

Tomaz Crochemore¹, Felício Aragão Savioli¹,
Camila Menezes Pessoa¹, Adriana Abreu
Resende¹, Roberto Camargo Narciso¹

Efeito compensatório do fibrinogênio em paciente com aplasia de medula óssea, choque séptico e trombocitopenia grave guiado por tromboelastometria: relato de caso

Compensatory effect of fibrinogen in a patient with bone marrow aplasia, septic shock, and severe thrombocytopenia guided by thromboelastometry: a case report

1. Unidade de Terapia Intensiva, Hospital Leforte Morumbi - São Paulo (SP), Brasil.

RESUMO

A transfusão de concentrado de plaquetas é prática comum para prevenção de sangramento espontâneo ou decorrente de procedimentos invasivos; sabe-se que a transfusão de componentes alogênicos do sangue se associa a aumento da mortalidade e piora do desfecho clínico. A força do coágulo é avaliada por meio da tromboelastometria rotacional e determinada pela interação entre plaquetas e fibrinogênio. O efeito compensatório do incremento na concentração sérica de fibrinogênio na força do coágulo, em pacientes com trombocitopenia, tem sido demonstrado em diferentes contextos clínicos, incluindo sepse. Relatamos o caso de uma paciente com trombocitopenia grave, cujo resultado da tromboelastometria rotacional demonstrou efeito compensatório na força do coágulo determinada pelos níveis plasmáticos aumentados de fibrinogênio como reagente de fase aguda em pacientes sépticos. Relatamos o caso de uma paciente de 62 anos com diagnóstico de aplasia de medula óssea admitida a uma unidade de terapia intensiva com choque séptico e trombocitopenia grave.

Nas primeiras 24 horas na unidade de terapia intensiva, ela apresentou quadro clínico de insuficiência respiratória aguda e choque. Foi necessário utilizar ventilação mecânica invasiva e fármaco vasoativo. A radiografia de tórax mostrou padrão de lesão pulmonar bilateral. Desta forma, foi solicitada broncoscopia com lavagem broncoalveolar para investigação diagnóstica. Conduziu-se uma tromboelastometria rotacional, e seu resultado mostrou perfil de coagulação normal. Apesar da trombocitopenia grave (1.000/mm³), os níveis de fibrinogênio aumentaram (1.050mg/dL) devido ao choque séptico. A broncoscopia foi realizada sem que subsequentemente ocorresse sangramento ativo. Este caso relata o uso da tromboelastometria como ferramenta diagnóstica em distúrbios da coagulação de pacientes graves, permitindo prevenir o uso desnecessário de transfusões profiláticas de concentrado de plaquetas.

Descritores: Tromboelastografia; Trombocitopenia; Fibrinogênio; Choque séptico; Doenças da medula óssea; Medula óssea/anormalidades

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 16 de fevereiro de 2018
Aceito em 21 de maio de 2018

Autor correspondente:

Tomaz Crochemore
Unidade de Terapia Intensiva
Hospital Leforte Morumbi
Rua Três Irmãos, 190
CEP: 05615-190 - São Paulo (SP), Brasil
E-mail: tomazcr@gmail.com

Editor responsável: Leandro Utino Taniguchi

DOI: 10.5935/0103-507X.20180056

INTRODUÇÃO

O modelo de coagulação com base em células, descrito por Hoffman et al., em 2001, demonstrou a importância e o papel da superfície da membrana celular para a geração de trombina e a formação de coágulo, cujo gatilho inicial é determinado pela liberação de fator tissular pelo endotélio. O processo de formação do coágulo é composto por quatro fases consecutivas: início, amplificação, propagação e estabilização do coágulo. As vias extrínseca e intrínseca da



coagulação atuam de forma dependente e sequencial nas fases iniciais para geração de trombina.⁽¹⁾

Os exames convencionais de coagulação, como o tempo de tromboplastina parcial ativada ou tempo de protrombina, são preditores fracos da ocorrência de sangramento em pacientes graves.⁽²⁾ Os exames convencionais de coagulação não conseguem identificar hipercoagulabilidade e hiperfibrinólise, e só avaliam 5% da geração de trombina.^(2,3)

Exames de viscoelasticidade permitem detecção precoce da coagulopatia, com capacidade de prever a necessidade de transfusões maciças. Os testes de viscoelasticidade podem orientar o tratamento guiado por objetivos com fármacos hemostáticos específicos, concentrados de fatores de coagulação e hemoderivados alogênicos.^(4,5)

O fibrinogênio é uma proteína de fase aguda, sintetizada pelo fígado, em resposta à sinalização inflamatória. As concentrações de fibrinogênio aumentam com a inflamação, inclusive sepse.⁽⁶⁾ Tanto os níveis de fibrinogênio quanto a contagem de plaquetas são determinantes da força do coágulo avaliada pelo teste de firmeza máxima do coágulo (FMC), um parâmetro de tromboelastometria rotacional.^(7,8)

Relatamos o caso clínico de uma paciente séptica, portadora de aplasia de medula óssea e com grave trombocitopenia. Em razão de comprometimento respiratório agudo, foi necessário realizar uma broncoscopia, tendo-se conduzido um exame de tromboelastometria para orientar eventuais transfusões, assim como a segurança do procedimento. Não se observou, nesta paciente, qualquer sangramento local ou à distância.

RELATO DE CASO

Uma mulher de 62 anos de idade, portadora de aplasia primária de medula óssea, foi admitida à unidade de terapia intensiva (UTI) apresentando choque séptico, hematomas e petéquias disseminados pelo corpo. O exame físico revelou comprometimento do nível de consciência, taquicardia e hipotensão. Os exames laboratoriais revelaram os seguintes dados: hemoglobina 8,2g/dL, leucócitos 290/mm³, plaquetas 1.000/mm³, fibrinogênio 1.050mg/dL, Razão Internacional Normalizada (RNI) 1,1, proteína C-reativa 52mg/dL e creatinina 1,1mg/dL (Tabela 1). A paciente recebeu intubação orotraqueal em razão de insuficiência respiratória e comprometimento dos níveis de consciência. Iniciou-se a administração de norepinefrina e antibióticos. Conduziu-se tomografia computadorizada, que demonstrou infiltrado alveolar bilateral, indicando-se a realização de broncoscopia com lavagem broncoalveolar

para investigação da etiologia. Em razão da trombocitopenia grave, solicitou-se tromboelastometria, para determinar se a broncoscopia poderia ser realizada com segurança. A tromboelastometria rotacional extrínseca (EXTEM) revelou firmeza máxima do colágeno (FMC) de 50mm, lise máxima (LM) de 0%; a tromboelastometria rotacional de fibrinogênio (FIBTEM) revelou FMC de 40mm (Figura 1 e Tabela 2). A paciente apresentou perfil de coagulabilidade normal, segundo a tromboelastometria, mesmo com níveis extremamente baixos de plaquetas (1.000/mm³). A broncoscopia foi realizada com segurança, detectando-se sinais de hemorragia alveolar bilateral, presença de coágulos organizados no segmento do lobo inferior, porém sem sangramento ativo. A paciente foi extubada 7 dias após a broncoscopia, sem qualquer sinal de sangramento. Com a melhora da sepse, a evolução dos exames laboratoriais mostrou aumento da contagem de plaquetas, assim como redução da concentração de fibrinogênio (Figura 2). A paciente recebeu alta da UTI 3 dias após a extubação.

DISCUSSÃO

Visamos discutir as práticas rotineiras na transfusão de plaquetas. Este relato de caso é um exemplo de que, quando se utiliza um teste de viscoelasticidade, é possível evitar uma transfusão profilática. Trata-se de uma paciente com trombocitopenia grave associada com aplasia da

Tabela 1 - Resultados de exames laboratoriais

Exames laboratoriais	Resultados	Faixa de referência
Hemoglobina	8,2g/dL	12 - 16g/dL
Leucócitos	290/mm ³	4.000 - 11.000/mm ³
Contagem de plaquetas	1.000/mm ³	150.000 - 450.000/mm ³
Fibrinogênio	1.050mg/dL	200 - 400mg/dL
RNI	1,1	0,9 - 1,3
PCR	52mg/dL	< 3mg/dL
Creatinina	1mg/dL	0,5 - 1,1mg/dL

RNI - Razão Normalizada Internacional; PCR - proteína C-reativa.

Tabela 2 - Análise de tromboelastometria

ROTEM	EXTEM	FIBTEM
CT (s)	80	77
TFC (s)	50	58
A 5 (mm)	33	29
A 10 (mm)	40	33
FMC (mm)	50	40
LM (%)	0	0

ROTEM - tromboelastometria rotacional; EXTEM - tromboelastometria rotacional extrínseca; FIBTEM - tromboelastometria rotacional de fibrinogênio - firmeza do colágeno; TFC - tempo de formação do coágulo; A5 - amplitude 5; A10 - amplitude 10; FMC - firmeza máxima do colágeno; LM - lise máxima.

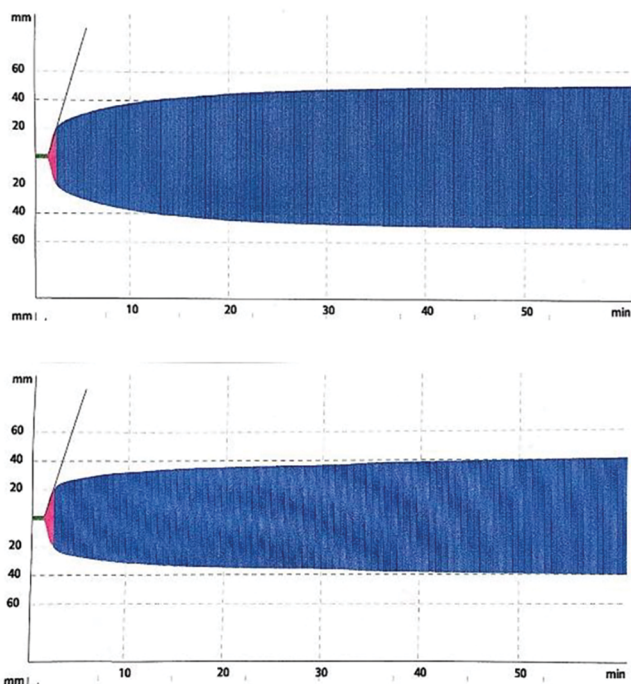


Figura 1 - Resultados da tromboelastometria.

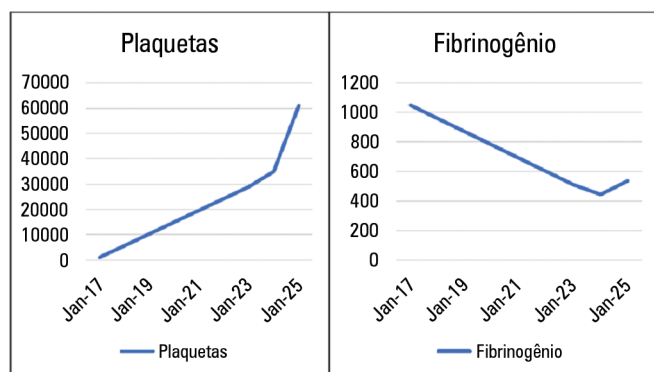


Figura 2 - Evolução da contagem de plaquetas e concentração de fibrinogênio.

medula óssea, que apresentou choque séptico e insuficiência respiratória aguda, com necessidade de ventilação mecânica. Para diagnóstico, solicitaram-se broncoscopia e lavagem broncoalveolar. A tromboelastometria foi conduzida para orientação da terapia transfusional foi normal. Este caso ilustra o efeito compensatório do aumento do fibrinogênio como reagente de fase aguda durante a sepse na coagulabilidade sanguínea, mesmo em pacientes com trombocitopenia grave.

A tromboelastometria é um exame à beira do leito útil para o diagnóstico de distúrbios do sangue e controle do sangramento na terapia intensiva. Em diversos estudos de coorte, o controle do sangramento orientado por

tromboelastometria se associou com redução das necessidades de transfusão e, conseqüentemente, redução da incidência de eventos adversos associados à transfusão, com tendência à melhora do desfecho dos pacientes.⁽⁹⁻¹¹⁾

A trombocitopenia é uma complicação frequente em pacientes com aplasia da medula óssea, o que aumenta sua exposição a hemoderivados. Como demonstrado, uma contagem de plaquetas, por si só, é um preditor fraco para o risco de sangramento. No entanto, o uso profilático de concentrados de plaquetas é bastante comum em muitos centros, para prevenir sangramentos em pacientes que são submetidos a procedimentos invasivos ou cirúrgica.⁽¹²⁾

Massion et al. propuseram que o aumento da concentração de fibrinogênio observado em pacientes sépticos poderia explicar a discrepância entre níveis baixos de plaquetas e achados de FMC na tromboelastometria, por compensar a trombocitopenia ou por diminuir a atividade dos fatores de coagulação.^(13,14)

O fibrinogênio (fator I) é uma glicoproteína solúvel sintetizada no fígado, que ocupa papel central na formação e na estabilização do coágulo. Ele age como precursor da fibrina, que fornece substrato para os coágulos sanguíneos, como também promove a agregação de plaquetas e fibrinólise. Níveis aumentados de fibrinogênio no sangue levam a um incremento da interação plaquetária, em razão do aumento da ligação ao receptor plaquetário de glicoproteína IIb/IIIa e comprometimento da fibrinólise. O fibrinogênio é uma proteína plasmática de fase aguda, cuja síntese e concentrações circulantes são suprarreguladas em resposta a inflamação, infecção e lesão tissular, de forma que sua concentração sanguínea pode aumentar em até dez vezes, favorecendo a formação de trombos, por alterar a cinética da coagulação.

A força do coágulo é avaliada por meio da FMC, um parâmetro de tromboelastometria rotacional, que é altamente influenciado tanto pelos níveis de fibrinogênio quanto pela contagem de plaquetas.^(7,8) A contagem mínima de plaquetas para a formação normal de coágulo nos testes de viscoelasticidade é afetada fortemente pelos níveis de fibrinogênio. À parte da contagem de plaquetas, a FMC é o parâmetro mais importante para prever sangramento em pacientes com púrpura trombocitopênica idiopática.⁽¹⁵⁾

Assim, pacientes com trombocitopenia grave, como a que relatamos neste caso, podem se beneficiar da avaliação por tromboelastometria para predição de sangramento e evitar transfusões desnecessárias, uma vez que a contagem de plaquetas isoladamente não é um bom preditor de sangramento.

CONCLUSÃO

O uso de tromboelastometria, como ferramenta diagnóstica para distúrbios da coagulação, preveniu o uso profilático desnecessário de transfusão de plaquetas, já que identificou o efeito compensatório do aumento da concentração de fibrinogênio causado pela sepse, mesmo em paciente com trombocitopenia extremamente grave. Cremos

que, em pacientes críticos, a tromboelastometria pode ser uma opção mais segura e eficaz para prever o risco de sangramento do que o uso isolado da contagem de plaquetas.

AGRADECIMENTOS

À equipe multidisciplinar da unidade de terapia intensiva do Hospital Leforte pelo apoio.

ABSTRACT

Platelet transfusion is a common practice to prevent spontaneous bleeding or bleeding due to invasive procedures. Transfusion of allogeneic blood components is associated with increased mortality and a worse clinical outcome. The clot strength is assessed by thromboelastometry and determined by the interaction between platelets and fibrinogen. The compensatory effect of high levels of fibrinogen on clot strength in patients with thrombocytopenia has been demonstrated in different clinical settings including sepsis. We report the case of a patient with severe thrombocytopenia whose thromboelastometry showed clot strength that was compensated for by the increase in plasma fibrinogen levels as an acute phase reactant of septic patients. Here, we report a case of a 62-year-old female diagnosed with bone marrow aplasia admitted in the intensive care unit with septic shock and severe

thrombocytopenia. During the first 24 hours in the intensive care unit, she presented acute respiratory insufficiency and circulatory shock. The use of invasive mechanical ventilation and norepinephrine was required. Her chest X-ray showed bilateral lung injury. Thus, bronchoscopy with bronchoalveolar lavage was requested. Thromboelastometry was performed and resulted in a normal coagulable profile. Despite severe thrombocytopenia (1,000/mm³), fibrinogen levels were increased (1,050mg/dL) due to septic shock. Bronchoscopy was performed without any active or further bleeding. Here, we report the use of thromboelastometry in the diagnosis of coagulation disorders, preventing unnecessary prophylactic platelet transfusion.

Keywords: Thromboelastography; Thrombocytopenia; Fibrinogen; Septic shock; Bone marrow diseases; Bone marrow/abnormalities

REFERÊNCIAS

- Hoffman M, Monroe DM 3rd. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost.* 2001;85(6):958-65.
- Lier H, Böttiger BW, Hinkelbein J, Krep H, Bernhard M. Coagulation management in multiple trauma: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2011;37(4):572-82.
- Crochemore T, de Toledo Piza FM, Silva E, Corrêa TD. Thromboelastometry-guided hemostatic therapy: an efficacious approach to manage bleeding risk in acute fatty liver of pregnancy: a case report. *J Med Case Rep.* 2015;9(1):202.
- 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.
- Pezold M, Moore EE, Wohlauer M, Sauaia A, Gonzalez E, Banerjee A, et al. Viscoelastic clot strength predicts coagulation-related mortality within 15 minutes. *Surgery.* 2012;151(1):48-54.
- Jain S, Gautam V, Naseem S. Acute-phase proteins: As diagnostic tool. *J Pharm Bioallied Sci.* 2011;3(1):118-27.
- White NJ, Newton JC, Martin EJ, Mohammed BM, Contaifer D Jr, Bostic JL, et al. Clot Formation is associated with fibrinogen and platelet forces in a cohort of severely injured emergency department trauma patients. *Shock.* 2015;44 Suppl 1:39-44.
- Lang T, Toller W, Gütl M, Mahla E, Metzler H, Rehak P, et al. Different effects of abciximab and cytochalasin D on clot strength in thrombelastography. *J Thromb Haemost.* 2004;2(1):147-53.
- Schöchl H, Nienaber U, Maegele M, Hochleitner G, Primavesi F, Steitz B, et al. Transfusion in trauma: thromboelastometry-guided coagulation factor concentrate-based therapy versus standard fresh frozen plasma-based therapy. *Crit Care.* 2011;15(2):R83.
- Nienaber U, Innerhofer P, Westermann I, Schöchl H, Attal R, Breitkopf R, et al. The impact of fresh frozen plasma vs coagulation factor concentrates on morbidity and mortality in trauma-associated haemorrhage and massive transfusion. *Injury.* 2011;42(7):697-701.
- Johansson PI, Stensballe J, Ostrowski SR. Current management of massive hemorrhage in trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2012;20:47.
- Greene LA, Chen S, Seery C, Imahiyerobo AM, Bussel JB. Beyond the platelet count: immature platelet fraction and thromboelastometry correlate with bleeding in patients with immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2014;166(4):592-600.
- Massion PB, Peters P, Ledoux D, Zimmermann V, Canivet JL, Massion PP, et al. Persistent hypocoagulability in patients with septic shock predicts greater hospital mortality: impact of impaired thrombin generation. *Intensive Care Med.* 2012;38(8):1326-35.
- Scărlătescu E, Lancé MD, White NJ, Aramă SS, Tomescu DR. Effects of malignancy on blood coagulation in septic intensive care patients. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2018;29(1):92-6.
- Gunduz E, Akay OM, Bal C, Gulbas Z. Can thrombelastography be a new tool to assess bleeding risk in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura? *Platelets.* 2011;22(7):516-20.