

Tomaz Crochemore

**CONTRIBUIÇÃO DO FIBRINOGENIO PARA A FORÇA DO COÁGULO
EM PACIENTES SÉPTICOS COM DOENÇAS HEMATOLÓGICAS
MALIGNAS E TROMBOCITOPENIA – estudo prospectivo, único
centro, analítico, transversal**

Tese apresentada à Faculdade Israelita de
Ciências da Saúde Albert Einstein para
obtenção do Título de Doutor em Ciências da
Saúde.

São Paulo

2024

Tomaz Crochemore

**CONTRIBUIÇÃO DO FIBRINOGENIO PARA A FORÇA DO COÁGULO
EM PACIENTES SÉPTICOS COM DOENÇAS HEMATOLÓGICAS
MALIGNAS E TROMBOCITOPENIA – estudo prospectivo, único
centro, analítico, transversal**

Tese apresentada à Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein para obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Nelson Hamerschlak

São Paulo

2024

Crochemore, Tomaz

Contribuição do fibrinogênio para a força do coágulo em pacientes sépticos com doenças hematológicas malignas e trombocitopenia :

estudo prospectivo, único centro, analítico, transversal / Tomaz

Crochemore. -- São Paulo, 2024.

xiii, 61 f.

Tese (Doutorado) – Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein. Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Título em inglês: *Fibrinogen contribution to clot strength in septic patients with hematologic malignancies and thrombocytopenia - a prospective, single center, analytical, cross-sectional study.*

1. Neoplasias hematológicas. 2. Trombocitopenia. 3. Transfusão de plaquetas. 4. Tromboelastografia. 5. Sepses.

Elaborada pelo Sistema Einstein Integrado de Bibliotecas

FACULDADE ISRAELITA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE ALBERT EINSTEIN

Coordenador do curso de pós-graduação: Prof. Dr. Luciano Cesar Pontes de Azevedo

Tomaz Crochemore

**CONTRIBUIÇÃO DO FIBRINOGENIO PARA A FORÇA DO COÁGULO
EM PACIENTES SÉPTICOS COM DOENÇAS HEMATOLÓGICAS
MALIGNAS E TROMBOCITOPENIA – estudo prospectivo, único
centro, analítico, transversal**

Presidente da banca: Prof. Dr. Nelson Hamerschlak

BANCA EXAMINADORA

Membros titulares:

Profa. Dra. Joyce Maria Annichino-Bizzacchi

Prof. Dr. João Manoel da Silva Junior

Prof. Dr. Hélio Penna Guimarães

Membros suplentes:

Profa. Dra. Fernanda Loureiro de Andrade Orsi

Dr. Roberto Camargo Narciso

Aprovada em: 31/01/2024.

Dedicatória

Dedico esta tese de doutorado à minha amada e querida família, a minha esposa e companheira Izabella, e aos meus queridos filhos Manuela e Miguel.

Izabella, mais que esposa, uma companheira, que graças à sua dedicação, carinho, compreensão e apoio incondicional, foi possível a realização deste projeto.

À minha preciosa, meiga, querida e linda filha, Manuela. Uma inspiração de vida, alegria, amor e carinho. Sua presença me faz querer ser melhor, e fazer o melhor.

Ao meu precioso, amado e lindo filho Miguel, meu segundo presente na vida, que me inspira diariamente, me faz ser uma pessoa melhor. Alegre, feliz e companheiro.

À minha mãe, Neusa pelo contínuo incentivo e aos meus irmãos Cristiano e Mariana pelo apoio e carinho.

Ao meu pai, Paulo Renato (*in memoriam*) pelo eterno incentivo, exemplo de dedicação, coragem e determinação.

Agradecimentos

Aos pacientes e seus familiares que acreditaram neste projeto, e que aceitaram participar deste estudo.

Ao Dr. Nelson Hamerschlag, por ter acreditado em meu projeto, e ter aceitado ser meu orientador. Seu imenso conhecimento, experiência, dedicação aos pacientes e à ciência, deram força para que eu realizasse este trabalho. Agradeço pela confiança e pela oportunidade.

Em especial a enfermeira Marcia, com uma dedicação incrível, profissionalismo ímpar, por todo o apoio, e trabalho prestado desde a inclusão dos pacientes, nos contatos com os familiares, na obtenção do termo de consentimento informado, na obtenção do banco de dados. Esteve sempre presente em todas as etapas do processo.

Ao Dr. Marcus Daniel Lance e a Dra. Ecaterina Scarlatescu, médicos e colegas extremamente importantes na realização deste projeto, que muito me ajudaram com a construção deste projeto, principalmente quanto à elaboração e desenvolvimento do texto.

Ao Dr. Klaus Görlinger que muito me ajudou com discussões científicas sobre aspectos da tromboelastometria, do desenvolvimento científico do estudo, assim como das discussões sobre os resultados.

Ao Dr. Hugo Caire, que disponibilizou seu tempo e me ajudou a revisar o estudo, resultados e discussões.

À Fernanda Assir, fundamental me ajudando com a coordenação e organização do time do estudo para a inclusão dos pacientes.

Ao Dr. João Carlos de Campos Guerra pelo apoio para realização deste trabalho, assim como pela autorização para obtenção de dados laboratoriais.

Ao Valdir Aranda, pessoa fundamental no apoio e no desenvolvimento do estudo, companheirismo, muito nos ajudou na eficiência de seu trabalho dentro do laboratório.

A todo o time do laboratório do Hospital Israelita Albert Einstein, pelo empenho, disponibilidade, e qualidade no serviço prestado com meu projeto.

Agradeço ainda ao Rogério Ruscitto do Prado, estatístico que teve muita paciência em rever os resultados inúmeras vezes comigo.

Sumário

Dedicatória	v
Agradecimentos.....	vi
Lista de figuras	ix
Lista de tabelas	x
Lista de abreviaturas	xi
Resumo	xiii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Objetivos.....	2
2 REVISÃO DA LITERATURA	4
2.1 Visão geral sobre a hemostasia	4
2.1.1 Hemostasia primária e o sistema de coagulação	4
2.1.2 Inibidores ou anticoagulantes naturais	8
2.1.3 Sistema fibrinolítico	9
2.2 Exames laboratoriais	10
2.2.1 Testes convencionais de coagulação	11
2.2.2 Testes viscoelásticos do sangue	11
2.2.3 Outros testes viscoelásticos do sangue.....	15
2.3 Coagulopatia associada a neoplasias hematológicas malignas	15
2.3.1 Neoplasias hematológicas malignas e o risco de coagulação intravascular disseminada	16
2.3.2 Neoplasias hematológicas malignas e trombocitopenia	16
2.3.3 Transfusão de plaquetas	17
2.3.4 Neoplasias hematológicas malignas e sepse	19
2.3.5 Sepse e hipercoagulabilidade.....	20
2.3.6 Sistemas de pontuação para coagulação intravascular disseminada	22
2.3.7 Sepse, hipercoagulabilidade e tromboelastometria	23
3 MÉTODOS	26
3.1 Desenho do estudo	26
3.2 População e ambiente	26
3.3 Critérios de inclusão	26
3.4 Critérios de exclusão	27

3.5 Participantes.....	27
3.6 Cálculo do tamanho da amostra.....	28
3.7 Coleta de dados	29
3.8 Análise de dados	30
3.9 Orçamento.....	31
3.10 Considerações éticas	31
4 RESULTADOS	33
4.1 Características dos pacientes por grupo	33
4.2 Comparação de exames laboratoriais entre grupos	34
4.3 Contribuição da fibrina e das plaquetas para a força do coágulo	39
4.4 Comparação de exames laboratoriais específicos entre grupos	40
4.5 Comparação de pontuações entre grupos.....	41
4.6 Correlação entre testes específicos de coagulação com sangramento.....	41
4.7 Comparação de transfusão, reação transfusional e sangramento entre os grupos.....	43
4.8 Avaliação do número de óbitos entre os grupos.....	44
5 DISCUSSÃO	45
5.1 Variação na concentração de fibrinogênio em resposta a sepse	45
5.2 Contribuição do fibrinogênio e das plaquetas para a força do coágulo	46
5.3 Variação dos parâmetros da tromboelastometria devido a sepse	47
5.4 Variação dos testes convencionais de coagulação e fatores da coagulação devido a sepse.....	48
5.5 Desfechos secundários avaliados no 21º dia	49
5.6 Limitação do estudo	50
5.7 Perspectivas futuras para ensaios randomizados	50
6 CONCLUSÕES	51
7 REFERÊNCIAS	52
Abstract	

Lista de figuras

Figura 1. Hemostasia primária.....	5
Figura 2. Hemostasia secundária	5
Figura 3. Via da antitrombina.....	8
Figura 4. Via da proteína C.....	9
Figura 5. Sistema fibrinolítico.....	10
Figura 6. Curva de reação da tromboelastometria (TEMograma).....	14
Figura 7. Seps e hipercoagulabilidade.....	21
Figura 8. Modelo da parede.....	24
Figura 9. Diagrama esquemático do estudo	28
Figura 10. Gráfico de dispersão EXTEM MCF <i>versus</i> fibrinogênio, por grupo	36
Figura 11. Gráfico de dispersão FIBTEM MCF <i>versus</i> fibrinogênio, por grupo.....	37
Figura 12. Gráfico de dispersão PLTEM MCF <i>versus</i> contagem de plaquetas, por grupo	37

Lista de tabelas

Tabela 1. Caracterização dos pacientes por grupo.....	33
Tabela 2. Comparação de exames laboratoriais entre grupos.....	34
Tabela 3. Comparação dos parâmetros da tromboelastometria entre os grupos.....	35
Tabela 4. Comparação dos testes bioquímicos entre os grupos.....	36
Tabela 5. Modelo de regressão gama para a força do coágulo	38
Tabela 6. Contribuição do fibrinogênio e das plaquetas para a força do coágulo	39
Tabela 7. Área sob a curva e intervalos de confiança de 95% para pontos de corte	40
Tabela 8. Comparação dos fatores de coagulação entre os grupos	40
Tabela 9. Comparação dos sistemas de pontuação entre grupos	41
Tabela 10. Correlação entre testes específicos de coagulação com sangramento	42
Tabela 11. Correlação de Pearson com a atividade do fator VII	43
Tabela 12. Comparação de transfusão, eventos adversos e sangramento por grupo ..	43

Lista de abreviaturas

A5	Amplitude em 5 minutos
A10	Amplitude em 10 minutos
APTEM	Via extrínseca da coagulação adicionada de aprotinina (<i>Aprotinin thromboelastometry</i>)
AT	Antitrombina
AUC	Área sob a curva (<i>Area under the curve</i>)
CAS	Coagulopatia aguda da sepse (<i>Coagulopathy of acute sepsis</i>)
CFT	Tempo de formação do coágulo (<i>Clot formation time</i>)
CIVD	Coagulação intravascular disseminada
CT	Tempo de coágulo (<i>Clotting time</i>)
DP	Desvio padrão
ECMO	Oxigenação por membrana extracorpórea (<i>Extracorporeal membrane oxygenation</i>)
EP	Embolia pulmonar
ETP	Potencial de trombina endógeno (<i>Endogenous thrombin potential</i>)
EXTEM	Via extrínseca da coagulação (<i>Extrinsic pathway</i>)
FIBTEM	Via extrínseca da coagulação com inibição plaquetária pela citocalasina D (<i>Fibrinogen thromboelastometry</i>)
FRC	Ficha de relato de caso
FT	Fator tecidual
HEPTM	Via intrínseca da coagulação adicionada de heparinase (<i>Heparin thromboelastometry</i>)
INTEM	Via intrínseca da coagulação (<i>Intrinsic pathway</i>)
ISTH	Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (<i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i>)
JAAM	Associação Japonesa de Medicina Aguda (<i>Japanese Association for Acute Medicine</i>)
JMWH	Ministério da Saúde e Bem-Estar do Japão (<i>Japanese Ministry of Health and Welfare</i>)
LI	Índice de lise (<i>Lysis index</i>)
MARS	Síndrome de resposta anti-inflamatória mista (<i>Mixed antagonist response syndrome</i>)
MCF	Máxima firmeza do coágulo (<i>Maximum clot firmness</i>)

ML	Lise máxima (<i>Maximum lysis</i>)
MLG	Modelos lineares generalizados
NHMs	Neoplasias hematológicas malignas
PAI-1	Inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (<i>Plasminogen activator inhibitor-1</i>)
PC	Proteína C
PCR	Proteína C reativa
PDF	Produto de degradação da fibrina
PLTEM	Contribuição das plaquetas para a firmeza do coágulo (<i>Platelet thromboelastometry</i>)
ROTEM	Tromboelastometria rotacional (<i>Rotational thromboelastometry</i>)
SOFA	Avaliação Sequencial de Falência de Órgãos (<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>)
TACO	Sobrecarga circulatória associada à transfusão (<i>Transfusion associated circulatory overload</i>)
TAFI	Inibidor de fibrinólise ativado pela trombina (<i>Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor</i>)
TCCs	Testes convencionais de coagulação
TEG	Tromboelastografia (<i>Thromboelastography</i>)
TEG-MA	Amplitude máxima na tromboelastografia (<i>Thromboelastography maximum amplitude</i>)
TEM	Tromboelastometria
TFPI	Inibidor da via do fator tecidual (<i>Tissue factor pathway inhibitor</i>)
TGT	Teste de geração de trombina
TLS	Síndrome de lise tumoral (<i>Tumor lysis syndrome</i>)
TP	Tempo de protrombina
TRALI	Lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (<i>Transfusion-related acute lung injury</i>)
TRIM	Imunomodulação relacionada à transfusão (<i>Transfusion-related immunomodulation</i>)
TTPa	Tempo de tromboplastina parcial ativado
TVP	Trombose venosa profunda
VET	Teste viscoelástico do sangue (<i>Viscoelastic testing</i>)
vWF	Fator de von Willebrand (<i>von Willebrand factor</i>)

Resumo

Introdução: Pacientes com neoplasias hematológicas malignas frequentemente apresentam trombocitopenia e maior risco de sangramento. Transfusão profilática de plaquetas é prática comum para prevenir complicações hemorrágicas. No entanto, transfusão está associada a risco aumentado de reações adversas e desfecho clínico desfavorável, principalmente na presença de sepse, quando alterações adicionais na coagulação podem ocorrer. Parâmetros da tromboelastometria têm sido considerados melhores preditores de sangramento do que a contagem de plaquetas isolada em diferentes cenários clínicos. Em estágios iniciais da sepse, a hipercoagulabilidade pode ocorrer em decorrência principalmente do aumento na concentração de fibrinogênio.

Objetivos: Avaliar o comportamento da coagulação em pacientes com neoplasias hematológicas malignas que desenvolvem sepse, para verificar se uma maior concentração de fibrinogênio poderia levar a um aumento proporcional na firmeza máxima do coágulo, mesmo na presença de trombocitopenia grave.

Métodos: Estudo prospectivo, transversal analítico, unicêntrico, com 60 pacientes adultos com neoplasias hematológicas malignas e trombocitopenia grave, dos quais 30 apresentavam sepse (Grupo Sepse) e 30 não apresentavam infecções (Grupo Controle). Foram realizados testes convencionais e específicos da coagulação, incluindo a tromboelastometria. O desfecho primário principal estudado foi a máxima firmeza do coágulo.

Resultados: Pacientes do Grupo Sepse apresentaram níveis mais elevados de fibrinogênio e de máxima firmeza do coágulo. Tanto o fibrinogênio quanto as plaquetas contribuíram para a força do coágulo. A contribuição relativa da fibrina foi significativamente maior ($60,5\% \pm 12,8$ versus $43,6\% \pm 9,7$; $p < 0,001$) e das plaquetas significativamente menor ($39,5\% \pm 12,8$ versus $56,4\% \pm 9,7$; $p < 0,001$) no Grupo Sepse.

Conclusão: Pacientes sépticos com neoplasias hematológicas malignas apresentaram maiores concentrações de fibrinogênio do que pacientes não infectados, resultando em aumento nos parâmetros que medem a força do coágulo, mesmo na presença de trombocitopenia.

Descritores: Neoplasias hematológicas; Trombocitopenia; Transfusão de plaquetas; Tromboelastografia; Sepse

1 INTRODUÇÃO

Trombocitopenia é uma complicação comum em pacientes com neoplasias hematológicas malignas (NHMs) seja como resultado da malignidade ou causada por tratamento com quimioterápicos, e está associada a um risco aumentado de sangramento.⁽¹⁾ Tradicionalmente, transfusão profilática de plaquetas tem sido indicada baseada na contagem de plaquetas para reduzir o risco de sangramento espontâneo ou associado a procedimentos invasivos ou cirúrgicos.⁽²⁾ Apesar dos potenciais efeitos benéficos para pacientes com doenças hematológicas, a transfusão de plaquetas está associada a um risco aumentado de eventos adversos e os níveis de indicação para transfusões profiláticas também variam entre os diferentes grupos. Entre os componentes halogênicos sanguíneos, os concentrados de plaquetas apresentam alto risco de infecção e lesão pulmonar aguda, por isso é aconselhável evitá-los em pacientes com imunidade comprometida.⁽³⁻⁵⁾ Assim, reduzir transfusão profilática de plaquetas sem aumentar o risco de sangramento parece ser mais seguro para os pacientes, considerando-se ainda o aumento dos custos com a transfusão e a menor disponibilidade de concentrados de plaquetas.⁽⁶⁻⁹⁾ Além disso, os pacientes com NHMs apresentam um risco aumentado de desenvolver sepse e choque séptico, muitas vezes levando à síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (SDMO) e morte.⁽¹⁰⁾ Nos estágios iniciais da sepse, ocorre ativação da coagulação levando a um estado de hipercoagulabilidade. Proteínas de fase aguda como fibrinogênio ou fator I (FI), fator VIII (FVIII) e fator de von Willebrand (vWF) geralmente estão aumentadas neste estágio.^(11,12) O fibrinogênio é rapidamente produzido em grandes quantidades pelo fígado após o início da infecção, sua concentração pode sofrer um incremento de até 20 vezes após lesão tecidual, sendo desencadeada pela liberação de IL-6 (interleucina-6).⁽¹³⁾ O FI também serve como barreira protetora, agindo através da rede de fibrina para capturar e conter bactérias, contribuindo para o processo de imunotrombose. O rápido aumento da concentração de fibrinogênio na sepse leva a um estado de hipercoagulabilidade.⁽¹⁴⁾ Testes viscoelásticos do sangue (VETs – *viscoelastic testing*) como a tromboelastometria (TEM – *thromboelastometry*) ou tromboelastografia (TEG – *thromboelastography*), demonstram que a fibrina e as plaquetas são os principais determinantes da coagulabilidade do sangue (ou força do coágulo) em indivíduos saudáveis, e a diminuição de uma pode ser compensada pela outra.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ Diante de uma doença

inflamatória aguda sistêmica, o FI parece desempenhar o papel principal na determinação da coagulabilidade sanguínea. Estudos em coagulopatia dilucional no trauma e na cirurgia cardíaca com trombocitopenia mostram o papel do concentrado de fibrinogênio como sendo capaz de compensar o efeito deletério da trombocitopenia, melhorando a força do coágulo e consequentemente reduzindo o sangramento.⁽¹⁸⁻²¹⁾ A terapia hemostática utilizando uma estratégia baseada na otimização da força do coágulo pode prevenir o sangramento espontâneo e diminuir complicações hemorrágicas associadas a procedimentos invasivos.⁽²²⁾ Testes viscoelásticos do sangue reduzem a necessidade de transfusão de componentes do sangue e melhoram os resultados em cirurgia cardíaca, trauma e transplante de fígado.⁽²³⁻²⁸⁾ Na sepse, VETs são considerados ferramentas importantes uma vez que permitem o diagnóstico das alterações dinâmicas e complexas da coagulação. Ambos os perfis de hiper- e hipocoagulabilidade podem ser encontrados em estados de ativação difusa da coagulação.⁽²⁹⁾ Em geral, o primeiro é característico das fases iniciais da sepse, enquanto o último, está associado a aumento da mortalidade.⁽³⁰⁾ Estudo em pacientes com doenças hematológicas utilizando TEG, mostrou que os parâmetros que acessam a força do coágulo (ou firmeza do coágulo), como a máxima amplitude (MA – *maximum amplitude*), quando aplicados em adição às plaquetas são úteis para prever sangramento e apoiar a decisão sobre a necessidade de transfusão profilática de plaquetas.⁽³¹⁾

Nossa hipótese é que em pacientes com NHMs e trombocitopenia, a presença de sepse desencadearia um aumento na concentração de fibrinogênio devido à ativação da resposta inflamatória sistêmica, levando a um incremento compensatório na força do coágulo e, consequentemente, a uma maior tendência à um estado de hipercoagulabilidade.

1.1 Objetivos

1. Investigar o comportamento do sistema de coagulação em pacientes com neoplasias hematológicas malignas e trombocitopenia grave na ausência ou presença de sepse, analisando se a maior concentração do fibrinogênio como proteína de fase aguda poderia compensar o comprometimento da máxima firmeza do coágulo causado pela trombocitopenia;

2. Avaliar a contribuição relativa do fibrinogênio e das plaquetas para a força do coágulo em pacientes com neoplasias hematológicas malignas e trombocitopenia grave com e sem sepse;

3. Avaliar o comportamento do sistema de coagulação em pacientes com neoplasias hematológicas malignas com e sem sepse, de acordo com os testes convencionais de coagulação, tromboelastometria, e o teste de geração de trombina;

4. Avaliar a dependência da força do coágulo aos níveis de fibrinogênio e das plaquetas, identificando o ponto crítico mais baixo na concentração de fibrinogênio e na contagem de plaquetas quando ocorre uma diminuição significativa na firmeza do coágulo;

5. Avaliar e comparar a gravidade dos pacientes de acordo com o sistema de pontuação para disfunções orgânicas Avaliação Sequencial de Falência de Órgãos, e os sistemas de pontuação para coagulação intravascular disseminada, incluindo o escore da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia, do Ministério da Saúde e Bem-Estar do Japão, e da Associação Japonesa de Medicina Aguda.

2 REVISÃO DA LITERATURA

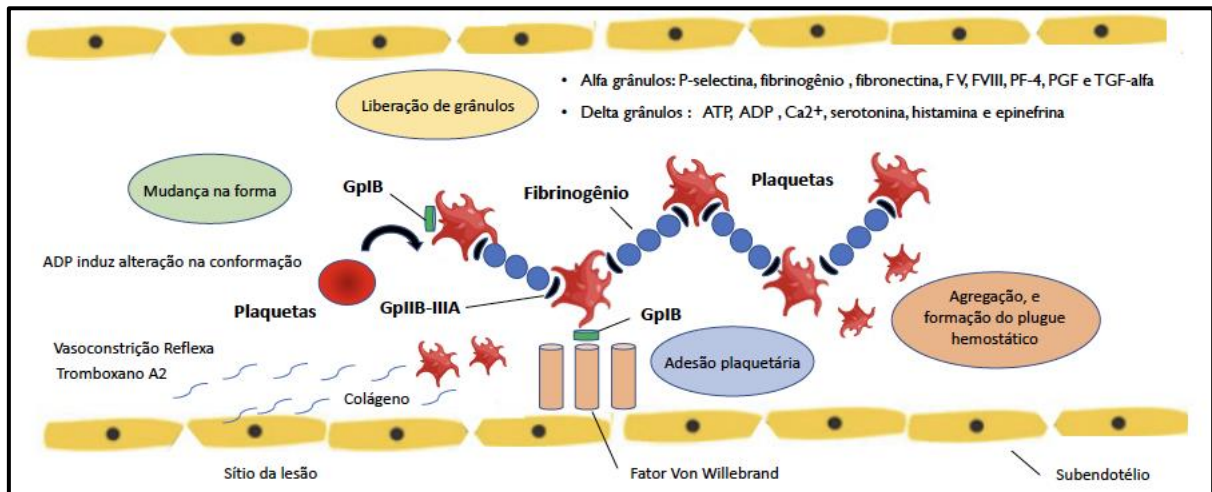
2.1 Visão geral sobre a hemostasia

2.1.1 Hemostasia primária e o sistema de coagulação

Compreender a dinâmica e complexa fisiologia do sistema de coagulação é etapa essencial para o manejo adequado de pacientes com coagulopatia e sangramento ativo, ou que apresentem alto risco para complicações hemorrágicas. As plaquetas apresentam um papel chave na hemostasia primária e servem de membrana para a geração do coágulo de fibrina na hemostasia secundária.⁽³²⁾ O sistema de coagulação é composto por uma complexa interação entre endotélio, células sanguíneas, fatores solúveis da coagulação e as plaquetas.⁽³³⁾ O processo de hemostasia depende do resultado de um equilíbrio entre endotélio, sistema pró-coagulante, inibidores naturais, bem como sistema fibrinolítico.⁽³⁴⁾

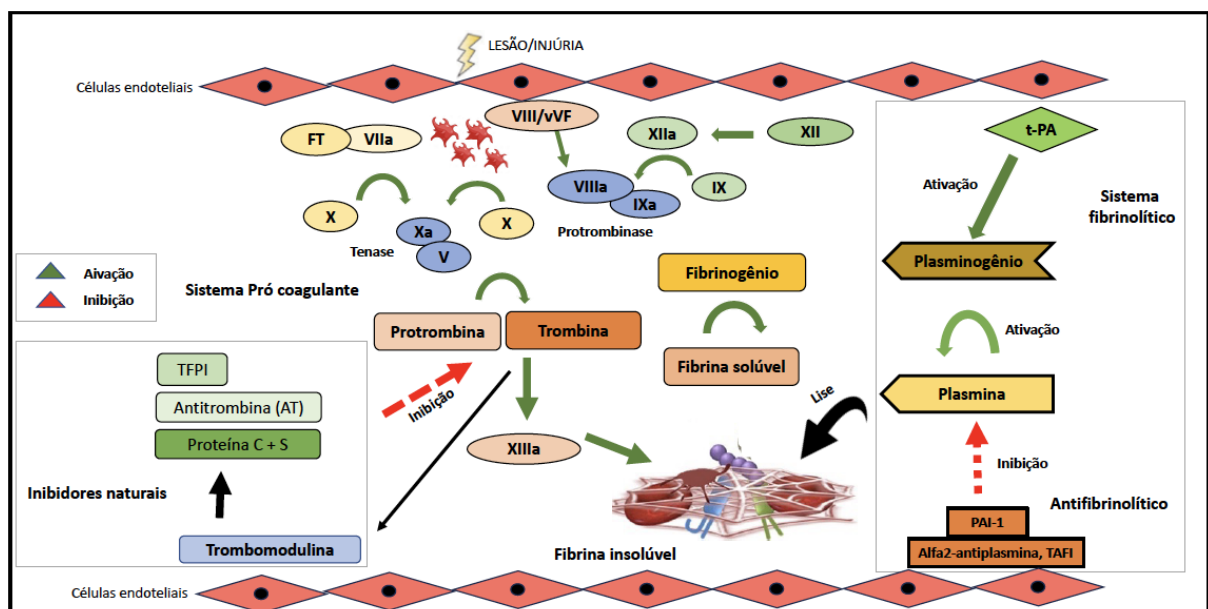
A função básica das plaquetas é aderir rapidamente ao sítio de lesão ou injúria vascular, agregando-se a outras plaquetas, formando um tampão plaquetário para formação do coágulo, evitando perda sanguínea excessiva.⁽³²⁾ Com a lesão endotelial e exposição do colágeno, as plaquetas ficam expostas no local de lesão, assim como o complexo fator VIII/fator de von Willebrand (FVIII/vWF – *von Willebrand Factor*) interagindo com a trombina. As plaquetas normalmente não aderem ao endotélio vascular intacto. As plaquetas aderem ao colágeno e ao vWF no tecido subendotelial após lesão vascular, apresentam uma alteração morfológica, e assumem uma superfície irregular, formando vários pseudópodes, aumentando significativamente sua área de superfície.⁽³⁵⁾ A formação do tampão plaquetário envolve principalmente três etapas: adesão, ativação e agregação plaquetária. A adesão ocorre após lesão vascular quando o vWF atua como uma ponte entre o colágeno endotelial e o complexo glicoproteico plaquetário IB-IX-V (GpIB-IX-V) na superfície plaquetária. Este complexo GpIB-IX-V é o principal receptor para o vWF.⁽³⁶⁾ Após a adesão, ocorre a ativação das plaquetas com degranulação de grânulos plaquetários e liberação de vários fatores, entre eles o cálcio. O cálcio se liga aos fosfolipídios, fornecendo uma superfície para a ativação de vários fatores de coagulação. E finalmente, tromboxano A2 produzido por plaquetas ativadas, assim como a adenosina difosfato (ADP), estimulam a agregação de plaquetas levando

à formação do tampão plaquetário (Figura 1). A ligação da ADP também causa uma alteração conformacional nos receptores de glicoproteína IIB/IIIA (GpIIB/IIIA) presentes na superfície das plaquetas, causando deposição de fibrinogênio. A geração de trombina catalisa a conversão do fibrinogênio produzindo os monômeros de fibrina, e ativa o fator XIII que então, determina as ligações covalentes na fibrina, contribuindo para uma maior estabilidade do coágulo configurando a chamada hemostasia secundária (Figura 2).⁽³⁷⁾



GpIB: glicoproteína 1B; GpIIB/IIIA: glicoproteína IIB/IIIA; FV: fator V; FVIII: fator VIII; PF-4: fator plaquetário 4; PGF: prostaglandina; TGF-alfa: fator transformador de crescimento alfa; ATP: adenosina trifosfato; Ca^{2+} : íon cálcio.

Figura 1. Hemostasia primária



FT: fator tecidual; t-PA: ativador do plasminogênio do tipo tecidual; TFPI: inibidor da via do fator tecidual; AT: antitrombina; PAI-1: inibidor do ativador do plasminogênio do tipo 1; TAFI: inibidor de fibrinólise ativado por trombina.

Figura 2. Hemostasia secundária

A teoria da clássica “cascata” ou “cachoeira” da coagulação, descrita em 1964 por Macfarlane et al., dividia a coagulação em uma via extrínseca (envolvendo elementos do sangue e elementos que normalmente não são encontrados no espaço intravascular), uma via intrínseca (envolvendo componentes existentes no espaço intravascular), que convergiam para uma via comum através da ativação do fator X (FX).⁽³⁸⁾ Então, FX ativado (FXa) ativaria a protrombina em trombina, transformando o fibrinogênio em fibrina. No entanto, este modelo não permitia traduzir o que ocorre na coagulação *in vivo*, pois não explica por que a hemofilia é um distúrbio hemorrágico ou por que a deficiência do fator XII não está associada a uma tendência hemorrágica. Este conceito ainda é útil uma vez que fornece uma estrutura para a interpretação dos testes laboratoriais básicos da coagulação.⁽³⁹⁾

Tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa) é um reflexo da via intrínseca. Na presença de prolongamentos isolados de TTPa, deficiências de fatores VIII, IX, XI ou XII devem ser consideradas. Destes, as deficiências dos fatores VIII (hemofilia A) e IX (hemofilia B) podem causar graves tendências hemorrágicas, dependendo da intensidade e dos níveis dos fatores. A deficiência do fator XI (hemofilia C) tem um fenótipo variável, que pode ser de assintomático até sangramento grave. A deficiência do fator XII não está associada a um distúrbio hemorrágico.⁽⁴⁰⁾ O TTPa tem sido amplamente utilizado para o monitoramento de heparina não fracionada em ambientes de unidade de terapia intensiva (UTI) e em pacientes submetidos a oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO – *extracorporeal membrane oxygenation*). Tempo de protrombina (TP) reflete a via extrínseca. Prolongamentos isolados do TP são mais frequentemente devidos à deficiência do fator VII. Este teste tem sido tradicionalmente utilizado no monitoramento de agentes anticoagulantes orais cumarínicos, dependentes de vitamina K.⁽⁴¹⁾ Os resultados para TP são reportados em segundos, em porcentagem (%) de atividade ou como razão normalizada internacional (RNI), cujo resultado é calculado por meio da relação entre o tempo de coagulação de uma amostra em segundos, o tempo médio de amostras normais e o Índice Internacional de Sensibilidade (ISI). A chamada via comum reflete deficiências dos fatores V, X, trombina e fibrinogênio, e prolongam tanto o TTPa quanto o TP, pois estão na via comum.⁽⁴²⁾

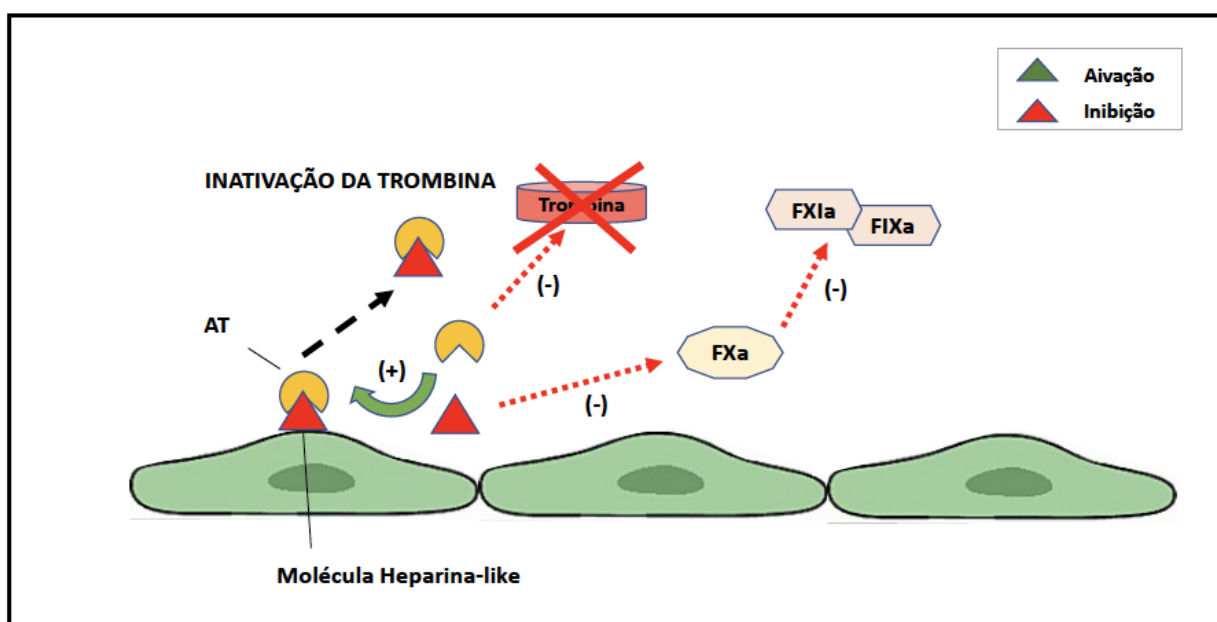
O modelo celular de hemostasia substitui o modelo tradicional de “cascata” e propõe que a coagulação ocorra em diferentes superfícies celulares em quatro etapas subsequentes (iniciação, amplificação, propagação e estabilização), e não

em duas vias (intrínseca e extrínseca).⁽³⁷⁾ A identificação do papel das superfícies celulares na coagulação permite uma compreensão integrada dos mecanismos dinâmicos da coagulação no sistema vascular.⁽³⁷⁾ O fator tecidual (FT) é reconhecido como o principal desencadeador para a ativação do sistema de coagulação, assim como a importância do ambiente bioquímico de pH, cálcio e temperatura, como fundamentais para o processo de geração de trombina e formação do coágulo.⁽³³⁾ A iniciação da ativação da coagulação é desencadeada pelo cofator FT (via extrínseca), que é uma proteína transmembrana presente em fibroblastos, monócitos, células endoteliais, e em outros tecidos extravasculares. O FT associado ao fator VII ativado (FVIIa) é importante para iniciar a ativação do FX, proteínas da via extrínseca da coagulação (EXTEM – *extrinsic pathway*). Uma vez que ocorre uma lesão vascular, o sangue é exposto ao FT expresso na superfície celular, e então, o FVIIa liga-se rapidamente ao FT exposto. O complexo FT-FVIIa ativa pequenas quantidades de fator IX (FIX) e FX. O fator V (FV) pode ser ativado diretamente pelo FXa em FVa. O FXa gerado pelo FT-FVIIa liga-se às poucas moléculas de seu cofator, o FVa, e posteriormente, clivam a protrombina, gerando uma pequena quantidade de trombina.⁽³³⁾ Danos à vasculatura permitem que as plaquetas, assim como o plasma, entrem em contato com os tecidos extravasculares. As plaquetas aderem aos componentes da matriz extravascular no local da lesão. O processo de ligação às proteínas da matriz ativa parcialmente as plaquetas. Pequenas quantidades de trombina geradas pela ligação ao FT amplificam o sinal pró-coagulante inicial – fase de amplificação. O cálcio promove a ligação das proteínas da coagulação à superfície da membrana ativada. Além de ativar as plaquetas, a trombina gerada na fase de iniciação cliva o FXI em FXIa e ativa o FV em FVa na superfície da plaqueta. A trombina também cliva o vWF do FVIII, que circulam ligados, liberando-o para mediar a adesão e agregação plaquetária.⁽³²⁾ O FVIII liberado é subsequentemente ativado pela trombina em FVIIIa. Assim, a trombina atua na superfície das plaquetas para “preparar o terreno” para a montagem do complexo pró-coagulante, amplificando a formação do coágulo.⁽⁴³⁾ Uma vez ativados os cofatores V e VIII na superfície plaquetária, formam-se os complexos “tenase” e “protrombinase”, configurando a fase de propagação. Esta atividade de protrombinase resulta em uma explosão de geração de trombina levando à clivagem do fibrinopeptídeo A do fibrinogênio, e a fibrina solúvel é formada. E finalmente, a fase de estabilização ocorre quando a trombina ativa o fator XIII (FXIII – fator estabilizador de fibrina), que liga covalentemente os polímeros de fibrina, fornecendo resistência e estabilidade à fibrina incorporada no tampão plaquetário, formando assim,

a fibrina insolúvel.^(35,44,45) Além disso, a trombina ativa o inibidor de fibrinólise ativado pela trombina (TAFI – *thrombin activatable fibrinolysis inhibitor*), que protege o coágulo da fibrinólise.⁽⁴⁶⁾

2.1.2 Inibidores ou anticoagulantes naturais

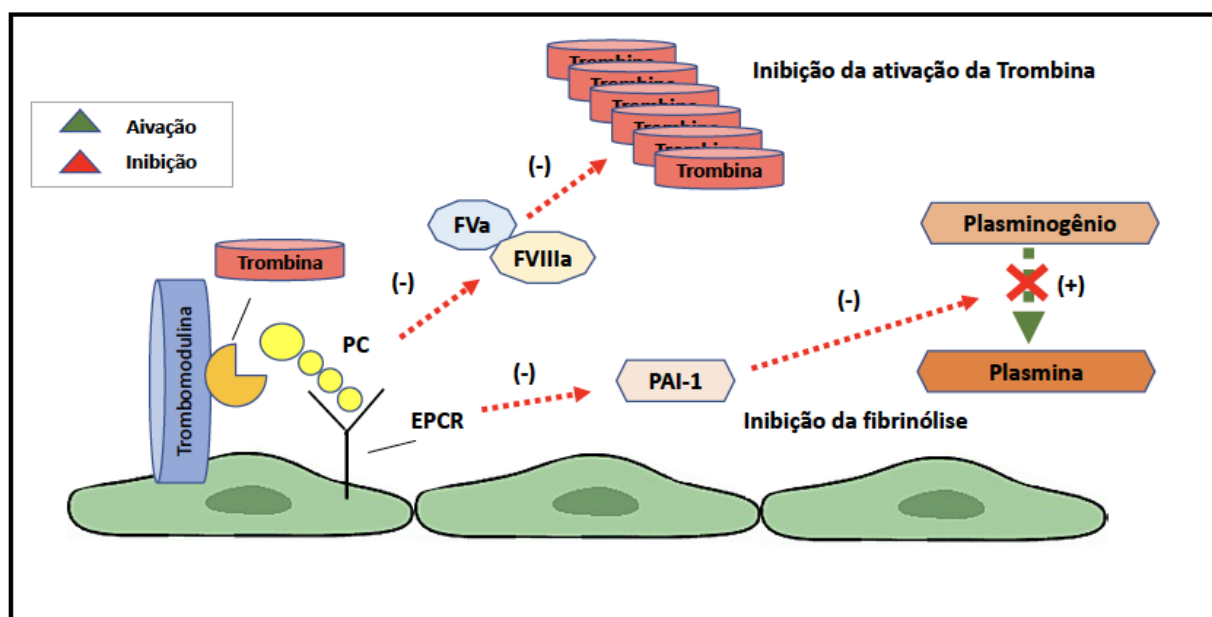
A coagulação também é regulada negativamente pela inativação de todas as serina proteases por inibidores de serina protease (SERPINAS).⁽⁴⁷⁾ O sistema anticoagulante desempenha um papel regulador na atividade pró-coagulante no sangue, limitando assim, a formação do trombo. A antitrombina (AT) é uma serina protease que inibe a trombina e o FXa, bem como os fatores IXa e XIa na presença de heparina ou heparan sulfato. A AT é o inibidor mais importante (Figura 3).^(47,48) Quando a AT está ligada à heparina, essa reação é acelerada em 1.000 vezes. Moléculas semelhantes à heparina são sintetizadas por células endoteliais e interagem com AT na parede do vaso para inibir a coagulação. As deficiências de AT congênicas e adquiridas estão associadas a uma predisposição para trombose.



Antitrombina (AT) é um membro da família dos inibidores de serina proteases (SERPINAS) que inibem a trombina, fator Xa e, com menos eficiência, fatores IXa e XIa.

Figura 3. Via da antitrombina

A proteína C (PC) é uma serina protease, outro potente anticoagulante, com propriedades pró-fibrinolíticas e anti-inflamatórias. É ativada pela trombina para formar a PC ativada (APC) e atua inibindo os fatores V e VIII ativados (com proteína S como cofator), assim como o inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1 – *plasminogen activator inhibitor-1*).⁽⁴⁹⁾ A proenzima PC circula no plasma e torna-se ativada quando interage com o complexo trombina/trombomodulina (TM) na superfície da célula endotelial. Isso é facilitado pela proteína de membrana, receptor endotelial da PC (EPCR – *endothelial cell protein C receptor*). A APC inativa os fatores Va e VIIIa e o PAI-1 (Figura 4).⁽⁵⁰⁾



PC: proteína C; EPCR: receptor endotelial de proteína C; PAI-1: inibidor do ativador do plasminogênio do tipo 1.

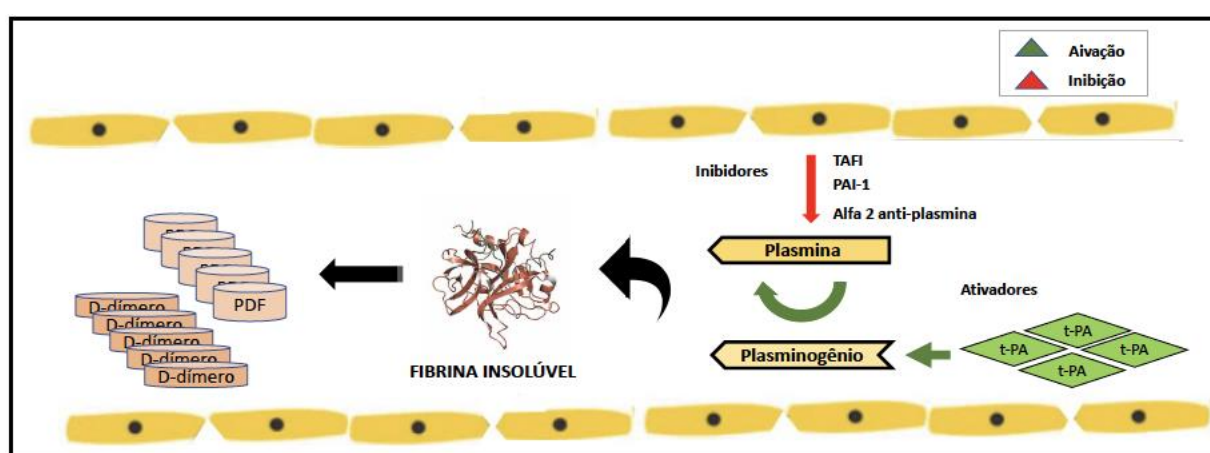
Figura 4. Via da proteína C

O inibidor da via do fator tecidual (TFPI – *tissue factor pathway inhibitor*) é um polipeptídeo produzido pelas células endoteliais, que atua como um inibidor natural da via extrínseca ao inibir o complexo inicial FT-FVIIa.⁽⁵¹⁾

2.1.3 Sistema fibrinolítico

O papel do sistema fibrinolítico é dissolver os coágulos sanguíneos formados durante a ativação do sistema da coagulação, e serve para limitar o tamanho

e a extensão do coágulo. A fibrinólise é um processo enzimático que ocorre através da plasmina dissolvendo o coágulo de fibrina em produtos de degradação da fibrina (PDF) incluindo o D-dímero.⁽³⁵⁾ A plasmina é gerada a partir do plasminogênio pelas proteases ativadoras de plasminogênio do tipo tecidual (t-PA), e ativador de plasminogênio do tipo uroquinase (u-PA), este último mais concentrado na próstata.⁽⁵²⁾ O t-PA então ativa o plasminogênio, que subsequentemente cliva a fibrina. Todas essas três serina proteases são reguladas negativamente por fatores antifibrinolíticos presentes no sangue. A alfa-2-antiplasmina inibe a plasmina e os inibidores dos ativadores do plasminogênio dos tipos 1 e 2 inibem o t-PA e u-PA respectivamente (Figura 5).⁽⁵³⁾



t-PA: ativador do plasminogênio do tipo tecidual; PAI-1: inibidor do ativador do plasminogênio do tipo 1; TAFI: inibidor de fibrinólise ativado pela trombina; PDF: produto de degradação da fibrina.

Figura 5. Sistema fibrinolítico

2.2 Exames laboratoriais

Uma vez revisada a fisiologia da coagulação e do sistema hemostático, é fundamental a compreensão adequada e detalhada dos testes laboratoriais que acessam a função do sistema de coagulação, para então entendermos sobre a indicação e a melhor utilização destes em situações clínicas como no manejo do sangramento, nas complicações trombóticas, na avaliação de risco cirúrgico ou diante de procedimentos invasivos para definição de necessidade transfusional.

2.2.1 Testes convencionais de coagulação

O TP e TTPa são testes convencionais de coagulação (TCCs) pensados e indicados para o monitoramento adequado de anticoagulantes dependentes de vitamina K e heparina, respectivamente. Tradicionalmente, os TCCs têm sido considerados no ambiente perioperatório, de medicina de urgência, assim como na UTI para avaliar a presença de coagulopatia e o risco de sangramento espontâneo, ou em decorrência de procedimentos invasivos ou cirurgia. No entanto, TCCs apresentam limitações importantes no contexto de pacientes críticos, ou de manejo de sangramento agudo grave. São testes realizados em amostra de plasma, e não sangue total, o que limita a avaliação do papel das células no processo de geração de trombina e na formação de fibrina. O TP e TTPa acessam apenas 5% do processo de geração de trombina, indicando a deficiência de fatores pró-coagulantes, mas não a hipercoagulabilidade.^(54,55) Por não apresentarem uma quantidade significativa de TM, não avaliam os inibidores naturais da coagulação, portanto, não acessam o equilíbrio entre fatores pró e anticoagulantes. Os TCCs falham em acessar o sistema fibrinolítico, seja na hiper ou na hipofibrinólise, e apresentam um valor preditivo positivo (VPP) muito baixo, o que significa, serem fracos preditores de sangramento.⁽⁵⁶⁾ Atualmente, há uma tendência cada vez mais contrária à transfusão de componentes de sangue para apenas corrigir exames patológicos, na ausência de sangramento.⁽⁵⁷⁾

2.2.2 Testes viscoelásticos do sangue

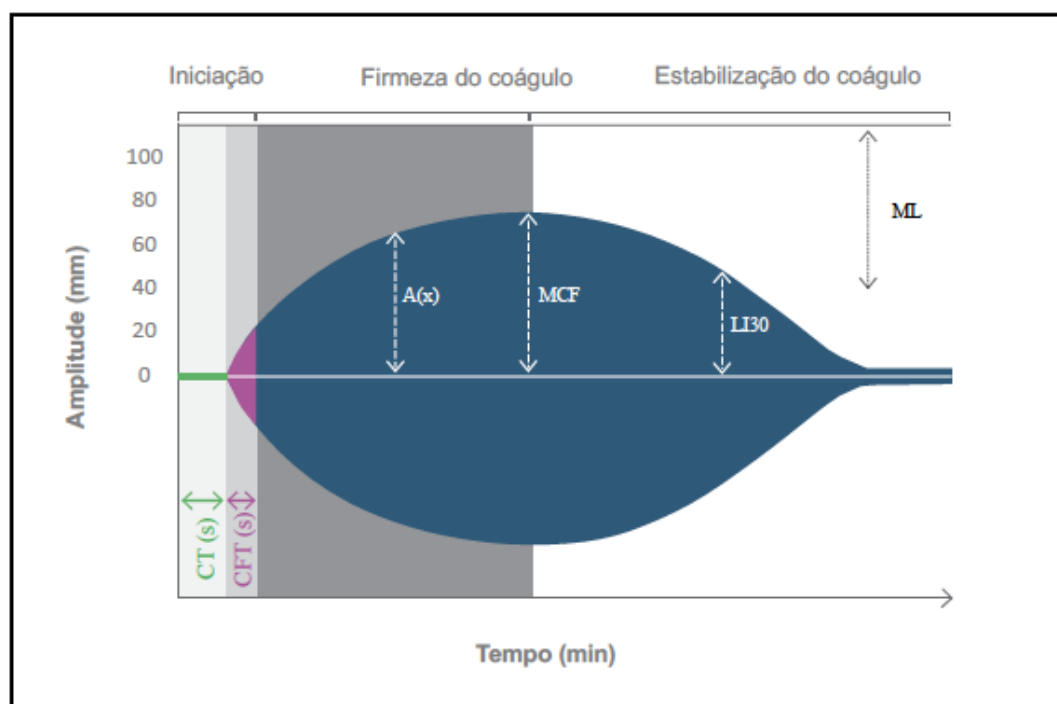
O método da TEG, descrito inicialmente por Helmut Hartert em 1948 em Heidelberg na Alemanha, avalia a função do sistema de coagulação, demonstrando as alterações viscoelásticas do sangue durante o processo global de formação do coágulo.⁽⁵⁸⁾ Os equipamentos de primeira geração comercialmente disponíveis (TEG[®] 5000, *Hellige and Haemonetics*) eram muito sensíveis à agitação e vibrações, e portanto, necessitavam de um ambiente específico no laboratório para evitar artefatos e erros na leitura dos testes.⁽⁵⁹⁾ Posteriormente, para diagnóstico mais específico, foram desenvolvidos ensaios utilizando o FT como ativador e aditivos adicionais como inibidores de plaquetas (citocalasina D) ou de fibrinólise (aprotinina).⁽⁶⁰⁾ A tromboelastometria rotacional (ROTEM – *rotational thromboelastometry*, Tem Innovation

GmbH, Munich, Germany), incluindo ROTEM 05, *gamma*, e *delta*, surge em meados dos anos 1990. ROTEM 05, *gamma*, e *delta* são equipamentos semiautomatizados, com tecnologia mais avançada, *software* moderno, gráficos coloridos (TEMogramas), reagentes codificados por cores, pipeta eletrônica, compostos por 4 canais que permitem a realização simultânea de 4 testes.⁽⁶¹⁾ Em 2017, foi lançado no mercado o ROTEM *sigma*, um equipamento totalmente automatizado, com dois cartuchos disponíveis contendo 4 reagentes cada. Sem a necessidade de pipetagem ou manuseio de reagentes, portanto sem a necessidade de um profissional específico ou especialista próprio para a realização dos testes, a automatização permite reduzir o tempo para obtenção dos resultados e erros eventuais pela técnica de pipetagem. Cinco reagentes estão disponíveis no mercado para uso clínico, permitindo a rápida identificação do distúrbio específico da coagulação em casos de coagulopatia e/ou sangramento. Os dois testes de triagem incluem o ensaio de EXTEM ativado pela tromboplastina ou FT (cérebro de coelho), mais sensível à fibrinólise, e o ensaio de via intrínseca da coagulação (INTEM – *intrinsic pathway*) ativado pelo ácido elágico. Este ensaio é particularmente sensível aos fatores da via intrínseca e à heparina. Enquanto os três testes diagnósticos são: o ensaio da via extrínseca da coagulação com inibição plaquetária pela citocalasina D (FIBTEM – *fibrinogen thromboelastometry*), no qual a citocalasina D elimina a contribuição das plaquetas à firmeza do coágulo, permitindo uma avaliação isolada da formação de coágulos dependente apenas da polimerização da fibrina; o ensaio de via intrínseca da coagulação adicionada de heparinase (HEPTEM – *heparin thromboelastometry*), com eliminação do efeito de heparina, demonstrando o “sangue heparinizado”; e finalmente, o ensaio de via extrínseca da coagulação adicionada de aprotinina (APTEM – *aprotinin thromboelastometry*), demonstrando a verdadeira hiperfibrinólise.⁽⁶¹⁾ Deficiência de fatores da coagulação, hiperfibrinólise, hipofibrinólise, componente plaquetário, hipofibrinogenemia, efeito de heparinoides endógenos, heparina, sobredose de protamina e anticoagulantes orais podem ser rapidamente identificados à beira-leito.⁽⁶²⁻⁶⁵⁾ Assim como outros VETs, a TEM não oferece uma reflexão compreensível ou sensível da doença de von Willebrand (vWD) ou do comprometimento da agregação plaquetária.^(66,67) As limitações do método incluem a ausência do fluxo sanguíneo, sendo um método estático, e a ausência das células endoteliais, uma vez que ocorre dentro de uma cuveta.⁽⁶¹⁾ Diferente dos TCCs, VETs utilizam sangue total, acessando o processo global de formação e lise do coágulo em tempo real. A TEM não apenas oferece em menor tempo os resultados para tomada

de decisão terapêutica comparados aos TCCs, identificando em 5 minutos os principais distúrbios da coagulação, mas ainda, os parâmetros da TEM que acessam a força do coágulo têm sido considerados superiores aos TCCs e à contagem de plaquetas para prever sangramento e necessidade transfusional em diferentes cenários clínicos.⁽³¹⁾

A TEM, uma vez que acessa o processo global de formação e lise do coágulo, permite classificar o sistema da coagulação em 3 fases (Figura 6), seguindo o conceito do modelo celular da hemostasia proposto por Hoffman et al. em 2001.⁽³⁷⁾ A primeira fase consiste no processo de iniciação e amplificação da geração de trombina, cujo parâmetro da TEM correspondente é o tempo de coágulo (CT – *clotting time*), medido em minutos, começa no momento zero do contato do sangue com os reagentes, até o gráfico atingir a amplitude de 2mm. O CT é determinado pelos fatores da coagulação, sendo que o CT do EXTEM representa a fase de iniciação, e o CT do INTEM a fase de amplificação. Estas fases podem estar alteradas por deficiência ou aumento nos níveis de fatores pró-coagulantes, incluindo o fibrinogênio, assim como em decorrência de efeito de anticoagulantes como a heparina.⁽¹⁷⁾ A ação em conjunto envolvendo as vias extrínseca e intrínseca levam à produção de grande quantidade de trombina na circulação, determinando a propagação do coágulo. Esta segunda fase, chamada de firmeza do coágulo, começa com o parâmetro tempo de formação do coágulo (CFT – *clot formation time*), seguido pelas amplitudes em 5 minutos (A5), e em 10 minutos (A10), até atingir a máxima firmeza do coágulo (MCF – *maximum clot firmness*), que corresponde a amplitude máxima que o gráfico atinge. Estes parâmetros definem a coagulabilidade do sangue, e são determinados principalmente pela interação entre as plaquetas e o fibrinogênio, mas também o fator XIII. Qualquer alteração em um desses componentes pode levar a uma alteração na coagulabilidade sanguínea. A literatura aponta para um contínuo estado de equilíbrio fisiológico entre o fibrinogênio e as plaquetas.⁽²²⁾ O que significa, que nesta fase, a trombina gerada irá transformar o fibrinogênio em monômeros de fibrina (fibrina solúvel), e então, o FXIII ativado pela trombina irá determinar as ligações covalentes, tornando a fibrina insolúvel, estabilizando o coágulo.⁽⁶⁸⁾ A terceira e última fase, chamada de fase de estabilização começa durante o processo de estabilização da fibrina insolúvel, pela ação do fator XIII, e termina na lise máxima do coágulo (ML – *maximum lysis*) ou índice de lise (LI – *lysis index*) em 60 minutos, envolvendo o sistema fibrinolítico. O t-PA liberado pelo endotélio irá transformar o plasminogênio em plasmina, degradando a fibrina após reparo do dano tecidual. Proteínas com características antifibrinolíticas

como o PAI-1, alfa 2 anti-plasmina e o TAFI atuam de forma a inibir a ativação da plasmina, e consequentemente a fibrinólise.



CT: tempo de coágulo (*clotting time*); CFT: tempo de formação de coágulo; $A(x)$: amplitudes em tempos variáveis; MCF: máxima firmeza do coágulo; LI30: índice de lise em 30 minutos; ML: máxima lise.

Fonte: Werfen Medical.

Figura 6. Curva de reação da tromboelastometria (TEMograma)

O conceito de coagulabilidade do sangue, decorrente do mecanismo compensatório e de equilíbrio entre o fibrinogênio e as plaquetas é descrito na literatura e tem sido aplicado na clínica, no contexto da terapia hemostática em diferentes cenários. Apesar de discutível, pacientes com NHMs e trombocitopenia, frequentemente expostos à transfusão de plaquetas, têm sido envolvidos em estudos com suplementação de concentrado de fibrinogênio com interessantes resultados, sendo similares à transfusão de plaquetas.⁽²²⁾ Esta capacidade da TEM em acessar o processo global e dinâmico da formação do coágulo, envolvendo uma interação celular com as proteínas plasmáticas do sangue, permite que este método seja cada vez mais utilizado e reconhecido como ferramenta capaz de avaliar e monitorar o sistema de coagulação em diferentes cenários clínicos, como no sangramento, nas complicações trombóticas, e diante da necessidade de procedimentos invasivos e cirurgias.⁽⁶⁹⁻⁷²⁾

2.2.3 Outros testes viscoelásticos do sangue

A plataforma Quantra é um dispositivo baseado em cartucho que usa ultrassom para caracterizar mudanças dinâmicas nas propriedades viscoelásticas do sangue durante a formação do coágulo.⁽⁷³⁾ Atualmente existem estudos limitados abordando a intercambialidade dos parâmetros dos VETs.⁽⁷⁴⁾ ClotPro é um VET modificado com base no estabelecido princípio da tecnologia copo e pino da TEM.⁽⁷⁵⁾ Esta tecnologia apresenta um sistema de orientação de rolamento duplo, 6 canais e 8 ensaios diferentes. Alguns ensaios são comparáveis aos reagentes da TEM comumente usados (por exemplo, teste de via extrínseca [teste EX], teste de fibrinogênio [teste FIB], teste de aprotinina [teste AP], teste de via intrínseca [teste IN], e teste de heparinase [teste HEP]). Ensaios adicionais foram desenvolvidos especificamente para a detecção de anticoagulantes orais diretos (DOACs): teste de veneno de víbora de Russell (teste RVV) e o teste Ecarin (teste ECA). O ensaio do t-PA contém um t-PA recombinante e pode ser usado para identificar deficiências na fibrinólise e resistência fibrinolítica.⁽⁷⁶⁾ Assim como o ROTEM delta, o ClotPro é um analisador semiautomático que requer pipetagem. Sua aplicação clínica tem sido baseada em estudos utilizando valores de referência bem estabelecidos para a TEM, valores que podem ter que ser adaptados ao ClotPro.

2.3 Coagulopatia associada a neoplasias hematológicas malignas

As NHMs podem comprometer o sistema de coagulação de várias formas, comprometendo a função ou reduzindo a contagem das plaquetas; alterando a biologia da célula endotelial, a síntese de fatores da coagulação, e a fibrinólise.⁽⁷⁷⁾ Além disso, alguns dos próprios quimioterápicos podem promover sangramento direto ou indiretamente. Os fatores que parecem contribuir para o sangramento são o grau e duração da trombocitopenia, comprometimento da medula óssea ou terapia mielotóxica, história prévia de sangramento, ou terapia concomitante com drogas que afetam a função plaquetária ou a coagulação.⁽⁷⁸⁾

2.3.1 Neoplasias hematológicas malignas e o risco de coagulação intravascular disseminada

Inúmeras condições clínicas incluindo infecções, doenças inflamatórias sistêmicas e doenças malignas, podem levar à ativação da coagulação. Frequentemente, essa ativação não levará a manifestações clínicas e nem mesmo será detectada por testes laboratoriais de rotina. Porém, alguns casos específicos podem levar a uma forte ativação da coagulação, com consequente diminuição na contagem de plaquetas e prolongamento nos tempos globais de coagulação. Em sua forma mais extrema, a ativação sistêmica e contínua da coagulação pode levar a uma grave complicação, a coagulação intravascular disseminada (CIVD).^(79,80) As apresentações clínicas e a severidade da CIVD serão definidas conforme as diferentes causas subjacentes da ativação sistêmica da coagulação. Enquanto na sepse, o desenvolvimento de CIVD aguda e grave está associado à SDMO, pacientes com câncer podem ter manifestações clínicas leves ou prolongadas de consumo, ou mesmo apenas por anormalidades laboratoriais. A CIVD pode ocorrer na síndrome de lise tumoral (TLS – *tumor lysis syndrome*) associada ao linfoma de Burkitt ou durante a quimioterapia para leucemia, e muitas vezes complica a leucemia promielocítica aguda. O quadro clínico de CIVD subaguda à crônica geralmente ocorre em pacientes com malignidades sólidas ou hematológicas mais avançadas. As manifestações clínicas podem ser predominantemente representadas por sangramento ou por tromboembolismo venoso e arterial.⁽⁸⁰⁾

2.3.2 Neoplasias hematológicas malignas e trombocitopenia

Pacientes com NHMs muitas vezes desenvolvem trombocitopenia grave como consequência da doença ou causada pelo tratamento, incluindo quimioterapia e transplante de células-tronco. Leucemia aguda, síndrome mieloproliferativa, e mielodisplasia muitas vezes se associam à disfunção plaquetária e trombocitopenia. Os megacariócitos podem estar diminuídos, serem pequenos ou apresentarem menor número de lóbulos nucleares, e as plaquetas podem ser hipogranulares. Manifestações clínicas de sangramento podem ocorrer incluindo epistaxe, sangramento gengival ou de feridas, grandes equimoses e hematomas em

decorrência de trauma mínimo, e sangramento de mucosas (hematúria, sangramento vaginal, melena).⁽⁸¹⁾

As plaquetas exercem função primordial na hemostasia e possuem propriedades não hemostáticas envolvidas na angiogênese, reparação tecidual, inflamação e metástase.⁽⁸²⁾ Além disso, as plaquetas protegem a integridade vascular em vasos inflamados. Em geral, o risco de sangramento depende da doença de base, e pacientes com câncer e contagem de plaquetas inferior a $6-10 \times 10^9/L$ tem um aumento acentuado do risco de sangramento, enquanto a contagem de plaquetas não se correlaciona com risco de sangramento em contagens de plaquetas mais altas.⁽⁸³⁾ Outros fatores podem afetar as propriedades das plaquetas e, portanto, o risco de sangramento, como por exemplo, drogas, hematócrito baixo, deficiências no sistema de coagulação ou transfusão de plaquetas disfuncionais. Para pacientes com leucemia e trombocitopenia imune, a ativação plaquetária reduzida, agregação plaquetária, ou trombopoese, refletida pela presença reduzida de plaquetas reticuladas, estão associadas ao fenótipo hemorrágico.⁽⁸³⁾

2.3.3 Transfusão de plaquetas

Transfusões de plaquetas são amplamente utilizadas na rotina clínica para prevenir e reduzir o risco de sangramento clínico (profilaxia), ou para tratar e controlar o sangramento agudo (terapia) em pacientes trombocitopênicos. A transfusão de plaquetas é especialmente importante em pacientes hematológicos com insuficiência medular secundária à quimioterapia ou transplante de células-tronco.⁽⁸⁴⁾ Estudos recentes apontam que a indicação mais comum para a transfusão de plaquetas para pacientes trombocitopênicos com malignidades hematológicas é a profilática.⁽⁸⁵⁾ Esses pacientes recebem até 67% de todas as transfusões de plaquetas realizadas no Reino Unido.⁽⁸⁶⁾ Enquanto o uso de transfusões de plaquetas para tratar sangramento associado com trombocitopenia grave parece ser uma conduta bem definida, o uso de transfusões de plaquetas para prevenir o sangramento é mais discutível. Inúmeras diretrizes nacionais têm sido publicadas em diferentes países, a fim de fornecer recomendações sobre quando transfundir componentes plaquetários para prevenir sangramento (profilático), ou para interromper o sangramento ativo

(terapêutico). Em muitos países, um limite de $10 \times 10^9/L$ tem sido aceito se o paciente tem uma causa reversível de falência da medula óssea.

As plaquetas podem ser obtidas de unidades inteiras de doadores de sangue (plaquetas de doadores aleatórios), ou por aférese de um doador individual (plaquetas de doador único).⁽⁸⁷⁾ Incrementos pós-transfusão, benefício hemostático e efeitos adversos são semelhantes com qualquer um dos produtos. As diretrizes da Associação Americana de Bancos de Sangue (AABB), e da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) recomendam transfusões de plaquetas profiláticas quando a trombocitopenia resulta de disfunção da medula óssea. A indicação para transfusão depende da contagem de plaquetas, diagnóstico do paciente, condição clínica e modalidade de tratamento.⁽⁸⁷⁾ Em pacientes com leucemia aguda recomenda-se transfusão de plaquetas para um nível de plaquetas inferior a $10 \times 10^9/L$ em pacientes recebendo quimioterapia. Na presença de sangramento, queda rápida na contagem de plaquetas ou fatores de risco para sangramento como febre alta, hiperleucocitose, associação com outras anormalidades da coagulação, limites mais elevados para transfusão podem ser indicados.⁽⁸⁷⁾ Transfusões profiláticas de plaquetas também podem ser necessárias em pacientes que serão submetidos a procedimentos invasivos com contagem de plaquetas abaixo de $50 \times 10^9/L$, enquanto que aspiração de medula óssea e biópsia podem ser realizadas com segurança em contagens acima de $20 \times 10^9/L$.⁽⁸⁸⁾

Apesar dos potenciais efeitos benéficos para pacientes com NHMs, a transfusão de plaquetas está associada a efeitos adversos que podem comprometer o desfecho clínico dos pacientes, e variam desde reações não hemolíticas mais simples a eventos mais graves como aloimunização, infecções transmitidas por transfusão, lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI – *transfusion-related acute lung injury*), sobrecarga circulatória associada à transfusão (TACO – *transfusion associated circulatory overload*) e imunomodulação relacionada à transfusão (TRIM – *transfusion-related immunomodulation*).⁽⁸⁹⁾

A incidência de reações adversas a qualquer componente do sangue é estimada em cerca de uma em 100 transfusões, e algumas reações podem ser fatais, embora muito raras, ocorrendo em cerca de uma em 200.000 a 420.000 unidades.⁽⁹⁰⁾ Incidência de reações adversas associadas às transfusões de plaquetas é aproximadamente 1 a 4%, o que é maior em comparação com aqueles com transfusões de hemácias ou plasma.⁽⁹¹⁾

Transfusões de plaquetas carregam maiores riscos de infecção, sepse e morte do que qualquer outro produto sanguíneo, principalmente devido à contaminação bacteriana. Muitos pacientes podem estar em risco particular, incluindo pacientes gravemente enfermos na UTI.⁽³⁾

A contaminação bacteriana e as reações transfusionais sépticas são as principais fontes de morbidade e mortalidade. Entre 1:1.000 e 1:2.500 unidades de plaquetas estão contaminadas por bactérias. A microflora bacteriana da pele é uma fonte primária de contaminação, e os contaminantes entéricos são raros, mas podem ser clinicamente devastadores, enquanto as condições de armazenamento de plaquetas podem suportar o crescimento bacteriano. Além disso, a transfusão de plaquetas tem sido implicada na mediação de TRIM, e de forma independente dos leucócitos.⁽⁹²⁾

Assim, reduzir a necessidade ou até mesmo evitar transfusões profiláticas de concentrados de plaquetas parece ser mais seguro para os pacientes, considerando-se ainda o aumento dos custos com a transfusão e a menor disponibilidade de concentrados de plaquetas nos serviços de hemoterapia.^(6,7,93)

2.3.4 Neoplasias hematológicas malignas e sepse

Pacientes com NHMs apresentam um risco elevado para desenvolver infecção, sepse e choque séptico, muitas vezes associados à SDMO e morte.⁽¹⁰⁾ Choque séptico em pacientes com NHMs ainda está associado a altas taxas de mortalidade e baixa sobrevida em 90 dias.⁽⁹⁴⁾

As infecções são comuns em pacientes com NHMs, sendo a sepse uma das razões mais frequentes para internação na UTI. Pacientes com leucemia aguda representam um grupo de risco particularmente alto, pois a quimioterapia de indução ou o regime de pré-condicionamento necessário antes do transplante frequentemente levam à neutropenia profunda e prolongada. A gravidade e a duração da neutropenia tornam esses pacientes particularmente suscetíveis a bacteremia e outras complicações infecciosas.⁽⁹⁵⁾

Um em cada cinco pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA) pode apresentar uma contagem de glóbulos brancos muito elevada, conhecida como hiperleucocitose, que pode levar a várias complicações com risco de vida, como leucostase, TLS e CIVD.⁽⁹⁵⁾

2.3.5 Seps e hipercoagulabilidade

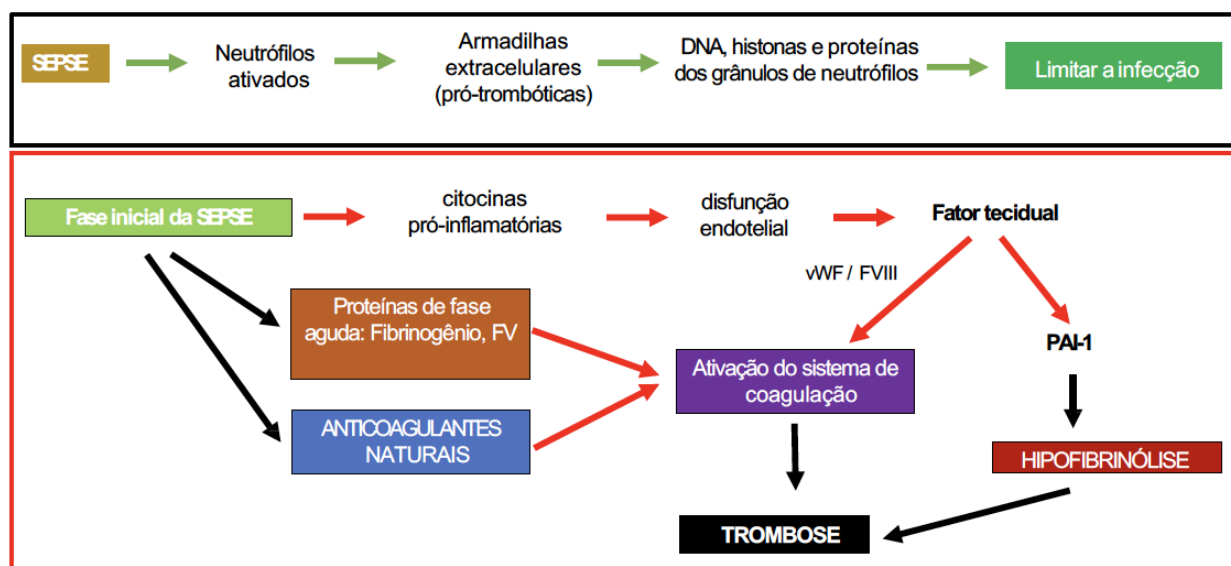
A seps é definida como uma disfunção orgânica com risco de vida causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção. Trata-se de uma síndrome clínica letal com taxa de mortalidade crescente em todo o mundo.⁽⁹⁶⁾ Seps continua sendo a principal causa de morte em todo o mundo e tem uma incidência entre 75-300 por 100.000.⁽⁹⁷⁾ Nos Estados Unidos, com os cuidados com a seps, quase 24 bilhões de dólares são gastos anualmente, e com uma tendência crescente.⁽⁹⁸⁾ A seps está associada a uma taxa de mortalidade de 25%, mas na presença de falência de órgãos, essa taxa de mortalidade dobra.⁽⁹⁷⁾

A resposta inflamatória à infecção serve como um mecanismo protetor contra a invasão microbiana, no entanto, se exacerbada devido à gravidade da doença, pode levar a SDMO. Pacientes sépticos apresentam marcadores biológicos inflamatórios que geralmente precedem a falência de órgãos.⁽⁹⁹⁾

Os distúrbios da coagulação ocorrem quase que invariavelmente em pacientes sépticos e provavelmente desempenham um papel fundamental na SDMO.⁽¹⁰⁰⁾ Coagulopatia aguda da seps (CAS – *coagulopathy of acute seps*) varia desde doença tromboembólica manifesta até deposição de fibrina microvascular.⁽¹⁰¹⁾ Nos casos graves, com a progressão da doença, pode haver consumo de fatores da coagulação e plaquetas, culminando com CIVD fulminante, e manifestação clínica mista de trombose e hemorragia difusa.^(102,103) As principais vias que levam à coagulopatia induzida pela seps e CIVD incluem lesão endotelial, ativação do sistema pró-coagulante, plaquetas e de células inflamatórias (neutrófilos, linfócitos).⁽¹⁰⁴⁾ Classicamente, o FT, expresso pelos macrófagos e monócitos, desempenha um papel central como desencadeador da ativação da coagulação.^(105,106)

Na seps, os neutrófilos são ativados, liberando redes extracelulares (NETS – *neutrophil extracellular traps*) altamente pró-trombóticas compostas por DNA, histonas e proteínas dos grânulos de neutrófilos para limitar a infecção. Após dano celular e ativação de células hematopoiéticas, DNA livre de células e proteínas nucleares como histonas são liberados na circulação, e possuem forte atividade pró-coagulante (Figura 7).⁽¹⁰⁷⁾ Nos estágios iniciais da seps, a liberação de citocinas pró-inflamatórias mediadoras de disfunção endotelial se associam à ativação do sistema de coagulação. Proteínas de fase aguda, como fibrinogênio, fator V (FV), aumentam rapidamente na

sepsis aguda, aumentando a resposta de hipercoagulabilidade (Figura 7).⁽¹⁴⁾ Simultaneamente, os potentes anticoagulantes naturais, PC e AT, são regulados negativamente. A PC e AT podem ser vistos como proteínas de fase aguda negativas nesse mecanismo inicial protetor.⁽¹⁰⁸⁾ A contribuição antitrombótica do endotélio vascular também é importante na sepsis, mas sob condições fisiológicas para prevenir a formação de coágulos, manter a integridade vascular e regular o tônus vascular. O modelo atual de sepsis é visto como pró-inflamatório e anti-inflamatório ou síndrome de resposta anti-inflamatória mista (MARS – *mixed antagonist response syndrome*).⁽¹⁰⁹⁾



FV: fator V; vWF/FVIII: complexo fator de von Willebrand com fator VIII; PAI-1: inibidor do ativador do plasminogênio do tipo 1.

Figura 7. Sepsis e hipercoagulabilidade

As células endoteliais vasculares liberam óxido nítrico e prostaciclina, com a finalidade de produzir os efeitos antitrombóticos fisiológicos. Em condições sépticas promove efeitos pró-trombóticos, expressando o FT e liberando o vWF.⁽¹⁰⁴⁾ A disfunção endotelial e o desarranjo da anticoagulação são as características da coagulopatia induzida por sepsis.

A superfície endotelial vascular é revestida por proteoglicanos de ligação à membrana e cadeias laterais de glicosaminoglicanos que fornecem efeitos antitrombóticos críticos por ligação à AT.⁽¹¹⁰⁾ As células endoteliais também equilibram a fibrinólise produzindo t-PA e PAI-1, e esse equilíbrio muda para inibição da fibrinólise durante a sepsis.⁽¹¹¹⁾ O desarranjo do sistema de coagulação e fibrinolítico é outra característica da coagulopatia induzida pela sepsis.⁽¹¹²⁾

O desfecho de pacientes com sepse depende de uma elevada suspeita clínica e do diagnóstico precoce da sepse e choque séptico, indicando o início precoce de antibióticos adequados, da identificação e remoção ou controle do foco infeccioso, assim como do monitoramento e otimização dos parâmetros de perfusão tecidual, evitando a progressão da SDMO. Portanto, é fundamental o monitoramento inicial e sequencial das funções orgânicas, e para isto, alguns sistemas de pontuação têm sido propostos para acompanhamento evolutivo das funções orgânicas, sendo um dos principais e mais aceitos da literatura o sistema de Avaliação Sequencial de Falência de Órgãos (SOFA – *Sequential Organ Failure Assessment*). A disfunção orgânica pode então ser identificada como uma alteração aguda no escore SOFA total ≥ 2 pontos consequente à infecção.⁽¹¹³⁾ O escore SOFA ≥ 2 reflete um risco geral de mortalidade de aproximadamente 10% em uma população hospitalar com suspeita de infecção.⁽¹¹⁴⁾ Mesmo os pacientes que apresentam disfunção modesta podem piorar ainda mais, enfatizando a gravidade dessa condição e a necessidade de intervenção imediata e apropriada. Pacientes com suspeita de infecção que provavelmente terão uma permanência prolongada na UTI ou morrerão no hospital podem ser prontamente identificados à beira do leito com qSOFA, ou seja, alteração do estado mental, pressão arterial sistólica ≥ 100 mmHg ou frequência respiratória ≥ 22 /min.^(96,115,116) Choque séptico consiste em um estado clínico mais avançado da sepse, quando as alterações circulatórias são mais graves, assim como as disfunções metabólicas e celulares, levando a um aumento considerável na mortalidade. Na doença grave, o sistema de coagulação torna-se difusamente ativado, com consumo de múltiplos fatores de coagulação e das plaquetas resultando em CIVD.⁽¹⁰⁴⁾

2.3.6 Sistemas de pontuação para coagulação intravascular disseminada

O diagnóstico de CIVD é um desafio para o clínico e envolve a associação de características clínicas e laboratoriais. Assim, o diagnóstico é feito em pacientes com uma doença subjacente conhecida por estar associada a CIVD em conjunto com anormalidades laboratoriais (contagem de plaquetas, TP/TTPA, fibrinogênio sérico e marcador de degradação de fibrina). Diferentes sociedades científicas ou grupos de estudo têm desenvolvido sistemas de pontuações para permitir o diagnóstico precoce de CIVD. Um dos sistemas mais aceito universalmente para CIVD

é o da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH – *International Society on Thrombosis and Haemostasis*), que se baseia na contagem de plaquetas, razão normalizada internacional (INR), fibrinogênio e D-dímero.⁽¹¹⁷⁾ Uma pontuação superior a 5 é compatível com CIVD manifesta, enquanto uma pontuação inferior a 5 pode ser indicativa de CIVD não manifesta. A precisão diagnóstica deste sistema foi validada por vários estudos e correlacionou-se bem com a mortalidade de pacientes com sepse.⁽¹¹⁸⁾

Outro sistema de pontuação bem conhecido no Japão inclui os critérios de diagnóstico para CIVD do Ministério da Saúde e Bem-Estar Japonês (JMHW – *Japanese Ministry of Health and Welfare*). No entanto, este sistema apresenta uma baixa sensibilidade no caso de infecções, uma vez que não usam marcadores moleculares que reflitam a ativação da coagulação e resultam em diagnóstico incorreto de insuficiência hepática.⁽¹¹⁹⁾

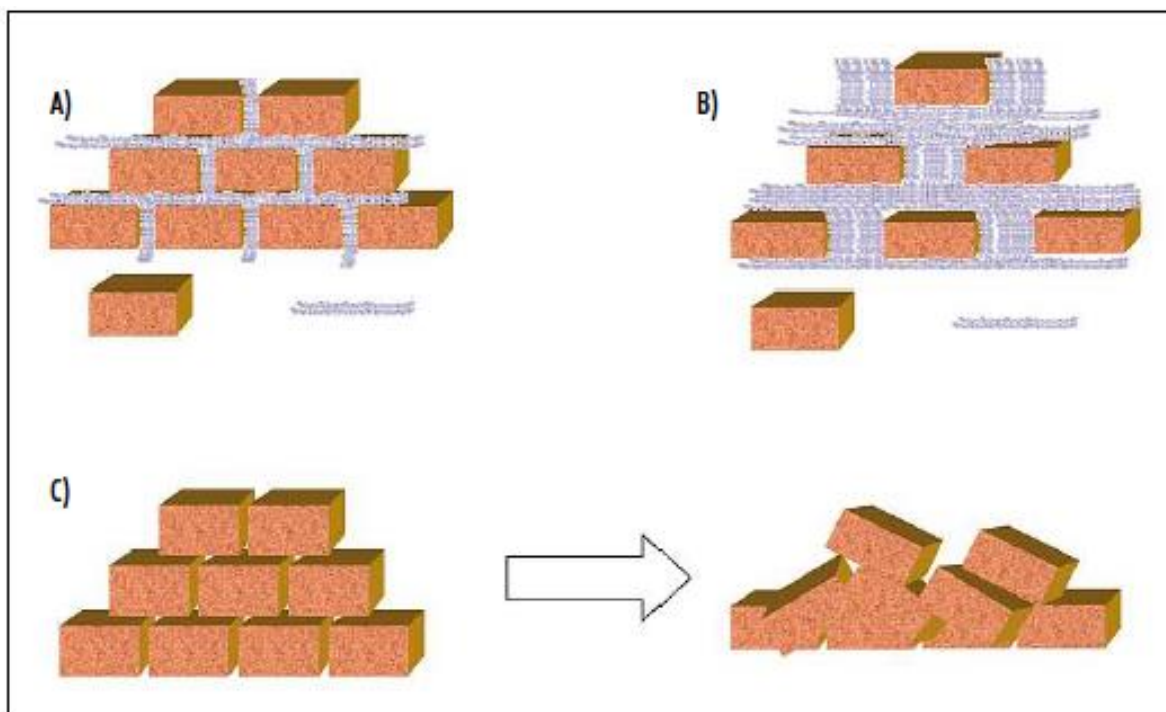
Recentemente, o grupo de estudo para CIVD da Associação Japonesa de Medicina Aguda (JAAM – *Japanese Association for Acute Medicine*) apresentou um outro critério diagnóstico. Pacientes que preenchem os critérios para CIVD, apresentam maior risco para SDMO e morte, sendo útil em pacientes sépticos com CIVD compensada.⁽¹²⁰⁾

2.3.7 Sepse, hipercoagulabilidade e tromboelastometria

Fibrinogênio e plaquetas são considerados os principais determinantes da força do coágulo ou coagulabilidade do sangue em um indivíduo saudável, e a deficiência de um pode ser compensada pelo outro, conceito que tem sido muito utilizado nos estudos de coagulopatia trauma induzida, coagulopatia dilucional e trombocitopenia, onde a suplementação de concentrado de fibrinogênio tem mostrado ser capaz de compensar a hipocoagulabilidade determinada pela trombocitopenia.^(19,121) Estudo em pacientes com NHMs mostrou que a administração de concentrado de fibrinogênio é igual à transfusão de plaquetas em relação a melhoria da força do coágulo em pacientes com trombocitopenia clinicamente relevante que requerem transfusão de plaquetas.⁽²²⁾

Para se compreender melhor a relação entre fibrinogênio e plaquetas, Lang et al. fizeram uma analogia com a parede de um muro. As plaquetas são como os tijolos e o fibrinogênio como a argamassa. Quantidades proporcionais em equilíbrio

permitem construir uma parede estável. Se o número de tijolos disponíveis é reduzido, podemos equilibrar isso com um aumento na quantidade de argamassa. Por outro lado, se houver somente tijolos, sem argamassa, o muro será facilmente colapsado sob o mínimo estresse (Figura 8).⁽¹⁷⁾



Modelo de parede para ilustrar os efeitos das plaquetas (tijolos) e do fibrinogênio (argamassa) na firmeza do coágulo. A) concentrações normais de plaquetas e fibrinogênio; B) menor concentração de plaquetas, maior concentração de fibrinogênio; C) maior contagem de plaquetas, menor concentração de fibrinogênio.

Fonte: Lang T, von Depka M. [Possibilities and limitations of thrombelastometry/-graphy]. Hamostaseologie. 2006;26(3 Suppl 1):S20-9. German.⁽¹⁷⁾

Figura 8. Modelo da parede

A adequada força do coágulo é fundamental para prevenir o sangramento espontâneo e reduzir as complicações relacionadas a cirurgias e procedimentos invasivos, tanto que parâmetros da TEM que acessam a firmeza do coágulo têm sido considerados como importantes indicadores de necessidade transfusional e hemorragia maciça.^(122,123) A TEG (TEG®, Hemoscope, Niles, IL) ou a ROTEM® (Werfen Medical Ltda, Brasil) são testes laboratoriais remotos úteis para avaliar a força do coágulo e orientar a administração de drogas hemostáticas ou concentrados de fatores da coagulação, reduzindo a necessidade de transfusão de hemocomponentes.⁽¹²⁴⁾ O método da TEG foi criado em 1948 na Alemanha, por Helmut Harter, e permitia a identificação de estados de hipocoagulabilidade em pacientes

vítimas da Segunda Guerra Mundial apoiando a tomada de decisão em termos de transfusão sanguínea. Esta tecnologia e *software*, passaram ao longo dos últimos anos por inúmeros processos de significativo aprimoramento e evolução, ganhando um importante espaço e reconhecimento de sua importância como ferramenta capaz de guiar a transfusão de sangue em diferentes cenários clínicos.⁽²⁶⁾ Finalmente em 2022, a TEM atingiu seu maior nível de evidência na literatura, no contexto de cirurgias não cardíacas, como sendo fortemente indicada como teste remoto para identificar coagulopatia precoce orientando a terapia hemostática e transfusão de acordo com a necessidade individual de cada paciente.^(125,126) Atualmente existem inúmeros estudos na literatura acessando o papel da TEM no cenário de hemorragia na cirurgia cardíaca, no transplante hepático, trauma e hemorragia periparto, inclusive com revisões sistemáticas e metanálises mostrando que a TEM está associada não somente a redução de transfusão de sangue e componentes hemoderivados, mas com impacto positivo em termos de redução da mortalidade.^(23,26) A TEM tem sido da mesma forma estudada em pacientes com sepse, sendo capaz de identificar estados de hipocoagulabilidade em associação a pior desfecho clínico e mortalidade.⁽²⁹⁾ Na sepse, a TEM permite a identificação de diferentes perfis de coagulabilidade, incluindo hiper ou hipocoagulabilidade, e mais recentemente hipofibrinólise, servindo como importante ferramenta de acompanhamento sequencial.^(29,127-129) Na pandemia recente por COVID-19, a TEM permitiu identificar estados de hipercoagulabilidade associados a maior risco de complicações trombóticas, indicando a necessidade de terapia anticoagulante.⁽¹³⁰⁾ A TEM identificou ainda, um perfil específico de pacientes com COVID-19, com maior gravidade, associada a linfopenia e plaquetopenia persistentes, hipoxemia severa refratária, maior incidência de trombose, insuficiência renal e pior prognóstico. Isto não por hipercoagulabilidade, mas associado a um estado de hipofibrinólise cuja abordagem terapêutica passa a estar associada a possibilidade de drogas fibrinolíticas, e não anticoagulantes.⁽¹³¹⁻¹³⁵⁾ Este conceito também tem sido explorado na coagulopatia trauma induzida, onde a TEM permite identificar estados complexos de coagulopatia pós-injúria, incluindo hipofibrinólise, associada a maior mortalidade.⁽¹³⁶⁾

Em pacientes com NHMs, a TEM tem sido da mesma forma estudada, como ferramenta capaz de identificar estados de hipocoagulabilidade e com o potencial de melhorar os atuais métodos de prognóstico hemorrágico.⁽¹³⁷⁾

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Neste estudo prospectivo, transversal, analítico e unicêntrico, avaliamos pacientes adultos consecutivos com diagnóstico de NHMs internados com trombocitopenia grave em um hospital terciário entre 17 de dezembro de 2019 e 29 de março de 2021. Avaliamos a coagulação por meio de testes convencionais e específicos, incluindo TEM e teste de geração de trombina (TGT), conforme descrito abaixo e comparamos os resultados entre o grupo de pacientes que apresentaram sepse (Grupo Sepses, GS) e o grupo de pacientes sem infecção (Grupo Controle, GC).

3.2 População e ambiente

Este estudo foi realizado na unidade de terapia intensiva (UTI) e na enfermaria do departamento de hematologia do Hospital Israelita Albert Einstein, centro de referência em oncologia, hematologia e transplantes em São Paulo, Brasil.

3.3 Critérios de inclusão

Pacientes que apresentavam as seguintes características foram selecionados para serem incluídos no estudo:

1) Grupo Sepses (GS)

- Pacientes maiores que 18 anos com NHMs, incluindo pacientes em pós-transplante de medula óssea;
- Presença de trombocitopenia definida por contagem de plaquetas abaixo de $50 \times 10^9/L$;
- Diagnóstico confirmado nas primeiras 24h de sepse de acordo com a 3ª definição de sepse (disfunção orgânica com risco de vida causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção);
- Pacientes admitidos na UTI.

2) Grupo Controle (GC)

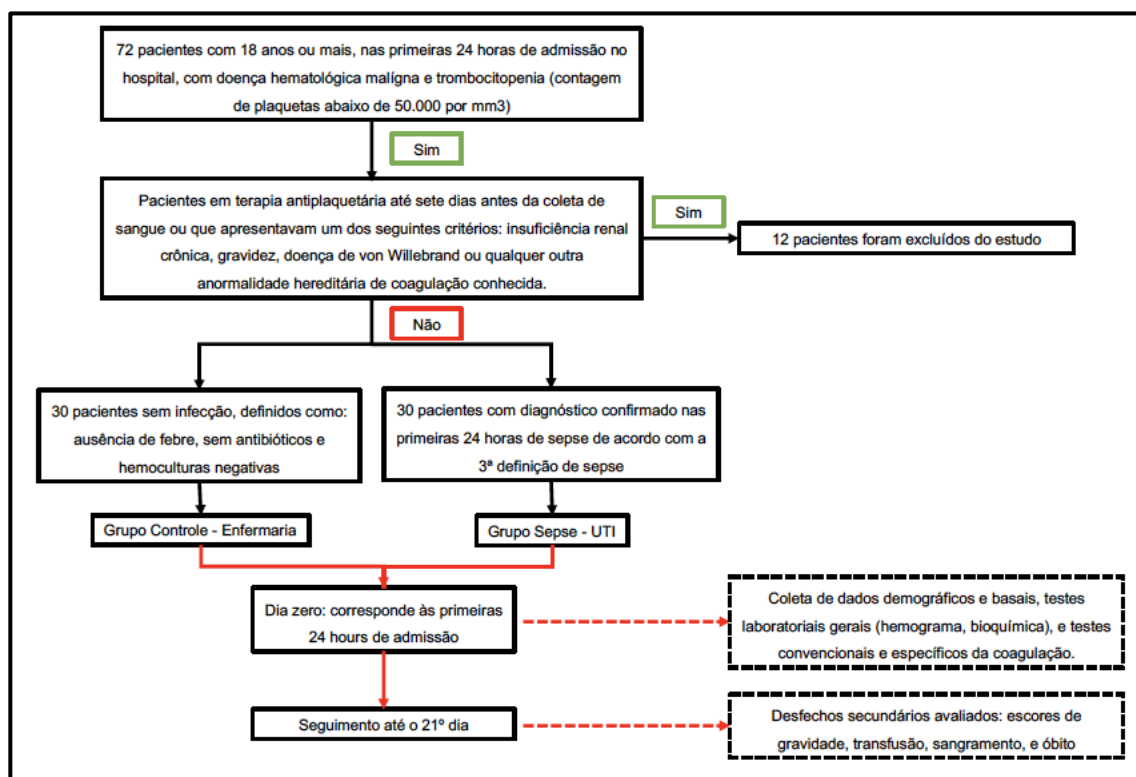
- Pacientes com NHMs, incluindo pacientes em pós-transplante de medula óssea;
- Presença de trombocitopenia definida por contagem de plaquetas abaixo de $50 \times 10^9/L$;
- Pacientes não-infectados; ausência de febre, sem uso de antibióticos e culturas negativas;
- Pacientes admitidos na unidade de internação do serviço de hematologia.

3.4 Critérios de exclusão

Pacientes que apresentaram ao menos uma das seguintes características foram excluídos do estudo: idade inferior a 18 anos, terapia antiplaquetária até 7 dias antes da coleta de amostra de sangue, insuficiência renal crônica, gravidez, doença de von Willebrand (vWD – *von Willebrand disease*) ou outros distúrbios hereditários da coagulação.

3.5 Participantes

Após avaliação cuidadosa de todos os critérios de inclusão e de exclusão, dos 72 pacientes inicialmente selecionados, 12 foram excluídos, e 60 pacientes restantes foram convidados a participar do estudo, após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Figura 9).



FRC: ficha de relato de caso.

Figura 9. Diagrama esquemático do estudo

3.6 Cálculo do tamanho da amostra

Com base em nossa hipótese primária de que a sepse desencadeia um aumento na concentração de fibrinogênio devido à ativação da resposta inflamatória sistêmica, levando em última análise à hipercoagulabilidade, calculamos o tamanho da amostra necessário para detectar um aumento de pelo menos 10mm no EXTEM MCF (via extrínseca da coagulação).⁽¹³⁸⁾ Este limiar foi baseado em estudos anteriores que determinaram os principais valores de corte para risco de sangramento.⁽⁶³⁾ Considerando um valor basal deste parâmetro em pacientes com NHMs e trombocitopenia de 35 ± 11 mm (média $\pm$ desvio padrão [DP]), e utilizando um poder de 90% e um intervalo de confiança (IC) de 95%, o tamanho da amostra necessário para realizar o estudo foi de 26 pacientes em cada grupo. No entanto, optamos por um tamanho total de amostra de 60 pacientes (30 pacientes em cada grupo) considerando possíveis desistências.

3.7 Coleta de dados

Os dados foram coletados nas primeiras 24hs de inclusão dos pacientes no estudo, o que correspondeu às primeiras 24hs de internação na unidade de internação da hematologia, e na UTI do Hospital Israelita Albert Einstein. Os testes laboratoriais anotados fizeram parte do atendimento clínico de rotina dos pacientes, sendo necessário apenas coleta adicional de amostras de sangue para realização da TEM, TGT, níveis plasmáticos de fatores e inibidores da coagulação e marcadores do sistema fibrinolítico. Os dados foram coletados em uma ficha de relato de caso (FRC) específica. As seguintes informações foram coletadas para cada paciente:

- **Dados demográficos e basais:** data de assinatura do TCLE, data de nascimento, sexo e raça; altura e peso (em cm e kg); estado funcional (independente, parcialmente dependente ou totalmente dependente); história de tabagismo; história de álcool; comorbidades: hipertensão, DPOC (doença pulmonar obstrutiva crônica), *diabetes mellitus*, doenças malignas; droga-história;

- **Testes laboratoriais:** os testes realizados foram: 1. TCCs: TP/RNI, TTPa, contagem de plaquetas e concentração plasmática de fibrinogênio (método de Clauss); 2. hemograma completo; 3. exames gerais: creatinina, ureia, albumina, bilirrubina, lactato desidrogenase, transaminases, pH, cálcio ionizado, proteína C reativa (PCR); 4. níveis plasmáticos de fatores e inibidores da coagulação, marcadores fibrinolíticos, concentração plasmática de fatores II, V, VII, VIII, IX, X, XIII, vWF, AT, PC, D-dímero, PDF, plasminogênio e alfa 2-antiplasmina; 5. TEM; 6. TGT. Todas as amostras de sangue para realização de exames laboratoriais de rotina e testes específicos de coagulação foram coletadas nas primeiras 24 horas após a inclusão no estudo.

Para análise da TEM foram realizados os seguintes testes: EXTEM, INTEM, FIBTEM e PLTEM, que representa a contribuição das plaquetas para a firmeza do coágulo. O teste PLTEM foi calculado subtraindo-se as amplitudes A5 (em 5 minutos), A10 (em 10 minutos) e a MCF obtidas no FIBTEM daquelas obtidas no EXTEM. As amostras de sangue para TEM foram coletadas por punção venosa em tubo de citrato (3,2%; Sarstedt, Wedel, Alemanha) e os testes foram realizados por técnicos de laboratório em um período máximo de duas horas. Não houve mudança na metodologia para realização dos testes e seus controles (Rotrol N e Rotrol P) durante o período do estudo.

Para a análise do TGT a partir de plasma pobre em plaquetas, foram registrados os seguintes parâmetros: fase Lag (corresponde ao CT), medido desde a adição do reagente até o início da geração de trombina; *slope*: taxa de liberação de trombina por minuto; pico máximo [FIIa] formado; horário de pico; área sob a curva (AUC – *area under the curve*) do trombograma ou potencial de trombina endógeno (ETP – *endogenous thrombin potential*). A AUC corresponde ao ETP e foi avaliada a fase de inativação. O processo de centrifugação das amostras de sangue total envolveu 2 etapas de centrifugação: a primeira na velocidade de centrifugação 2000g, por 10 minutos a 21°C e a segunda na velocidade de centrifugação 12851g por 10 minutos a 21°C, as alíquotas de plasma pobre em plaquetas obtidas foram armazenadas a -80°C.

- **Desfecho clínico primário:** máxima firmeza do coágulo (MCF).

- **Desfechos clínicos secundários:** a pontuação que avalia a gravidade do paciente através das disfunções orgânicas, o sistema de SOFA; e os sistemas de pontuação para predizer gravidade e risco de CIVD, incluindo o sistema da ISTH, do Ministério da Saúde e Bem-Estar do Japão (JMWH – *Japanese Ministry of Health and Welfare*) e da JAAM. Transusão, sangramento e mortalidade foram da mesma forma avaliados. Evento hemorrágico foi definido como a presença de manifestação hemorrágica, com queda de hemoglobina em 2g/L e/ou transfusão de duas ou mais unidades de glóbulos vermelhos nos primeiros 21 dias após a inclusão dos pacientes no estudo.

No dia zero do estudo foram registrados para ambos os grupos: dados demográficos, diagnóstico clínico incluindo estado de infecção quando aplicável; diagnóstico hematológico, hemograma completo, TCCs; parâmetros da TEM, níveis plasmáticos de fatores de coagulação, inibidores e marcadores fibrinolíticos, e TGT. Desfechos secundários foram avaliados incluindo presença de sangramento, transfusões, pontuações clínicas e mortalidade até o 21º dia de internação.

3.8 Análise de dados

Média, DP, mínimo e máximo, mediana e quartis foram calculados para variáveis quantitativas, e frequências absolutas e relativas para variáveis qualitativas, conforme apropriado. As comparações das características dos pacientes e das medidas dos exames laboratoriais, bem como as pontuações entre os grupos, foram

investigadas usando os testes qui-quadrado ou exato de Fisher e testes *t* de Student ou testes de Mann-Whitney, dependendo do tipo de dados e característica de distribuição. A normalidade dos dados foi verificada por meio de testes de Shapiro-Wilk, *boxplot*, histogramas e gráficos de comparações de quantis. Dados com distribuição normal foram relatados como média e DP e dados não distribuídos normais como mediana e intervalo interquartis. A relação entre fibrinogênio e MCF foi verificada por meio de modelos lineares generalizados (MLG) com distribuição gama e função de ligação de identidade, considerando MCF em EXTEM como desfecho e fibrinogênio e contagem de plaquetas como variáveis de resposta. As análises foram realizadas por meio dos pacotes estatísticos *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) v26.0 e R adotando nível de significância de 5%.

3.9 Orçamento

Para a realização dos testes laboratoriais adicionais específicos da coagulação, fora da rotina médica diária do hospital, o estudo obteve apoio de dois patrocinadores. A Werfen Medical LTDA apoiou por meio da doação e fornecimento dos testes de reagentes necessários para a realização da TEM, incluindo os testes EXTEM, INTEM e FIBTEM. Foram doados diretamente ao laboratório do Hospital Israelita Albert Einstein 5 caixas de reagentes, o suficiente para realizar exames de 60 pacientes. E a empresa CSL Behring LTDA, que participou do financiamento do estudo por meio da doação do valor de R\$ 50.280,00 ao departamento de pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein. Este valor foi destinado à contratação do serviço de apoio à pesquisa do hospital, que auxiliou na coordenação e condução do projeto de pesquisa, e ainda para a realização da dosagem sérica de fatores e inibidores da coagulação, marcadores do sistema fibrinolítico, TGT e exames laboratoriais adicionais não incluídos na rotina médica do hospital como TGO, TGP, albumina, DHL e PCR.

3.10 Considerações éticas

O estudo foi conduzido de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki (versão 2008) e de acordo com a Lei de Envolvimento Médico em Assuntos

Humanos. Os relatórios de gerenciamento, monitoramento e estudo de dados foram feitos de acordo com as Diretrizes ICH-GCP.

A aprovação ética foi obtida do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE). Número do projeto no SGPP: 2.868.311, e número do protocolo CAAE: 81865517.4.0000.0071. O consentimento informado foi obtido antes dos participantes serem incluídos no estudo. Os dados foram tratados de forma confidencial, sendo respeitada a Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais (LGPD).

4 RESULTADOS

4.1 Características dos pacientes por grupo

A tabela 1 mostra as características dos pacientes por grupos. Não encontramos diferenças significativas entre os grupos para as características demográficas ($p>0,05$), exceto para o uso de tabaco. O GC teve uma proporção significativamente maior de fumantes (43,3 *versus* 16,7%, $p=0,024$). A amostra foi composta por mais homens do que mulheres (51,7% no GC e 64,5% no GS). A média de idade foi de 58 anos, com DP de 18 anos no GC e 51 anos e DP de 16 anos no GS. Quanto aos diagnósticos hematológicos, as doenças mais comuns nos pacientes estudados foram leucemia (58,6% no GC e 45,2% no GS) e linfoma (17,2% no GC e 29% no GS). Também foram relatados 3 diagnósticos adicionais incluindo adenoma pleomórfico de parótida, púrpura trombocitopênica idiopática e sarcoma granulocítico.

Tabela 1. Caracterização dos pacientes por grupo

Características dos pacientes	Controle n (%)	Sepse n (%)	Valor-p
Gênero (Masculino)	15 (51,7)	20 (64,5)	0,315 ^a
Idade (anos)	58 ± 18	51 ± 16	0,171 ^c
Tabagismo (sim)	13 (43,3)	5 (16,7)	0,024 ^a
Alcoolismo (sim)	1 (3,3)	2 (6,7)	>0,999 ^b
Hipertensão (sim)	12 (40)	8 (26,7)	0,273 ^a
DPOC (sim)	30 (100,0)	30 (100,0)	-
<i>Diabetes mellitus</i> (sim)	3 (10,0)	2 (6,7)	>0,999 ^b
Doenças neoplásicas			0,678 ^b
Leucemia	17 (58,6)	14 (45,2)	
Linfoma	5 (17,2)	9 (29,0)	
Mieloma	4 (13,8)	3 (9,7)	
Mielodisplasia	1 (3,4)	1 (3,2)	
Mielofibrose	1 (3,4)	2 (6,5)	
Outro(s)	1 (3,4)	2 (6,5)	
Drogas ilícitas (sim)	3 (10,3)	1 (3,2)	0,612 ^b

^aTeste Qui-quadrado. ^bExato de Fisher. ^cTeste *t* de Student. DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica. n=30.

4.2 Comparação de exames laboratoriais entre grupos

Encontramos diferenças significativas entre os grupos para as seguintes comparações: fibrinogênio, TP, RNI, D-dímero, PCR e leucócitos foram significativamente maiores no GS em comparação ao GC (Tabela 2).

Tabela 2. Comparação de exames laboratoriais entre grupos

Testes laboratoriais	Controle	Sepse	Valor-p
Fibrinogênio (mg/dL)	321,5 ± 76,03	543,23 ± 186,87	<0,001 ^c
Contagem de plaquetas (× 10 ⁹ /L)	28,90 ± 9,97	24,83 ± 11,72	0,153 ^c
TP (s)	92,0 (81-100)	77,0 (561,0 - 92,0)	0,022 ^d
RNI	1,06 (1,00 - 1,15)	1,17 (1,05 - 1,41)	0,006 ^d
TTPa (s)	29,65 (25,6 - 31,8)	27,4 (26,0 - 29,5)	0,433 ^d
TTPa (razão)	1,05 (0,9 - 1,11)	0,99 (0,92 - 1,04)	0,667 ^d
PCR (mg/L)	9,7 (3,4 - 50,7)	130,7 (63,1 - 214,2)	<0,001 ^d
D-dímero (ng/mL)	847,5 (402,0 - 1291,0)	1514,5 (834,0 - 2222)	0,005 ^d
Leucócitos (mm ³)	205,0 (50,0 - 580,0)	1590,0 (270,0 - 3220)	0,002 ^d
Hemoglobina (g/dL)	8,9 (8,4-9,8)	8,7 (8,0 - 9,5)	0,367 ^d
Hematócrito (%)	25,7 (24,8-28,4)	24,3 (22,2 - 27,3)	0,092 ^d

^cTeste *t* de Student. ^dTeste de Mann-Whitney. TP: tempo de protrombina; RNI: razão normalizada internacional; TTPa: tempo de tromboplastina parcial ativado; PCR: proteína C reativa. n=30.

Em relação à TEM, os parâmetros que avaliam a força do coágulo, como A5, A10 e MCF no FIBTEM, foram significativamente maiores em pacientes com sepse. Para EXTEM, o parâmetro CFT foi significativamente menor, enquanto A5 e A10 foram significativamente maiores no GS. Para marcadores de fibrinólise no EXTEM, LI45 e LI60 foram maiores no GS, mas sem significância estatística. Para INTEM, o parâmetro CFT foi significativamente menor, enquanto o parâmetro A5 foi significativamente maior no GS. Considerando PLTEM, A5, A10 e MCF foram menores no GS, e essas diferenças foram significativas. Os resultados são apresentados na tabela 3.

Tabela 3. Comparação dos parâmetros da tromboelastometria entre os grupos

Variáveis	Controle (n=30)	Sepse (n=30)	Valor-p
FIBTEM A5 (mm)	16,0 ± 4,14	23,6 ± 7,0	<0,001
FIBTEM A10 (mm)	17,6 ± 4,26	25,87 ± 7,5	<0,001
FIBTEM MCF (mm)	19,27 ± 4,89	29,0 ± 8,82	<0,001
FIBTEM LI30 (%)	100,0 ± 0	100,0 ± 0	>0,999
FIBTEM LI45 (%)	100,0 ± 0	100,0 ± 0	>0,999
FIBTEM LI60 (%)	100,0 ± 0	100,0 ± 0	>0,999
EXTEM CT (mm)	70,33 ± 13,06	70,6 ± 14,67	0,086 ^d
EXTEM CFT (mm)	225,83 ± 163,57	127,97 ± 77,41	<0,001 ^d
EXTEM A5 (mm)	25,767 ± 5,648	30,767 ± 6,932	0,007
EXTEM A10 (mm)	34,63 ± 6,78	38,87 ± 7,45	0,035
EXTEM MCF (mm)	44,33 ± 6,619	47,7 ± 7,424	0,096
EXTEM LI30 (%)	100,0 ± 0	100,0 ± 0	>0,999
EXTEM LI45 (%)	99,11 ± 1,595	100,0 ± 0	0,163
EXTEM LI60 (%)	97,44 ± 3,014	98,75 ± 1,5	0,458
INTEM CT (mm)	180,4 ± 18,07	197,6 ± 43,12	0,069 ^d
INTEM CFT (mm)	202,0 ± 156,87	137,77 ± 90,36	0,002 ^d
INTEM A5 (mm)	26,7 ± 5,694	29,8 ± 6,327	0,039
INTEM A10 (mm)	35,0 ± 6,818	37,1 ± 6,905	0,248
INTEM MCF (mm)	43,67 ± 6,477	44,41 ± 7,048	0,574
INTEM LI30 (%)	96,95 ± 13,066	100,0 ± 0	0,507
INTEM LI45 (%)	98,79 ± 2,149	98,75 ± 1,5	0,668
INTEM LI60 (%)	97,91 ± 2,844	100,0 ± 0	0,144
PLTEM A5 (mm)	9,793 ± 4,13	7,10 ± 4,16	0,011
PLTEM A10 (mm)	17,03 ± 5,65	13,0 ± 5,57	0,005
PLTEM MCF (mm)	25,066 ± 5,80	18,63 ± 6,403	<0,001

^dTeste de Mann-Whitney. A5: amplitude em 5 minutos; A10: amplitude em 10 minutos; CT: tempo de coágulo; CFT: tempo de formação de coágulo; MCF: máxima firmeza do coágulo; FIBTEM: via extrínseca da coagulação com inibição plaquetária pela citocalasina D; EXTEM: via extrínseca da coagulação; INTEM: via intrínseca da coagulação; LI: índice de lise; PLTEM: contribuição das plaquetas para a firmeza do coágulo.

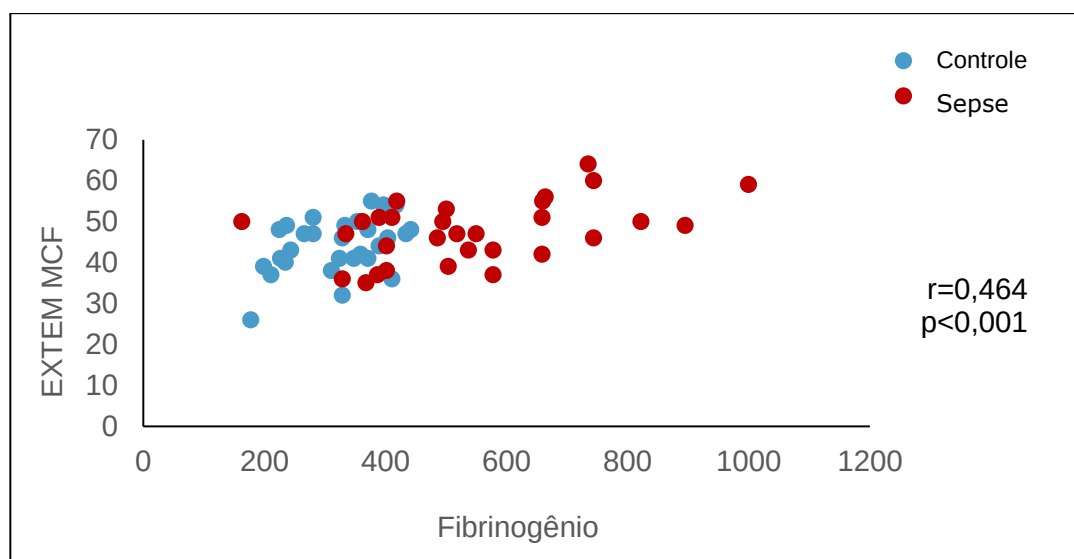
Na tabela 4 apresentamos a comparação dos exames laboratoriais de bioquímica entre os grupos. Os pacientes do GC apresentaram níveis mais elevados de albumina (média, 3,86 *versus* 3,32g/L; p<0,001). Outros parâmetros não foram significativamente diferentes entre os grupos (p>0,05).

Tabela 4. Comparação dos testes bioquímicos entre os grupos

Testes bioquímicos	Controle (n=30)	Sepse (n=30)	Valor-p
Temperatura (°C)	36,09 ± 0,53	36,44 ± 0,84	0,058 ^c
pH	7,39 ± 0,04	7,4 ± 0,05	0,291 ^c
HCO ₃ (mEq/L)	25,2 (23,1-27,0)	25,3 (23,5-26,3)	0,918 ^d
Ureia (mg/dL)	36,0 (24,0-46,0)	31,0 (26,0-36,)	0,669 ^d
Creatinina (mg/dL)	0,79 (0,68-1,12)	0,85 (0,70-1,05)	0,824 ^d
Bilirrubina total (mg/dL)	0,5 (0,4-0,7)	0,6 (0,4-0,9)	0,478 ^d
Bilirrubina direta (mg/dL)	0,3 (0,2-0,3)	0,3 (0,2-0,6)	0,351 ^d
DHL (unidades/L)	227,0 (160,0-266,0)	163,5 (131,0-231,0)	0,065 ^d
Albumina (g/dL)	3,86 ± 0,35	3,32 ± 0,48	<0,001 ^c
ALT (U/L)	27,5 (15,0-41,0)	22,0 (16,0-41,0)	0,520 ^d
AST (U/L)	21,0 (16,0-30,0)	15,0 (12,-25,0)	0,059 ^d

^cTeste *t* de Student. ^dTeste de Mann-Whitney. DHL: desidrogenase láctica; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase.

Avaliamos se o aumento do fibrinogênio devido à resposta inflamatória da sepse aumentaria a MCF nos ensaios EXTEM e FIBTEM. Para avaliar a contribuição das plaquetas para a força do coágulo, foi utilizado MCF do PLTEM. As figuras 10, 11 e 12 mostram a relação entre EXTEM MCF e fibrinogênio, FIBTEM MCF e fibrinogênio, bem como PLTEM MCF e contagem de plaquetas por grupo, respectivamente. A concentração de fibrinogênio foi maior no GS.

**Figura 10.** Gráfico de dispersão EXTEM MCF versus fibrinogênio, por grupo

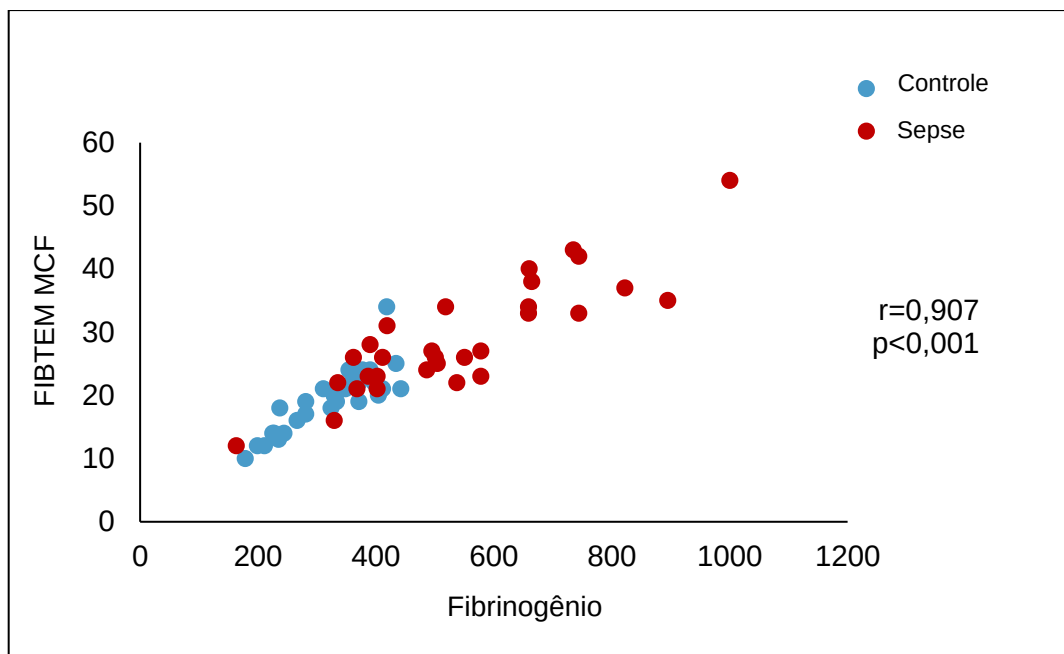


Figura 11. Gráfico de dispersão FIBTEM MCF *versus* fibrinogênio, por grupo

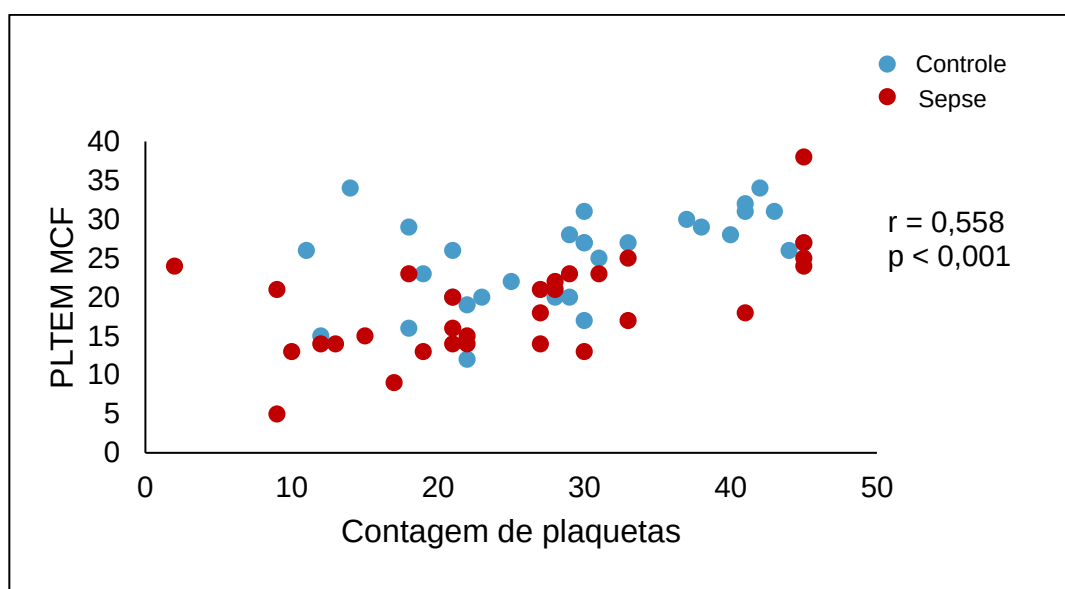


Figura 12. Gráfico de dispersão PLTEM MCF *versus* contagem de plaquetas, por grupo

Para avaliar a relação entre EXTEM MCF, FIBTEM MCF como desfecho e fibrinogênio como resposta; e PLTEM MCF como resultado e contagem de plaquetas como resposta, usamos modelos generalizados mistos com distribuição gama (Tabela 5). O aumento da concentração plasmática de fibrinogênio contribuiu estatisticamente para o aumento da MCF tanto para EXTEM quanto para FIBTEM. No EXTEM, os grupos não diferiram após o ajuste para fibrinogênio. No FIBTEM, o aumento da concentração de fibrinogênio também aumentou a MCF. No teste FIBTEM, o GS

apresentou valores de MCF maiores que o GC em 5,75mm ($p=0,019$). O aumento da contagem de plaquetas aumentou significativamente PLTEM MCF. Um aumento na concentração plasmática de fibrinogênio em 100mg/dL foi associado a um aumento médio em EXTEM MCF em 4mm ($p=0,002$) e em 6mm ($p<0,001$) para FIBTEM MCF. O aumento da contagem de plaquetas também foi associado a um aumento da MCF. Para EXTEM MCF e PLTEM MCF, espera-se um aumento médio de 0,26mm após um aumento na contagem de plaquetas de $10 \times 10^9/L$ ($p=0,007$ e $p=0,027$, respectivamente).

Tabela 5. Modelo de regressão gama para a força do coágulo

Desfecho	Variáveis	Coef.	Erro padrão	IC 95%		Valor-p
				Mais baixo	Mais alto	
EXTEM MCF	Intercepto	23,18	5,14	13,11	33,26	<0,001
	Fibrinogênio (g/L)	0,04	0,01	0,02	0,07	0,002
	Plaquetas (x1000)	0,26	0,10	0,07	0,45	0,007
	Sepse	7,10	6,51	-5,66	19,85	0,275
	Controle	Ref.				
	Interação grupo e fibrinogênio					
	Sepse* fibrinogênio	-0,022	0,015	-0,051	0,006	0,124
	Controle* fibrinogênio	Ref.				
	Interação grupo* plaquetas					
	Sepse* plaquetas	0,007	0,129	-0,247	0,260	0,960
FIBTEM MCF	Controle* plaquetas	Ref.				
	Intercepto	0,70	1,68	-2,58	3,99	0,675
	Fibrinogênio (g/L)	0,06	0,01	0,05	0,07	<0,001
	Sepse	5,74	2,44	0,96	10,53	0,019
	Controle	Ref.				
	Interação grupo e fibrinogênio					
	Sepse*fibrinogênio	-0,02	0,01	-0,03	0,00	0,018
PLTEM MCF	Controle*fibrinogênio	Ref.				
	Intercepto	17,64	3,32	11,13	24,16	<0,001
	Plaquetas (x1000)	0,26	0,12	0,03	0,48	0,027
	Sepse	-5,07	3,70	-12,33	2,19	0,171
	Controle	Ref.				
	Interação grupo* plaquetas					
	Sepse* plaquetas	-0,02	0,13	-0,28	0,25	0,910
	Controle* plaquetas	Ref.				

EXTEM: via extrínseca da coagulação; FIBTEM: via extrínseca da coagulação com inibição plaquetária pela citocalasina D; MCF: máxima firmeza do coágulo; PLTEM: contribuição das plaquetas para a firmeza do coágulo.

4.3 Contribuição da fibrina e das plaquetas para a força do coágulo

Para avaliar a contribuição do fibrinogênio e das plaquetas para a força do coágulo (A5, A10, MCF), calculamos a média (DP) de FIBTEM MCF/EXTEM MCF x 100 [em %] e a média (DP) de PLTEM MCF/EXTEM MCF x 100 [em %] e comparamos os dois grupos. A contribuição relativa da fibrina para a MCF foi significativamente maior ($60,5\% \pm 12,8$ *versus* $43,6\% \pm 9,7$; $p < 0,001$) e a contribuição relativa das plaquetas para a MCF foi significativamente menor ($39,5\% \pm 12,8$ *versus* $56,4\% \pm 9,7$; $p < 0,001$) no GS em relação ao GC. O mesmo se aplica as razões A5 e A10 (Tabela 6).

Tabela 6. Contribuição do fibrinogênio e das plaquetas para a força do coágulo

Parâmetros da TEM	Controle (30)	Sepse (30)	Valor-p
FIBTEM A5 /EXTEM A5 (%)	$62,6 \pm 12,2$	$76,7 \pm 12,5$	$<0,001$
FIBTEM A10 /EXTEM A10 (%)	$51,6 \pm 11,2$	$66,4 \pm 12,6$	$<0,001$
FIBTEM MCF /EXTEM MCF (%)	$43,6 \pm 9,7$	$60,5 \pm 12,8$	$<0,001$
PLTEM A5 /EXTEM A5 (%)	$37,4 \pm 12,2$	$23,3 \pm 12,5$	$<0,001$
PLTEM A10 /EXTEM A10 (%)	$56,4 \pm 9,7$	$39,5 \pm 12,8$	$<0,001$
PLTEM MCF /EXTEM MCF (%)	$56,4 \pm 9,7$	$39,5 \pm 12,8$	$<0,001$

Teste *t* de Student. TEM: tromboelastometria; EXTEM: via extrínseca da coagulação; FIBTEM: via extrínseca da coagulação com inibição plaquetária pela citocalasina D; MCF: máxima firmeza do coágulo; PLTEM: contribuição das plaquetas para a firmeza do coágulo.

Também investigamos um ponto de corte nos níveis de fibrinogênio e das plaquetas quando há uma redução significativa na MCF. Os pontos de corte inicialmente considerados foram EXTEM MCF $<55\text{mm}$, EXTEM A10 $<45\text{mm}$, EXTEM A5 $<35\text{mm}$ para fibrinogênio e plaquetas; e FIBTEM MCF $<25\text{mm}$ e FIBTEM A5 $<20\text{mm}$ para o fibrinogênio. Para FIBTEM MCF $<25\text{mm}$ e FIBTEM A5 $<20\text{mm}$, a curva ROC apresentou AUC de 0,940, com intervalo de confiança de 95% (0,883 – 0,996). De acordo com os critérios de Youden, o ponto de corte ideal para discriminação entre indivíduos com diminuição significativa da força do coágulo (FIBTEM MCF $<25\text{mm}$ e FIBTEM A5 $<20\text{mm}$) foi fibrinogênio igual a 403mg/dL, com sensibilidade de 0,909 e especificidade de 0,842. O mesmo não ocorreu para os níveis das plaquetas considerando-se o EXTEM (Tabela 7).

Tabela 7. Área sob a curva e intervalos de confiança de 95% para pontos de corte

Desfecho	Variáveis	AUC	IC 95%		Valor de corte	Sens. (%)	Espec. (%)
			Mais baixo	Mais alto			
EXTEM A5 <35mm	Fibrinogênio	0,839	0,710	0,967	403,0	87,5	64,0
	Plaquetas	0,562	0,358	0,767	27,5	62,5	52,0
EXTEM A10 <45mm	Fibrinogênio	0,853	0,713	0,993	618,5	71,4	90,6
	Plaquetas	0,496	0,300	0,692	22,5	71,4	43,4
EXTEM MCF <55mm	Fibrinogênio	0,856	0,717	0,994	618,5	71,4	90,6
	Plaquetas	0,558	0,331	0,785	26,0	71,4	47,2
FIBTEM A5 <20mm	Fibrinogênio	0,940	0,883	0,996	403,0	90,9	84,2
FIBTEM MCF <25mm	Fibrinogênio	0,940	0,883	0,996	403,0	90,9	84,2

AUC: área sob a curva; EXTEM: via extrínseca da coagulação; FIBTEM: via extrínseca da coagulação com inibição plaquetária pela citocalasina D; MCF: máxima firmeza do coágulo.

4.4 Comparação de exames laboratoriais específicos entre grupos

Na tabela 8, apresentamos a comparação entre os níveis plasmáticos de fatores de coagulação, inibidores e marcadores de fibrinólise, bem como parâmetros de TGT. O GS teve uma atividade média menor do fator VII ($83,75 \pm \text{SD}\%$ *versus* $67,84 \pm \text{SD}\%$; $p=0,046$) e atividade da PC ($93,0 \pm \text{SD IU/dL}$ *versus* $74,79 \pm \text{SD IU/dL}$; $p=0,026$). O fator VIII foi maior no grupo com sepse, mas essa diferença não foi significativa. Os demais fatores de coagulação, marcadores do sistema fibrinolítico e parâmetros do TGT não apresentaram diferença significativa.

Tabela 8. Comparação dos fatores de coagulação entre os grupos

Fatores da coagulação	Controle (n=30)	Sepse (n=30)	Valor-p
Fator II (mg/mL)	93,14 $\pm$ 18,67	90,24 $\pm$ 21,17	0,576 ^c
Fator V (%)	125,50 $\pm$ 35,5	129,69 $\pm$ 36,02	0,652 ^c
Fator VII (%)	83,75 $\pm$ 29,63	67,84 $\pm$ 30,84	0,046 ^c
Fator VIII (%)	149,75 (115,2-191,1)	161,85 (135,6-212,9)	0,154 ^d
Fator IX (unidades/dL)	135,73 $\pm$ 33,80	145,03 $\pm$ 32,88	0,285 ^c
Fator X (%)	89,71 $\pm$ 20,92	87,59 $\pm$ 24,87	0,723 ^c
Fator XIII (%)	69,7 (62,5-80,6)	67,35 (59,3-76,9)	0,584 ^d
vWF (IU/dL)	223,6 (182,2-244,4)	2131,5 (207,9-242,1)	0,404 ^d
AT (%)	101,5 (85,0-125,0)	90,5 (83,0-105,0)	0,160 ^d
PC (%)	93,0 $\pm$ 29,79	74,79 $\pm$ 31,43	0,026 ^c
Plasminogênio (%)	93,63 $\pm$ 20,57	86,20 $\pm$ 20,65	0,168 ^c
Alfa2-antiplasmina (IU/mL)	1,05 $\pm$ 0,17	1,00 $\pm$ 0,17	0,295 ^c
Tempo de atraso (min)	2,79 (2,44-3,32)	3,31 (2,63-3,75)	0,086 ^d
Índice de velocidade (%)	47,87 (40,58-82,87)	65,83 (55,65-93,09)	0,086 ^d
Tempo de pico (min)	6,24 $\pm$ 1,04	6,3 $\pm$ 1,18	0,838 ^c
ETP (%)	74,92 $\pm$ 27,61	80,92 $\pm$ 22,20	0,358 ^c
AUC/ETP (nM x min)	1034,52 $\pm$ 377,84	1139,93 $\pm$ 308,82	0,242 ^c

^cTeste *t* de Student. ^dTeste de Mann-Whitney. vWF: fator de von Willebrand; AT: antitrombina; PC: proteína C; ETP: potencial de trombina endógena; AUC: área sob a curva.

4.5 Comparação de pontuações entre grupos

Escore clínico como SOFA, ISTH, JMW e JAAM foram avaliados no 21º dia de acompanhamento dos grupos. Encontramos diferenças entre os grupos para os escores JMW ($p=0,006$) e JAAM ($p=0,013$); com o GS apresentando escores mais elevados (Tabela 9).

Tabela 9. Comparação dos sistemas de pontuação entre grupos

Pontuações	Controle	Sepse	Valor-p
SOFA	5,2 ± 1,27	5,33 ± 1,49	0,957 ^c
ISTH	2,887 (2,0-4,0)	3,4 (2,0-4,0)	0,055 ^d
JMW	4,37 (4,0-7,0)	5,0 (4,0-9,0)	0,006 ^d
JAAM	4,43 (4,0-7,0)	5,1 (4,0-9,0)	0,013 ^d

^cTeste *t* de Student. ^dTeste de Mann-Whitney. SOFA: Avaliação Sequencial de Falência de Órgãos; ISTH: Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia; JMW: Ministério da Saúde e Bem-Estar do Japão; JAAM: Associação Japonesa de Medicina Aguda. n=30.

4.6 Correlação entre testes específicos de coagulação com sangramento

Na tabela 10, apresentamos os resultados da relação entre fibrinogênio, contagem de plaquetas, parâmetros de TEM (EXTEM, INTEM, FIBTEM e PLTEM), TCCs, FVII, PC, AT e TGT com sangramento.

Observamos eventos hemorrágicos em 7 pacientes, equivalente a 11,67% nos primeiros 21 dias após a inclusão neste estudo. Houve mais pacientes no GC com eventos hemorrágicos do que no GS, mas essa diferença não foi significativa. Apenas o fator VII foi significativamente correlacionado com sangramento ($p=0,011$).

Tabela 10. Correlação entre testes específicos de coagulação com sangramento

Testes da coagulação	Ausência de sangramento (n=53)	Presença de sangramento (n=7)	Valor-p
Contagem de plaquetas(x 10 ⁹ /L)	28,0 (21-38,5)	21,0 (16,5-31,5)	0,072
Fibrinogênio (mg/dL)	390,0 (242,3-380,3)	404,0 (399,0-661,0)	0,910
FIBTEM A5 (mm)	18,0 (13,8-18,3)	19,0 (18,8-28,3)	0,964
FIBTEM A10 (mm)	20,0 (14,5-19,30)	20,0 (20,0-31,3)	0,752
FIBTEM MCF (mm)	22,0 (15,5-22,0)	24,0 (23,0-34,3)	0,982
FIBTEM LI60 (%)	100,0 (100-100)	100,0 (100-100)	>0,999
EXTEM A5 (mm)	29,0 (22,0-30,0)	27,0 (26,0-34,0)	0,482
EXTEM A10 (mm)	38,0 (29,8-39,3)	34,0 (34,0-42,5)	0,498
EXTEM MCF (mm)	47,0 (40,8-49)	46,0 (42,8-51,5)	0,893
EXTEM LI60 (%)	99,0 (95,0-100,0)	96,0 (97,3-100,0)	0,066
INTEM A5 (mm)	28,0 (23,8-30,3)	26,0 (26,6-34,0)	0,484
INTEM A10 (mm)	37,0 (31,0-39,0)	33,0 (32,0-42,0)	0,636
INTEM MCF (mm)	45,0 (40,0-47,3)	43,5 (40,5-49,5)	0,532
INTEM LI60 (%)	99,5 (97,0-100,0)	92,0 (100,0-100,0)	0,154
PLTEM A5 (mm)	8,0 (6,5-12,5)	9,0 (4,0-10,0)	0,944
PLTEM A10 (mm)	15,0 (12,0-22,0)	17,0 (8,0-17,0)	0,752
PLTEM MCF (mm)	22,0 (20,0-29,3)	25,0 (14,0-23,0)	0,527
TP (s)	87,0 (81,8-100,0)	70,0 (60,0-92,8)	0,428
RNI	109,0 (100,0-115,3)	130,0 (104,8-142,3)	0,089
TTPa (s)	288,0 (256,0-315,8)	257,0 (263,8-295,8)	0,330
FATOR VII (%)	78,4 (46,9-91,7)	38,0 (57,8-98,2)	0,011
PC (%)	83,0 (60,8-108,8)	63,0 (62,8-103,3)	0,089
Tempo de atraso (min)	3,2 (2,5-3,8)	2,6 (2,5-3,6)	0,652
Índice de velocidade (%)	63,6 (41,8-99,9)	75,8 (45,9-84,4)	0,636
Altura do pico (nM)	136,3 (106,7-186,2)	153,1 (110,3-183,2)	0,668
Tempo de pico (min)	6,3 (5,3-7)	5,9 (5,5-7,0)	0,718
AUC/ETP (nM x min)	1003,0 (800,2-1316,8)	1189,0 (831,9-1287,5)	0,330
ETP (%)	74,2 (59,3-96,6)	81,9 (57,8-92,8)	0,330

FIBTEM: via extrínseca da coagulação com inibição plaquetária pela citocalasina D; EXTEM: via extrínseca da coagulação; INTEM: via intrínseca de coagulação; PLTEM: contribuição das plaquetas para a firmeza do coágulo; TP: tempo de protrombina; RNI: razão normatizada internacional; TTPa: tempo de tromboplastina parcial ativado; PC: proteína C; AUC: área sob a curva; ETP: potencial de trombina endógeno; A5: amplitude em 5 minutos; A10: amplitude em 10 minutos; LI: índice de lise; MCF: máxima firmeza do coágulo.

Também avaliamos a correlação entre a atividade do fator VII com os parâmetros EXTEM (CT, CFT, A5 e MCF), e não houve correlação estatisticamente significativa ($p>0,05$) (Tabela 11).

Tabela 11. Correlação de Pearson com a atividade do fator VII

Parâmetros TEM	Correlação	N	Valor-p
EXTEM CT (s)	0,138	60	0,291
EXTEM CFT (s)	-0,119	60	0,367
EXTEM A5 (mm)	0,083	60	0,537
EXTEM MCF (mm)	0,108	60	0,412

TEM: tromboelastometria; EXTEM: via extrínseca da coagulação; MCF: máxima firmeza do coágulo; CT: tempo de coágulo (*clotting time*); CFT: tempo de formação do coágulo (*clot formation time*); A5: amplitude em 5 minutos.

4.7 Comparação de transfusão, reação transfusional e sangramento entre os grupos

O GS recebeu mais transfusão de hemácias, mas essa diferença não foi significativa ($p=0,083$). Não houve diferença entre os grupos para transfusão de concentrados de plaquetas, bem como para reação transfusional (Tabela 12).

Tabela 12. Comparação de transfusão, eventos adversos e sangramento por grupo

Variáveis	Controle n (%)	Sepse n (%)	Total n (%)	Valor-p
Transfusão				0,237
Não	0 (0)	2 (6,9)	2 (3,4)	
Sim	30 (100)	27 (93,1)	57 (96,6)	
Total	30 (100)	29 (100)	59 (100)	
Concentrado de hemácias				0,083
Não	8 (26,7)	2 (7,4)	10 (17,5)	
Sim	22 (73,3)	25 (92,6)	47 (82,5)	
Total	30 (100)	27 (100)	57 (100)	
Concentrado de plaquetas				0,613
Não	3 (10)	1 (3,7)	4 (7)	
Sim	27 (90)	26 (96,3)	53 (93)	
Total	30 (100)	27 (100)	57 (100)	
Reação transfusional				>0,999
Não	26 (86,7)	24 (88,9)	50 (87,7)	
Sim	4 (13,3)	3 (11,1)	7 (12,3)	
Total	30 (100)	27 (100)	57 (100)	
Sangramento				>0,999
Não	26 (86,7)	27 (90)	53 (88,3)	
Sim	4 (13,3)	3 (10)	7 (11,7)	
Total	30 (100)	30 (100)	60 (100)	

Teste exato de Fisher.

4.8 Avaliação do número de óbitos entre os grupos

Não houve óbitos nos 21 dias estudados. Também levantamos dados relativos a óbito mesmo após 21 dias conforme estabelecidos no desenho do estudo. No seguimento de 1 ano após o término do estudo, até junho de 2023, foram observados 46% de mortalidade em ambos os grupos.

5 DISCUSSÃO

Os principais achados deste estudo em pacientes com NHMs e trombocitopenia grave foram que houve aumento nos níveis de fibrinogênio e na força do coágulo em pacientes com sepse em comparação com pacientes não infectados. Isto aponta para uma tendência a um estado de hipercoagulabilidade, em decorrência à resposta inflamatória da sepse, mesmo na presença de trombocitopenia.

No entanto, o aumento encontrado no EXTEM MCF foi inferior ao esperado. Uma possível razão para esta diferença pode ser que a contribuição da fibrina para a firmeza do coágulo já estava aumentada em pacientes com NHMs, mesmo sem infecção, devido à resposta inflamatória à malignidade.⁽¹³⁹⁾ Assim, o aumento médio observado no EXTEM MCF no GS (4mm; Tabela 5) foi muito menor do que a variabilidade esperada que usamos para o cálculo da potência (10mm). É possível que nossos pacientes já apresentassem fibrinogênio em nível um pouco mais elevado devido à inflamação causada pela doença maligna. Tanto o fibrinogênio quanto as plaquetas contribuíram para a força do coágulo, sendo o fibrinogênio o principal determinante da coagulabilidade sanguínea nessas populações de pacientes.

5.1 Variação na concentração de fibrinogênio em resposta a sepse

Confirmando nosso achado, Sharma et al. mostraram em 2018, em um estudo de centro único em crianças com sepse, que o fibrinogênio plasmático foi significativamente maior em pacientes sépticos em comparação com controles, principalmente nos estágios iniciais da sepse.⁽¹⁴⁰⁾ Níveis mais elevados de fibrinogênio na sepse também foram identificados em outras publicações.^(100,141) Um estudo recente publicado por Mori et al. mostrou em pacientes com coagulopatia indutora de sepse internados em UTI, que aproximadamente um quarto dos pacientes apresentou tendência à diminuição progressiva da concentração de fibrinogênio ao longo do tempo devido ao agravamento da coagulopatia, e esses pacientes tiveram mortalidade em 28 dias taxa mais alta do que em pacientes com tendências não decrescentes de fibrinogênio.⁽¹⁴²⁾

5.2 Contribuição do fibrinogênio e das plaquetas para a força do coágulo

Corroborando com nossos achados de que tanto as plaquetas quanto o fibrinogênio são determinantes da coagulabilidade do sangue, em 2023, Maslow et al. demonstraram a interação entre plaquetas e fibrinogênio em indivíduos saudáveis utilizando TEG. Foram observadas fortes correlações entre plaquetas e amplitude máxima na tromboelastografia (TEG-MA – *thromboelastography maximum amplitude*), e entre fibrinogênio e TEG-MA. Para fibrinogênio e TEG-MA, foi identificada uma relação linear. Os autores mostraram ainda que o produto entre contagem de plaquetas e concentração de fibrinogênio esteve mais fortemente correlacionado com TEG-MA do que a contagem de plaquetas ou a concentração de fibrinogênio isoladamente.⁽¹⁴³⁾ Harr et al. em 2013, estudaram em pacientes com trauma, o papel do fibrinogênio na força do coágulo usando TEG (TEG-MA). Semelhante ao nosso estudo, os autores observaram que tanto o fibrinogênio quanto as plaquetas contribuem para a força do coágulo, com o fibrinogênio tendo uma forte correlação com TEG-MA. Níveis aumentados de fibrinogênio foram diretamente associados a um aumento ainda maior na contribuição para a TEG-MA.⁽¹⁴⁴⁾ Em contrapartida, Kornblith et al. mostraram em pacientes com trauma, que apesar da importância do fibrinogênio, as plaquetas tiveram maior contribuição para a força do coágulo em todos os momentos após a lesão. As plaquetas contribuíram com 69,5% e o fibrinogênio com 30,5% em média para a força do coágulo na admissão.⁽¹⁵⁾ Essa diferença poderia ser explicada pelas características distintas dos pacientes. De forma similar, Caballero et al. identificaram em estudo publicado em 2023 em pacientes com cirrose submetidos a transplante hepático, que a contagem de plaquetas foi significativamente correlacionada com a firmeza do coágulo. A contribuição das plaquetas para a firmeza do coágulo (PLTEM MCF/EXTEM MCF) foi de 77%, enquanto a contribuição da fibrina para a firmeza do coágulo (FIBTEM MCF/EXTEM MCF) foi de apenas 23%.⁽¹⁴⁵⁾ Reforçando o conceito de interação entre fibrinogênio e plaquetas com a força do coágulo, em 2016, Munk-Andersen et al. demonstraram que a administração de concentrado de fibrinogênio aumentou a firmeza do coágulo no mesmo grau que a transfusão de plaquetas em pacientes trombocitopênicos não sépticos com NHMs que necessitavam de transfusão de plaquetas.⁽²²⁾

5.3 Variação dos parâmetros da tromboelastometria devido a sepse

Estudos em pacientes com sepse mostram que a manifestação da coagulopatia pode variar desde um estado subclínico de hipercoagulabilidade com trombose venosa localizada até CIVD grave com formação de microtrombose difusa e disfunção de múltiplos órgãos, até hipocoagulabilidade grave com complicações hemorrágicas devido ao consumo de fibrinogênio, fatores de coagulação e plaquetas.^(129,146-149) Em nosso estudo, nos pacientes sépticos, os parâmetros que definem a força do coágulo (A5, A10 e MCF) foram maiores nos ensaios EXTEM, INTEM e FIBTEM, e menores no PLTEM; e o CFT foi menor nos testes EXTEM e INTEM, quando comparados aos resultados observados nos pacientes não-infectados do GC. Esses achados representam uma tendência a um estado de hipercoagulabilidade, típico da fase inicial da sepse. O CFT é definido como o tempo entre o início da coagulação (caracterizada por uma amplitude de firmeza do coágulo de 2mm) e a curva tromboelastométrica atingindo uma amplitude de 20mm. Este valor fornece informações sobre a velocidade de formação do coágulo e se correlaciona inversamente com o MCF.⁽¹⁵⁰⁾ As amplitudes A5 e A10, representam a firmeza do coágulo nos tempos 5 e 10 minutos, respectivamente. O parâmetro MCF representa a amplitude máxima que o gráfico atinge durante a medição, demonstrando a força máxima do coágulo.⁽⁶¹⁾ Baseia-se na polimerização da fibrina, agregação plaquetária e interação fibrina-plaquetas.⁽¹⁵¹⁾

Em 2017, Levi et al. mostraram que na fase inicial da sepse há um aumento notável na força e elasticidade do coágulo, indicando um ambiente pró-hemostático.⁽¹⁵²⁾ Em estudo publicado em 2009, Daudel et al. relataram reduções no CT e CFT e aumento no MCF no EXTEM em pacientes com sepse grave durante a fase crítica da doença, em comparação aos valores de admissão, configurando uma tendência à hipercoagulabilidade.⁽¹²⁷⁾ De fato, a hipercoagulabilidade tem sido observada com mais frequência na fase aguda da sepse. Em pacientes com CIVD evidente, os parâmetros da TEM indicaram hipocoagulação, enquanto em pacientes sem CIVD a tendência é de hipercoagulação.⁽¹⁴⁸⁾

Revisão sistemática publicada em 2014, mostrou que os resultados das medições TEG/ROTEM na sepse variam amplamente entre os estudos, sendo identificado tanto a presença de hipocoagulação quanto de hipercoagulabilidade. Esses achados são consistentes com a literatura sobre a fisiopatologia da sepse.

Hipercoagulabilidade ocorre a partir da ativação difusa da coagulação com formação de trombos microvasculares e hipoperfusão tecidual, seguida por um esgotamento dos fatores da coagulação e das plaquetas durante fase avançada da CIVD, com tendência a hipocoagulação e sangramento.⁽²⁹⁾

Não foram observadas diferenças nos índices tromboelastométricos de lise do coágulo. Em nosso estudo, os parâmetros da TEM, bem como os marcadores séricos de fibrinólise (plasminogênio e alfa-2 antiplasmina) não apresentaram diferenças significativas entre os grupos. Esses resultados divergem da literatura, que mostra a inibição da fibrinólise pelo aumento da concentração de PAI-1 em resposta à sepse.^(128,146,153,154) O PAI-1 não foi avaliado neste estudo. Isto pode ser explicado em parte porque todos os pacientes tinham NHMs, o que influencia a atividade fibrinolítica^(70,155) e porque o estudo não foi desenvolvido para mostrar diferenças na hipofibrinólise em pacientes sépticos com NHMs.^(112,128,146,154)

5.4 Variação dos testes convencionais de coagulação e fatores da coagulação devido a sepse

Os pacientes do GS apresentaram TP mais longo, bem como níveis significativamente mais elevados de D-dímero em comparação aos pacientes do GC. Não houve diferença significativa para TTPa. A alteração encontrada no TP provavelmente representa a redução dos níveis de FVII. Não encontramos correlação estatisticamente significativa entre a atividade do FVII e os parâmetros CT, CFT, A5 e MCF do EXTEM ($p>0,05$) (Tabela 11).

Em 1996, Mesters et al. avaliaram os parâmetros da coagulação em pacientes com neutropenia grave induzida por quimioterapia durante sepse grave e choque séptico. Foi identificado uma redução significativa nos níveis de FVII e na atividade da AT com início da febre, nos pacientes que evoluíram para choque séptico em comparação com aqueles que desenvolveram sepse grave, prevendo um resultado letal.⁽¹⁵⁶⁾ Foi observado ainda, um aumento na geração de trombina pelo aumento dos níveis do fragmento 1+2 em pacientes neutropênicos com choque séptico.⁽¹⁵⁶⁾ Em nosso estudo, a PC foi significativamente menor no SG. Dellinger et al. mostraram em 2003 em pacientes com sepse, que a ativação da coagulação por toxinas ocorre diretamente através da regulação positiva do FT, levando à formação de trombina e geração de

coágulos de fibrina. Este estudo confirmou nossos achados de uma maior quantidade de PC no GC, uma vez que a ativação generalizada da coagulação devido à sepse esgota os fatores antitrombóticos naturais do corpo, incluindo a PC.⁽¹⁵⁷⁾

A geração de trombina também inicia a fibrinólise através da liberação do t-PA. Uma vez ativada, a plasmina degrada a fibrina produzindo PDF e D-dímero.⁽¹⁵⁸⁾ A trombina também pode inibir a fibrinólise em combinação com a TM pela ativação do TAFI.⁽¹⁵⁹⁻¹⁶²⁾ Nossos resultados de D-dímero, PCR e leucócitos foram maiores no GS em comparação ao GC. Em 2021, Han et al. mostraram que valores elevados de D-dímero encontrados na sepse estavam independentemente associados à mortalidade hospitalar.⁽¹⁶³⁾ O D-dímero é um marcador de ativação da coagulação e formação de coágulos, bem como do sistema fibrinolítico e sua degradação.⁽¹⁶⁴⁾ D-dímero tem sido amplamente utilizado na prática clínica para descartar o diagnóstico de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP), mas também tem sido associado a maior gravidade em pacientes com câncer.⁽¹⁶⁵⁻¹⁶⁷⁾ Na CIVD, D-dímero é o principal marcador do sistema de pontuação da ISTH, sendo o único marcador a pontuar até 3.⁽¹¹⁷⁾

5.5 Desfechos secundários avaliados no 21º dia

Em nossa coorte de pacientes com NHMs, apesar da redução significativa na contagem de plaquetas, observamos apenas sete pacientes (11,67%) com eventos hemorrágicos. Apenas o fator VII se correlacionou significativamente com sangramento. Em relação as escalas utilizadas para prever gravidade, pacientes com sepse apresentaram um aumento na pontuação para JMWH e JAAM. Não houve óbitos nos 21 dias estudados. No entanto, no seguimento de 1 ano após o término do estudo, identificou-se a presença de óbito em 46% dos pacientes em ambos os grupos.

Nosso estudo reforça a necessidade de uma avaliação mais criteriosa da coagulopatia em pacientes com NHMs e trombocitopenia, especialmente naqueles complicados por sepse, uma vez que existem mecanismos compensatórios intrínsecos não acessados apenas com a contagem de plaquetas. Talvez a transfusão profilática de plaquetas em pacientes sem sangramento não deva ser baseada apenas na contagem de plaquetas, mas em uma avaliação mais abrangente da hemostasia.

5.6 Limitação do estudo

Como o objetivo deste estudo foi avaliar se o aumento do fibrinogênio devido à sepse seria capaz de compensar a coagulabilidade sanguínea comprometida em pacientes com NHMs e trombocitopenia, com base nos parâmetros da TEM, não foi realizado cálculo amostral para avaliar sangramento. Portanto, como esperado, este estudo não tem poder suficiente para apoiar uma recomendação contra a transfusão profilática de concentrados de plaquetas no contexto de NHMs com ou sem sepse. Por fim, a coleta de dados laboratoriais foi realizada em um único momento após a inclusão dos pacientes no estudo. Pelo seu desenho, o estudo não acompanhou a evolução dos pacientes com sepse ao longo do tempo, o que pode ser considerado outra limitação deste estudo, visto que a manifestação da coagulopatia pode mudar à medida que a doença progride.

5.7 Perspectivas futuras para ensaios randomizados

Embora atualmente as transfusões sejam consideradas seguras, existem riscos potencialmente graves envolvidos, e alternativas devem ser avaliadas para evitar exposições desnecessárias. A conscientização sobre limites transfusionais restritivos foi estabelecida em vários cenários clínicos e levou sociedades médicas internacionais e equipes multidisciplinares a defender o conceito de gerenciamento de sangue do paciente (PBM – *patient blood management*).^(125,168,169) Portanto, a abordagem no sangramento e nas coagulopatias deve estar focada na otimização de recursos como agentes hemostáticos e hemoderivados, orientados de acordo com as necessidades individuais de cada paciente, e na minimização da perda sanguínea iatrogênica.

6 CONCLUSÕES

1. Pacientes com neoplasias hematológicas malignas que desenvolveram sepse apresentaram uma mudança no comportamento da coagulação, sendo identificado um aumento na concentração do fibrinogênio, devido à ativação da resposta inflamatória e do sistema de coagulação, caracterizado por aumento da PCR, dos leucócitos e do D-dímero, levando a aumento compensatório na força do coágulo, mesmo na presença de trombocitopenia;

2. Tanto o fibrinogênio quanto as plaquetas contribuíram para a máxima firmeza do coágulo. A contribuição relativa da fibrina foi significativamente maior, e a contribuição relativa das plaquetas foi significativamente menor nos pacientes sépticos em comparação com os pacientes não-infectados;

3. A tromboelastometria, diferente dos testes convencionais de coagulação, e do teste de geração de trombina, permitiu identificar uma tendência à hipercoagulabilidade em resposta à inflamação na malignidade e na sepse;

4. O ponto de corte ideal para discriminação entre indivíduos com diminuição significativa dos parâmetros que medem a força do coágulo considerando-se FIBTEM MCF <25mm e FIBTEM A5 <20mm foi concentração de fibrinogênio igual a 403 mg/dL. O mesmo não ocorreu com os níveis plaquetários considerando-se o teste EXTEM;

5. Pacientes sépticos apresentaram maiores pontuações para os sistemas JMWH e JAAM;

6. Estudos futuros poderiam ser realizados para avaliar se a suplementação de concentrado de fibrinogênio liofilizado em pacientes com neoplasias hematológicas malignas seria capaz de melhorar a força do coágulo comprometida pela trombocitopenia grave, a ponto de minimizar a transfusão de concentrados de plaquetas.

7 REFERÊNCIAS

1. Stanworth SJ, Hudson CL, Estcourt LJ, Johnson RJ, Wood EM; TOPPS Study Investigators. Risk of bleeding and use of platelet transfusions in patients with hematologic malignancies: recurrent event analysis. *Haematologica*. 2015;100(6):740-7.
2. Reizine F, Le Marec S, Le Meur A, Consigny M, Berteau F, Bodenes L, et al. Prophylactic platelet transfusion response in critically ill patients: a prospective multicentre observational study. *Crit Care*. 2023;27(1):373.
3. Levy JH, Neal MD, Herman JH. Bacterial contamination of platelets for transfusion: strategies for prevention. *Crit Care*. 2018;22(1):271.
4. Blajchman MA, Goldman M. Bacterial contamination of platelet concentrates: incidence, significance, and prevention. *Semin Hematol*. 2001;38(4 Suppl 11):20-6.
5. Mathai J. Problem of bacterial contamination in platelet concentrates. *Transfus Apher Sci*. 2009;41(2):139-44.
6. Estcourt LJ, Stanworth SJ, Murphy MF. Platelet transfusions for patients with haematological malignancies: who needs them? *Br J Haematol*. 2011;154(4):425-40.
7. Akay OM, Goren Sahin D, Andic N, Gunduz E, Karagulle M, Colak E, et al. The utility of thromboelastometry in prophylactic platelet transfusion for hematological malignancies. *Transfus Apher Sci*. 2015;53(1):64-8.
8. Hofmann A, Ozawa S, Shander A. Activity-based cost of platelet transfusions in medical and surgical inpatients at a US hospital. *Vox Sang*. 2021;116(9):998-1004.
9. Wandt H, Frank M, Ehninger G, Schneider C, Brack N, Daoud A, et al. Safety and cost effectiveness of a 10 x 10⁹/L trigger for prophylactic platelet transfusions compared with the traditional 20 x 10⁹/L trigger: a prospective comparative trial in 105 patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 1998;91(10):3601-6.
10. Fry DE. Sepsis, systemic inflammatory response, and multiple organ dysfunction: the mystery continues. *Am Surg*. 2012;78(1):1-8.
11. Scully M, Levi M. How we manage haemostasis during sepsis. *Br J Haematol*. 2019;185(2):209-18.
12. Papadogeorgou P, Boutsikou T, Boutsikou M, Pergantou E, Mantzou A, Papassotiriou I, et al. A global assessment of coagulation profile and a novel insight into adamts-13 implication in neonatal sepsis. *Biology (Basel)*. 2023;12(10):1281.
13. Levy JH, Szlam F, Tanaka KA, Sniecinski RM. Fibrinogen and hemostasis: a primary hemostatic target for the management of acquired bleeding. *Anesth Analg*. 2012;114(2):261-74.
14. Simmons J, Pittet JF. The coagulopathy of acute sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015;28(2):227-36.
15. Kornblith LZ, Kutcher ME, Redick BJ, Calfee CS, Vilardi RF, Cohen MJ. Fibrinogen and platelet contributions to clot formation: implications for trauma resuscitation and thromboprophylaxis. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014;76(2):255-6.
16. Lier H, Vorweg M, Hanke A, Görlinger K. Thromboelastometry guided therapy of severe bleeding. Essener Runde algorithm. *Hamostaseologie*. 2013;33(1):51-61.
17. Lang T, von Depka M. [Possibilities and limitations of thrombelastometry/-graphy]. *Hamostaseologie*. 2006;26(3 Suppl 1):S20-9. German.

18. Ranucci M, Baryshnikova E, Silvetti S; Surgical and Clinical Outcome Research (SCORE) Group. Fibrinogen levels compensation of thrombocytopenia-induced bleeding following cardiac surgery. *Int J Cardiol.* 2017;249:96-100.
19. Velik-Salchner C, Haas T, Innerhofer P, Streif W, Nussbaumer W, Klingler A, et al. The effect of fibrinogen concentrate on thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2007;5(5):1019-25.
20. Moore EE, Moore HB, Kornblith LZ, Neal MD, Hoffman M, Mutch NJ, et al. Trauma-induced coagulopathy. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):30.
21. Schöchl H, Nienaber U, Hofer G, Voelckel W, Jambor C, Scharbert G, et al. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Crit Care.* 2010;14(2):R55.
22. Munk-Andersen H, Schenk B, Larsen OH, Fries D, Fenger-Eriksen C. Fibrinogen concentrate improves clot strength in patients with haematological malignancies requiring platelet transfusion. *Transfus Med.* 2016;26(4):291-6.
23. Veigas PV, Callum J, Rizoli S, Nascimento B, da Luz LT. A systematic review on the rotational thrombelastometry (ROTEM®) values for the diagnosis of coagulopathy, prediction and guidance of blood transfusion and prediction of mortality in trauma patients. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2016;24(1):114.
24. Katsaras G, Sokou R, Tsantes AG, Piovani D, Bonovas S, Konstantinidi A, et al. The use of thromboelastography (TEG) and rotational thromboelastometry (ROTEM) in neonates: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2021;180(12):3455-70.
25. Lodewyckx C, Heinrichs J, Grocott HP, Karkouti K, Romund G, Arora RC, et al. Point-of-care viscoelastic hemostatic testing in cardiac surgery patients: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth.* 2018;65(12):1333-47.
26. Wikkelsø A, Wetterslev J, Møller AM, Afshari A. Thromboelastography (TEG) or rotational thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment in bleeding patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Anaesthesia.* 2017;72(4):519-31.
27. Franchini M, Mengoli C, Cruciani M, Marietta M, Marano G, Vaglio S, et al. The use of viscoelastic haemostatic assays in non-cardiac surgical settings: a systematic review and meta-analysis. *Blood Transfus.* 2018;16(3):235-43.
28. Zipperle J, Schmitt FC, Schöchl H. Point-of-care, goal-directed management of bleeding in trauma patients. *Curr Opin Crit Care.* 2023;29(6):702-12.
29. Müller MC, Meijers JC, Vroom MB, Juffermans NP. Utility of thromboelastography and/or thromboelastometry in adults with sepsis: a systematic review. *Crit Care.* 2014;18(1):R30.
30. Ostrowski SR, Windeløv NA, Ibsen M, Haase N, Perner A, Johansson PI. Consecutive thrombelastography clot strength profiles in patients with severe sepsis and their association with 28-day mortality: a prospective study. *J Crit Care.* 2013;28(3):317.e1-11.
31. Xin X, Liu Z, Jian C, Tian M, Fang J, Sun H, et al. The role of thromboelastography in predicting bleeding risk and guiding the administration of platelet transfusions in hematological patients: a cohort study. *Ann Hematol.* 2016;95(7):1163-8.
32. Periyah MH, Halim AS, Mat Saad AZ. Mechanism action of platelets and crucial blood coagulation pathways in hemostasis. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* 2017;11(4):319-27.
33. Versteeg HH, Heemskerk JW, Levi M, Reitsma PH. New fundamentals in hemostasis. *Physiol Rev.* 2013;93(1):327-58.
34. Smith SA. The cell-based model of coagulation. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio).* 2009;19(1):3-10.

35. Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian J Anaesth.* 2014;58(5):515-23.
36. Heemskerk JW, Bevers EM, Lindhout T. Platelet activation and blood coagulation. *Thromb Haemost.* 2002;88(2):186-93.
37. Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost.* 2001;85(6):958-65.
38. Macfarlane RG. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier. *Nature.* 1964;202:498-9.
39. Stavrou E, Schmaier AH. Factor XII: what does it contribute to our understanding of the physiology and pathophysiology of hemostasis & thrombosis. *Thromb Res.* 2010;125(3):210-5.
40. Fernandes HD, Newton S, Rodrigues JM. Factor XII deficiency mimicking bleeding diathesis: a unique presentation and diagnostic pitfall. *Cureus.* 2018;10(6):e2817.
41. Kamal AH, Tefferi A, Pruthi RK. How to interpret and pursue an abnormal prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and bleeding time in adults. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(7):864-73.
42. Levy JH, Szlam F, Wolberg AS, Winkler A. Clinical use of the activated partial thromboplastin time and prothrombin time for screening: a review of the literature and current guidelines for testing. *Clin Lab Med.* 2014;34(3):453-77.
43. Swieringa F, Spronk HM, Heemskerk JW, van der Meijden PE. Integrating platelet and coagulation activation in fibrin clot formation. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018;2(3):450-60.
44. Yau JW, Teoh H, Verma S. Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015;15:130.
45. Romney G, Glick M. An updated concept of coagulation with clinical implications. *J Am Dent Assoc.* 2009;140(5):567-74.
46. Colvin BT. Physiology of haemostasis. *Vox Sang.* 2004;87 Suppl1:43-6.
47. Sanrattana W, Maas C, de Maat S. SERPINs-from trap to treatment. *Front Med (Lausanne).* 2019;6:25.
48. Quinsey NS, Greedy AL, Bottomley SP, Whisstock JC, Pike RN. Antithrombin: in control of coagulation. *Int J Biochem Cell Biol.* 2004;36(3):386-9.
49. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med.* 2001;344(10):699-709.
50. Ikezoe T. Thrombomodulin/activated protein C system in septic disseminated intravascular coagulation. *J Intensive Care.* 2015;3(1):1.
51. Lindahl AK. Tissue factor pathway inhibitor: from unknown coagulation inhibitor to major antithrombotic principle. *Cardiovasc Res.* 1997;33(2):286-91.
52. Gale AJ. Continuing education course #2: current understanding of hemostasis. *Toxicol Pathol.* 2011;39(1):273-80.
53. Rau JC, Beaulieu LM, Huntington JA, Church FC. Serpins in thrombosis, hemostasis and fibrinolysis. *J Thromb Haemost.* 2007;5 Suppl 1:102-15.
54. Mann KG, Brummel K, Butenas S. What is all that thrombin for? *J Thromb Haemost.* 2003;1(7):1504-14.
55. van Veen JJ, Gatt A, Makris M. Thrombin generation testing in routine clinical practice: are we there yet? *Br J Haematol.* 2008;142(6):889-903.

56. Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, Clerici M, Cazzaniga M, Primignani M, et al. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology*. 2005;41(3):553-8.
57. Dötsch TM, Dirkmann D, Bezinover D, Hartmann M, Treckmann JW, Paul A, et al. Assessment of standard laboratory tests and rotational thromboelastometry for the prediction of postoperative bleeding in liver transplantation. *Br J Anaesth*. 2017;119(3):402-10.
58. Hartert H. [Blood clotting studies with Thrombus stressography; a new Investigation procedure]. *Klin Wochenschr*. 1948;26(37-38):577-83. German.
59. Espinosa A, Seghatchian J. What is happening? The evolving role of the blood bank in the management of the bleeding patient: the impact of TEG as an early diagnostic predictor for bleeding. *Transfus Apher Sci*. 2014;51(3):105-10.
60. Larsen OH, Fenger-Eriksen C, Christiansen K, Ingerslev J, Sørensen B. Diagnostic performance and therapeutic consequence of thromboelastometry activated by kaolin versus a panel of specific reagents. *Anesthesiology*. 2011;115(2):294-302.
61. Crochemore T, Piza FM, Rodrigues RD, Guerra JC, Ferraz LJ, Corrêa TD. A new era of thromboelastometry. *einstein (São Paulo)*. 2017;15(3):380-5.
62. Whiting D, DiNardo JA. TEG and ROTEM: technology and clinical applications. *Am J Hematol*. 2014;89(2):228-32.
63. Görlinger K, Pérez-Ferrer A, Dirkmann D, Saner F, Maegele M, Calatayud A, et al. The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management. *Korean J Anesthesiol*. 2019;72(4):297-322.
64. Schäfer ST, Otto AC, Acevedo AC, Görlinger K, Massberg S, Kammerer T, et al. Point-of-care detection and differentiation of anticoagulant therapy - development of thromboelastometry-guided decision-making support algorithms. *Thromb J*. 2021;19(1):63.
65. Pavoni V, Giancesello L, Conti D, Ballo P, Dattolo P, Prisco D, et al. "In less than no time": feasibility of rotational thromboelastometry to detect anticoagulant drugs activity and to guide reversal therapy. *J Clin Med*. 2022;11(5):1407.
66. Schmidt DE, Majeed A, Bruzelius M, Odeberg J, Holmström M, Agren A. A prospective diagnostic accuracy study evaluating rotational thromboelastometry and thromboelastography in 100 patients with von Willebrand disease. *Haemophilia*. 2017;23(2):309-18.
67. Bowbrick VA, Mikhailidis DP, Stansby G. Value of thromboelastography in the assessment of platelet function. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2003;9(2):137-42.
68. Ariëns RA, Lai TS, Weisel JW, Greenberg CS, Grant PJ. Role of factor XIII in fibrin clot formation and effects of genetic polymorphisms. *Blood*. 2002;100(3):743-54.
69. Maria A, Lal BB, Khanna R, Sood V, Mukund A, Bajpai M, et al. Rotational thromboelastometry-guided blood component use in cirrhotic children undergoing invasive procedures: randomized controlled trial. *Liver Int*. 2022;42(11):2492-500.
70. Walsh M, Kwaan H, McCauley R, Marsee M, Speybroeck J, Thomas S, et al. Viscoelastic testing in oncology patients (including for the diagnosis of fibrinolysis): review of existing evidence, technology comparison, and clinical utility. *Transfusion*. 2020;60 Suppl 6:S86-100.
71. Kuiper GJ, Kleinegris MC, van Oerle R, Spronk HM, Lancé MD, Ten Cate H, et al. Validation of a modified thromboelastometry approach to detect changes in fibrinolytic activity. *Thromb J*. 2016;14:1.
72. Burke GW, Ciancio G, Figueiro J, Buigas R, Olson L, Roth D, et al. Hypercoagulable state associated with kidney-pancreas transplantation. Thromboelastogram-directed anti-coagulation and implications for future therapy. *Clin Transplant*. 2004;18(4):423-8.

73. Volod O, Viola F. The quantra system: system description and protocols for measurements. *Methods Mol Biol.* 2023;2663:743-61.
74. Volod O, Bunch CM, Zackariya N, Moore EE, Moore HB, Kwaan HC, et al. Viscoelastic hemostatic assays: a primer on legacy and new generation devices. *J Clin Med.* 2022;11(3):860.
75. Núñez-Jurado D, Santotoribio JD, Noval-Padillo J. ClotPro viscoelastometry evaluation in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2023;37(3):392-8.
76. Groene P, Wagner D, Kammerer T, Kellert L, Giebl A, Massberg S, et al. Viscoelastometry for detecting oral anticoagulants. *Thromb J.* 2021;19(1):18.
77. Green D. Management of bleeding complications of hematologic malignancies. *Semin Thromb Hemost.* 2007;33(4):427-34.
78. Stanworth SJ, Estcourt LJ, Powter G, Kahan BC, Dyer C, Choo L, et al. A no-prophylaxis platelet-transfusion strategy for hematologic cancers. *N Engl J Med.* 2013;368(19):1771-80.
79. Levi M. Management of cancer-associated disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res.* 2016;140 Suppl 1:S66-70.
80. Levi M. Pathophysiology of coagulopathy in hematological malignancies and in COVID-19. *Hemasphere.* 2021;5(6):e571.
81. Bryan J, Jabbour E, Prescott H, Kantarjian H. Thrombocytopenia in patients with myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol.* 2010;47(3):274-80.
82. Scridon A. Platelets and their role in hemostasis and thrombosis-from physiology to pathophysiology and therapeutic implications. *Int J Mol Sci.* 2022;23(21):12772.
83. Vinholt PJ. The role of platelets in bleeding in patients with thrombocytopenia and hematological disease. *Clin Chem Lab Med.* 2019;57(12):1808-17.
84. Chen L, Zhou H, Guo B, Guan Z. Clinical efficacy of platelet transfusion therapy in patients with leukemia and analysis of risk factors for ineffective transfusion. *Oncol Lett.* 2020;19(3):2554-61.
85. Ddungu H, Krantz EM, Kajja I, Naluzze S, Nabbanja H, Nalubwama F, et al. Transfusion challenges in patients with hematological malignancies in Sub-Saharan Africa: a prospective observational study from the Uganda Cancer Institute. *Sci Rep.* 2020;10(1):2825.
86. Qureshi H, Lowe D, Dobson P, Grant-Casey J, Parris E, Dalton D, et al. National comparative audit of the use of platelet transfusions in the UK. *Transfus Clin Biol.* 2007;14(6):509-13.
87. Yuan S, Otrrock ZK. Platelet transfusion: an update on indications and guidelines. *Clin Lab Med.* 2021;41(4):621-34.
88. Liumbruno GM, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G; Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology Working Party. Recommendations for the transfusion management of patients in the peri-operative period. III. The post-operative period. *Blood Transfus.* 2011;9(3):320-35.
89. Sahu S, Hemlata, Verma A. Adverse events related to blood transfusion. *Indian J Anaesth.* 2014;58(5):543-51.
90. Bolton-Maggs PH. Bullet points from SHOT: key messages and recommendations from the annual SHOT Report 2013. *Transfus Med.* 2014;24(4):197-203.
91. Tormey CA, Sweeney JD, Champion MH, Pisciotto PT, Snyder EL, Wu Y. Analysis of transfusion reactions associated with prestorage-pooled platelet components. *Transfusion.* 2009;49(6):1242-7.

92. Maouia A, Rebetz J, Kapur R, Semple JW. The immune nature of platelets revisited. *Transfus Med Rev.* 2020;34(4):209-20.
93. 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.
94. Manjappachar NK, Cuenca JA, Ramírez CM, Hernandez M, Martin P, Reyes MP, et al. Outcomes and predictors of 28-day mortality in patients with hematologic malignancies and septic shock defined by sepsis-3 criteria. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(1):45-53.
95. Spring J, Munshi L. Hematology emergencies in adults with critical illness: malignant hematology. *Chest.* 2022;162(1):120-31.
96. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-10.
97. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence.* 2014;5(1):4-11.
98. Iskander KN, Osuchowski MF, Stearns-Kurosawa DJ, Kurosawa S, Stepien D, Valentine C, et al. Sepsis: multiple abnormalities, heterogeneous responses, and evolving understanding. *Physiol Rev.* 2013;93(3):1247-88.
99. Dhainaut JF, Shorr AF, Macias WL, Kollef MJ, Levi M, Reinhart K, et al. Dynamic evolution of coagulopathy in the first day of severe sepsis: relationship with mortality and organ failure. *Crit Care Med.* 2005;33(2):341-8.
100. Levi M, Schultz M, van der Poll T. Sepsis and thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 2013;39(5):559-66.
101. Semeraro N, Ammollo CT, Semeraro F, Colucci M. Coagulopathy of acute sepsis. *Semin Thromb Hemost.* 2015;41(6):650-8.
102. Gando S, Levi M, Toh CH. Disseminated intravascular coagulation. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16037.
103. Iba T, Levi M, Levy JH. Sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost.* 2020;46(1):89-95.
104. Iba T, Levy JH. Sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Anesthesiology.* 2020;132(5):1238-45.
105. Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res.* 2017;149:38-44.
106. Boral BM, Williams DJ, Boral LI. Disseminated intravascular coagulation. *Am J Clin Pathol.* 2016;146(6):670-80.
107. Denning NL, Aziz M, Gurien SD, Wang P. DAMPs and NETs in sepsis. *Front Immunol.* 2019;10:2536.
108. Levy JH, Sniecinski RM, Welsby IJ, Levi M. Antithrombin: anti-inflammatory properties and clinical applications. *Thromb Haemost.* 2016;115(4):712-28.
109. Osuchowski MF, Craciun F, Weixelbaumer KM, Duffy ER, Remick DG. Sepsis chronically in MARS: systemic cytokine responses are always mixed regardless of the outcome, magnitude, or phase of sepsis. *J Immunol.* 2012;189(9):4648-56.
110. Iba T, Levy JH. Derangement of the endothelial glycocalyx in sepsis. *J Thromb Haemost.* 2019;17(2):283-94.
111. Muth H, Maus U, Wygrecka M, Lohmeyer J, Grimminger F, Seeger W, et al. Pro- and antifibrinolytic properties of human pulmonary microvascular versus artery endothelial cells: impact of endotoxin and tumor necrosis factor-alpha. *Crit Care Med.* 2004;32(1):217-26.

112. Tsantes AG, Parastatidou S, Tsantes EA, Bonova E, Tsante KA, Mantzios PG, et al. Sepsis-induced coagulopathy: an update on pathophysiology, biomarkers, and current guidelines. *Life (Basel)*. 2023;13(2):350.
113. Liu C, Suo S, Luo L, Chen X, Ling C, Cao S. SOFA score in relation to sepsis: clinical implications in diagnosis, treatment, and prognostic assessment. *Comput Math Methods Med*. 2022;2022:7870434.
114. Sinha S, Ray B. Sepsis-3: how useful is the new definition? *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2018;34(4):542-3.
115. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):762-74.
116. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):775-87.
117. Taylor FB, 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.
118. Bakhtiari K, Meijers JC, de Jonge E, Levi M. Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med*. 2004;32(12):2416-21.
119. Asakura H, Takahashi H, Uchiyama T, Eguchi Y, Okamoto K, Kawasugi K, et al. Proposal for new diagnostic criteria for DIC from the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis. *Thromb J*. 2016;14:42.
120. Gando S, Saitoh D, Ogura H, Mayumi T, Koseki K, Ikeda T, et al. Natural history of disseminated intravascular coagulation diagnosed based on the newly established diagnostic criteria for critically ill patients: results of a multicenter, prospective survey. *Crit Care Med*. 2008;36(1):145-50.
121. Lang T, Johanning K, Metzler H, Piepenbrock S, Solomon C, Rahe-Meyer N, et al. The effects of fibrinogen levels on thromboelastometric variables in the presence of thrombocytopenia. *Anesth Analg*. 2009;108(3):751-8.
122. Korpálová B, Samoš M, Bolek T, Škorňová I, Kovář F, Kubisz P, et al. Role of thromboelastography and rotational thromboelastometry in the management of cardiovascular diseases. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(8):1199-207.
123. Hashir A, Singh SA, Krishnan G, Subramanian R, Gupta S. Correlation of early ROTEM parameters with conventional coagulation tests in patients with chronic liver disease undergoing liver transplant. *Indian J Anaesth*. 2019;63(1):21-5.
124. Shore-Lesserson L, Manspeizer HE, DePerio M, Francis S, Vela-Cantos F, Ergin MA. Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery. *Anesth Analg*. 1999;88(2):312-9.
125. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, Hall TS, Abdelhamid M, Barbato E, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J*. 2022;43(39):3826-924.
126. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, Hall TS, Abdelhamid M, Barbato E, et al. [2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery developed by the task force for cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery of the European Society of Cardiology (ESC)

Endorsed by the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC)]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2023;24(1 Suppl 1):e1-e102.

127. Daudel F, Kessler U, Folly H, Lienert JS, Takala J, Jakob SM. Thromboelastometry for the assessment of coagulation abnormalities in early and established adult sepsis: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2009;13(2):R42.

128. Schmitt FC, Manolov V, Morgenstern J, Fleming T, Heitmeier S, Uhle F, et al. Acute fibrinolysis shutdown occurs early in septic shock and is associated with increased morbidity and mortality: results of an observational pilot study. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):19.

129. Tuan TA, Ha NT, Xoay TD, My TT, Nghiem LT, Dien TM. Hypocoagulable tendency on thromboelastometry associated with severity and anticoagulation timing in pediatric septic shock: a prospective observational study. *Front Pediatr*. 2021;9:676565.

130. Mitrovic M, Sabljic N, Cvetkovic Z, Pantic N, Zivkovic Dakic A, Bukumiric Z, et al. Rotational thromboelastometry (ROTEM) profiling of COVID-19 patients. *Platelets*. 2021;32(5):690-6.

131. Görlinger K, Almutawah H, Almutawaa F, Alwabari M, Alsultan Z, Almaged J, et al. The role of rotational thromboelastometry during the COVID-19 pandemic: a narrative review. *Korean J Anesthesiol*. 2021;74(2):91-102.

132. Corey KM, Olson LB, Naqvi IA, Morrison SA, Davis C, Nimjee SM, et al. Suppression of fibrinolysis and hypercoagulability, severity of hypoxemia, and mortality in COVID-19 patients: a retrospective cohort study. *Anesthesiology*. 2022;137(1):67-78.

133. Gönenli MG, Komesli Z, İncir S, Yalçın Ö, Akay OM. Rotational thromboelastometry reveals distinct coagulation profiles for patients with COVID-19 depending on disease severity. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021;27:10760296211027653.

134. Elaa A, Syrine C, Haifa M, Walid N, Amene BB, Houyem SL, et al. Assessment of coagulation profiles by rotational thromboelastometry in COVID 19 patients. *Clin Lab*. 2022;68(8).

135. Kong R, Hutchinson N, Görlinger K. Hyper- and hypocoagulability in COVID-19 as assessed by thromboelastometry -two case reports. *Korean J Anesthesiol*. 2021;74(4):350-4.

136. Moore HB, Moore EE, Neal MD, Sheppard FR, Kornblith LZ, Draxler DF, et al. Fibrinolysis shutdown in trauma: historical review and clinical implications. *Anesth Analg*. 2019;129(3):762-73.

137. Sabljic N, Pantic N, Virijevic M, Bukumiric Z, Novakovic T, Pravdic Z, et al. Application of rotational thromboelastometry in patients with acute promyelocytic leukemia. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2022;28:10760296221119809.

138. Jeong SM, Song JG, Seo H, Choi JH, Jang DM, Hwang GS. Quantification of both platelet count and fibrinogen concentration using maximal clot firmness of thromboelastometry during liver transplantation. *Transplant Proc*. 2015;47(6):1890-5.

139. Bønløkke ST, Fenger-Eriksen C, Ommen HB, Hvas AM. Impaired fibrinolysis and increased clot strength are potential risk factors for thrombosis in lymphoma. *Blood Adv*. 2023;7(22):7056-66.

140. Sharma A, Sikka M, Gomber S, Sharma S. Plasma fibrinogen and D-dimer in children with sepsis: a single-center experience. *Iran J Pathol*. 2018;13(2):272-5.

141. Lipinska-Gediga M. Coagulopathy in sepsis - a new look at an old problem. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2016;48(5):352-9.

142. Mori K, Tsujita Y, Yamane T, Eguchi Y. Decreasing plasma fibrinogen levels in the intensive care unit are associated with high mortality rates in patients with sepsis-induced coagulopathy. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2022;28:10760296221101386.

143. Maslow A, Cheves T, Joyce MF, Apruzzese P, Sweeney J. Interaction between platelet and fibrinogen on clot strength in healthy patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2023;37(6):942-7.
144. Harr JN, Moore EE, Ghasabyan A, Chin TL, Sauaia A, Banerjee A, et al. Functional fibrinogen assay indicates that fibrinogen is critical in correcting abnormal clot strength following trauma. *Shock*. 2013;39(1):45-9.
145. Caballero M, Sabate A, Gutierrez R, Beltran J, Pérez L, Pujol R, et al. Blood component requirements in liver transplantation: effect of 2 thromboelastometry-guided strategies for bolus fibrinogen infusion-the TROMBOFIB randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2023;21(1):37-46.
146. Adamzik M, Eggmann M, Frey UH, Görlinger K, Bröcker-Preuss M, Marggraf G, et al. Comparison of thromboelastometry with procalcitonin, interleukin 6, and C-reactive protein as diagnostic tests for severe sepsis in critically ill adults. *Crit Care*. 2010;14(5):R178.
147. Brenner T, Schmidt K, Delang M, Mehrabi A, Bruckner T, Lichtenstern C, et al. Viscoelastic and aggregometric point-of-care testing in patients with septic shock - cross-links between inflammation and haemostasis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56(10):1277-90.
148. Müller MC, Meijers JC, van Meenen DM, Thachil J, Juffermans NP. Thromboelastometry in critically ill patients with disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2019;30(5):181-7.
149. Semeraro N, Ammollo CT, Semeraro F, Colucci M. Sepsis-associated disseminated intravascular coagulation and thromboembolic disease. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2010;2(3):e2010024.
150. Görlinger K, Dirkmann D, Solomon C, Hanke AA. Fast interpretation of thromboelastometry in non-cardiac surgery: reliability in patients with hypo-, normo-, and hypercoagulability. *Br J Anaesth*. 2013;110(2):222-30.
151. Hethershaw EL, Cilia La Corte AL, Duval C, Ali M, Grant PJ, Ariëns RA, et al. The effect of blood coagulation factor XIII on fibrin clot structure and fibrinolysis. *J Thromb Haemost*. 2014;12(2):197-205.
152. Levi M, Schultz MJ. What do sepsis-induced coagulation test result abnormalities mean to intensivists? *Intensive Care Med*. 2017;43(4):581-3.
153. Tipoe TL, Wu WK, Chung L, Gong M, Dong M, Liu T, et al. Plasminogen activator inhibitor 1 for predicting sepsis severity and mortality outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2018;9:1218.
154. Tuan TA, Ha NT, Xoay TD, My TT. Fibrinolytic impairment and mortality in pediatric septic shock: a single-center prospective observational study. *Pediatr Crit Care Med*. 2021;22(11):969-77.
155. Bønløkke ST, Ommen HB, Hvas AM. Altered fibrinolysis in hematological malignancies. *Semin Thromb Hemost*. 2021;47(5):569-80.
156. Mesters RM, Mannucci PM, Coppola R, Keller T, Ostermann H, Kienast J. Factor VIIa and antithrombin III activity during severe sepsis and septic shock in neutropenic patients. *Blood*. 1996;88(3):881-6.
157. Dellinger RP. Inflammation and coagulation: implications for the septic patient. *Clin Infect Dis*. 2003;36(10):1259-65.
158. Esmon C. The protein C pathway. *Crit Care Med*. 2000;28(9 Suppl):S44-8.
159. Sillen M, Declerck PJ. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI): an updated narrative review. *Int J Mol Sci*. 2021;22(7):3670.

160. Coleman JR, Moore EE, Kelher MR, Jones K, Cohen MJ, Banerjee A, et al. Elucidating the molecular mechanisms of fibrinolytic shutdown after severe injury: The role of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. *J Trauma Acute Care Surg.* 2023;94(6):857-62.
161. Longstaff C. Measuring fibrinolysis: from research to routine diagnostic assays. *J Thromb Haemost.* 2018;16(4):652-62.
162. Moore HB, Gando S, Iba T, Kim PY, Yeh CH, Brohi K, et al. Defining trauma-induced coagulopathy with respect to future implications for patient management: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2020;18(3):740-7.
163. Han YQ, Yan L, Zhang L, Ouyang PH, Li P, Lippi G, et al. Performance of D-dimer for predicting sepsis mortality in the intensive care unit. *Biochem Med (Zagreb).* 2021;31(2):020709.
164. Johnson ED, Schell JC, Rodgers GM. The D-dimer assay. *Am J Hematol.* 2019;94(7):833-9.
165. Crawford F, Andras A, Welch K, Sheares K, Keeling D, Chappell FM. D-dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(8):CD010864.
166. Tripodi A. D-dimer testing in laboratory practice. *Clin Chem.* 2011;57(9):1256-62.
167. Dai H, Zhou H, Sun Y, Xu Z, Wang S, Feng T, et al. D-dimer as a potential clinical marker for predicting metastasis and progression in cancer. *Biomed Rep.* 2018;9(5):453-7.
168. Spahn DR. Patient blood management: the new standard. *Transfusion.* 2017;57(6):1325-7.
169. Shander A, Hardy JF, Ozawa S, Farmer SL, Hofmann A, Frank SM, et al. A global definition of patient blood management. *Anesth Analg.* 2022;135(3):476-88.

Abstract

Introduction: Patients with hematological malignancies frequently present thrombocytopenia and higher risk for bleeding. Prophylactic transfusion of platelets is a common practice to prevent hemorrhagic complications. Transfusion is associated with higher risk of adverse events and poor outcomes, mainly in presence of sepsis, when additional changes can be found in the coagulation. Thromboelastometry has been considered better predictor for bleeding than isolated platelet counts in different settings. In early stages of sepsis, hypercoagulability may occur due to an increased level of fibrinogen. **Purpose:** To assess whether increased fibrinogen levels due to sepsis can compensate for impaired clot strength caused by thrombocytopenia in patients with hematological malignancies. **Methods:** Prospective, unicentric analytical cross-sectional study, with 60 adult patients with hematological malignancies and severe thrombocytopenia, of which 30 had sepsis (Sepsis Group) and 30 had no infections (Control Group). Coagulation conventional tests and specific coagulation tests, including thromboelastometry, were performed. Main outcome evaluated was maximum clot firmness. **Results:** Higher levels of fibrinogen and maximum clot firmness were found in Sepsis Group. Both fibrinogen and platelets contributed to maximum clot firmness. The relative contribution of fibrin was significantly greater ($60.5\% \pm 12.8$ versus $43.6\% \pm 9.7$; $p < 0.001$) and of platelets significantly lower ($39.5\% \pm 12.8$ versus $56.4\% \pm 9.7$; $p < 0.001$) in Sepsis Group. **Conclusions:** Septic patients with hematological malignancies showed an increase in fibrinogen concentrations as an acute phase protein, and consequently, an increase in maximum clot firmness, even in the presence of thrombocytopenia.

Keywords: Hematologic neoplasms; Thrombocytopenia; Platelet transfusion; Thromboelastography; Sepsis