



ARTIGO ORIGINAL

COMPROMETIMENTO HEMOSTÁTICO EM PACIENTES COM ICTERÍCIA OBSTRUTIVA**HAEMOSTATIC IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE JAUNDICE**

Natália Gazzoni Scaraveli¹
Andréa do Livramento²
João Batista Baroncello³
Celso Spada⁴

RESUMO

A doença hepática é associada à alterações hemostáticas devido à diminuição na síntese dos fatores de coagulação. Neste sentido, objetivou-se avaliar o comprometimento da hemostasia em pacientes com icterícia obstrutiva. Os pacientes foram analisados por gênero, idade, etiologia da doença, tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial (TTP) antes e após a cirurgia. A icterícia obstrutiva ocorreu com maior frequência entre as mulheres (60,0%), sendo a coledocolitíase a causa mais comum da doença (80,0%). Os valores pré-cirúrgicos do TTP estavam dentro da faixa normal. No entanto, todos os pacientes apresentaram um TP prolongado na avaliação pré-operatória. Uma redução significativa ($p < 0,001$) foi verificada na análise pós-operatória do TP, atingindo a faixa normal em 66,7% dos pacientes estudados. Verificou-se uma correlação positiva ($r = 0,813$ $p < 0,001$) entre os valores pré-operatórios do TP e a idade dos pacientes. Além disso, os valores pré-operatórios e pós-operatórios do TP foram significativamente mais elevados ($p < 0,05$) entre pacientes com icterícia obstrutiva de etiologia tumoral. Os resultados deste estudo demonstraram uma forte correlação entre a idade dos pacientes e a atividade dos fatores de coagulação vitamina K dependentes, além de uma diminuição significativa na atividade destes fatores em pacientes com icterícia obstrutiva de etiologia tumoral.

Descritores: Icterícia obstrutiva. Coagulação sanguínea. Hemostasia. Tempo de protrombina. Tempo de tromboplastina parcial.

ABSTRACT

Liver disease is associated with haemostatic abnormalities due to the decreased synthesis of the clotting factors. Therefore, this study aimed to evaluate the impairment of haemostasis in patients with obstructive jaundice. Patients were analyzed by gender, age, cause of jaundice, prothrombin time (PT) and partial thromboplastin time (PTT) before and after surgery. Obstructive jaundice occurred more commonly amongst the females (60.0%), and choledocholithiasis was the most frequent cause of the disease (80.0%). Presurgical PTT values were within the normal range, whereas all the patients showed increased PT in the preoperative evaluation. A significant decrease ($p < 0.001$) was found in the postoperative PT measurement, reaching the normal range in 66.7% of the studied patients. A positive

¹ Mestre em Farmácia – Área de concentração Análises Clínicas pela Universidade Federal de Santa Catarina. Especialização em Hematologia Clínica pela Universidade Federal de Santa Catarina.

² Mestre em Farmácia – Área de concentração Análises Clínicas pela Universidade Federal de Santa Catarina. Doutoranda em Farmácia – área de concentração Análises Clínicas na Universidade Federal de Santa Catarina.

³ Médico cirurgião no Hospital Regional do Oeste Catarinense. Pós-graduação em Cirurgia Geral no Hospital Celso Ramos de Florianópolis e em Cirurgia Experimental no Hospital das Clínicas de São Paulo. Especialista em Nutrição Clínica no GANEP de São Paulo. Mestrado em Princípios de Cirurgia no IPEM de Curitiba. Docente do Departamento de Medicina, Universidade Comunitária e Regional de Chapecó.

⁴ Mestre e Doutor em Farmácia – Análises Clínicas pela Universidade de São Paulo. Docente pesquisador do Departamento de Análises Clínicas, Universidade Federal de Santa Catarina. E-mail: celso.spada@ufsc.br.



correlation was found between the preoperative PT values and the age of the patients ($r = 0.813$ $p < 0.001$). In addition, preoperative and postoperative PT values were significantly higher ($p < 0.05$) among the patients with obstructive jaundice of tumoral etiology. Results from this study have shown that activity of vitamin K-dependent clotting factors in obstructive jaundice was strongly correlated with subject's age and was significantly decreased in patients with tumoral etiology.

Keywords: Obstructive jaundice. Blood clotting. Haemostasis; Prothrombin time. Partial thromboplastin time.

INTRODUÇÃO

Icterícia refere-se à coloração amarela da pele, resultado do aumento da quantidade de bilirrubina no soro. A icterícia pode ser secundária à obstrução parcial ou completa do fluxo da bile do fígado para o trato digestivo (colestase). A colestase é causada pela obstrução dos ductos biliares intra-hepáticos (colestase hepática) ou devido à obstrução mecânica extra-hepática (colestase extra-hepática) ⁽¹⁾.

Entre as causas da icterícia obstrutiva estão a coledocolitíase, câncer no ducto biliar, cistos no ducto biliar, colangite, pancreatite, infecção parasitária e trauma, incluindo complicações cirúrgicas. O tratamento está relacionado à etiologia da icterícia e gravidade da doença. A esfinterotomia e colangiopancreatografia, técnica não-invasiva que combina o uso de endoscopia e fluoroscopia, tem um índice de sucesso de cerca de 90% no tratamento da coledocolitíase de causas malignas, com melhora nos testes de função hepática ⁽¹⁻³⁾.

Na icterícia obstrutiva a ausência da bile no trato digestivo superior pode levar à má absorção de vitaminas lipossolúveis. A absorção reduzida da vitamina K através do trato intestinal ocorre durante a colestase intra ou extra-hepática, resultando na deficiência desta vitamina lipossolúvel. A deficiência grave de vitamina K pode gerar uma variedade de distúrbios hemostáticos, devido à diminuição na atividade dos fatores de coagulação vitamina K dependentes. Os sintomas incluem anomalias caracterizadas por tendências hemorrágicas ou hemorragia ^(4,5).

A gravidade da deficiência de vitamina K na hepatopatia pode ser avaliada pela determinação dos perfis de coagulação. Esta abordagem coloca em ênfase o produto da atividade da vitamina K, e fornece informações importantes para o monitoramento da patologia ⁽⁴⁾. Neste sentido, o presente trabalho tem como objetivo avaliar as mudanças na atividade dos fatores vitamina K dependentes e o comprometimento da hemostasia em pacientes com icterícia obstrutiva.



MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho do estudo e população

Foi realizado um estudo retrospectivo para avaliar os parâmetros de coagulação, incluindo o tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial (TTP) antes e após a intervenção cirúrgica. Quinze pacientes do sexo feminino e masculino submetidos à cirurgia devido a icterícia obstrutiva foram selecionados para a pesquisa. O presente trabalho teve aprovação do Comitê de Ética do Hospital Regional do Oeste Catarinense.

Processamento e análise dos dados

Os pacientes foram analisados por sexo, idade, causa primária da icterícia e valores pré-operatórios e pós-operatórios do tempo de protrombina e do tempo de tromboplastina parcial. As medidas de coagulação sanguínea foram analisadas em duas etapas: pré-operatório imediato (máximo 5 dias antes da cirurgia) e pós-operatório (10 a 20 dias após a cirurgia).

Testes laboratoriais

Os testes de coagulação foram realizados no plasma, segundo metodologia descrita anteriormente ⁽⁶⁾. Os valores de TP e TTP foram avaliados em coagulômetro automático (Option 2 Plus, BioMérieux, França), utilizando reagentes Dade Behring® (Marburg, Alemanha). Os ensaios foram realizados em duplicata, e os resultados expressos como tempo de coagulação (segundos). Os valores de referência foram 12 -16 segundos para TP e 28 -32 segundos para TTP.

Análise estatística

Os resultados foram analisados pelo teste t de Student, e a correlação entre os parâmetros determinada pela análise de regressão linear de Pearson. Os procedimentos estatísticos foram realizados utilizando o software *Statistical Package for Social Science* 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.



RESULTADOS

Entre os 15 pacientes avaliados, 9 (60,0%) eram do sexo feminino e 6 (40,0%) do sexo masculino. A idade média foi de $53,8 \pm 12,8$ anos (IC 95% 43,9-63,6) para as mulheres e $52,0 \pm 11,2$ anos (IC 95% 40,2-63,8) para os homens.

Coledocolitíase foi a causa mais frequente de icterícia (80,0%), seguida por tumor periampolar (13,3%) e tumor de cabeça de pâncreas (6,7%). Os casos não tumorais foram verificados entre pacientes com 32-65 anos, enquanto as causas tumorais foram observadas no grupo de indivíduos com 67-70 anos ($p < 0,001$) (**Figura 1**).

Os valores pré-cirúrgicos do TTP estavam dentro da faixa normal. O valor pré-operatório médio do TTP foi de $29,7 \pm 1,7$ segundos (IC 95% 28,8-30,7) e pós-operatório foi de $29,7 \pm 1,4$ segundos (IC 95% 28,9-30,5). Não houve diferença significativa entre as medidas pré- e pós-operatórias do TTP ($p > 0,05$) (**Figura 2A**).

Todos os pacientes apresentaram um TP prolongado na análise pré-operatória (valor médio do TP: $27,6 \pm 5,3$ segundos, IC 95% 24,7-30,5). No entanto, uma diminuição significativa ($p < 0,001$) foi verificada na análise pós-operatória (valor médio do TP: $16,1 \pm 4,0$ segundos, IC 95% 13,9-18,3) (**Figura 2B**), atingindo a faixa normal em 66,7% dos pacientes estudados. A análise de regressão linear mostrou uma correlação positiva significativa entre os valores pré- e pós-operatórios do TP (**Figura 2C**). Além disso, observou-se uma forte correlação positiva entre os valores pré-operatórios do TP e a idade dos pacientes (**Figura 3A**).

Entre os pacientes com icterícia obstrutiva de etiologia tumoral, os valores pré- e pós-operatórios do TP foram significativamente mais elevados ($p < 0,05$) do que os verificados entre indivíduos com icterícia de origem não tumoral (**Figura 4A**). Por outro lado, valores pré- e pós-operatórios do TTP não diferiram significativamente ($p > 0,05$) entre os pacientes com condições tumorais e não tumorais (**Figura 4B**).

DISCUSSÃO

No presente estudo, a frequência maior da doença obstrutiva entre as mulheres é justificada pela incidência aumentada de cálculos biliares⁽⁷⁻⁹⁾ relacionada aos hormônios sexuais, especialmente estrógenos, que aumentam a saturação do colesterol na bile⁽¹⁰⁾.

A etiologia mais comum de icterícia obstrutiva neste inquérito foi a coledocolitíase. A icterícia de causa não-tumoral ocorreu em 80,0% dos pacientes, ao passo que a doença obstrutiva causada por



tumor foi observada em 20,0% dos indivíduos analisados. Uma análise anterior aponta a coledocolitíase e condições malignas como as duas principais causas de icterícia obstrutiva (41% e 22%, respectivamente) ⁽¹¹⁾. A coledocolitíase foi também a causa mais comum da doença em outros estudos, representando 35-47% dos casos ^(12,13).

Neste estudo, a etiologia tumoral foi verificada na faixa etária de 67 a 70 anos. Observações anteriores apontam o aumento na incidência de casos tumorais com o aumento da idade ^(13,14). A patologia de origem tumoral está relacionada à carcinomas primários nas vias biliares ou tumores envolvendo órgãos adjacentes. As causas incluem o carcinoma nas vias biliares, vesícula, pâncreas, região periampolar e gânglios linfáticos malignos metastáticos ^(15,16).

Os resultados deste estudo demonstraram que a diminuição da atividade dos fatores de coagulação vitamina K dependentes esteve significativamente correlacionada com a idade dos participantes. Além disso, o aumento significativo do TP sugere uma diminuição na atividade destes fatores em pacientes com icterícia de etiologia tumoral.

Embora todos os pacientes tenham apresentado um aumento nos valores pré-operatórios do TP, os valores do TTP estavam dentro da faixa normal. Sabe-se que a doença hepática está associada à anormalidades hemostáticas devido ao comprometimento na síntese dos fatores de coagulação. O tempo de protrombina, que mede a atividade de fatores vitamina K dependentes (fatores II, VII, IX e X) é um fator preditivo confiável de lesão ou probabilidade de progressão para a insuficiência hepática. No entanto, os testes convencionais da cascata de coagulação incluem tanto o tempo de protrombina como o tempo de tromboplastina parcial, e foram desenvolvidos para avaliar a deficiência na síntese e atividade dos fatores de coagulação. Contudo, apesar de a carência vitamínica elevar tanto o TP como o TTP, pacientes com deficiência precoce podem apresentar um TP prolongado e um TTP normal ^(17,18).

CONCLUSÃO

A frequência da icterícia obstrutiva foi maior entre as mulheres e entre pacientes com idade mais avançada. Além disso, verificou-se uma correlação positiva entre os valores pré-operatórios do tempo de protrombina e a idade dos participantes. Os resultados deste estudo demonstraram também que a atividade dos fatores de coagulação vitamina K dependentes foi significativamente menor entre pacientes com icterícia obstrutiva de etiologia tumoral. Como os eventos que envolvem a hemostasia são complexos e multifatoriais, as informações acerca dos parâmetros de coagulação devem ser estudados e avaliados na prática clínica. O conhecimento sobre o comprometimento hemostático em



pacientes com icterícia obstrutiva e doenças hepáticas em geral representa uma ferramenta importante para o aprimoramento de estratégias de diagnóstico e monitoramento terapêutico.

REFERÊNCIAS

1. Briggs CD, Peterson M. Investigation and management of obstructive jaundice. *Surgery* 2007; 25:74-80.
2. Blakeborough A, Thomas EG. Investigation and Management of Obstructive Jaundice. *Surgery* 2003; 21:105-12.
3. Vaishali, M.D.; Agarwal, A.K.; Upadhyaya, D.N.; Chauhan, V.S.; Sharma, O.P.; Shukla, V.K. Magnetic resonance cholangiopancreatography in obstructive jaundice. *J. Clin. Gastroenterol* 2004; 38:887-90.
4. O'Brien DP, Shearer MJ, Waldron RP, Horgan PG, Given HF. The extent of vitamin K deficiency in patients with cholestatic jaundice. *J R S Med* 1994; 87:320-2
5. Papadopoulos V, Filippou D, Manolis E, Mimidis K. Haemostasis impairment in patients with obstructive jaundice. *J.Gastrointestin Liver Dis* 2007; 16:177-86.
6. Brown BA. *Haematology: Principles and procedures*. 5th ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1988. p. 195–215.
7. Ullah N, Gondal SK, Shahbaz RA. Carcinoma Gall Bladder; an incidence study at Services Hospital Lahore. *Pakistan Postgrad Med J* 2000; 11:156–7.
8. Channa NA, Khand FD, Bhangar MI, Leghari MH. Surgical incidence of Cholelithiasis in Hyderabad and adjoining areas (Pakistan). *Pak J Med Sci* 2004; 20:13–7.
9. Zarin M, Ahmed M, Gohar A, et al. Incidence of gall stones in carcinoma Gall Bladder patients. *Pak J Surg* 2005; 21:19–22.
10. Ahmed A, Cheung RC, Keeffe EB. Management of gallstones and their complications. *Am Fam Physician* 2000; 61:1673-1680,1687-8.
11. Bekele Z, Yifru A. Obstructive jaundice in adult Ethiopians in a referral hospital. *Ethiop Med J* 2000; 38:267-75.
12. Ahmed F, Khan AFA, Ahmed A, Cheema, KM. Extra hepatic biliary obstruction: A study of etiological factors in a teaching hospital. *Ann KE Med Coll* 1997; 2:6–8.
13. Siddique K, Ali Q, Mirza S, et al. Evaluation of the aetiological spectrum of obstructive jaundice. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2008; 20:62–6.
14. Aziz M, Ahmad N, Faizullah. Incidence of malignant obstructive jaundice-A study of hundred patients at Nishtar Hospital Multan. *Ann KE Med Coll* 2004; 10:71–3.



15. Wong J, Lim ST, Lam KH, Ong GB. Unresectable malignant obstruction of the bile ducts. Aust N Z J Surg 1978; 48:503-9.
16. Moghimi M, Marashi SA, Salehian MT, Sheikhvatan M. Obstructive jaundice in Iran: factors affecting early outcome. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2008; 7:515-9.
17. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. Hepatology 2001; 33:464–70.
18. Thachil J. Relevance of clotting tests in liver disease. Postgrad Med J 2008; 84:177–81.

Figura 1. Comparação entre os grupos de pacientes com icterícia obstrutiva de etiologia não-tumoral e tumoral em relação à idade.

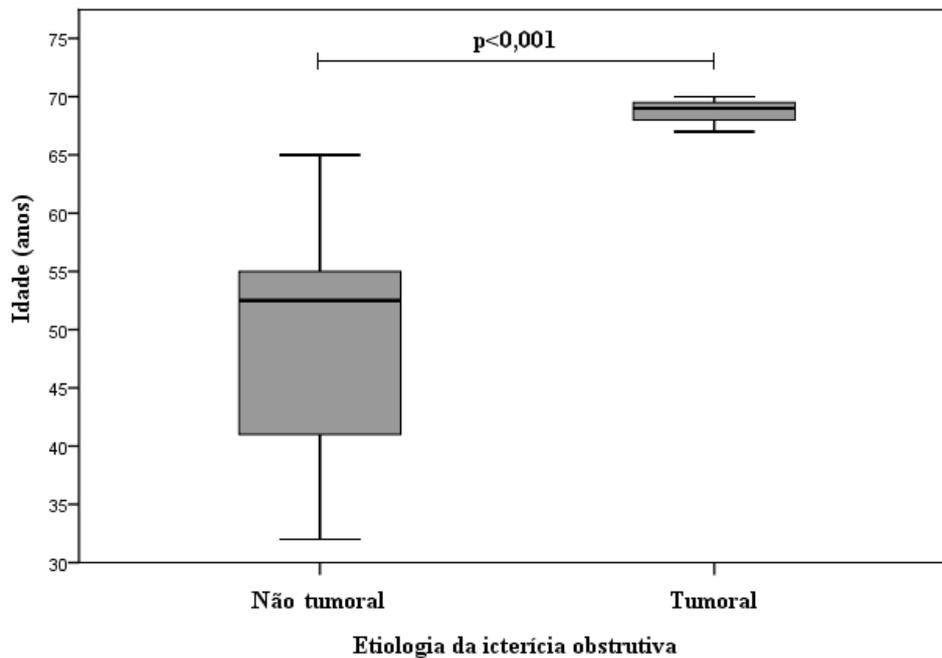




Figura 2. Análise das medidas de coagulação sanguínea em pacientes com icterícia obstrutiva. Comparação dos valores pré-operatórios e pós-operatórios do tempo de tromboplastina parcial (A). Comparação dos valores pré-operatórios e pós-operatórios do tempo de protrombina (B). Análise de regressão linear dos valores pré-operatórios e pós-operatórios do tempo de protrombina (C).

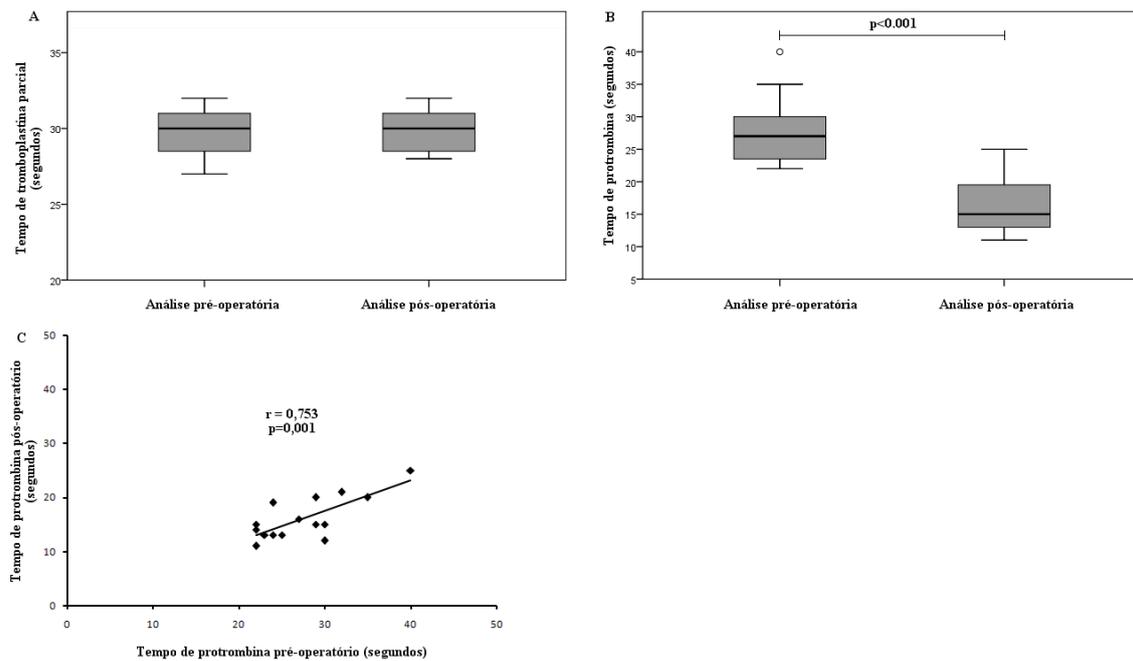




Figura 3. Análise de regressão linear de valores dos testes de coagulação sanguínea e idade dos pacientes. Correlação entre a idade dos pacientes e os valores pré-operatórios (A) e pós-operatórios (B) do tempo de protrombina. Correlação entre a idade dos pacientes e os valores pré-operatórios (C) e pós-operatórios (D) do tempo de tromboplastina parcial.

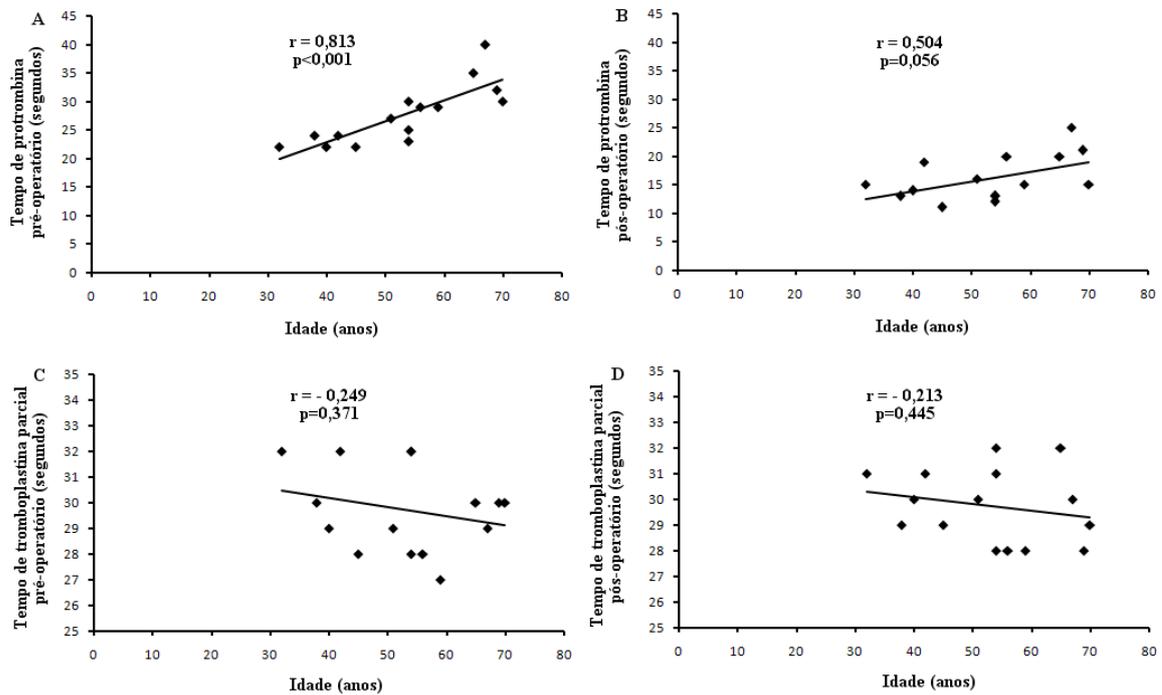




Figura 4. Análise das medidas de coagulação sanguínea de acordo com a etiologia da icterícia obstrutiva. Comparação entre os valores pré-operatórios e pós-operatórios do tempo de protrombina (A) e do tempo de tromboplastina parcial (B) entre os pacientes com etiologia não-tumoral e tumoral.

