotélio lesado. Após esta fase inicial, ocorrem, simultaneamente, a agregação e a ativação plaquetária. A primeira, decorre da interação entre as plaquetas através da ligação das glicoproteínas IIb IIIa (GPIIbIIIa); a segunda, resulta da secreção de substâncias pró-coagulantes dos grânulos densos, grânulos alfa e lisossomos, o que ocorre após a centralização destes, devido à contração do citoesqueleto plaquetário.

3.1.3 Fatores pró-coagulantes

Embora tradicionalmente a cascata da coagulação seja dividida em vias intrínseca, extrínseca e comum, essa divisão não ocorre *in vivo*. Atualmente sabe-se que, após a sua ativação pelo fator tecidual, o fator VII é capaz não só de ativar a via extrínseca, mas também a via intrínseca através da ativação do fator IX (MACKMAN, 2004; COLMAN *et al.*, 2006a; COLMAN *et al.*, 2006b, MONROE & HOFFMAN, 2006). Entretanto, tal divisão é útil quando se observam as reações da coagulação *in vitro*, onde o TTPa avalia as vias intrínseca e comum e o TP avalia as vias extrínseca e comum. Praticamente todas as reações da coagulação são reações enzimáticas nas quais um zimógeno (forma inativa) é clivado, originando uma serino protease (forma ativa) (DAVIE & RATNOFF, 1964; MACFARLANE, 1964; COLMAN *et al.*, 2006a; COLMAN *et al.*, 2006b; MONROE & HOFFMAN, 2006).

A via extrínseca é a principal via de ativação da coagulação, sendo composta por elementos sangüíneos e vasculares. Tem como componente crítico o fator tecidual, que é uma proteína intrínseca de membrana, composta por cadeia única de polipeptídeo. O componente plasmático de maior importância da via extrínseca é o fator VII, zimógeno (forma inativa) que pode ser ativado pelo fator tecidual, mas que também é capaz de autoativação, através de clivagens, transformando-se na sua forma ativa (serino protease). O complexo fator VII-fator tecidual ativa as vias comum (fator X) e intrínseca (fator IX). O principal inibidor da via extrínseca da coagulação é o inibidor da via do fator tecidual (TFPI). Este é sintetizado por macrófagos e células endoteliais após indução por endotoxinas e citocinas, como as interleucinas e o fator de necrose tumoral. O TFPI se liga ao complexo fator VIIa-fator tecidual e fator Xa, inativando-os. O fator VII é uma proteína

vitamina K dependente, como os fatores II e X da via comum, fator IX da via intrínseca e os anticoagulantes, proteína C e o seu cofator, a proteína S. Todos esses fatores têm em comum o fato de sofrerem uma gamacarboxilação em sua porção amino-terminal para serem capazes de exercer as suas funções (DAVIE & RATNOFF, 1964; MACFARLANE, 1964; COLMAN *et al.*, 2006a; COLMAN *et al.*, 2006b).

A via intrínseca pode ser definida como a via da coagulação que possui todos os seus ativadores no interior dos vasos, sendo composta pelos fatores VIII, IX, XI, XII, calicreína, pré-calicreína e quiminiogênio de baixo peso molecular. Os chamados fatores de contato (fatores XI, XII, calicreína, pré-calicreína e quiminiogênio de baixo peso molecular), passaram a ter a sua importância como pró-coagulantes questionada, pois apenas a deficiência do fator XI leva à tendência de sangramento aumentado, enquanto a deficiência do fator XII pode estar associada à trombose. Por outro lado, essas proteínas participam da resposta inflamatória, ativação do sistema de complemento, fibrinólise, angiogênese e formação de citocinas. Portanto, pode-se ter deficiência do fator XII com prolongamento do tempo de tromboplastina parcial ativado, mas sem tendência ao sangramento e com provável facilidade de formação de trombos (DAVIE & RATNOFF, 1964; MACFARLANE, 1964; COLMAN *et al.*, 2006a; COLMAN *et al.*, 2006b).

A via comum é composta pelos fatores II, V, X e fibrinogênio. Uma vez ativada pelas vias intrínseca e/ou extrínseca, é responsável pela conversão da protrombina em trombina. Após sua ativação, o fator X, juntamente com o cálcio, fosfolípidos e o fator V formam o complexo protrombinase, que fará a conversão da protrombina em trombina, quando, então, a trombina formada é capaz de interagir em vários pontos da cascata da coagulação. Originam-se, assim, ações pró-coagulantes tais como quebra do fibrinogênio em fibrina, *feedback* positivo sobre os fatores V, VIII, IX, XI e XII (potencializando em muitas vezes a

formação do coágulo) e ativação do fator XIII, que funciona como estabilizador da fibrina formada. A trombina, ainda é capaz de ativar a via da proteína C (anticoagulante natural) e de inibir a fibrinólise através do inibidor da fibrinólise ativado pela trombina (TAFI). O fator V é, na verdade, um cofator do fator X, presente nos grânulos alfa das plaquetas; ele possibilita a interação do fator X com a membrana de fosfolípidos (COLMAN *et al.*, 2006a; COLMAN *et al.*, 2006b; MONROE & HOFFMAN, 2006).

3.1.4 Anticoagulantes naturais (inibidores da coagulação)

O maior inibidor dos ativadores de contato é o inibidor C1 (primeiro componente do sistema do complemento) que é responsável pela inibição de até 90,0% do fator XII ativado e de aproximadamente 50,0% da calicreína. Entretanto, a deficiência do inibidor C1 resulta em angioedema e não em trombose. O fator XI ativado tem como principal inibidor a α 1 antitripsina, mas a inibição da elastase dos neutrófilos é função muito mais crítica desta, já que sua deficiência leva ao quadro de enfisema pulmonar e insuficiência hepática ao invés de tendência à formação de coágulos (COLMAN *et al.*, 2006a; COLMAN *et al.*, 2006b).

A antitrombina, conhecida anteriormente como antitrombina III, é potente anticoagulante natural. Exerce a sua ação através da inativação, principalmente, dos fatores II ativado (a), Xa, IXa e XIa. Essas serino-proteases se ligam à antitrombina e formam complexos inativos. Entretanto, a trombina ligada à fibrina não pode ser inativada pela AT. Esta tem como potencializador de sua ação a heparina endógena ou exógena. A deficiência de AT está ligada ao risco aumentado de tromboembolismo venoso. O cofator II da heparina inativa seletivamente a trombina na presença de heparina (COLMAN *et al.*, 2006a; COLMAN *et al.*, 2006b).

Como citado anteriormente, a via da proteína C é outro potente mecanismo de anticoagulação. Após o estímulo pela trombina, a trombosmodulina, associada ao cofator proteína S, ativa a proteína C, sendo responsável pela inativação dos fatores Va e VIIIa (DALBACK, 2004; COLMAN *et al.*, 2006a; COLMAN *et al.*, 2006b).

Recentemente, foi descrito o inibidor da via do fator (TFPI), que atua sobre o complexo fator tecidual, e fatores VIIa e Xa, inibindo a principal via do início da coagulação (COLMAN *et al.*, 2006a; COLMAN *et al.*, 2006b).

A α_2 -macroglobulina é um inibidor secundário ou de retaguarda de vários fatores da coagulação e enzimas fibrinolíticas. Quando ligadas a esse inibidor, as enzimas ainda possuem alguma atividade; logo, esse complexo funciona como reservatório enzimático já que, assim, outros inibidores não são capazes de inativá-las. Nenhuma doença da hemostasia foi associada à deficiência da α_2 -macroglobulina (COLMAN *et al.*, 2006a; COLMAN *et al.*, 2006b).

3.1.5 Sistema fibrinolítico

A fibrina estável é o produto final da “cascata de coagulação”. Durante todo o processo tem-se a trombina como principal elemento já que esta atua em múltiplos sítios de ligação, tais como: interação com o fibrinogênio (levando à formação da fibrina); lise do fator XIII (possibilitando a estabilização da fibrina); ativação dos fatores V e VIII (potencializando a coagulação); e ativação da via da proteína C (limitando a cascata da coagulação). A simples formação do coágulo, entretanto, apesar de possibilitar a cicatrização do vaso lesado não resolve o problema da funcionalidade do mesmo, já que o fluxo sanguíneo fica, no mínimo, prejudicado devido ao trombo formado. Assim sendo, é de extrema importância funcional que esse trombo seja “dissolvido” no momento exato.

Os mecanismos responsáveis pela lise do coágulo são conhecidos como sistema fibrinolítico, que é composto por substâncias pró e antifibrinolíticas. A plasmina exerce o papel central na fibrinólise. Embora pouco entendido, mas, precisamente orquestrado em relação ao tempo, as células endoteliais liberam substâncias pró-fibrinolíticas, como o tPA. Juntamente com o uPA, o tPA lisa o plasminogênio, principalmente o ligado à fibrina, transformando-o em plasmina, protease capaz de dissolver o coágulo. Embora apenas pequena quantidade de plasminogênio se ligue à fibrina durante a formação do coágulo, esta é suficiente para a fibrinólise fisiológica. Trata-se de processo balanceado, pois durante a formação do coágulo quantidades variáveis de α_2 -antiplasmina (inibidor da fibrinólise) são inseridas no trombo. O equilíbrio dessas substâncias no trombo é que dita a velocidade e a intensidade de dissolução do coágulo. Outro inibidor da fibrinólise é o PAI-1, que impede a ação dos ativadores do plasminogênio (tPA e uPA). Descrito recentemente, o TAFI impede que o plasminogênio ou o tPA se liguem à fibrina, diminuindo, assim, a fibrinólise. Esta é mais uma interação entre a formação do coágulo e a sua fibrinólise mediada pela trombina. Logo, quando se tem pouca trombina observa-se não só menor formação de fibrina, como também maior facilidade de fibrinólise (BOUMA & MEIJERS, 2004; COLMAN *et al.*, 2006a; COLMAN *et al.*, 2006b).

Uma vez iniciada a fibrinólise, produtos de degradação do fibrinogênio e da fibrina (PDF) passam a circular no sangue. Os PDFs são os produtos de degradação da fibrina e do fibrinogênio propriamente ditos e os D-dímeros (DD), que são os produtos de degradação da fibrina estável, isto é, após a ação do fator XIIIa. Os PDFs e o DD são marcadores da produção de trombina e posterior fibrinólise. Por possuírem pequenas quantidades de trombina em sua superfície, podem levar à ativação disseminada da coagulação, que é

antagonizada pela antitrombina. Durante a lise do coágulo, pequenas quantidades de plasmina livre também são liberadas na circulação, o que poderia promover um “estado lítico”, como observado com o uso de drogas pró-fibrinolíticas como a estreptoquinase, a uroquinase ou o ativador do plasminogênio recombinante, com conseqüente tendência ao sangramento. Este fato que só não ocorre devido à presença da α_2 antiplasmina, que é capaz de inibir rapidamente a plasmina livre circulante (COLMAN *et al.*, 2006a; COLMAN *et al.*, 2006b).

O processo da hemostasia como um todo envolve células endoteliais, plaquetas, fatores da coagulação, proteínas adesivas, inibidores da coagulação e fibrinólise e proporciona o equilíbrio correto e a localização da coagulação. Esse sistema, extremamente equilibrado, permite a formação rápida do trombo promovendo a hemostasia, mas, também, impede resposta trombogênica além do sítio lesado ou por tempo superior àquele necessário para a reconstituição do vaso. Um desequilíbrio em qualquer parte desse processo pode propiciar doença hemorrágica ou trombótica.

3.2 Alterações da hemostasia na insuficiência hepática

As doenças hepáticas levam a alterações variáveis da hemostasia por interferirem em diversas etapas da “cascata da coagulação”, a saber: alterações quantitativas e qualitativas das plaquetas; diminuição da produção de fatores pró-coagulantes e anticoagulantes; deficiência de vitamina K com conseqüente síntese anormal dos fatores da coagulação; diminuição do clareamento, pelo sistema retículo-endotelial, da circulação de fatores ativados; hiperfibrinólise; e coagulação intravascular disseminada (PORTE *et al.*, 1989;

PÁRAMO & ROCHA, 1993; KEMKERS-MATTHES *et al.*, 1991; OZIER *et al.*, 2001; AMITRANO *et al.*, 2002; EBY *et al.*, 2006).

3.2.1 Alterações plaquetárias

A plaquetopenia é achado comum na doença hepática avançada. É encontrada em 30,0% a 64,0% dos cirróticos, mas raramente é menor do que $30.000/\text{mm}^3$ a $40.000/\text{mm}^3$, o que faz com que o sangramento espontâneo, por esta causa, seja raro. A esplenomegalia secundária à hipertensão porta é considerada a causa principal da plaquetopenia. Nessa situação, mesmo com o *pool* plaquetário normal, até 90,0% das plaquetas podem ser encontradas no baço. Entretanto, esse *pool* plaquetário está pronto para participar do processo hemostático, se necessário. Correlação direta entre o tamanho do baço e o grau de plaquetopenia nunca foi encontrada e a resolução da hipertensão porta através de *shunts* cirúrgicos ou procedimentos endovasculares percutâneos não corrige totalmente a plaquetopenia. Estudos recentes demonstraram, por meio de citometria de fluxo, que o número de plaquetas reticuladas se encontra diminuído nos cirróticos, indicando bloqueio na produção plaquetária (AMITRANO *et al.*, 2002). A trombopoitina (TPO), citocina responsável pela maturação dos megacariócitos e formação de plaquetas, encontra-se diminuída, pois é sintetizada no fígado. Após o transplante hepático, as concentrações de trombopoitina aumentam progressivamente até atingirem o seu pico próximo no quinto dia pós-operatório, sendo que o aumento subsequente no número de plaquetas ocorre quatro a seis dias após o pico da TPO. A presença de destruição plaquetária devida a fenômenos imunológicos e o consumo secundário à coagulação intravascular disseminada crônica (CID) também são descritos como causas de plaquetopenia nas hepatopatias. Por fim,

pacientes que fazem uso do álcool têm a trombopoiese inibida, por agressão direta da medula óssea ou por deficiência de ácido fólico.

Defeitos de interação das plaquetas com o endotélio, fatores da coagulação e mesmo entre as próprias plaquetas, demonstrado pela curva de agregação plaquetária com a adenosina di-fosfato (ADP), colágeno, epinefrina, trombina e ristocetina são descritos nos cirróticos, sugerindo disfunção plaquetária. Deficiência da produção plaquetária e de tromboxane A₂, e aumento sistêmico das prostaciclinas, além da presença de quantidades aumentadas de produtos de degradação da fibrina podem ser os responsáveis pela disfunção plaquetária (AMITRANO *et al.*, 2002).

3.2.2 Diminuição da síntese dos fatores responsáveis pela hemostasia

Com exceção do fator de von Willebrand, todos os demais fatores da coagulação são de síntese hepática (PÁRAMO & ROCHA, 1993; AMITRANO *et al.*, 2002). O grau de deficiência dos fatores da coagulação tem sido associado à gravidade da lesão hepática, ao risco de sangramento e ao prognóstico da hepatopatia. Como descrito anteriormente, esses fatores são pró e anticoagulantes, pró e antifibrinolíticos.

O TP e o TTPa, exames laboratoriais capazes de “medir” a atividade dos fatores pró-coagulantes, só se alteram quando os níveis desses fatores estiverem próximos a 30,0% do normal (AMITRANO *et al.*, 2002), indicando baixa sensibilidade destes testes nos estádios iniciais da insuficiência hepática. As dosagens desses fatores isolados trazem poucas informações adicionais. Muitas vezes o diagnóstico diferencial entre CID e a coagulopatia da insuficiência hepática é extremamente complicado. Entretanto é possível diferenciar essas entidades pela dosagem do fator VIII, que, em geral, encontra-se normal ou mesmo aumentado nos cirróticos e diminuído na CID (JOIST, 1999; AGARWAL *et al.*, 2000;

AMITRANO *et al.*, 2002). O fato de ser proteína de fase aguda e, também, por ter o seu clareamento diminuído na cirrose hepática, explicam a manutenção do fator VIII em níveis normais. Já os fatores V e VII, por terem meia vida curta (12 horas e quatro a seis horas, respectivamente), são ótimos marcadores da insuficiência hepática aguda, servindo até como parâmetros para a indicação do transplante hepático. Nas fases iniciais da cirrose, o TP encontra-se normal ou pouco alargado devido, principalmente, à queda do fator VII. Com a piora da disfunção hepática, os demais fatores das vias comum e intrínseca da coagulação vão ter sua produção prejudicada, com alargamento ainda maior do TP e alteração do TTPa. O fibrinogênio não é um bom marcador do grau de insuficiência hepática por ser proteína de fase aguda e por possuir meia vida relativamente longa (48 horas), sendo que apenas dosagens abaixo de 100mg/dl apresentam valor prognóstico. A dosagem do fibrinogênio pode permanecer normal mesmo em fases avançadas da insuficiência hepática. O desenvolvimento concomitante da CID e a perda do fibrinogênio para o espaço extravascular (ascite), podem levar à queda dos níveis plasmáticos deste (DYMOCK *et al.*, 1975).

Uma série de proteínas sintetizadas no fígado inibem a atividade pró-coagulante, limitando a formação da fibrina, quando a cascata da coagulação é ativada. Estas são a antitrombina, as proteínas C e S e o inibidor da via do fator tecidual (TFPI). Não existem estudos sobre os fatores anticoagulantes como marcadores de prognóstico, nem sobre a avaliação do risco de trombose em doentes cirróticos. Observa-se que, muitas vezes, os pró-coagulantes estão em níveis suficientes para a hemostasia e os anticoagulantes estão diminuídos. Pacientes com deficiência de um fator da coagulação em níveis próximos a 30,0% podem ser submetidos a situações de estresse hemostático sem apresentar sangramento aumentado, enquanto a diminuição dos anticoagulantes abaixo dos seus

valores de referência aumenta o risco de trombose. Provavelmente, a coexistência de várias alterações da coagulação é que não permitem que pacientes com insuficiência hepática apresentem frequência aumentada de trombose (DENNINGER *et al.*, 1999). Apesar disto, não é incomum a ocorrência de fenômenos tromboembólicos arteriais ou venosos em indivíduos cirróticos, deixando bem evidente a existência desse desequilíbrio hemostático.

Uma maior redução dos fatores II, VII, IX, X, proteínas C e S pode ocorrer devido à deficiência da vitamina K. Esses fatores utilizam a vitamina K como cofator para que ocorra a gama carboxilação do ácido glutâmico em suas regiões amino terminais. Essa mudança de conformação estrutural permite que o cálcio se ligue aos fatores, tornando-os funcionantes. A deficiência da vitamina K não ocorre em decorrência da insuficiência hepática, mas é comumente associada a esta. A vitamina K é lipossolúvel e necessita dos ácidos biliares para sua absorção intestinal; logo, diminuição da absorção ocorre nas colestatas intra ou extra-hepáticas, na presença de fístula biliar, no uso da colestiramina e de alguns antibióticos, especialmente as cefalosporinas (SHERLOCK, 1970; GROSS, 1970; ANDRASSY *et al.*, 1985). A deficiência de vitamina K pode ainda fazer parte do quadro de desnutrição que comumente está associado ao alcoolismo. Altos níveis de precursores descarboxilados dos fatores da coagulação vitamina K dependentes são encontrados no plasma dos pacientes com deficiência de vitamina K. Conhecidos como PIVAKs (proteínas da coagulação produzidas na ausência de vitamina K), esses fatores se assemelham antigenicamente aos fatores observados nos pacientes em uso de cumarínico e são igualmente não funcionantes. A presença da protrombina descarboxilada (DCP) foi encontrada nos pacientes com hepatocarcinoma. Valores acima de 100 ng/ml são mais

específicos do que a α -fetoproteína no diagnóstico dessa entidade (LIEBMAN *et al.*, 1984; NAKAO *et al.*, 1991; WEITZ & LIEBMAN, 1993).

3.2.3 Difibrinogenemia

Esta é a alteração qualitativa mais comum na insuficiência hepática, estando presente em até 70,0% dos pacientes portadores de doença hepática crônica. É caracterizada pela polimerização anormal dos monômeros de fibrina. Nos pacientes com insuficiência hepática, quantidades excessivas de ácido siálico estão presentes nas moléculas de fibrinogênio, interferindo em suas atividades enzimáticas. Laboratorialmente observa-se fibrinogênio em níveis normais com o tempo de trombina (TT) alterado (AMITRANO *et al.*, 2002; EBY *et al.*, 2006; COLMAN *et al.*, 2006a).

3.2.4 Fibrinólise

O aumento da fibrinólise é um achado comum na insuficiência hepática. O aumento dos níveis plasmáticos do tPA, de síntese endotelial, devido à ausência de depuração hepática, é considerado a principal causa da hiperfibrinólise. Com menor importância, baixos níveis de α_2 antiplasmina, TAFI e PAI 1 contribuem para aumento primário da fibrinólise (VIOLI *et al.*, 1993; VAN THIEL *et al.*, 2001; AMITRANO *et al.*, 2002; COLUCCI *et al.*, 2003).

A hiperfibrinólise é observada em pacientes com doença hepática avançada, mas não em pacientes com doença hepática aguda. Pode estar presente em 31,0% dos cirróticos compensados, em até 93,0% dos pacientes com ascite volumosa e está relacionada à gravidade da lesão hepática (KANG *et al.*, 1987; AGARWAL *et al.*, 2000; HU *et al.*, 2001; AMITRANO *et al.*, 2002; WEBER *et al.*, 2002). Níveis elevados de PDF e DD, juntamente

com baixas quantidades de fibrinogênio e plasminogênio foram encontrados no líquido ascítico de pacientes cirróticos, sugerindo atividade hiperfibrinolítica. Assim sendo, a reabsorção sistêmica da ascite contribui para o estado fibrinolítico observado na insuficiência hepática (PATRASSI *et al.*, 1985; AMITRANO *et al.*, 2002). A relevância clínica da fibrinólise na tendência ao sangramento nos cirróticos ainda não foi claramente estabelecida. Estudos têm demonstrado que o aumento da atividade fibrinolítica nos pacientes com hipertensão porta é fator preditivo do primeiro episódio de hemorragia digestiva alta (VIOLI *et al.*, 1996; AMITRANO *et al.*, 2002).

3.2.5 Coagulação intravascular disseminada

A CID é síndrome clínica caracterizada por ativação descontrolada da coagulação seguida de aumento da fibrinólise ou bloqueio desta. Está presente somente na vigência de situações capazes de promover o excesso de trombina, em resposta a várias condições patológicas que promovem a inflamação sistêmica com liberação de citocinas. Estas aumentam a exposição do fator tecidual no endotélio e nos monócitos com subsequente ativação do fator VII e formação de trombina. A trombina, por sua vez, promove a maior liberação de substâncias pró-inflamatórias formando-se, assim, um ciclo vicioso. Além disto, os níveis dos anticoagulantes naturais estão diminuídos. A antitrombina tem o seu consumo aumentado devido à formação dos coágulos, a sua produção hepática está diminuída, além de ser “destruída” pela enzima elastase, secretada pelos neutrófilos em resposta ao processo inflamatório. Já a deficiência da proteína C está presente devido à diminuição endotelial da trombomodulina e do receptor da proteína C, e por aumento na proteína ligadora plasmática C4b que se liga à proteína S, diminuindo a sua fração livre (ativa). O aumento ou a diminuição da fibrinólise deve-se à elevação do tPA ou à redução

do PAI-1, respectivamente. A deposição progressiva de fibrina nos pequenos e médios vasos pode levar à trombose arterial ou venosa e à falência de múltiplos órgãos. As manifestações hemorrágicas são secundárias ao consumo dos fatores da coagulação e plaquetas e à fibrinólise. O curso clínico da CID pode ser extremamente variado, variando de assintomático, crônico, a agudo, na dependência da causa da CID, da intensidade da ativação da coagulação e dos mecanismos compensatórios (PÁRAMO & ROCHA, 1993; JOIST, 1999; OKAJIMA *et al.*, 2000; AGARWAL *et al.*, 2000; AMITRANO *et al.*, 2002; TOH & DENNIS, 2003; LEVI, 2004;).

Nos pacientes com doença hepática avançada, a perda da função do sistema reticuloendotelial predispõe ao aparecimento e à manutenção da CID. A diminuição do clareamento hepático dos fatores da coagulação ativados e a produção deficiente dos inibidores da coagulação contribuem para estímulo contínuo à formação de fibrina. O fato da CID compensada e da insuficiência hepática evoluírem com alterações hemostáticas comuns, levanta a hipótese da CID estar presente nos pacientes cirróticos (CAR, 1989; VIOLI *et al.*, 1995; AMITRANO *et al.*, 2002). Ainda, como objeto de discussão, novos exames laboratoriais como o fragmento 1 + 2 da protrombina, o D-dímero, a fibrina solúvel, entre outros, permitiram o aparecimento do termo “fibrinólise e coagulação intravascular acelerada (FCIA)”. Presente em até 30,0% dos casos de insuficiência hepática, pode diminuir com o uso da heparina (AGARWAL *et al.*, 2000). Pacientes com insuficiência hepática e FCIA, quando submetidos a situações de risco como sepse, choque, cirurgia, trauma e recirculação da ascite, podem facilmente desenvolver CID (JOIST, 1999). O diagnóstico da CID é dificultado pela semelhança das alterações da coagulação encontradas na insuficiência hepática e naquela entidade. Porém, redução desproporcional

do fator V e queda do fator VIII, previamente normal, sugerem o aparecimento da CID descompensada (AMITRANO *et al.*, 2002).

3.3 Alterações da hemostasia durante o transplante hepático

O transplante hepático é dividido em três fases: fase pré-anepática, fase anepática e fase de reperfusão. Estas possuem particularidades no que diz respeito à hemostasia.

3.3.1 Fase pré-anepática

Compreende o período do início da operação até quando ocorre a interrupção do fluxo sanguíneo para o fígado nativo. Nesse período as alterações da coagulação presentes refletem o comprometimento da função de síntese do fígado, que está diretamente relacionada a gravidade da lesão hepática e à etiologia da cirrose (PORTE *et al.*, 1989; PORTE, 1993; KANG *et al.*, 1995; KANG, 1997a; OZIER *et al.*, 2001). Em geral, pacientes com cirrose hepática por doença das vias biliares apresentam equilíbrio hemostático mais preservado, chegando, algumas vezes, a apresentarem perfil hipercoagulável ao tromboelastograma (McNICOL *et al.*, 1994; KANG, 1997b). Esse quadro, encontrado também em pacientes com doença autoimune e neoplasia, pode ser explicado pela ativação da cascata da coagulação secundária à resposta endócrino-metabólica ao trauma, pela presença de substâncias pró-coagulantes liberadas pelas células neoplásicas ou de anticorpos capazes de promover a formação de coágulos. A ausência de produção de pró e de anticoagulantes, as disfunções plaquetárias e do fibrinogênio e a diminuição do clareamento de fatores ativados, são as principais alterações hemostáticas encontradas (PORTE *et al.*, 1989; PORTE, 1993; KANG *et al.*, 1995; KANG, 1997a; OZIER *et al.*, 2001).

A fase pré-anepática corresponde ao período de dissecação cirúrgica, que implica em aumento do risco de sangramento devido à presença de circulação colateral e hipertensão porta. Situações como a hipotermia e a hemodiluição podem estar presentes, agravando a coagulopatia. Sete a 25,0% dos pacientes podem apresentar aumento da atividade fibrinolítica, quando monitorizados pelo TEG (KANG *et al.*, 1995; OZIER *et al.*, 2001). Entretanto, nessa fase os maiores marcadores da perda sangüínea são a hipertensão porta e a experiência do cirurgião.

3.3.2 Fase anepática

Compreende o período entre a interrupção do fluxo sangüíneo para o fígado nativo e a perfusão do enxerto. Nesta fase, as alterações da coagulação presentes podem ser a causa direta do sangramento. É caracterizada pela ausência de produção de fatores pró e anticoagulantes, aliada à não depuração dos fatores ativados circulantes e do tPA. Esse último continua sendo produzido pelo endotélio e seu principal antagonista o PAI 1 deixa de ser produzido (síntese hepática exclusiva). Tem-se, assim a primeira possível causa de sangramento aumentado, a fibrinólise primária, que resulta do desequilíbrio entre a síntese e o clareamento de fatores pró e antifibrinolíticos. Os fatores ativados, que deixam de ser clareados pelo sistema retículo-endotelial, circulam sem contraposição de anticoagulantes naturais, o que pode determinar CID com fibrinólise secundária ou inibição da fibrinólise. Ocorre, ainda, piora da função plaquetária e do fibrinogênio secundária à presença de produtos de degradação da fibrina. É pouco provável que a piora abrupta que ocorre na hemostasia, nesta fase, seja secundária à falta de produção dos fatores da coagulação já que a maioria dos fatores possuem meia vida maior do que a duração da fase anepática (PORTE

et al., 1989; PORTE, 1993; KANG *et al.*, 1995; KANG, 1997a; OZIER *et al.*, 2001; WEBER *et al.*, 2002; COLUCCI *et al.*, 2003).

Não é possível conhecer o equilíbrio hemostático dos pacientes cirróticos na fase anepática sem o TEG.

3.3.3 Fase de reperfusão

Compreende o período da reperfusão do enxerto até o final da operação. Todas as alterações da coagulação presentes nas fases anteriores podem estar presentes nessa fase. Hipotermia, hipocalcemia, acidose e hemodiluição estão presentes com maior frequência. Tem-se um fígado ainda sem a sua função plena e com lesões secundárias à sua criopreservação. O pico do tPA acabou de ocorrer (final da fase anepática) e a síntese do PAI-1 começa a se normalizar. Por esses motivos, nessa hora, tem-se o maior risco de fibrinólise, sendo que até 20,0% dos pacientes podem apresentá-la (KANG *et al.*, 1997). Ocorrem ainda, nessa fase, aumento dos fatores de contato (fator XII e calicreína), da proteína C e do uPA, todos pró-fibrinolíticos. Estudos demonstraram que quando o fígado nativo é deixado no seu local (transplante heterotópico) o tPA permanece em níveis normais, indicando que mesmo função hepática mínima pode ser capaz de retirar da circulação o excesso de tPA (BAKKER *et al.*, 1992). A segunda explicação plausível para a grande frequência de fibrinólise é a liberação de tPA pelo endotélio do fígado recém reperfundido (PORTE *et al.*, 1989; WEBER *et al.*, 2002; COLUCCI *et al.*, 2003;). A terceira e última causa de hiperfibrinólise, nessa fase, é a presença da CID. Observa-se queda progressiva dos fatores V e VIII, juntamente com o aumento do complexo trombina-antitrombina após a reperfusão, sugerindo o agravamento ou aparecimento de CID. A possível explicação para o aparecimento da CID, nessa fase, é a liberação de substâncias

tromboplásticas pelo endotélio lesado do enxerto (HARPER *et al.*, 1989). Este libera ainda, após a reperfusão, grande quantidade de substâncias com ação semelhante à da heparina os heparinóides (BAKKER *et al.*, 1993; BAYLY & THICK, 1994). Este fato pode ser documentado pelo prolongamento do TTPa e do tempo de reação no TEG. Clinicamente, pode-se observar reaparecimento do sangramento em locais onde a hemostasia havia sido alcançada. A possibilidade de tratamento com o sulfato de protamina, para antagonizar os heparinóides, e do uso de antifibrinolíticos, em contraposição à hiperfibrinólise, obriga a realização de diagnóstico preciso da coagulopatia, o que pode ser conseguido por meio da utilização do tromboelastógrafo (BAYLY & THICK, 1994; HARDING *et al.*, 1997; KETTNER *et al.*, 1998). As plaquetas apresentam queda progressiva durante o transplante hepático, tendo o pico da queda na reperfusão. Acredita-se que a presença da coagulopatia de consumo, o seqüestro plaquetário pelo endotélio do enxerto, a geração de trombina nos locais de lesão endotelial, o extravasamento de plaquetas para o espaço de Disse e a sua fagocitose pelas células de Kupffer são as principais causas da plaquetopenia. Parece existir associação entre a qualidade do enxerto, no que diz respeito à sua conservação, e a gravidade da plaquetopenia pós-reperfusão (HIMMELREICH *et al.*, 1992). Estudos *in vitro* sugerem que a adenosina presente na solução de conservação da Universidade de Wisconsin, mesmo que em pequenas quantidades, seria capaz de levar à disfunção plaquetária (PORTE *et al.*, 1989; PORTE, 1993; KANG *et al.*, 1995; KANG, 1997a; OZIER *et al.*, 2001).

3.4 Monitorização da hemostasia durante o transplante hepático

A monitorização da coagulação durante o transplante hepático é de fundamental importância para o sucesso do procedimento. Apesar de todos os avanços nas técnicas

anestésicas e cirúrgicas, sangramento excessivo ainda pode ocorrer e comprometer o resultado do transplante. A abordagem precisa da coagulopatia presente permite maior eficácia no controle do sangramento sem expor os pacientes a riscos desnecessários de trombose, infecções, aumento da resposta inflamatória e, conseqüentemente, maior morbimortalidade, devida ao excesso de uso de hemocomponentes (WHITTEN & GREILICH, 2000; MURAKAWA, 2003).

Devido à complexidade das alterações hemostáticas presentes na insuficiência hepática e no transplante hepático, é improvável que os testes convencionais para a avaliação da coagulação sejam capazes de exibir o equilíbrio hemostático (OZIER *et al.*, 2001). Testes usuais para a avaliação da hemostasia, tais como: TP, TTPa e dosagem do fibrinogênio, dos PDF e do DD, entre outros, são realizados em plasma citratado pobre em plaquetas e à temperatura de 37°C. Por tais motivos, não são capazes de avaliar as interações das hemácias e plaquetas com os fatores de coagulação, o equilíbrio entre os fatores pró e anticoagulantes, as disfunções do fibrinogênio e das plaquetas e a interferência da temperatura corporal na hemostasia. Os testes para avaliar a presença de fibrinólise (DD e PDF) não são capazes de quantificá-la e podem estar alterados devido à presença de coágulos formados nos capilares lesados (OZIER *et al.*, 2001). A diferenciação entre fibrinólise fisiológica e patológica não pode ser feita através desses exames. A velocidade com que as mudanças no equilíbrio hemostático ocorrem durante o transplante hepático faz com que 40 minutos (tempo médio necessário para a realização da maioria dos exames básicos da coagulação) separem a realidade atual do paciente dos resultados obtidos de exames colhidos há minutos atrás. A maneira ideal de se controlar a coagulação durante o transplante hepático seria a através de exames, realizados ao lado do paciente e com resultados rápidos, capazes de mostrar a interação entre todos os componentes da

coagulação e, ainda, refletir as condições do paciente, como temperatura, equilíbrio ácido-base e iônico.

Cada uma das fases do transplante hepático está associada a alterações metabólicas e hemorrágicas que complicam a coagulopatia pré-existente. A necessidade transfusional é extremamente variável, mas perdas maciças de sangue podem ocorrer em associação com hiperfibrinólise, deficiência de fatores e de inibidores da coagulação e plaquetopenia. A falta de correção imediata dessas alterações pode levar os pacientes a coagulopatias complexas, com sangramentos catastróficos. O uso do TEG para a monitorização e guia para tratamento das coagulopatias está associado a menor consumo de hemocomponentes (CAPRINI *et al.*, 1995; McNICOL *et al.*, 1994). Embora os testes convencionais da coagulação (TP e TTPa) sejam incapazes de prever o risco de sangramento e o equilíbrio hemostático, alguns aspectos devem ser levantados a favor destes. Apesar de todas as vantagens do TEG em relação aos exames convencionais da coagulação, ele não é capaz de revelar o ponto exato da coagulação onde se encontra o defeito, não existem controles de qualidade interno e externo para as corridas tromboelastográficas e, até o momento, os estudos realizados possuem falhas metodológicas que diminuem seu poder de conclusão (GILLIES, 1995; CAPRINI *et al.*, 1995).

A falta de correlação entre o coagulograma convencional e os perfis tromboelastográficos foi descrita por alguns autores (KANG *et al.*, 1985, WHITTEN & GREILICH, 2000, PIVALIZZA *et al.*, 1996). Nesses estudos, quase sempre, comparou-se algum parâmetro do TEG (R, K, ângulo, amplitude máxima ou tempo de lise) com o teste da coagulação em questão (TP, TTPa, dímero D, etc). A falta de associação observada reforça as diferenças existentes entre esses métodos de avaliação da hemostasia.

A monitorização dos pacientes com o TEG é uma arma de extrema importância na abordagem dos pacientes com insuficiência hepática submetidos ao transplante, pois, assim, é possível diferenciar o sangramento operatório do associado à coagulopatia; administrar, no momento certo, as drogas e os hemocomponentes adequados; evitar as complicações secundárias às transfusões maciças; evitar o uso profilático de drogas, não aumentando o risco de trombose; e diminuir o sangramento no campo cirúrgico, facilitando o procedimento (KANG, 1997b).

Conhecer o equilíbrio hemostático do paciente com insuficiência hepática durante o transplante hepático é extremamente complexo. Os pacientes apresentam equilíbrios hemostáticos diferentes, que não podem ser conhecidos através do coagulograma convencional. O TEG torna-se de extrema importância, não só por tornar a visualização do equilíbrio hemostático possível, mas também por ser realizado ao lado do paciente, com resultados imediatos (PORTE *et al.*, 1989; PORTE, 1993; KANG, 1997a; OZIER *et al.*, 2001).

3.4.1 Tromboelastograma

O uso do tromboelastógrafo foi descrito, pela primeira vez, em 1948, por Hartert (KANG *et al.*, 1985; MALLETT & COX, 1992; GILLIES, 1995; WHITTEN & GREILICH, 2000). O TEG avalia a variação da elasticidade do coágulo sanguíneo durante sua formação, utilizando-se para isto sangue total ou plasma citratado recalcificado. A inespecificidade global do TEG é, ao mesmo tempo, a sua maior virtude e a sua maior limitação. Se, por um lado, pode-se determinar o equilíbrio hemostático do paciente e as respostas terapêuticas de maneira rápida e precisa, por outro lado, o TEG não é capaz de identificar exatamente qual é o fator da coagulação pró ou anticoagulante, pró ou

antifibrinolítico que está em excesso ou em falta naquele momento. Existe, ainda, uma fraca correlação do TEG com os exames convencionais da coagulação (KANG *et al.*, 1985; PIVALLIZA *et al.*, 1996; WHITTEN & GREILICH, 2000). A partir de 1980, o TEG passou a ser rotineiramente usado no transplante hepático (GORDON *et al.*, 2002). Vários estudos mostram uma diminuição no número de transfusões de sangue durante o transplante hepático quando a coagulação é monitorizada com o TEG (GORDON *et al.*, 2002).

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Trata-se de estudo transversal, com seleção dos casos de forma prospectiva, realizado no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), Instituto Alfa de Gastroenterologia – Grupo de Transplantes, durante 27 meses consecutivos.

4.1 Casuística

No período de setembro de 2001 a junho de 2004 foi realizado no HC-UFMG (Instituto Alfa de Gastroenterologia – Grupo de Transplantes) um total de 136 transplantes ortotópicos de fígado. Vinte e três desses pacientes não foram incluídos na análise por não terem sido acompanhados pelo pesquisador durante o procedimento. No total, 113 pacientes incluídos no estudo, foram acompanhados integralmente pelo autor, que realizou as corridas tromboelastográficas e preencheu as folhas-padrão (Anexo 1), que constituem o protocolo contendo os principais dados clínicos e laboratoriais do paciente nos períodos pré-operatório imediato e intra-operatório.

Dos 113 pacientes, 41 (36,3%) eram do sexo feminino e 72 (63,7%), do sexo masculino (Tabela 1). A idade variou de 1 a 75 anos, com média de 45,1 (\pm 16,6) anos e mediana de 49 anos.

A distribuição das frequências dos pacientes segundo a idade encontra-se representada na Figura 1.

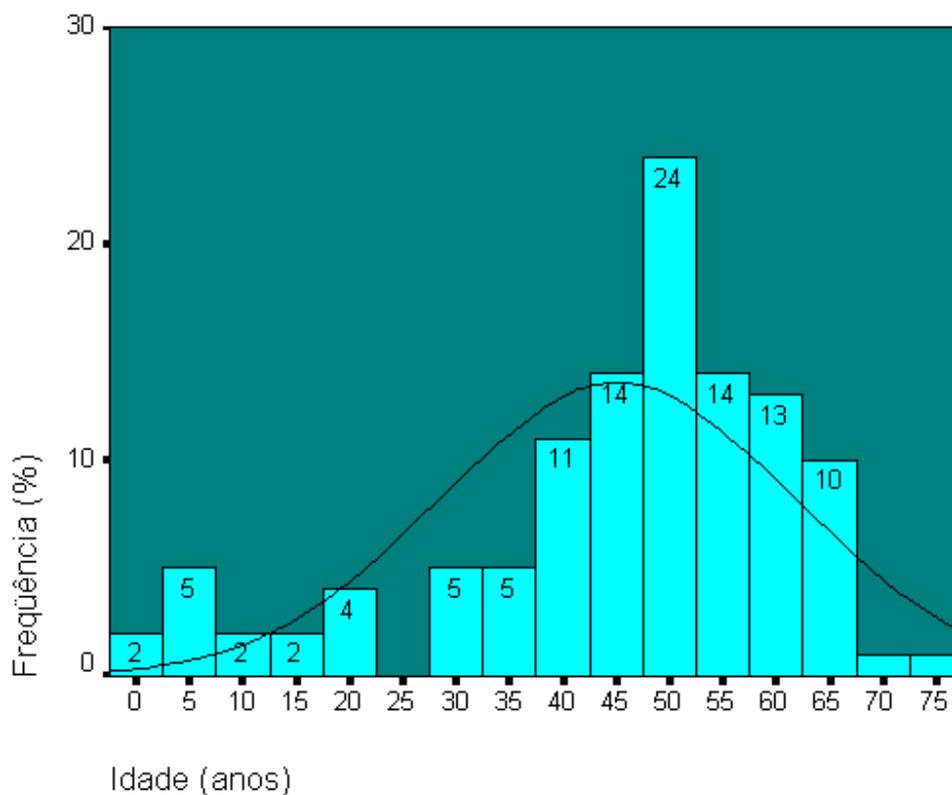


Figura 1: Histograma demonstrando a distribuição de frequência conforme a idade (n=113)

A distribuição dos casos segundo os grupos etiológicos da cirrose foi a seguinte: cirrose pós necrótica (Posnec), 77 pacientes (68,1%); doença de vias biliares (Viasbl), 15 (13,3%); hepatite autoimune (Auto), sete (6,2%); retransplante (Reop), três (2,7%); hepatite fulminante (Fulm), cinco (4,4%); e outras (Outras), seis pacientes (5,3%), e encontra-se descrito na Tabela 1.

Tabela 1 - Dados clínicos e epidemiológicos dos pacientes submetidos ao transplante hepático (n=113)

Variável	Característica	N (%)
Sexo	Masculino	72 (63,7)
	Feminino	41 (36,3)
Diagnóstico	Posnec	77 (68,1)
	Viasbl	15 (13,3)
	Auto	7 (6,2)
	Fulm	5 (4,4)
	Reop	3 (2,7)
	Outras	6 (5,3)
	Classificação de Child	A
	B	72 (63,7)
	C	25 (22,1)
Ascite	Presente	28 (24,8)
	Ausente	85 (75,2)

Posnec – Cirrose pós-necrótica

Viasbl – Cirrose por doença de vias biliares

Auto – Cirrose por doenças autoimune

Fulm – Cirrose por hepatite fulminante

Reop – Pacientes reoperados por disfunção primária do enxerto

Quanto à classificação de Child, 16 (14,2%) casos foram classificados como Child A, 72 (63,0%), como Child B e 25 (22,1%), como Child C. Oitenta e cinco (75,2%) pacientes não apresentavam ascite evidente no pré-operatório imediato, enquanto que em 28 (24,8%) havia ascite detectável ao exame clínico (Tabela 1).

4.2 Métodos

4.2.1 Avaliação clínica dos pacientes

No momento da internação dos pacientes, foram realizados exames laboratoriais (hemograma, plaquetometria, TTPa, RNI, dosagem sérica de íons, albumina, globulina, bilirrubinas total e frações, uréia e creatinina) com o objetivo de se avaliar no pré-operatório imediato, a gravidade da hepatopatia e o equilíbrio hidroeletrólítico além de servir, para a agência transfusional, como amostra para a realização das provas cruzadas e reserva de hemocomponentes para o transplante. Estes resultados foram utilizados para se definir a categoria da classificação de Child para cada paciente.

A classificação de Child-Turcotte modificada por Pugh, utilizada no presente estudo, encontra-se descrita na Tabela 2.

Tabela 2 - Classificação de Child-Pugh*

Parâmetro	Pontos		
	1	2	3
Ascite	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina (mg/dl)	≤ 2	2 a 3	> 3
Albumina (g/dl)	$> 3,5$	2,8 a 3,5	$< 2,8$
At. Protrombina (%)	> 50	40 a 50	< 40
Encefalopatia	Ausente	Graus I a II	Graus III a IV

* FRIEDMAN S L & SCHIANO T D, 2004
At - Atividade

A definição da categoria da classificação de Child para os diversos pacientes do estudo foi realizada pelo clínico gastroenterologista ou pelo cirurgião, membros do Grupo de Transplante do Instituto Alfa de Gastroenterologia do HC-UFG, antes do paciente chegar ao bloco cirúrgico. Os pacientes que pontuam de cinco a seis são classificados como Child A, de sete a nove pontos como Child B e de 10 a 15 como Child C.

Para o estudo comparativo com os perfis tromboelastográficos os pacientes foram distribuídos nos seguintes grupos obedecendo a critérios de diagnóstico etiológico: Posnec, Viasbl, Auto, Fulm, Reop e Outras. O grupo Posnec incluiu as cirroses pelos vírus B e C, a criptogénica e a etanólica. O grupo Viasbl incluiu as cirroses pela colangite secundária, colangite esclerosante primária e atresia de vias biliares. O grupo Reop incluiu os retransplantes por não função primária do enxerto e trombose da veia porta ou da artéria hepática. O grupo denominado de Outras incluiu as cirroses pela síndrome de Budd-Chiari, deficiência de α -1-antitripsina e doença policística.

A avaliação da presença ou não de ascite, utilizada para realizar a correlação com os perfis tromboelastográficos, foi realizada dentro do bloco cirúrgico, com o paciente anestesiado. Chamou-se de ascite clinicamente evidente aquela perceptível à palpação abdominal sem a utilização de nenhuma manobra específica para a detecção de ascite de pequeno volume. Apenas as ascites de moderada e grande intensidade foram chamadas de ascite clinicamente evidente. A pesquisa da presença de ascite foi feita pelo pesquisador em todos os pacientes.

4.2.1 Coleta do material

As amostras de sangue foram colhidas por aspiração com seringa adaptada ao cateter previamente introduzido na artéria radial. Essa artéria é puncionada e mantida cateterizada

em todos os pacientes, durante o transplante hepático, para melhor monitorização hemodinâmica. Houve sempre a preocupação com a coleta, pois esta é uma das fontes de erro dos exames de coagulação. Os primeiros 5 ml foram desprezados (lavagem do circuito), nenhuma droga foi infundida por essa via, em cada coleta foram empregadas seringas novas, e os tubos contendo citrato (anticoagulante utilizado para a realização dos exames relacionados à coagulação) foram preenchidos com o volume adequado de sangue (a relação: anticoagulante / volume de sangue no tubo foi sempre respeitada - em geral esta relação é de uma parte de anticoagulante para nove partes de sangue). Durante a transferência do sangue total (amostra da seringa) para os tubos com anticoagulantes, o tubo contendo citrato foi sempre o segundo tubo a ser preenchido, precedido apenas pelo tubo seco usado para a separação do soro, para evitar a contaminação com outros anticoagulantes.

4.2.2 Tromboelastografia

Os pacientes foram monitorizados durante todo o transplante hepático com coagulogramas (RNI e TTPa) e TEGs a cada hora. A avaliação teve início no pré-operatório imediato, antes do paciente receber qualquer tipo de hemoderivado e/ou drogas anti ou pró-coagulantes.

As corridas tromboelastográficas foram realizadas conforme a rotina habitual, empregando-se o sangue total. Todas essas corridas foram feitas em duplicata. Como o aparelho é composto por dois canais elas foram realizadas simultaneamente. Foram rejeitadas as corridas tromboelastográficas nas quais a diferença entre os canais foi maior que 10%. O tempo mínimo de cada corrida foi de aproximadamente 60 minutos. As cubetas

utilizadas no equipamento foram reaproveitadas após lavagem com água oxigenada e secagem adequada.

Foi utilizado o tromboelastógrafo – *Haemoscope Corporation* (Estados Unidos da América) – programa de análise da coagulação versão 1.28, 1993.

Técnica: coloca-se 0,36 mL de sangue total dentro de uma cubeta com capacidade de girar $4,45^\circ$ num intervalo de dez segundos de um lado para o outro. Um “pino” é inserido no seu interior e, à medida que a tensão de cisalhamento entre o coágulo e o “pino” vai aumentando, este passa a se movimentar e gera um gráfico no computador através do qual a hemostasia é avaliada (MURAKAWA, 2003). O gráfico fornece as seguintes informações:

- Tempo de reação (R): parâmetro lido no momento em que se tem amplitude de 2 mm.
- Tempo de coagulação (K): parâmetro lido no momento em que se tem amplitude de 20 mm.
- Amplitude máxima (MA): ponto no qual se tem a maior amplitude no gráfico.
- Ângulo alfa (α): ângulo formado entre o R e o início da curvatura do gráfico.
- Lise de 30 minutos: avalia a presença de fibrinólise, pelo fechamento da curva no gráfico, 30 minutos depois de atingida a amplitude máxima.

Ao término de cada corrida tromboelastográfica o computador calcula o índice do TEG. Derivado de todos os parâmetros medidos, o índice auxilia a classificar o TEG como normal (entre -2 e $+2$), hipocoagulável (< -2) e hipercoagulável ($> +2$).

Demais valores de referência:

R – 19 a 28 mm

K – 8 a 13 mm

α - 29 a 43°

MA – 48 a 60 mm

Índice de lise de 30 minutos - < 5%

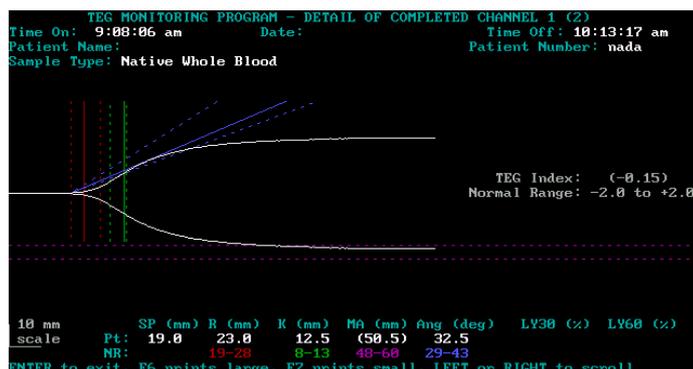


Figura 2 - Perfil tromboelastográfico normal

Considerou-se como normal o TEG que apresentava todos os parâmetros dentro da normalidade (Figura 2).

Considerou-se como hipocoagulável, o TEG que apresentou uma ou mais das seguintes alterações (Figura 3):

R > 28 mm

K > 13 mm

α < 29°

MA < 48 mm

Índice do TEG < -2



Figura 3 - Perfil tromboelastográfico hipocoagulável

Considerou-se como hipercoagulável, o TEG que apresentou uma ou mais das seguintes alterações (Figura 4):

R < 19 mm

K < 8 mm

α > 43°

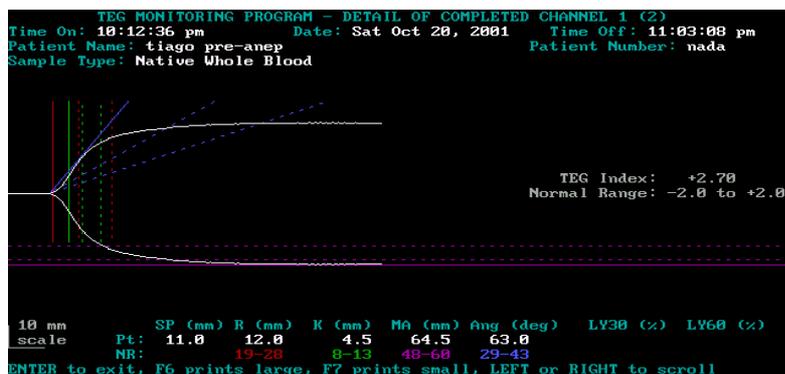


Figura 4 - Perfil tromboelastográfico hipercoagulável

MA > 60 mm

Índice do TEG > +2

Caso em uma mesma corrida tromboelastográfica, fosse encontrado, ao mesmo tempo, critério de classificação do TEG como hipo e hipercoagulável (ex: MA < 48 mm e R < 18 mm), a classificação final considerada foi a determinada pelo índice do TEG.

4.2.3 Coagulograma convencional

Foi considerado como coagulograma convencional os seguintes testes: TTPa e RNI. Considerou-se alterado o RNI >1,3 e o TTPa com tempo de 10 segundos acima do tempo daquele plasma controle.

4.3 Abordagem estatística

Ao término do estudo os dados das folhas-padrão dos pacientes foram organizados em banco de dados e analisados. Para se verificar a possível associação entre os padrões do TEG e as variáveis diagnóstico etiológico, gravidade da insuficiência hepática (classificação de Child), presença ou não de ascite, RNI e TTPa, foram utilizados dois testes estatísticos: qui-quadrado e teste exato de Fisher. Para ambos utilizou-se o nível de significância de 5%. A medida da razão das chances (*odds ratio*) foi utilizada para quantificar a direção da associação encontrada, tendo sido expressa com seu respectivo intervalo de confiança a 95%. O método estatístico utilizado para a análise multivariada foi a regressão logística multinomial.

Os programas estatísticos utilizados empregados foram o SPSS, versão 10.0 e o StatXact, versão 4.

4.4 Considerações éticas

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG. Parecer número ETIC 239/04 (Anexo 2).

Todos os pacientes, após os devidos esclarecimentos, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 3).

5 RESULTADOS

5.1 Dados relacionados ao perfil coagulométrico

Todos os pacientes foram avaliados no pré-operatório imediato quanto ao seu equilíbrio hemostático por meio dos exames convencionais da coagulação (TTPa e RNI) e do TEG. Dos 113 pacientes, seis (5,3%) não tiveram seu TTPa recuperado para a análise, 47 (41,6%) apresentavam TTPa alterado e 60 (53,1%), normal. Dos 113 pacientes, cinco (4,4%) não tiveram seu RNI recuperado para a análise, 81 (71,7%) pacientes apresentavam RNI alterado e 27 (23,9%), normal. Quanto à avaliação dos perfis tromboelastográficos no pré-operatório imediato observou-se o seguinte: 53 (46,9%) pacientes com perfil hipocoagulável, 19 (16,8%) pacientes com perfil normal e 41 (36,3%) com perfil hipercoagulável. Tais dados encontram-se sumariados na Tabela 3.

Tabela 3 - Valores do TTPa, RNI e TEG pré-operatórios dos pacientes submetidos ao transplante hepático (n = 113)

Variável	Característica	N (%)
TEG	Hipocoagulável	53 (46,9)
	Normal	19 (16,8)
	Hipercoagulável	41 (36,3)
RNI	Normal	27 (23,9)
	Alterado	81 (71,7)
	Perdas	5 (4,4)
TTPa	Normal	60 (53,1)
	Alterado	47 (41,6)
	Perdas	6 (5,3)

RNI – Razão normatizada internacional

TTPa – Tempo de tromboplastina parcial ativado

TEG - Tromboelastograma

5.2 Estudo comparativo entre o diagnóstico etiológico da hepatopatia e os perfis tromboelastográficos

O estudo comparativo entre os diferentes diagnósticos etiológicos e os perfis tromboelastográficos evidenciou: dos sete pacientes com o diagnóstico de Auto, cinco (71,4%) apresentavam perfil tromboelastográfico hipocoagulável e dois (28,6%), o perfil tromboelastográfico normal. Dos cinco pacientes com diagnóstico de Fulm, três (60,0%) apresentavam perfil tromboelastográfico hipocoagulável e dois (40,0%), o perfil normal. Dos seis pacientes incluídos no grupo denominado Outras, um (16,7%) apresentava o perfil tromboelastográfico hipocoagulável (síndrome de Budd-Chiari), três (50,0%),

hipercoagulável (dois pacientes com síndrome de Budd-Chiari e um paciente com fígado policístico) e dois (33,3%), normal (um paciente com deficiência de alfa 1 antitripsina e um paciente com fígado policístico). Dos 77 pacientes incluídos no grupo Posnec, 41 (53,2%) apresentavam o perfil tromboelastográfico hipocoagulável no pré-operatório imediato, 25 (32,5%) pacientes o perfil hipercoagulável e 11 (14,3%) pacientes o perfil normal. Os três pacientes do grupo Reop apresentavam perfil tromboelastográfico hipercoagulável no pré-operatório imediato. Dos 15 pacientes incluídos no grupo Viasbl, três (20,0%) apresentavam perfil tromboelastográfico hipocoagulável, 10 (66,7%) apresentavam perfil tromboelastográfico hipercoagulável e dois (13,3%) pacientes, o perfil normal no pré-operatório imediato.

Devido ao pequeno número de pacientes em cada grupo etiológico, foram estudados comparativamente apenas os dois maiores grupos, a saber: os pacientes do grupo Posnec e Viasbl. Encontram-se relacionados na Tabela 4 a distribuição dos casos segundo os perfis tromboelastográficos e o diagnóstico etiológico da hepatopatia, considerando-se esses dois grupos.

Tabela 4 – Distribuição dos pacientes dos grupos Posnec e Viasbl submetidos ao transplante hepático segundo os perfis tromboelastográficos e o diagnóstico etiológico da hepatopatia (n = 92)

Perfil tromboelastográfico	Diagnóstico etiológico			Valor de p*
	Posnec	Viasbl	Total	
	N (%)	N (%)	N (%)	
Hipocoagulável	41 (53,2)	3 (20,0)	44 (47,8)	
Normal	11 (14,3)	2 (13,3)	13 (14,1)	0,0301
Hipercoagulável	25 (32,5)	10 (66,7)	35 (38,1)	
Total	77 (100,0)	15 (100,0)	92 (100,0)	

Posnec – Cirrose pós-necrótica

Viasbl – Cirrose por doença de vias biliares

*Teste exato de Fischer

Verifica-se que existe associação entre os padrões do TEG e os diagnósticos etiológicos Posnec e Viasbl ($p = 0,0301$). Considerando-se a razão das chances, tal associação pode ser descrita da seguinte maneira: a chance de um paciente do grupo Viasbl apresentar o perfil tromboelastográfico hipercoagulável é 5,47 vezes maior do que apresentar o perfil tromboelastográfico hipocoagulável, sendo que essa chance pode variar de 1,37 a 21,79 com nível de confiança de 95%. Por outro lado, a chance de um paciente do grupo Posnec apresentar um tromboelastograma hipocoagulável é 5,47 maior do que apresentar tromboelastograma hipercoagulável, sendo que essa chance pode variar de 1,37 a 21,79 com nível de confiança de 95%.

5.3 Estudo comparativo entre a gravidade da insuficiência hepática segundo a classificação de Child e os perfis tromboelastográficos

A associação entre a classificação de Child e os perfis tromboelastográficos evidenciou os seguintes resultados: dos 16 pacientes classificados como Child A, quatro (25,0%) apresentavam o perfil tromboelastográfico hipocoagulável; 10 (62,5%), hipercoagulável; e dois (12,5%), normal. Dos 72 pacientes classificados como Child B, 34 (47,2%) apresentavam o perfil tromboelastográfico hipocoagulável; 26 (36,1%), hipercoagulável; e 12 (16,7%), normal. Dos 25 pacientes classificados como Child C, 15 (60,0%) apresentavam o perfil tromboelastográfico hipocoagulável; cinco (20,0%), hipercoagulável; e cinco (20,0%), normal. Encontram-se relacionados na Tabela 5 a distribuição dos casos segundo os perfis tromboelastográficos e a classificação de Child.

Tabela 5 - Distribuição dos pacientes submetidos ao transplante hepático segundo os perfis tromboelastográficos e a classificação de Child (n = 113)

Perfil tromboelastográfico	Classificação de Child				Valor de p*
	A	B	C	Total	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Hipocoagulável	4 (25,0)	34 (47,2)	15 (60,0)	53 (46,9)	
Normal	2 (12,5)	12 (16,7)	5 (20,0)	19 (16,8)	0,1045
Hipercoagulável	10 (62,5)	26 (36,1)	5 (20,0)	41 (36,3)	
Total	16 (100,0)	72 (100,0)	25 (100,0)	113 (100,0)	

*Teste exato de Fischer

Pode-se observar que não houve associação estatisticamente significativa entre os padrões do TEG e a classificação de Child ($p = 0,1045$).

5.4 Estudo comparativo entre a presença ou não de ascite clinicamente evidente e os perfis tromboelastográficos

Quando se correlaciona a presença de ascite clinicamente evidente com os perfis tromboelastográficos observa-se os seguintes resultados: dos 28 pacientes com ascite, nove (32,1%) apresentavam o perfil tromboelastográfico hipocoagulável, 14 (50,0%), hipercoagulável e cinco (17,9%), normal. Dos 85 pacientes sem ascite clinicamente evidente, 44 (51,8%) apresentavam o perfil tromboelastográfico hipocoagulável, 27 (31,8%), hipercoagulável e 14 (16,4%), normal. Encontram-se discriminados na Tabela 6 a distribuição dos casos segundo os perfis tromboelastográficos e a presença ou não de ascite clinicamente evidente.

Tabela 6 - Distribuição dos pacientes submetidos ao transplante hepático segundo os perfis tromboelastográficos e a presença ou não de ascite clinicamente evidente (n = 113)

Perfil tromboelastográfico	Ascite			Valor de p*
	Ausente N (%)	Presente N (%)	Total N (%)	
Hipocoagulável	44 (51,8)	9 (32,1)	53 (46,9)	
Normal	14 (16,5)	5 (17,9)	19 (16,8)	0,1694
Hipercoagulável	27 (31,8)	14 (50,0)	41 (36,3)	
Total	85 (100,0)	28 (100,0)	113 (100,0)	

*Teste do Qui-quadrado

Pode-se observar que não houve associação estatisticamente significativa entre os padrões do TEG e a presença ou não de ascite clinicamente evidente ($p = 0,1694$).

5.5 Estudo comparativo entre o coagulograma convencional (RNI e TTPa) e os perfis tromboelastográficos

O estudo comparativo entre o RNI e os perfis tromboelastográficos evidenciou os seguintes resultados: dos 27 pacientes com RNI normal, sete (25,9%) apresentavam o perfil tromboelastográfico hipocoagulável, 13 (48,2%) apresentavam o perfil hipercoagulável e sete (25,9%), o perfil normal. Dos 81 pacientes com RNI alterado, 44 (54,3%) apresentavam o perfil tromboelastográfico hipocoagulável, 26 (32,1%) apresentavam o perfil hipercoagulável e 11 (13,5%), o perfil normal. Cinco dos pacientes (4,4%) não tiveram seu RNI recuperado para a análise. Encontram-se relacionados na Tabela 7 a distribuição dos casos segundo os perfis tromboelastográficos e o RNI

Tabela 7 - Distribuição dos pacientes submetidos ao transplante hepático segundo os perfis tromboelastográficos e o RNI (n = 108)

Perfil tromboelastográfico	RNI			Valor de p*
	Alterado N (%)	Normal N (%)	Total N (%)	
Hipocoagulável	44 (54,3)	7 (25,9)	51 (47,2)	0,0372
Normal	11 (13,6)	7 (25,9)	18 (16,7)	
Hipercoagulável	26 (32,1)	13 (48,2)	39 (36,1)	
Total	81 (100,0)	27 (100,0)	108 (100,0)	

RNI – Razão normatizada internacional *Teste do Qui-quadrado

Verifica-se que existe associação estatisticamente significativa entre os padrões do TEG e o RNI ($p = 0,0372$). Tal associação pode ser descrita da seguinte maneira: a chance de um paciente com RNI alterado apresentar o perfil tromboelastográfico hipocoagulável é quatro vezes maior do que apresentar o perfil tromboelastográfico normal, sendo que essa chance pode variar de 1,16 a 13,80 com nível de confiança de 95%; e a chance de um paciente com RNI alterado apresentar o perfil tromboelastográfico hipocoagulável é 3,14 maior do que apresentar o perfil tromboelastográfico hipercoagulável, sendo que essa chance pode variar de 1,11 a 8,88 com nível de confiança de 95%.

O estudo comparativo entre o TTPa e os perfis tromboelastográficos evidenciou os seguintes resultados: dos 60 pacientes com TTPa normal, 21 (35,0%) apresentavam o perfil tromboelastográfico hipocoagulável, 27 (45,0%) apresentavam perfil hipercoagulável e 12 (20,0%), perfil normal. Dos 47 pacientes com TTPa alterado, 29 (61,7%) apresentavam perfil tromboelastográfico hipocoagulável, 12 (25,5%) apresentavam perfil hipercoagulável

e seis (12,8%), perfil normal. Seis (5,3%) dos pacientes não tiveram seu TTPa recuperado para a análise. Encontram-se relacionados na Tabela 8 a distribuição dos casos segundo os perfis tromboelastográficos e o TTPa

Tabela 8 - Distribuição dos pacientes submetidos ao transplante hepático segundo os perfis tromboelastográficos e o TTPa (n = 107)

Perfil tromboelastográfico	TTPa			Valor de p*
	Alterado	Normal	Total	
	N (%)	N (%)	N (%)	
Hipocoagulável	29 (61,7)	21 (35,0)	50 (46,7)	
Normal	6 (12,8)	12 (20,0)	18 (16,2)	0,0247
Hipercoagulável	12 (25,5)	27 (45,0)	39 (36,4)	
Total	47 (100,0)	60 (100,0)	107 (100,0)	

TTPa – Tempo de tromboplastina parcial ativado *Teste do Qui-quadrado

Verifica-se que existe associação estatisticamente significativa entre os padrões do TEG e o TTPa ($p = 0,0247$). Considerando-se a razão das chances, tal associação pode ser descrita da seguinte maneira: a chance de um paciente com TTPa alterado apresentar o perfil tromboelastográfico hipocoagulável é 3,11 vezes maior do que apresentar o perfil tromboelastográfico hipercoagulável, sendo que essa chance pode variar de 1,29 a 7,51 com nível de confiança de 95%.

5.6 Estudo comparativo entre a gravidade da insuficiência hepática segundo a classificação de Child, a ocorrência ou não de ascite clinicamente evidente e o

coagulograma convencional (RNI e TTPa) e os perfis tromboelastográficos no grupo com cirrose pós-necrótica

Na tentativa de eliminar possível fator de interferência, as mesmas análises foram realizadas dentro do grupo Posnec. Não foi observada associação estatisticamente significativa entre os padrões do TEG e as seguintes variáveis: gravidade da insuficiência hepática segundo a classificação de Child ($p = 0,6354$), presença ou não de ascite clinicamente evidente ($p = 0,1310$) e RNI ($p = 0,0815$). No entanto, foi verificada associação entre os padrões do TEG e o TTPa ($p = 0,0216$). Considerando-se a razão das chances, tal associação pode ser descrita da seguinte maneira: a chance de um paciente com cirrose pós-necrótica e TTPa alterado apresentar o perfil tromboelastográfico hipocoagulável é 3,14 vezes a chance deste apresentar o perfil hipercoagulável, sendo que esta chance pode variar de 1,05 a 9,41 com nível de confiança de 95%; a chance de um paciente com cirrose pós-necrótica e TTPa alterado apresentar o perfil tromboelastográfico hipocoagulável é 6,19 vezes maior do que apresentar o perfil normal, sendo que esta chance pode variar de 1,17 a 32,61 com nível de confiança de 95%. Encontram-se relacionados nas Tabelas de 9 a 12 a distribuição dos casos de pacientes do grupo Posnec segundo os perfis tromboelastográficos e a gravidade da insuficiência hepática segundo a classificação de Child, a presença ou não de ascite clinicamente evidente, o RNI e o TTPa.

Tabela 9 – Distribuição dos pacientes com cirrose pós-necrótica, submetidos ao transplante hepático, segundo os perfis tromboelastográficos e a gravidade da insuficiência hepática segundo a classificação de Child (n = 77)

Perfil	Classificação de Child				Valor de p*
	A	B	C	Total	
Tromboelastográfico	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Hipocoagulável	3 (37,5)	28 (52,8)	10 (62,6)	41 (53,3)	
Normal	1 (12,5)	7 (13,2)	3 (18,7)	11 (14,3)	0,6354
Hipercoagulável	4 (50,0)	18 (34,0)	3 (18,7)	25 (32,5)	
Total	8 (100,0)	53 (100,0)	16 (100,0)	77 (100,0)	

*Teste exato de Fischer

Tabela 10 – Distribuição dos pacientes com cirrose pós-necrótica, submetidos ao transplante hepático, segundo os perfis tromboelastográficos e a presença ou não de ascite clinicamente evidente (n=77)

Perfil tromboelastográfico	Ascite			Valor de p*
	Ausente	Presente	Total	
	N (%)	N (%)	N (%)	
Hipocoagulável	34 (59,6)	7 (35,0)	41 (53,2)	
Normal	8 (14,0)	3 (15,0)	11 (14,3)	0,1310
Hipercoagulável	15 (26,3)	10 (50,0)	25 (32,5)	
Total	57 (100,0)	20 (100,0)	77 (100,0)	

*Teste exato de Fischer

Tabela 11 – Distribuição dos pacientes com cirrose pós-necrótica, submetidos ao transplante hepático, segundo os perfis tromboelastográficos e o RNI (n = 73)

Perfil tromboelastográfico	RNI			Valor de p*
	Alterado	Normal	Total	
	N (%)	N (%)	N (%)	
Hipocoagulável	33 (60,0)	6 (33,3)	39 (53,4)	0,0815
Normal	6 (10,9)	5 (27,8)	11 (15,0)	
Hipercoagulável	16(29,1)	7 (38,9)	23 (31,5)	
Total	55 (100,0)	18 (100,0)	73 (100,0)	

RNI – Razão normatizada internacional *Teste do Qui-quadrado

Tabela 12 – Distribuição dos pacientes com cirrose pós-necrótica, submetidos ao transplante hepático, segundo os perfis tromboelastográficos e o TTPa (n = 72)

Perfil tromboelastográfico	TTPa			Valor de p*
	Alterado	Normal	Total	
	N (%)	N (%)	N (%)	
Hipocoagulável	22 (71,0)	16 (39,0)	38 (52,7)	0,0216
Normal	2 (6,4)	9 (22,0)	11 (15,3)	
Hipercoagulável	7 (22,6)	16 (39,0)	23 (31,9)	
Total	31 (100,0)	41 (100,0)	72 (100,0)	

TTPa – tempo de tromboplastina parcial ativado *Teste exato de Fischer

A análise multivariada não mostrou associação com significado estatístico quando as variáveis foram analisadas considerando-se todos os pacientes e nem no subgrupo Posnec.

6 DISCUSSÃO

A complexidade de interações que promovem o equilíbrio da hemostasia está longe de ser completamente entendida. Na insuficiência hepática tem-se a oportunidade de observar esse fato, já que a grande maioria das proteínas responsáveis por esse equilíbrio são sintetizadas no fígado. Era de se esperar que ocorresse diminuição proporcional dos fatores pró-coagulantes, anticoagulantes, pró-fibrinolíticos e antifibrinolíticos. Sem dúvida alguma, não é isto o que acontece e as desigualdades encontradas entre as concentrações dos fatores da coagulação é de difícil compreensão. Várias são as interações entre a doença de base, processos inflamatórios e infecciosos adquiridos e o equilíbrio hemostático, tornando quase impossível agrupar pacientes por características comuns, clínicas ou laboratoriais, a determinado perfil da coagulação.

O TEG é capaz de realizar avaliação mais global da coagulação, apresentando diversas vantagens sobre os exames convencionais (TTPa e RNI), como o fato de ser realizado ao lado do paciente e fornecendo resultados imediatos (DOUNING *et al.*, 1995; KANG, 1997b; MALLETT & COX, 1992), utilizando-se do sangue total e podendo ter a temperatura do teste ajustada de acordo com a temperatura do paciente (DOUNING *et al.*, 1995). Apenas as interações dos fatores da coagulação com o endotélio não são documentadas pelo TEG.

A classificação de Child, a presença ou não de ascite, as alterações do coagulograma convencional e a etiologia da insuficiência hepática estão relacionadas ao grau de função do fígado cirrótico. As correlações dessas variáveis com o perfil tromboelastográfico no pré-operatório imediato do transplante hepático serão discutidas a seguir. A literatura relativa à investigação dessas associações é muito escassa.

6.1 Aspectos epidemiológicos e estatísticos

A descrição dos aspectos epidemiológicos encontrados permite conhecer as características gerais da população submetida a transplante hepático no Hospital das Clínicas da UFMG, Grupo de Transplante do Instituto Alfa de Gastroenterologia, não sendo, entretanto, objeto de nenhuma análise particular no presente estudo.

Os métodos estatísticos utilizados foram escolhidos de acordo com o tipo de dado a ser analisado e hipótese a ser testada.

O teste qui-quadrado de independência é utilizado para verificar se existe associação ou não entre duas variáveis categóricas; porém, há uma dificuldade técnica na aplicação desse teste quando o valor esperado em alguma casela da tabela é menor do que cinco. Nesse caso, o uso da distribuição qui-quadrado não é mais completamente apropriado. A alternativa é usar o teste exato de Fisher, que é uma versão exata do qui-quadrado.

Após a verificação da existência de associação entre as variáveis de interesse por meio do qui-quadrado ou teste exato de Fisher, foi quantificada a direção da associação, utilizando-se a medida chamada razão das chances (*odds ratio*).

As possíveis justificativas para a falta de correlação das variáveis à análise multivariada são o pequeno tamanho da amostra e a multicolinearidade que acontece quando as variáveis são correlacionadas de tal maneira que quando juntas em um mesmo modelo estas se anulam.

6.2 Análise do estudo comparativo entre o TEG pré-operatório e o diagnóstico etiológico da cirrose hepática

Estudos preliminares demonstraram que pacientes com cirrose biliar primária toleravam melhor, episódios de hemorragia digestiva alta (varizes de esôfago) do que

pacientes com cirrose etanólica (GORES *et al.*, 1989; BIAGINI *et al.*, 1990; VIOLI *et al.*, 1996). Foi demonstrado que os primeiros tinham menor tendência ao sangramento durante o transplante hepático (POPOV *et al.*, 1975). Esses achados levaram à realização de estudos que demonstram maior prevalência de TEGs com perfil hipercoagulável em pacientes com cirrose devido a doença de vias biliares quando comparados com grupo controle e com pacientes com cirrose pós-necrótica (BEN-ARI *et al.*, 1997). O TEG é sabidamente superior aos exames convencionais da coagulação em detectar estados de hipercoagulabilidade (ZUCKERMAN *et al.*, 1981) e, por esta razão, foi utilizado.

Os resultados deste estudo são semelhantes àqueles descritos na literatura, uma vez que um paciente com cirrose secundária a doença das vias biliares apresentou chance 5,47 vezes maior de ter perfil tromboelastográfico hipercoagulável, em relação ao perfil hipocoagulável. Algumas são as explicações possíveis para esse achado. A primeira hipótese levantada relaciona-se ao fato de que pacientes com doença das vias biliares, em geral, apresentam a função de síntese hepática mais preservada. Porém, quando a classificação de Child, que é um marcador já consagrado da função hepática na cirrose, foi comparada com os perfis tromboelastográficos, nenhuma associação foi encontrada. Tal fato não corrobora o argumento de que a maior preservação da função de síntese nos pacientes com doença das vias biliares poderia ser responsável pelo maior número de pacientes com o perfil tromboelastográfico hipercoagulável neste grupo etiológico de insuficiência hepática. Um estudo anterior demonstrou que menos de 50,0% dos pacientes com cirrose por doença de vias biliares e perfis tromboelastográficos hipercoaguláveis apresentavam diminuição dos anticoagulantes naturais (proteínas C e S e antitrombina) (BEN-ARI *et al.*, 1997). Entretanto, todos estes apresentavam a razão entre a proteína C ativada e o fator VII, elevada (BEN-ARI *et al.*, 1997). Tal achado sugere que a ausência de

deficiência congênita das proteínas C e S possa ser causa da hipercoagulabilidade; tal fato, entretanto, é contraditório, uma vez que, nestas circunstâncias tem-se mais anticoagulante natural do que pró-coagulante (tendência à hipocoagulação e não hipercoagulação). O estudo citado acima tenta explicar a presença de sinais de hipercoagulabilidade por meio de anormalidade da função plaquetária, pois o grupo de pacientes cirróticos por doença de vias biliares, apesar de apresentar número de plaquetas estatisticamente semelhante ao grupo de cirróticos por doença pós-necrótica, tem a amplitude máxima do TEG, que reflete basicamente a função plaquetária, estatisticamente maior. O estudo não discute a possível interferência dos produtos de degradação da fibrina e do fibrinogênio na função plaquetária (BEN-ARI *et al.*, 1997).

Os achados de maior prevalência do perfil tromboelastográfico hipocoagulável nos pacientes com cirrose pós-necrótica podem ter algumas possíveis explicações: diminuição significativa da síntese de fatores pró-coagulantes; maior possibilidade de fibrinólise primária e de CID, com conseqüente disfunção plaquetária; e maior ocorrência de plaquetopenia. Todos esses achados são compatíveis com maior comprometimento da função hepática (VIOLI *et al.*, 1993). Porém, como discutido anteriormente, quando se comparou a classificação de Child, que é um marcador já consagrado da função hepática, com os perfis tromboelastográficos, nenhuma associação foi encontrada. Resta a possibilidade da disfunção plaquetária, plaquetopenia e fibrinólise primária ou secundária, serem os responsáveis pela maior prevalência de perfil tromboelastográfico hipocoagulável. O presente estudo não avaliou a presença de fibrinólise e diminuição da amplitude máxima, isoladamente, como causa de perfis tromboelastográficos hipocoaguláveis.

6.3 Análise do estudo comparativo entre o tromboelastograma pré-operatório e a gravidade da cirrose hepática segundo a classificação de Child

A classificação de Child-Turcotte modificada por Pugh é uma avaliação funcional da cirrose que tem como objetivo prever sobre a sobrevivência dos pacientes (FRIEDMAN & SCHIANO, 2004). Esta leva em consideração a presença e a intensidade da ascite e da encefalopatia hepática (avaliação clínica) e os seguintes parâmetros laboratoriais: atividade de protrombina, bilirrubina total e albumina sérica. Os pacientes que pontuam de 5 a 6 são classificados como Child A, de 7 a 9 pontos como Child B e de 10 a 15 pontos como Child C.

Como já descrito anteriormente, quase todos os fatores da coagulação são de síntese hepática e o TP é um dos itens utilizados na classificação de Child; sendo assim, avaliou-se, no presente estudo, a possível correlação entre os perfis tromboelastográficos pré-transplante hepático com as categorias da classificação de Child.

Não existem na literatura estudos nos quais foi investigada associação entre o TEG e a gravidade da cirrose hepática segundo a classificação de Child. Era de se esperar que quanto pior fosse a função de síntese do fígado, pior seria o perfil coagulométrico do paciente. De certa forma, é o que se observa quando se emprega os testes convencionais da coagulação; ou seja, quanto pior é a síntese hepática, mais alterados estão o TTPa e o RNI.

No presente estudo não foi encontrada associação com significado estatístico entre a classificação de Child e os perfis tromboelastográficos no pré-transplante hepático imediato. Nos casos classificados como Child C observou-se uma maior prevalência de perfis hipocoaguláveis ao TEG, porém sem significado estatístico. É possível que com o aumento do tamanho da amostra essa associação passasse a ter significado estatístico. O desconhecimento do equilíbrio hemostático nos pacientes com insuficiência hepática, já

descrito anteriormente, é uma possível explicação para a falta de associação dos perfis tromboelastográficos pré-transplante hepático com a gravidade da cirrose segundo a classificação de Child. Não se pode também descartar a possibilidade de que a classificação de Child não seja sensível o suficiente para detectar o complexo distúrbio da hemostasia que ocorre na cirrose hepática.

6.4 Análise do estudo comparativo entre o tromboelastograma pré-operatório e a presença ou não de ascite clinicamente evidente

A ascite, além de ser um dos parâmetros considerados pela classificação de Child, pode estar relacionada à presença de hiperfibrinólise (AGARWAL *et al.*, 2000). Estudos preliminares, comparando pacientes cirróticos com ascite com indivíduos cirróticos sem ascite e com pacientes com ascite e sem cirrose, demonstraram a presença de atividade fibrinolítica no líquido ascítico, independente da etiologia da ascite (GROSSI *et al.*, 1962; HARMON *et al.*, 1979; LERNER *et al.*, 1978; MATSESHE *et al.*, 1978; SCHWARTZ *et al.*, 1979; STEIN *et al.*, 1981; AGARWAL *et al.*, 2000). Por outro lado, hiperfibrinólise sistêmica só foi observada nos indivíduos com ascite secundária a cirrose hepática. Não se sabe se isto ocorre devido à reentrada do líquido ascítico na circulação apenas nos indivíduos cirróticos, ou, se os pacientes sem insuficiência hepática, seriam capazes de reequilibrar rapidamente os distúrbios hemostáticos resultantes da reentrada do fluido ascítico na circulação (AGAWAL *et al.*, 2000). Pacientes submetidos à derivação peritônio-venosa (LeVeen) apresentaram anormalidades na hemostasia compatíveis com fibrinólise induzida (GROSSI *et al.*, 1962; HARMON *et al.*, 1979; LERNER *et al.*, 1978; MATSESHE *et al.*, 1978; SCHWARTZ *et al.*, 1979; STEIN *et al.*, 1981). Tal constatação reforça que a

ascite possa estar envolvida na gênese da hiperfibrinólise sistêmica observada nos cirróticos.

A hemostasia é processo dinâmico onde coexistem forças pró-coagulantes e forças anticoagulantes, sendo que os anticoagulantes naturais e os pró-fibrinolíticos são as grandes forças anticoagulantes. Era de se esperar que pacientes nos quais o sistema fibrinolítico estivesse exacerbado, as forças anticoagulantes predominassem sobre as pró-coagulantes. Esse fato não pode ser constatado pelos exames convencionais da coagulação, mas certamente são documentados nas corridas tromboelastográficas.

No presente estudo não foi encontrada qualquer associação estatisticamente significativa entre a presença de ascite e predomínio das forças anticoagulantes, que seriam registradas como perfil tromboelastográfico hipocoagulável no pré-operatório imediato do transplante hepático. Na verdade, 14 pacientes dos 28 (50,0%) com ascite clinicamente evidente apresentaram perfil tromboelastográfico hipercoagulável, o que é o oposto do esperado, conforme evidências disponíveis. Apenas dois dos 14 pacientes com o tromboelastograma hipercoagulável apresentavam cirrose secundária a doença de vias biliares, diminuindo assim a possibilidade dessa etiologia ter interferido no perfil tromboelastográfico do grupo de pacientes com ascite. Sendo o líquido ascítico derivado do plasma e contendo várias proteínas plasmáticas, o mesmo desequilíbrio hemostático encontrado no plasma pode estar presente na ascite, tornando imprevisíveis os efeitos sistêmicos da recirculação desta (HENDERSON *et al.*, 1980).

Os mesmos autores que descreveram a presença de fibrinólise aumentada em pacientes com ascite mencionam a presença da CID nos pacientes com *shunt* peritônio-venoso (GROSSI *et al.*, 1962; HARMON *et al.*, 1979; LERNER *et al.*, 1978; MATSESHE *et al.*, 1978; SCHWARTZ *et al.*, 1979; STEIN *et al.*, 1981). A CID pode estar presente em

qualquer cirrótico independentemente do grau de insuficiência hepática. Como já descrito, estes pacientes estão em estado de coagulação e fibrinólise intravascular acelerada e a recirculação da ascite seria apenas mais um fator de desequilíbrio para a hemostasia. O pequeno número de pacientes com ascite clinicamente evidente pode ter sido a causa de resultados discrepantes do que era esperado segundo os dados da literatura; entretanto, a maioria dos estudos revistos que descreveram a presença de fibrinólise aumentada em pacientes com ascite também continha pequeno número de pacientes. Cabe ainda comentar que os indivíduos com ascite de pequeno volume foram incluídos no grupo de pacientes sem ascite no presente estudo. Assim, não é possível excluir a possibilidade desse fato ter exercido alguma influência sobre os resultados encontrados.

6.5 Análise do estudo comparativo entre o TEG pré-operatório e o coagulograma convencional (TTPa e RNI).

O TTPa e o RNI são exames laboratoriais já bem estudados com qualidades e limitações bem definidas.

Tempo parcial de tromboplastina ativado: teste capaz de identificar as deficiências adquiridas ou congênitas dos fatores VIII, IX, XI, XII, calicreína, pré-calicreína, e quiminogênio de alto peso molecular. Este teste também se encontra alterado nas deficiências dos fatores V, X e protrombina apesar de menos sensível do que o tempo de protrombina nesta situação.

Princípio do teste: após a colheita do sangue com o anticoagulante citrato e sua centrifugação, o plasma pobre em plaquetas é recalcificado e incubado com um “ativador” e uma fonte de fosfolípidos isenta de fator tecidual (cefalina). O período que decorre até a formação da fibrina é o TTPa. O teste é realizado a 37° C.

Tempo de protrombina: teste capaz de detectar as deficiências congênicas e adquiridas dos fatores V, VII, X, protrombina e fibrinogênio.

Princípio do teste: o plasma pobre em plaquetas é recalcificado e incubado com a tromboplastina (fonte de fosfolípidos e fator tecidual), sendo que o período que decorre até a formação da coagulo é o TP. O RNI (razão normatizada internacional) é derivado de uma fórmula matemática onde o tempo de protrombina do paciente é dividido pelo tempo de protrombina do controle e elevado ao ISI (índice de sensibilidade internacional) da tromboplastina. Cada tromboplastina tem seu ISI determinado pelo fabricante. O RNI é uma tentativa de padronização entre os laboratórios clínicos para a monitorização dos pacientes durante o uso de anticoagulante oral, que vem ganhando espaço na avaliação de pacientes com insuficiência hepática.

Optou-se por usar o RNI e não a atividade de protrombina, devido a algumas particularidades do laboratório do HC-UFMG, a saber: nos feriados, finais de semana e durante a noite os exames são encaminhados ao laboratório de urgência onde é utilizada aparelhagem diferente daquela do laboratório central para a realização do tempo de protrombina; além disto, muitas vezes, não foi informado o resultado da atividade de protrombina, mas, apenas o resultado do RNI. Como o RNI foi proposto com o objetivo de diminuir as diferenças interlaboratoriais, acredita-se que desta forma seria possível avaliar resultados realizados por aparelhos diferentes sem prejuízo para a análise.

A falta de correlação entre o coagulograma convencional e os perfis tromboelastográficos encontra-se descrita na literatura (KANG *et al.*, 1985; WHITTEN & GREILICH, 2000). Essa dissociação de resultados deve-se, provavelmente, ao fato de que o TTPa e o RNI são realizados a 37°C e com o plasma pobre em plaquetas, enquanto o TEG é capaz de avaliar a presença de fibrinólise e é realizado na temperatura do paciente, com

sangue total. As interações entre pró e anticoagulantes, a função plaquetária e do fibrinogênio, a presença de fibrinólise e a influência do hematócrito na hemostasia não são avaliadas no coagulograma convencional. Como o RNI e o TTPa não são bons preditores do risco de sangramento, principalmente em situações como cirurgia cardíaca e politraumatizados (GELB *et al.*, 1996), o TEG é uma busca de solução, ainda questionada, devido à sua inespecificidade em localizar as alterações da coagulação, à ausência de controle de qualidade reconhecido pelo Colégio Americano de Patologistas e à ausência de evidências científicas com estudos apropriados (WHITTEN & GREILICH, 2000). A discrepância dos resultados do TEG em relação àqueles do coagulograma convencional pode estar indicando que a “coagulabilidade” do sangue pode ser mantida apesar de baixos níveis, mas ainda não críticos, dos fatores da coagulação (KANG *et al.*, 1985).

A maioria dos trabalhos nos quais é estudada a associação dos exames convencionais da coagulação com as variáveis do TEG permitem concluir que, em geral, não há relação. O tempo de reação teria melhor correlação com o TTPa, a amplitude máxima com a contagem de plaquetas e níveis de fibrinogênio, e a fibrinólise com o tempo de lise da euglobina (KANG *et al.*, 1985).

No presente estudo, foram encontrados resultados discrepantes dos da literatura, pois observou-se uma associação entre os perfis hipocoaguláveis e o TTPa e RNI alterados. A chance de um paciente com RNI alterado apresentar o perfil tromboelastográfico hipocoagulável foi quatro vezes maior do que a chance de este apresentar o perfil tromboelastográfico normal; e a chance de um paciente com RNI alterado apresentar o perfil tromboelastográfico hipocoagulável foi 3,14 vezes maior do que a chance deste apresentar o perfil tromboelastográfico hipercoagulável. Em relação ao TTPa, a chance de um paciente com TTPa alterado apresentar o perfil tromboelastográfico hipocoagulável foi

3,11 vezes maior do que a chance deste apresentar o perfil tromboelastográfico hipercoagulável. Não foi observada diferença, com significado estatístico, quando comparamos o perfil tromboelastográfico hipocoagulável com o perfil normal em relação ao TTPa. Pode-se observar que as associações encontradas foram quase sempre entre o perfil hipocoagulável e o TTPa e RNI alterados quando comparados ao perfil tromboelastográfico hipercoagulável. É possível que tais resultados tivessem sido diferentes caso a comparação tivesse sido feita durante o transplante. A resposta inflamatória, a coagulopatia dilucional, a hipocalcemia, a acidose metabólica e a hipotermia são muito mais freqüentes nas fases mais avançadas do transplante hepático. Sem dúvida o TTPa e o RNI não sofrem tanta influência destes fatores quanto um teste global da coagulação, pelos motivos já descritos no início deste item. A complexidade das interações entre os componentes da hemostasia seria uma explicação plausível tanto para a associação quanto para a falta de associação dos exames convencionais da coagulação com o TEG.

Cabe ainda citar que os trabalhos que buscaram correlacionar os perfis tromboelastográficos com o TTPa e com o RNI sempre realizaram correlações entre alguma variável do TEG (R, K, ângulo, amplitude máxima) e o teste em questão, ao invés de correlaciona-los com o resultado final do TEG.

6.6 Análise do estudo comparativo entre o tromboelastograma pré-operatório e a gravidade da insuficiência hepática segundo a classificação de Child, a presença ou não de ascite clinicamente evidente e o coagulograma convencional no grupo de pacientes com cirrose pós-necrótica

Com o objetivo de diminuir a heterogeneidade da amostra estudada e, assim, reduzir o número de variáveis que podem interferir no equilíbrio hemostático, todas as associações investigadas foram realizadas dentro do grupo com o mesmo diagnóstico etiológico (Posnec). Os resultados foram os mesmos encontrados no grupo sem restrição por diagnóstico. A exceção em relação aos resultados foi a falta de associação do RNI com os perfis tromboelastográficos, uma vez que a associação previamente encontrada não foi novamente documentada. Sendo assim, dentro deste subgrupo de pacientes, um paciente com o RNI alterado tem a mesma chance de um paciente com o RNI normal de apresentar qualquer perfil tromboelastográfico.

O primeiro questionamento a ser feito é se o RNI pode ser utilizado como marcador de função de síntese hepática, já que este foi desenvolvido para monitorizar pacientes em uso de anticoagulante oral. Se o RNI não fosse adequado para tal propósito, a causa para que a associação do TTPa com os perfis tromboelastográficos permanecesse com significado estatístico no grupo Posnec e o RNI não, poderia ser uma explicação.

O objetivo do RNI é permitir que pacientes em uso de anticoagulante oral possam ter resultados comparáveis, quando o teste for realizado com tromboplastinas diferentes e em aparelhos diferentes. Sendo assim, foram realizados estudos correlacionando a variação do RNI em pacientes com insuficiência hepática quando o teste era realizado com diferentes tromboplastinas, usando como grupo controle, pacientes em uso de anticoagulante oral (KOVACS *et al.*, 1994; ROBERT & CHAZOUILLERES, 1996). Tais trabalhos demonstraram que a variação do RNI nos pacientes com insuficiência hepática foi significativamente maior do que aquela observada nos pacientes em uso de anticoagulante oral, quando tromboplastinas diferentes foram utilizadas. Tal observação evidencia que não há benefício na utilização do RNI como tentativa de padronização nos pacientes cirróticos;

entretanto, não se pode dizer que o RNI tem menos valor do que o TP na monitorização desses pacientes, já que esta última tem todos os problemas de padronização que o primeiro tentou eliminar. A conclusão é que o RNI pode ser utilizado nos cirróticos, porém sem vantagens sobre a atividade de protrombina (KOVACS *et al.*, 1994; ROBERT & CHAZOILLERES, 1996).

As razões para a falta de associação dos perfis tromboelastográficos com a gravidade da insuficiência hepática segundo a classificação de Child e a presença ou não de ascite foram discutidas acima, podendo-se dizer o mesmo da associação encontrada com o TTPa. Cabe aqui, tentar discutir porque houve discrepância de associação do RNI em relação ao grupo sem restrição por diagnóstico. Voltando-se aos resultados, observa-se que 46,9% dos pacientes têm um perfil tromboelastográfico hipocoagulável e 53,1% têm um perfil normal ou hipercoagulável. Em tese, estes deveriam corresponder a exames convencionais da coagulação alterados e normais, respectivamente. O que se observa, com os exames convencionais é que o TTPa se encontra alterado em 43,9% e normal em 56,1% enquanto RNI está alterado em 75% e normal em 25% dos pacientes com resultados recuperados. Observação grosseira, permite a visualização da semelhança entre as percentagens dos perfis tromboelastográficos e o TTPa. Porém, quando realizada análise estatística (teste do Qui-quadrado) para comparar os resultados do RNI e TTPa com os perfis tromboelastográficos hipocoagulável e os perfis normal e hipercoaguláveis agrupados, a associação teve significado estatístico nos dois grupos: associação TEG e RNI obteve p de 0,049 e a associação TEG e TTPa obteve p de 0,007. Cabe aqui comentar que se optou por não agrupar os perfis tromboelastográficos normal com o hipercoagulável no momento da análise inicial, porque, assim, uma grande virtude do TEG em relação ao coagulograma convencional, que é a capacidade de registrar a hipercoagulabilidade, seria perdida.

Alguns questionamentos devem ser levantados. Primeira questão: seria o RNI mais sensível à diminuição de síntese dos fatores pró-coagulantes? Sabe-se hoje da importância do fator VII no início do processo de coagulação, ativando não só a via comum, mas também a via intrínseca. Tal fator tem meia vida curta (aproximadamente sete horas) e é de síntese hepática exclusiva. A diminuição do fator VII é a única diferença existente em pacientes com o RNI alterado e o TTPa normal. Segunda questão: teria o TTPa maior capacidade de refletir o equilíbrio hemostático? Está bem claro na literatura a interação que existe entre coagulação e inflamação, como também da variedade de possíveis distúrbios hemostáticos nos cirróticos, alguns destes desencadeados ou agravados por processos inflamatórios. Os fatores de contato, como já descrito anteriormente, estão mais relacionados com a ativação do processo inflamatório e a fibrinólise, do que com a ativação da cascata da coagulação. Sendo assim, o TTPa, por estar associado à via intrínseca da coagulação, logo, refletindo a ativação dos fatores de contato e sua interação com os demais fatores da coagulação, espelhariam melhor o equilíbrio hemostático. É possível que as explicações destas duas questões sejam as responsáveis pelos resultados encontrados. Nenhuma conclusão definitiva pode ser tirada. Cabe, entretanto, comentar que apesar de não ter sido observada associação com significado estatístico entre os resultados do RNI e os perfis tromboelastográficos neste grupo de pacientes, observou-se uma tendência, já que o valor de p encontrado é de 0,0815. É possível que o aumento do tamanho da amostra permita demonstrar correlação do RNI com os perfis tromboelastográficos.

Parece válido afirmar que no paciente com insuficiência hepática, o equilíbrio hemostático encontra-se completamente alterado e a grande quantidade de variáveis presentes, tais como a infecção ou processo inflamatório, ascite, gravidade da insuficiência hepática (Child), diferentes etiologias da cirrose aliados às alterações impostas pelo

transplante hepático em suas diferentes fases, torna muito difícil qualquer definição do distúrbio hemostático existente. Nenhuma característica clínica ou laboratorial parece ser um bom preditor do equilíbrio hemostático nos cirróticos.

7 CONCLUSÕES

O equilíbrio hemostático, quando avaliado pela tromboelastografia, é extremamente variável em pacientes com insuficiência hepática no pré-transplante hepático imediato.

Não é possível prever o equilíbrio hemostático dos pacientes com insuficiência hepática no pré-transplante hepático imediato com base na avaliação clínica destes pacientes (diagnóstico etiológico, classificação de Child e presença ou não de ascite clinicamente evidente) ou pela avaliação laboratorial (TP e TTPa). Algumas associações podem ser encontradas como ficou demonstrado no presente estudo.

Os pacientes com cirrose devido a colangite secundária, colangite esclerosante primária e atresia de vias biliares (diagnóstico etiológico “vias biliares”) apresentam alterações no equilíbrio hemostático que levam a maioria destes pacientes a estado de hipercoagulabilidade, quando avaliados pela tromboelastografia.

Os pacientes com cirrose pelos vírus B e C, criptogénica e etanólica (diagnóstico etiológico “pós-necrótico”) apresentam alterações no equilíbrio hemostático que levam a maioria destes pacientes a estado de hipocoagulabilidade quando avaliados pela tromboelastografia.

A gravidade da insuficiência hepática segundo a classificação de Child, não é capaz de prever o equilíbrio hemostático destes pacientes, quando avaliado pela tromboelastografia.

A presença ou não de ascite, não é capaz de prever o equilíbrio hemostático destes pacientes, quando avaliado pela tromboelastografia.

Existe associação entre o RNI alterado e o perfil tromboelastográfico hipocoagulável quando se considera todas as etiologias da cirrose hepática em conjunto, não sendo tal associação observada no subgrupo Posnec.

Existe associação entre o TTPa alterado e o perfil tromboelastográfico hipocoagulável, quando se considera todas as etiologias da cirrose hepática em conjunto e esta associação continua presente quando avaliado o subgrupo Posnec isoladamente.

Quando avaliado o grupo Posnec isoladamente, a classificação de Child e a presença ou não de ascite continuaram sem valor como variáveis clínicas capazes de predizer o equilíbrio hemostático.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS ¹

1. Agarwal S, Joyner KA, Swaim MW. Ascites as a possible origin for hyperfibrinolysis in advanced liver disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3218-24.
2. Amitrono L, Guardascione MA, Brancaccio V, Balzano A. Coagulation disorders in liver disease. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 83-96.
3. Andrassy K, Bechtold H, Ritz E. Hipoprothrombinemia caused by cephalosporins. *J Antimicrob Chemother* 1985; 15: 133-6.
4. Bakker CM, Metselaar HJ, Groeland TN, Gomes MJ, Knot EA, Hesselink EJ, et al. Increased tissue-type plasminogen activator activity in orthotopic but not heterotopic liver transplantation: the role of the anhepatic period. *Hepatology* 1992; 16: 404-8.
5. Bakker CM, Stibbe J, Gomes MJ, Groeland TN, Metselaar HJ, Hesselink EJ, et al. The appearance of donor heparin in the recipient after reperfusion of a liver graft. *Transplantation* 1993; 56: 327-9.
6. Bayly PJ, Thick M. Reversal of post-reperfusion coagulopathy by protamine sulphate in orthotopic liver transplantation. *Br J Anaest* 1994; 73: 840-2.
7. Ben-ari Z, Panagou M, Patch D, Bates S, Osman E, Pasi J, et al. Hypercoagulability in patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosis cholangitis evaluated by thromboelastography. *J Hepatol* 1997; 26: 554-9.
8. Biagini MR, Guardascione M, McCormick A P, Raskino C, McIntyre N, Burroughs AK. Bleeding varices in PBC and its prognostic significance. *Gut* 1990; 31: A1209.

¹ De acordo com:

International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Am J Med* 1996; 126: 36-47

9. Bouma BN, Meijers JC. New insights into factors affecting clot stability: a role for thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI; plasma procarboxypeptidase B, plasma procarboxypeptidase U, plasma procarboxypeptidase R). *Semin Hematol* 2004; 41: 13-9.
10. Caprini JA, Traveso CI, Arcelus JJ. Perspectives on thromboelastography. *Semin Thromb Hemost* 1995; 21(suppl 4): 91-3.
11. Car JM. Disseminated intravascular coagulation in cirrhosis. *Hepatology* 1989; 10: 103-10.
12. Clayton DG, Miro AM, Kramer DJ, Rodman N, Wearden S. Quantification of thromboelastographic changes after blood component transfusion in patients with liver disease in the intensive care unit. *Anest Analg* 1995; 81: 272-8.
13. Colman RW, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ, Marder VJ. Overview of Hemostasis. In: Colman RW, Marder VJ, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ. Hemostasis and thrombosis: basic principles & clinical practice. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006a. p. 3-16.
14. Colman RW, Marder VJ, Clowes AW. Overview of Coagulation, Fibrinolysis, and Their Regulation. In: Colman RW, Marder VJ, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ. Hemostasis and thrombosis: basic principles & clinical practice. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006b. p. 17-20.
15. Colucci M, Binetti BM, Branca MG, Clerici C, Morelli A, Semeraro N, et al. Deficiency of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in cirrhosis is associated with increase plasma fibrinolysis. *Hepatology* 2003; 38: 230-7.
16. Dahlback B. Progress in the understanding of the protein C anticoagulant pathway. *Int J Hematol* 2004; 79: 109-16.

17. Davie EW, Ratnoff OD. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science* 1964; 145: 1310-2.
18. Denninger MH. Maladies du foie et hemostase. *Path Biol* 1999; 47: 1006-15.
19. Downing LK, Ramsay MAE, Swygert TH, Hicks KN, Hein HAT, Gunning TC, et al. Temperature corrected thromboelastography in hypothermic patients. *Anest Analg* 1995; 81: 608-11.
20. Dymock I W, Tucker J S, Woolf I L, Poller L, Thomson JM. Coagulation studies as a prognostic index in acute liver failure. *Br J Haematol* 1975; 29: 1392-4.
21. Eby CS, Joist JH. Hemostatic abnormalities in liver disease. In: Colman RW, Marder VJ, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ. Hemostasis and thrombosis: basic principles & clinical practice. 5nd.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. p. 1025-34.
22. Friedman SL, Schiano TD. Cirrhosis and its sequelae. In Goldman L, Ausiello D. Cecil textbook of medicine. 22nd ed. Philadelphia: Saunders, 2004. p. 936-44.
23. Gelb AB, Roth RI, Levin J, London MJ, Noall RA, Hauck WW, et al. Changes in blood coagulation during and following cardiopulmonary bypass: lack of correlation with clinical bleeding. *Am J Clin Pathol* 1996; 106: 87-99.
24. Gerlach H, Slama KJ, Bechstein WO, Lohmann R, Hintz, G, Abraham K, et al. Retrospective statistical analysis of coagulation parameters after 250 liver transplantations. *Semin Thromb Hemost* 1993; 19: 223-32.
25. Gillies BSA. Thromboelastography and liver transplantation. *Semin Thromb Hemost* 1995; 21suppl 4: 45-9.

26. Gordon PC, James MFM, Spearman CW, Millar AJW, Kahn D. Decreasing blood product requirements after orthotopic liver transplantation. *SAJS* 2002; 40: 46-8.
27. Gores GJ, Wiesner RH, Dickson ER, Zinsmeister AR, Jorgensen RA, Langworthy A. Prospective evaluation of esophageal varices in primary biliary cirrhosis: development, natural history and influence on survival. *Gastroenterology* 1989; 96: 1552-9.
28. Gross L, Brotman M. Hipoprothrombinemia and hemorrhage associated with colestyramine therapy. *Ann Intern Med* 1970; 72: 95-6.
29. Grossi CE, Rousselot LM, Panke WF. Coagulation defects in patients with cirrhosis of the liver undergoing portasystemic shunts. *Am J Surg* 1962; 104: 512-26.
30. Happer PL, Luddington RJ, Jennings I, Reardon D, Seaman MJ, Carrell RW, et al. Coagulation changes following hepatic revascularization during liver transplantation. *Transplantation* 1989; 48: 603-7.
31. Harding SA, Mallett SV, Peachey TD, Cox DJ. Use of heparinase modified thromboelastography in liver transplantation. *Br J Anaest* 1997; 78: 175-9.
32. Harmon DC, Demirjian Z, Ellman L, Fischer JE. Disseminated intravascular coagulation with peritoneovenous shunt. *Ann Int Med* 1979; 90: 774-6.
33. Henderson JM, Stein SF, Kurtner M, Willer MB, Ansley JD, Rodman D. Analysis of twenty three plasma proteins in ascites. *Ann Surg* 1980; 192: 738-42.
34. Himmelreich G, Hundt K, Neuhaus P, Roissant R, Riess H. Decrease platelet aggregation after reperfusion in orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1992; 53: 582-6.

35. Hu KQ, Yu AS, Tiyygural L, Redker AG, Reynolds TB. Hyperfibrinolytic activity in hospitalized cirrhotic patients in a referral liver unit. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1581-6.
36. Joist JH. AICF and DIC in liver cirrhosis: expressions of a hypercoagulable state. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2801-2.
37. Kang Y. Coagulation in liver transplantation: current concepts. *Liver Transplant Surg* 1997a; 3: 465-7.
38. Kang Y. Controversies in liver transplant coagulation management. *Liver Transplant Surg* 1997b: 655-9.
39. Kang Y. Coagulopathies in hepatic disease. *Liver Transpl* 2000; 6 (4 suppl 1): S72-5.
40. Kang Y, Martin DJ, Marquez J, Marquez J, Lewis JH, Bontempo FA, et al. Intraoperative changes in blood coagulation and thromboelastographic monitoring in liver transplantation. *Anesth Analg* 1985; 64: 888-96.
41. Kang Y, Lewis JH, Navalgund A, Russell MW, Bontempo FA, Niron LS, et al. Epsilon-aminocaproic acid for treatment of fibrinolysis during liver transplantation. *Anesthesiology* 1987; 66: 766-73.
42. Kemkers-Matthes B, Bleyl H, Matthes KJ. Coagulation activation in liver disease. *Thromb Res* 1991; 64: 253-61.
43. Kettner SC, Gonano C, Seebach F, Stizwohl C, Acimovic S, Stark J, et al. Endogenous heparin-like substances significantly impair coagulation in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Anesth Analg* 1998; 86: 691-5.

44. Kovacs MJ, Wong A, Mackinnon K, Weir K, Keeney M, Boyle E, et al. Assessment of the validity of the INR system for patients with liver impairment. *Thromb Haemost* 1994; 6: 727-30.
45. Lener RG, Nelson JC, Corines P, del Guercio LR. Disseminated intravascular coagulation: complication of LeVeen peritoneovenous shunts. *J Am Med Assoc* 1978; 240: 2064-6.
46. Levi M. Current understanding of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol* 2004; 124: 567-76.
47. Liebman HA, Furie B, Tong M, Blanchard RA, Coleman NS, Kruger SF, et al. Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1984; 310: 1427-31.
48. Macfarlane RG. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biological amplifier. *Nature* 1964; 202: 498-9.
49. Mackman N. Role of tissue factor in hemostasis, thrombosis, and vascular development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1015-22.
50. Mallett SV, Cox DJA. Thromboelastography. *Br J Anaest* 1992; 69: 307-13.
51. Massicotte L, Sassine MP, Lenis S, Roy A. Transfusion predictors in liver transplant. *Anest Analg* 2004; 98: 1245-51.
52. Matseshe JW, Beart RW Jr, Bartholomew LG, Baldus WP. Fatal disseminated intravascular coagulation after peritoneovenous shunt for intractable ascites. *Mayo Clin Proc* 1978; 53: 526-8.

53. McNicol PL, Liu G, Harley ID, McCall PR, Przybylowski GM, Bowkett J, et al. Patterns of coagulation during liver transplantation: experience with the first 75 cases using thromboelastography. *Anest Intens Care* 1994; 22: 659-65.
54. Monroe DM, Hoffman M. What does it take to make the perfect clot? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 41-8.
55. Murakawa M. Coagulation monitoring and management during liver transplantation. *J Anesth* 2003; 17: 77-8.
56. Nakao A, Virji A, Karr B, Iwaki Y, Iwatski S, Starzl E. Abnormal prothrombin (des-gamma-carboxy prothombin) in hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1991; 38: 450-3.
57. Okajima K, Sakamoto Y, Uchiba M. Heterogeneity in the incidence and clinical manifestations of disseminated intravascular coagulation: a study of 204 cases. *Am J Hematol* 2000; 65: 215-22.
58. Owen CA, Rettke SR, Bowie EJW, Cole TL, Jensen CC, Wiesner RH, et al. Hemostatic evaluation of patients undergoing liver transplantation. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 761-72.
59. Ozier Y, Steib A, Ickx B, Natan N, Derlon A, Guay J, et al. Haemostatic disorders during liver transplantation. *Eur J Anaesth* 2001; 18: 208-18.
60. Páramo JA, Rocha E. Hemostasis in advanced liver disease. *Semin Thromb Hemost* 1993; 19: 184-90.
61. Patrassi GM, Martinelli S, Sturniolo GC, Cappellato MG, Vicariotto M, Girolani A. Fibrinolytic study in plasma and ascitic fluid of cirrhotic patients before and after ascites concentration reinfusion technique. *Eur J Clin Invest* 1985; 15: 161-5.

62. Pirat A, Sargin D, Torgay A, Arslan G. Identification of preoperative predictor of intraoperative blood transfusion requirement in orthotopic liver transplantation. *Transpl Proc* 2002; 34: 2153-5.
63. Pivalizza EG, Henderson KL, Craig AL. Discrepancy between thromboelastography and prothrombine time. *Anesthesiology* 1996; 84: 1262.
64. Popov S, Kalink H, Etzel F. Coagulation changes during and after liver transplantation in man. In: Von Kala KN. 1st ed. Coagulation in transplanted organs. Springfield: Charles C Thomas. 1975: 31-51.
65. Porte RJ. Coagulation and fibrinolysis in orthotopic liver transplantation. *Semin Throm Hemost* 1993; 9: 191-6.
66. Porte RJ, Bontempo FA, Knot EA, Lewis JH, Kang YG, Starzl TE. Systemic effects of tissue plasminogen activator associated fibrinolysis and its relation to thrombin generation in orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1989; 47: 978-84.
67. Porte RJ, Knot EAR, Bontempo FA. Hemostasis in liver transplantation. *Gastroenterology* 1989; 97: 488-501.
68. Robert A, Chazouillères O. Prothrombin time in liver failure: time, ratio, activity percentage, or international normalized ratio? *Hepatology* 1996; 24: 1392-4.
69. Schwartz M.L, Swain WR, Vogel SB. Coagulopathy following peritoneovenous shunting. *Surgery* 1979; 85: 671-6.
70. Sherlock S. Nutritional complications of biliary cirrhosis: chronic colestasis. *Am J Clin Nutr* 1970; 23: 640-4.

71. Stein SF, Fulenwider T, Ansley JD, Evatt BL, Nordlinger B, McLemore P, et al. Accelerated fibrinogen and platelet destruction after portocaval shunting. *Arch Int Med* 1981; 141: 1149-51.
72. Toh HC, Dennis M. Disseminated intravascular coagulation: old disease, new hope. *Br J Med* 2003; 327: 974-7.
73. Van Thiel DH, George M, Fareed J. Low levels of thrombin activated fibrinolysis inhibitor (TAFI) in patients with chronic liver disease. *Thromb Haemost* 2001; 85: 667-70.
74. Violi F., Ferro D, Basili S, Quintarelli C, Alessandrini C, Cordova C, et al. Association between high values of D-dimer and tissue plasminogen activator activity and first gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. *Thromb Hemost* 1996; 76: 177-83.
75. Violi F, Ferro D, Basili S, Soliola M, Quintarelli C, Alessandrini C, et al. Association between low grade disseminated intravascular coagulation and endotoxemia in patients with liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1995; 209: 531-9.
76. Violi F, Ferro D, Basili S, Quintarelli C, Musca A, Cordova C, et al. Hyperfibrinolysis resulting from clotting activation in patients with different degree of cirrhosis. *Hepatology* 1993; 17: 78-83.
77. Weber T, Sendt W, Grube T, Scheele J. Coagulation profiles and intraoperative substitution requirements during elective piggyback liver transplantation with prophylactic antifibrinolytic therapy. *Transpl Int* 2002; 15: 310-6.
78. Weitz IC, Liebman HA. Des-carboxy (abnormal) prothrombin and hepatocellular carcinoma: a critical review. *Hepatology* 1993; 18: 990-7.

79. Whitten CW, Greilich PE. Thromboelastography: past, present, and future. *Anesthesiology* 2000; 92: 1242-9.

80. Zuckerman L, Coehen E, Vagher PJ, Woodward E, Caprini A. Comparison of thromboelastography with common coagulation testes. *Thomb Haemost* 1981; 46: 752-6.

ANEXO 1

Monitorização do Transplante Hepático

Nome: _____ Registro: _____
 Idade: _____ Sexo: _____ Peso: _____ Data: _____
 Diagnóstico: _____ Classificação de Child: _____
 Risco de Sangramento:
 Cirurgia abdominal prévia : Sim Não
 Ascite: Ausente Presente
 Circulação colateral visível: Sim Não
 Função renal: Anormal Normal
 Início da Cirurgia : _____

Hora									
Fase									
R									
K									
α									
MA									
Ly 30									
C Hm									
C Pla									
PFC									
Crio									
Aprt									
Prot									
Hepar									
Fibr									
Ptta									
RNI									
N. Plaq									
Hemogl									

Fase Anepática : _____

Fase de Reperusão : _____

ANEXO 3

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você _____, paciente do Ambulatório de Transplante de Fígado do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG, foi selecionado para participar de um projeto de pesquisa e tem o direito de saber sobre sua participação.

O objetivo desta pesquisa será correlacionar os perfis tromboelastográficos (exame feito de rotina durante o transplante hepático, que nos mostra como esta a coagulação do paciente) pré-operatório com o coagulograma pré-operatório, diagnóstico etiológico, classificação de Child e com a presença de ascite .

Para que este trabalho possa ser realizado, os dados pré-operatórios (tromboelastograma, coagulograma, diagnóstico etiológico e presença de ascite) de todos os pacientes submetidos ao transplante hepático no Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas UFMG serão avaliados. Todos estarão livres para decidirem participar ou não desta pesquisa. Não haverá qualquer ônus para aqueles que concordarem em participar. Todos os dados necessários para a pesquisa fazem parte do protocolo de avaliação dos pacientes submetidos ao transplante hepático. A pesquisa não leva a qualquer mudança nas condutas tomadas durante o transplante.

BENEFÍCIO: Esse estudo visa contribuir para o maior conhecimento do equilíbrio hemostático dos pacientes cirróticos (como esta a coagulação do paciente com cirrose) e suas correlações com os demais exames do paciente. A literatura médica não dispõe, até o momento, de definições claras e objetivas sobre o assunto, especialmente no Brasil.

RISCOS POTENCIAIS: A pesquisa não trás qualquer risco adicional para os pacientes incluídos.

DIREITO DE RECUSA: A todos os indivíduos estão assegurados os direitos de recusa e de interrupção de sua participação, se assim o desejar.

Eu, _____, registro Ambulatório de Transplante Hepático do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG número _____, após ter sido esclarecido sobre os objetivos desta pesquisa, aceito em participar do estudo.

ASSINATURA DO VOLUNTÁRIO _____

NOME DO MÉDICO _____

ASSINATURA DO MÉDICO _____

DATA _____ / _____ / _____