Salvador 41º
Congresso Brasileiro de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial
Exposição Técnico-científica
4 a 7 de setembro 2007
Síndrome Metabólica e Endemias Sul-americanas

Avanços no diagnóstico laboratorial em hematologia

Métodos diagnósticos em coagulação – Tromboelastografia

Dr. João Carlos de Campos Guerra

Departamento de Patologia Clínica - HIAE
Centro de Hematologia de São Paulo - CHSP

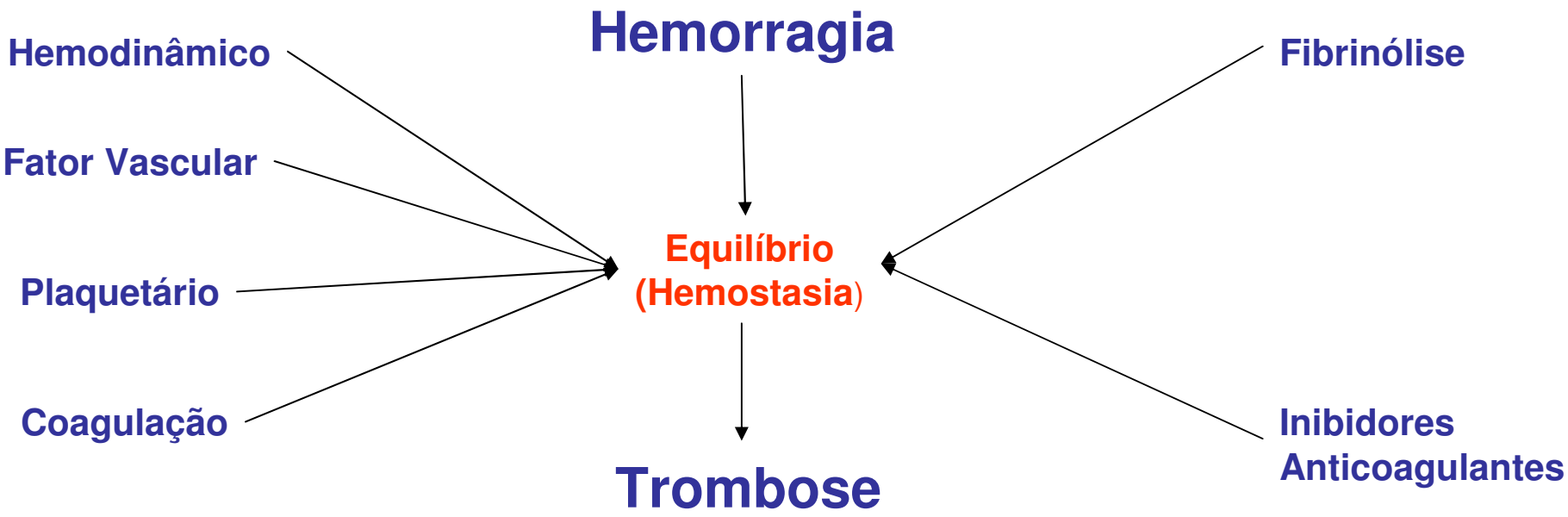
HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN
LABORATÓRIO CLÍNICO

CERTIFICADO ISO 9001:2000

SISTEMAS ENVOLVIDOS NA HEMOSTASIA

- Hemodinâmico
- Vascular
- Plaquetário
- Coagulação
- Fibrinolítico
- Inibidores

SISTEMAS ENVOLVIDOS NA HEMOSTASIA



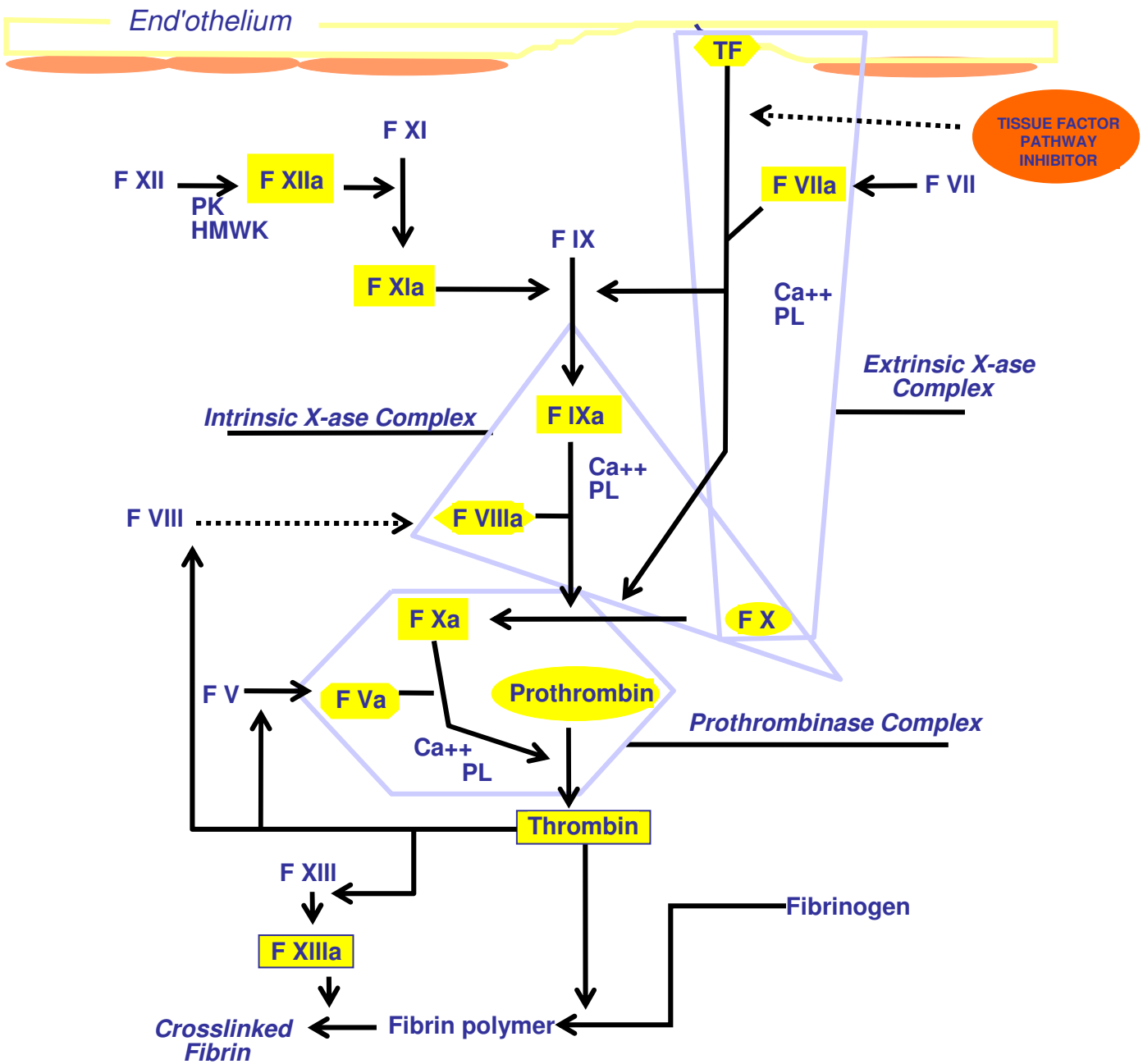


Figure 1 Clotting cascade: calcium ions; phospholipids (*PL*); and a substrate **SYMBOL**. *TF,* tissue factor; *PK,* prekallikrein; *HMWK,* high-molecular-weight kininogens. *From:* Amitrano: Semin Liver Dis, Volume 22(1).February 2002.83-96

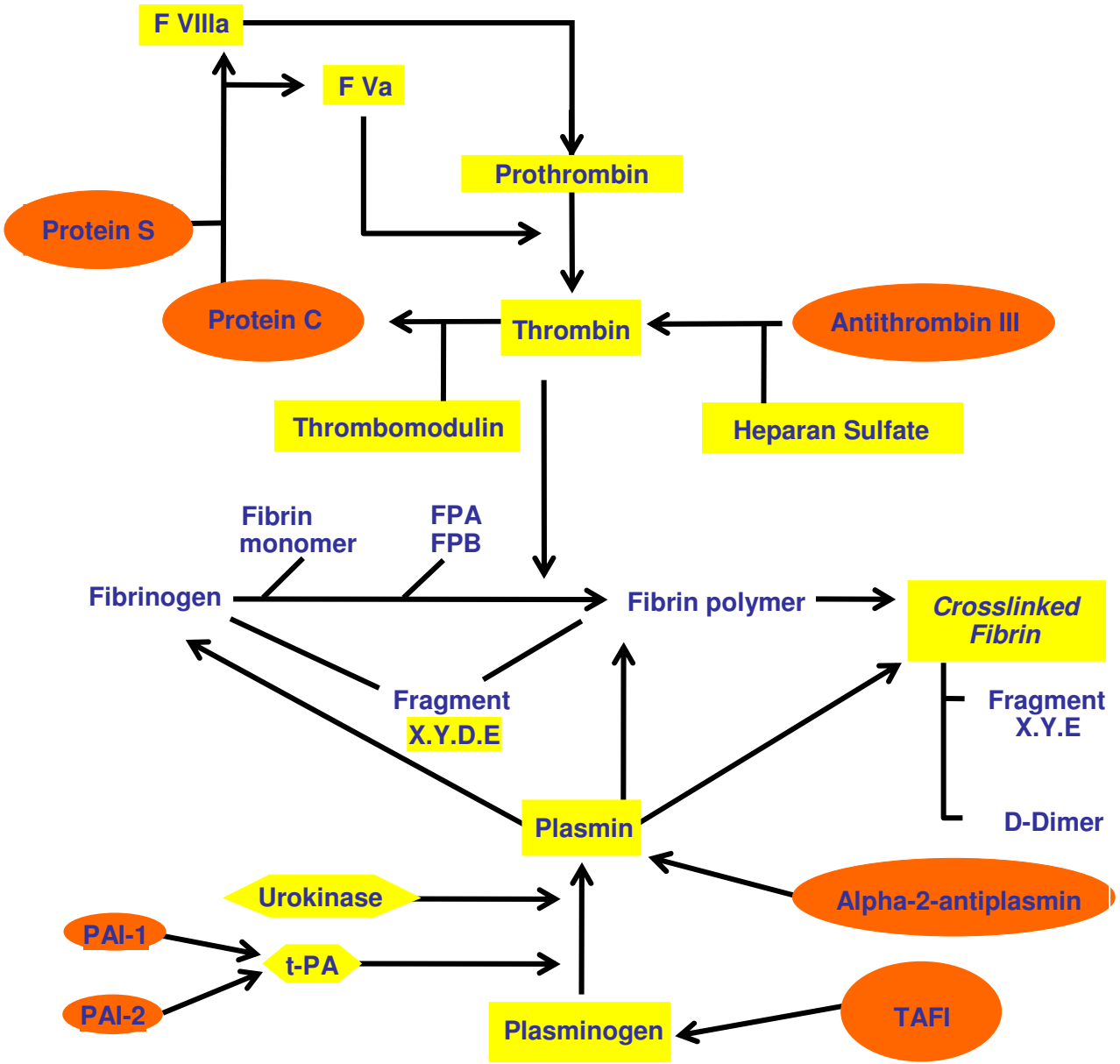


Figure 2 Clotting pathway inhibitors and fibrinolytic system. SYMBOL, inhibitors; activators. FPA, fibrinopeptide A; *FPB,* fibrinopeptide B; *tPA,* tissue plasminogen activator; *PAI-1,* plasminogen activator inhibitor 1; *PAI-2,* plasminogen activator inhibitor 2; *TAFI,* thrombin activatable fibrinolysis inhibitor.
From: Amitrano: Semin Liver Dis, Volume 22(1).February 2002.83-96

COAGULOGRAMA COMPLETO - HIAE

- TS
- TP (AP - INR)
- TTPA (TC)
- TT
- Fibrinogênio
- Contagem de Plaquetas

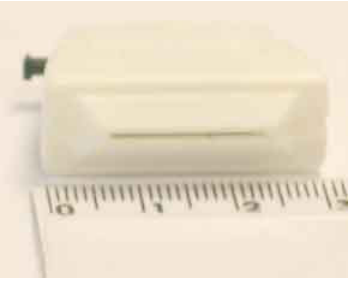
Alterações da Coagulação

1.	TTPA	Prolongado	deficiência de XII, XI, IX, VIII
	TP	Normal	
2.	TP	Prolongado	deficiência de VII
	TTPA	Normal	
3.	TTPA	Prolongado	deficiência de X, V, II, I
	TP	Prolongado	
4.	TTPA	Normal	paciente normal e deficiência XIII
	TP	Normal	

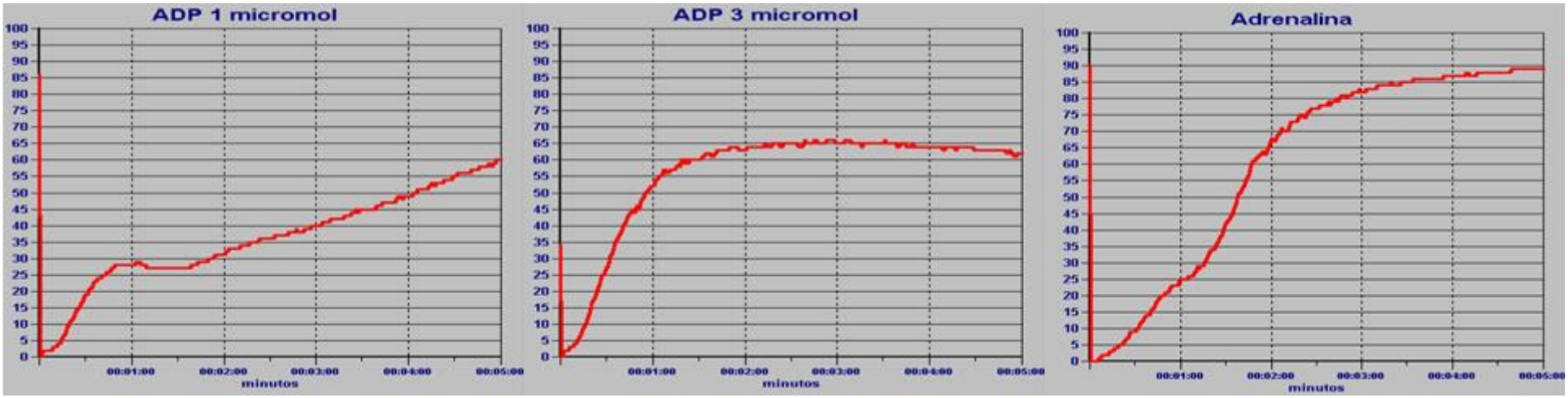
ESTUDO DA FUNÇÃO CAPILAR E PLAQUETÁRIA

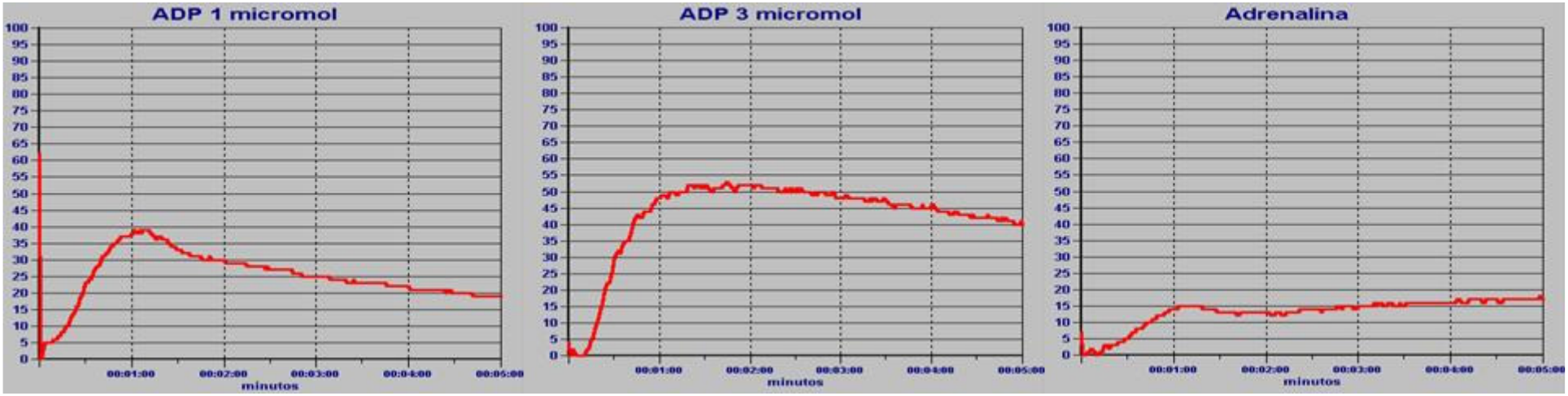
- Prova do Laço
- TS de IVY
- Agregação Plaquetária

TS- Tempo de Sangramento



Agregação Plaquetária



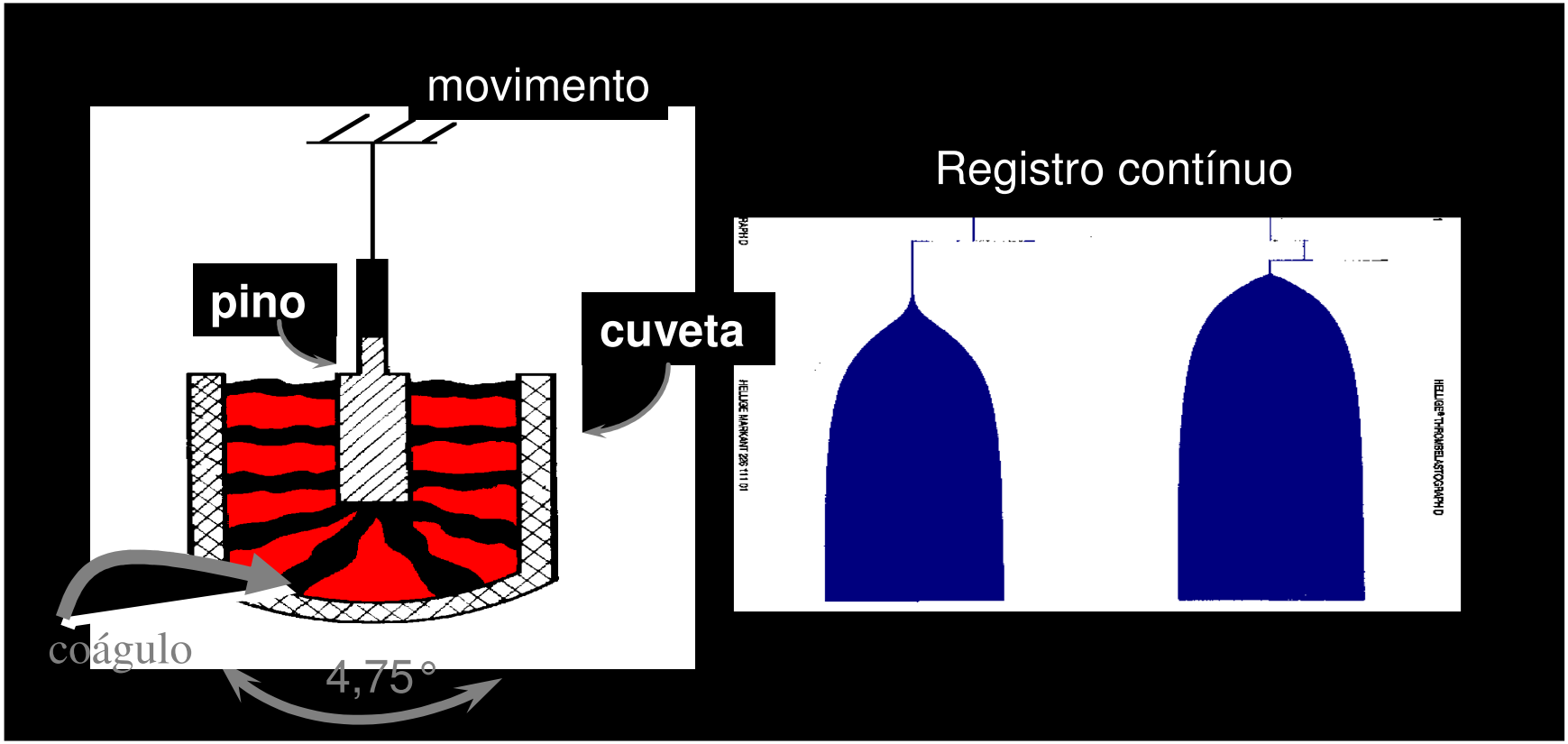


Tromboelastografia

- Representação gráfica da formação e lise do cóagulo
- Método laboratorial descrito por H. Hartert, em 1948
- Registro das alterações viscoelásticas que ocorrem durante a coagulação do sangue
- Avaliação global da coagulação, documentando a interação das proteínas plasmáticas com as plaquetas

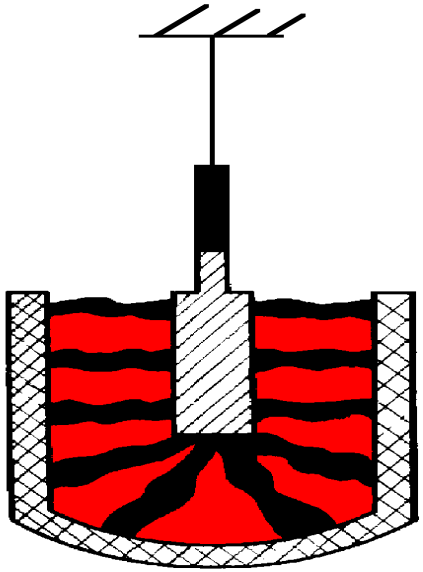
Método de detecção TEG:

Professor Hartert (1948)



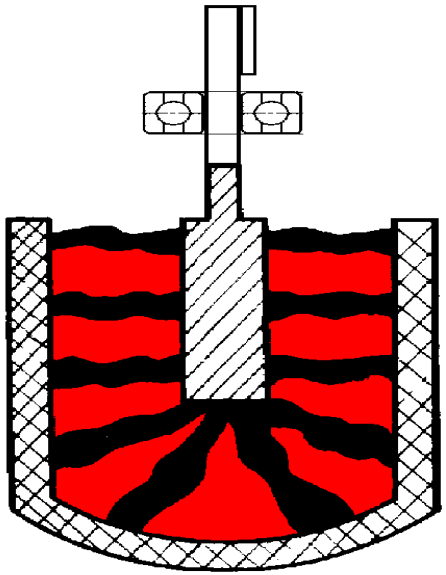
TEG® X ROTEM®

Pêndulo



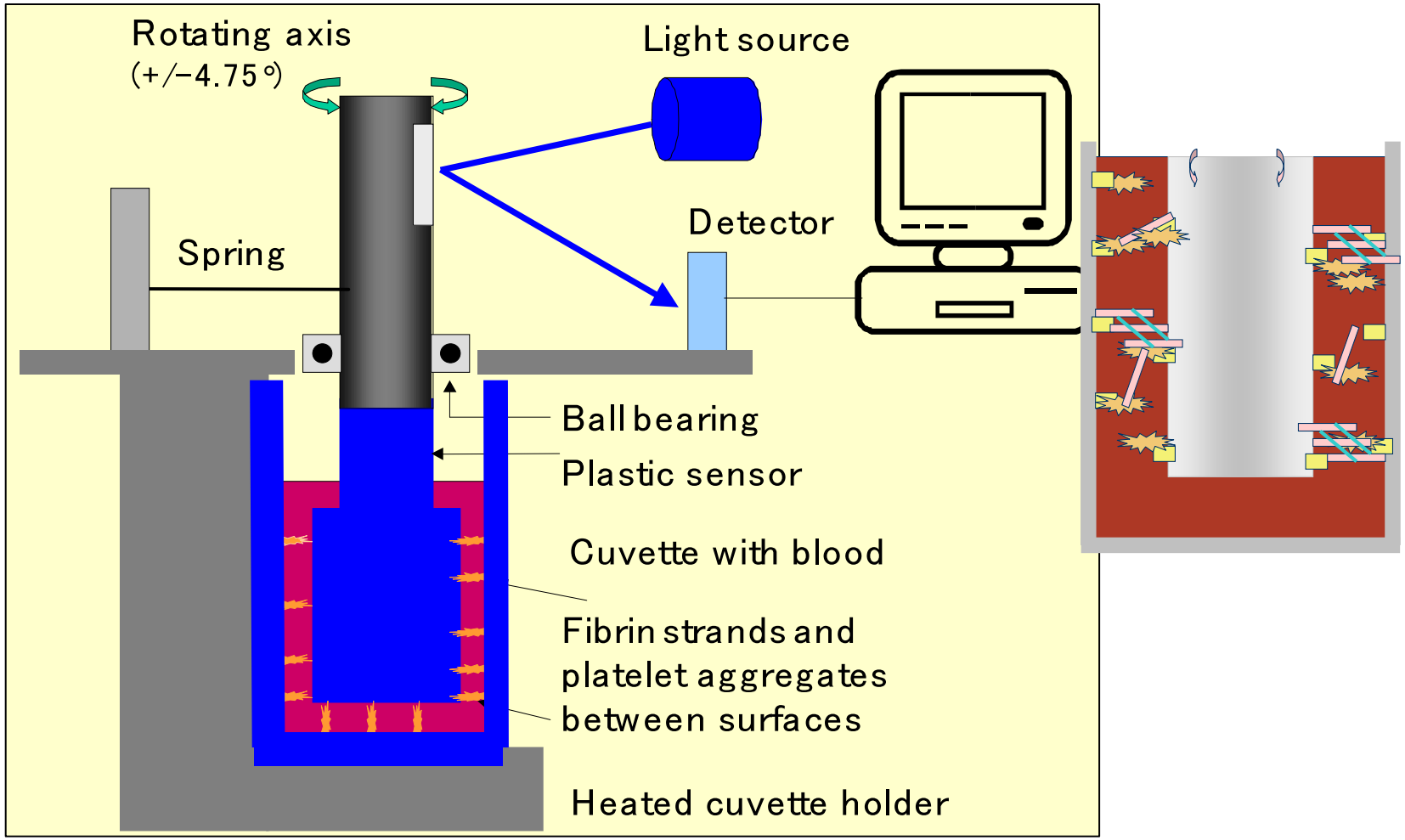
Requer um nivelamento preciso
Sensível ao shock

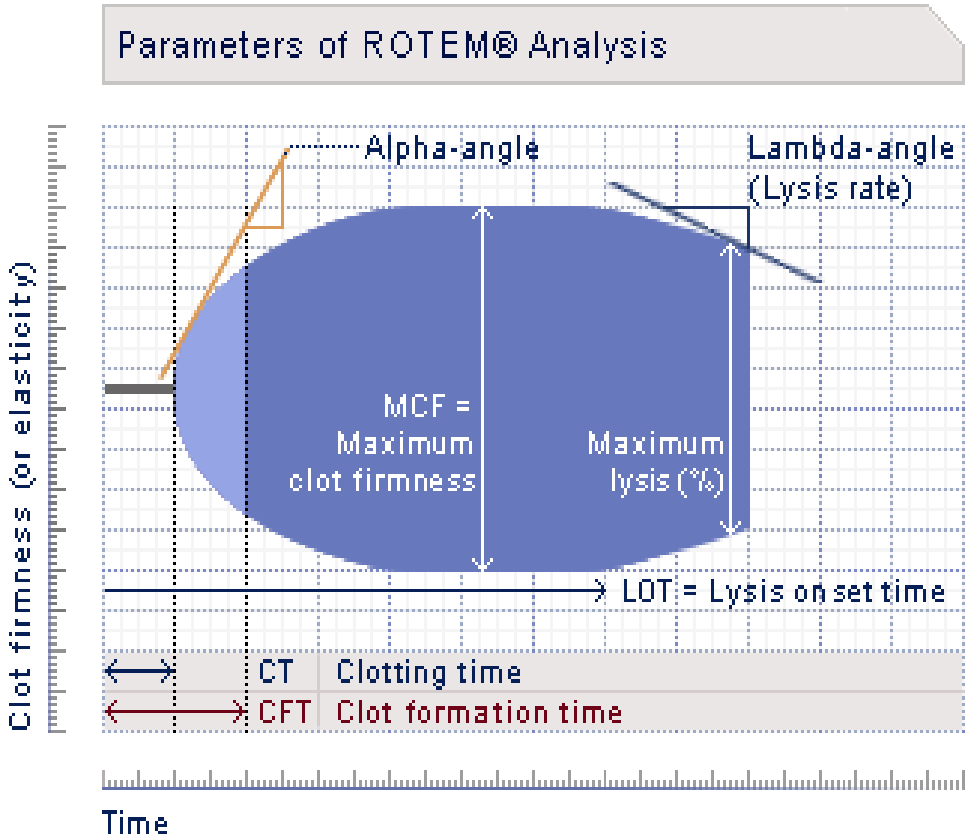
Rolamento de esferas



Não é importante um nivelamento preciso
Não é sensível ao shock

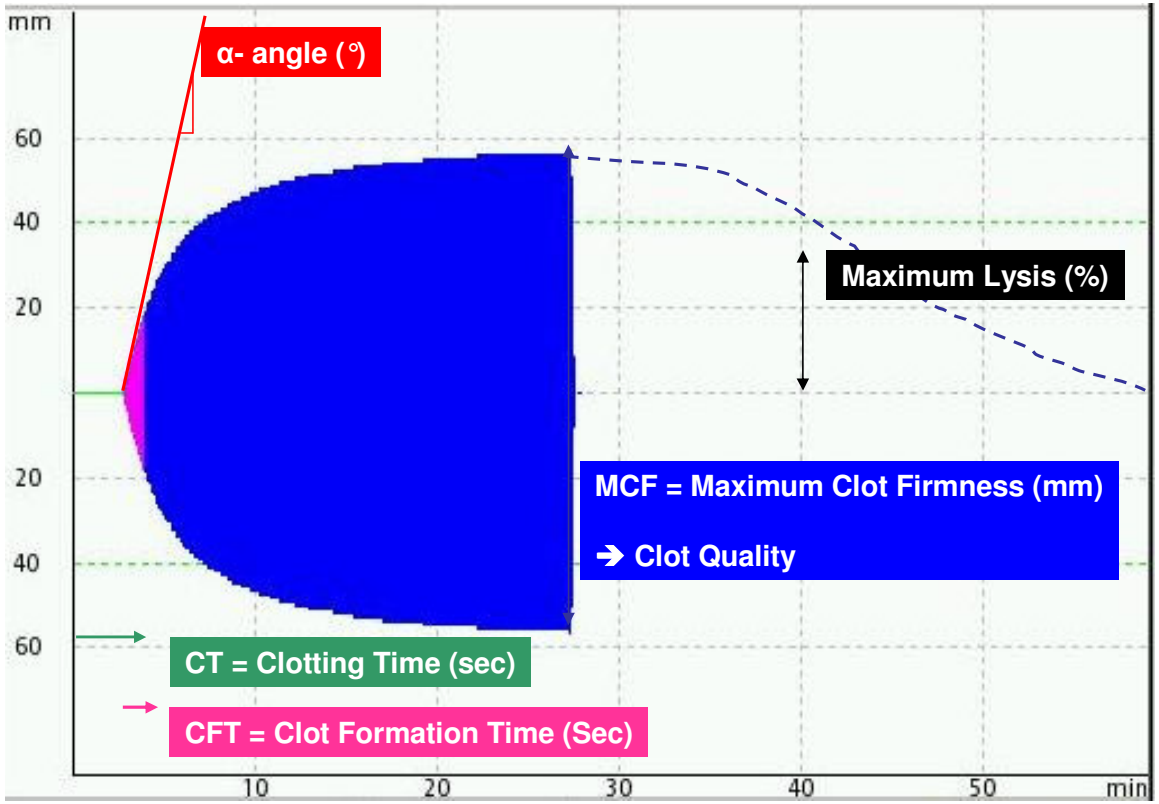
Princípio de detecção

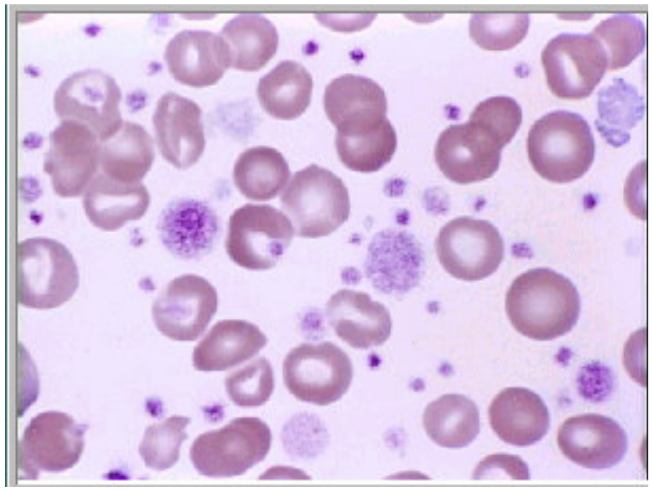


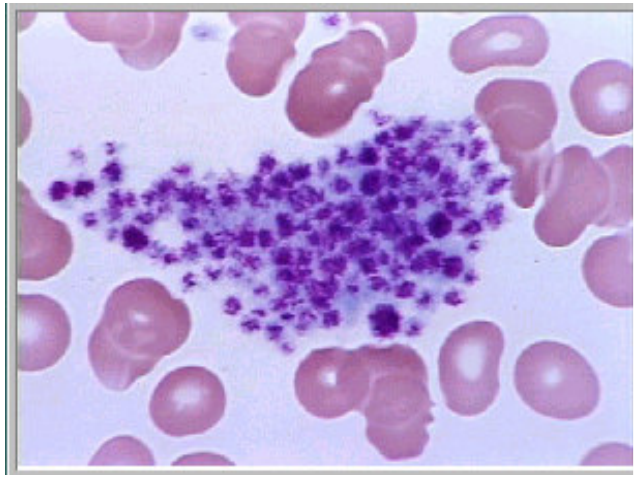


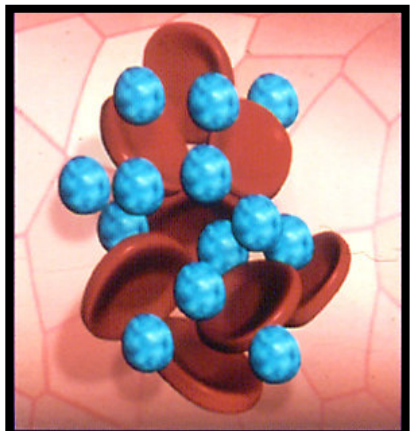
- Avaliação dos parâmetros:
- CT (Tempo de coagulação) – Determina o nível de anticoagulação ou deficiência de fatores de coagulação.
- CFT (Tempo de formação do coágulo) – Determina a qualidade do coágulo e a sua consistência.
- Ângulo Alpha – Determina se o paciente apresenta Hipocoagubilidade (Risco de sangramento) ou Hipercoagubilidade (Trombose).
- MCF (Firmeza máxima do coágulo) – Determina a interação e participação da fibrina e das plaquetas. Esclarece o motivo do sangramento e direciona a terapia para reposição de fibrinogênio ou plaquetas.
- ML (Lise máxima) – Determina o percentual de líse do coágulo e consequentemente a identificação de Hiperfibrinólise.

Resultados


mm
60
40
20
20
40
60
α- angle (°)
Maximum Lysis (%)
MCF = Maximum Clot Firmness (mm)
➔ Clot Quality
CT = Clotting Time (sec)
CFT = Clot Formation Time (Sec)
10
20
30
40
50
min







HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN
Laboratório Clínico

[Alta em: 13/04/07] [OMINT] [A09E 9 And Ala L] [redacted] Qto: A0979 1
Exmo(a) Sr(a): [redacted] Id :24a Pront : [redacted]
Dr(a): Moises Cohen Mat. Colhido/Recebido: 09/04/2007 06:34 h (..)

Tromboelastometria - Sistema Rotem®

Material: Sangue Citratado

			Valores de Referência:
Constante CT :	806	seg	(300-1000)
Constante CFT :	293	seg	(150-700)
Constante alfa:	49	seg	(30-70)
Amplitude 10 :	47	mm	(20-50)
Constante MCF :	**69 ***	mm	(40-65)

Conclusão:

Coagulabilidade Cinética : Dentro dos limites de normalidade
Coagulabilidade Estrutural : Hipercoagulabilidade estrutural

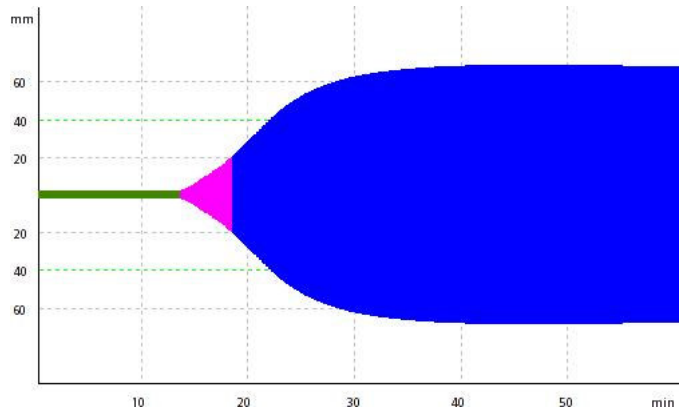
Siglas utilizadas:
CT: Tempo de Coagulação
CFT: Tempo de formação do coágulo
Ângulo alfa (Constante alfa): Cinética de formação do coágulo
Amplitude 10: Amplitude obtida 10 minutos após a formação do coágulo (CT)
Constante MCF: Máxima firmeza do coágulo

Liberado por Andrea A R Villarinho CRBM8979

Data: 30/05/2007 - 17:14 Responsável: Dr(a) Elbio Antonio D'Amico CRM:28360
(O asterisco (*) indica resultado que ultrapassou o limite inferior ou superior de referência.)

Av. Albert Einstein, 627/701 - Morumbi
CEP: 05651-901 - São Paulo - Brasil
Tel.: (011) 3747-2450
Fax: (55-11) 3747-2420

- Dr. Carlos Augusto Senne Soares
- Dr. Cristovão Luis P. Mangueira
- Dra. Elvira Deolinda R. P. Velloso
- Dr. Elbio Antonio D'Amico
- Dr. Jacyr Pasternak
- Dr. João Carlos de Campos Guerra
- Dr. João Renato Rebello Pinho
- Dra. Margareth Afonso Torres
- Dra. Marinês Dalla Valle Martino
- Dra. Marjorie Paris Colombini
- Dr. Carlos E S Ferreira
- Dra. Nydia Strachman Bacal
- Dr. Simão Augusto Lottenberg
- Dr. Paulo Achucarro Silveira



ROTEG

Equipamento

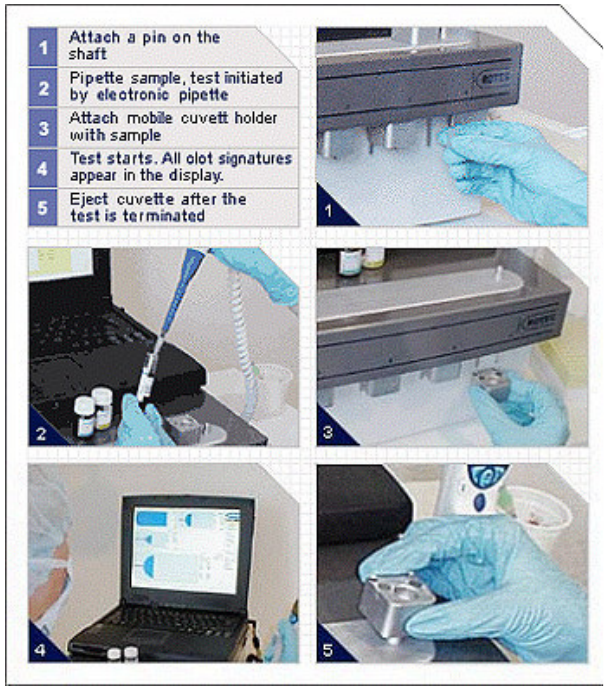
- Compacto e de fácil transporte
- Resistente ao choque
- 4 canais de leitura

Pipeta eletrônica

- ❑ Simples operação
- ❑ Elimina erros de operação
- ❑ Padronização da mistura

Software

- ❑ Requer pouco treinamento
- ❑ Autoexplicativo
- ❑ Armazena 10.000 resultados



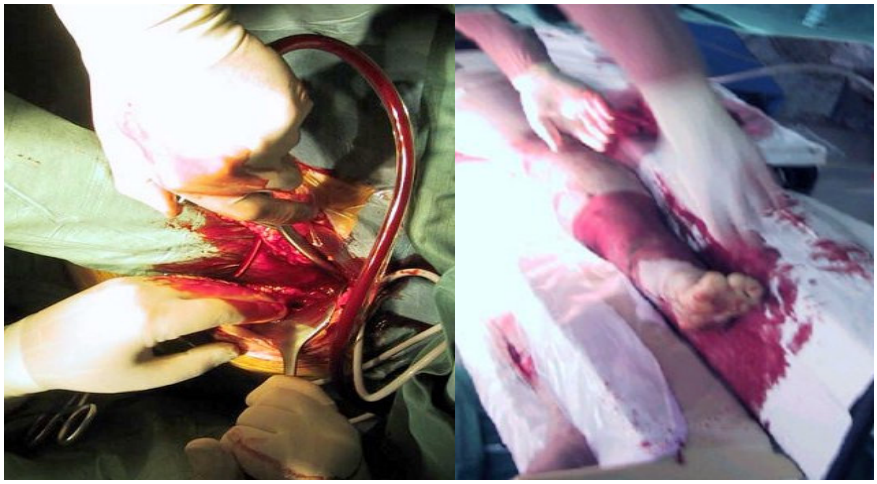
EVOLUÇÃO

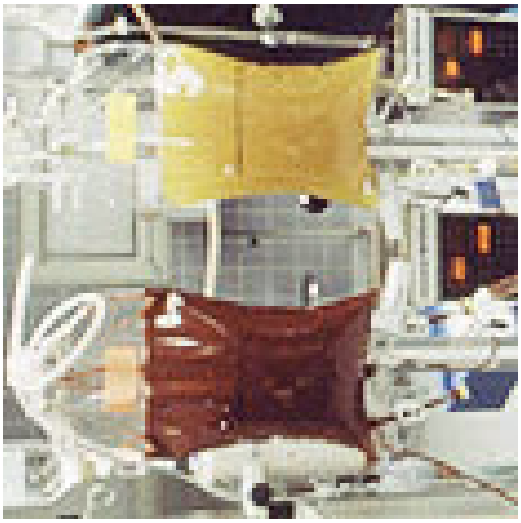
Parâmetros do ROTEM®/TEG®

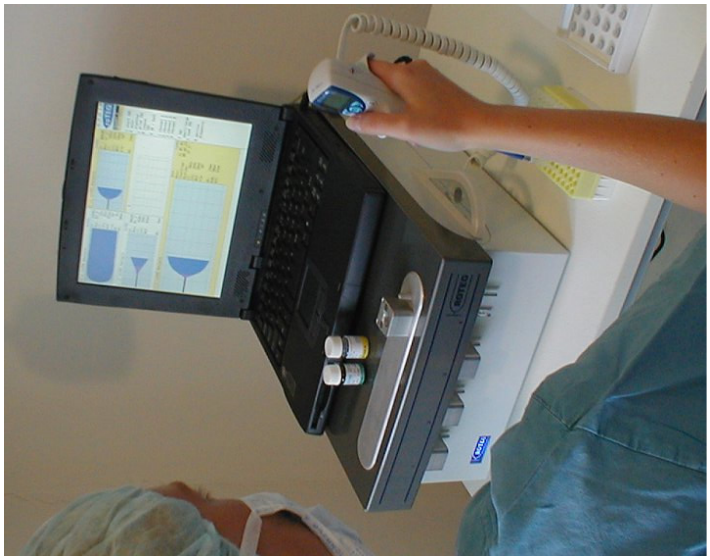
Equipamento	TEG®	ROTEM®
Período de mensuração	--	RT
Tempo de coagulação	R	CT
Período de 2mm a 20 mm de amplitude	K	CFT
Ângulo alfa (constante alfa)	α (inclinação entre r e k)	A (ângulo da tangente quando amplitude é de 2mm)
Ângulo máximo	-	CFR
Força máxima	MA	MCF
Tempo para a força máxima	TMA	MCF-t
Amplitude máxima (em momento determinado)	A (A30, A60)	(A5, A10,...)
Elasticidade do coágulo	G	MCE
Lise máxima	--	ML
Lise em momento determinado	CL30, CL60	LI30, LI45, LI60
Tempo para lise	TTL (redução de 2 mm da MA	CLT (redução de 10% da MCF)
Taxa de lise máxima	--	CLR (tangente máxima pós-MCF)

Parâmetros tromboelastográficos

R	Início da formação da fibrina
K	Dinâmica da formação do coágulo
Ângulo alfa	Cinética da formação e reações cruzadas da fibrina
MA	Força do coágulo (número / função das plaquetas e interação com a fibrina

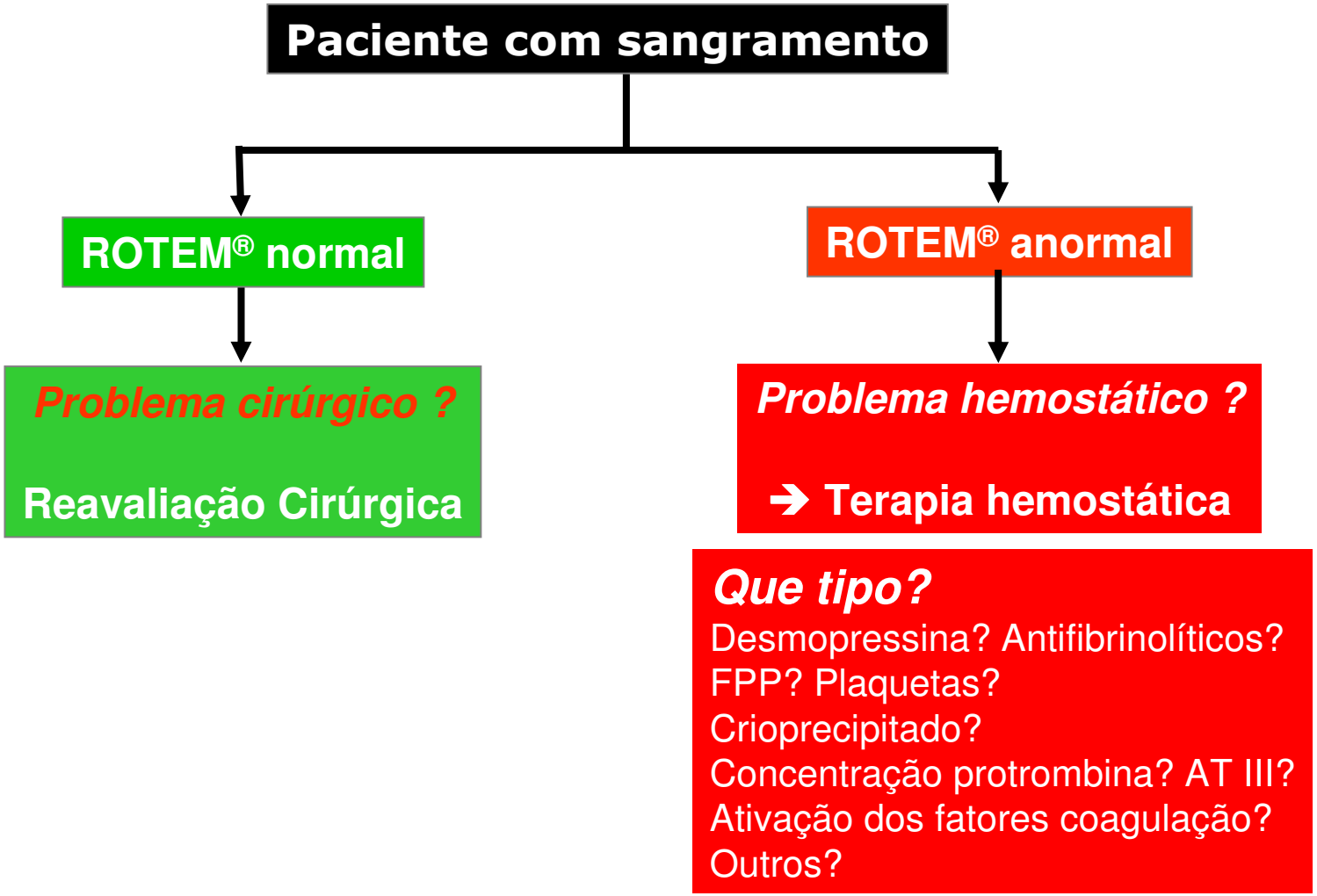






ROTEM

Discriminação entre sangramento cirúrgico e desordem hemostática



Correlação Clínica

- O valor preditivo da Tromboelastografia computadorizada e análise da função plaquetária para perda de sangue pós-operatória de cirurgia cardíaca. Cammerer et al. Anesth. Analg. 2003, 96: 51-7

Table 4. Positive and Negative Predictive Values of the Significant Post-CPB Thromboelastography and PFA variables for Blood Loss ≥500 mL

	Cut-off point	Positive predictive value (%)	Negative predictive value (%)
MA post-CPB	57 mm	37	77
Angle α post-CPB	71°	41	82
Abciximab MA post-CPB	17 mm	41	85
Abciximab α post-CPB	26°	35	84
PFA ADP post-CPB	118 s	34	76

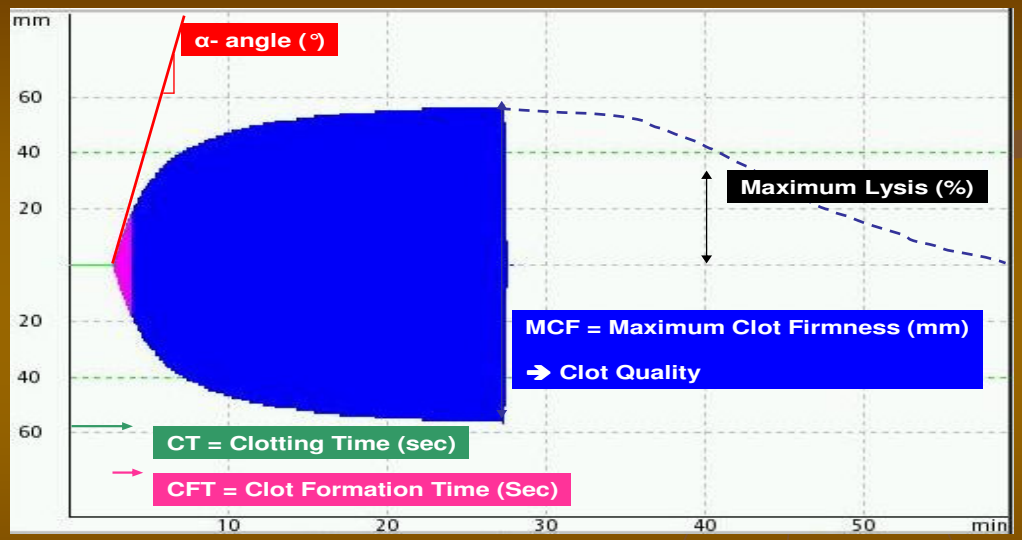
CPB = cardiopulmonary bypass, PFA = platelet function analyzer, MA = maximal amplitude, ADP = adenosine diphosphate.

- Monitoração durante cirurgia cardíaca com ROTEG. Calatzis et al., Management of Bleeding in Cardiovascular Surgery 2000, 215-26

Precisão do valor preditivo de hemorragia pós-operatória

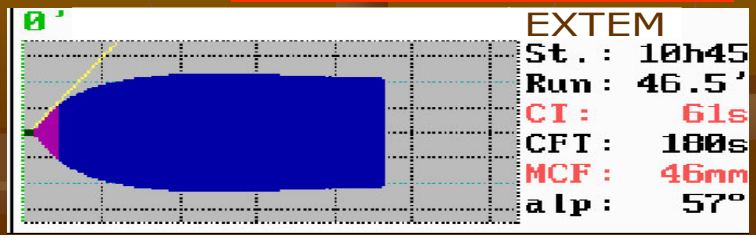
Previsão	ROTEG (38 pat)	ACT	PT/APTT Fib/contagem plaquetas
Correto (%)	80	40	30
Falso pos. (%)	20	50	70
Falso neg. (%)	0	10	0

Resultados



- Típicas curvas de reação
- Dados numéricos de todas as fases da coagulação/lise
- Resultados anormais são marcados
- Firmeza coágulo= **Qualidade**

Possibilidade de adicionar parâmetros



Estabilidade dos reagentes após abertura

- ap-TEM – 14 dias
- hep-TEM – 30 dias
- fib-TEM – 14 dias
- in-TEM – 8 dias
- ex-TEM – 8 dias
- star-TEM – 8 dias

INTEM

- Ativador de contato
- Deficiências dos fatores da coagulação
- Desordens de polimerização da fibrina
- Desordens plaquetárias
- Trombocitopenia
- Hemofilia e Inibidores
- Heparina, Heparina LMW, Hirudina e similares

EXTEM

- ➢ Fator tissular
- Deficiências dos fatores da coagulação
- Desordens de polimerização da fibrina
- Desordens plaquetárias
- Trombocitopenia
- Avaliação da fibrinólise

FIBTEM

- Fator tissular + Antagonista GPIIb/IIIa
- Avaliação do fibrinogênio
- Inibidor de plaquetas

APTEM

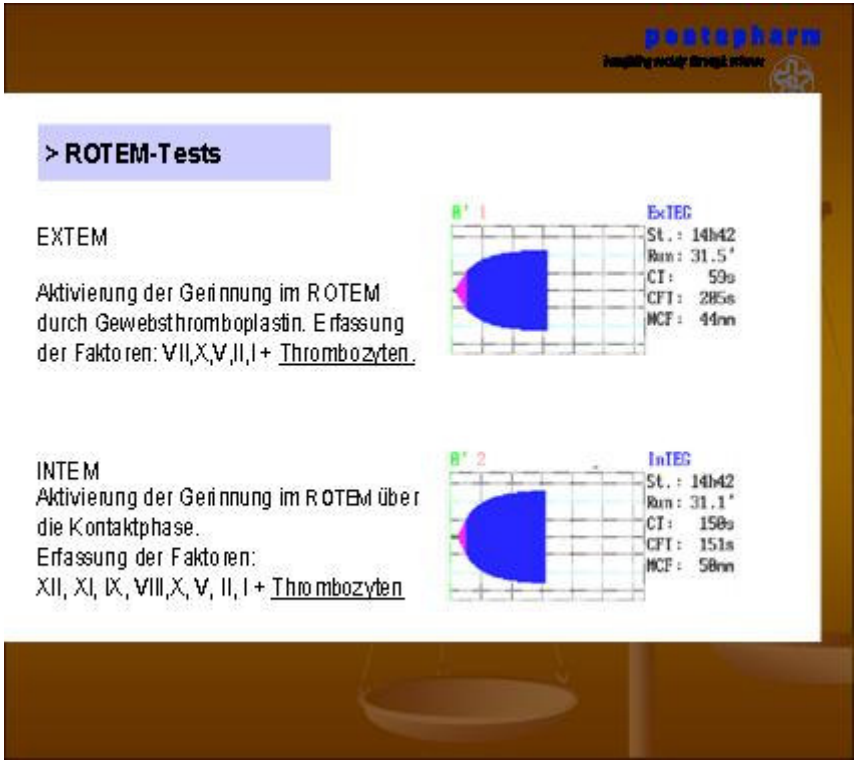
- Fator tissular + Aprotinina

- Inibição da fibrinólise in vitro

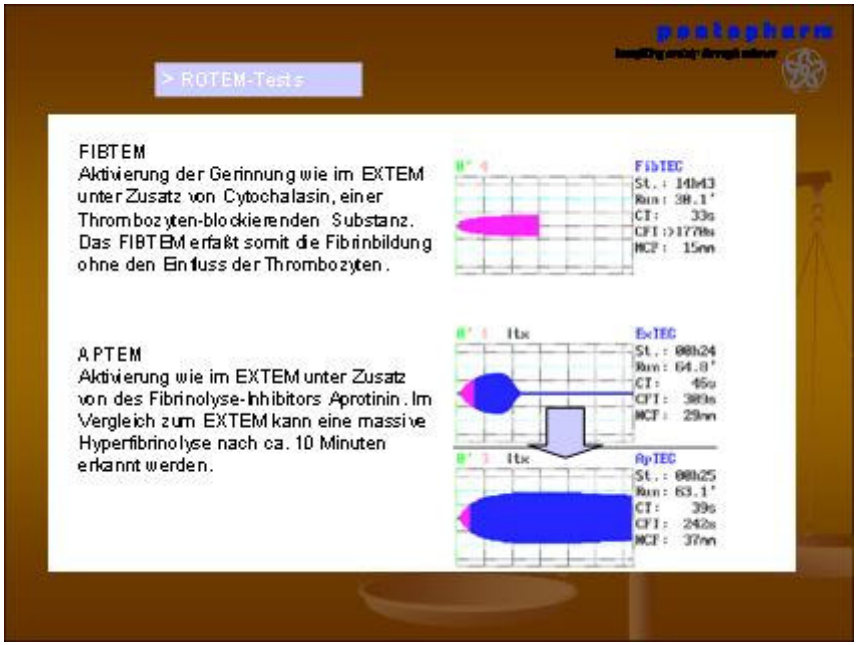
HEPTEM

- Ativador de contato + Heparinase

- Inativação da heparina

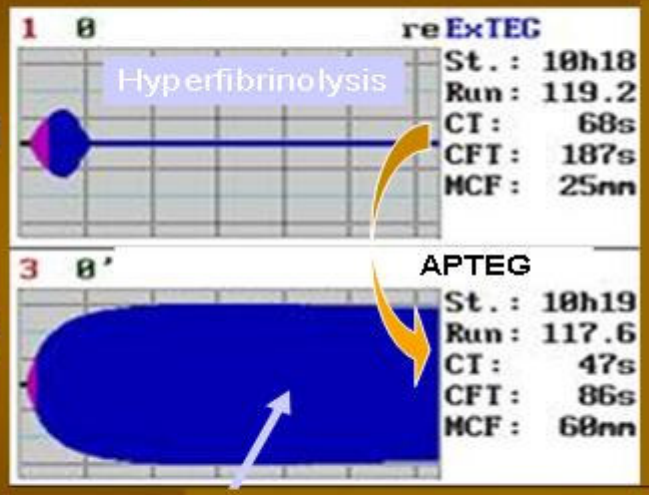


- INTEM
- Deficiência dos fatores de coagulação congênita ou adquirida
- Deficiência de fibrinogênio ou desordens na polimerização da fibrina
- Desordens na função plaquetária ou trombocitopenia
- Avaliação do uso de inibidores de trombina EX: Heparina
- Detecção da Hiperfibrinólise
- Coagulopatia dilucional
- EXTEM
- Deficiência dos fatores de coagulação congênita ou adquirida
- Deficiência de fibrinogênio ou desordens na polimerização da fibrina
- Desordens na função plaquetária ou trombocitopenia
- Influência dos antagonistas da Vitamina K
- Terapia com anticoagulante oral /Obs: Baixa sensibilidade em comparação com o teste de Quick
- Inibidores da Trombina
- Coagulopatia dilucional
- Detecção de Hiperfibrinólise



- FIBTEM
- Avaliação da qualidade da polimerização da fibrina e concentração do fibrinogênio
- Possui uma substância (Citocalasina D) que destroi o citoesqueleto plaquetário. Permitindo a visualização somente do fibrinogênio.
- O Parâmetro principal de avaliação é o MCF
- APTEM
- Aprotinina é um antagonista da plasmina monstrando a correção da fibrinólise “in vitro”
- A normalização dos parâmetros CT, CFT, MCF e ML em comparação com o EXTEM indica a presença de Hiperfibrinólise.

APTEM: Detecção ou Exclusão de Hiperfibrinólise



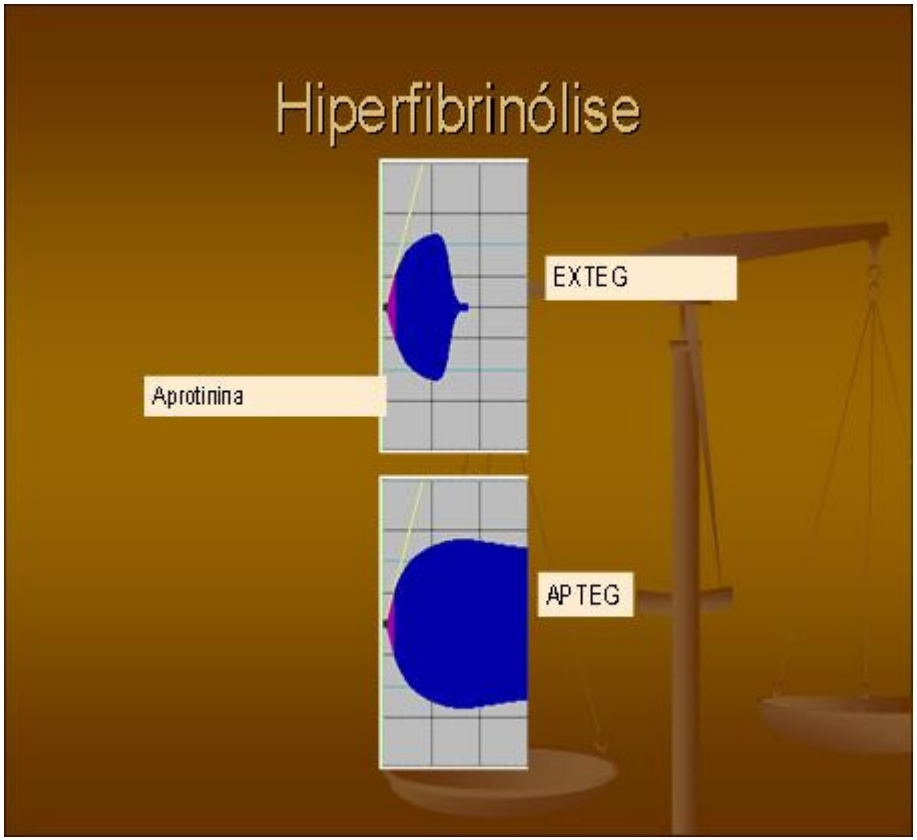
CT encurtado
➔ Coagulação melhorada

CFT encurtado
➔ Função plaquetária melhorada

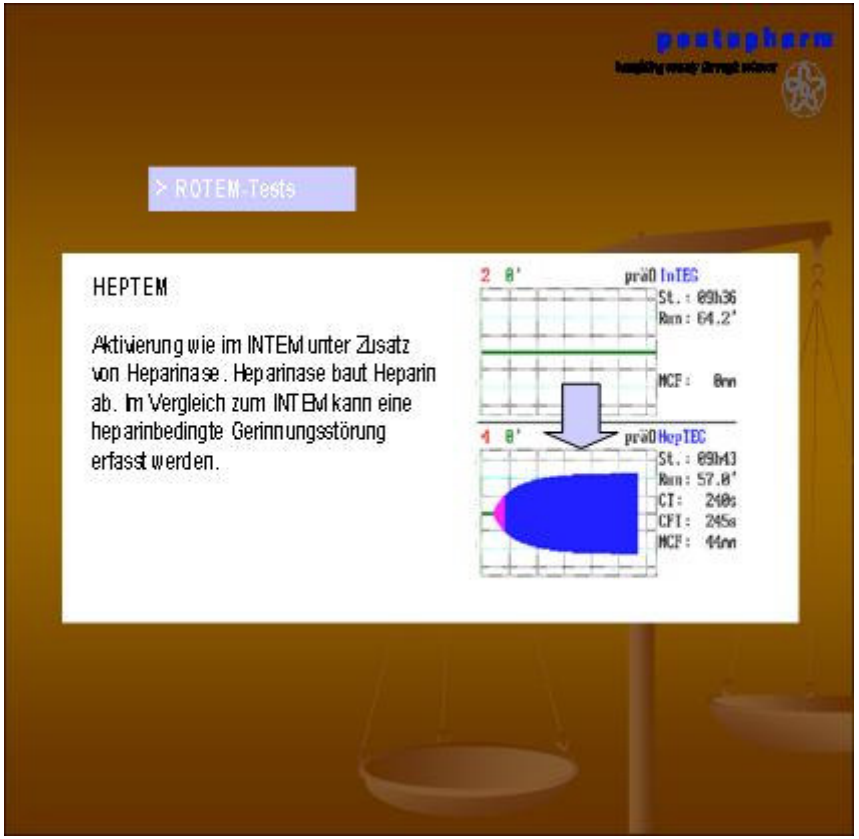
MCF melhorado
➔ Melhor estabilização do coágulo

APTEM demonstra correção com todos os parametros com aprotinina

Confirmação de hiperfibrinólise e pode predizer que a infusão de aprotinina restauraria a hemostasia

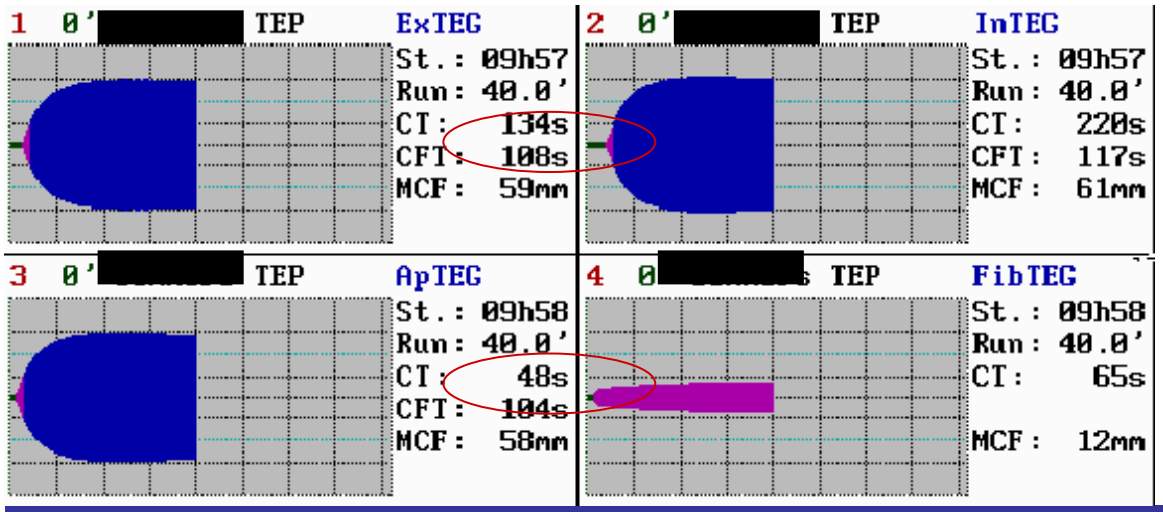


- Estreitamento do MCF no teste de EXTEM demonstra a presença de Hiperfibrinólise
- A correção do MCF no teste de APTEM "in vitro" confirma o laudo de Hiperfibrinólise
- Após a administração de aprotina no paciente, deve ser repetido o teste de EXTEM para confirmação da solução do problema.



- HEPTEM
- Contêm heparinase para inativação da heparina “in vitro”.
- Avaliação do nível de heparinização ou qualquer outra alteração da coagulação do paciente durante CEC
- Avaliação da relação Protamina/Heparina

Hiperfibrinólise isolada



9.57 h: 68 anos, marcado para substituição de TEP, normal PT, aPTT e contagem de plaquetas antes da cirurgia

Hemorragia repentina difusa durante a cirurgia

ROTEM- análise: CT em ExTEG mais prolongado do que APTEG → Hiperfibrinólise ?

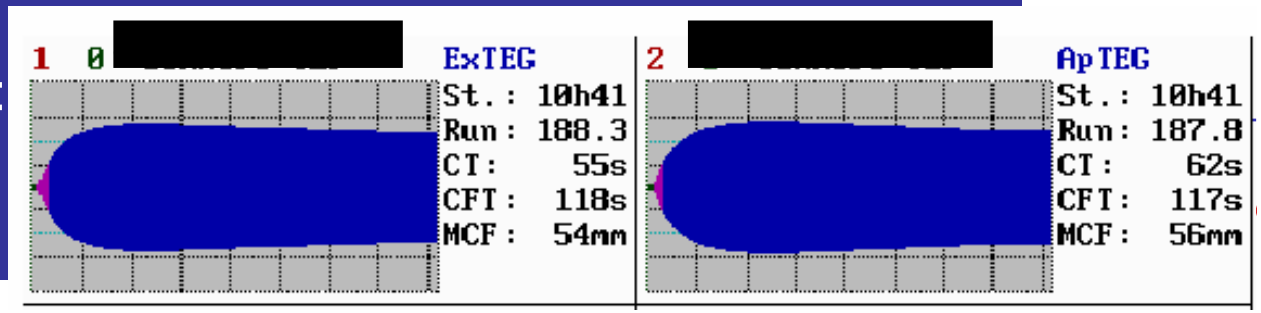
→Infusão de aprotinina

Alguns minutos depois:

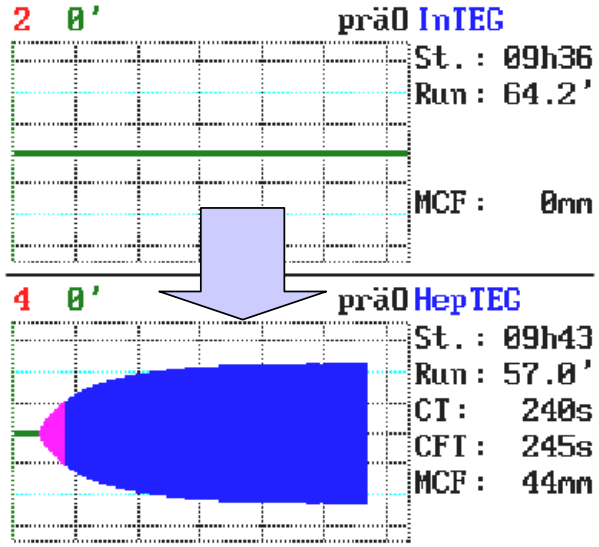
→ Resultado normal

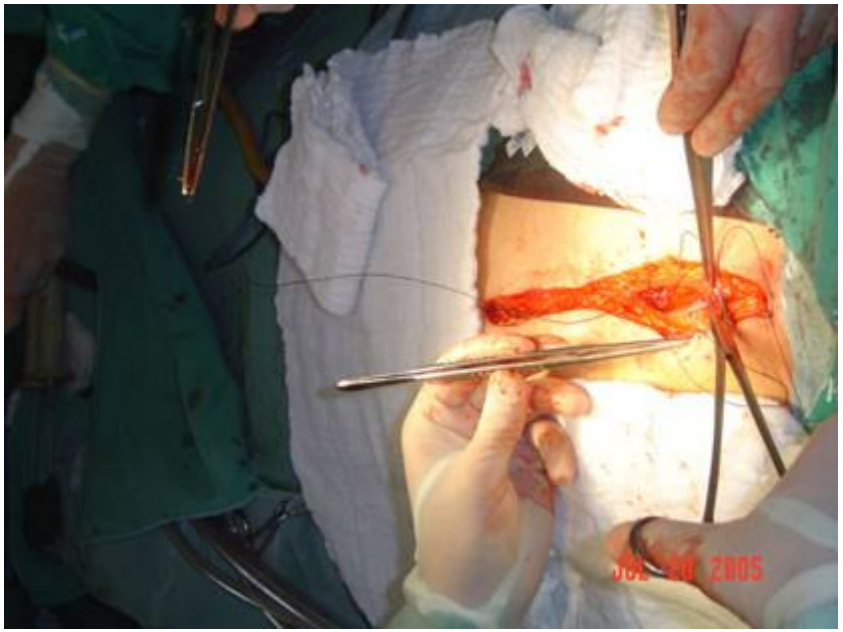
→ Parada sangramento

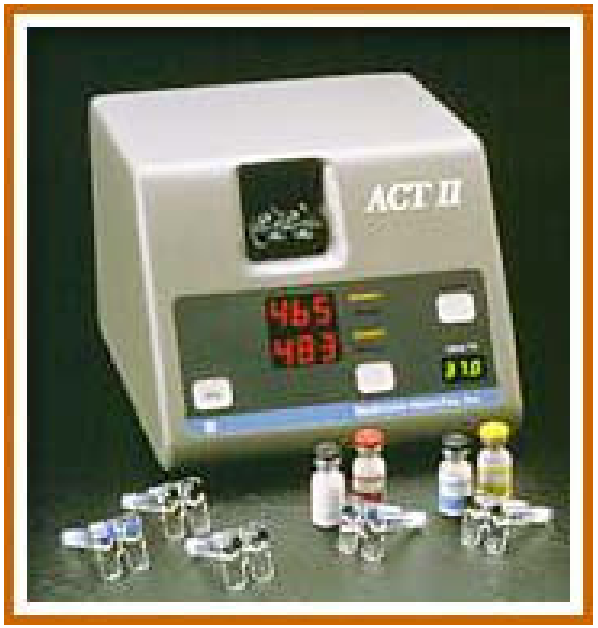
Case: Dr. Vorweg, Cologne



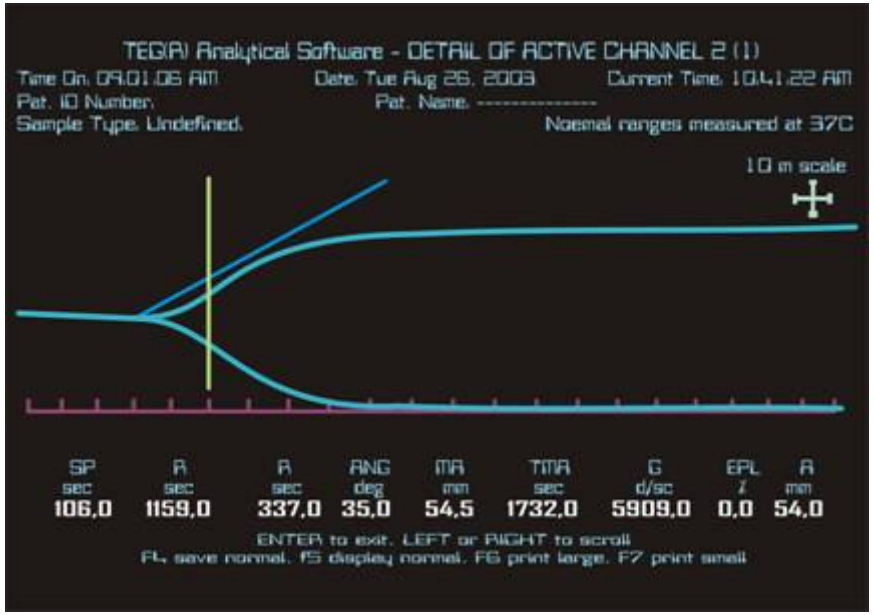
HEPTEM

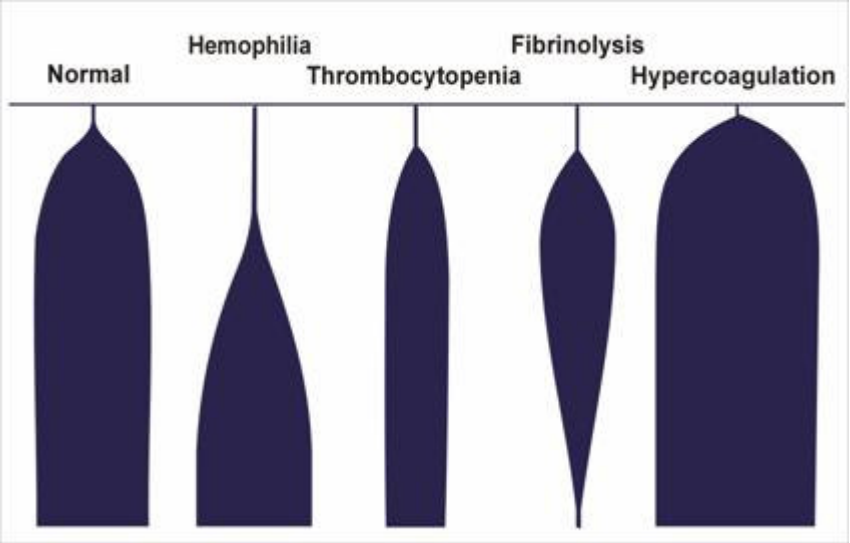

2 0'
präO InTEG
St. : 09h36
Run : 64.2'
MCF : 0mm
4 0'
präO HepTEG
St. : 09h43
Run : 57.0'
CT : 240s
CFT : 245s
MCF : 44mm



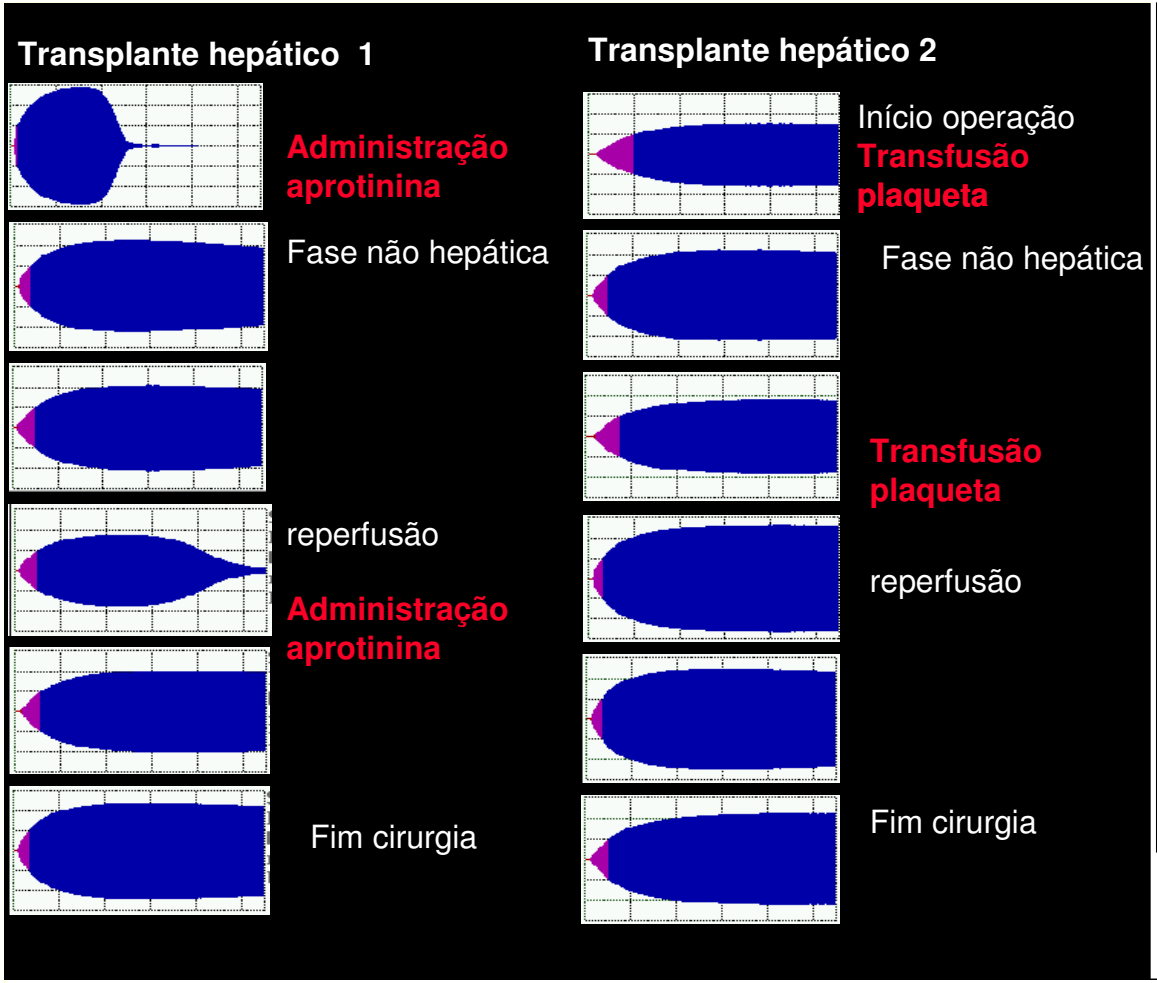

ACT II
465
483

Tromboelastograma





ROTEM® Análise durante transplante hepático



Dois casos de transplantes hepáticos

Os pacientes apresentaram desordens hemostáticas diferentes

Necessidade de tratamentos diferentes

HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN
Laboratório Clínico

[Alta em: 13/04/07] [OMBNT] [A09E 9 And Ala L] [redacted] Qto: A0979 1

Exmo(a) Sr(a): [redacted] Id :24a Pront : [redacted]

Dr(a): Moises Cohen Mat. Colhido/Recebido: 09/04/2007 06:34 h (..)

Tromboelastometria - Sistema Rotem®

Material: Sangue Citratado

			Valores de Referência:
Constante CT :	806	seg	(300-1000)
Constante CFT :	293	seg	(150-700)
Constante alfa:	49	seg	(30-70)
Amplitude 10 :	47	mm	(20-50)
Constante MCF :	**69 ***	mm	(40-65)

Conclusão:

Coagulabilidade Cinética : Dentro dos limites de normalidade
Coagulabilidade Estrutural : Hipercoagulabilidade estrutural

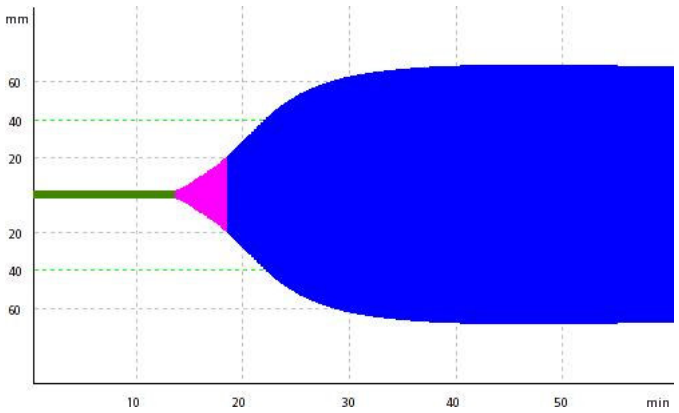
Siglas utilizadas:
CT: Tempo de Coagulação
CFT: Tempo de formação do coágulo
Ângulo alfa (Constante alfa): Cinética de formação do coágulo
Amplitude 10: Amplitude obtida 10 minutos após a formação do coágulo (CT)
Constante MCF: Máxima firmeza do coágulo

Liberado por Andrea A R Villarinho CRBM8979

Data: 30/05/2007 - 17:14 Responsável: Dr(a) Elbio Antonio D'Amico CRM:28360
(O asterisco (*) indica resultado que ultrapassou o limite inferior ou superior de referência.)

Av. Albert Einstein, 627/701 - Morumbi
CEP: 05651-901 - São Paulo - Brasil
Tel.: (011) 3747-2450
Fax: (55-11) 3747-2420

- Dr. Carlos Augusto Sesse Soares
- Dr. Cristovão Luis P. Mangueira
- Dra. Elvira Devilinda R. P. Vollono
- Dr. Elbio Antonio D'Amico
- Dr. Jacyr Pasternak
- Dr. João Carlos de Campos Guerra
- Dr. João Renato Rebello Pinho
- Dra. Margareth Afonso Torres
- Dra. Marinês Dalla Valle Martinez
- Dra. Marjorie Paris Colombini
- Dr. Carlos E S Ferreira
- Dra. Nydia Strachman Bacal
- Dr. Simão Augusto Lotenberg
- Dr. Paulo Achucarro Silveira



HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN
Laboratório Clínico

[Alta em: 29/05/07] [NOTREDA] [A09W 9 And Ala O] [redacted] Qto: A0973 1

Exmo(a) Sr(a): [redacted] Id :51a4m Pront [redacted]

Dr(a): Walter Erwin Martin Mittelstaedt Mat. Colhido/Recebido: 27/05/2007 18:19 h [..]

Tromboelastometria - Sistema Rotem®

Material: Sangue Citratado

			Valores de Referência:
Constante CT :	676	seg	(300-1000)
Constante CFT :	206	seg	(150-700)
Constante alfa:	53	seg	(30-70)
Amplitude 10 :	38	mm	(20-50)
Constante MCF :	48	mm	(40-65)

Conclusão:

Coagulabilidade Cinética : Dentro dos limites de normalidade
Coagulabilidade Estrutural : Dentro dos limites de normalidade

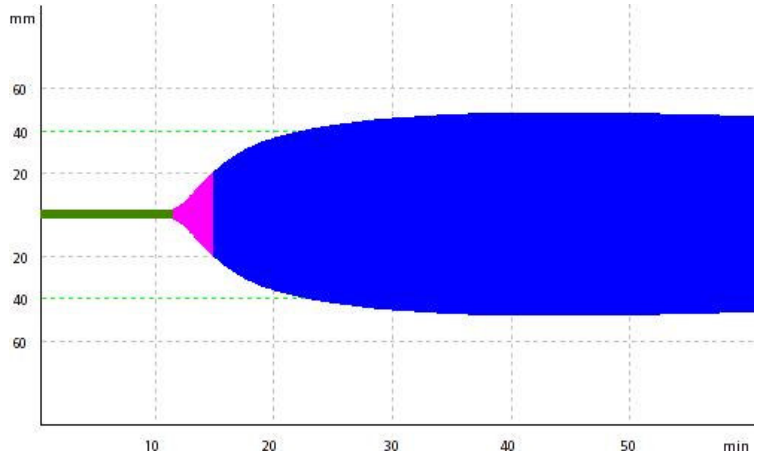
Siglas utilizadas:
CT: Tempo de Coagulação
CFT: Tempo de formação do coágulo
Ângulo alfa (Constante alfa): Cinética de formação do coágulo
Amplitude 10: Amplitude obtida 10 minutos após a formação do coágulo (CT)
Constante MCF: Máxima firmeza do coágulo

Liberado por Francisco N Pereira CRBio54329

Data: 30/05/2007 - 17:14 Responsável: Dr(a) Elbio Antonio D'Amico CRM:28360

Av. Albert Einstein, 627/701 - Morumbi
CEP: 05651-901 - São Paulo - Brasil
Tel.: (011) 3747-2450
Fax: (55-11) 3747-2420

- Dr. Carlos Augusto Sousa Soares
- Dr. Cristovão Luis P. Mangueira
- Dra. Elvira Dvoloula R. P. Vellose
- Dr. Elbio Antonio D'Amico
- Dr. Jacyr Pasternak
- Dr. João Carlos de Campos Guerra
- Dr. João Renato Rebello Pinho
- Dra. Margareth Afonso Torres
- Dra. Marnês Della Valle Martino
- Dra. Marjorie Paris Colombini
- Dr. Carlos E S Ferreira
- Dra. Nydia Strachman Bacal
- Dr. Sandro Augusto Lotenberg
- Dr. Paulo Achucarro Silveira



HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN
Laboratório Clínico

[Alta em: 25/05/07] [PARTICUL] [SADS Central de Exames Se] [redacted] Qto:
Exmo(a) Sr(a): [redacted] Id :37a10m Pront: [redacted]
Dr(a): Mat. Colhido/Recebido: 25/05/2007 18:09 h (..)

Tromboelastometria - Sistema Rotem®

Material: Sangue Citratado

			Valores de Referência:
Constante CT :	367	seg	(300-1000)
Constante CFT :	**98 ***	seg	(150-700)
Constante alfa:	70	seg	(30-70)
Amplitude 10 :	**53 ***	mm	(20-50)
Constante MCF :	64	mm	(40-65)

Conclusão:

Coagulabilidade Cinética : Discreta hipercoagulabilidade cinética

Coagulabilidade Estrutural : Discreta hipercoagulabilidade estrutural

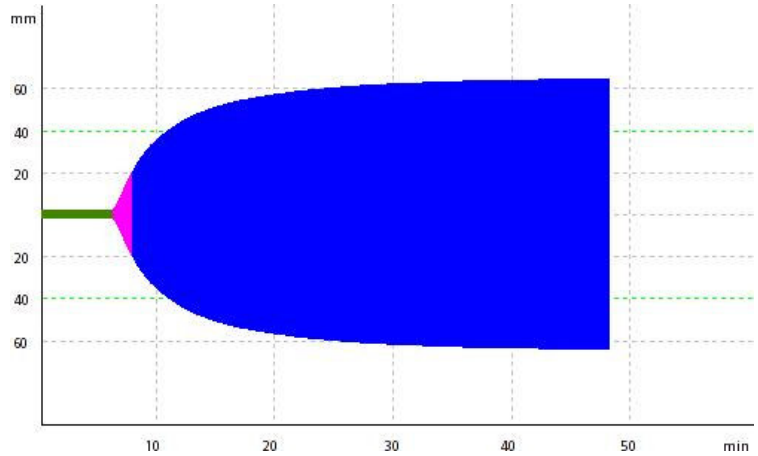
Siglas utilizadas:
CT: Tempo de Coagulação
CFT: Tempo de formação do coágulo
Ângulo alfa (Constante alfa): Cinética de formação do coágulo
Amplitude 10: Amplitude obtida 10 minutos após a formação do coágulo (CT)
Constante MCF: Máxima firmeza do coágulo

Liberado por Claudio E A Mendes CRBM2484

Data: 30/05/2007 - 17:15 Responsável: Dr(a) Elbio Antonio D'Amico CRM:28360
(O asterisco (*) indica resultado que ultrapassou o limite inferior ou superior de referência.)

Av. Albert Einstein, 627/701 - Morumbi
CEP: 05651-901 - São Paulo - Brasil
Tel.: (011) 3747-2450
Fax: (55-11) 3747-2420

- Dr. Carlos Augusto Senne Soares
- Dr. Cristovão Luis P. Mangueira
- Dra. Elvira Deolinda R. P. Velloso
- Dr. Elbio Antonio D'Amico
- Dr. Jacyr Pasternak
- Dr. João Carlos de Campos Guerra
- Dr. João Renato Rebello Pinho
- Dra. Margareth Afonso Torres
- Dra. Mariaés Dalla Valle Martino
- Dra. Marjorie Paris Colombini
- Dr. Carlos E S Ferreira
- Dra. Nydia Strachman Bacal
- Dr. Simão Augusto Lotenberg
- Dr. Paulo Achacaro Silveira



HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN
Laboratório Clínico

[Alta em: 27/04/07] [PARTICUL] [SADS Central de Exames Sr] [redacted] Qto:
Exmo(a) Sr(a): [redacted] Id :55a Pront [redacted]
Dr(a): Elbio Antonio D'Amico Mat. Colhido/Recebido: 27/04/2007 09:46 h (..)

Tromboelastometria - Sistema Rotem®

Material: Sangue Citratado

			Valores de Referência:
Constante CT :	**1021 ***	seg	(300-1000)
Constante CFT :	**1254 ***	seg	(150-700)
Constante alfa:	**18 ***	seg	(30-70)
Amplitude 10 :	**14 ***	mm	(20-50)
Constante MCF :	**24 ***	mm	(40-65)

Conclusão:

Coagulabilidade Cinética : Hipocoagulabilidade cinética
Coagulabilidade Estrutural : Hipocoagulabilidade estrutural

Siglas utilizadas:
CT: Tempo de Coagulação
CFT: Tempo de formação do coágulo
Ângulo alfa (Constante alfa): Cinética de formação do coágulo
Amplitude 10: Amplitude obtida 10 minutos após a formação do coágulo (CT)
Constante MCF: Máxima firmeza do coágulo

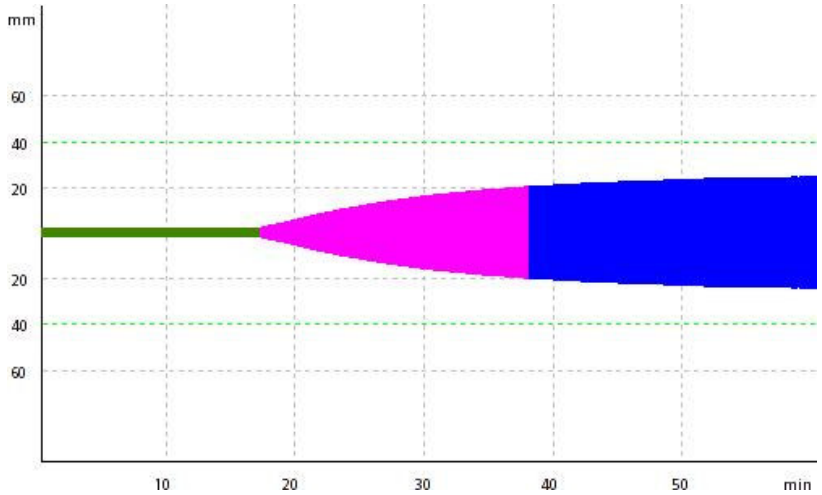
Liberado por Mariana F.A. Funari CRBM10142

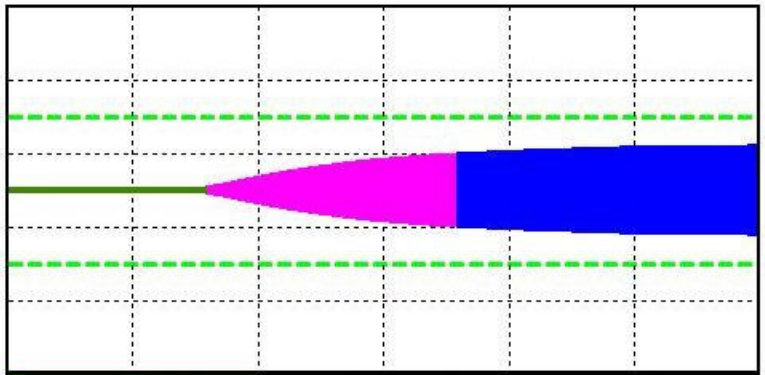
Elbio

Data: 30/05/2007 - 18:01 Responsável: Dr(a) Elbio Antonio D'Amico CRM:28360
(O asterisco (*) indica resultado que ultrapassou o limite inferior ou superior de referência.)

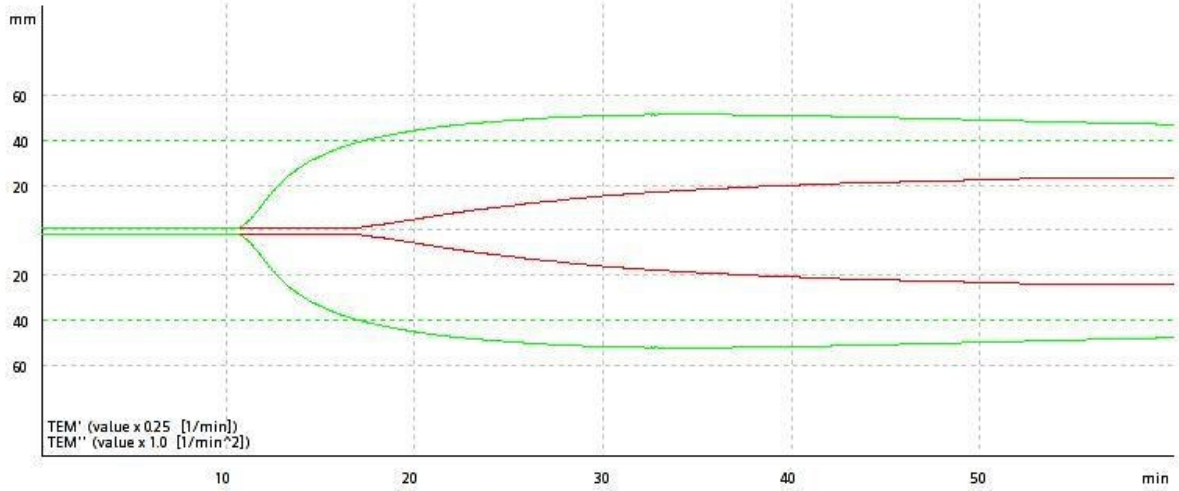
Av. Albert Einstein, 627/701 - Morumbi
CEP: 05651-901 - São Paulo - Brasil
Tel.: (011) 3747-2450
Fax: (55-11) 3747-2420

- Dr. Carlos Augusto Senne Soares
- Dr. Cristovão Luis P. Mangueira
- Dra. Elvira Dookiada R. P. Velloso
- Dr. Elbio Antonio D'Amico
- Dr. Jacyr Pasternak
- Dr. João Carlos de Campos Guerra
- Dr. João Renato Rebello Pinho
- Dra. Margareth Afonso Torres
- Dra. Marinês Dalla Valle Martino
- Dra. Marjorie Paris Colombini
- Dr. Carlos E S Ferreira
- Dra. Nydia Strachman Bacal
- Dr. Sérgio Augusto Lomenberg
- Dr. Paulo Achacaro Silveira

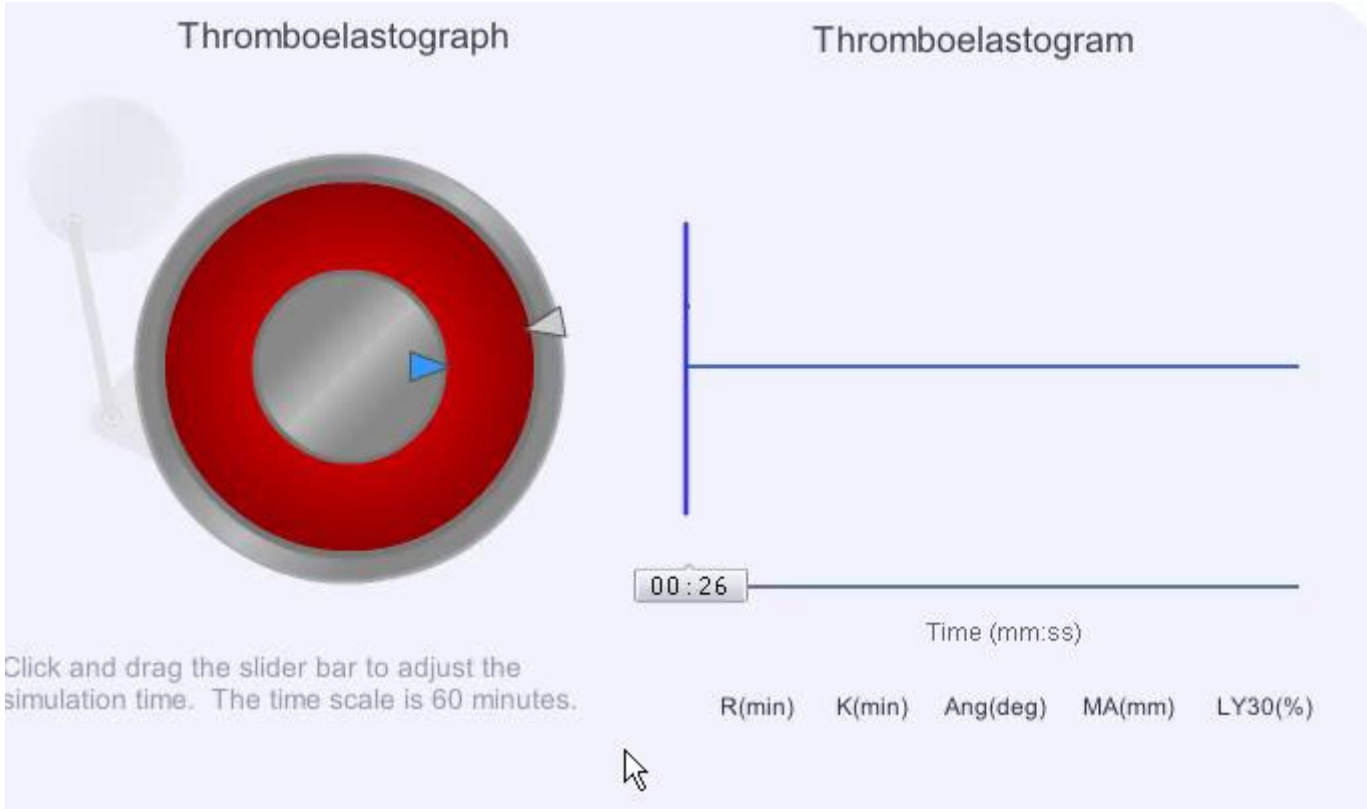




NATEM	2007-04-27 12:29	2: 2525584
CT: 1021s	CFT: 1254s	α: 18°
A10: 14mm	A15: 17mm	A20: 20mm



NATEM ?			NATEM		
PatientID:			PatientID:		
SampleID:			SampleID:		
Name:			Name:		
CT :	1021	s	CT :	634	s
CFT :	1254	s	CFT :	121	s
α :	18	°	α :	66	°
A10 :	14	mm	A10 :	46	mm
A15 :	17	mm	A15 :	50	mm
A20 :	20	mm	A20 :	52	mm
A25 :	21	mm	A25 :	52	mm
A30 :	22	mm	A30 :	51	mm
MCF :	24	mm	MCF :	52	mm
MCE :	32		MCE :	108	
LI30 :		%	LI30 :	99	%
LI60 :	100	%	LI60 :	88	%
LOT :		s	LOT :	4203	s
ML :		%	ML :	* 17	%
AUC :	2418		AUC :	5224	
MAXV :	2		MAXV :	11	
MAXV-t:	1382	s	MAXV-t:	699	s


Thromboelastograph
Thromboelastogram
00:26
Time (mm:ss)
Click and drag the slider bar to adjust the
simulation time. The time scale is 60 minutes.
R(min)
K(min)
Ang(deg)
MA(mm)
LY30(%)

Conclusões

- A Tromboelastografia é uma ferramenta importante para o diagnóstico diferencial e o monitoramento de coagulopatias agudas
- Benefícios potenciais:
- Evidência baseada na decisão terapêutica
- Terapia direcionada
- Racionalização no uso de hemoderivados e agentes hemostáticos

OBRIGADO

DR. JOÃO CARLOS DE CAMPOS GUERRA

Departamento de Patologia Clínica - HIAE

Centro de Hematologia de São Paulo - CHSP

jcguerra@einstein.br