

Tromboelastógrafo em Cirurgia Cardíaca: Estado Atual *

Thromboelastograph in Cardiac Surgery. State of the Art

Plínio Vasconcelos Maia¹; Graciana Zerbini de Araújo²; Marcos Daniel de Faria, TSA³

RESUMO

Maia PV, Araújo GZ, Faria MD - Tromboelastógrafo em Cirurgia Cardíaca: Estado Atual

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: O manuseio da hemostasia do paciente submetido à circulação extracorpórea (CEC) permanece como um grande desafio. Novos métodos de monitorização, novas drogas hemostáticas e inibidores da função plaquetária vêm sendo incorporados no pré, intra e pós-operatório. A natureza multifatorial dos distúrbios da hemostasia causados pela circulação extracorpórea exige conhecimento da fisiopatologia desses processos e avaliação acurada da hemostasia para anticoagulação eficaz durante a CEC e manutenção de hemostasia adequada após a cirurgia. Tempo de coagulação ativado (TCA) e coagulograma não bastam para esse manuseio. É necessária avaliação mais ampla através de monitores capazes de medir a função plaquetária e a dinâmica do processo hemostático como um todo.

CONTEÚDO: A hemostasia é resultado do equilíbrio entre os componentes dos sistemas de coagulação, anticoagulação e fibrinólise. Esse equilíbrio sofre ruptura durante a CEC, tornando o paciente susceptível a sangramento microvascular. A CEC induz alteração no crescimento da força plaquetária e nas propriedades elásticas do coágulo, de etiologia multifatorial. O uso de hemoderivados é constante e surge a necessidade de protocolos para orientar decisões para terapia transfusional. É importante determinar a função plaquetária, através de monitores que medem as propriedades visco-elásticas do coágulo, como tromboelastógrafo (TEG) e Sonoclot.

CONCLUSÕES: O tromboelastógrafo é um importante monitor da hemostasia na abordagem dos pacientes submetidos a CEC. Tem sido incorporado com bons resultados nos protocolos de avaliação dos distúrbios hemostáticos e de terapêutica transfusional.

Unitermos: CIRURGIA, Cardíaca: circulação extracorpórea; MONITORIZAÇÃO: tromboelastógrafo

SUMMARY

Maia PV, Araujo GZ, Faria MD - Thromboelastograph in Cardiac Surgery. State of the Art

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Management of hemostasis of cardiopulmonary bypass (CPB) patients is still a major challenge. New monitoring methods, new hemostatic drugs and new platelet function inhibitors are being added to the pre, intra and postoperative periods. The multifactorial nature of CBP-induced hemostasis disorders requires the understanding of their pathophysiology and the accurate hemostasis evaluation for effective coagulation during CPB, in addition to the maintenance of adequate postoperative hemostasis. Activated clotting time (ACT) and coagulogram are not enough for this management. A broader evaluation is needed with monitors able to measure platelet function and hemostatic process dynamics as a whole.

CONTENTS: Hemostasis is the result of the balance of coagulation, anticoagulation and fibrinolysis systems components. This balance is disrupted during CPB making patients susceptible to microvascular bleeding. CPB induces multifactorial changes in platelet force growth and clot elastic properties. Blood products are often used and there is the need for protocols to guide transfusion decisions. It is important to determine platelet function with monitors measuring clot visco-elastic properties, such as thromboelastograph (TEG) and Sonoclot.

CONCLUSIONS: Thromboelastograph is an important hemostasis monitor for patients submitted to CPB. It has been incorporated to hemostatic disorders evaluation protocols and transfusion therapy, with good results.

Key Words: MONITORING: thromboelastograph; SURGERY, Cardiac: cardiopulmonary bypass

INTRODUÇÃO

O sangramento peri-operatório é uma das principais causas de morbidade em cirurgia cardíaca, especialmente nas cirurgias complexas com períodos prolongados de circulação extracorpórea (CEC)¹. A CEC altera o complexo hemostático, com indução de coagulação, formação de trombina, subsequente fibrinólise, ativação e disfunção plaquetárias. Esses desarranjos, associados a heparinização e reversão de seu efeito com protamina, em um paciente que, muitas vezes já apresenta disfunção basal em seu sistema hemostático², contribuem para maior perda sanguínea que por sua vez, leva ao aumento do uso de hemoderivados e de re-exploração cirúrgica, com elevação dos custos hospitalares e da morbidade - reações transfusionais, alterações pulmonares, transmissão de infecções. Torna-se importante, na cirurgia cardíaca, uma forma rápida e eficiente de monitorização do processo de coagulação e fibrinólise, com o objetivo de identificar precocemente as anormalidades da hemostasia e, quando houver sangramento aumentado, guiar de forma adequada à terapêutica transfusional ou indicar exploração cirúrgica.

* Recebido do (Received from) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG

1. ME₃ do CET/SBA HC-UFMG

2. ME₂ do CET/SBA HC-UFMG

3. Sc. em Engenharia Biomédica; Instrutor do CET/SBA HC/UFMG

Apresentado (Submitted) em 10 de junho de 2005.

Aceito (Accepted) para publicação em 21 de novembro de 2005

Endereço para correspondência (Correspondence to)

Dr. Marcos Daniel de Faria
Rua Santa Catarina, 755/1502
30170-080 Belo Horizonte, MG
E-mail: fariamd@terra.com.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2006

O tromboelastógrafo (TEG), descrito por Hartert em 1948, é um monitor das propriedades visco-elásticas do coágulo sangüíneo, que dependem da concentração e da atividade dos elementos que compõem o sistema hemostático³. Ele vem sendo utilizado no diagnóstico de coagulopatias relacionadas à cirurgia cardíaca e na composição de algoritmos para terapia transfusional.

FISIOPATOLOGIA DO SANGRAMENTO APÓS A CEC

A hemostasia é o resultado do equilíbrio dinâmico entre os componentes que constituem os sistemas de coagulação, anticoagulação e fibrinólise: vasos sangüíneos, plaquetas, proteínas da coagulação, anticoagulantes naturais, proteínas da via fibrinolítica e seus inibidores⁴. A CEC causa um desequilíbrio nesses sistemas e predispõe os pacientes submetidos à cirurgia cardíaca a risco aumentado de sangramento microvascular⁵. Apesar de protocolos e recomendações, a natureza multifatorial do sangramento após a CEC gera grande variabilidade no uso de hemoderivados em diferentes instituições. A utilização média de concentrado de hemácias chega a 50% das cirurgias, a de plaquetas em torno de 9% e a de plasma fresco entre 0% e 36%, com média de 6%⁶. Essa variação não foi explicada pelas diferenças nas características pré-operatórias do paciente, pela duração da CEC ou pela perda sangüínea estimada durante a cirurgia⁶. Esses dados demonstram a necessidade da implantação de protocolos para nortear a utilização de hemoderivados nos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca.

Entre os fatores que desarranjam a hemostasia na cirurgia cardíaca incluem-se: hipotermia induzida, hemodiluição, ativação da coagulação, lesão endotelial, ativação e disfunção plaquetárias e ativação do sistema fibrinolítico⁵. Os pacientes coronariopatas ainda apresentam maior tendência à ativação do mecanismo de coagulação, associada à fibrinólise deficiente⁴.

Em estudo que envolveu 411 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, dos quais 85% sob CEC, os fatores associados a maior volume de sangramento nas primeiras 24 horas de pós-operatório foram: operação de emergência, uso de anticoagulantes orais, plaquetopenia pré-operatória, uso e tempo prolongado de CEC, maior dose de heparina, intensidade da hipotermia, cirurgia de aorta e presença de acidose metabólica no pós-operatório¹.

Durante a CEC, ocorre ativação da hemostasia, que resulta na produção do fator II ativado (trombina). A heparina age ligando-se à antitrombina III e aumenta em cerca de 1000 vezes sua habilidade de inativar alguns fatores da coagulação, incluindo a trombina e os fatores IX, X, XI e XII ativados, porém sua ação não é suficiente para impedir a geração da trombina, antes, durante e após a CEC⁷. A trombina é um poderoso ativador plaquetário; sua presença durante a CEC causa ativação e disfunção plaquetárias e sua baixa atividade após a CEC, secundária à ação residual da heparina, contribui para diminuição da função plaquetária⁸.

O sistema fibrinolítico pode ser ativado através de vários mecanismos, incluindo hipóxia, fator XII ativado, trombina, liberação do fator ativador de plasminogênio (t-PA) pelo endotélio vascular^{5,9}. Durante a CEC, a concentração do ativador de plasminogênio aumenta rapidamente, com pico no período pós-operatório. Ele é responsável pela conversão de plasminogênio em plasmina, que age quebrando o fibrinogênio e a fibrina em seus produtos de degradação. Durante a CEC, a formação e quebra da fibrina geralmente é um processo de moderada magnitude e autolimitado. Ocasionalmente, porém, fibrinólise excessiva pode contribuir para sangramento aumentado⁵.

A disfunção plaquetária é a principal causa de sangramento após a CEC^{10,11} e em pacientes pediátricos a contagem de plaquetas parece ser, isoladamente, um fator importante¹². A CEC induz, de forma significativa, redução quantitativa no crescimento da força plaquetária e nas propriedades elásticas do coágulo; a recuperação da função plaquetária foi correlacionada inversamente com sangramento não cirúrgico após a cirurgia⁸.

A etiologia dessa disfunção é de natureza múltipla e inclui alterações nos receptores plaquetários (GpIb e GPIIb-IIIa), trombocitopenia, hipotermia, fibrinólise, uso de drogas anti-plaquetárias no pré-operatório^{2,8,11}, excesso ou rebote do efeito da heparina no pós-operatório¹¹ e excesso de protamina ao reverter a anticoagulação após a CEC¹³. A adesividade plaquetária é mediada pelo receptor de membrana glicoproteína Ib (GpIb), que é destruído durante a CEC pela plasmina, gerada pela ativação do sistema fibrinolítico, e pelo desgaste causado pelo contato do sangue com as membranas do circuito¹⁴. A ativação plaquetária durante a CEC resulta em diminuição dos estoques de grânulos plaquetários, com prejuízo para a agregação plaquetária (Figura 1).

As plaquetas exercem dois papéis no desenvolvimento do coágulo, o aumento da força de tensão e a promoção de retração do coágulo. A força de tensão exercida pela plaqueta é dependente da concentração e da função plaquetária e está prejudicada nos estados em que ocorre plaquetopenia ou

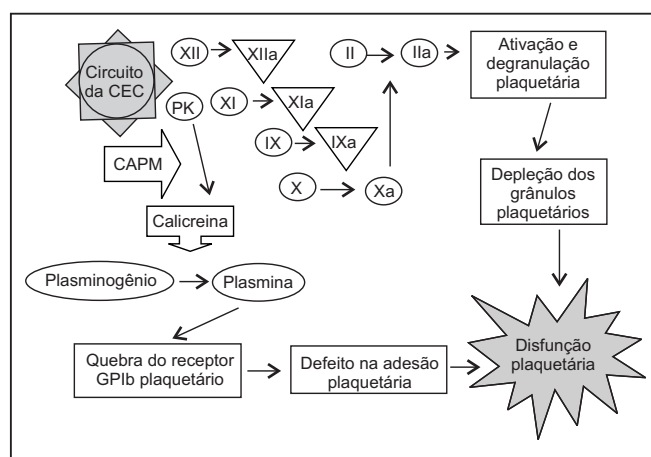


Figura 1 - Mecanismo da Disfunção Plaquetária
CAPM: cininogênio de alto peso molecular; PK: pré-caliceína;
GPIb: glicoproteína Ib

disfunção plaquetária; a retração, ou propriedade elástica depende da função plaquetária, da concentração de fibrinogênio, da estrutura do coágulo e do hematócrito⁸. O crescimento da força plaquetária não se correlaciona de forma significativa com o TCA ou com o TTPa⁸. Determinar a função plaquetária torna-se, então, importante passo na caracterização do distúrbio de coagulação, porventura apresentado pelo paciente, e é essencial na composição de algoritmos para guiar a terapia transfusional com o objetivo de diminuir o sangramento e o volume de hemoderivados transfundidos¹⁵. Podem ser utilizados vários métodos para determinar a função plaquetária, e o tromboelastógrafo (Haemoscope; Roteg), quando utilizado em algoritmos transfusionais no peri-operatório, mostrou-se eficaz para diminuir a necessidade de hemoderivados e a drenagem torácica no pós-operatório. Outros métodos utilizados para verificar a função plaquetária após a CEC são: Sonoclot, Hemostatus (Medtronic Inc), Platelet Works (Helena), Ultegra (Accumetrics), Tempo de Coagulação com Ativador de Plaquetas (Medtronic Inc), Analisador de Função Plaquetária PFA-100 (Dade Behring) e agregometria.

TROMBOELASTÓGRAFO (TEG)

O TEG é capaz de medir *in vitro* a função hemostática global de uma amostra de sangue, documentando a interação das plaquetas com proteínas da cascata de coagulação, desde o início da interação plaqueta-fibrina, da agregação plaquetária e do desenvolvimento do coágulo, até sua eventual lise. Através do TEG pode-se ter uma avaliação inicial da hemostasia em vinte a trinta minutos, na própria sala de cirurgia. O monitor consiste de duas partes mecânicas, uma cubeta cilíndrica onde são adicionados 0,36 mL de sangue e um pino suspenso por um cabo de torção conectado a um transdutor. A cubeta oscila em torno de um eixo com ângulo de 4 graus e 45 minutos em períodos de 10 segundos e cria um torque que é transmitido para o sangue. Com o processo de coagulação, o sangue transmite o torque para o pino, que começa a oscilar, assim como o fio. Quanto maior a viscosidade do coágulo, mais a oscilação do pino se aproxima daquela da cubeta.

Pelo transdutor, as mudanças na oscilação geram um sinal elétrico que é amplificado e enviado a um computador. É gerado então o perfil e são calculados os parâmetros do TEG¹⁶ (Figura 2). Assim, o desenvolvimento do coágulo é graficamente representado por uma figura, chamada tromboelastograma, e são obtidos cinco parâmetros que foram arbitrariamente identificados por Hartert e por outros autores^{16,17} (Quadros I e II, Figura 3).

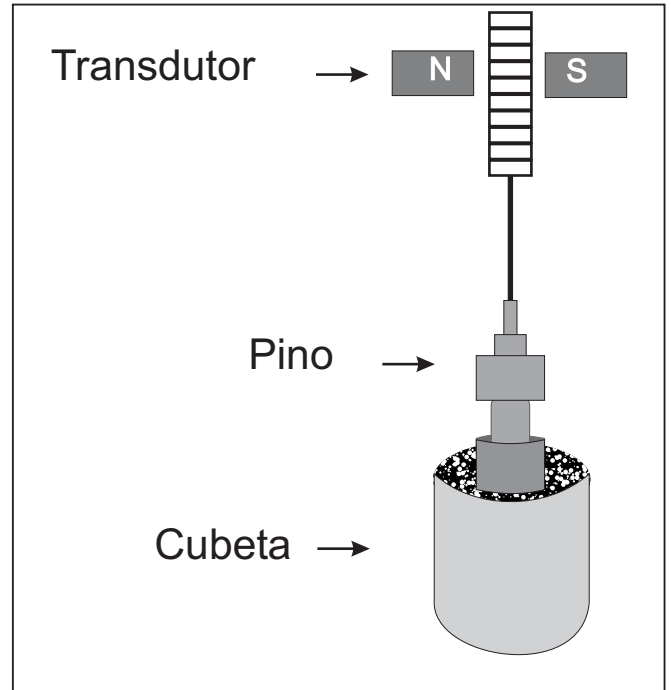


Figura 2 - Componentes do Tromboelastógrafo

Quadro I - Parâmetros do TEG¹⁴

Parâmetro	Símbolo	Valor Normal	O que Significa
Tempo de reação	R	19 a 28 mm	Período desde o início do traçado até ele atingir uma amplitude de 2 mm. Reflete a formação inicial de fibrina.
Tempo de coagulação	K	8 a 13 mm	Intervalo entre as amplitudes de 2 mm e 20 mm. Representa a cinética de formação do coágulo.
Velocidade de formação do coágulo	Ângulo alfa	29 a 43°	Ângulo obtido pela tangente à curva a partir do R. Reflete a velocidade de formação do coágulo.
Amplitude máxima	AM	27 a 49 mm	Amplitude no ponto mais largo do traçado. Reflete a força do coágulo, que é dependente do número e função plaquetárias e suas interações com a fibrina.
Índice de lise	Ly30	< 5%	Representa a estabilidade do coágulo.

Quadro II - Parâmetros do TEG na Hipocoagulabilidade ¹⁴

Parâmetros	Situações em que está alterado
R	Deficiência de fatores de coagulação, presença de heparina.
K, Ângulo α	Trombocitopenia, disfunção plaquetária, hipofibrinogenemia.
AM	Anormalidades na concentração de fibrinogênio, contagem de plaquetas, função plaquetária, fatores VIII e XIII.
Ly30	Fibrinólise excessiva

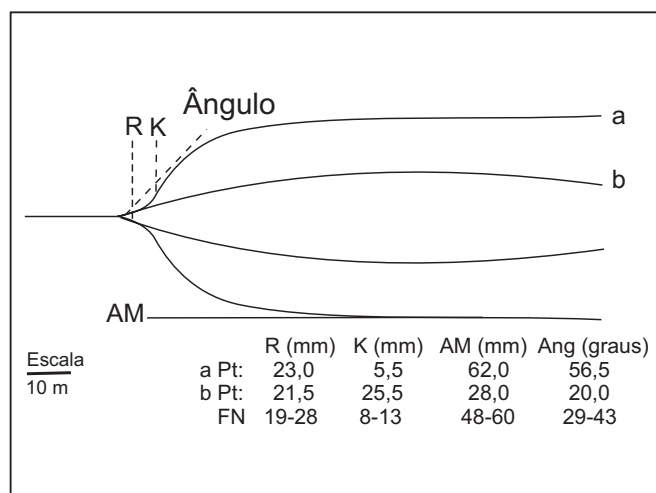


Figura 3 - Dois Tromboelastogramas Combinados
Os valores dos respectivos parâmetros são mostrados abaixo. O traçado **a** contém as marcas dos parâmetros e apresenta ligeiro estado de hipercoagulabilidade; O traçado **b** demonstra fibrinólise grave.
AM:amplitude máxima; Pt: paciente; FN: faixa normal

Enquanto os testes convencionais de coagulação são, em sua maioria, realizados a partir de frações do plasma e examinam apenas partes isoladas da cascata de coagulação, o TEG possibilita a avaliação deste processo com sangue total, e a coleta de seus parâmetros começa exatamente onde os testes convencionais terminam: na formação da primeira rede de fibrina.

Cada tromboelastógrafo tem dois canais, isto é, dois conjuntos cubeta-pino-transdutor. Até oito canais podem ser conectados ao computador. Assim, cada exame pode ser feito simultaneamente em vários canais, adicionando-se ativadores, plasma, concentrado de plaquetas, heparinase, antifibrinolítico, protamina titulada, com o objetivo não só de fazer o diagnóstico da coagulopatia mas de já *in vitro* testar o tratamento.

TROMBOELASTÓGRAFO E CIRURGIA CARDÍACA

Há relatos de uso do tromboelastógrafo em cirurgias cardíacas desde 1987. Nos últimos anos ele vem ganhando espaço

como método de análise dos distúrbios de coagulação que ocorrem durante e após a circulação extracorpórea. É relatado também como monitor da coagulação em transplante hepático, obstetrícia, urologia e neonatologia ¹⁸, entre outras especialidades.

Foram demonstradas diferenças significativas nos índices do TEG entre os pacientes que apresentaram uma evolução normal e os que apresentaram sangramento aumentado no intra-operatório de cirurgia cardíaca ^{12,19-22}; também mostrou benefício com uso do TEG na orientação da terapia transfusional desses pacientes ²³⁻²⁵.

Vários autores analisaram o TEG para estudar os fatores preditivos de sangramento pós-operatório após a CEC e o compararam com o coagulograma. Um estudo envolvendo 36 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com uso de CEC comparou o TEG com estudos de função plaquetária e coagulograma. O teste com melhor valor preditivo positivo (VPP) para sangramento aumentado no pós-operatório foi o TEG, com VPP de 62,5%. O valor preditivo negativo (VPN) para sangramento aumentado no pós-operatório ficou assim distribuído: contagem de plaquetas menor que $130 \times 10^9/L$ (100%); TEG (92,3%); tempo de sangramento maior que nove minutos (91,7%); fibrinogênio menor que 175 mg/dL (90%); TTPa (85,7%); AP (75%). As variáveis do TEG com diferença significativa entre os pacientes que apresentaram sangramento normal e os que apresentaram sangramento aumentado no pós-operatório foram: K, ângulo alfa e AM ¹⁹.

Cammere e col. estudaram 255 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca através do TEG e da análise de função plaquetária com o objetivo de identificar os melhores preditores de sangramento aumentado no pós-operatório. As amostras de sangue para análise foram colhidas no cateter arterial em três momentos; após a indução da anestesia, após o reaquecimento do paciente ainda durante a CEC e 15 minutos após a reversão da anticoagulação com protamina. O TEG foi realizado com diferentes ativadores da coagulação na amostra sangüínea para obtenção de resultados com maior rapidez. As amostras colhidas durante a CEC foram tratadas com heparinase para eliminar a influência da anticoagulação. A análise de função plaquetária foi realizada com o PFA-100 (Dade Behring, Schwalbach, Alemanha). Também foram realizados os testes rotineiros de coagulação, incluindo dosagem de fibrinogênio. Os resultados encontrados nos testes com o PFA-100 e os parâmetros ângulo alfa e AM no TEG modificados mostraram diferenças significativas entre os pacientes com evolução normal e os que apresentaram sangramento aumentado no pós-operatório. O melhor preditor para sangramento aumentado no pós-operatório foi o ângulo alfa do TEG, nas amostras colhidas após a CEC, com um VPP de 41%. Concordando com outros estudos, as variáveis do TEG apresentaram valores altos para o VPN, 85% e 84% para ângulo alfa e AM, respectivamente ²⁰.

Dois estudos avaliaram a correlação do TEG e dos testes de coagulação com a perda sangüínea em pacientes pediátricos submetidos à cirurgia cardíaca com CEC. O primeiro ²¹, prospectivo, envolvendo 75 pacientes, mostrou superioridade

de do ângulo alfa e da AM na correlação com débito do dreno torácico no pós-operatório nos pacientes com mais de 8 kg; para as crianças menores, os melhores preditores foram a contagem de plaquetas e o nível de fibrinogênio. Um resultado interessante foi a piora do débito do dreno de tórax e das provas de coagulação e o aumento do uso de hemoderivados após transfusão de plasma fresco congelado no pós-operatório, quando já tinham sido infundidos fibrinogênio e concentrado de plaquetas. O segundo estudo¹², prospectivo, envolvendo 494 pacientes pediátricos comparou o débito do dreno torácico, a necessidade de hemoderivados e as provas de coagulação. Nesse estudo a AM do TEG foi o único teste laboratorial que apresentou associação significativa com o total de componentes transfundidos.

Nuttall e col. compararam o TEG, o Sonoclot e os exames laboratoriais de rotina como preditores de sangramento microvascular após CEC. Os testes laboratoriais, ao contrário dos outros estudos, apresentaram os melhores VPP e VPN. Entretanto, as variáveis do TEG e do Sonoclot que refletem a função plaquetária também mostraram diferença significativa entre os grupos com sangramento normal e aumentado no pós-operatório²².

Shore-Lesserson comparou dois protocolos para orientação do uso dos hemoderivados em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca complexa, um baseado no TEG (Quadro III) e outro baseado em testes laboratoriais de rotina (Quadro IV).

Quadro III - Sangramento Microvascular: Protocolo TEG

1. Dose suplementar de protamina se o TEG R na amostra com heparinase for menor que a metade do R na amostra sem heparinase.
2. Persistindo o sangramento, transfundir 6U de plaquetas se a contagem de plaquetas for < 100.000/L e TEG AM < 45 mm.
3. Persistindo o sangramento, transfundir 2U de plasma fresco congelado se TEG R > 20 mm.
4. Persistindo o sangramento, transfundir 10U de crioprecipitado se dosagem de fibrinogênio menor que 100 mg/dL.
5. Persistindo o sangramento com evidência de fibrinólise no TEG (Ly30 > 7,5%), oferecer terapia antifibrinolítica suplementar, a critério da equipe médica do paciente.
6. Após cada transfusão, os testes devem ser repetidos e o paciente deve ser abordado conforme o algoritmo.

O uso de hemoderivados foi menor no grupo TEG, com diferença estatística significativa ($p < 0,05$) para uso de concentrado de plaquetas e plasma fresco congelado²³. Esses dados são consistentes com um estudo piloto, envolvendo 60 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca complexa que também demonstrou uma redução no uso de hemoderivados no grupo cuja terapia transfusional foi guiada pelo TEG²⁴. Outro estudo prospectivo demonstrou redução no uso de hemoderivados e da drenagem mediastinal após a CEC com a implantação de um algoritmo para orientação da terapia transfusional²⁵.

Quadro IV - Sangramento Microvascular: Protocolo Laboratorial

1. Suplemento da dose de protamina se TCA for maior que 15% do TCA basal.
2. Persistindo o sangramento, transfundir 6U de plaquetas se a contagem de plaquetas for < 100.000/L.
3. Persistindo o sangramento, transfundir 2U de plasma fresco congelado se TP > 150% do controle.
4. Persistindo o sangramento, transfundir 10U de crioprecipitado se dosagem de fibrinogênio menor que 100 mg/dL.
5. Persistindo o sangramento, oferecer terapia antifibrinolítica suplementar, a critério da equipe médica do paciente.
6. Após cada transfusão, os testes devem ser repetidos e o paciente deve ser abordado conforme o algoritmo.

Spiess e col. analisaram os dados referentes à terapia transfusional antes e depois de o TEG ser incluído como rotina na cirurgia cardíaca em sua instituição. Um total de 1.079 pacientes foi estudado, 591 após a inclusão do TEG. Nenhum protocolo para hemotransfusão havia sido proposto e as decisões sobre transfusões ficavam a cargo da equipe anestésica e cirúrgica, no bloco cirúrgico, e a cargo da equipe de terapia intensiva no pós-operatório. Houve diminuição significativa na utilização de concentrado de hemácias, plaquetas e plasma fresco congelado após início do uso do TEG. O uso de crioprecipitado foi reduzido, mas com um $p = 0,091$ (não significativo) entre os grupos. Os pesquisadores relataram que o resultado mais impressionante foi a diminuição da re-exploração cirúrgica por sangramento aumentado, possivelmente atribuído ao alto valor preditivo e negativo dos índices do TEG. O estudo analisou, ainda, os custos relacionados ao TEG: um monitor relativamente barato, que faz uma análise da coagulação com custos 50% menores que os de uma análise laboratorial da coagulação, além de gerar diminuição nos custos com hemoderivados e re-exploração cirúrgica²⁶.

Os dados da literatura ainda não são consistentes quanto à melhor forma de prever quais pacientes submetidos à cirurgia cardíaca irão apresentar sangramento microvascular aumentado no pós-operatório; entretanto, o TEG permanece como importante monitor da hemostasia no manuseio desses pacientes.

Os índices de o TEG apresentar baixos VPP são plausíveis, já que nem todo o distúrbio na hemostasia obrigatoriamente causará sangramento aumentado; entretanto, na presença do sangramento, os valores alterados no TEG fortalecem a hipótese de sangramento por coagulopatia e fornecem um indicativo de qual componente da coagulação deve ser corrigido. O alto valor preditivo e negativo encontrado nos índices do TEG, por sua vez, identifica os pacientes que provavelmente não terão sangramento aumentado por distúrbio da hemostasia; na vigência de sangramento, esses pacientes provavelmente submeter-se-iam à abordagem cirúrgica. A utilização do TEG mostrou-se eficaz, através de protocolos de uso de hemoderivados, para reduzir o consumo de agen-

tes hemostáticos durante e após a cirurgia cardíaca com CEC. Essas vantagens, associadas à oportunidade única de avaliar a hemostasia durante a CEC, através do uso da heparinase, ao relativo baixo custo, à diminuição nos custos com hemotransfusões e re-exploração cirúrgica que podem advir do uso do TEG, à facilidade e rapidez com que ele é executado, torna-o aliado importante da equipe envolvida na condução de um paciente a ser submetido à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea.

Thromboelastograph in Cardiac Surgery. State of the Art

Plínio Vasconcelos Maia, M.D.; Graciana Zerbini de Araújo, M.D.; Marcos Daniel de Faria, TSA, M.D.

INTRODUCTION

Perioperative bleeding is a major cause of cardiac surgery morbidity, especially in complex cardiac surgeries with prolonged cardiopulmonary bypass periods¹. CPB changes the hemostatic complex inducing coagulation, thrombin formation, subsequent fibrinolysis, platelet activation and dysfunction. These disorders, associated to heparinization and its reversal with protamine, in a patient often presenting with baseline hemostatic system dysfunction², contribute to further blood loss. This, in turn, leads to increased use of blood products and surgical re-exploration, with increased hospital costs and morbidity, such as transfusion reactions, pulmonary changes and transmission of infections.

Cardiac surgery requires a fast and efficient way to monitor coagulation and fibrinolysis processes, aiming at early detecting hemostatic abnormalities and, in the presence of increased bleeding, at adequately guiding transfusion therapy or indicating surgical exploration.

The thromboelastograph (TEG) described by Hartert in 1948, is a monitor of blood clot visco-elastic properties, which depend on concentration and activity of the elements making up the hemostatic system³. It has been used to diagnose cardiac surgery-related coagulopathies and to develop algorithms for transfusion therapy.

POST-CPB BLEEDING PATHOPHYSIOLOGY

Hemostasis is the result of the dynamic balance of coagulation, anticoagulation and fibrinolysis systems components: blood vessels, platelets, coagulation proteins, natural anticoagulants, fibrinolytic pathway proteins and their inhibitors⁴. CPB unbalances those systems and predisposes cardiac surgery patients to increased risk of microvascular bleeding⁵. In spite of protocols and recommendations, the multifactorial nature of post-CPB bleeding generates variability in the use of blood products in different institutions.

Mean packed red-cells utilization reaches 50% of surgeries, platelets around 9% and fresh plasma between 0% and 36%, with mean of 6%⁶. This variation was not explained by differences in patients' preoperative profiles, by CPB duration or by estimated perioperative blood loss⁶.

These data show the need for protocols to guide the use of blood products during cardiac procedures.

Among factors disturbing hemostasis during cardiac surgery there are: induced hypothermia, hemodilution, coagulation activation, endothelial injury, platelet activation and dysfunction and fibrinolytic system activation⁵. Cardiac patients also present a higher trend to coagulation mechanism activation, associated to deficient fibrinolysis⁴.

In a study involving 411 cardiac surgery patients, of whom 85% under CPB, factors associated to higher bleeding in the first 24 postoperative hours were: emergency surgery, oral anticoagulants, preoperative low platelet count, prolonged CPB, higher heparin dose, hypothermia intensity, aorta surgery and postoperative metabolic acidosis¹.

Hemostasis is activated during CPB resulting in activated factor II production (thrombin). Heparin acts by binding to antithrombin II and increases approximately 1000 times its ability to inactivate some coagulation factors, including thrombin and activated factors IX, X, XI and XII, however its action is not enough to prevent thrombin generation before, during and after CPB⁷. Thrombin is a powerful platelet activator; its presence during CPB causes platelet activation and dysfunction and its low post-CPB activity, secondary to residual heparin action, contributes to decrease platelet function⁸.

The fibrinolytic system may be activated by several mechanisms, including hypoxia, activated factor XII, thrombin, and plasminogen activating factor release (t-PA) by the vascular endothelium^{5,9}. During CPB, plasminogen activating factor concentration is rapidly increased, peaking in the postoperative period. It is responsible for converting plasminogen into plasmin, which acts breaking down fibrinogen and fibrin in their degradation products. During CPB, fibrin formation and breakdown is in general a moderate and self-limited process. Occasionally, however, excessive fibrinolysis may contribute to increased bleeding⁵.

Platelet dysfunction is the major post-CPB bleeding cause^{10,11} and in pediatric patients, platelet count alone seems to be a major factor¹². CPB significantly induces quantitative decrease in platelet force growth and clot elastic properties, and platelet function recovery has been inversely correlated to postoperative non-surgical bleeding⁸.

This dysfunction is multifactorial including changes in platelet receptors (GpIb e GPIIb-IIIa), thrombocytopenia, hypothermia, fibrinolysis, preoperative anti-platelet drugs^{2,8,11}, postoperative heparin excess or rebound effect¹¹ and excess protamine when anticoagulation is reverted after CPB¹³. Platelet adhesion is mediated by Ib glycoprotein membrane receptor (GpIb), which is destroyed during CPB by plasmin, generated by fibrinolytic system activation and by the wear caused by blood contact with circuit membranes¹⁴.

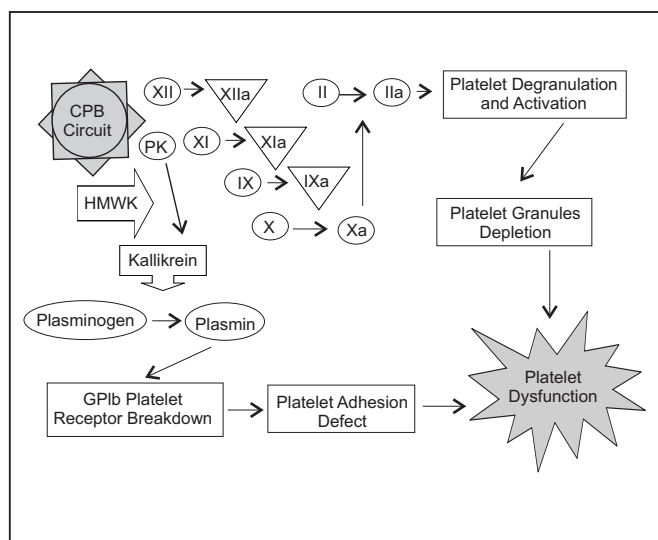


Figure 1 - Platelet Dysfunction Mechanism
 HMWK: high molecular weight kininogen; PK: pre-Kallikrein; GPIb: glycoprotein Ib

Platelet activation during CPB decreases platelet granules reserves, impairing platelet aggregation (Figure 1). Platelets play two roles in clot development: tension strength increase and clot retraction. Tension strength depends on platelet concentration and function and is impaired when there is decreased platelet count or platelet dysfunction; retraction, or elastic property, depends on platelet function, fibrinogen concentration, clot structure and hematocyte⁸. Platelet force growth is not significantly correlated to ACT or APTT⁸. It is important, then, to determine platelet function to characterize coagulation disorders and to develop algorithms to determine transfusion therapy, aiming at decreasing bleeding and transfused blood products volume¹⁵. Different methods may be used to determine platelet function, and thromboelastograph (Haemoscope; Roteg), when perioperatively used in transfusion algorithms, has shown to be effective in decreasing the need for blood products and postoperative chest drainage. Other methods to determine post-CPB platelet function are: Sonoclot, Hemostatus

(Medtronic Inc), Platelet Works (Helena), Ultegra (Accumetrics), Clotting Time with Platelet Activator (Medtronic Inc), Platelet Function Analyzer PFA-100 (Dade Behring) and aggregometry.

THROMBOELASTOGRAPH (TEG)

TEG is able to measure in vitro global hemostatic function of a blood sample, documenting platelets interaction with coagulation cascade proteins since the beginning of platelet-fibrin interaction, platelet aggregation and clot development until its eventual lysis. TEG provides an initial evaluation of hemostasis within 20 to 30 minutes, in the OR itself.

Monitor consists of two mechanical parts, a cylindrical cuvette where 0.36 mL of blood are added and a pin suspended by a torsion cable connected to a transducer. The cuvette swings around an axis with angle of 4 degrees and 45 minutes in 10-minute periods and creates a torque, which is transmitted to the blood. With the coagulation process, blood transmits the torque to the pin, which starts to swing together with the cable. The higher the clot viscosity, more the pin oscillation gets closer to cuvette oscillation. Oscillation changes generate an electric signal through the transducer, which is amplified and sent to a computer which, in turn, generates the profile and calculates TEG parameters¹⁶ (Figure 2). So, clot development is graphically represented by a figure called thromboelastogram, and five parameters arbitrarily identified by Hartert and other authors are obtained^{16,17} (Charts I and II, Figure 3).

Chart II - TEG Parameters during Hypocoagulability¹⁴

Parameters	Situations in which they are changed
R	Deficiency of coagulation factors, presence of heparin
K, α angle	Thrombocytopenia, platelet dysfunction, hypofibrinogenemia
MA	Abnormalities in fibrinogen concentration, platelet count, platelet function, factors VIII and XIII
Ly30	Excessive fibrinolysis

Chart I - TEG Parameters¹⁴

Parameter	Symbol	Normal Value	Meaning
Reaction Time	R	19 to 28 mm	Period from plot beginning until reaching 2 mm amplitude. Reflects initial fibrin formation.
Coagulation time	K	8 to 13 mm	Interval between 2 mm and 20 mm amplitudes. Represents clot formation kinetics.
Clot formation speed	Alpha angle	29 to 43°	Angle obtained by the tangent to the curve as from R. Reflects clot formation speed.
Maximum amplitude	MA	27 to 49 mm	Amplitude at widest plot spot. Reflects clot force, which is dependent on platelet number and function and their interactions with fibrin.
Lysis index	Ly30	< 5%	Represents clot stability.

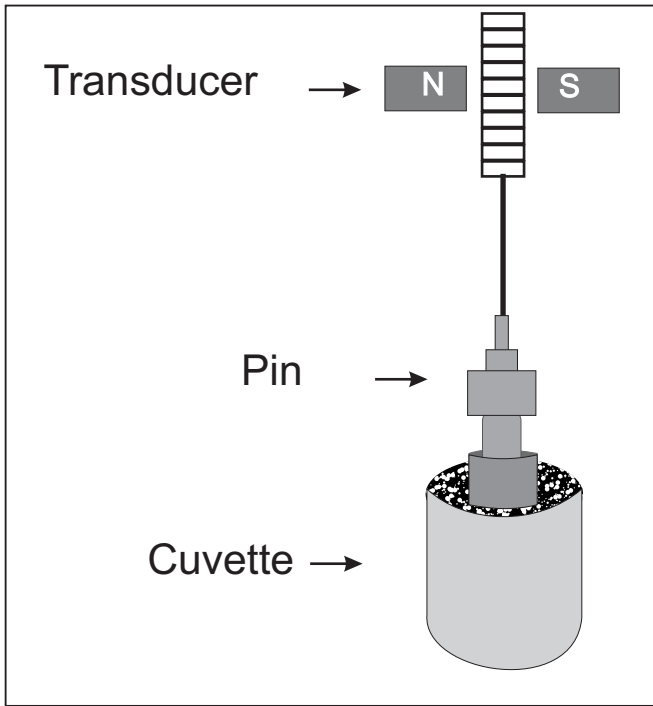


Figure 2 - Thromboelastograph Components

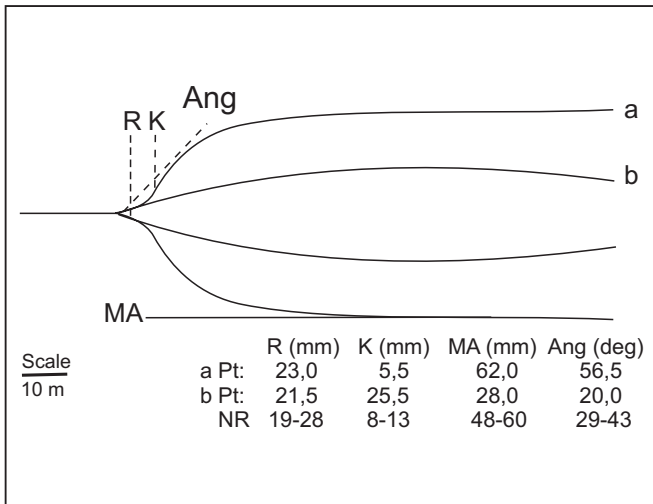


Figure 3 - Two Combined Thromboelastograms
Parameters values are shown below. Plot a: contains parameter marks with mild hypercoagulation state; plot b: shows severe fibrinolysis.
MA: maximum amplitude; Pt: patient; NR: normal range

While most conventional coagulation tests are performed as from plasma fractions and examine only isolated parts of the coagulation cascade, TEG provides evaluation with total

blood, and its parameters start to be collected exactly where conventional tests end: first fibrin network formation. Each thromboelastograph has two channels, that is, two sets of cuvette-pin-transducer. Up to eight channels may be connected to the computer. So, each evaluation may be simultaneously performed in different channels, with the addition of activators, plasma, platelet concentrate, heparinase, antifibrinolytics, titrated protamine, aiming not only at coagulopathy diagnosis but also at testing the treatment in vitro.

THROMBOELASTOGRAPH AND CARDIAC SURGERY

Thromboelastograph during cardiac surgeries has been reported since 1987. Recently it is increasing its concernment as the method to analyze coagulation disorders during and after cardiopulmonary bypass. It has been also reported as coagulation monitor for liver transplantation, obstetrics, urology and neonatology¹⁸, among other specialties.

Significant TEG indices differences were shown in patients with normal evolution as compared to those with increased bleeding during cardiac surgeries^{12,19-22}. TEG was also beneficial in guiding transfusion therapy for those patients²³⁻²⁵.

Many authors have used TEG to evaluate postoperative predictive bleeding factors after CPB as compared to coagulogram. A study involving 36 patients submitted to cardiac surgery with CPB has compared TEG to platelet function evaluations and to coagulogram. TEG had the best positive predictive factor values (PPV) for increased postoperative bleeding, with PPV of 62.5%. Negative predictive value (NPV) for increased postoperative bleeding was distributed as follows: platelet count below $130 \times 10^9/L$ (100%); TEG (92.3%); bleeding time above 9 minutes (91.7%); fibrinogen below 175 mg/dL (90%); APTT (85.7%); PA (75%). TEG variables with significant differences between patients with normal and increased postoperative bleeding were: K, alpha angle and MA¹⁹.

Cammere et al. have studied 255 patients submitted to cardiac procedures using TEG and platelet function evaluation to identify best predictors for increased postoperative bleeding. Blood samples were collected from arterial catheter in three moments: after anesthetic induction, after patient's rewarming still during CPB and 15 minutes after anticoagulation reversal with protamine. TEG was performed with different coagulation activators to obtain faster results.

Samples collected during CPB were treated with heparinase to eliminate the influence of anticoagulation. Platelet function evaluation was performed with PFA-100 (Dade, Behring, Schwalbach, Germany). Routine coagulation tests were also performed, including fibrinogen dosing. Results of PFA-100 tests and alpha angle and MA parameters during modified TEG have shown significant differences between patients with normal and increased postoperative bleeding. Best pre-

dicator for increased postoperative bleeding was TEG alpha angle in samples collected after CPB, with PPV of 41%. In line with other studies, TEG variables presented high values for PNV: 85% and 84% for alpha angle and MA, respectively²⁰.

Two studies evaluated TEG and coagulation tests correlation with blood loss in pediatric patients submitted to cardiac procedures with CPB. The first²¹, prospective involving 75 patients, has shown alpha angle and MA superiority in the correlation of postoperative chest drainage output in patients above 8 kg; for younger children, best predictors were platelet count and fibrinogen levels. An interesting result was the increasing of chest drainage output and of coagulation tests, and increased need for blood products after postoperative fresh-frozen plasma transfusion, when fibrinogen and platelet concentrates had already been infused. The second study¹², prospective involving 494 pediatric patients, has compared chest drainage output, need for blood products and coagulation tests. In this study, TEG MA was the only lab test which significantly correlated to total transfused components.

Nuttal et al. have compared TEG, Sonoclot and routine lab tests as post-CPB microvascular bleeding predictors. Lab tests, as opposed to other studies, had the best PPV and NPV. However, TEG and Sonoclot variables reflecting platelet function were also significantly different between groups with normal and increased postoperative bleeding²².

Shore-Lesserson has compared two protocols guiding the use of blood products in patients submitted to complex cardiac procedures: one TEG-based (Chart III) and the other based on routine lab tests (Chart IV). Less blood products were used in the TEG group, with statistically significant difference ($p < 0.05$) for platelets concentrate and fresh-frozen plasma²³. These data are consistent with a pilot study involving 60 patients submitted to complex cardiac procedures, which has also shown decreased need for blood products in the group whose transfusion therapy was guided by TEG²⁴. Another prospective study has shown decreased need for blood products and mediastinal drainage after CPB with the implementation of an algorithm to guide transfusion therapy²⁵.

Chart III - Microvascular Bleeding: TEG Protocol

1. Additional protamine dose if TEG R in the heparinase sample is below half R of the heparinase-free sample
2. Persisting bleeding, transfuse 6U platelets if platelet count is $< 100,000/L$ and TEG MA < 45 mm
3. Persisting bleeding, transfuse 2U fresh-frozen plasma if TEG R > 20 mm
4. Persisting bleeding, transfuse 10U cryoprecipitate if fibrinogen dosage is below 100 mg/dL
5. Persisting bleeding with evidence of fibrinolysis at TEG (Ly30 $> 7.5\%$), offer additional antifibrinolytic therapy, at the discretion of the medical team
6. After each transfusion, tests should be repeated and patient managed according to the algorithm

Chart IV - Microvascular Bleeding: Lab Protocol

1. Additional protamine dose if TCA is 15% higher than baseline TCA
2. Persisting bleeding, transfuse 6U platelets if platelet count is $< 100,000/L$
3. Persisting bleeding, transfuse 2U fresh-frozen plasma if TP $> 150\%$ of control
4. Persisting bleeding, transfuse 10U cryoprecipitate if fibrinogen is below 100 mg/dL
5. Persisting bleeding, offer additional antifibrinolytic therapy at the discretion of the medical team
6. After each transfusion, tests should be repeated and patient managed according to the algorithm

Spiess et al. have analyzed transfusion therapy data before and after TEG being included as routine for cardiac surgery in their institution. A total of 1079 patients were studied, 591 of whom after TEG implementation. No blood transfusion protocol had been proposed and transfusion decisions depended on the anesthetic and surgical teams in the OR, and on intensive care team in the postoperative period. There has been significant decrease in the use of packed red cells, platelets and fresh-frozen plasma after TEG implementation. Cryoprecipitate use was decreased however with $p = 0.091$ (non significant) between groups. Investigators have reported that the most impressive result was the decrease in surgical re-exploration due to increased bleeding, possibly attributed to high TEG negative predictive values. The study has also evaluated TEG-related costs: a relatively cheap monitor performing coagulation analysis 50% cheaper as compared to coagulation lab tests, in addition to generating costs savings with blood products and surgical re-exploration²⁶.

Literature data are still inconsistent as to the best way to predict which patients submitted to cardiac procedures will present increased postoperative microvascular bleeding; however, TEG remains as an important hemostasis monitor in the management of these patients.

Low PPV values of TEG are acceptable since not all hemostasis disorders will necessarily increase bleeding; however, in the presence of bleeding, changed TEG values strengthen the hypothesis of bleeding by coagulopathy and give an indication of which coagulation component should be corrected. High negative predictive values of TEG, on the other hand, identify patients with lower risk of increased bleeding by hemostasis disorders; in the presence of bleeding, these patients would probably be submitted to surgical procedures.

TEG was effective, through blood products administration protocols, to decrease the consumption of hemostatic agents during and after cardiac procedures with CPB. These advantages, associated to the unique opportunity to evaluate hemostasis during CPB with heparinase, to relatively low cost, to decreased costs with blood transfusions and surgical re-exploration, to the easiness and fastness with which TEG

can be performed, make it an important tool for the team involved in the management of patients to be submitted to cardiac surgery with cardiopulmonary bypass.

REFERÊNCIAS - REFERENCES

01. Miana LA, Atik FA, Moreira LF et al - Fatores de risco de sangramento no pós-operatório de cirurgia cardíaca em pacientes adultos. *Braz J Cardiovasc Surg*, 2004;19:280-286.
02. Shore-Lesserson L - Hematologic aspects of cardiac surgery. 54th Annual Refresher Course Lectures, clinical updates and basic science reviews. *Am Soc Anesth*, 2003:422-428.
03. Stammers AH, Bruda NL, Gonano C et al - Point-of-care coagulation monitoring: applications of the thromboelastograph. *Anesthesia*, 1998;53:(Suppl2):58-59.
04. Reis CV, Vieira LM, Dusse LMSA et al - Evaluation of coagulation, fibrinolysis and protein C in risk patients and patients presenting coronarian diseases. *J Bras Patol Med Lab*, 2003;39:7-13.
05. Green JA, Spiess BD - Current status of antifibrinolytics in cardiopulmonary bypass and elective deep hypothermic circulatory arrest. *Anesthesiol Clin North America*, 2003;21:527-551.
06. Stover EP, Siegel LC, Parks R et al - Variability in transfusion practice for coronary artery bypass surgery persists despite national consensus guidelines: a 24-institution study. Institutions of the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Anesthesiology*, 1998;88:327-333.
07. Stoelting RK - Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice. Lippincott Williams & Wilkins Interactive Anesthesia Library on CD-ROM Version 3.0. Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
08. Greilich PE, Carr ME Jr, Carr SL et al - Reductions in platelet force development by cardiopulmonary bypass are associated with hemorrhage. *Anesth Analg*, 1995;80:459-465.
09. Petrovitch CT, Drummond JC - Hemoterapia e Hemostasia, em: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK - Anestesia Clínica, 4^a Ed, São Paulo, Editora Manole, 2004;201-236.
10. Rinder CS, Mathew JP, Rinder HM et al - Modulation of platelet surface adhesion receptors during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 1991;75:563-570.
11. Shore-Lesserson L - Monitoring anticoagulation and hemostasis in cardiac surgery, *Anesthesiol Clin North America*, 2003;21:511-526.
12. Williams GD, Bratton SL, Riley EC et al - Coagulation tests during cardiopulmonary bypass correlate with blood loss in children undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1999;13:398-404.
13. Mochizuki T, Olson PJ, Szlam F et al - Protamine reversal of heparin affects platelet aggregation and activated clotting time after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*, 1998;87:781-785.
14. Miller BE, Williams GD - Bleeding and Coagulation: Monitoring and Management: em: Andropoulos DB, Stayer SA, Russell IA - Anesthesia for Congenital Heart Disease. Malden, Blackwell Futura, 2005;157-172.
15. Shore-Lesserson L - Evidence based coagulation monitors: heparin monitoring, thromboelastography, and platelet function. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 2005;9:41-52.
16. Stammers AH, Bruda NL, Gonano C et al - Point-of-care coagulation monitoring: applications of the thromboelastograph. *Anaesthesia*, 1998;53:(Suppl2):58-59.
17. Mallett SV - Thromboelastography. *Br J Anaesth*, 1992;69:307-313.
18. Whitten CW, Greilich PE - Thromboelastography: past, present, and future. *Anesthesiology*, 2000;92:1223-1225.
19. Essell JH, Martin TJ, Salinas J et al - Comparison of thromboelastography to bleeding time and standard coagulation tests in patients after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1993;7:410-415.
20. Cammerer U, Dietrich W, Rampf T et al - The predictive value of modified computerized thromboelastography an platelet function analysis for postoperative blood loss in routine cardiac surgery. *Anesth Analg*, 2003;96:51-57
21. Miller BE, Mochizuki T, Levy JH et al - Predicting and treating coagulopathies after cardiopulmonary bypass in children. *Anesth Analg*, 1997;85:1196-1202.
22. Nuttall GA, Oliver WC, Ereth MH et al - Coagulation tests predict bleeding after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1997;11:815-823.
23. Shore-Lesserson L, Manspeizer HE, DePerio M et al - Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery. *Anesth Analg*, 1999;88:312-319.
24. Royston D, von Kier S - Reduced haemostatic factor transfusion using heparinase-modified thromboelastography during cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth*, 2001;86:575-578.
25. Nuttall GA, Oliver WC, Santrach PJ - Efficacy of a simple intraoperative transfusion algorithm for nonerythrocyte component utilization after cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*, 2001;94:773-781.
26. Spiess BD, Gillies BS, Chandler W et al - Changes in transfusion therapy and reexploration rate after institution of a blood management program in cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1995;9:168-173.

RESUMEN

Maia PV, Araújo GZ; Faria MD - Tromboelastógrafo en Cirugía Cardíaca: Estado Actual

JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS: El manejo de la hemostasia en el paciente durante circulación extra-corpórea (CEC) permanece como un gran desafío. Nuevos métodos de monitorización, nuevas drogas hemostáticas y nuevos inhibidores de la función plaquetaria están siendo incorporados en la práctica perioperatoria. La naturaleza multi-factorial de los disturbios de la hemostasia causados por la CEC exige conocimiento de la fisiopatología causal y correcta evaluación de la hemostasia para obtener una anti-coagulación eficaz durante la CEC y una coagulación normal con hemostasia adecuada luego de la cirugía. Tiempo de coagulación activado (TCA) y coagulograma no son suficientes en este manejo. Es necesaria la evaluación amplia, con monitores capaces de medir la función de las plaquetas y la dinámica del proceso hemostático en su totalidad.

CONTENIDO: La hemostasia resulta del equilibrio entre los sistemas de coagulación, anti-coagulación y fibrinólisis. Este

equilibrio se rompe durante la CEC, tornando al paciente susceptible a sangrados microvasculares. La CEC por varios caminos altera el crecimiento de la fuerza plaquetaria y de las propiedades elásticas del coágulo. El uso de hemoderivados es frecuente y por eso es necesario desarrollar protocolos para orientar la terapia transfusional. Es importante monitorizar la función de las plaquetas con monitores que evalúen las

propiedades del coágulo, como el tromboelastógrafo (TEG) y el Sonoclot.

CONCLUSIONES: *El TEG es un monitor importante para evaluar la hemostasia de pacientes en CEC. Ha sido incorporado con buenos resultados para orientar la evaluación de disturbios de la hemostasis y de la terapia transfusional.*