

Tomaz Crochemore¹, Felício Aragão Savioli¹,
João Carlos de Campos Guerra², Erika Maria do
Nascimento Kalmar³

1. Medicina Intensiva, Hospital Leforte - São Paulo (SP), Brasil.
2. Centro de Hematologia e Laboratório, Hospital Israelita Albert Einstein - São Paulo (SP), Brasil.
3. Infectologia, Hospital Israelita Albert Einstein - São Paulo (SP), Brasil.

A tromboelastometria identifica coagulopatia associada à insuficiência hepática e coagulação intravascular disseminada causadas por febre amarela, orientando a terapia hemostática específica: um relato de caso

Thromboelastometry identifies coagulopathy associated with liver failure and disseminated intravascular coagulation caused by yellow fever, guiding specific hemostatic therapy: a case report

RESUMO

Este relato de caso detalha um caso grave de febre amarela complicada por insuficiência hepática e coagulação intravascular disseminada. A tromboelastometria foi capaz de identificar os distúrbios da coagulação e orientar o tratamento hemostático. Relatamos o caso de um homem com 23 anos de idade admitido na unidade de terapia intensiva com quadro com início abrupto de febre e dor muscular generalizada associados a insuficiência hepática e coagulação intravascular disseminada. Os resultados dos exames laboratoriais convencionais revelaram trombocitopenia, enquanto a tromboelastometria sugeriu coagulopatia com discreta hipofibrinogenemia, consumo de fatores de coagulação e, conseqüentemente, aumento do risco de sangramento. Diferentemente dos exames laboratoriais convencionais, a

tromboelastometria identificou o distúrbio de coagulação específico e, assim, orientou o tratamento hemostático. Administraram-se concentrados de fibrinogênio e vitamina K, não sendo necessária a transfusão de qualquer componente do sangue, mesmo na presença de trombocitopenia. A tromboelastometria permitiu a identificação precoce da coagulopatia e ajudou a orientar a terapêutica hemostática. A administração de fármacos hemostáticos, incluindo concentrados de fibrinogênio e vitamina K, melhorou os parâmetros tromboelastométricos, com correção do transtorno da coagulação. Não se realizou transfusão de hemocomponentes, e não ocorreu qualquer sangramento.

Descritores: Febre amarela; Tromboelastometria; Fibrinogênio; Vitamina K; Coagulação intravascular disseminada; Hemostáticos; Trombocitopenia; Coagulopatia

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 10 de dezembro de 2019
Aceito em 10 de janeiro de 2020

Autor correspondente:

Tomaz Crochemore
Medicina Intensiva
Hospital Leforte
Rua Barão de Iguape, 209 - Liberdade
CEP: 01507-000 - São Paulo (SP), Brasil
E-mail: tomazcr@leforte.com.br

Editor responsável: Thiago Costa Lisboa

DOI: 10.5935/0103-507X.20200078

INTRODUÇÃO

A febre amarela é uma doença viral hemorrágica aguda, transmitida por mosquitos infectados. A denominação “amarela” em seu nome é proveniente da icterícia, que pode ser observada em alguns pacientes com quadro grave da doença. O diagnóstico depende do histórico de viagens, sintomas e achados laboratoriais. ^(1,2) O vírus é endêmico em zonas tropicais da África, da América Central e América do Sul. ⁽³⁻⁵⁾ Os casos são, em sua maioria, subclínicos ou com sintomas leves, com prognóstico excelente. Dentre os pacientes sintomáticos, 15% desenvolverão doença grave, dentre os quais 30% a 50% morrerão. Apesar de sua relevância, a



literatura publicada é escassa a respeito dos aspectos clínicos e patológicos da febre amarela, em parte por sua ocorrência ser principalmente em áreas remotas, nas quais é limitado o acesso a procedimentos diagnósticos sofisticados. O vírus causador da febre amarela é um RNA vírus, protótipo do gênero *Flavivirus* (família *Flaviviridae*). Atualmente é uma causa importante de morte relacionada a febre hemorrágica em todo o mundo.⁽⁶⁾

A febre amarela é uma sepse viral cujas manifestações clínicas mais comuns incluem desde febre de início abrupto acompanhada de prostração, até doença mais grave associada com disfunção de múltiplos órgãos, desfecho desfavorável e elevada mortalidade. A maioria dos pacientes se recupera após 3 a 6 dias, porém, dentro de 24 horas após uma remissão inicial, cerca de 15% a 25% dos pacientes entram em uma segunda fase mais tóxica. O período de intoxicação, denominado forma grave da doença, vem com febre elevada, dor abdominal grave, vômitos e hepatite aguda fulminante, com rápida deterioração das funções hepáticas e icterícia.⁽⁶⁾ A coagulopatia induzida pela hepatite pode se associar com manifestações hemorrágicas graves, incluindo petéquias, equimoses, epistaxe e hematêmese.⁽⁷⁾ As causas principais do sangramento são a diminuição da síntese hepática de fatores de coagulação e a ocorrência de coagulação intravascular disseminada (CIVD). Tanto a hemorragia quanto o desfecho desfavorável se correlacionam fortemente com níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias.⁽⁸⁾ Podem ser encontradas disfunção de múltiplos órgãos, incluindo disfunção hepática, insuficiência renal e miocárdica com choque e CIVD.

A CIVD é uma síndrome adquirida que se caracteriza pela ativação sistêmica da coagulação, que gera excesso de trombina e fibrina no espaço intravascular, resultando na trombose dos vasos de pequeno e médio calibre e na disfunção de órgãos. O consumo continuado de fatores de coagulação e plaquetas, associado com a ativação do sistema fibrinolítico, pode levar a hemorragias graves.⁽⁹⁾ O diagnóstico de CIVD não é simples; depende da associação de sinais e sintomas clínicos compatíveis, com alteração dos resultados de exames laboratoriais da coagulação, o que pode ocorrer na presença de qualquer doença com possibilidade de causar CIVD. Muitas condições clínicas podem comprometer os parâmetros laboratoriais obtidos para diagnóstico de CIVD, como contagem de plaquetas, tempo de protrombina (TP), tempo de protrombina ativada (TTPa), concentração de fibrinogênio e produtos de degradação da fibrina (PDFs). Baixos níveis de fibrinogênio se associam com desfecho desfavorável. Propuseram-se diversos escores para ajudar

no diagnóstico de CIVD.⁽⁷⁾ A atual estratégia diagnóstica considerada padrão, o sistema de escore da *International Society on Thrombosis and Hemostasis* (ISTH), apoia-se nos resultados de quatro ensaios amplamente disponíveis.⁽¹⁰⁾ Os parâmetros do algoritmo ISTH (contagem de plaquetas, TP, fibrinogênio e dímero D) são menos úteis individualmente do que quando considerados em conjunto com um escore, tendo capacidade para identificar transtornos multifatoriais da hemostasia na CIVD. Como alternativa, o escore de tromboelastometria foi delineado para maximizar a detecção do estado hipocoagulável típico de pacientes com estágios avançados de CIVD, incluindo comprometimento do sistema enzimático (fatores de coagulação), fatores celulares (trombocitopenia) e do substrato de fibrina (fibrinogênio).⁽¹⁰⁾ Ter exames no local de atendimento para diagnóstico da CIVD é um alvo altamente desejável. O desfecho clínico depende do diagnóstico precoce da coagulopatia obtido por alterações características de exames laboratoriais remotos da coagulação à beira-leito, orientando a terapia hemostática guiada por metas. Considerando-se a natureza dinâmica do distúrbio da coagulação, são necessários exames diagnósticos repetidos para monitorar a resposta ao tratamento e evitar o uso inapropriado de componentes do sangue ou fármacos hemostáticos.

RELATO DE CASO

Relatamos o caso de um homem com 23 anos de idade admitido à unidade de terapia intensiva com quadro de início súbito de febre, dor abdominal, prostração e dor muscular generalizada, associados à icterícia, insuficiência hepática e CIVD. O paciente não tinha relato de vacinação contra febre amarela. Sentia-se mal há 3 dias, com dores musculares generalizadas e inapetência. Nas últimas 24 horas, surgiram febre elevada, náuseas, vômitos e diarreia. Não havia relato de dor abdominal. Diurese presente, porém, com urina concentrada, e não havia outros sintomas. A única medicação utilizada pelo paciente foi dipirona 500mg. O paciente informou que costumava viajar semanalmente para a cidade de Atibaia (SP). O exame físico revelou bom estado geral, porém com desidratação grave e febre. O paciente encontrava-se alerta, sem sinais clínicos sugestivos de comprometimento meníngeo. Os exames respiratório e cardíaco mostraram-se normais. Obtiveram-se os seguintes resultados: pressão arterial de 135 x 80mmHg, frequência cardíaca de 91bpm e temperatura axilar de 39°C. Sua pele apresentava-se normal. Os exames laboratoriais mostraram os seguintes resultados: leucócitos 2.830/mm³, linfócitos 962/μL, neutrófilos 1.075/μL, plaquetas 65.000/mm³, hemoglobina 15g/dL, hematócrito 44%, atividade de PT 85%, Razão Normalizada

Internacional 1,09; TTPa 36 segundos, fibrinogênio 188mg/dL, aspartato aminotransferase (AST) 1.650U/L, alanino aminotransferase (ALT) 892U/L, bilirrubina total 0,8mg/dL e proteína C-reativa 2,2mg/dL. Não havia acidose metabólica. Os exames de sorologia e teste rápido para vírus da dengue foram negativos. Como os exames laboratoriais convencionais só mostraram trombocitopenia, foi realizado o exame de tromboelastometria para confirmar a presença de coagulopatia, obtendo-se os seguintes resultados: tempo de coagulação (CT) no EXTEM (via extrínseca) de 88 segundos, tempo de formação do coágulo (CFT) no EXTEM de 194 segundos, ângulo alfa 57°, máxima formação do coágulo (MCF) no EXTEM 42mm, máxima lise (ML) no EXTEM de 13% e MCF no FIBTEM (citocalasina D) de 9 mm. O ROTEM® demonstrou estado hipocoagulável com base no comprometimento da força do coágulo (MCF EXTEM), com ligeira hipofibrinogenemia, dentro do limite inferior da faixa normal de referência para o valor de MCF FIBTEM. O quadro clínico sugeriu o diagnóstico de insuficiência hepática (Figura 1). CIVD foi confirmada por meio do escore ISTH. A coagulopatia foi monitorada por tromboelastometria, sendo iniciada terapia hemostática. Administraram-se concentrados de fibrinogênio e vitamina K para evitar sangramento espontâneo.

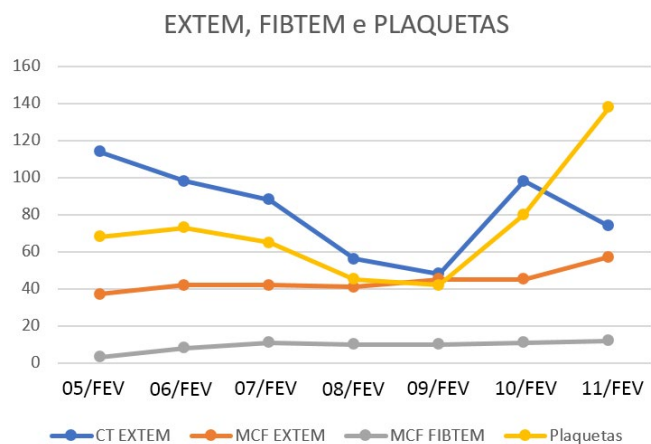


Figura 1 - Comparação dos parâmetros da tromboelastometria e contagem de plaquetas. EXTEM - via extrínseca; FIBTEM - citocalasina D; CT - tempo de coagulação; MCF - máxima firmeza do coágulo.

DISCUSSÃO

Este relato de caso ilustra o papel da tromboelastometria como ferramenta para identificar distúrbios da coagulação associados à insuficiência hepática e CIVD decorrentes de febre amarela. Neste caso, exames laboratoriais convencionais mostraram trombocitopenia e níveis normais de fibrinogênio (com base no ensaio de Clauss).

Na estratégia terapêutica convencional, poderia se utilizar transfusão de componentes do sangue, como concentrado de plaquetas, plasma fresco congelado e crioprecipitado, levando-se em consideração o risco de hemorragia com potencial ameaça à vida. Sarani et al. mostraram que o plasma fresco congelado se associa a maior risco de infecção nosocomial.⁽¹¹⁾ Khan et al. demonstram que a transfusão de qualquer componente do sangue se associou com maior risco de insuficiência pulmonar aguda em pacientes críticos, principalmente no que se refere a concentrados de plaquetas.⁽¹²⁾ Taylor et al. publicaram em 2006 que a transfusão de hemácias é um fator independente de risco para infecção hospitalar, com aumento da mortalidade de 10,2% para 21,8%.⁽¹³⁾

Neste relato de caso, foi realizada análise sequencial de tromboelastometria considerando-se o dinâmico e complexo distúrbio da coagulação encontrado em associação com sintomas de CIVD. A tromboelastometria identificou neste paciente um estado hipocoagulável, com discreta deficiência de fatores da coagulação e consumo de fibrinogênio, e estes resultados foram utilizados para orientar a administração de vitamina K e concentrados de fibrinogênio para correção da coagulopatia. A redução da amplitude de MCF no teste EXTEM, associada a redução da amplitude de MCF no teste FIBTEM, sugeriu um alto risco de sangramento espontâneo, o que poderia ocorrer tanto pela mucosa gastrointestinal quando no sistema nervoso central.⁽¹⁴⁾ Embora a coagulopatia fosse devida a trombocitopenia e valores limites na concentração de fibrinogênio, administraram-se concentrados de fibrinogênio para melhorar a força do coágulo, prevenindo a transfusão de concentrado de plaquetas. Estudos em pacientes com coagulopatia induzida por trauma e trombocitopenia mostraram o papel compensatório da administração de fibrinogênio nos distúrbios da coagulação, evitando a necessidade de transfusões de concentrado de plaquetas.⁽¹⁵⁾

Os conceitos atuais referentes à fisiologia do sistema de coagulação demonstraram a importância da membrana celular no processo de geração de trombina e formação do coágulo. Hoffman and Monroe in 2001,⁽¹⁶⁾ demonstraram que as assim chamadas fases de iniciação e amplificação da coagulação, compostas por fatores de coagulação extrínsecos e intrínsecos, agem para gerar trombina. Uma vez ocorrida a explosão de trombina, forma-se um coágulo instável de fibrina, a partir de seu substrato: fibrinogênio durante a fase de propagação. Finalmente, ocorre uma estabilização do coágulo de fibrina como resultado da ação do fator XIII, que cria ligações covalentes entre os monômeros de fibrina na fase de estabilização.

Uma avaliação inadequada do distúrbio da coagulação pode falhar em corrigir a coagulopatia, levando a desfechos desfavoráveis. Uma ampla prática de transfusão de componentes do sangue pode aumentar o risco de eventos adversos. Nesse caso, a administração de concentrados de fibrinogênio e vitamina K, orientada por tromboelastometria sequencial, resultou em uma correção eficaz da coagulopatia (aqui, associada com CIVD e insuficiência hepática) em um paciente com febre amarela grave.

Enquanto os fatores de coagulação estão envolvidos no processo de geração de trombina, o fator XIII e o sistema fibrinolítico atuam na estabilização do coágulo. Tanto o fibrinogênio quanto as plaquetas são considerados determinantes da firmeza do coágulo. Assim, como demonstrado neste caso, o uso da vitamina K associada à administração de concentrado de fibrinogênio aumentou a geração de trombina e melhorou a força do coágulo, mesmo na presença de trombocitopenia, uma vez que ocorreu aumento da concentração de fibrinogênio no sangue. Não foi realizada transfusão de qualquer componente do sangue, assim como não se identificou qualquer complicação de sangramento.

O paciente assinou um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para a publicação deste relato de caso e qualquer imagem relacionada.

CONCLUSÃO

A tromboelastometria permitiu o diagnóstico rápido de uma coagulopatia complexa e dinâmica associada a febre amarela, orientando a terapêutica hemostática e possibilitando o monitoramento da resposta clínica. A administração de concentrados de fibrinogênio e vitamina K para corrigir o distúrbio da coagulação preveniu a ocorrência de complicações hemorrágicas com potencial risco à vida, até a resolução da doença infecciosa. Os concentrados de fibrinogênio melhoraram a firmeza do coágulo, mesmo na presença de trombocitopenia. Não foi necessária transfusão de hemoderivados.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

T. Crochemore e F.A. Savioli planejaram o relato de caso. T. Crochemore e F.A. Savioli redigiram a versão inicial do manuscrito. T. Crochemore, F.A. Savioli, J.C.C. Guerra e E.M.N. Kalmar revisaram criticamente o manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito.

AGRADECIMENTOS

À Luciana Linkevicius Muraro, pela revisão do manuscrito em inglês.

ABSTRACT

This case report a severe case of yellow fever complicated by liver failure and disseminated intravascular coagulation. Thromboelastometry was capable of identifying clotting disorders and guiding hemostatic therapy. We report the case of a 23-year-old male admitted to the Intensive Care Unit with sudden onset of fever, generalized muscle pain associated with liver failure, and disseminated intravascular coagulation. The results of conventional laboratory tests showed thrombocytopenia, whereas thromboelastometry suggested coagulopathy with slight hypofibrinogenemia, clotting factor consumption, and, consequently, an increased risk of bleeding. Unlike conventional

laboratory tests, thromboelastometry identified the specific coagulation disorder and thereby guided hemostatic therapy. Both fibrinogen concentrates and vitamin K were administered, and no blood component transfusion was required, even in the presence of thrombocytopenia. Administration of hemostatic drugs, including fibrinogen concentrate and vitamin K, improved thromboelastometric parameters, correcting the complex coagulation disorder. Blood component transfusion was not performed, and there was no bleeding.

Keywords: Yellow fever; Thromboelastography; Fibrinogen; Vitamin K; Disseminated intravascular coagulation; Hemostatics; Thrombocytopenia; Coagulopathy

REFERÊNCIAS

1. Leong WY. New diagnostic tools for yellow fever. *J Travel Med.* 2018;25(1).
2. Monath TP. Yellow fever: an update. *Lancet Infect Dis.* 2001;1(1):11-20.
3. Barrett AD, Higgs S. Yellow fever: a disease that has yet to be conquered. *Annu Rev Entomol.* 2007;52:209-29.
4. Monath TP. Review of the risks and benefits of yellow fever vaccination including some new analyses. *Expert Rev Vaccines.* 2012;11(4):427-48.
5. Jentes ES, Pomeroy G, Gershman MD, Hill DR, Lemarchand J, Lewis RF, Staples JE, Tomori O, Wilder-Smith A, Monath TP; Informal WHO Working Group on Geographic Risk for Yellow Fever. The revised global yellow fever risk map and recommendations for vaccination, 2010: consensus of the Informal WHO Working Group on Geographic Risk for Yellow Fever. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(8):622-32.
6. McGuinness I, Beckham JD, Tyler KL, Pastula DM. An overview of yellow fever virus disease. *Neurohospitalist.* 2017;7(4):157-8.
7. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2009;145(1):24-33.
8. ter Meulen J, Sakho M, Koulemou K, Magassouba N, Bah A, Preiser W, et al. Activation of the cytokine network and unfavorable outcome in patients with yellow fever. *J Infect Dis.* 2004;190(10):1821-7.

9. Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res.* 2017;149:38-44.
10. Boral BM, Williams DJ, Boral LI. Disseminated intravascular coagulation. *Am J Clin Pathol.* 2016;146(6):670-80.
11. Sarani B, Dunkman WJ, Dean L, Sonnad S, Rohrbach JI, Gracias VH. Transfusion of fresh frozen plasma in critically ill surgical patients is associated with an increased risk of infection. *Crit Care Med.* 2008;36(4):1114-8.
12. Khan H, Belsher J, Yilmaz M, Afessa B, Winters JL, Moore SB, et al. Fresh-frozen plasma and platelet transfusions are associated with development of acute lung injury in critically ill medical patients. *Chest.* 2007;131(5):1308-14.
13. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M; Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 2001;86(5):1327-30.
14. Crochemore T, Piza FM, Rodrigues RD, Guerra JC, Ferraz LJ, Corrêa TD. A new era of thromboelastometry. *Einstein (Sao Paulo).* 2017;15(3):380-5.
15. Fries D, Martini WZ. Role of fibrinogen in trauma-induced coagulopathy. *Br J Anaesth.* 2010;105(2):116-21.
16. Hoffman M, Monroe DM 3rd. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost.* 2001;85(6):958-965.