Giovanne Santana de Oliveira

Análise da coagulação sanguínea com a
administração profilática da desmopressina em
cirurgias cardíacas valvares.

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor em
Ciências.

Programa de Anestesiologia

Orientadora: Profa. Dra. Filomena Regina
Barbosa Gomes Galas

São Paulo
2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Oliveira, Giovanna Santana de
Análise da coagulação sanguínea com a administração
profilática da desmopressina em cirurgias cardíacas
valvares / Giovanna Santana de Oliveira. -- São
Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Anestesiologia.
Orientadora: Filomena Regina Barbosa Gomes Galas.

Descritores: 1.Cirurgia cardíaca 2.Hemostáticos
3.Coagulação sanguínea 4.Perda sanguínea cirúrgica
5.Transfusão de sangue 6.Complicações pós-operatórias

USP/FM/DBD-449/17

Dedicatória

Aos meus pais Raimundo Oliveira Silva e Fátima Maria de Santana Oliveira e meu irmão Thiago Oliveira Silva, que acreditaram e investiram em minha educação com todo amor e carinho desde a mais tenra idade.

À minha esposa Rayssa, companheira de todas as horas, circunstâncias e ocasiões. Meu muito obrigado!

Agradecimentos

À Deus, pelo dom da vida e pelas oportunidades a mim ofertadas.

À minha família, que sempre esteve torcendo por mim.

À Prof.^a Dr.^a Filomena Regina Barbosa Gomes Galas, personagem fundamental no desenvolvimento desta tese, pelas orientações e apoio durante todo o trabalho.

Aos professores Dr.^a Ludhmila Abrahao Hajjar, Dr.^a Marilde Piccioni, Dr. Fábio Gaiotto pelas suas contribuições na realização desse projeto.

Aos professores Dr. Taylor Schineider, Dr. Antônio Mauro Vieira, Dr. Antônio Carlos Aguiar Brandão e o Dr. Adilson de Oliveira Fraga, por todos os ensinamentos, orientações e acolhimento que tive o privilégio de receber dos senhores.

Às enfermeiras Lígia Câmara, Jaqueline Jardim e Dr.^a Suely Pereira Zeferino, que tanto colaboraram para execução do estudo.

À equipe de Anestesiologia do InCor-FMUSP, composta por verdadeiros amigos e da qual tive a honra de ser parte integrante por três magníficos anos de minha vida.

Aos amigos que passaram por meus caminhos e fizeram meus dias mais felizes e suaves.

Aos pacientes, pela essencial participação.

A todos aqueles que contribuíram, direta ou indiretamente, para a concretização desta pesquisa.

Epígrafe

"Só as paixões, as grandes paixões, podem
elevant a alma às grandes realizações".

Diderot

Normatização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L.Freddi, Maria F.Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviatura dos títulos e periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de tabelas	
Lista de figuras	
Resumo	
Abstract	
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	4
2.1 Desfecho primário.....	5
2.2 Desfecho secundário.....	5
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	6
4. MÉTODOS.....	14
4.1 Pacientes do estudo.....	15
4.1.1 Critérios de inclusão.....	16
4.1.2 Critérios de exclusão.....	16
4.2 Randomização.....	17
4.3 Tratamento.....	18
4.4 Desenho do estudo.....	19
4.5 Coleta dos exames laboratoriais.....	20
4.6 Procedimento cirúrgico e admissão na unidade de terapia intensiva.....	20
4.7 Avaliação dos dados clínicos e demográficos, e coleta de dados	22
4.8 Definição das complicações clínicas e desfechos.....	24

4.9	Descrição dos testes laboratoriais.....	26
4.10	Análise estatística.....	30
5.	RESULTADOS.....	32
5.1	População do Estudo.....	33
5.2	Intervenção.....	38
5.2.1	Análise Laboratorial.....	38
5.3	Eficácia do <i>DDAVP</i> em reduzir o sangramento.....	62
5.4	Complicações.....	64
6.	DISCUSSÃO.....	68
7.	CONCLUSÃO.....	81
8.	ANEXOS.....	83
9.	REFERÊNCIAS.....	118

AAS	Ácido Acetilsalicílico
AKIN	<i>Acute Kidney Injury Network</i>
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CEC	Circulação extracorpórea
CFT	Tempo de Formação do Coágulo
Cm	Centímetro
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CKMB	Fração MB da creatinofosfoquinase
CT	Tempo de Coagulação
DDAVP	Desmopressina
dL	Decilitro
et al.	e outros
EuroSCORE	<i>European System for Cardiac Operative Risk</i>
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FC	Frequência Cardíaca
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
FiO ₂	Fração Inspirada de Oxigênio
FvW	Fator de <i>von Willebrand</i>
G	Gramma
Hb	Hemoglobina

HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Ht	Hematócrito
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IC 95%	Intervalo de Confiança de 95%
IMC	Índice de Massa Corporal
InCor	Instituto do Coração
INR	Razão Normalizada Internacional
IQ 25-75%	Intervalo Interquartil 25 - 75%
IRA	Insuficiência Renal Aguda
Kg	Quilograma
L	Litro
m	Metro
MCF	Firmeza Máxima do Coágulo
µg	Micrograma
mg	Miligrama
min	Minuto
mL	Mililitro
ML	Lise Máxima do Coágulo
mm	Milímetro
mmHg	Milímetro de mercúrio
mmol	Milimol
Ng	Nanograma

P	Probabilidade de significância
PEEP	Pressão Positiva Expiratória Final
PFC	Plasma Fresco Congelado
pH	Potencial Hidrogeniônico
PIBIC	Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica
PO	Pós – operatório
POAP	Pressão de Oclusão da Artéria Pulmonar
POC	<i>Point of Care</i>
POI	Pós - operatório Imediato
RPM	Rotações por Minuto
S	Segundo
SvO2	Saturação Venosa de Oxigênio
TCA	Tempo de Coagulação Ativada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TP	Tempo de Protombina
TRALI	Injúria Pulmonar Aguda relacionada à Transfusão
TTPa	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado
U	Unidade
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
<	Menor
>	Maior
°C	Grau Celsius
=	Igual

Tabela 1 -	Características pré-operatórias (demográficas, clínicas e laboratoriais) dos pacientes.....	36
Tabela 2 -	Características intra-operatórias (clínicas e laboratoriais) dos pacientes.....	37
Tabela 3 -	Tipos de cirurgia valvar em relação à intervenção.....	38
Tabela 4 -	Análise laboratorial.....	39
Tabela 5 -	Dados do <i>ROTEM®</i> (<i>INTEM T0</i>).....	44
Tabela 6 -	Dados do <i>ROTEM®</i> (<i>INTEM T1</i>).....	44
Tabela 7 -	Dados do <i>ROTEM®</i> (<i>INTEM T2</i>).....	45
Tabela 8 -	Dados do <i>ROTEM®</i> (<i>EXTEM T0</i>).....	45
Tabela 9 -	Dados do <i>ROTEM®</i> (<i>EXTEM T1</i>).....	46
Tabela 10 -	Dados do <i>ROTEM®</i> (<i>EXTEM T2</i>).....	46
Tabela 11 -	Dados do <i>ROTEM®</i> (<i>FIBTEM T0</i>).....	47
Tabela 12 -	Dados do <i>ROTEM®</i> (<i>FIBTEM T1</i>).....	47
Tabela 13 -	Dados do <i>ROTEM®</i> (<i>FIBTEM T2</i>).....	48
Tabela 14 -	Correlação do tipo valvar (aórtica ou mitral) e níveis de Fator VIII.	48
Tabela 15 -	Correlação do tipo de valva (aórtica ou mitral) e níveis de <i>FvW</i>	49
Tabela 16 -	Análise laboratorial dos pacientes submetidos a correção do defeito valvar mitral.....	49
Tabela 17 -	Análise laboratorial dos pacientes submetidos a correção do defeito valvar aórtico.....	51
Tabela 18 -	Dados do <i>ROTEM®</i> (<i>INTEM T0</i>) no grupo mitral.....	53

Tabela 19 -	Dados do <i>ROTEM</i> ® (INTEM T1) no grupo mitral.....	53
Tabela 20 -	Dados do <i>ROTEM</i> ® (INTEM T2) no grupo mitral.....	54
Tabela 21 -	Dados do <i>ROTEM</i> ® (EXTEM T0) no grupo mitral.....	54
Tabela 22 -	Dados do <i>ROTEM</i> ® (EXTEM T1) no grupo mitral.....	55
Tabela 23 -	Dados do <i>ROTEM</i> ® (EXTEM T2) no grupo mitral.....	55
Tabela 24 -	Dados do <i>ROTEM</i> ® (FIBTEM T0) no grupo mitral.....	56
Tabela 25 -	Dados do <i>ROTEM</i> ® (FIBTEM T1) no grupo mitral.....	56
Tabela 26 -	Dados do <i>ROTEM</i> ® (FIBTEM T2) no grupo mitral.....	57
Tabela 27 -	Dados do <i>ROTEM</i> ® (INTEM T0) no grupo aórtico.....	57
Tabela 28 -	Dados do <i>ROTEM</i> ® (INTEM T1) no grupo aórtico.....	58
Tabela 29 -	Dados do <i>ROTEM</i> ® (INTEM T2) no grupo aórtico.....	58
Tabela 30 -	Dados do <i>ROTEM</i> ® (EXTEM T0) no grupo aórtico.....	59
Tabela 31 -	Dados do <i>ROTEM</i> ® (EXTEM T1) no grupo aórtico.....	59
Tabela 32 -	Dados do <i>ROTEM</i> ® (EXTEM T2) no grupo aórtico.....	60
Tabela 33 -	Dados do <i>ROTEM</i> ® (FIBTEM T0) no grupo aórtico.....	60
Tabela 34 -	Dados do <i>ROTEM</i> ® (FIBTEM T1) no grupo aórtico.....	61
Tabela 35 -	Dados do <i>ROTEM</i> ® (FIBTEM T2) no grupo aórtico.....	61
Tabela 36 -	Relação do controle volêmico com os grupos desmopressina e controle.....	62
Tabela 37 -	Correlação entre o tipo de cirurgia valvar, débito dos drenos e transfusão sanguínea.....	64
Tabela 38 -	Correlação entre tipo valvar, débito dos drenos e transfusão sanguínea com os grupos desmopressina e	

	controle.....	64
Tabela 39 -	Desfechos clínicos em relação aos grupos (DDAVP e controle).....	66
Tabela 40 -	Fármacos inotrópicos e vasoativos em relação aos grupos desmopressina e controle.....	66
Tabela 41 -	Sódio e diurese dos grupos desmopressina e controle.....	67

Figura 1 -	Fluxograma do desenho do estudo.....	19
Figura 2 -	Fluxograma da população do estudo.....	34
Figura 3 -	Relação dos valores do lactato entre os dois grupos (desmopressina e controle).....	41
Figura 4 -	Relação desmopressina e níveis de Fator VIII nos três tempos de coleta.....	42
Figura 5 -	Relação desmopressina e níveis de <i>FvW</i> nos três tempos de coleta.....	42
Figura 6 -	Relação desmopressina e agregação adrenalina nos três tempos de coleta.....	43
Figura 7 -	Relação desmopressina e agregação ADP nos três tempos de coleta.....	43
Figura 8 -	Relação do balanço sanguíneo entre os dois grupos (<i>DDAVP</i> e controle).....	63
Figura 9 -	Incidência de desfechos em relação aos grupos <i>DDAVP</i> e controle.....	65

Resumo

Oliveira GS. *Análise da coagulação sanguínea com a administração profilática da desmopressina em cirurgias cardíacas valvares* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Introdução: A desmopressina, análogo sintético do hormônio hipotalâmico vasopressina, é utilizada em determinadas condições hematológicas hereditárias melhorando a função plaquetária e aumentando os níveis dos fatores de *von Willebrand* (FvW) e Fator VIII. Entretanto, sua administração na população geral é controversa, necessitando de mais estudos para elucidar sua eficácia como agente hemostático. **Objetivo:** O objetivo do presente estudo foi avaliar a coagulação sanguínea, clínica e laboratorialmente, após administração profilática da desmopressina em cirurgias cardíacas valvares. **Métodos:** Estudo clínico prospectivo e randomizado realizado no Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Foram incluídos 108 pacientes adultos submetidos à cirurgia cardíaca valvar, no período de fevereiro de 2015 a novembro de 2016. Os pacientes foram randomizados e alocados para a administração profilática da desmopressina ou para o grupo controle, na admissão hospitalar. Imediatamente após a reversão da heparina, administrou-se a desmopressina no grupo da intervenção ou solução placebo no grupo controle. Foram coletadas amostras sanguíneas em três momentos diferentes em todos os participantes do estudo. O desfecho foi a análise da coagulação sanguínea e do sangramento perioperatório através dos exames laboratoriais,

débito sanguíneo dos drenos cirúrgicos e do consumo de hemocomponentes em 48 horas. Resultados: Dos pacientes incluídos no estudo, 54 foram alocados no grupo da intervenção e 54, no grupo controle. Quanto ao desfecho primário, os níveis sanguíneos do Fator VIII no tempo 2h ($236,5 \pm 62,9$ vs. $232,3 \pm 66,7$, $P=0,015$) foram significativamente diferentes entre os dois grupos (*DDAVP* e controle), respectivamente. Os demais testes clássicos da coagulação, assim como a análise viscoelástica e de agregação plaquetária mantiveram-se homogêneos em todos os tempos de coleta entre os dois grupos. O débito dos drenos cirúrgicos, balanço sanguíneo e consumo de hemocomponentes [10% (21,3) vs. 15% (28,8), $P=0,526$] não apresentaram diferenças significativas entre os grupos *DDAVP* e controle. O tempo de ventilação mecânica apresentou diferença relevante entre os grupos *DDAVP* e o controle [897 (820 - 1011) vs. 1010 (846 - 1268), $P=0,031$], respectivamente. Não houve diferença em relação à incidência de complicações, tempo de internação hospitalar e de UTI ou mesmo de mortalidade em 30 dias. Conclusões: A utilização profilática da desmopressina em cirurgias cardíacas valvares não se mostrou eficaz em exercer efeito hemostático em relação ao grupo controle no presente estudo.

Descritores: cirurgia cardíaca; hemostáticos; coagulação sanguínea; perda sanguínea cirúrgica; transfusão sanguínea; complicações pós-operatórias.

Abstract

Oliveira GS. *Analysis of blood coagulation after prophylactic use of desmopressin in heart valve surgeries* [thesis]. São Paulo: "Faculty of Medicine, University of São Paulo"; 2017.

Introduction: Desmopressin, a synthetic vasopressin analogue, is used in certain hereditary hematologic conditions, improving platelet function and increasing the levels of *von* factor and factor VIII. However, its use in general population is still controversial, requiring further studies to elucidate its efficacy as a haemostatic agent. Objective: To evaluate blood coagulation, through clinical and laboratorial analysis, after prophylactic use of desmopressin in heart valve surgeries. Methods: A prospective and randomized clinical study was performed in the Heart Institute (InCor) of Hospital das Clínicas, from the Faculty of Medicine, University of São Paulo (HC-FMUSP). A total of 108 adult patients undergoing heart valve surgeries were enrolled from February 2015 to November 2016. Patients were randomly assigned to the prophylactic use of desmopressin or to the control group at the time of hospital admission. Immediately after heparin reversal, desmopressin was given in the intervention group or placebo solution in the control group. Blood samples were collected at three different times in all study participants. Blood coagulation and perioperative bleeding were analysed using laboratorial tests, blood flow through surgical drains and the consumption of blood components within 48 hours. Results: From 108 patients included in the study, 54 were allocated to the intervention group and 54 in the control group. Regarding the primary

endpoint, blood levels of Factor VIII at Time 2h (236.5 ± 62.9 vs. 232.3 ± 66.7 , $P=0.015$) were significantly different between the two groups (desmopressin and control), respectively. Classical coagulation tests, as well as viscoelastic and platelet aggregation tests, remained homogeneous at all collection times between the two groups. Flow rate of surgical drains, blood balance and consumption of blood components [10% (21.3) vs. 15% (28.8), $P=0.526$] did not present significant differences between the DDAVP and control groups. Mechanical ventilation time presented a significant difference between the desmopressin and control groups [897 (820 - 1011) vs. 1010 (846 - 1268), $P=0.031$], respectively. There was no difference in incidence of complications, length of hospital and ICU stay or even mortality in 30 days. Conclusions: The prophylactic use of desmopressin in heart valve surgeries was not effective in exerting haemostatic effect compared to the control group in this study.

Descriptors: cardiac surgery; hemostatics; blood coagulation; blood loss surgical; blood transfusion; postoperative complications.

1. Introdução

O sangramento em cirurgias cardíacas para a correção de defeitos valvares com a utilização de circulação extracorpórea (CEC) é condição *sine quanon* e de caráter multifatorial. Relaciona-se ao nível de complexidade do procedimento cirúrgico, utilização de heparina, hipotermia, fibrinólise, dano à microvasculatura, CEC, hemodiluição e perdas sanguíneas. Estima-se que 10 a 60% dos pacientes submetidos à cirurgia, necessitem de transfusão sanguínea¹.

Tanto a transfusão de hemocomponentes (concentrado de hemácias, plasma fresco congelado, plaquetas e crioprecipitado) como também o sangramento são conhecidos fatores de risco independentes para disfunção orgânica e mortalidade².

Pesquisas estão sendo realizadas visando à substituição ou redução do uso de hemocomponentes. Desenvolvimento de produtos sintéticos do sangue, como também a realização do diagnóstico preciso e precoce da condição hemostática do doente estão entre as principais medidas.

A tendência atual é obter as respostas por meio do diagnóstico global da coagulação sanguínea (estratégia teranóstica), através de testes inovadores (testes viscoelásticos e de função plaquetária), e com foco no corrente modelo celular da coagulação³.

Dentre os produtos sintéticos, a desmopressina, um análogo sintético do hormônio hipotalâmico vasopressina, é utilizada em determinadas condições hematológicas hereditárias melhorando a função plaquetária e aumentando os níveis dos fatores de *von Willebrand (FvW)* e Fator VIII^{1,3}.

O presente estudo analisou a coagulação sanguínea, sob o olhar do modelo celular da coagulação, com a administração profilática da desmopressina em cirurgias cardíacas valvares.

2. Objetivos

Avaliar a coagulação sanguínea, clínica e laboratorialmente, após administração profilática da desmopressina em cirurgias cardíacas valvares.

2.1 Desfecho primário

Investigar a eficácia da administração profilática da desmopressina nos parâmetros da coagulação sanguínea e no sangramento perioperatório.

2.2 Desfechos secundários

Volume sanguíneo nos drenos cirúrgicos em 48 horas.

Taxa de transfusão de hemocomponentes em 48 horas.

Incidência de reoperação por sangramento em 48 horas

Acidente Vascular Cerebral (AVC)

Infarto Agudo do Miocárdio (IAM)

Taxa de infecção

Taxa de Insuficiência Renal (AKIN)

Tempo de administração de drogas vasoativas

Tempo de internação hospitalar

Tempo de ventilação mecânica

Tempo de Unidade de Terapia Intensiva (UTI)

Mortalidade em 30 dias

3. Revisão da Literatura

O processo de hemostasia pode ser considerado como regulador do sangramento; processo antitrombogênico, de remodelagem e cicatrização de tecidos em equilíbrio harmônico entre os sistemas anticoagulante e pró-coagulante⁴.

Pacientes com disfunção valvar podem apresentar coagulopatia devido à alteração do fluxo laminar, inflamação, disfunção endotelial e plaquetária, promovidas pelo efeito mecânico da passagem do sangue sob pressões e fluxos anormais da valva acometida^{5,6,7}. Além disso, necessitam fazer uso profilático de medicamentos antiplaquetários pelas condições de remodelamento miocárdico e arritmias associadas⁸. Pacientes com estenose aórtica ou mitral severa, defeito do septo ventricular e persistência do ducto arterioso podem também adquirir doença de *von Willebrand* tipo 2A por proteólise acentuada do *FvW*^{9,10,11}.

O *FvW* é uma glicoproteína multimérica de alto peso molecular, produzida pelas células endoteliais e megacariócitos. É armazenado nos grânulos alfa dos megacariócitos, plaquetas e nos corpos de Weibel-Palade das células endoteliais de onde é secretado. No plasma, os multímeros do *FvW* são clivados por uma protease denominada *ADAMTS13 (disintegrin-like and metalloprotease with trombospondin type 1 motifs)*^{1,4}.

O *FvW* tem duas funções principais: (1) ligar-se ao colágeno presente no subendotélio e nas plaquetas, promovendo a formação do tampão plaquetário no local da lesão endotelial; e (2) ligar e transportar o Fator VIII, protegendo-o da degradação proteolítica no plasma⁴.

O *FvW* liga-se às plaquetas por meio da glicoproteína plaquetária Ib – GpIb (adesão plaquetária). Os multímeros de alto peso molecular ligam-se a GpIb com maior afinidade que os de baixo peso molecular. Após a ativação plaquetária, uma outra glicoproteína plaquetária, a GpIIb/IIIa, também se liga ao *FvW* permitindo a aderência das plaquetas entre si (agregação plaquetária)⁴.

Não obstante, o tratamento que é efetuado para correção de tais defeitos valvares usualmente requer cirurgia cardíaca com CEC.

A CEC promove distúrbios hemostáticos multifatoriais e que podem ser atribuídos à alteração do endotélio vascular, síndrome de isquemia e reperfusão, inflamação e hipotermia¹². Ocasiona ainda redução no número e na funcionalidade plaquetária por hemodiluição, forças de cisalhamento, alteração do fluxo laminar e por consumo¹³.

A exposição do sangue às superfícies não endoteliais do circuito da CEC promove ativação por contato da coagulação através do Fator XII que, por sua vez, inicia a via intrínseca da cascata da coagulação, além de ativar os sistemas das calicreínas-bradicininas, fibrinolítico e complemento¹⁴. A utilização de heparina, como anticoagulante do sistema de CEC, contribui para a disfunção plaquetária¹⁵.

Nesse contexto, leucócitos levados para as áreas de isquemia promovem a liberação de interleucinas inflamatórias e radicais livres que produzem lise celular, liberação de citocinas e endotoxinas, amplificando a reação inflamatória, como também promovem obstrução mecânica na microcirculação¹⁶.

O tipo e a complexidade da cirurgia podem desencadear distúrbios metabólicos que nem sempre são facilmente corrigidos, tais como: acidose metabólica, distúrbios eletrolíticos e injúrias orgânicas que corroboram para uma pior evolução clínica desses quadros.

Estima-se que 10 a 60% dos pacientes submetidos a cirurgias cardíacas recebam transfusões sanguíneas¹⁷. Sangramento excessivo pode ocorrer em até 11% dos pacientes, o que propicia aumento da reabordagem cirúrgica, alterações dilucionais, aumento do consumo de hemocomponentes, infecção, aumento do tempo de permanência na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), fibrinólise e disfunção plaquetária¹⁸.

Efeitos adversos da transfusão de sangue alogênico incluem imunossupressão, Injúria Pulmonar Aguda Relacionada à Transfusão (*TRALI*), transmissão de doenças infecciosas, reações transfusionais, distúrbios eletrolíticos e ácido-básicos relacionados aos conservantes e tempo de estocagem, sepses, aumento do tempo de permanência e dos custos hospitalares^{19,20}.

Diante disso, desenvolveram-se alternativas visando à substituição ou redução do uso de hemocomponentes. Estratégias multimodais com esse propósito passaram a ser estimuladas e implementadas. Dentre as quais, destacam-se os agentes antifibrinolíticos, cujo emprego encontra indicação sobretudo em cirurgias que utilizam CEC, visto que a hiperfibrinólise é um dos mais importantes contribuintes para o aumento do sangramento em cirurgias cardíacas²⁰.

Entre os três fármacos antifibrinolíticos existentes, dois deles são agentes sintéticos derivados da lisina e amplamente recomendados: ácido

épsilon amino capróico, que tem menor potência farmacológica e menos efeitos colaterais; e o ácido tranexâmico, que tem maior potência farmacológica, porém com efeitos neurológicos indesejáveis que são dose-dependentes¹⁷. A aprotinina é o terceiro fármaco da classe.

A aprotinina é um inibidor não específico da serinoprotease com potente ação antifibrinolítica; contudo, foi retirado do mercado em 2007 após estudos demonstrarem aumento do risco de eventos cardiovasculares, renais e cerebrovasculares²¹. Recentemente reintroduzido no Canadá com indicações muito restritas, aguarda por resultados de grandes estudos para nova validação do custo-benefício²².

Produtos recombinantes ou purificados da coagulação sanguínea (complexo protrombínico, Fator VIIIr, Fator XIII, fibrinogênio) mostram-se muito promissores como substitutos de hemocomponentes, porém ainda de reduzida disponibilidade pelo alto custo financeiro¹³.

Por outro lado, ainda não existem alternativas que substituam a transfusão de plaquetas quando necessário. As plaquetas exercem papel central no atual modelo celular da coagulação²³. Portanto, para um adequado processo de hemostasia ocorrer, é necessário que as plaquetas estejam em número e qualidade adequados.

A transfusão de plaquetas, mais que qualquer outro hemoderivado, está associada a risco de infecção²⁴. Estima-se que cerca de 20% de todas as transfusões de plaquetas ocorram no perioperatório de cirurgias cardíacas. As indicações de transfusão permanecem incertas e pouco criteriosas. Mesmo os testes *point-of-care* não estabelecem ainda parâmetros de indicação bem

definidos e, assim, a transfusão de plaquetas usualmente ocorre de forma profilática e empírica²⁴.

Com esse mesmo objetivo, a desmopressina também tem sido amplamente investigada como instrumento alternativo para o controle do sangramento perioperatório, principalmente em cirurgias de grande porte. É um análogo do hormônio hipotalâmico vasopressina (1-deamino-8-D-arginina vasopressina ou desmopressina acetato) seletivo ao receptor V2, de baixo custo e poucos efeitos adversos (hipotensão durante administração, retenção urinária, hiponatremia e efeitos tromboembólicos com resultados conflitantes)⁶; age aumentando os níveis plasmáticos de Fator VIII e do *FvW* autólogos²⁵. Admite-se que a desmopressina eleve os níveis do *FvW* plasmático por meio da indução da secreção do conteúdo dos grânulos de estoque da célula endotelial (corpos de *Weibel-Palade*). Embora o mecanismo de incremento do Fator VIII seja pouco elucidado, é aceito que esteja relacionado com a função de transporte realizada pelo *FvW* secretado^{26,27}. Relaciona-se também com o aumento direto da concentração de serotonina plaquetária e tromboxano A2, promovendo, assim, melhora na agregação e adesão plaquetária²⁸.

Utilizado classicamente em pacientes portadores de hemofilia A e doença de *von Willebrand*, a desmopressina diminui o tempo de sangramento em outras condições, tais como: uremia, doença hepática crônica, ingestão de ácido acetilsalicílico (AAS) e outros defeitos plaquetários (*trombastenia de Glanzmann*, *síndrome de Bernard-Soulier* e outras)²⁹.

A utilização da desmopressina para controle do sangramento perioperatório mostrou-se benéfica apenas em pacientes que apresentavam disfunção plaquetária congênita ou adquirida. Na população geral, o uso

profilático não é indicado por apresentar resultados inconclusivos^{30,31}. Sugere-se a importância de mais estudos clínicos, controlados e randomizados para definir o real papel da desmopressina no sangramento perioperatório³².

Nesse cenário, métodos diagnósticos convencionais, tais como: tempo de protombina (TP), contagem plaquetária, d-dímero e concentração de fibrinogênio possuem grandes limitações. São demorados, analisam a formação do coágulo de forma fragmentada e são realizados em plasma geralmente pobre em plaquetas⁴. Além disso, não raro, os testes de coagulação estão alterados após a cirurgia cardíaca, pois estão associados a concentrações reduzidas dos fatores de coagulação protrombínicos, mas não necessariamente com diminuição da geração da trombina⁴.

A tendência atual é obter as respostas dentro do contexto terapêutico e com um diagnóstico global da condição hemostática do doente (estratégia teranóstica), através de testes inovadores (testes viscoelásticos e de função plaquetária), e com foco no corrente modelo celular da coagulação; a esta metodologia denominamos *point-of-care*^{6,33}.

O tromboelastograma (TEG) e a tromboelastometria rotacional (ROTEM) permitem um diagnóstico mais preciso dos distúrbios da coagulação, por apresentarem rápida avaliação do tempo de coagulação, trombocitopenia, hipofibrinogemia e fibrinólise¹².

A tromboelastometria (ROTEM®, TEM International GmbH, Munich, Germany) é um teste de viscoelasticidade no sangue total, mensurando o início do tempo de coagulação, dinâmica da formação, firmeza e estabilidade do coágulo. Utiliza um painel de reagentes específicos que proporciona a avaliação simultânea das vias de coagulação intrínseca (INTEM), extrínseca

(*EXTEM*), polimerização da fibrina (*FIBTEM*), inibidores diretos da trombina (*ECATEM*) e da fibrinólise (*APTEM*), além da influência da heparina quando se faz presente, por exemplo, durante a CEC (*HEPTEM*)¹⁷.

Por todo o exposto, a busca por agentes hemostáticos sintéticos, de baixo custo e reduzidos efeitos colaterais e que promovam redução do sangramento cirúrgico e o consumo de hemocomponentes, pode contrubuir com redução da morbidade em cirurgias cardíacas.

4. Métodos

O protocolo do estudo e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram submetidos à Comissão Científica do Instituto do Coração (InCor) e aprovados pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), em sessão de 22 de outubro de 2013, sob o nº 0635/2013 (Anexo A). Foram obtidas as anuências no TCLE (Anexo B) de todos os pacientes participantes do estudo ou de seus parentes mais próximos, quando os pacientes se apresentavam incapacitados em fornecê-las. A pesquisa foi financiada pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) sob o identificador 2014/03785-1 (Anexo C). Houve o desdobramento da pesquisa para o Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC) do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) sob o 031/2016 (Anexo D).

O estudo foi registrado no *Clinical Trials.gov*, sob o identificador NCT 03343418.

Trata-se de um estudo clínico, prospectivo, randomizado, unicêntrico e duplamente encoberto.

4.1 Pacientes do estudo

Pacientes com idade maior do que 18 anos submetidos à cirurgia cardíaca eletiva de correção valvar, no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que preencheram os critérios de inclusão, foram randomizados para uma das duas estratégias de tratamento: Desmopressina ou controle.

Estão listados abaixo os critérios de inclusão e exclusão do estudo:

4.1.1 Critérios de inclusão

- a) Cirurgia cardíaca eletiva para correção de defeito valvar com circulação extracorpórea;
- b) Idade maior de que 18 anos;

4.1.2 Critérios de exclusão

- a) Infecção;
- b) Insuficiência renal crônica com creatinina maior que 2 mg/dL;
- c) Reoperação cardíaca;
- d) Índice de massa corporal (IMC) > 35;
- e) Fração de ejeção (FE) < 40%;
- f) Anemia com hematócrito < 35%;
- d) Coagulopatia (história prévia ou tempo de protombina maior que 14,8 segundos);
- e) Uso de terapia antiplaquetária em até dez dias prévios à cirurgia (exceto o ácido acetilsalicílico (AAS) e enoxaparina que poderão ser utilizados em doses profiláticas até 24 horas antes do procedimento cirúrgico);
- f) Cardiopatias graves associadas;
- g) Recusa em participar do estudo;
- h) Cirurgia de emergência;

- i) Procedimentos combinados (revascularização, defeitos congênitos e cirurgia da aorta);
- j) Disfunção hepática (bilirrubina total maior que 1,5 mg/dL);
- l) Plaquetopenia (menor que 100000/mm³);

4.2 Randomização

Na noite anterior à cirurgia, a equipe de enfermagem do estudo avaliava os pacientes quanto aos critérios de elegibilidade. Preenchendo os critérios de inclusão, o paciente foi convidado a participar do estudo; o mesmo recebeu o TCLE para a apreciação e teve dirimidas quaisquer dúvidas concernentes à sua participação na pesquisa. Para o presente estudo, seguiram-se os preceitos estabelecidos pela resolução 422/12 do Ministério da Saúde.

No dia da cirurgia, os pacientes foram alocados no grupo de tratamento. Envelopes opacos feitos a partir de uma tabela de números randômicos foram preparados e os mesmos abertos para determinar sequencialmente o grupo de tratamento dos pacientes

Houve cegamento dos pacientes e dos investigadores que analisaram os desfechos da pesquisa. Os mesmos não foram informados a qual grupo o paciente estava alocado; desta forma, não houve como o investigador influenciar na seleção dos pacientes.

4.3 Tratamento

As estratégias utilizadas foram baseadas em estudos prévios com pacientes cirúrgicos para determinação da eficácia do fármaco *DDAVP* quanto de sua ação hemostática^{9,29,30,32}.

No período após circulação extracorpórea (CEC) e imediatamente após a administração da protamina, para reversão dos efeitos da heparina, foi realizada a intervenção do estudo. Neste momento, o paciente era randomizado para um dos dois tratamentos:

Grupo desmopressina: foi administrado de forma profilática a desmopressina na dose de 0,3 µg/kg de peso do paciente diluído em 100ml de soro fisiológico a 0,9% em 15 minutos.

Grupo controle: recebia 100 ml de soro fisiológico a 0,9% infundidos em 15 minutos.

As soluções do estudo foram preparadas pela equipe de enfermagem não cega em bolsas idênticas, identificadas apenas com o nome do paciente, nome do estudo e número de randomização.

Caso houvesse, durante a infusão da desmopressina, hipotensão arterial acentuada (principal reação adversa da administração da desmopressina), a infusão seria administrada de forma mais gradual, em 30 minutos. Caso mantivesse a hipotensão arterial ou quaisquer outras reações adversas que pudessem estar relacionadas com a administração da desmopressina, a sua infusão seria imediatamente suspensa e medidas gerais para restaurar as condições hemodinâmicas do doente seriam prontamente executadas pelo anestesiológista assistente e o paciente seria retirado do

presente estudo. Não houve, nenhum tipo de intercorrência relacionada com a infusão do fármaco.

4.4 Desenho do estudo

Figura 1- Fluxograma do desenho do estudo

4.5 Coleta dos exames laboratoriais

Os exames laboratoriais foram coletados pelo médico anesthesiologista assistente ou pela equipe de enfermagem no centro de terapia intensiva pós cirúrgica. As coletas foram realizadas em três tempos:

T0: na indução da anestesia

T1: duas horas após a administração profilática da desmopressina ou placebo.

T2: 24 horas após a administração da desmopressina.

4.6 Procedimento cirúrgico e admissão na unidade de terapia intensiva

A medicação pré-anestésica padronizada consistiu na administração de bromazepam 3mg via oral 8 horas antes da cirurgia. Todos os pacientes foram monitorizados com cardioscópio contínuo de cinco derivações, oximetria de pulso, analisador de gases, sonda vesical de demora, pressão arterial invasiva em artéria radial, termômetro esofágico e cateter venoso central ou cateter de artéria pulmonar inserido pela veia jugular interna ou pela veia subclávia, quando aplicável.

A indução da anestesia foi realizada com etomidato 0,2 mg/Kg, midazolam 0,05 mg/Kg, fentanil 3 a 5 µg/Kg e pancurônio 0,1 mg/Kg como bloqueador neuromuscular, todos por via intravenosa. Após a intubação orotraqueal, o paciente foi mantido em ventilação controlada com fração inspirada de oxigênio (FiO₂) suficiente para manter saturação arterial de

oxigênio acima de 95%, volume corrente de 6 ml/kg, pressão positiva no final da expiração ("PEEP") de 5 a 8 mmHg em sistema circulatório valvular com absorvedor de CO₂. A profilaxia antibiótica foi realizada com cefuroxima 1,5 g à indução anestésica e dose adicional de 750 mg após 4 horas do início do procedimento cirúrgico por via intravenosa. Todos os pacientes receberam terapia anti-fibrinolítica com ácido épsilon aminocapróico 100 mg/kg à indução anestésica e mantido por durante todo o procedimento cirúrgico em infusão contínua em 50mg/kg/h.

A administração de fármacos inotrópicos e vasoativos foi guiada por parâmetros hemodinâmicos, de acordo com o protocolo específico da instituição.

A equipe de cirurgiões foi homogênea (quatro cirurgiões da equipe cirúrgica especializada em doença valvar, que garantiram a técnica de inserção e técnica cirúrgica padronizadas).

A anticoagulação foi realizada com dose inicial de heparina 500 U/Kg (unidades/kilograma) administrada em veia central antes do início da CEC, com um tempo de coagulação ativado (TCA) necessariamente acima de 400 segundos. Heparina adicional poderia ser utilizada durante a CEC para alcançar o alvo do TCA.

Uma bomba centrífuga (*Medtronic Biomedicus, Minneapolis, MN*) foi utilizada para CEC. Circuito extracorpóreo contendo um oxigenador de membrana microporoso de polipropileno (Braile, São José do Rio Preto, SP, Brasil) integrado a um reservatório venoso de cardiectomia. O *prime* do oxigenador foi constituído de 1500 mL de solução de Ringer com lactato, manitol a 20% na dose de 1g/Kg e 10000 U de heparina. Durante a CEC, a

temperatura corporal foi mantida entre 28 e 32 °C (graus Celsius). Durante a hipotermia, o manuseio dos gases sanguíneos foi realizado através da regulação "alfa-stat" na gasometria arterial. Durante a CEC, o fluxo contínuo foi mantido entre 2 a 2,4 L/min/m² e pressão arterial média entre 50 e 80 mmHg. A proteção miocárdica foi realizada por meio de cardioplegia cristalóide anterógrada intermitente. A cardioplegia foi repetida a cada 20 a 30 minutos. Ao final da CEC, a heparina foi revertida através da administração de protamina em uma relação de 1:1, e protamina adicional poderia ser administrada até alcançar os níveis iniciais do TCA.

Sangramento, associado a distúrbios da coagulação, foram tratados de acordo com o protocolo institucional para tratamento de coagulopatias. Durante o ato cirúrgico, os níveis de glicemia foram mantidos entre 140 e 180 mg/dL e, se necessário, insulina regular intravenosa contínua era administrada.

Todos os pacientes foram transferidos para a UTI cirúrgica após o procedimento cirúrgico, antes da recuperação da anestesia e sob ventilação mecânica. Os pacientes foram extubados na UTI cirúrgica, após recuperação completa da anestesia, estando estáveis hemodinamicamente, com a temperatura controlada e gases arteriais dentro da normalidade. Os pacientes receberam alta da UTI quando preenchiem critérios de alta, de acordo com protocolo específico da instituição.

4.7 Avaliação dos dados clínicos e demográficos, e coleta de dados

Um instrumento de coleta de dados foi criado para obtenção e organização das informações exigidas pelo estudo (Anexo E).

Após a inclusão, foram obtidos dados clínicos e demográficos de cada paciente. Informação necessária para avaliação de gravidade foi obtida, sendo calculados os índices *EuroSCORE I* (critério de inclusão) aditivo e logístico (calculados usando a versão online disponível no site: www.euroscore.org).

Dados pré-operatórios: Foram obtidos por meio de anamnese e avaliação do prontuário dos pacientes dados sobre a história clínica, antecedentes pessoais, comorbidades, medicações prévias e dados antropométricos. Exames laboratoriais coletados na admissão ou até 12 horas antes da cirurgia eram avaliados (hemoglobina, hematócrito, glicemia, creatinina, TTPa, TP, INR e contagem de plaquetas). O ecocardiograma pré-operatório foi analisado para registro da função ventricular esquerda.

Dados intraoperatórios: Foram coletados hemoglobina, hematócrito, contagem de plaquetas, gasometria arterial e venosa, cálcio iônico, TCA, TTPa, INR, TP, fibrinogênio, D-dímero, fator VIIIc, Fator de *von Willebrand*, agregação plaquetária com ADP e adrenalina e Tromboelastograma (*ROTEM®*) com os testes *INTEM*, *EXTEM* e *FIBTEM* de testes laboratoriais. Dados clínicos como, tipo de procedimento cirúrgico realizado, tempos de anestesia, cirurgia e CEC, diurese, temperatura esofágica, balanços hídrico e sanguíneo, utilização de drogas inotrópicas e vasoativas, infusão de líquidos, terapia hemostática e transfusão sanguínea foram coletados no início da cirurgia (T0) e duas horas após a administração do *DDAVP* ou placebo (T1). Eventos clinicamente significativos tais como sangramento e instabilidade hemodinâmica importantes também foram coletados.

Dados pós-operatórios: Foram coletados hemoglobina, hematócrito, contagem de plaquetas, gasometria arterial e venosa, cálcio iônico, TCA, TTPa, INR, TP, fibrinogênio, D-dímero, fator VIIIc, Fator de *von Willebrand*, agregação plaquetária com ADP e adrenalina e tromboelastograma (*ROTEM®*) com os testes *INTEM*, *EXTEM* e *FIBTEM* de testes laboratoriais após 24h do início da cirurgia (T2). Débito sanguíneo nos drenos cirúrgicos, balanço hídrico e sanguíneo, transfusão sanguínea e terapia hemostática eram avaliados no pós-operatório imediato, 24h e 48h após a admissão na UTI.

Durante o período de internação hospitalar, foram registrados dados sobre transfusão de hemocomponentes, medicações administradas, tempo de ventilação mecânica, tempo de internação em UTI e hospitalar, infecção, complicação neurológica (AVC) ou cardiovascular (IAM) e necessidade de diálise e/ou intervenção cirúrgica, ocorrência de complicações clínicas e óbito.

Após a alta hospitalar, foi feito contato telefônico com os pacientes ao final dos 30 dias de pós-operatório, para obtenção de informações sobre intercorrências clínicas, reinternações hospitalares e óbito.

4.8 Definição das complicações clínicas e desfechos

Sangramento: Foi definido como clinicamente significativo quando as perdas sanguíneas excediam 100 a 300 mL/h, após admissão na UTI ³⁴. A reoperação era indicada caso houvesse sangramento de 500 mL na primeira hora de admissão; 300 mL por duas horas consecutivas ou quando a perda sanguínea fosse maior que 1 L nas primeiras oito horas de pós operatório³⁵.

Insuficiência renal aguda (IRA): Definida através da classificação de *AKIN* (*Acute Kidney Injury Network*), que caracteriza a lesão renal aguda como uma redução abrupta (em 48 horas) na função renal, caracterizada por elevação absoluta da creatinina maior ou igual a 0,3 mg/dL ($\geq 26,4 \mu\text{mol/L}$); aumento percentual da creatinina maior ou igual a 50% (1,5 vezes a creatinina basal); ou redução do débito urinário para menor que 0,5 ml/kg/h por seis horas ou mais ³⁶. A necessidade de diálise foi baseada em indicação clínica e avaliação laboratorial diária.

Acidente vascular cerebral (AVC): Déficit neurológico novo, reversível ou não, acompanhado de início abrupto que não se resolveu em 24 horas, causado por um distúrbio de suprimento sanguíneo cerebral compatível à exames de imagem (tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética) ³⁷.

Infarto agudo do miocárdio (IAM): Foi considerado quando houve elevação de enzimas cardíacas (CKMB 10 vezes superior ao valor de referência e/ou troponina I a 5 vezes superior ao valor de referência, durante as primeiras 48 horas após a cirurgia, associado a um dos seguintes critérios: aparecimento de nova onda Q patológica, oclusão arterial coronariana nova documentada angiograficamente, ou evidência de déficit segmentar novo ³⁸.

Infecção: Infecções novas, sepse e choque séptico. Pneumonia foi diagnosticada se estivesse presente aparecesse infiltrado pulmonar novo, persistente, ou progressivo à radiografia de tórax associado a pelo menos , 2

dos seguintes critérios: temperatura maior ou igual a 38°C; contagem de leucócitos maior que 12000 células/mm³ ou menor que 3000 células/mm³; ou secreção endotraqueal purulenta. A infecção de corrente sanguínea foi definida por isolamento do mesmo microorganismo em hemocultura periférica e na cultura de ponta do cateter removido. Infecção de ferida operatória definida pela presença de hiperemia e secreção purulenta local, associada ou não à infecção sistêmica ³⁹.

Choque séptico: Pacientes que apresentem critérios da síndrome da resposta inflamatória sistêmica, apresentando um foco infeccioso suspeito ou confirmado, associado à hipotensão refratária com necessidade de fármaco vasopressor ⁴⁰.

Mortalidade: Óbito durante a internação da cirurgia ou óbito ocorrido após a alta hospitalar até 30 dias após o procedimento, exceto se a causa da morte não seja claramente relacionada à cirurgia.

4.9 Descrição dos testes laboratoriais

Agregação Plaquetária por transmitância de Luz

O teste de Agregação Plaquetária avalia a função plaquetária *in vitro* por sistema óptico ou turbidimétrico. As amostras foram coletadas em tubo com citrato de sódio 3,2% e centrifugadas por 4 a 6 minutos em 1000 a 1500 rpm para obtenção de plasma rico em plaquetas (PRP). O equipamento AggRAM (*Helena Laboratories*) detecta a transmissão luminosa através do plasma citratado rico em plaquetas em suspensão. À medida que as plaquetas se

agregam por adição de um agente agregante (Adenosina 5'difosfato, Adrenalina e Ácido Araquidônico), ocorre diminuição da turbidez e um aumento proporcional da transmissão de luz detectado por uma célula fotoelétrica e registrado sob curva de agregação plaquetária por um registrador acoplado ao equipamento. Os resultados são expressos em amplitude de agregação, estabelecida para cada agente agregante ou qualitativamente (normoagregante, hipoagregante ou hiperagregante). O teste é realizado dentro de 4 horas após a coleta das amostras em temperatura ambiente.

Fator VIII

As amostras foram coletadas em tubo com anticoagulante citrato de sódio a 3,2% e centrifugadas por 10 minutos a 3000 rpm. As dosagens foram realizadas em equipamento automatizado (*DestinyMax™, Ireland*) e kit específico (*TriniCLOT*) por metodologia óptica. O resultado é expresso em atividade (%), faixa de normalidade de 50 -150%.

FvW

O *FvW* é um polímero protéico plasmático dosado em plasma citratado e congelado através de teste imunoturbidimétrico. Valores de referência (50-160%).

Tromboelastometria

A tromboelastometria avalia a dinâmica da formação do coágulo, ou seja, o processo global da coagulação com a participação das plaquetas, células sanguíneas e proteínas da coagulação. A amostra é coletada em tubo com anticoagulante citrato de sódio a 3,2% e processada em até 30 minutos após a coleta. Nesta pesquisa, foi utilizado o método *ROTEM* (tromboelastometria rotacional), com os seguintes reagentes: *INTEM*, *EXTEM*, *FIBTEM*.

A análise pelos sistemas *ROTEM* e os seus parâmetros mais importantes incluem (parâmetros adicionais podem ser calculados assim como os derivativos da curva):

Tempo de coagulação (CT): determina os níveis de anticoagulação ou deficiência de fatores de coagulação; valores de referência em segundos. Com o *INTEM* o valor de referência (100-240 segundos); *EXTEM* (38-79 segundos).

Tempo de formação do coágulo (CFT): determina a qualidade do coágulo e sua consistência; valor de referência com *INTEM* (30-110 segundos); *EXTEM* (34-159 segundos).

Ângulo alfa: determina se o paciente apresenta hipercoagulabilidade ou hipocoagulabilidade; valores de referência com o *INTEM* (70-83 graus); *EXTEM* (63-83 graus).

Dureza máxima do coágulo (MCF): determina a interação e a participação da fibrina e das plaquetas; valores de referência com o *INTEM* e *EXTEM* (50-72 mm).

Lise máxima (ML): determina o percentual de lise do coágulo e consequentemente identifica a hiperfibrinólise; valores de referência (<15%) para *INTEM* e *EXTEM*.

EXTEM : avalia o fator tecidual, deficiências dos fatores da coagulação, desordens de polimerização da fibrina e desordens plaquetárias;

FIBTEM: avalia o fibrinogênio e o inibidor de plaquetas;

INTEM: avalia deficiências dos fatores da coagulação, desordens de polimerização da fibrina e desordens plaquetárias.

Tempo de Coagulação Ativado (TCA)

Utilizou-se o aparelho de modelo *Cascade* POC da *Helena Laboratories* (Beaumont – Texas – USA). Valores de referência (80-120 segundos).

Tempo de Protrombina (TP)

O teste consiste na adição de tromboplastina (fator tecidual) e posterior mensuração do tempo de coágulo. As amostras coletadas em tubos contendo citrato de sódio a 3,8% são centrifugadas a 3.000 rpm por 10 minutos. O plasma obtido é processado em equipamento *TcoagDestinyMax*, Ireland e kit específico (*TcoagTriniCLOT*). Metodologia coagulométrica (ótica ou mecânica). Os resultados do TP são expressos em segundos, atividade da protrombina e relação normatizada internacional (RNI). O cálculo do RNI é obtido através da divisão do TP do paciente pelo TP do controle normal, elevado ao ISI (índice de

normatização internacional). O ISI define a sensibilidade da tromboplastina, sendo essencial a padronização próxima de 1.0, com variação em até 1.2. Valor de referência (11,0-14,6 segundos)

Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado (TTPA)

O TTPA é realizado por adição de tromboplastina parcial a cefalina, substância carregada negativamente e ativador da via intrínseca. O cloreto de cálcio é adicionado e o tempo necessário para formar o coágulo é medido. O teste é realizado por método coagulométrico em equipamento *TcoagDestinyMaxTM, Ireland*. Os resultados são expressos em segundos e o cálculo da relação do TTPA do paciente pelo TTPA do controle normal. Valores de referência (25-39 segundos).

Contagem de plaquetas

O sangue total é coletado em tubo com anticoagulante EDTA e processado por método eletrônico automatizado (ADVIA 120, Siemens), baseado na medição da impedância elétrica. Valores de referência (150000-450000 mm³).

4.10 Análise estatística

Para o cálculo amostral, foram definidos: alfa (α) de 5%, poder de 80%, incidência de 60%⁹ ao sangramento pós-operatório e redução absoluta

da incidência de 30%⁴⁰, chegando a um n de 49 pacientes para cada grupo (98 pacientes no total). Adicionando 10% por possíveis perdas, o tamanho amostral final é de 108, sendo 54 pacientes em cada grupo.

Os dados foram analisados com o auxílio do software *GraphPad Prism* 6.0 (*GraphPad Software, CA, USA*) e os resultados foram expressos como média $\pm$ desvio padrão para as variáveis com distribuição normal; utilizou-se mediana e os valores de percentis 25% e 75% para as variáveis que não apresentaram distribuição normal.

Variáveis contínuas foram comparadas com o teste t de *Student* (para as variáveis com distribuição normal) ou teste de *Mann-Whitney* (para as variáveis sem distribuição normal). As variáveis categóricas foram analisadas de acordo com o teste exato de *Fisher* ou Qui-quadrado. Foram considerados estatisticamente significantes os valores de $p < 0,05$ e todos os testes foram bicaudais.

5. Resultados

5.1 População do Estudo

Foram avaliados 780 pacientes internados no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor - HCFMUSP), entre fevereiro de 2015 e novembro de 2016 para a inclusão no estudo.

Destes, 108 indivíduos preencheram os critérios de inclusão, não apresentaram nenhum critério de exclusão, assinaram o TCLE e foram incorporados ao estudo. Sendo que 54 foram alocados para o grupo *DDAVP* e 54 pacientes foram alocados para o grupo controle. Não houve perda de seguimento em nenhum dos grupos durante o período do estudo (Figura 2).

Figura 2- Fluxograma da população do estudo.

Os grupos foram homogêneos no que se referem às características pré-operatórias (demográficas, clínicas e laboratoriais) (tabela 1). A idade média foi de 50,0 (44,7 - 60,0) anos no grupo desmopressina e de 52,0 (40,5 - 65,0) anos no grupo controle ($P=0,911$); houve predomínio do sexo feminino (59,3% vs. 64,8%, respectivamente; $P=0,551$), em ambos os grupos. O IMC dos pacientes foi 25,3 (22,4 - 27,7) no grupo desmopressina e 24,1 (22,6 - 27,7) kg/m² no grupo controle ($P=0,647$).

Dentre as comorbidades, a insuficiência cardíaca (IC) apresentou-se em 94,4% no grupo desmopressina vs. 92,4%, no grupo controle ($P=0,677$); Hipertensão Arterial Pulmonar em 20,4% vs. 33,3% ($P=0,128$); diabetes mellitus em 5,6% vs. 7,46% ($P=0,695$); e hipotireoidismo em 7,4% vs. 1,8% ($P=0,364$), respectivamente. Quanto à avaliação de risco pré-operatório, a maioria dos pacientes apresentou predomínio da classe funcional III da *New York Heart Association* em ambos os grupos (55,7% vs. 46,9%). A FE 63,0 (57,7 - 67,2) vs. 63,0 (59,0 - 67,0) ($P=0,761$) e o *EuroSCORE* [2 (1-3) vs. 3 (1 - 5) ($P=0,039$)] entre os grupos desmopressina e controle.

Os valores laboratoriais de hemoglobina [13,7 (12,8 - 14,6) vs. 13,9 (13,3 - 14,9) g/dL, $P=0,756$], contagem de plaquetas [221 (176 - 244) vs. 218 (181 - 249) $\times 10^3/\text{mm}^3$, $P=0,918$], TP [11,6 (11,2 - 12,5) vs. 11,6 (11,0 - 12,1) segundos, $P=0,104$], TTPa [29,9 (27,0 - 32,5) vs. 28,5 (26,8 - 30,3) segundos, $P=0,05$] e INR [1,1 (1,0 - 1,1) vs. 1,1 (1,0 - 1,1) segundos, $P=0,650$], apresentaram-se homogêneos em relação aos grupos desmopressina e controle, respectivamente.

Tabela 1- Características pré-operatórias (demográficas, clínicas e laboratoriais) dos pacientes.

Variável	Desmopressina(54)	Controle (54)	P	
Idade (anos)	55,0 (44,7 – 60,0)	52,0 (40,5 – 65,0)	0,911	
Sexo (Masculino) – n (%)	22 (40,7)	19 (35,2)	0,551	*
HAS – n (%)	33 (61,1)	22 (40,7)	0,034	*
Tabagismo – n (%)	2 (3,7)	5 (9,2)	0,437	**
IC – n (%)	51 (94,4)	49 (92,4)	0,677	*
Índice de massa corpórea, kg/m ²	25,3 (22,4 – 27,7)	24,1 (22,6 – 27,7)	0,647	
FEVE (%)	63,0 (57,7 – 67,2)	63,0 (59,0 – 67,0)	0,761	
Avaliação laboratorial no pré-operatório				
Hemoglobina (g/dL)	13,7 (12,8 – 14,6)	13,9 (13,3 – 14,9)	0,756	
Plaquetas (1.000/mm ³)	212 (176 – 244)	215 (181 – 249)	0,918	
TP (s)	11,6 (11,2 – 12,5)	11,6 (11,0 – 12,1)	0,104	
TTPa (s)	29,9 (27,0 – 32,5)	28,5 (26,8 – 30,3)	0,050	
INR	1,1 (1,0 – 1,1)	1,1 (1,0 – 1,1)	0,650	
Co-morbidades – n (%)				
Diabetes mellitus	3 (5,6)	4 (7,4)	1,000	**
IAM prévio	4 (7,4)	0 (0)	0,118	**
Anticoagulantes	20 (37)	19 (35)	0,841	
Antiagregantes plaquetários	3 (5,6)	3 (5,3)	1,000	**
Hipertensão arterial pulmonar	11 (20,4)	18 (33,3)	0,128	
Hipotireodismo	4 (7,4)	1 (1,8)	0,364	**
EuroSCORE	2 (1 – 3)	3 (1 – 5)	0,039	
ICC classe funcional (NYHA)				
I	2 (3,8)	3 (6,1)	0,271	*
II	21 (40,4)	20 (40,8)		
III	29 (55,7)	23 (46,9)		
IV	0 (0)	3 (6,1)		

* Teste de qui-quadrado, ** Teste exato de Fisher, teste *t-Student*, teste de *Mann-Whitney*; $p < 0,05$ foi considerado significativo

Variáveis com distribuição normal são apresentadas como média $\pm$ desvio padrão

Variáveis que não tem distribuição normal são apresentadas como mediana, percentis 25 e 75 por cento (entre parênteses); n (%) = valor absoluto e percentual dos pacientes

EuroScore = “*European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*”; *NYHA* = “*New York Heart Association*”

Quanto às características intraoperatórias, não houve diferença entre os grupos desmopressina e controle, no que concerne ao tempo cirúrgico, tempo de circulação extracorpórea e valores do TCA inicial e pós administração de protamina. O balanço hídrico, balanço sanguíneo e a diurese intraoperatórios seguiram o mesmo padrão de homogeneidade entre os dois grupos, assim como a utilização de fármacos inotrópicos e vasoativos administrados durante a cirurgia (tabela 2).

Tabela 2- Características intra-operatórias (clínicas e laboratoriais) dos pacientes.

Variável	Desmopressina (54)	Controle (54)	P
Tempo de cirurgia (min)	257 (227 – 286)	265 (237 – 286)	0,461
Tempo de CEC (min)	89,9 ± 26,5	81,2 ± 22,7	0,068
TCA Inicial (s)	116 (108 – 135)	116 (108 – 129)	0,663
TCA pós Protamina	114 (103 – 126)	112 (108 – 128)	0,707
Balanço Hídrico (mL)	2475 ± 960	2598 ± 913	0,498
Balanço Sanguíneo (mL)	-300,0 (-350,0 / -147,5)	-242,0 (-314,0 / -147,5)	0,224
Diurese (mL)	1400 (1100 – 1800)	1550 (1100 – 2000)	0,464
Norepinefrina	11 (20,4)	13 (24,1)	0,643 *
Nitroglicerina	6 (11,1)	4 (7,4)	0,526 **
Nitroprussiato	31 (57,4)	29 (53,7)	0,698 *
Epinefrina	7 (12,9)	4 (7,4)	0,339 **

Teste de *t-Student*, *Mann-Whitney*; $p < 0,05$ foi considerado significativo

Variáveis com distribuição normal são apresentadas como média ± desvio padrão

Variáveis que não tem distribuição normal são apresentadas como mediana, percentis 25 e 75 por cento (entre parênteses); n (%) = valor absoluto e percentual dos pacientes

* Teste de qui-quadrado, ** Teste exato de *Fisher*

Quanto ao tipo de cirurgia valvar, houve predomínio de cirurgias da valva mitral (57,4% vs. 50,9%, $P=0,589$) seguida de cirurgias na valva aórtica (29,7% vs. 37,8%, $P=0,524$) sem diferenças entre os dois grupos (tabela 3).

Tabela 3- Tipos de cirurgia valvar em relação à intervenção.

Variável	Desmopressin (54)	Controle (53)	P	
Tipo de cirurgia Valvar				
Mitral	31 (57,4)	27 (50,9)	0,589	*
Aórtico	16 (29,7)	20 (37,8)	0,524 [#]	*
Tricúspide	1 (1,8)	0 (0)		
Mitral + Aórtico	5 (9,3)	6 (11,3)		
Mitral + Tricúspide	1 (1,8)	0 (0)		

* Teste de qui-quadrado, ** Teste exato de *Fisher*; $p < 0,05$ foi considerado significante

n (%) = valor absoluto e percentual dos pacientes. # comparação entre o grupo mitral e aórtico.

Dados de 1 paciente estão faltando.

5.2 Intervenção

5.2.1 Análise Laboratorial

Estão representados, na tabela 4, os valores dos principais exames laboratoriais do presente estudo. Foram realizadas coletas em três tempos estabelecidos na metodologia: T0 (início do procedimento cirúrgico), T1 (2h após a administração da desmopressina ou placebo) e T2 (24h após a administração da desmopressina ou placebo). A análise laboratorial mostra que não houve diferença significativa entre os valores da saturação venosa de oxigênio (SvO₂) e da hemoglobina entre os dois grupos (desmopressina e controle) nos tempos de coleta. Entretanto, a dosagem do lactato sanguíneo apresentou diferença entre os grupos do estudo nos momentos T1 [24,5 (18,7 - 40,2) vs. 20,0 (14,0 - 28,0) mg/dL, $P=0,016$] e T2 [24,5 (17,0 - 33,2) vs. 18,0 (14,7 - 27,5) mg/dL, $P=0,033$] (tabela 4).

Exames laboratoriais que classicamente avaliam a coagulação sanguínea, tais como INR, TTPA, Fibrinogênio e D-dímero não apresentaram diferenças em nenhum dos tempos de coleta entre os grupos desmopressina e controle. Todavia, o TP [14,1 (12,9 - 15,2) vs. 13,4 (12,1 - 14,5) segundos, $P=0,007$] no Tempo 24h (T2), apresentou diferença significativa entre os grupos, respectivamente (tabela 4).

A avaliação da função plaquetária, realizada através do teste de agregação plaquetária com adição do *ADP* ou da adrenalina como agentes inicializadores do fenômeno da agregação, não mostrou diferenças relevantes entre os dois grupos do estudo (tabela 4).

Os níveis sanguíneos do Fator VIII no tempo T1 ($263,5 \pm 62,9$ vs. $232,3 \pm 66,7$, $P=0,015$) foram significativamente diferentes entre os dois grupos (desmopressina e controle), respectivamente (tabela 4).

Tabela 4- Análise laboratorial.

Variável	Desmopressina (54)	Controle (54)	P
SvO2 (%)			
T 0	$74,5 \pm 9,1$	$75,0 \pm 9,1$	0,797
T 1	$82,7 \pm 8,0$	$82,3 \pm 6,6$	0,771
T 2	$70,8 \pm 9,4$	$72,7 \pm 9,1$	0,286
Lactato (mg/dL)			
T 0	14 (10 – 17)	13 (10 – 16)	0,182
T 1	24,5 (18,7 – 40,2)	20,0 (14,0 – 28,0)	0,016
T 2	24,5 (17,0 – 33,2)	18,0 (14,7 – 27,5)	0,033
Hemoglobina (g/dL)			
T 0	$13,4 \pm 1,5$	$13,0 \pm 1,7$	0,182
T 1	$11,6 \pm 1,4$	$11,9 \pm 1,6$	0,281
T 2	$12,1 \pm 1,8$	$11,9 \pm 1,6$	0,530

Tabela 4- Análise laboratorial (Continuação)

Variável	Desmopressina (54)	Controle (54)	P
TTPA (s)			
T 0	30,0 (28,0 – 32,3)	29,0 (27,2 – 30,9)	0,059
T 1	29,0 (27,6 – 31,8)	30,2 (26,9 – 32,4)	0,552
T 2	29,7 (27,1 – 33,4)	28,8 (27,3 – 30,4)	0,117
TP (s)			
T 0	12,4 ± 0,8	12,5 ± 1,0	0,781
T 1	14,2 ± 1,5	13,6 ± 1,8	0,119
T 2	14,1 (12,9 – 15,2)	13,4 (12,1 – 14,5)	0,007
INR			
T 0	1,13 ± 0,07	1,12 ± 0,09	0,712
T 1	1,34 ± 0,14	1,24 ± 0,16	0,115
T 2	1,3 (1,2 – 1,4)	1,2 (1,1 – 1,3)	0,169
D - dímero (ng/L)			
T 0	361 (224 – 617)	345 (231 – 785)	0,956
T 1	693 (434 – 977)	714 (490 – 1083)	0,575
T 2	880 (474 – 1327)	746 (507 – 1069)	0,440
Fibrinogênio (mg/dL)			
T 0	301,4 ± 65,6	306,5 ± 54,4	0,668
T 1	245,2 ± 70,8	240,7 ± 51,7	0,731
T 2	426,1 ± 132,4	393,3 ± 65,1	0,182
Agregação ADP			
T 0	73,0 (53,5 – 83,4)	71,7 (54,3 – 84,0)	0,926
T 1	64,5 ± 15,6	67,4 ± 13,3	0,333
T 2	63,4 ± 16,4	61,9 ± 14,5	0,282
Agregação Adrenalina			
T 0	41,4 (20,6 – 79,8)	47,8 (22,0 – 74,1)	0,941
T 1	37,2 ± 19,2	41,3 ± 19,4	0,219
T 2	37,8 ± 13,0	35,4 ± 15,1	0,293
Fator VIII (%)			
T 0	148,0 (116,0 – 184,5)	145,0 (105,0 – 204,3)	0,922
T 1	263,5 ± 62,9	232,3 ± 66,7	0,015
T 2	260,3 ± 69,5	269,1 ± 58,6	0,182

Tabela 4- Análise laboratorial

Variável	Desmopressina (54)	Controle (54)	P
T 0	151,0 ± 52,9	158,2 ± 48,9	0,477
T 1	288,6 (214,4 – 386,4)	286,7 (208,3 – 390,8)	0,845
T 2	326,4 (221,7 – 399,0)	340,2 (221,0 – 413,1)	0,539

Teste de qui-quadrado, exato de *Fisher*, *t-Student*, *Mann-Whitney*; $p < 0,05$ foi considerado significativo

Variáveis com distribuição normal são apresentadas como média ± desvio padrão

Variáveis que não tem distribuição normal são apresentadas como mediana, percentis 25 e 75 por cento (entre parênteses); n (%) = valor absoluto e percentual dos pacientes

Na figura 3, visualiza-se a comparação da dosagem do lactato sanguíneo nos tempos de coleta entre os grupos desmopressina e controle. No tempo 2h (T1) e 24h (T2), há diferença estatisticamente significativa nos níveis de lactato sanguíneo entre os dois grupos do estudo.

Figura 3- Relação dos valores do lactato entre os dois grupos (desmopressina e controle).

As figuras 4 e 5 ilustram os níveis sanguíneos do Fator VIII e *FvW*, entre os grupos desmopressina e controle, com diferença estatisticamente significativa entre os grupos apenas para o Fator VIII em T1 (2h). A relação da agregação plaquetária com adrenalina e ADP, sem diferenças significativas quanto à administração profilática de desmopressina, é demonstrada nas figuras 6 e 7.

Figura 4- Relação desmopressina e níveis de Fator VIII nos três tempos de coleta

Figura 5- Relação desmopressina e níveis de *FvW* nos três tempos de coleta.

Figura 6- Relação desmopressina e agregação adrenalina nos três tempos de coleta.

Figura 7- Relação desmopressina e agregação *ADP* nos três tempos de coleta.

A análise tromboelastométrica da coagulação foi realizada através do *ROTEM®*. Os testes viscoelásticos foram realizados utilizando os reagentes *INTEM*, *EXTEM* e *FIBTEM* nos três tempos de coletas de exames laboratoriais (T0, T1 e T2). De maneira geral, não houve diferenças significativas dos testes viscoelásticos em relação aos dois grupos do estudo (desmopressina e controle) (Tabelas 5 a 13).

Tabela 05- Dados do *ROTEM®* (*INTEM T0*).

Variável	Desmopressina (54)	Controle (54)	P
<u><i>INTEM (T0)</i></u>			
<i>CT</i> (s)	166,0 (152,3– 178,5)	157,5 (140,5– 180,5)	0,232
<i>CFT</i> (s)	64,5 (55,0 – 82,5)	68,0 (61,0 – 82,2)	0,349
Ângulo α	77,0 (73,7 – 79,0)	77,0 (74,2 – 78,0)	0,507
A5 (mm)	48,0 (43,0 – 52,7)	47,0 (44,0 – 51,0)	0,380
A10 (mm)	58,0 (53,0 – 61,2)	57,0 (53,0 – 60,7)	0,485
<i>MCF</i> (mm)	64,0 (60,7 – 66,2)	64,0 (60,0 – 66,7)	0,948
A20 (mm)	63,0 (60,0 – 66,0)	63,0 (59,0 – 66,0)	0,629
A30 (mm)	64,0 (60,0 – 66,0)	63,0 (59,0 – 66,7)	0,667
ML (%)	6,0 (4,0 – 8,0)	5,0 (2,0 – 8,0)	0,199
LI30 (%)	100 (99 – 100)	100 (99 – 100)	0,559

Teste de qui-quadrado, exato de *Fisher*, *t-Student*, *Mann-Whitney*; $p < 0,05$ foi considerado significativo

Variáveis com distribuição normal são apresentadas como média $\pm$ desvio padrão

Variáveis que não tem distribuição normal são apresentadas como mediana, percentis 25 e 75 por cento (entre parênteses); n (%) = valor absoluto e percentual dos pacientes

Tabela 06- Dados do *ROTEM®* (*INTEM T1*).

Variável	Desmopressina (54)	Controle (54)	P
<u><i>INTEM (T1)</i></u>			
<i>CT</i> (s)	187,0 (156,0– 196,0)	190,0 (173,5– 215,5)	0,019
<i>CFT</i> (s)	90,0 (72,0 – 109,0)	94,0 (81,0 – 113,5)	0,407
Ângulo α	73,0 (70,0 – 76,0)	72,0 (69,0 – 75,0)	0,194
A5 (mm)	40,0 (36,0 – 44,0)	39,0 (36,0 – 45,0)	0,804
A10 (mm)	50,0 (47,0 – 55,0)	50,0 (47,0 – 55,0)	0,859
<i>MCF</i> (mm)	59,9 $\pm$ 5,5	59,8 $\pm$ 6,0	0,926
A20 (mm)	57,7 $\pm$ 5,9	57,6 $\pm$ 6,2	0,862
A30 (mm)	59,5 $\pm$ 5,6	61,0 $\pm$ 5,9	0,819
ML (%)	2,0 (1,0 – 3,0)	2,0 (1,0 – 3,0)	0,178
LI30 (%)	100 (100 – 100)	100 (100 – 100)	0,238

Teste de qui-quadrado, exato de *Fisher*, *t-Student*, *Mann-Whitney*; $p < 0,05$ foi considerado significativo

Variáveis com distribuição normal são apresentadas como média $\pm$ desvio padrão

Variáveis que não tem distribuição normal são apresentadas como mediana, percentis 25 e 75 por cento (entre parênteses); n (%) = valor absoluto e percentual dos pacientes

Tabela 07- Dados do *ROTEM® (INTEM T2)*.

Variável	Desmopressina (54)	Controle (54)	P
<u><i>INTEM (T2)</i></u>			
CT (s)	67,0 (60,5 – 77,0)	66,0 (59,0 – 73,0)	0,374
CFT (s)	84,0 (66,5 – 104,0)	81,0 (72,0 – 97,0)	0,954
Ângulo α	77,0 (64,0 – 79,0)	77,0 (75,0 – 79,0)	0,705
A5 (mm)	45,1 $\pm$ 6,7	44,7 $\pm$ 6,5	0,749
A10 (mm)	55,8 $\pm$ 6,8	56,2 $\pm$ 6,2	0,460
MCF (mm)	64,2 $\pm$ 4,9	64,8 $\pm$ 5,5	0,361
A20 (mm)	62,8 $\pm$ 5,1	63,1 $\pm$ 5,6	0,415
A30 (mm)	64,1 $\pm$ 4,9	64,7 $\pm$ 5,4	0,368
ML (%)	4,5 $\pm$ 2,4	3,8 $\pm$ 2,6	0,103
LI30 (%)	100 (100 – 100)	100 (100 – 100)	0,808

Teste de qui-quadrado, exato de *Fisher*, *t-Student*, *Mann-Whitney*; $p < 0,05$ foi considerado significativo

Variáveis com distribuição normal são apresentadas como média $\pm$ desvio padrão

Variáveis que não tem distribuição normal são apresentadas como mediana, percentis 25 e 75 por cento (entre parênteses); n (%) = valor absoluto e percentual dos pacientes

Tabela 08- Dados do *ROTEM® (EXTEM T0)*.

Variável	Desmopressina (54)	Controle (54)	P
<u><i>EXTEM (T0)</i></u>			
CT (s)	62,0 (53,0 – 74,2)	61,0 (55,2 – 69,0)	0,671
CFT (s)	71,5 (62,0 – 90,5)	74,5 (62,2 – 92,2)	0,695
Ângulo α	77,0 (73,0 – 78,0)	76,0 (72,2 – 78,0)	0,439
A5 (mm)	50,0 (43,7 – 52,2)	49,0 (44,0 – 52,0)	0,673
A10 (mm)	60,0 (54,7 – 62,2)	59,0 (54,2 – 61,7)	0,641
MCF (mm)	67,0 (62,0 – 68,2)	67,0 (63,0 – 68,7)	0,993
A20 (mm)	66,0 (61,0 – 68,0)	65,0 (62,0 – 67,5)	0,689
A30 (mm)	67,0 (62,0 – 68,2)	67,0 (63,0 – 68,0)	0,842
ML (%)	5,5 (4,0 – 8,0)	5,0 (3,0 – 7,7)	0,409
LI30 (%)	100 (100 – 100)	100 (100 – 100)	0,454

Teste de qui-quadrado, exato de *Fisher*, *t-Student*, *Mann-Whitney*; $p < 0,05$ foi considerado significativo

Variáveis com distribuição normal são apresentadas como média $\pm$ desvio padrão

Variáveis que não tem distribuição normal são apresentadas como mediana, percentis 25 e 75 por cento (entre parênteses); n (%) = valor absoluto e percentual dos pacientes

Tabela 09- Dados do *ROTEM® (EXTEM T1)*.

	Desmopressina		
Variável	(54)	Controle (54)	P
<u>EXTEM (T1)</u>			
CT (s)	74,0 (61,0– 82,0)	69,5 (59,2 – 82,7)	0,482
CFT (s)	97,0 (77,0 – 114,0)	92,0 (78,7 – 115,8)	0,883
Ângulo α	73,0 (69,0 – 76,0)	73,0 (69,2 – 75,0)	0,748
A5 (mm)	41,9 $\pm$ 6,8	41,9 $\pm$ 6,8	0,679
A10 (mm)	52,4 $\pm$ 6,5	52,4 $\pm$ 6,5	0,788
MCF (mm)	61,8 $\pm$ 5,5	62,1 $\pm$ 5,8	0,639
A20 (mm)	59,4 $\pm$ 5,8	59,6 $\pm$ 5,9	0,771
A30 (mm)	61,5 $\pm$ 5,5	61,9 $\pm$ 5,7	0,646
ML (%)	2,0 (1,0 – 4,0)	1,0 (0,0 – 3,0)	0,044
LI30 (%)	100 (100 – 100)	100 (100 – 100)	0,495

Teste de qui-quadrado, exato de *Fisher*, *t-Student*, *Mann-Whitney*; $p < 0,05$ foi considerado significante

Variáveis com distribuição normal são apresentadas como média $\pm$ desvio padrão

Variáveis que não tem distribuição normal são apresentadas como mediana, percentis 25 e 75 por cento (entre parênteses); n (%) = valor absoluto e percentual dos pacientes

Tabela 10- Dados do *ROTEM® (EXTEM T2)*.

Variável	Desmopressina (54)	Controle (54)	P
<u>EXTEM (T2)</u>			
CT (s)	168,0 (153,8– 184,5)	156,0 (148,0– 167,0)	0,021
CFT (s)	77,5 (66,7 – 94,5)	77,0 (64,0 – 88,0)	0,663
Ângulo α	77,0 (74,0 – 78,2)	77,0 (75,0 – 78,0)	0,755
A5 (mm)	43,0 (38,5 – 48,0)	44,0 (41,0 – 49,0)	0,471
A10 (mm)	54,0 (49,0 – 59,0)	55,0 (52,0 – 60,0)	0,281
MCF (mm)	61,5 $\pm$ 5,1	62,7 $\pm$ 5,4	0,135
A20 (mm)	59,5 (57,0 – 64,2)	62,0 (59,0 – 66,0)	0,146
A30 (mm)	61,0 (57,5 – 65,0)	62,0 (59,0 – 67,0)	0,128
ML (%)	4,3 $\pm$ 2,5	3,9 $\pm$ 2,9	0,294
LI30 (%)	100 (99,7 – 100)	100 (100 – 100)	0,393

Teste de qui-quadrado, exato de *Fisher*, *t-Student*, *Mann-Whitney*; $p < 0,05$ foi considerado significante

Variáveis com distribuição normal são apresentadas como média $\pm$ desvio padrão

Variáveis que não tem distribuição normal são apresentadas como mediana, percentis 25 e 75 por cento (entre parênteses); n (%) = valor absoluto e percentual dos pacientes

Tabela 11- Dados do *ROTEM® (FIBTEM T0)*.

Variável	Desmopressina (54)	Controle (54)	P
<u><i>FIBTEM (T0)</i></u>			
CT (s)	60,5 (51,7 – 70,0)	56,0 (50,0 – 64,0)	0,158
CFT (s)	382,0 (229,5 – 1549)	505,5 (225,5 – 1245)	0,878
Ângulo α	74,0 (68,7 – 77,0)	76,0 (71,5 – 78,0)	0,351
A5 (mm)	15,0 (12,0 – 17,0)	16,0 (13,0 – 18,0)	0,232
A10 (mm)	17 (13 – 18,2)	17,0 (14,0 – 20,0)	0,367
MCF (mm)	18,5 (15,0 – 21,0)	19,0 (15,0 – 21,0)	0,604
A20 (mm)	18,0 (15,0 – 20,2)	18,0 (15,0 – 21,0)	0,636
A30 (mm)	19,0 (15,0 – 20,2)	19,0 (15,0 – 21,0)	0,574
ML (%)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,481
LI30 (%)	100 (100 – 100)	100 (100 – 100)	0,551

Teste de qui-quadrado, exato de *Fisher*, *t-Student*, *Mann-Whitney*; $p < 0,05$ foi considerado significante

Variáveis com distribuição normal são apresentadas como média $\pm$ desvio padrão

Variáveis que não tem distribuição normal são apresentadas como mediana, percentis 25 e 75 por cento (entre parênteses); n (%) = valor absoluto e percentual dos pacientes

Tabela 12- Dados do *ROTEM® (FIBTEM T1)*.

Variável	Desmopressina (54)	Controle (54)	P
<u><i>FIBTEM (T1)</i></u>			
CT (s)	68,0 (57,0 – 79,0)	66,0 (56,0 – 77,0)	0,727
CFT (s)	1255,0 $\pm$ 994,0	975,5 $\pm$ 829,6	0,555
Ângulo α	71,0 (67,0 – 75,0)	71,0 (67,0 – 74,0)	0,627
A5 (mm)	13,0 (11,0 – 16,0)	13,0 (10,0 – 15,0)	0,756
A10 (mm)	15,0 (12,0 – 17,0)	14,0 (10,5 – 17,0)	0,571
MCF (mm)	16,0 (13,0 – 19,0)	15,0 (12,0 – 19,0)	0,686
A20 (mm)	15,0 (12,0 – 18,0)	15,0 (11,0 – 18,0)	0,500
A30 (mm)	16,0 (13,0 – 19,0)	15,0 (12,0 – 18,7)	0,416
ML (%)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,492
LI30 (%)	100 (100 – 100)	100 (100 – 100)	0,999

Teste de qui-quadrado, exato de *Fisher*, *t-Student*, *Mann-Whitney*; $p < 0,05$ foi considerado significante

Variáveis com distribuição normal são apresentadas como média $\pm$ desvio padrão

Variáveis que não tem distribuição normal são apresentadas como mediana, percentis 25 e 75 por cento (entre parênteses); n (%) = valor absoluto e percentual dos pacientes

Tabela 13- Dados do ROTEM® (FIBTEM T2).

Variável	Desmopressina (54)	Controle (54)	P
<u>FIBTEM (T2)</u>			
CT (s)	61,0 (54,0 – 73,5)	60,0 (55,0 – 67,0)	0,750
CFT (s)	342,5 (109,8 – 727,0)	352,0 (133,0– 871,5)	0,666
Ângulo α	77,5 (74,2 – 79,0)	78,0 (75,2 – 79,0)	0,701
A5 (mm)	19,5 $\pm$ 5,1	19,3 $\pm$ 4,2	0,832
A10 (mm)	21,0 (17,5 – 24,5)	21,0 (19,0 – 24,0)	0,968
MCF (mm)	24,0 (19,7 – 28,0)	23,0 (21,0 – 29,0)	0,648
A20 (mm)	23,0 (19,5 – 26,0)	22,0 (20,0 – 28,0)	0,768
A30 (mm)	24,0 (20,5 – 27,7)	23,0 (21,0 – 29,0)	0,904
ML (%)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,721
LI30 (%)	100 (100 – 100)	100 (100 – 100)	0,490

Teste de qui-quadrado, exato de Fisher, *t-Student*, Mann-Whitney; $p < 0,05$ foi considerado significativo

Variáveis com distribuição normal são apresentadas como média $\pm$ desvio padrão

Variáveis que não tem distribuição normal são apresentadas como mediana, percentis 25 e 75 por cento (entre parênteses); n (%) = valor absoluto e percentual dos pacientes

A análise dos níveis plasmáticos do FVIII e do FvW entre os dois principais subtipos valvares operados (mitral e aórtico) revelou valores plasmáticos de FVIII e FvW menores nos tempos T0 e T1 no grupo aórtico em relação ao mitral, o que foi estatisticamente significativo (tabelas 14 e 15).

Tabela 14- Correlação do tipo valvar (aórtica ou mitral) e níveis de Fator VIII.

Variável	Mitral (58)	Aórtico (36)	P
Fator VIIIc (%)			
T 0	162 (129,5 – 209,8)	126 (98 - 152)	0,0009
T 1	268,5 $\pm$ 63,1	220,7 $\pm$ 57,4	0,0005
T 2	256,5 (217 - 340)	204,5 (206,0 – 277,3)	0,089

Teste de qui-quadrado, exato de Fisher, *t-student*, Mann-Whitney; $p < 0,05$ foi considerado significativo

Variáveis com distribuição normal são apresentadas como média $\pm$ desvio padrão

Variáveis que não tem distribuição normal são apresentadas como mediana, percentis 25 e 75 por cento (entre parênteses); n (%) = valor absoluto e percentual dos pacientes

Tabela 15- Correlação do tipo de valva (aórtica ou mitral) e níveis de *FvW*.

Variável	Mitral (58)	Aórtico (36)	P
<i>FvW</i> (%)			
T 0	163,9 ± 52,8	138,1 ± 44,7	0,021
T 1	307,4 (214,8 – 405,4)	216,3 (206,7 – 299,7)	0,005
T 2	331,6 (221 – 419,7)	340,2 (220,1 – 371,5)	0,465

Teste de qui-quadrado, exato de *Fisher*, *t-Student*, *Mann-Whitney*; $p < 0,05$ foi considerado significativo

Variáveis com distribuição normal são apresentadas como média ± desvio padrão

Variáveis que não tem distribuição normal são apresentadas como mediana, percentis 25 e 75 por cento (entre parênteses); n (%) = valor absoluto e percentual dos pacientes

Diante da diferença significativa apresentada nos níveis plasmáticos do FVIII e do *FvW* entre os doentes submetidos à cirurgia de correção valvar aórtica e mitral, realizou-se uma análise laboratorial completa da coagulação sanguínea entre os dois tipos de correção valvar em relação à intervenção (desmopressina) e o controle (tabelas 16 e 17). Os pacientes submetidos à cirurgia para correção do defeito valvar mitral apresentaram valores do TP maiores no grupo da intervenção (desmopressina) em relação ao controle.

Tabela 16- Análise laboratorial dos pacientes submetidos a correção do efeito valvar mitral.

Variável	Desmopressina (31)	Controle (27)	P
Hemoglobina (g/dL)			
T 0	13,3 ± 1,2	13,1 ± 1,8	0,718
T 1	11,6 ± 1,3	12,2 ± 1,5	0,161
T 2	12,0 ± 1,9	12,1 ± 1,6	0,914

Tabela 16- Análise laboratorial dos pacientes submetidos a correção do defeito valvar mitral.(Continuação)

Variável	Desmopressina (31)	Controle (27)	P
TTPA (s)			
T 0	29,7 (27,6 – 32,3)	28,6 (25,9 – 30,7)	0,138
T 1	29,0 (27,6 – 30,6)	29,7 (26,6 – 31,2)	0,771
T 2	30,5 (27,3 – 34,0)	29,0 (27,7 – 30,8)	0,342
TP (s)			
T 0	12,5 ± 0,8	12,5 ± 0,8	0,873
T 1	14,2 ± 1,5	13,3 ± 1,2	0,024
T 2	14,3 (13,1 – 16,0)	13,4 (12,5 – 14,7)	0,031
INR			
T 0	1,14 ± 0,08	1,13 ± 0,07	0,568
T 1	1,2 (1,2 – 1,4)	1,2 (1,1 – 1,3)	0,460
T 2	1,3 (1,2 – 1,4)	1,2 (1,1 – 1,3)	0,245
D-dímero (ng/L)			
T 0	411 (215 – 826)	379 (251 – 836)	0,596
T 1	863 (503 – 1062)	672 (490 – 1089)	0,613
T 2	848 (568,5 – 1375)	839 (543,5 – 1296)	0,962
Fibrinogênio (mg/dL)			
T 0	302,7 ± 71,7	304,0 ± 49,2	0,937
T 1	245,2 ± 70,8	240,7 ± 51,7	0,855
T 2	408,0 (375,5 – 454,0)	402,0 (359,5 – 429,0)	0,340
Agregação ADP			
T 0	70,5± 20,3	70,2± 17,4	0,868
T 1	63,9 ± 17,3	71,9 ± 12,0	0,060
T 2	68,5 (51,5 – 76,2)	67,4 (59,0 – 73,6)	0,931
Agregação Adrenalina			
T 0	41,5 (19,3 – 80,0)	47,8 (21,9 – 76,1)	0,892
T 1	28,4 (23,1 – 42,8)	40,3 (28,7 – 57,2)	0,094
T 2	36,9 (28,0 – 48,8)	33,0 (26,1 – 47,4)	0,402
Fator VIII (%)			
T 0	162,0 (131,0 – 199,0)	167,0 (118,0 – 222,0)	0,748
T 1	276,4± 55,6	258,7±71,2	0,277
T 2	267,4± 74,7	280,7± 60,1	0,224

Tabela 17- Análise laboratorial dos pacientes submetidos a correção do defeito valvar aórtico.

Variável	DDAVP (16)	Controle (20)	P
Hemoglobina (g/dL)			
T 0	13,7 ± 1,7	12,9 ± 1,8	0,238
T 1	11,6 ± 1,2	12,1 ± 1,5	0,269
T 2	12,1 (10,8 – 12,6)	12,1 (10,9 – 13,2)	0,735
TTPA (s)			
T 0	30,9 ± 3,4	29,2 ± 3,1	0,181
T 1	28,4 (27,4 – 31,9)	31,2 (27,6 – 33,2)	0,322
T 2	29,0 (26,9 – 32,3)	28,6 (26,5 – 30,1)	0,483
TP (s)			
T 0	12,1 ± 0,6	12,5 ± 1,2	0,308
T 1	13,8 (12,7 – 14,9)	12,9 (12,5 – 14,2)	0,799
T 2	13,4 (12,4 – 14,2)	12,5 (11,8 – 14,3)	0,486
INR			
T 0	1,10 ± 0,04	1,12 ± 0,11	0,675
T 1	1,2 (1,2 – 1,4)	1,2 (1,1 - 1,3)	0,722
T 2	1,2 (1,1 – 1,3)	1,1 (1,1 – 1,3)	0,531
D-dímero (ng/L)			
T 0	355 (234 – 586)	278 (182 – 856)	0,751
T 1	517 (316 – 760,5)	763,5 (421,3 – 1131)	0,076
T 2	880 (442 – 1229)	704 (507 – 997)	0,777
Fibrinogênio (mg/dL)			
T 0	393,8 ± 65,9	318,4 ± 63,4	0,589
T 1	235,9 ± 49,1	247,9 ± 61,5	0,925
T 2	427 (368 – 440)	418 (355 - 446)	0,520
Agregação ADP			
T 0	69,6 (36,7 – 77,5)	73,4 (51,8 – 82,9)	0,225
T 1	63,9 ± 12,6	63,2 ± 12,4	0,866
T 2	64,3 ± 15,5	58,4 ± 11,9	0,213

Tabela 17- Análise laboratorial dos pacientes submetidos a correção do defeito valvar aórtico. (Continuação)

Variável	DDAVP (16)	Controle (20)	P
Agregação Adrenalina			
T 0	27,3 (19,1 – 50,8)	50,0 (19,0 – 75,0)	0,267
T 1	37,4 ± 17,1	40,3 ± 20,1	0,751
T 2	36,1 ± 10,1	34,6 ± 11,5	0,707
Fator VIII (%)			
T 0	124,0 (98,0 – 152,0)	138,0 (97,2 – 151,8)	0,711
T 1	239,8 ± 70,2	204,6 ± 38,9	0,107
T 2	252,3 ± 69,9	243,0 ± 36,4	0,625
FvW (%)			
T 0	129,7 ± 43,5	145,1 ± 45,7	0,333
T 1	218,4 (203,1 – 293,8)	213,3 (207,1 – 314,0)	0,873
T 2	315,6 ± 87,7	323,6 ± 89,1	0,793

Teste de qui-quadrado, exato de *Fisher*, *t-Student*, *Mann-Whitney*; $p < 0,05$ foi considerado significativo

Os dados da tromboelastografia para cada um dos grupos cirúrgicos (mitral e aórtico) em relação à intervenção (desmopressina) e controle foram igualmente avaliados (tabelas 18 a 35). Observou-se um padrão de homogeneidade entre os grupos sobre todos os tempos e análises realizadas através do *ROTEM®*.

Tabela 18- Dados do *ROTEM® (INTEM T0)* no grupo mitral.

Variável	Desmopressina (31)	Controle (27)	P
<u>INTEM (T0)</u>			
		157,0 (140,3 – 174,0)	–
CT (s)	164,0 (136,0 – 174,0)	192,3	0,990
CFT (s)	60,0 (53,0 – 82,5)	69,0 (61,7 – 80,0)	0,142
Ângulo α	78,0 (73,5 – 79,0)	77,0 (74,7 – 77,2)	0,086
A5 (mm)	49,0 (42,5 – 55,0)	47,0 (44,0 – 51,2)	0,299
A10 (mm)	58,0 (53,0 – 62,5)	57,0 (53,7 – 60,5)	0,499
MCF (mm)	63,8 $\pm$ 4,9	63,4 $\pm$ 4,8	0,883
A20 (mm)	63,1 $\pm$ 5,3	62,5 $\pm$ 5,3	0,714
A30 (mm)	63,2 $\pm$ 4,8	63,0 $\pm$ 5,1	0,860
ML (%)	6,0 (4,5 – 8,5)	5,0 (2,0 – 7,2)	0,116
LI30 (%)	100 (99 – 100)	100 (99 – 100)	0,312

Teste de qui-quadrado, exato de *Fisher*, *t-Student*, *Mann-Whitney*; $p < 0,05$ foi considerado significativo

Variáveis com distribuição normal são apresentadas como média $\pm$ desvio padrão

Variáveis que não tem distribuição normal são apresentadas como mediana, percentis 25 e 75 por cento (entre parênteses); n (%) = valor absoluto e percentual dos pacientes

Tabela 19- Dados do *ROTEM® (INTEM T1)* no grupo mitral.

Variável	Desmopressina (31)	Controle (27)	P
<u>INTEM (T1)</u>			
CT (s)	174,0 $\pm$ 30,5	192,8 $\pm$ 31,0	0,025
CFT (s)	91,8 $\pm$ 31,1	100,5 $\pm$ 30,6	0,296
Ângulo α	73,5 (70,0 – 77,2)	72,0 (68,0 – 75,0)	0,226
A5 (mm)	41,3 $\pm$ 7,4	38,5 $\pm$ 9,5	0,477
A10 (mm)	51,4 $\pm$ 7,2	50,1 $\pm$ 7,2	0,784
MCF (mm)	60,3 $\pm$ 5,9	60,0 $\pm$ 5,9	0,817
A20 (mm)	58,2 $\pm$ 6,4	57,8 $\pm$ 6,0	0,785
A30 (mm)	59,0 (55,7 – 65,2)	61,0 (56,0 – 63,0)	0,853
ML (%)	2,0 (1,0 – 3,0)	2,0 (1,0 – 4,0)	0,989
LI30 (%)	100 (100 – 100)	100 (100 – 100)	0,999

Teste de qui-quadrado, exato de *Fisher*, *t-Student*, *Mann-Whitney*; $p < 0,05$ foi considerado significativo

Variáveis com distribuição normal são apresentadas como média $\pm$ desvio padrão

Variáveis que não tem distribuição normal são apresentadas como mediana, percentis 25 e 75 por cento (entre parênteses); n (%) = valor absoluto e percentual dos pacientes

Tabela 20- Dados do *ROTEM® (INTEM T2)* no grupo mitral.

Variável	Desmopressina (31)	Controle (27)	P
<u><i>INTEM (T2)</i></u>			
CT (s)	67,0 (61,0 – 78,0)	65,0 (58,0 – 73,0)	0,345
CFT (s)	80,0 (64,0 – 104,0)	76,0 (73,0 – 91,5)	0,659
Ângulo α	77,0 (74,0 – 79,0)	78,0 (75,0 – 79,0)	0,643
A5 (mm)	43,0 (40,0 – 50,0)	46,0 (43,0 – 51,0)	0,399
A10 (mm)	55,0 (52,0 – 62,0)	58,0 (55,0 – 62,0)	0,313
MCF (mm)	64,4 $\pm$ 5,0	66,0 $\pm$ 5,1	0,263
A20 (mm)	63,1 $\pm$ 5,2	64,4 $\pm$ 5,6	0,424
A30 (mm)	64,2 $\pm$ 4,9	65,9 $\pm$ 5,2	0,244
ML (%)	5 (3 – 6)	4 (2 – 6)	0,341
LI30 (%)	100 (100 – 100)	100 (100 – 100)	0,867

Teste de qui-quadrado, exato de *Fisher*, *t-Student*, *Mann-Whitney*; $p < 0,05$ foi considerado significante

Variáveis com distribuição normal são apresentadas como média $\pm$ desvio padrão

Variáveis que não tem distribuição normal são apresentadas como mediana, percentis 25 e 75 por cento (entre parênteses); n (%) = valor absoluto e percentual dos pacientes

Tabela 21- Dados do *ROTEM® (EXTEM T0)* no grupo mitral.

Variável	Desmopressina (31)	Controle (27)	P
<u><i>EXTEM (T0)</i></u>			
CT (s)	63,0 (53,0 – 76,0)	58,0 (54,7 – 69,2)	0,393
CFT (s)	67,0 (60,0 – 92,2)	74,5 (59,5 – 93,2)	0,809
Ângulo α	77,5 (73,7 – 79,0)	75,0 (72,7 – 78,0)	0,298
A5 (mm)	50,5 (42,7 – 53,0)	48,5 (44,0 – 55,0)	0,673
A10 (mm)	60,5 (53,7 – 63,0)	58,5 (54,0 – 64,2)	0,697
MCF (mm)	67,5 (61,7 – 68,2)	67,0 (63,0 – 68,7)	0,765
A20 (mm)	66,5 (60,7 – 68,0)	65,0 (61,7 – 69,2)	0,996
A30 (mm)	68,0 (61,7 – 68,2)	66,5 (63,0 – 69,2)	0,828
ML (%)	6,0 (4,0 – 8,0)	5,0 (2,0 – 8,0)	0,146
LI30 (%)	100 (100 – 100)	100 (100 – 100)	0,999

Teste de qui-quadrado, exato de *Fisher*, *t-Student*, *Mann-Whitney*; $p < 0,05$ foi considerado significante

Variáveis com distribuição normal são apresentadas como média $\pm$ desvio padrão

Variáveis que não tem distribuição normal são apresentadas como mediana, percentis 25 e 75 por cento (entre parênteses); n (%) = valor absoluto e percentual dos pacientes

Tabela 22- Dados do *ROTEM®* (*EXTEM T1*) no grupo mitral.

Variável	Desmopressina (31)	Controle (27)	P
<u><i>EXTEM (T1)</i></u>			
<i>CT</i> (s)	79,2 ± 22,9	73,1 ± 19,9	0,443
<i>CFT</i> (s)	88,0 (70,7 – 114,3)	92,0 (81,0 – 112,0)	0,543
Ângulo α	74,0 (70,5 – 77,0)	73,0 (70,0 – 75,0)	0,428
A5 (mm)	42,5 ± 7,4	41,9 ± 7,0	0,753
A10 (mm)	53,0 ± 7,1	52,6 ± 6,8	0,753
<i>MCF</i> (mm)	62,2 ± 5,9	62,4 ± 5,8	0,908
A20 (mm)	59,9 ± 6,4	59,8 ± 6,2	0,984
A30 (mm)	62,0 ± 5,9	62,3 ± 5,7	0,759
ML (%)	2,5 (1,0 – 4,2)	1,0 (0,0 – 4,0)	0,233
LI30 (%)	100 (100 – 100)	100 (100 – 100)	0,999

Teste de qui-quadrado, exato de *Fisher*, *t-Student*, *Mann-Whitney*; $p < 0,05$ foi considerado significante

Variáveis com distribuição normal são apresentadas como média ± desvio padrão

Variáveis que não tem distribuição normal são apresentadas como mediana, percentis 25 e 75 por cento (entre parênteses); n (%) = valor absoluto e percentual dos pacientes

Tabela 23- Dados do *ROTEM®* (*EXTEM T2*) no grupo mitral.

Variável	Desmopressina (31)	Controle (27)	P
<u><i>EXTEM (T2)</i></u>			
<i>CT</i> (s)	165,0 (151,0– 175,0)	150,5 (157,0– 181,5)	0,767
<i>CFT</i> (s)	69,5 (62,5 – 93,7)	72,0 (62,5 – 88,5)	0,828
Ângulo α	77,0 (74,2 – 79,0)	76,0 (74,0 – 78,5)	0,501
A5 (mm)	44,7 ± 6,5	45,3 ± 6,4	0,737
A10 (mm)	55,1 ± 6,0	56,0 ± 6,0	0,464
<i>MCF</i> (mm)	62,4 ± 5,0	63,2 ± 5,2	0,458
A20 (mm)	62,5 (57,2 – 65,7)	63,0 (60,0 – 66,0)	0,401
A30 (mm)	62,1 ± 4,9	63,0 ± 5,3	0,422
ML (%)	4,6 ± 2,5	4,6 ± 3,1	0,758
LI30 (%)	100 (99,2 – 100)	100 (99,5 – 100)	0,878

Teste de qui-quadrado, exato de *Fisher*, *t-Student*, *Mann-Whitney*; $p < 0,05$ foi considerado significante

Variáveis com distribuição normal são apresentadas como média ± desvio padrão

Variáveis que não tem distribuição normal são apresentadas como mediana, percentis 25 e 75 por cento (entre parênteses); n (%) = valor absoluto e percentual dos pacientes

Tabela 24- Dados do ROTEM® (FIBTEM T0) no grupo mitral.

	Desmopressina		
Variável	(31)	Controle (27)	P
<u>FIBTEM (T0)</u>			
CT (s)	61,0 (50,5 – 76,0)	54,0 (49,0 – 63,5)	0,088
CFT (s)	1017 ± 973,3	956,0 ± 791,0	0,870
Ângulo α	70,2 ± 6,1	70,5 ± 5,5	0,890
A5 (mm)	12,9 ± 3,5	12,6 ± 3,5	0,777
A10 (mm)	14,1 ± 3,7	12,9 ± 3,8	0,129
MCF (mm)	15,8 ± 4,6	15,4 ± 4,5	0,604
A20 (mm)	15,4 ± 4,0	14,9 ± 4,2	0,686
A30 (mm)	16,5 (12,0 – 20,0)	15,0 (12,0 – 17,0)	0,516
ML (%)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,950
LI30 (%)	100 (100 – 100)	100 (100 – 100)	0,473

Teste de qui-quadrado, exato de Fisher, *t-Student*, Mann-Whitney; $p < 0,05$ foi considerado significativo

Variáveis com distribuição normal são apresentadas como média ± desvio padrão

Variáveis que não tem distribuição normal são apresentadas como mediana, percentis 25 e 75 por cento (entre parênteses); n (%) = valor absoluto e percentual dos pacientes

Tabela 25- Dados do ROTEM® (FIBTEM T1) no grupo mitral.

Variável	Desmopressina (31)	Controle (27)	P
<u>FIBTEM (T1)</u>			
CT (s)	67,5 (57,0 – 78,2)	65,0 (58,0 – 78,0)	0,564
CFT (s)	1320,0 (424,3 – 2552)	739,5 (260,5 – 1841)	0,507
Ângulo α	70,2 $\pm$ 6,1	70,5 $\pm$ 5,5	0,890
A5 (mm)	12,9 $\pm$ 3,5	12,6 $\pm$ 3,5	0,777
A10 (mm)	14,1 $\pm$ 3,7	13,9 $\pm$ 3,8	0,129
MCF (mm)	15,8 $\pm$ 4,6	15,4 $\pm$ 4,5	0,604
A20 (mm)	15,4 $\pm$ 4,0	14,9 $\pm$ 4,2	0,686
A30 (mm)	16,5 (12,0 – 20,0)	15,0 (12,0 – 17,0)	0,516
ML (%)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,950
LI30 (%)	100 (100 – 100)	100 (100 – 100)	0,999

Teste de qui-quadrado, exato de Fisher, *t-Student*, Mann-Whitney; $p < 0,05$ foi considerado significativo

Variáveis com distribuição normal são apresentadas como média ± desvio padrão

Variáveis que não tem distribuição normal são apresentadas como mediana, percentis 25 e 75 por cento (entre parênteses); n (%) = valor absoluto e percentual dos pacientes

Tabela 26- Dados do *ROTEM®* (*FIBTEM* T2) no grupo mitral.

Variável	Desmopressina (31)	Controle (27)	P
<u><i>FIBTEM</i> (T2)</u>			
<i>CT</i> (s)	60,5 (54,0 – 71,7)	60,0 (53,0 – 75,0)	0,636
<i>CFT</i> (s)	403,0 (77,0 – 783,5)	420,5 (139,8– 885,3)	0,901
Ângulo α	78,5 (76,0 – 80,0)	77,5 (75,0 – 79,2)	0,457
A5 (mm)	19,0 (16,2 – 24,5)	19,0 (17,0 – 22,5)	0,397
A10 (mm)	22,2 $\pm$ 5,6	21,1 $\pm$ 4,2	0,667
<i>MCF</i> (mm)	25,1 $\pm$ 6,0	25,6 $\pm$ 7,1	0,883
A20 (mm)	23,0 (20,0 – 26,7)	22,0 (20,0 – 28,0)	0,932
A30 (mm)	23,5 (21,2 – 27,7)	23,0 (21,0 – 29,0)	0,989
ML (%)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,625
LI30 (%)	100 (100 – 100)	100 (100 – 100)	0,999

Teste de qui-quadrado, exato de *Fisher*, *t-Student*, *Mann-Whitney*; $p < 0,05$ foi considerado significativo

Variáveis com distribuição normal são apresentadas como média $\pm$ desvio padrão

Variáveis que não tem distribuição normal são apresentadas como mediana, percentis 25 e 75 por cento (entre parênteses); n (%) = valor absoluto e percentual dos pacientes

Tabela 27- Dados do *ROTEM®* (*INTEM* T0) no grupo aórtico.

Variável	Desmopressina (16)	Controle (20)	P
<u><i>INTEM</i> (T0)</u>			
<i>CT</i> (s)	175,4 $\pm$ 29,9	158,7 $\pm$ 30,9	0,132
<i>CFT</i> (s)	73,5 (56,5 – 94,7)	65,0 (61,0 – 89,0)	0,712
Ângulo α	75,0 (72,7 – 78,5)	77,0 (73,0 – 78,5)	0,450
A5 (mm)	45,9 $\pm$ 6,9	46,0 $\pm$ 5,6	0,808
A10 (mm)	55,8 $\pm$ 6,6	56,2 $\pm$ 4,5	0,921
<i>MCF</i> (mm)	61,8 $\pm$ 5,3	62,9 $\pm$ 5,1	0,558
A20 (mm)	61,2 $\pm$ 5,7	61,8 $\pm$ 4,9	0,746
A30 (mm)	62,0 (59,0 – 65,0)	62,0 (58,0 – 67,0)	0,611
ML (%)	6,0 (4,5 – 7,0)	4,0 (2,0 – 9,0)	0,516
LI30 (%)	100 (99 – 100)	100 (99 – 100)	0,999

Teste de qui-quadrado, exato de *Fisher*, *t-Student*, *Mann-Whitney*; $p < 0,05$ foi considerado significativo

Variáveis com distribuição normal são apresentadas como média $\pm$ desvio padrão

Variáveis que não tem distribuição normal são apresentadas como mediana, percentis 25 e 75 por cento (entre parênteses); n (%) = valor absoluto e percentual dos pacientes

Tabela 28- Dados do ROTEM® (INTEM T1) no grupo aórtico.

Variável	Desmopressina (16)	Controle (20)	P
<u>INTEM (T1)</u>			
CT (s)	188,1 ± 20,7	193,7 ± 30,8	0,794
CFT (s)	102,5 (79,7 – 118,8)	102,0 (84,0 – 112,0)	0,949
Ângulo α	71,5 (68,5 – 76,0)	71,0 (69,0 – 73,0)	0,545
A5 (mm)	37,5 (35,5 – 41,7)	39,0 (36,0 – 44,0)	0,607
A10 (mm)	49,0 ± 6,2	49,1 ± 5,9	0,779
MCF (mm)	58,2 ± 5,8	59,2 ± 6,1	0,664
A20 (mm)	56,0 ± 6,0	56,6 ± 6,6	0,805
A30 (mm)	57,9 ± 5,7	59,0 ± 5,8	0,587
ML (%)	2,0 (0,7 – 3,7)	1,0 (0,0 – 3,0)	0,682
LI30 (%)	100 (100 – 100)	100 (100 – 100)	0,424

Teste de qui-quadrado, exato de Fisher, *t-Student*, Mann-Whitney; $p < 0,05$ foi considerado significativo

Variáveis com distribuição normal são apresentadas como média ± desvio padrão

Variáveis que não tem distribuição normal são apresentadas como mediana, percentis 25 e 75 por cento (entre parênteses); n (%) = valor absoluto e percentual dos pacientes

Tabela 29- Dados do ROTEM® (INTEM T2) no grupo aórtico.

Variável	Desmopressina (16)	Controle (20)	P
<u>INTEM (T2)</u>			
CT (s)	67,6 ± 10,7	68,7 ± 8,5	0,649
CFT (s)	88,1 ± 28,4	91,4 ± 24,6	0,649
Ângulo α	77,0 (73,0 – 78,0)	77,0 (76,0 – 79,0)	0,775
A5 (mm)	44,7 ± 7,7	42,6 ± 5,4	0,595
A10 (mm)	54,3 ± 8,8	54,3 ± 5,3	0,993
MCF (mm)	63,8 ± 5,8	63,3 ± 5,5	0,826
A20 (mm)	62,5 ± 5,8	61,5 ± 4,9	0,606
A30 (mm)	63,9 ± 5,8	63,3 ± 5,1	0,751
ML (%)	4 (3 – 6)	2 (1 – 5)	0,082
LI30 (%)	100 (100 – 100)	100 (100 – 100)	0,999

Teste de qui-quadrado, exato de Fisher, *t-Student*, Mann-Whitney; $p < 0,05$ foi considerado significativo

Variáveis com distribuição normal são apresentadas como média ± desvio padrão

Variáveis que não tem distribuição normal são apresentadas como mediana, percentis 25 e 75 por cento (entre parênteses); n (%) = valor absoluto e percentual dos pacientes

Tabela 30- Dados do *ROTEM® (EXTEM T0)* no grupo aórtico.

Variável	Desmopressina (16)	Controle (20)	P
<u><i>EXTEM (T0)</i></u>			
<i>CT</i> (s)	61,5 (53,2 – 64,2)	65,0 (57,0 – 69,0)	0,214
<i>CFT</i> (s)	75,5 (65,2 – 93,0)	76,0 (67,0 – 90,0)	0,935
Ângulo α	74,5 $\pm$ 4,5	75,0 $\pm$ 3,5	0,920
A5 (mm)	47,4 $\pm$ 6,4	47,8 $\pm$ 4,8	0,819
A10 (mm)	57,7 $\pm$ 6,1	58,1 $\pm$ 4,5	0,906
<i>MCF</i> (mm)	65,5 (60,7 – 70,0)	67,0 (62,0 – 68,0)	0,793
A20 (mm)	63,9 $\pm$ 5,3	64,3 $\pm$ 4,1	0,935
A30 (mm)	65,5 (60,7 – 70,0)	67,0 (62,0 – 67,2)	0,784
ML (%)	5,5 (3,7 – 7,2)	4,0 (3,0 – 8,0)	0,807
LI30 (%)	100 (100 – 100)	100 (100 – 100)	0,999

Teste de qui-quadrado, exato de *Fisher*, *t-Student*, *Mann-Whitney*; $p < 0,05$ foi considerado significativo

Variáveis com distribuição normal são apresentadas como média $\pm$ desvio padrão

Variáveis que não tem distribuição normal são apresentadas como mediana, percentis 25 e 75 por cento (entre parênteses); n (%) = valor absoluto e percentual dos pacientes

Tabela 31- Dados do *ROTEM® (EXTEM T1)* no grupo aórtico.

Variável	Desmopressina (16)	Controle (20)	P
<u><i>EXTEM (T1)</i></u>			
<i>CT</i> (s)	73,5 $\pm$ 8,1	75,3 $\pm$ 15,0	0,699
<i>CFT</i> (s)	112,0 (89,5 – 120,5)	92,0 (81,0 – 119,0)	0,266
Ângulo α	70,0 $\pm$ 5,2	72,0 $\pm$ 4,2	0,227
A5 (mm)	37,5 (36,0 – 45,2)	43,0 (38,0 – 47,0)	0,273
A10 (mm)	50,5 $\pm$ 6,3	51,9 $\pm$ 6,3	0,369
<i>MCF</i> (mm)	60,2 $\pm$ 5,3	61,8 $\pm$ 5,6	0,257
A20 (mm)	57,6 $\pm$ 5,5	59,0 $\pm$ 5,9	0,361
A30 (mm)	59,7 $\pm$ 5,3	61,2 $\pm$ 5,7	0,306
ML (%)	2,0 (0,0 – 3,5)	1,0 (0,0 – 4,0)	0,143
LI30 (%)	100 (100 – 100)	100 (100 – 100)	0,999

Teste de qui-quadrado, exato de *Fisher*, *t-Student*, *Mann-Whitney*; $p < 0,05$ foi considerado significativo

Variáveis com distribuição normal são apresentadas como média $\pm$ desvio padrão

Variáveis que não tem distribuição normal são apresentadas como mediana, percentis 25 e 75 por cento (entre parênteses); n (%) = valor absoluto e percentual dos pacientes

Tabela 32- Dados do *ROTEM®* (*EXTEM T2*) no grupo aórtico.

Variável	Desmopressina (16)	Controle (20)	P
<u><i>EXTEM (T2)</i></u>			
CT (s)	169,5 ± 22,8	156,5 ± 17,9	0,044
CFT (s)	77,0 (68,0 – 92,0)	80,0 (64,0 – 86,0)	0,912
Ângulo α	76,5 ± 2,5	77,0 ± 2,1	0,430
A5 (mm)	44,1 ± 6,5	43,0 ± 5,6	0,978
A10 (mm)	54,2 ± 6,1	53,8 ± 5,5	0,911
MCF (mm)	61,1 ± 5,1	62,1 ± 6,1	0,365
A20 (mm)	60,4 ± 5,0	60,5 ± 5,6	0,529
A30 (mm)	61,0 ± 5,5	61,8 ± 6,2	0,453
ML (%)	4 (3 – 7)	2 (1 – 3)	0,021
LI30 (%)	100 (99,2 – 100)	100 (99,0 – 100)	0,999

Teste de qui-quadrado, exato de *Fisher*, *t-Student*, *Mann-Whitney*; $p < 0,05$ foi considerado significativo

Variáveis com distribuição normal são apresentadas como média ± desvio padrão

Variáveis que não tem distribuição normal são apresentadas como mediana, percentis 25 e 75 por cento (entre parênteses); n (%) = valor absoluto e percentual dos pacientes

Tabela 33- Dados do *ROTEM®* (*FIBTEM T0*) no grupo aórtico.

Variável	Desmopressina (16)	Controle (20)	P
<u><i>FIBTEM (T0)</i></u>			
CT (s)	60,0 (52,0 – 63,2)	59,0 (53,0 – 67,0)	0,906
CFT (s)	167 (83 – 251)	494 (242 – 873)	0,209
Ângulo α	74,0 (69,0 – 76,0)	75,0 (71,0 – 77,0)	0,575
A5 (mm)	14,1 ± 4,4	15,6 ± 4,1	0,315
A10 (mm)	15,3 ± 4,7	16,8 ± 4,6	0,264
MCF (mm)	16,5 (12,7 – 20,2)	19,0 (15,0 – 21,0)	0,264
A20 (mm)	16,5 (12,7 – 20,0)	18,0 (14,0 – 21,0)	0,498
A30 (mm)	16,5 (13,7 – 20,2)	19,0 (15,0 – 22,0)	0,370
ML (%)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,962
LI30 (%)	100 (100 – 100)	100 (100 – 100)	0,999

Teste de qui-quadrado, exato de *Fisher*, *t-Student*, *Mann-Whitney*; $p < 0,05$ foi considerado significativo

Variáveis com distribuição normal são apresentadas como média ± desvio padrão

Variáveis que não tem distribuição normal são apresentadas como mediana, percentis 25 e 75 por cento (entre parênteses); n (%) = valor absoluto e percentual dos pacientes

Tabela 34- Dados do *ROTEM®* (*FIBTEM* T1) no grupo aórtico.

Variável	Desmopressina (16)	Controle (20)	P
<u><i>FIBTEM</i> (T1)</u>			
<i>CT</i> (s)	77,3 ± 28,9	68,1 ± 12,2	0,582
<i>CFT</i> (s)	669 (85 – 2182)	607 (286 – 1607)	0,894
Ângulo α	71,0 (67,0 – 75,0)	72,0 (65,0 – 74,0)	0,550
A5 (mm)	12,5 (9,7 – 15,2)	13,0 (10,0 – 17,0)	0,941
A10 (mm)	13,5 (10,7 – 16,5)	14 (10 – 18)	0,794
<i>MCF</i> (mm)	15,5 (11,0 – 17,0)	15,0 (12,0 – 19,0)	0,766
A20 (mm)	14,5 (11,0 – 17,5)	15,0 (11,0 – 19,0)	0,822
A30 (mm)	15,5 (11,0 – 17,7)	15,0 (12,0 – 19,0)	0,864
ML (%)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,244
LI30 (%)	100 (100 – 100)	100 (100 – 100)	0,999

Teste de qui-quadrado, exato de *Fisher*, *t-Student*, *Mann-Whitney*; $p < 0,05$ foi considerado significativo

Variáveis com distribuição normal são apresentadas como média ± desvio padrão

Variáveis que não tem distribuição normal são apresentadas como mediana, percentis 25 e 75 por cento (entre parênteses); n (%) = valor absoluto e percentual dos pacientes

Tabela 35- Dados do *ROTEM®* (*FIBTEM* T2) no grupo aórtico.

Variável	Desmopressina (16)	Controle (20)	P
<u><i>FIBTEM</i> (T2)</u>			
<i>CT</i> (s)	67,0 (54,0 – 78,0)	60,0 (56,0 – 66,0)	0,404
<i>CFT</i> (s)	170,0 (142,8 – 512,8)	319,0 (108,5 – 688,5)	0,797
Ângulo α	74,7 ± 4,4	77,8 ± 2,8	0,21
A5 (mm)	19,0 (14,0 – 22,0)	19,0 (17,0 – 22,0)	0,353
A10 (mm)	20,2 ± 4,8	21,2 ± 4,1	0,530
<i>MCF</i> (mm)	27,0 (17,0 – 28,0)	24,0 (21,0 – 29,0)	0,750
A20 (mm)	25,0 (17,0 – 26,0)	23,0 (20,0 – 26,0)	0,661
A30 (mm)	26,0 (17,0 – 27,2)	24,0 (21,0 – 27,0)	0,992
ML (%)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,999
LI30 (%)	100 (100 – 100)	100 (100 – 100)	0,999

Teste de qui-quadrado, exato de *Fisher*, *t-Student*, *Mann-Whitney*; $p < 0,05$ foi considerado significativo

Variáveis com distribuição normal são apresentadas como média ± desvio padrão

Variáveis que não tem distribuição normal são apresentadas como mediana, percentis 25 e 75 por cento (entre parênteses); n (%) = valor absoluto e percentual dos pacientes

5.3 Eficácia do DDAVP em reduzir o sangramento

Analizou-se o balanço sanguíneo, balanço hídrico e débito dos drenos cirúrgicos nos tempos pós-operatório imediato (POI), primeiro e segundo dias de pós-operatórios (PO). Não houve diferença significativa entre o grupo desmopressina em relação ao controle (tabela 36 e figura 8). A necessidade de transfusão de hemocomponentes no perioperatório manteve-se homogênea entre os grupos desmopressina e controle (21,3% vs. 28,8%, $P=0,526$), respectivamente. O concentrado de hemácias foi o mais frequentemente utilizado (19,1% vs. 28,8, $P=0,317$), seguido pelo concentrado de plaquetas (4,3% v.s 5,8%, $P= 0,907$) (tabela 36).

Tabela 36- Relação do controle volêmico com os grupos desmopressina e controle.

Variável	Desmopressina (54)	Controle (54)	P
Balanço Sanguíneo (mL)			
POI	-270,0 (-405,0 / -165,0)	-300,5 (-365,0 / -204,8)	0,732
1ºPO	-231,5 (-323,0 / -130,0)	-177,5 (-285,0/-132,5)	0,171
2ºPO	-25,0 (-152,5 / -2,2)	-23,0 (-122,5 / 0,0)	0,674
Balanço Hídrico (mL)			
POI	-69,0 (-447,5/ 234,3)	-163,5 (-737,3 / 240,5)	0,625
1ºPO	-946,5 (-1514 / -353,8)	-794,5 (-1518 / -322,3)	0,707
2ºPO	-180,0 (-630,0 / 13,0)	-147,0 (-620,0 / 92,0)	0,463
Débito dos drenos (mL)			
POI	245,0 (150,0 - 350,0)	250,0 (150,0 - 331,3)	0,838
1ºPO	200,0 (100,0 - 300,0)	150,0 (100,0 - 267,5)	0,486
2ºPO	50,0 (0,0 - 150,0)	50,0 (0,0 - 100,0)	0,839
Transfusão hemocomponentes - n			
(%)	10 (21,3)	15 (28,8)	0,526
Concentrado de hemácias	9 (19,1)	15 (28,8)	0,317

*

*

Tabela 36- Relação do controle volêmico com os grupos desmopressina e controle. (Continuação)

Variável	Desmopressina (54)	Controle (54)	P
Plasma fresco congelado	2 (4,3)	1 (1,9)	1,000 **
Concentrado de plaquetas	2 (4,3)	3 (5,8)	1,000 **
Crioprecipitado	2 (4,3)	0 (0,0)	0,495 **

Teste de *t-Student*, *Mann-Whitney*; * Teste de qui-quadrado; ** Teste exato de *Fisher*; $p < 0,05$ foi considerado significante

Variáveis com distribuição normal são apresentadas como média $\pm$ desvio padrão

Variáveis que não tem distribuição normal são apresentadas como mediana, percentis 2 e 75 por cento (entre parênteses); n (%) = valor absoluto e percentual dos pacientes

Figura 8- Relação do balanço sanguíneo entre os dois grupos (DDAVP e controle).

Devido à referida diferença estatística dos níveis de Fator VIII e *FvW* entre os dois principais tipos de cirurgia valvar (mitral e aórtico), investigou-se também cada um dos grupos cirúrgicos valvares quanto ao débito dos drenos cirúrgicos nos tempos POI, 1º e 2º PO e à necessidade de transfusão de hemocomponentes; não houve diferença entre os mesmos em relação a esses critérios (tabela 37). Também não foram observadas divergências entre os

principais tipos de cirurgias valvares quanto ao emprego da desmopressina em relação ao débito dos drenos cirúrgicos e transfusão sanguínea (tabela 38).

Tabela 37- Correlação entre o tipo de cirurgia valvar, débito dos drenos e transfusão sanguínea.

Variável	Mitral (58)	Aórtico (36)	P
Tipo do débito dos drenos (mL)			
POI	200 (145 - 300)	250 (150 - 358)	0,352
1ºPO	170 (100 - 280)	150 (100 - 250)	0,742
2ºPO	50 (0 - 100)	50 (0 - 100)	0,853
Necessidade de transfusão sanguínea			
Sim	11 (20)	11 (35)	0,129 *

* Teste de qui-quadrado, *t-Student*, *Mann-Whitney*; $p < 0,05$ foi considerado significativo

Variáveis com distribuição normal são apresentadas como média $\pm$ desvio padrão

Variáveis que não tem distribuição normal são apresentadas como mediana, percentis 25 e 75 por cento (entre parênteses); n (%) = valor absoluto e percentual dos pacientes

Tabela 38- Correlação entre tipo valvar, débito dos drenos e transfusão sanguínea com os grupos desmopressina e controle.

Variável	Mitral (58)			Aórtico (36)		
	desmopres (31)	Controle (27)	P	desmopressina (16)	Controle (20)	P
Tipo do débito dos drenos (mL)						
POI	240 (150 - 350)	200 (125 - 260)	0,467	225 (150 – 352,5)	250 (150 – 362,5)	0,758
1ºPO	192,1 ± 130,4	182,3 ± 130,3	0,778	175 (100 - 265)	137,5 (100 – 250)	0,721
2ºPO	50 (0 - 100)	50 (0 - 100)	0,904	75 (27,5 – 118,8)	25 (0 – 87,5)	0,169
Necessidade de transfusão sanguínea						
Sim	7 (21,7)	6 (22,2)	1,000	6 (37,5)	5 (25,0)	0,483

Teste de qui-quadrado, exato de *Fisher*, *t-Student*, *Mann-Whitney*; $p < 0,05$ foi considerado significativo

Variáveis com distribuição normal são apresentadas como média $\pm$ desvio padrão

Variáveis que não tem distribuição normal são apresentadas como mediana, percentis 25 e 75 por cento (entre parênteses); n (%) = valor absoluto e percentual dos pacientes

5.4 Complicações

Em relação aos desfechos encontrados no presente estudo, demonstrou-se não haver diferenças significativas entre os dois grupos (desmopressina e controle) no número de reoperações. Complicações clínicas tais como IRA, AVC e Síndrome do Baixo Débito Cardíaco também apresentaram valores similares entre os dois grupos. A taxa de mortalidade em 30 dias seguiu a mesma tendência de não significância (figura 9).

Figura 9- Incidência de desfechos em relação aos grupos *DDAVP* e controle.

O tempo de Ventilação Mecânica (VM) apresentou uma diferença relevante entre os grupos desmopressina e o controle [897 (820 - 1011) vs. 1010 (846 - 1268) $P=0,031$], respectivamente. Já quanto ao período de internação hospitalar, internação na UTI e uso de inotrópicos, observaram-se valores semelhantes do ponto de vista estatístico entre os dois grupos (tabela 39).

Tabela 39- Desfechos clínicos em relação aos grupos (DDAVP e controle).

Variável	Desmopressina (54)	Controle (54)	P
Tempo VM (min)	897 (820 – 1011)	1010 (846 – 1268)	0,031
Tempo de inotrópico (min)	1848 (1440–2423)	1823 (1389– 2580)	0,827
Tempo de UTI (dias)	3 (2 – 4)	4 (2 – 6)	0,135
Tempo de internação (dias)	10 (7 –17)	13 (9 – 22)	0,081

Teste de *Mann-Whitney*; $p<0,05$ foi considerado significativo

Variáveis que não tem distribuição normal são apresentadas como mediana, percentis 25 e 75 por cento (entre parênteses)

Em relação à utilização de fármacos vasoativos no pós-operatório (noradrenalina, nitroprussiato e nitroglicerina), os valores foram homogêneos entre os grupos (desmopressina e controle). A dose de administração da dobutamina não diferiu de forma significativa entre os grupos do estudo (tabela 40).

Tabela 40- Fármacos inotrópicos e vasoativos em relação aos grupos desmopressina e controle.

Variável	Desmopressina (54)	Controle (54)	P
Dobutamina (ug/Kg/min)	6,4 (4,4 – 10,0)	5,3 (3,5 – 10,0)	0,564
Uso de nitroglicerina – n (%)	6 (11,1)	4 (7,1)	0,741 **
Uso de Nitroprussiato – n (%)	31 (57,1)	29 (49,3)	0,698 *
Uso de Norepinefrina – n (%)	11 (20,4)	13 (24,1)	0,643 *

* Teste de qui-quadrado, ** Teste exato de Fisher, *Mann-Whitney*; $p<0,05$ foi considerado significativo

Variáveis que não tem distribuição normal são apresentadas como mediana, percentis 25 e 75 por cento (entre parênteses); n (%) = valor absoluto e percentual dos pacientes

Os valores da diurese quantificada nos tempos (T0, T1 e T2) foram equivalentes entre os grupos (desmopressina e controle). O mesmo ocorreu com os valores da dosagem de sódio plasmático (tabela 41).

Tabela 41- Sódio e diurese dos grupos desmopressina e controle.

Variável	Desmopressina (54)	Controle (54)	P
Diurese 24h (mL)	2312 ± 703	2228 ± 558	0,563
Sódio (mmol/L)			
T 0	135,6 ± 2,8	135,6 ± 2,5	0,999
T 1	137 (135 – 139)	136 (134 – 138)	0,511
T 2	138,0 (136,0 – 140,0)	138,0 (136,0 – 140,3)	0,998

Teste de qui-quadrado, exato de *Fisher*, *Mann-Whitney*; $p < 0,05$ foi considerado significativo

Variáveis que não tem distribuição normal são apresentadas como mediana, percentis 25 e 75 por cento (entre parênteses); n (%) = valor absoluto e percentual dos pacientes

6. Discussão

O presente estudo demonstrou que a administração profilática de desmopressina, nos 108 pacientes selecionados e randomizados, submetidos à cirurgia cardíaca com CEC para correção de defeito valvar, não promoveu benefício laboratorial hemostático, assim como não reduziu o sangramento perioperatório e o consumo de hemocomponentes de forma significativa.

Os grupos foram homogêneos no que se refere às características pré-operatórias (demográficas, clínicas e laboratoriais). Quanto às características intraoperatórias, não houve diferença entre os grupos desmopressina e controle no que concerne ao tempo cirúrgico, exames laboratoriais e balanços hídrico e sanguíneo. Tais resultados evidenciam que os critérios utilizados na inclusão do estudo foram adequados para a análise dos desfechos e objetivos da pesquisa. Além disso, mostrou que fatores que poderiam interferir diretamente nas análises da pesquisa, mantiveram-se homogêneos entre os dois grupos, sugerindo que a alocação dos participantes, apresentou randomização adequada.

Na realização de metanálise com estudos clínicos e randomizados, entre 1986 a 2008, *Crescenzi et al.*³² observaram que o uso da desmopressina reduziu a perda sanguínea (cerca de 80 mL por paciente) e necessidade de transfusão (cerca de 0,3 unidades por paciente), sem redução no número de doentes que receberam transfusão. Não houve diferença estatística entre o grupo controle e o estudado quanto a eventos tromboembólicos. Entretanto, apenas 38 estudos participaram dessa metanálise, sendo que 28 destes envolviam cirurgias cardíacas e apenas três estudos possuíam análise viscoelástica e avaliação da função plaquetária. Além disso, a maioria dos

estudos apresentava casuística insuficiente para adequado poder estatístico, amostras não uniformes, diversidade de procedimentos cirúrgicos e falta de notificação uniforme do sangramento.

*Wademan et al.*⁴², numa revisão sistemática, pesquisaram publicações entre 1950 e 2013 que relacionavam a utilização da desmopressina, em cirurgias cardíacas com CEC, com o sangramento pós operatório. Identificaram 38 artigos, dentre os quais, 19 apresentaram melhores evidências ao questionamento proposto. Evidenciaram uma pequena redução significativa da perda sanguínea pós operatória, mas sem diminuição consistente da transfusão sanguínea. Estes resultados são consonantes à meta-análise de *Canttaneo et al.*⁴³, com estudos clínicos controlados envolvendo 1171 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com CEC.

Mais recentemente, *Bignami et al.*⁴⁴ realizaram um estudo multicêntrico, avaliando o sangramento cirúrgico com a utilização profilática da desmopressina em 135 pacientes que apresentavam sangramento ativo no pós operatório imediato. Não houve redução do sangramento cirúrgico ou de transfusão sanguínea; entretanto, assim como em nosso estudo, o antifibrinolítico foi administrado em todos os pacientes .

*Desborough et al.*⁴⁵, realizaram uma revisão sistemática de estudos clínicos controlados e randomizados, avaliando o sangramento cirúrgico e a administração da desmopressina em pacientes que apresentavam disfunção plaquetária confirmada por testes laboratoriais, pelo uso de agentes antiplaquetários ou submetidos à CEC. Observaram a redução significativa do

sangramento cirúrgico e transfusão sanguínea de hemácias. Já *Pley et al.*³⁰ mostraram não haver redução do sangramento cirúrgico com a administração profilática da desmopressina em pacientes que permaneciam em tratamento com antiagregante plaquetário (AAS até 300mg/dia) até o dia da cirurgia.

Em nosso estudo, avaliamos o débito dos drenos cirúrgicos, assim como o balanço hídrico, consumo de hemocomponentes e balanço sanguíneo até 24 horas após a cirurgia como método de avaliação da perda sanguínea e controle da volemia do doente. Não foram identificadas diferenças entre o grupo da intervenção (desmopressina) e o grupo controle.

Percebe-se que os resultados, no que concerne à redução do sangramento, são pouco expressivos para justificar o uso da desmopressina profilática com intuito da redução do sangramento cirúrgico e da transfusão de hemocomponentes; tão verdade que, no *Guidelines* da Sociedade Européia de Anestesiologia, *Kozek-Langenecker et al.*³¹ já sugeriam não haver evidência convincente de que a desmopressina possa reduzir o sangramento perioperatório ou a transfusão sanguínea alogênica, exceto nos pacientes com distúrbios congênitos específicos de sangramento (nível de evidência 2B).

Entretanto, a maioria dos estudos e revisões citadas não selecionaram pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com CEC para correção de defeito valvar exclusivamente. Além disso, não avaliaram a coagulação sanguínea com os modernos testes laboratoriais disponíveis, visando identificar eventuais alterações hemostáticas que possam justificar ou mesmo favorecer um sangramento cirúrgico aumentado.

Pesquisas estão sendo desenvolvidas a fim de avaliar a relação entre doença valvar e coagulopatias. *Vincentelli A et al.*⁷ avaliaram em 42 pacientes, a relação da síndrome de *von Willebrand* adquirida (2A) com o grau de estenose aórtica. Selecionaram pacientes com estenose aórtica grave (área valvar < 0,5 cm²) e pacientes com estenose aórtica moderada. Analisaram a função plaquetária, teste de ligação do *FvW* ao colágeno, antígeno do *FvW* e a dosagem dos multímeros do *FvW*. Notaram que o grupo com estenose aórtica severa apresentou níveis do teste de ligação do *FvW* ao colágeno e função plaquetária menores que no grupo com estenose moderada; entretanto, os níveis do Fator VIII, *FvW* e dos multímeros do *FvW* não apresentaram diferença estatística entre os grupos.

Pappalardo *et al.*⁸ avaliaram a hemostasia primária após emprego da desmopressina entre pacientes submetidos à cirurgia de reparo valvar mitral (por insuficiência) e aórtico (por estenose) analisando a função plaquetária, antígeno do *FvW* e cofator da ristocetina. Não foram identificadas diferenças entre a utilização da desmopressina com o grupo controle.

No presente estudo, incluímos 108 pacientes consecutivos que se submeteram à cirurgia cardíaca para correção de defeito valvar sem especificar qual a doença ou o tipo valvar. Avaliamos a eficácia da utilização profilática da desmopressina em promover benefícios na condição hemostática dos participantes. Não houve diferenças quanto aos valores dos testes laboratoriais da coagulação analisados no grupo intervenção em relação ao controle.

Contudo, observou-se que os valores do *FvW* e do Fator VIII apresentaram-se elevados em relação aos valores normais de referência nos tempos T0 (indução da anestesia) e T1 (2h após a administração da desmopressina ou placebo) nos dois grupos. Este achado é congruente à análise de que tais fatores tendem a se apresentar elevados em estado de inflamação, infecção, neoplasias e estresse, visto que o *FvW* caracteriza-se como sendo uma proteína de fase aguda³.

Além disso, identificamos que os pacientes com doença valvar aórtica apresentavam níveis de Fator VIII e de *FvW* significativamente menores nos tempos T0 e T1 em relação aos pacientes com doença valvar mitral.

Diante do exposto, realizamos separadamente a análise de acordo com os dois principais tipos valvares do presente estudo (aórtico e mitral) em relação ao uso da desmopressina profilática e o placebo. Os níveis mais elevados de Fator VIII e *FvW* nos pacientes submetidos à cirurgia valvar mitral, não corresponderam à redução do sangramento cirúrgico ou melhora significativa da hemostasia mensurados através dos testes laboratoriais preconizados.

O tipo 2A da doença de *von Willebrand* se caracteriza essencialmente pela perda dos multímeros do *FvW*, devido à proteólise aumentada que as forças de cisalhamento promovem em decorrência da doença da valva cardíaca, podendo ser encontrados valores de dosagem plasmática dos mesmos reduzida em até 90% dos pacientes⁴. Entretanto, *Carrasco et al.*⁴⁶ tentaram relacionar a doença de *von Willebrand* tipo 2A com estenose aórtica.

O estudo não foi finalizado pois os exames pré-operatórios mostraram que nenhum dos pacientes que seriam submetidos à cirurgia de correção do defeito valvar obtiveram exames alterados a ponto de se caracterizarem portadores da doença *de von Willebrand* tipo 2A.

A doença valvar e a cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea também estão relacionadas com a disfunção plaquetária. No atual modelo celular da coagulação, as plaquetas exercem papel de protagonismo, entretanto, substitutos sintéticos ainda não são uma realidade no arsenal terapêutico e as transfusões plaquetárias permanecem sendo a única forma repositiva do hemocomponente.

Steinlechner *et al.*⁶ realizaram um estudo controlado para analisar o benefício da administração pré-operatória da desmopressina em melhorar a função plaquetária. Foram incluídos 43 pacientes com estenose aórtica grave e com disfunção plaquetária, mensurada através do teste de análise da função plaquetária PF100, que se submeteriam ao tratamento cirúrgico da condição cardíaca. Revelaram a inexistência de diferenças quanto aos níveis do *FvW* entre os dois grupos, contudo se notou melhora da função plaquetária de forma significativa com o uso da desmopressina.

Jin *et al.*¹⁶ analisaram o efeito da desmopressina administrada profilaticamente em relação à função plaquetária, em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca valvar. Foram alocados 102 pacientes entre os grupos intervenção e controle. A função plaquetária foi avaliada através do teste de agregação plaquetária (*AggRAM*) e não houve diferença estatística entre os

dois grupos. Os autores propuseram que se a desmopressina é capaz de exercer efeito em reduzir a disfunção plaquetária, esse mecanismo deva ser de outra forma que não através da agregação plaquetária.

No presente estudo, os medicamentos antiplaquetários foram suspensos com dez dias de antecedência da cirurgia. A análise da função plaquetária foi realizada através do teste *AggRAM*, que analisa a agregação das plaquetas pela transmitância de luz. Identificamos, em todos os participantes do estudo, que a função plaquetária, avaliada no tempo 0 (indução da anestesia), apresentava-se dentro dos limites de normalidade. Não houve alteração significativa da função e do número de plaquetas em todos os tempos de coleta entre os dois grupos da pesquisa. Entretanto, todos os pacientes do nosso estudo se submeteram à infusão do antifibrinolítico, conforme protocolo institucional.

*Desborough et al.*⁴⁷, numa revisão sobre alternativas para a transfusão alogênica de plaquetas, analisaram que os agentes antifibrinolíticos podem exercer efeitos outros que não o de aumentar a força e resistência do trombo. Ativação do sistema imunológico, ativação do endotélio e até mesmo clivagem dos multímeros de *FvW* e fibronectina podem estar relacionados com o aumento da plasmina e, assim, com a fibrinólise. Portanto, a utilização do antifibrinolítico em cirurgias cardíacas valvares pode atuar em reduzir a disfunção das plaquetas^{48,49}. Esta ação pode ter corroborado na atenuação da disfunção plaquetária que observamos, traduzida pela não observância de discrepâncias nos testes laboratoriais utilizados em nosso estudo.

*Mirmansoori et al.*⁵⁰ realizaram um estudo controlado para avaliar a eficácia da desmopressina em reduzir o sangramento cirúrgico relacionado à coagulopatia. Foram selecionados e randomizados 100 pacientes que fizeram uso de medicamentos antiplaquetários em doses profiláticas até 24 horas antes da cirurgia. O trabalho mostrou padrão de homogeneidade entre o grupo intervenção (desmopressina) e o controle quanto da redução do sangramento, como também da análise laboratorial da coagulação. *Desborough et al.*⁴⁵, numa revisão sistemática que analisou o efeito terapêutico da desmopressina em pacientes que sabidamente faziam uso de fármacos antiplaquetários, mostraram resultados semelhantes aos citados anteriormente.

A tromboelastometria rotacional (ROTEM®) e a tromboelastografia (TEG) são testes *point-of-care* da coagulação que estão sendo amplamente estudados em cirurgias cardíacas com CEC. A associação dos testes à beira leito com os métodos tradicionais da análise laboratorial da coagulação, está auxiliando na confecção de protocolos que estabeleçam critérios para a administração de fármacos e hemocomponentes, no tratamento otimizado das coagulopatias perioperatórias^{18,51}.

Deppe *et al.*⁵² realizaram uma meta-análise com 8332 pacientes para avaliar a utilização da TEG/ROTEM® no manejo da coagulação em cirurgias cardíacas com CEC. Participaram desta meta-análise, estudos randomizados e controlados, como também observacionais, que analisaram a estratégia transfusional entre o grupo intervenção (TEG/ROTEM®) e o grupo controle. Desfechos, tais como mortalidade, taxa de reoperação cirúrgica, IRA, AVC e tempo de internação hospitalar e de UTI foram avaliados. Concluiu-se que o

manejo da coagulação sanguínea, baseado nos testes *TEG/ROTEM®*, promoveu redução do risco de exposição a produtos alogênicos do sangue, redução da reoperação por sangramento, taxa de IRA e de eventos tromboembólicos pós operatórios⁴⁹.

*Kakouti et al.*⁵³ conduziram um estudo multicêntrico controlado onde a intervenção foi a utilização de um algoritmo transfusional, baseado nos testes point-of-care. Participaram do estudo 7402 pacientes, de 12 centros médicos canadenses, que foram alocados nos dois grupos da pesquisa. Utilizaram o *ROTEM®* com os testes *EXTEM* e *FIBTEM*. Os autores observaram que a utilização do algoritmo foi eficaz em reduzir significativamente a transfusão de concentrado de hemácias e de plaquetas.

Todavia, nosso estudo não objetivou analisar a eficácia do método da tromboelastometria em reduzir sangramento cirúrgico, mas sim utilizá-lo como adjuvante para analisar, de forma mais criteriosa possível, o perfil hemostático dos pacientes que receberam desmopressina profilática em cirurgia cardíaca valvar em relação ao grupo controle. Realizou-se a análise viscoelástica da coagulação através da tromboelastometria (0). Os reagentes *INTEM*, *EXTEM* e *FIBTEM* foram utilizados para a análise das amostras sanguíneas de todos os participantes do estudo nos três tempos de coleta. Os resultados das análises ficaram disponíveis aos médicos assistentes logo que foram sido concluídos. A tomada de decisão, quanto da terapêutica da coagulopatia, seguiu de acordo com critérios institucionais, como descrito em nosso estudo. Não observamos benefícios concernentes aos padrões hemostáticos, nos pacientes submetidos à administração profilática da desmopressina em cirurgias cardíacas valvares,

em relação ao grupo controle. Este resultado está de acordo com as nossas análises do teste da função plaquetária (*AggRAM*), como também dos exames clássicos da coagulação (TAP, INR TTPa e contagem de plaquetas).

Portanto, a utilização profilática da desmopressina, mesmo em pacientes que apresentem defeitos plaquetários adquiridos, tais como doença valvar, fármacos anti plaquetários em doses profiláticas, submetidos à CEC não prolongada e em sangramento pós operatório, apresenta resultados inconclusivos quanto do seu benefício na redução do sangramento cirúrgico ou efeito hemostático laboratorial significativo^{5,6,25,30,43,45,46,47,50}.

Os principais efeitos colaterais da desmopressina são: hipotensão, retenção urinária, hiponatremia e risco de trombose. Avaliamos em nosso estudo, dados clínicos e laboratoriais que tivessem relação com as eventuais complicações potencialmente ligadas à administração da desmopressina e aos seus efeitos adversos.

O principal efeito adverso da desmopressina é a hipotensão³². Por não possuir efeito no receptor V1 tal qual a vasopressina e sim no receptor V2, a desmopressina não promove vasoconstrição e hipertensão. Por ter baixa afinidade aos receptores V1, se a desmopressina for utilizada em altas doses (como acontece para a terapêutica da hemostasia), pode promover inativação dos receptores V1 endoteliais e desencadear hipotensão²⁴. No entanto, apresenta um caráter transitório e tênue, relacionado ao momento da infusão venosa³².

No presente estudo, averiguou-se o balanço hídrico, tempo e tipo de fármaco vasoativo administrado. Não se constatou diferença significativa entre os pacientes que utilizaram desmopressina e o grupo controle. O mesmo ocorreu com níveis de sódio plasmático e volume de diurese em todos os tempos do estudo.

O risco de eventos tromboembólicos é descrito na literatura³² e foi um dos motivos de terem sido excluídos, da presente pesquisa, pacientes subentidos à cirurgia de revascularização do miocárdio. Entretanto, diversos autores na literatura vêm demonstrando que esse evento é bastante raro, o que implica que o uso da desmopressina com finalidade hemostática, em cirurgias cardíacas valvares, é relativamente seguro^{6,16}. Neste estudo não foi identificado aumento do risco de eventos tromboembólicos (IRA, AVC e IAM) do grupo intervenção comparado ao controle.

Nesta investigação, o tempo de internação na UTI, internação hospitalar e mortalidade em 30 dias foram homogêneos entre os dois grupos. Jin *et al.* mostraram resultados de desfechos clínicos muito semelhantes com os do presente estudo. O tempo de ventilação mecânica foi significativamente menor no grupo intervenção em relação ao controle [897 (820 - 1011) vs. 1010 (846 - 1268) $P=0,031$]. Entretanto, este achado não apresenta nenhuma explicação plausível ou correlação com a literatura vigente.

Portanto, a administração profilática da desmopressina em cirurgias cardíacas valvares mostrou-se segura quanto aos efeitos adversos a ela

descritos, além de não contribuir com o aumento das complicações pós operatórias analisadas.

7. Conclusão

A. A utilização profilática da desmopressina em cirurgias cardíacas valvares como um agente hemostático, não mostrou diferença clínica ou laboratorial representativa em relação ao controle no presente estudo.

B. O TP no tempo T2 e os níveis de Fator VIII no tempo T1 foram maiores no grupo desmopressina em relação ao controle. Entretanto, tais achados laboratoriais, não tiveram correlação com os testes viscoelásticos e agregação plaquetária, que tiveram valores semelhantes entre os grupos do estudo, além de não demonstrar diferença clínica significativa.

C. A utilização profilática da desmopressina em cirurgias cardíacas valvares não demonstrou ser eficaz para redução do sangramento cirúrgico e do consumo de hemocomponentes no presente estudo.

D. Quanto aos principais efeitos colaterais esperados com o uso da desmopressina (hipotensão, hiponatremia e oligúria), não houve diferenças entre a utilização e dose de fármacos vasoativos, diurese e os níveis plasmáticos de sódio nas primeiras 48 horas da cirurgia, entre os dois grupos do estudo.

E. O tempo de ventilação mecânica foi significativamente menor no grupo desmopressina em relação ao controle. Já, os níveis de lactato plasmáticos, no tempo T2, foram maiores no grupo intervenção em relação ao controle. Estes achados não contribuíram para o aumento do tempo de internação na UTI e hospitalar, ou mesmo, na taxa de mortalidade em 30 dias.

8. Anexos

Anexo A: APROVAÇÃO DO CEP

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: USO PROFILÁTICO DA DESMOPRESSINA EM CIRURGIAS CARDÍACAS VALVARES NA REDUÇÃO DO SANGRAMENTO PERIOPERATÓRIO

Pesquisador: Filomena Regina Gomes Galas

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 24147913.1.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P
FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SAO PAULO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 488.747

Data da Relatoria: 11/12/2013

Apresentação do Projeto:

Estudo intervencional, clínico, prospectivo, randomizado e duplamente encoberto a respeito do uso profilático da desmopressina em cirurgias cardíacas valvares na redução do sangramento perioperatório.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar o uso da desmopressina como agente hemostático capaz de atenuar o sangramento excessivo em cirurgias cardíacas valvares com circulação extracorpórea.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos apresentados são inerentes aos procedimentos cirúrgicos realizados, sem que haja qualquer risco relevante relacionado ao protocolo de estudo. Os benefícios podem existir para os pacientes do grupo de estudo em relação a obtenção dos objetivos propostos de diminuição do sangramento pós-operatório.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Ensaio clínico randomizado a respeito de tema de interesse científico, com metodologia adequada e número adequado de pacientes propostos.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP

Continuação do Parecer: 488.747

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE em linguagem clara e com conteúdo adequado. Foram apresentados todos os documentos necessários para o desenvolvimento da pesquisa, incluindo aqueles de responsabilidade dos pesquisadores.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovação sem pendências atuais.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12, cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

SAO PAULO, 11 de Dezembro de 2013

Assinador por:
Luiz Eugênio Garcez Leme
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

Anexo B: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

(versão 1.0 de 05/07/13)

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME: :.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO.....Nº.....APTO:.....

BAIRRO:.....CIDADE.....CEP:.....

TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO:.....NºAPTO:

BAIRRO:.....CIDADE:

CEP:.....TELEFONE:DDD(.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Uso profilático da desmopressina em cirurgias cardíacas valvares na redução do sangramento perioperatório.

2. PESQUISADOR: Profa. Dra. Filomena Regina Barbosa Gomes Galas
CARGO/FUNÇÃO: médica INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 61.249

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto do Coração – InCor

PESQUISADOR : Dr. Giovanna Santana de Oliveira

CARGO/FUNÇÃO: médico INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 154.614

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto do Coração – InCor

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA: RISCO MÍNIMO ☐ RISCO MÉDIO ☐
RISCO BAIXO ☒ RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 12 meses

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, para avaliar o efeito do uso de um medicamento chamado desmopressina (DDAVP) na redução da necessidade de transfusão de sangue no pós-operatório em pacientes que apresentem sangramento relacionado à cirurgia para correção da válvula do coração.

O sangramento devido à cirurgia cardíaca é uma complicação freqüente que acontece em cerca de 40 a 90% dos casos, devido ao uso de medicações que evitam a coagulação do sangue e uso do aparelho coração-pulmão (circulação extracorpórea). A ocorrência de sangramento é um fator de risco para o desenvolvimento de infecções, dificuldade para respirar, problemas nos rins e casos mais graves à morte.

Este estudo tem a intenção de comparar o uso DDAVP para a prevenção de sangramento relacionado à cirurgia do coração. No início da anestesia, será coletada uma amostra de sangue para medir um dos componentes da coagulação, e após a retirada do aparelho coração-pulmão, o tratamento será sorteado um grupo de pacientes receberá o medicamento e o outro grupo receberá o soro fisiológico sendo que existe 50% de chance de pertencer a um dos grupos.

O resultado será medido por meio da observação clínica da diminuição do sangramento, da diminuição da necessidade de recebimento de partes do sangue e de exames laboratoriais de rotina e também pela tromboelastometria que avalia de maneira mais rápida o processo de coagulação do sangue. Serão coletadas amostras de sangue do cateter no início da cirurgia, 2 horas e 24 horas depois da administração do medicamento.

Espera-se não haver risco em qualquer um dos grupos de estudo, pois o medicamento em questão já é utilizado no tratamento do sangramento depois da cirurgia e efeitos colaterais são bem tolerados.

Em qualquer etapa do estudo terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. Os principais investigadores são a Dra. Filomena Regina Barbosa Gomes Galas e a Dr. Giovanna Santana que podem ser encontrados no endereço Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, nº 44, InCor_HC-FMUSP CEP: 05403-000, Telefone(s): 2661-5560 e 2661-5012.

Se houver alguma dúvida ainda sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar- Telefone: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 2661-6442, ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade do seu tratamento na Instituição.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à participação.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo *“Uso profilático da desmopressina em cirurgias cardíacas valvares na redução do sangramento perioperatório”*.

Eu discuti com a Dra. Filomena/Dr. Giovanne sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confiabilidade e esclarecimento permanentes. Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas e que terei garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que possa ter adquirido, ou no atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha Data ____ / ____ / ____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data / /

Anexo C: Termo de Outorga FAPESP

Para uso exclusivo da FAPESP
 Processo: 2014/03785-1
 Data impressão: 02/03/2015 16:03:40
 Folha: _____
 Volume: _____
 Rubrica: _____

FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO

TERMO DE OUTORGA E ACEITAÇÃO DE AUXÍLIOS

PROCESSO 2014/03785-1

Pelo presente instrumento, a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, com sede na Rua Pio XI, nº 1.500, Alto da Lapa, São Paulo, Capital, inscrita no CNPJ/MF sob nº 43.828.151/0001-45, doravante denominada OUTORGANTE, por meio de seu Conselho Técnico-Administrativo, nos termos do Artigo 14, letra "b", da Lei Estadual nº 5.918, de 18 de outubro de 1960, concede ao OUTORGADO, a seguir qualificado, Auxílio para a realização do Projeto de Pesquisa a seguir especificado, nas instalações e com o apoio da INSTITUIÇÃO SEDE, de acordo com as especificações, cláusulas e condições descritas a seguir e nos Anexos, que passam a ser parte integrante deste Termo.

1.OUTORGADO:	Filomena Regina Barbosa Gomes Galas CPF: 281.015.613-15 RG: 32153329X-SSP/SP
2.Correspondência:	Rua Piracuama - n. 148, apto 111, Perdizes, São Paulo/SP, CEP 05017-040 filomenagalas@hotmail.com
3.Instituição Sede:	Instituto do Coração do Hospital das Clínicas de São Paulo/INCOR Secretaria Estadual da Saúde de São Paulo/SSSP
4.Projeto de Pesquisa:	Uso profilático da desmopressina em cirurgias cardíacas valvares na redução do sangramento perioperatório.
5.Linha de Fomento:	Programas Regulares / Auxílios a Pesquisa / Projeto de Pesquisa / Projeto de Pesquisa - Regular
6.Área/Subárea:	Medicina Cirurgia
7.Coordenação:	Saúde I
8.Período da Vigência:	01/02/2015 a 31/01/2017
9.Relatórios Científicos:	30/01/2016, 28/02/2017
10.Prestações de Contas:	28/02/2016, 28/02/2017

"Via do pesquisador"

Para uso exclusivo da FAPESP
Processo: 2014/03785-1
Data impressão: 02/03/2015 16:03:40
Folha: _____
Volume: _____
Rubrica: _____

CLÁUSULA PRIMEIRA - DA NATUREZA DO BENEFÍCIO:

- 1.1. O presente Termo de Outorga não corresponde a qualquer espécie de relação de emprego entre o OUTORGADO e a OUTORGANTE, uma vez que não configura vínculo trabalhista, nem objetiva pagamento de salário, não se estendendo ao OUTORGADO benefícios exclusivos dos servidores da OUTORGANTE.
- 1.2. A OUTORGANTE não se responsabilizará por cobrir despesas de assistência médica e odontológica de qualquer natureza, excetuando-se seguro-saúde, quando concedido.

CLÁUSULA SEGUNDA - DOS RECURSOS FINANCEIROS DISPONIBILIZADOS:

- 2.1. Os recursos estarão disponíveis para liberação de acordo com o cronograma de desembolso proposto pelo OUTORGADO, com as eventuais modificações aprovadas pela OUTORGANTE.
- 2.1.1. O Cronograma de Desembolso poderá ser alterado a pedido do OUTORGADO mediante a necessária concordância da OUTORGANTE.
- 2.2. A utilização dos recursos deverá obedecer às normas constantes do Anexo III deste Termo de Outorga, bem como às regras relativas à utilização da Reserva Técnica, constante do Anexo V deste Termo de Outorga.
- 2.3. As liberações dos recursos serão feitas em conta específica vinculada à OUTORGANTE.
- 2.3.1. O OUTORGADO deverá solicitar a liberação dos recursos somente quando houver necessidade imediata da realização dos gastos, evitando assim a permanência de saldo na conta, não sendo permitida aplicação no mercado financeiro.
- 2.4. O Auxílio concedido não poderá ser destinado, em hipótese alguma, ainda que parcialmente, a fins diversos dos indicados no preâmbulo deste Termo de Outorga, ficando o OUTORGADO pessoalmente responsável pela sua perfeita utilização, em conformidade com os dispositivos legais vigentes.
- 2.5. Para todas as utilizações de recursos aqui previstos, inclusive para fins de pagamento de manutenção ou diárias, a OUTORGANTE considera exclusivamente o período previsto neste Termo de Outorga, exceto nos casos dos Auxílios à Pesquisa - Organização de Reunião Científica e/ou Tecnológica e Auxílios à Pesquisa - Participação em Reunião Científica e/ou Tecnológica, cuja liberação de verba poderá ser solicitada até 30 dias antes do início da vigência.
- 2.5.1. Caso haja despesas efetuadas fora do período de vigência, fica o OUTORGADO obrigado a efetuar a devolução à OUTORGANTE do valor despendido fora das condições estabelecidas.

CLÁUSULA TERCEIRA - DA CONTRAPARTIDA EXTERNA EM PROJETOS DE PESQUISA:

- 3.1. Se o projeto envolver desembolso direto de recursos de terceiros para a INSTITUIÇÃO SEDE, deverá ser celebrado um Termo de Convênio juntamente com este Termo de Outorga.
- 3.1.1. O Termo de Convênio deverá ser assinado pela INSTITUIÇÃO SEDE, a entidade parceira e a OUTORGANTE, com a ciência do OUTORGADO.
- 3.2. No Termo de Convênio deverá ser explicitado o valor total do Convênio, o cronograma e a forma dos desembolsos da entidade parceira e, se for o caso, da Instituição Sede, além dos prazos e instruções quanto à comprovação de tais desembolsos, bem como as cláusulas sobre o tratamento da Propriedade Intelectual.
- 3.2.1. O acordado entre as partes no Termo de Convênio poderá afetar as Cláusulas Segunda, Sexta e Oitava

Para uso exclusivo da FAPESP
Processo: 2014/03785-1
Data impressão: 02/03/2015 16:03:40
Folha: _____
Volume: _____
Rubrica: _____

deste Termo de Outorga.

CLÁUSULA QUARTA - DA PARTICIPAÇÃO, DO REGIME DE DEDICAÇÃO E DAS OUTRAS OBRIGAÇÕES DO OUTORGADO:

4.1. O OUTORGADO se obriga a:

4.1.1. Dedicar-se integralmente à execução do projeto pelo tempo declarado na proposta analisada e aprovada pela OUTORGANTE.

4.1.2. Consultar a OUTORGANTE antes de aceitar qualquer apoio financeiro de qualquer outra fonte de financiamento, pública ou privada, para o desenvolvimento do mesmo projeto de pesquisa a que concerne o Auxílio concedido.

4.1.3. Consultar a OUTORGANTE antes de fazer quaisquer modificações no projeto, incluindo, mas não restritas a, aquelas no plano inicial, nas datas ou na designação de recursos.

4.1.4. Consultar a OUTORGANTE antes de assumir compromisso que exija seu afastamento da INSTITUIÇÃO SEDE por mais de 90 dias.

4.1.5. Apresentar os Relatórios Científicos e as Prestações de Contas de progresso e final, nos prazos estipulados neste Termo de Outorga e em conformidade com as normas institucionais da OUTORGANTE, sob pena de ser acionado administrativa e/ou judicialmente pela OUTORGANTE para devolução dos recursos recebidos, devidamente corrigidos pelos índices legais em vigor e com incidência das demais sanções legais (juros, honorários advocatícios e custas judiciais).

CLÁUSULA QUINTA - DO TRATAMENTO E GUARDA DO MATERIAL PERMANENTE E DE CONSUMO:

5.1. A aquisição de material de consumo ou permanente nacional e/ou importado deverá obedecer às normas constantes do Anexo III deste Termo de Outorga, sob pena de ser acionado administrativa e/ou judicialmente pela OUTORGANTE para devolução dos recursos recebidos, devidamente corrigidos pelos índices legais em vigor e com incidência das demais sanções legais (juros, honorários advocatícios e custas judiciais).

5.2. Em caso de sinistro (roubo, furto, avaria ou outro) envolvendo equipamentos destinados à execução do projeto de pesquisa e adquiridos com recursos da OUTORGANTE, o OUTORGADO deverá lavrar boletim de ocorrência e comunicar imediatamente o fato à OUTORGANTE.

5.2.1. Quando o evento/sinistro ocorrer nas dependências da INSTITUIÇÃO SEDE, o OUTORGADO compromete-se a solicitar a instauração de sindicância administrativa para apuração da autoria do fato, remetendo à OUTORGANTE cópia da portaria instauradora da sindicância e, posteriormente, cópia do Relatório Final da Sindicância.

CLÁUSULA SEXTA - DAS PRESTAÇÕES DE CONTAS E DOS RELATÓRIOS CIENTÍFICOS:

6.1. As Prestações de Contas do Auxílio concedido serão feitas pelo OUTORGADO em conformidade com as instruções dos Anexos III e V deste Termo de Outorga, na(s) data(s) de vencimento indicada(s) no Campo 10 do preâmbulo, devendo, nesse momento, efetuar a devolução, em cheque ou depósito bancário identificado, do saldo, se houver.

Para uso exclusivo da FAPESP
Processo: 2014/03785-1
Data impressão: 02/03/2015 16:03:40
Folha: _____
Volume: _____
Rubrica: _____

6.1.1. As Prestações de Contas serão recebidas pela OUTORGANTE, ficando sua aprovação condicionada à emissão de parecer favorável pela FAPESP.

6.2. Independentemente das Cláusulas 6.1 e 6.1.1, e em conformidade com as normas da respectiva modalidade de Auxílio, o OUTORGADO se obriga a apresentar à OUTORGANTE, nas datas indicadas no Campo 9 do preâmbulo, os Relatórios Científicos da pesquisa com conclusões sucintas dos resultados até então obtidos.

6.2.1. A continuidade do apoio da OUTORGANTE ao projeto ou seu efetivo encerramento estão condicionados à aprovação dos Relatórios Científicos de Progresso e Relatório Científico Final.

CLÁUSULA SÉTIMA - DAS PUBLICAÇÕES E DIVULGAÇÕES:

7.1. O OUTORGADO se compromete a fazer referência ao apoio da OUTORGANTE em todas as formas de divulgação (teses, dissertações, artigos, livros, resumos de trabalhos apresentados em reuniões, páginas na Web e qualquer outra publicação ou forma de difusão de atividades) que resultem, total ou parcialmente, de Auxílio ou Bolsa objeto deste Termo de Outorga.

7.1.1. O OUTORGADO deverá indicar, em cada publicação prevista na cláusula 7.1, além do nome FAPESP, o número do processo FAPESP a que se refere este Termo de Outorga, no modelo: processo nº aaaa/nnnnn-d, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

7.1.1.1. Os artigos escritos em idioma estrangeiro deverão indicar o apoio da FAPESP em inglês, conforme o seguinte modelo: grant #aaaa/nnnnn-d, São Paulo Research Foundation (FAPESP).

7.2. O OUTORGADO é responsável por garantir que em toda publicitação de materiais (incluindo páginas web) que resultem total ou parcialmente de Auxílio ou Bolsa objeto deste Termo de Outorga, exceto artigos científicos publicados em revistas científicas ou técnicas com revisão por pares, conste a seguinte declaração de responsabilidade: "As opiniões, hipóteses e conclusões ou recomendações expressas neste material são de responsabilidade do(s) autor(es) e não necessariamente refletem a visão da FAPESP".

CLÁUSULA OITAVA - DO TRATAMENTO DA PROPRIEDADE INTELECTUAL:

8.1. O OUTORGADO compromete-se a verificar, em tempo hábil, se a execução do projeto produz ou poderá produzir resultado potencialmente, no todo ou em parte, objeto de proteção por Patente de Invenção, Modelo de Utilidade, Desenho Industrial, Software ou qualquer outra forma de proteção dos direitos de Propriedade Intelectual, observadas as normas constantes do Anexo IV deste Termo de Outorga.

8.2. O OUTORGADO e a INSTITUIÇÃO SEDE declaram estar cientes de que a titularidade ou cotitularidade dos direitos de Propriedade Intelectual fica estabelecida conforme os seguintes critérios especificados nos itens 3.1, 3.2, 3.3 e 3.4 do Anexo IV deste Termo de Outorga:

8.2.1 A INSTITUIÇÃO SEDE, quando esta possuir, no momento do requerimento da proteção, órgão formalmente constituído para gerir sua política para Propriedade Intelectual e inovação tecnológica (doravante NIT), devidamente qualificado pela OUTORGANTE; ou

8.2.2. A OUTORGANTE e a INSTITUIÇÃO SEDE, quando a INSTITUIÇÃO SEDE não tiver NIT qualificado no momento do requerimento da proteção;

8.2.3 No âmbito do Programa PIPE, a INSTITUIÇÃO SEDE, no caso do OUTORGADO possuir vínculo

Para uso exclusivo da FAPESP
Processo: 2014/03785-1
Data impressão: 02/03/2015 16:03:40
Folha: _____
Volume: _____
Rubrica: _____

empregatício com a empresa, ou a OUTORGANTE, no caso do OUTORGADO ser bolsista da FAPESP;

8.2.4 A OUTORGANTE e/ou a INSTITUIÇÃO SEDE e terceiros, de acordo com o previsto em contrato ou convênio firmado entre as partes ou apresentado como condição para liberação do benefício.

8.3. O OUTORGADO e a INSTITUIÇÃO SEDE declaram estar cientes de que a OUTORGANTE, independentemente do custeio do registro, terá participação sobre os benefícios decorrentes da exploração dos direitos de Propriedade Intelectual, nos termos da Política para Propriedade Intelectual da FAPESP, Anexo IV deste Termo de Outorga.

8.3.1. Caberá à INSTITUIÇÃO SEDE, de acordo com suas políticas e a legislação aplicável, definir internamente a distribuição dos benefícios entre o OUTORGADO e os demais envolvidos na obtenção do resultado.

CLÁUSULA NONA - DO COMPROMISSO DE EMISSÃO DE PARECER DE ASSESSORIA EM TEMPO HÁBIL:

9.1. Em decorrência do Auxílio que lhe foi concedido, o OUTORGADO se compromete a emitir pareceres técnicos e científicos em assuntos de sua especialidade, quando solicitados pela OUTORGANTE, gratuitamente e dentro do prazo estipulado pela OUTORGANTE.

9.1.1. A não observância do disposto na cláusula 9.1 poderá acarretar bloqueio parcial ou total de recursos de Auxílios e Bolsas sob a responsabilidade do OUTORGADO em andamento na OUTORGANTE.

CLÁUSULA DÉCIMA - DO COMPROMISSO DE OBSERVÂNCIA DA LEGISLAÇÃO RELATIVA À PROTEÇÃO DA VIDA HUMANA, UTILIZAÇÃO DE ANIMAIS, MANIPULAÇÃO DE ORGANISMOS GENETICAMENTE MODIFICADOS, UTILIZAÇÃO DE MATERIAL NUCLEAR, BIODIVERSIDADE, PESQUISA EM TERRAS INDÍGENAS E CONHECIMENTOS TRADICIONAIS ASSOCIADOS BEM COMO DAS DEMAIS EXIGÊNCIAS LEGAIS APLICÁVEIS:

10.1. Declaram o OUTORGADO e a INSTITUIÇÃO SEDE que é de sua exclusiva responsabilidade solicitar, obter, possuir e demonstrar, quando solicitado pela OUTORGANTE, todas as autorizações legais e exigíveis para a boa execução do projeto, que deverão ser emitidas pelos Órgãos de controle e fiscalização atinentes à natureza da pesquisa quando assim for exigido.

10.2. As declarações a que se refere o item anterior incluem, mas podem não se limitar, àquelas emitidas por: Instituto Brasileiro de Meio Ambiente - IBAMA, Fundação Nacional do Índio - FUNAI, Comitê de Ética em Pesquisa - CEP, Comissão Nacional de Energia Nuclear - CNEN, Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, Comissão Técnica Nacional de Biossegurança - CTNBIO, Comissão Interna de Biossegurança - CIBIO e outras no caso em que a natureza do projeto exigir.

10.3. Declaram o OUTORGADO e a INSTITUIÇÃO SEDE que esta obteve os certificados exigidos pela Legislação de Biossegurança, estando apta a manipular Organismos Geneticamente Modificados e seus derivados, na hipótese de execução de projetos dessa natureza, podendo comprovar mediante declaração que o ateste, quando solicitada.

10.4. Se a execução do projeto vier a ser obstada ou inviabilizada pelo descumprimento das obrigações aludidas nesta cláusula, e não havendo prévia anuência da OUTORGANTE, caberá à INSTITUIÇÃO SEDE ressarcir à OUTORGANTE a totalidade dos recursos concedidos para a execução do projeto, sob pena de ser acionado

Para uso exclusivo da FAPESP
Processo 2014/03785-1
Data impressão: 02/03/2015 16:03:40
Folha: _____
Volume: _____
Rubrica: _____

administrativa e/ou judicialmente pela OUTORGANTE para devolução dos recursos recebidos, devidamente corrigidos pelos índices legais em vigor e com incidência das demais sanções legais (juros, honorários advocatícios e custas judiciais).

CLÁUSULA DÉCIMA PRIMEIRA - DO COMPROMISSO DE OBSERVÂNCIA DA LEGISLAÇÃO RELATIVA À SEGURANÇA:

- 11.1. Declaram o OUTORGADO e a INSTITUIÇÃO SEDE que é de sua exclusiva responsabilidade solicitar, obter, possuir e demonstrar, quando solicitado pela OUTORGANTE, todos os alvarás, licenças e demais autorizações exigidas por lei para o funcionamento da INSTITUIÇÃO SEDE, quando assim for exigido.
- 11.2. Declaram o OUTORGADO e a INSTITUIÇÃO SEDE que esta possui os equipamentos de segurança necessários ao seu funcionamento e à execução do projeto em suas dependências, os quais deverão atender às normas técnicas e às exigências dos órgãos de controle e fiscalização.

CLÁUSULA DÉCIMA SEGUNDA - DO COMPROMISSO DE APOIO INSTITUCIONAL DA INSTITUIÇÃO SEDE DO PROJETO:

- 12.1. A INSTITUIÇÃO SEDE do projeto especificado no preâmbulo garante todo o apoio institucional necessário para sua realização, segundo informação prévia feita por escrito pelo OUTORGADO, constante do Anexo II deste Termo de Outorga.
- 12.2. Em particular, será garantida ao OUTORGADO e à equipe constante do projeto aprovado pela OUTORGANTE permissão de uso de todas as instalações (laboratórios, rede de computação, biblioteca, base de dados etc.) e acesso a todos os serviços técnicos (de laboratório, de oficinas, administrativo, de compras e importações etc.) disponíveis na Instituição e relevantes para sua execução.
- 12.3. A INSTITUIÇÃO SEDE se compromete a dar todo o seu apoio institucional para garantir e facilitar o acesso aos equipamentos adquiridos pela OUTORGANTE a pesquisadores de Instituições do Estado de São Paulo e de fora, para fins de projetos de pesquisa científica qualificados.
- 12.4. A INSTITUIÇÃO SEDE do projeto assume o compromisso de Aceite de Cessão de Uso e/ou Aceite de Doação dos Equipamentos e Materiais Permanentes adquiridos com recursos do projeto, devendo garantir: o acesso a estes pelo OUTORGADO e pela equipe do projeto, a manutenção em bom estado e a contratação de seguro para proteção dos equipamentos e materiais durante a vigência do projeto ou pelo período especificado no Termo de Aceite de Cessão de Uso e/ou Aceite de Doação, bem como de suas eventuais prorrogações, por pelo menos 10 anos após o término do projeto no caso de haver doação, exceto quando acordado diferentemente com a autorização da OUTORGANTE.
- 12.4.1. Em caso de sinistro (roubo, furto, avaria ou outro) nas dependências da INSTITUIÇÃO SEDE envolvendo equipamentos destinados à execução do projeto de pesquisa, a INSTITUIÇÃO SEDE deverá tomar todas as medidas administrativas e judiciais para apurar a ocorrência.
- 12.4.2. Caso os equipamentos sinistrados não tenham sido segurados pela INSTITUIÇÃO SEDE, eventuais custos de reparo dos danos ou de reposição do equipamento serão suportados exclusivamente pela INSTITUIÇÃO SEDE.

Para uso exclusivo da FAPESP
Processo: 2014/03785-1
Data impressão: 02/03/2015 16:03:40
Folha: _____
Volume: _____
Rubrica: _____

12.5. Em caso de falta ou impedimento do OUTORGADO, cabe à INSTITUIÇÃO SEDE notificar imediatamente a OUTORGANTE.

CLÁUSULA DÉCIMA TERCEIRA - DO COMPROMISSO DE OBSERVÂNCIA DO CÓDIGO DE BOAS PRÁTICAS CIENTÍFICAS DA OUTORGANTE:

13.1. Declaram o OUTORGADO e a INSTITUIÇÃO SEDE estar cientes das diretrizes constantes do Código de Boas Práticas Científicas da FAPESP e que se comprometem a respeitá-las.

13.2. Declara a INSTITUIÇÃO SEDE que se compromete a incluir em seu organograma um ou mais órgãos especificamente encarregados da promoção da cultura de integridade ética da pesquisa entre seus pesquisadores e estudantes (mediante a manutenção de programas regulares de educação, disseminação, aconselhamento e treinamento), assim como da prevenção, investigação e punição das más condutas em pesquisa que ocorram em seu âmbito.

CLÁUSULA DÉCIMA QUARTA - DAS ALTERAÇÕES DA CONCESSÃO DO AUXÍLIO E ADITAMENTOS AO TERMO DE OUTORGA:

14.1. Quaisquer alterações no estabelecido neste Termo de Outorga só poderão ser implementadas mediante autorização expressa da OUTORGANTE, formalizada por meio de Termo Aditivo a este Termo de Outorga.

14.2. Ordinariamente e por circunstâncias imprevisíveis, solicitações de Aditivos a este Termo de Outorga para suplementação de recursos ou para alteração do prazo de vigência do Auxílio só serão analisadas pela OUTORGANTE desde que apresentadas juntamente com um Relatório Científico.

14.2.1. As solicitações de Aditivos para extensão do prazo de vigência do Auxílio só serão analisadas pela OUTORGANTE quando encaminhadas com pelo menos 60 dias antes da data final da vigência inicialmente aprovada.

14.2.1.1. A vigência do projeto de que trata o presente Termo de Outorga só poderá ser prorrogada pelo prazo correspondente a até 25% (vinte e cinco por cento) do prazo inicial de vigência.

14.3. Solicitações de Aditivos para prorrogações de bolsas, eventualmente concedidas como item de orçamento do Auxílio poderão ser analisadas, desde que enviadas juntamente com o Relatório Científico do Auxílio e acompanhadas do Relatório Individual sintético das atividades desenvolvidas pelo bolsista no período e do Plano de Atividades do bolsista para o próximo período.

CLÁUSULA DÉCIMA QUINTA - DAS DISPOSIÇÕES GERAIS:

15.1. O OUTORGADO declara que aceita, sem restrições, este Auxílio, tal como concedido, e se responsabiliza pelo fiel cumprimento do presente Termo de Outorga em todos os seus itens, cláusulas e condições, e que concorda com qualquer fiscalização que a OUTORGANTE julgar conveniente proceder, de acordo com o inciso III do artigo 3º da Lei nº 5.918, de 18 de outubro de 1960.

15.2. O OUTORGADO declara que tem plenas condições de realizar as atividades previstas no projeto de pesquisa e que envidará todos os esforços para que seus objetivos sejam atingidos.

15.2.1. Declara o OUTORGADO também que deu ciência por escrito às instâncias competentes da INSTITUIÇÃO

Para uso exclusivo da FAPESP
Processo: 2014/03785-1
Data impressão: 02/03/2015 16:03:40
Folha: _____
Volume: _____
Rubrica: _____

SEDE das necessidades infraestruturais e do apoio institucional indispensável para o bom andamento do projeto e que recebeu destas a aprovação quanto à garantia deste apoio, conforme o documento constante do Anexo II deste Termo de Outorga.

15.3. Em caso de abandono do projeto, sem prévia autorização da OUTORGANTE, o OUTORGADO se compromete a restituir à OUTORGANTE, imediatamente, todos os recursos concedidos para a execução do projeto, sob pena de ser acionado administrativa e/ou judicialmente pela OUTORGANTE para a devolução dos recursos recebidos, devidamente corrigidos pelos índices legais em vigor e com incidência das demais sanções legais (juros, honorários advocatícios e custas judiciais).

15.4. A violação de qualquer das cláusulas do presente Termo de Outorga importará em suspensão do Auxílio concedido e/ou retirada dos materiais adquiridos.

15.5. As comunicações e solicitações referentes a este Termo de Outorga devem ser apresentadas conforme as instruções para comunicação sobre Auxílios em andamento, disponíveis no portal da FAPESP (www.fapesp.br).

15.6. Fica eleito o foro da Fazenda Pública da Comarca de São Paulo como competente para resolução de eventuais conflitos.

15.7. Após sua assinatura, o presente Termo entrará em vigor na data indicada para início do projeto.

15.8. Integram o presente Termo de Outorga, para todos os efeitos legais, as instruções constantes dos Anexos:

15.8.1. Anexo I: Relação dos Benefícios e Materiais Concedidos.

15.8.2. Anexo II: Informação aprovada pela Instituição Sede sobre a infraestrutura Institucional.

15.8.3. Anexo III: Manual de Instruções para Uso dos Recursos e Prestação de Contas de Auxílios e de Reserva Técnica concedidos pela FAPESP (Portaria PR nº 03/2011).

15.8.4. Anexo IV: Política para Propriedade Intelectual da FAPESP (Portaria PR nº 04/2011).

15.8.5. Anexo V: Normas para utilização dos recursos da Reserva Técnica concedidos pela FAPESP (Portaria PR nº 06/2011).

15.8.6. Anexo VI: Código de Boas Práticas Científicas da Outorgante (Deliberação do CTA nº 02/2013).

CLÁUSULA DÉCIMA SEXTA - DAS DECLARAÇÕES DE CIÊNCIA SOBRE O DISPOSTO NESTE TERMO DE OUTORGA:

16.1. O Dirigente da INSTITUIÇÃO SEDE declara estar ciente de que o descumprimento de quaisquer cláusulas deste Termo de Outorga poderá prejudicar o andamento de futuras solicitações apresentadas à OUTORGANTE por pesquisadores associados à INSTITUIÇÃO SEDE. Declara ainda que leu e teve ciência das condições do presente Termo de Outorga, mediante identificação legível (nome e cargo) e assinatura a seguir.

16.2. O OUTORGADO declara estar ciente de que o descumprimento de quaisquer cláusulas deste Termo de Outorga poderá prejudicar o andamento de futuras solicitações por ele apresentadas à OUTORGANTE. Declara ainda que leu e teve ciência das condições do presente Termo de Outorga, mediante assinatura a seguir.

Para uso exclusivo da FAPESP	
Processo:	2014/03785-1
Data impressão:	02/03/2015 16:03:40
Folha:	_____
Volume:	_____
Rubrica:	_____

São Paulo, 1 de Fevereiro de 2015.

Outorgado

 Prof. Dra. Filomena Regina B. Gomes Gabas
 Médica Supervisora
 Divisão de Diagnóstico e Referência
 Instituto do Coração - InCor - HCFMUSP

Pela Instituição Sede

 Prof. Dr. José Eduardo Krieger
 Vice-Presidente da Comissão Científica
 InCor HCFMUSP

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas de São Paulo/INCOR/SSSP

Outorgante

 Ascensão Bela Antonio Molinari
 Por Procuração

 Joaquim José de Camargo Engler
 Diretor Administrativo

Para uso exclusivo da FAPESP
 Processo: 2014/03785-1
 Data impressão: 02/03/2015 16:03:40
 Folha: _____
 Volume: _____
 Rubrica: _____

ANEXO I: Relação dos Benefícios e Materiais Concedidos

Capital					
Material Permanente					
Não houve concessão para esta alínea.					
Custeio					
Material de Consumo					
Materiais e/ou serviços estritamente necessários para a realização deste projeto.					
Serviços de Terceiros					
Não houve concessão para esta alínea.					
Despesas de Transporte					
Não houve concessão para esta alínea.					
Reserva Técnica - Benefícios Complementares					
Utilização conforme normas vigentes.					
Pesquisador	Função	Início	Término	Possui BC	
Filomena Regina Barbosa Gomes Galas	Pesq.Responsável	01/02/2015	31/01/2017	Sim	
Reserva Técnica - Custo de Infraestrutura Direta do Projeto					
Utilização conforme normas vigentes.					
Diárias					
Não houve concessão para esta alínea.					
Outros					
Não houve concessão para esta alínea.

Para uso exclusivo da FAPESP
Processo: 2014/03785-1
Data impressão: 02/03/2015 16:03:40
Folha: _____
Volume: _____
Rubrica: _____

	Concessão de Cotas de Bolsas
	Não houve concessão para esta alínea.

Concessão Total	
Parte em Reais: estão incluídos neste valor os recursos concedidos ou convertidos para real	R\$ 236.110,41

11

Anexo D: Ficha de Coleta**DADOS DEMOGRÁFICOS**

1. Número do caso: _____
2. Grupo: _____ ☐ Placebo (0) ☐ DDAVP (1)
3. Nome do paciente: _____
4. RGHC: _____
5. Telefone (____) _____ Contato _____
(____) _____
6. Data de nascimento: ____/____/____
7. Data da internação: ____/____/____
8. Sexo: ☐ Masculino (0) ☐ Feminino (1)
9. Raça: ☐ Branco (0) ☐ Negro (1) ☐ Oriental (2)
10. Peso (kg): _____ IMC: _____
11. Altura (cm): _____
12. EuroSCORE: _____

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

1. FEVE: _____ %
2. IC: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
NYHA: ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV
3. IAM prévio: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
4. Hipertensão arterial: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
5. Doença valvar ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
6. Valvopatia reumática ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
7. Doença vascular periférica: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
8. DPOC: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
9. Dislipidemia: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
10. Tabagista atual: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)

11. Tabagista prévio (> 6 meses): ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
12. Obesidade (IMC >30) ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
13. Creatinina > 1,5mg/dL ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
14. FA: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
15. Diabetes: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
16. Doença hepática: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
17. Hipotireoidismo: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
18. AVC prévio: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
19. IECA/BRA: (pril, sartan) ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
20. BBloqueador: (nolol) ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
21. Anticoagulantes/**antiplaquetários** ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
22. Antiagregantes plaquetários ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
23. Hipertensão Pulmonar ☐ Sim (1) ☐ Não (0)

24. Exames laboratoriais (pré-operatório):

Hb	Ht	Plaquetas	TTPA	TP	INR	BT	BD	BI	Fibrinogênio	Creatinina

INTRA-OPERATÓRIO

25. Data da cirurgia: ____/____/____
26. Início da cirurgia: _____ Termina da cirurgia: _____
27. Início da anestesia: _____ Termina da anestesia: _____
28. Tipo de cirurgia
- ☐ Valvar ☐ Mitral (1) ☐ Aortica (2) ☐ Tricuspid (3)
29. CEC: ☐ Sim (1) ☐ Não (0) Tempo de CEC (minutos): _____
30. Tempo de pinçamento: _____(minutos)
31. Heparina dose total: _____
32. Protamina: ☐ Sim (1) ☐ Não (0) Dose total: _____

33. TCA inicial: _____ TCA final: _____ TCA pós protamina: _____
34. Cloreto de Cálcio ☐ Sim (1) ☐ Não (0) Dose total: _____
35. DDAVP não protocolo ☐ Sim (1) ☐ Não (0) Dose total: _____
36. Balanço hídrico (ml): _____
37. Balanço sanguíneo (ml): _____
38. Diurese (ml): _____
39. Peso de compressa: _____
40. Transfusão: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
- Concentrado de hemácias: _____ unidades
- Plasma fresco congelado: _____ unidades
- Concentrado de plaquetas: _____ unidades
- Crioprecipitado: _____ unidades
41. Infusão de líquidos
- Cristalóide: _____ mL
- Albumina: _____ mL
42. Drogas vasoativas usadas no intra-operatório:
- Dobutamina: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
- Dopamina: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
- Nitroglicerina: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
- Nitroprusiato: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
- Norepinefrina: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
- Epinefrina: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
- Óxido nítrico: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
- Levosimendan: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
- Milrinone: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
43. Antifibrinolíticos usados no intra-operatório:
- Ypsilon: ☐ Sim (1) ☐ Não (0) Dose Total: _____ Hora: _____

Ácido tranexâmico: ☐ Sim (1) ☐ Não (0) Dose total: _____ Hora: _____

44. Terapias hemostáticas:

Complexo protrombínico: ☐ Sim (1) ☐ Não (0) Dose total: _____ Hora: _____

Fibrinogênio: ☐ Sim (1) ☐ Não (0) Dose total: _____ Hora: _____

Novoseven: ☐ Sim (1) ☐ Não (0) Dose total: _____ Hora: _____

45. Temperatura central (mais alta): _____ (mais baixa): _____

46. Exames laboratoriais:

	T0 – Indução	T1 – Pós Medicamento	T2 – 24h após
Ph			
PaCO ₂			
PaO ₂			
SaO ₂			
BIC			
BE			
PvCO ₂			
PvO ₂			
SvO ₂			
Lactato			
Cai			
Hb			
Ht			
TTPA			

TP			
INR			
Dímero D			
Fibrinogênio			
Fator VIII			
Von willebrand			
Agregação plaquetária			
Plaquetas			

PARÂMETROS TROMBOELASTOMETRIA (ROTEM)

Tempo 0: Indução da anestesia										
Parâmetros	CT	CFT	Ângulo α	A5	A10	MCF	A20	A30	ML	LI 30
ROTEM										
INTEM										
EXTEM										
FIBTEM										
Tempo 1: 2 horas após medicamento										

ROTEM	CT	CFT	Ângulo α	A5	A10	MCF	A20	A30	ML	LI30
INTEM										
EXTEM										
FIBTEM										
Tempo 2: 24h após o medicamento										
ROTEM	CT	CFT	Ângulo α	A5	A10	MCF	A20	A30	ML	LI30
INTEM										
EXTEM										
FIBTEM										

Abreviações: CT= Tempo de coagulação; CFT= Tempo de formação do coágulo; MCF= Dureza máxima do coágulo; ML= Lise máxima; r = tempo do início do exame até formação do coágulo; MA = maior amplitude alcançada no gráfico; LY30 = razão entre amplitude máxima e A30 (amplitude após 30 minutos da amplitude máxima).

PÓS-OPERATÓRIO

47. Data admissão UTI: ____/____/____ hora: ____:____

48. Tórax aberto: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)

49. Suporte à admissão:

Dobutamina: ☐ Sim (1) ☐ Não (0) _____ $\mu\text{g/Kg/min}$

Dopamina: ☐ Sim (1) ☐ Não (0) _____ $\mu\text{g/Kg/min}$

Nitroglicerina: ☐ Sim (1) ☐ Não (0) _____ $\mu\text{g/Kg/min}$

Nitroprussiato: ☐ Sim (1) ☐ Não (0) _____ $\mu\text{g/Kg/min}$

Norepinefrina: ☐ Sim (1) ☐ Não (0) _____ $\mu\text{g/Kg/min}$

Epinefrina: ☐ Sim (1) ☐ Não (0) _____ $\mu\text{g/Kg/min}$

Óxido nítrico: ☐ Sim (1) ☐ Não (0) _____ ppm

Levosimendan: ☐ Sim (1) ☐ Não (0) _____ $\mu\text{g/Kg/min}$

Milrinone: ☐ Sim (1) ☐ Não (0) _____ $\mu\text{g/Kg/min}$

BIA: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)

50. Balanço sanguíneo (ml): POI _____ 1º PO _____ 2º PO _____

51. Balanço hídrico (ml): POI _____ 1º PO _____ 2º PO _____

52. Débito dos drenos (ml): POI _____ 1º PO _____ 2º PO _____

53. Antifibrinolíticos:

	POI	Dose total	1ºPO	Dose total	2ºPO	Dose total
Ypsilon	☐ Sim (1) ☐ Não (0)		☐ Sim (1) ☐ Não (0)		☐ Sim (1) ☐ Não (0)	
Ácido tranexâmico	☐ Sim (1) ☐ Não (0)		☐ Sim (1) ☐ Não (0)		☐ Sim (1) ☐ Não (0)	

54. Terapias hemostáticas:

	POI	Dose total	1ºPO	Dose total	2ºPO	Dose total
Complexo protrombínico	☐ Sim (1) ☐ Não (0)		☐ Sim (1) ☐ Não (0)		☐ Sim (1) ☐ Não (0)	
Fibrinogênio	☐ Sim (1) ☐ Não (0)		☐ Sim (1) ☐ Não (0)		☐ Sim (1) ☐ Não (0)	
Novoseven	☐ Sim (1) ☐ Não (0)		☐ Sim (1) ☐ Não (0)		☐ Sim (1) ☐ Não (0)	

55. Transfusão:

	POI	Total de unidades	1ºPO	Total de unidades	2ºPO	Total de unidades
Concentrado de hemácias	☐ Sim (1) ☐ Não (0)		☐ Sim (1) ☐ Não (0)		☐ Sim (1) ☐ Não (0)	

Plasma fresco congelado	☐ Sim (1) ☐ Não (0)		☐ Sim (1) ☐ Não (0)		☐ Sim (1) ☐ Não (0)	
Concentrado de plaquetas	☐ Sim (1) ☐ Não (0)		☐ Sim (1) ☐ Não (0)		☐ Sim (1) ☐ Não (0)	
Crioprecipitado	☐ Sim (1) ☐ Não (0)		☐ Sim (1) ☐ Não (0)		☐ Sim (1) ☐ Não (0)	

56. Débito Drenos 6 primeiras horas

	DM	DPE	DPD
1			
2			
3			
4			
5			
6			

DESFECHOS PÓS-OPERATÓRIOS

1. Horário de admissão na UTI: _____:_____
2. Reoperação: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
3. Causa de reoperação: ☐ Sangramento (1) ☐ Tamponamento (2)
☐ Isquemia (3) ☐ Outros (4): _____
4. VM:
 - a. IOT data: _____ hora: _____
EXTdata: _____ hora: _____
5. Uso de inotrópicos (dobutamina/epinefrina/milrinone):
 - a. Ligado data: _____ hora: _____
 - b. Desligado data: _____ hora: _____
6. Uso de vasopressor (noradrenalina/vasopressina):
 - a. Ligado data: _____ hora: _____

b. Desligado data:_____hora:_____

7. Baixo Débito Cardíaco ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
8. Choque cardiogênico: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
9. Necessidade de BIA no pós-operatório: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
10. Taquiarritmia: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
11. Bradiarritmia: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
12. Tempo de internação na UTI:
- a. Data da alta da UTI: ____/____/____
- b. Horário da alta da UTI: ____:____
13. Complicações pós operatórias:
- a. AVC: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
- b. IRA: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
1. AKIN 1: ☐
2. AKIN 2: ☐
3. AKIN 3: ☐
- c. Necessidade de Diálise: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
- d. Complicação Infecciosa: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
1. Infecção
2. Sepses ☐
3. Sepses Grave ☐
4. Choque séptico ☐
- e. Foco infeccioso:
1. ITU: ☐
2. BCP: ☐
3. Infecção de corrente sanguínea: ☐
4. Ferida Operatória: ☐
14. Data da alta hospitalar: ____/____/____
15. Óbito: ☐ Sim (1) ☐ Não (0) Data: ____/____/____

EuroSCORE**Fatores relacionados ao paciente:**

Idade: > 60 (01 Ponto) 61-65 (02 pontos) 66-70 (03 pontos) 71-75 (04 pontos) 76-80 (05 pontos) 81-85 (06 pontos) 86-90 (07 pontos) 91-95 (08 pontos) _____

Sexo: ☐ Masculino (0 Ponto) ☐ Feminino (1 Ponto) _____

DPOC: ☐ Sim(1 Ponto) ☐ Não (0 Ponto) _____

Doença arterial não- cardíaca: ☐ Sim(2 Pontos) ☐ Não(0 Ponto) _____

(Estenose de Carótida>50%, claudicação, cirurgia ou aneurisma de aorta abdominal, doença vascular periférica)

Doença Neurológica (incapacitante): ☐ Sim (2 Pontos) ☐ Não(0 Ponto) _____

Cirurgia Cardíaca prévia: ☐ Sim(3 Pontos) ☐ Não(0 Ponto) _____

Creatinina prévia >2.0: ☐ Sim (2 Pontos) ☐ Não(0 Ponto) _____

Endocardite ativa: ☐ Sim (3 Pontos) ☐ Não (0 Ponto) _____

Estado pré-operatório crítico: ☐ Sim(3 Pontos) ☐ Não(0 Ponto) _____

(BIA pré-operatório, pós-PCR, arritmia ventricular, VM pré-operatória, IRA pré-operatória)

Fatores Relacionados ao coração:

Angina Instável: ☐ Sim (2 Pontos) ☐ Não(0 Ponto) _____

Função ventricular esquerda: _____

☐ >=50%(0 Ponto) ☐ <50->=30%(1 Ponto) ☐ <30% (3 Pontos)

Infarto Recente (até 90 dias): ☐ Sim (2 Pontos) ☐ Não(0 Ponto) _____

Hipertensão pulmonar: ☐ Sim (2 Pontos) ☐ Não(0 Ponto) _____

Fatores relacionados à cirurgia:

Cirurgia de emergência: ☐ Sim (2 Pontos) ☐ Não (0 Ponto) _____

Outras cirurgias além da RM ou procedimento combinado: ☐ Sim (2 Pontos) ☐ Não(0 Ponto) _____

Cirurgia torácica ou da aorta: ☐ Sim (3 Pontos) ☐ Não(0 Ponto) _____

CIV pós-infarto: ☐ Sim (4 Pontos) ☐ Não (0 Ponto) _____

Total EuroSCORE _____

EuroSCORE calculator está disponível em <http://www.euroscore.org/calcold.html>

Selecionar standard Euroscore para o cálculo do score

Anexo E: Aprovação Clinical Trials

ClinicalTrials.gov PRS *Protocol Registration and Results System*

ClinicalTrials.gov PRS **DRAFT Receipt (Working Version)**
Last Update: 12/20/2017 06:08

ClinicalTrials.gov ID: NCT03343418

Study Identification

Unique Protocol ID: 3962.13.087

Brief Title: Effects of Prophylactic Desmopressin on Blood Coagulation Parameters in Heart Valve Surgery

Official Title: Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind Trial of Prophylactic Desmopressin in Heart Valve Surgery

Secondary IDs:

Study Status

Record Verification: November 2017

Overall Status: Active, not recruiting

Study Start: February 2015 []

Primary Completion: November 23, 2016 [Actual]

Study Completion: December 23, 2017 [Anticipated]

Sponsor/Collaborators

Sponsor: Instituto do Coracao

Responsible Party: Principal Investigator

Investigator: Filomena R B G Galas [fgalas]

Official Title: Associate Professor

Affiliation: Instituto do Coracao

Collaborators:

Oversight

U.S. FDA-regulated Drug:

U.S. FDA-regulated Device:

U.S. FDA IND/IDE: No

Human Subjects Review: Board Status: Approved

Approval Number: 24147913.1.0000.0068

Board Name: National Committee of Ethics in Research

Board Affiliation: University of São Paulo

Phone: +55112661-5560

Email:

Address:

Data Monitoring: No
 FDA Regulated Intervention: No

Study Description

Brief Summary: The purpose of this study is evaluate the effect of prophylactic desmopressin on blood coagulation parameters and postoperative bleeding in patients undergoing valve cardiac surgery with cardiopulmonary bypass.

Detailed Description: Patients with important valve disorders may evaluate with coagulopathy induced by mechanical effects (valvular stenosis or valvular insufficiency). Furthermore, frequently is required prophylactic use of antiplatelet drugs due to myocardial remodeling and antiarrhythmic conditions that may be associated. Patients with severe aortic stenosis may also acquired von Willebrand disease type 2A due to proteolysis of vonWillebrand factor. Despite of this, the treatment of valve disorders often requires cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. On average 50 to 60% of patients undergoing cardiac surgery receive blood transfusions. Blood cell transfusion is an independent risk factor for increased morbidity and mortality in critically ill patients. The use of desmopressin seems beneficial only in patients with congenital or acquired platelet dysfunction. In general population, such use is not validated due to inconclusive results of researches.

Conditions

Conditions: C.Surgical Procedure; Cardiac
 Blood Coagulation Disorders
Keywords: Bleeding
 Valve Cardiac Surgery
 Desmopressin

Study Design

Study Type: Interventional
Primary Purpose: Prevention
Study Phase: Phase 4
Interventional Study Model: Parallel Assignment
Number of Arms: 2
Masking: Triple (Participant, Care Provider, Investigator)
Allocation: Randomized
Enrollment: 108 [Anticipated]

Arms and Interventions

Arms	Assigned Interventions
Active Comparator: desmopressin Patients randomized to this group receive desmopressin 0,3 microgram.kg-1 as an intravenous infusion given during 20 min.	Drug: Desmopressin Desmopressin is to be administered as an intravenous infusion after discontinuation of cardiopulmonary bypass and administration of protamine. Subjects are

Arms	Assigned Interventions
	to be given desmopressin 0,3 microgram.kg-1. After desmopressin infusion, bleeding treatment will follow the predefined standardized treatment regimen.
Placebo Comparator: Placebo Patients randomized to the control group will receive the infusion of 100 mL 0.9% saline (SF0,9%).	Drug: Placebo 0.9% saline is to be administered as an intravenous infusion after discontinuation of cardiopulmonary bypass and administration of protamine. Patients randomized to the control group will receive the infusion of 100 milliliters (mL) 0.9% saline (SF0,9%). After 0.9% saline infusion, bleeding treatment will follow the predefined standardized treatment regimen.

NOTE : Intervention Other Names have not been specified

NOTE : Intervention Other Names have not been specified

Outcome Measures

Primary Outcome Measure:

1. Change in coagulation parameters

Laboratory variables: Activated partial thromboplastin time [(aPTT) seconds], prothrombin time [(PT) seconds], haematocrit (%), haemoglobin(g/dl), fibrinogen(mg/dL), D dimer (ng/L), factor VIII(%), Von Willebrand factor(%), ROTEM [(INTEM, EXTEM, FIBTEM) Clotting Time (CT) and Clot Formation Time (CFT) seconds, alpha angle (α°), Maximum Clot Firmness (MCF) mm] and platelets aggregation (%)

[Time Frame: Coagulation parameters will be performed: T0: preoperative period; T1 - 2 hours after desmopressin or placebo administration; T2 - 24 hours after desmopressin or placebo administration]

2. Postoperative blood loss

Total chest tube drainage (mL) starting immediately after closure of the chest in the operating theater until 48 hours

[Time Frame: 48 hours]

Secondary Outcome Measure:

3. Blood transfusion

Number of units of red blood cells, fresh frozen plasma, platelets, cryoprecipitate in the operating theater and ICU

[Time Frame: 30 days]

4. Reoperation for bleeding

[Time Frame: 30 days]

5. Duration of Mechanical ventilation

[Time Frame: 30 days]

6. Length of vasoactive drugs

[Time Frame: 30 days]

7. Length of ICU stay

[Time Frame: 30 days]

8. Clinical complications - renal failure, infection, myocardial ischemia, stroke

[Time Frame: 30 days]

9. Length of hospital stay

[Time Frame: 30 days]

10. Mortality

[Time Frame: 30 days]

NOTE : Outcome Measure Description has not been entered.

NOTE : Outcome Measure Description has not been entered.

NOTE : Outcome Measure Description has not been entered.

- NOTE : Outcome Measure Description has not been entered.
- NOTE : Outcome Measure Description has not been entered.
- NOTE : Outcome Measure Description has not been entered.
- NOTE : Outcome Measure Description has not been entered.
- NOTE : Normally only one Primary Outcome Measure is specified.

Eligibility

Minimum Age: 18 Years

Maximum Age: 80 Years

Sex: All

Gender Based:

Accepts Healthy Volunteers: No

Criteria: Inclusion Criteria:

- Valve cardiac surgery with cardiopulmonary bypass.
- Written informed consent

Exclusion Criteria:

- Reoperative valve surgery
- Hematocrit < 35%
- Ventricular dysfunction (EF < 40%)
- Infection
- Body mass index > 35
- Renal impairment (Creatinin > 2mg/dL)
- Antiplatelet administration within 10 days preceding study surgery
- Participation in another interventional clinical study within 30 days
- Known or suspected hypersensitivity to the desmopressin
- Coagulopathy (INR > 1.5)

Contacts/Locations

Central Contact Person:

Central Contact Backup:

Study Officials: NOTE : Study Official is required by the WHO and ICMJE.

Locations: Brazil

Incor - Heart Institute - University of Sao Paulo

Sao Paulo, Brazil, 05403000

Contact: Filomena RG Galas +551126615232 filomenagalas@hotmail.com

IPDSharing

Plan to Share IPD:

References

Citations: Galas FR, de Almeida JP, Fukushima JT, Vincent JL, Osawa EA, Zeferino S, Câmara L, Guimarães VA, Jatene MB, Hajjar LA. Hemostatic effects of fibrinogen concentrate compared with cryoprecipitate in children after cardiac surgery: a randomized pilot trial. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014 Oct;148(4):1647-55. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.04.029. Epub 2014 Apr 18. PubMed 24951020

Links:

Available IPD/Information:

U.S. National Library of Medicine | U.S. National Institutes of Health | U.S. Department of Health & Human Services

9. Referências

1. Jin L and Ji Hong-Wen. Effect of desmopressin on platelet aggregation and blood loss in patients undergoing valvular heart surgery. *Chin Med J*. 2015;128:644-7.
2. Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Crit Care Med*. 2008;36:2667-74.
3. Svensson PJ *et al*. Desmopressin in treatment of haematological disorders and in prevention of surgical bleeding. *Blood rev*. 2014;28:95-102.
4. Slaughter TF. Coagulation. In: Miller RD. Miller's Anesthesia. 7ed Philadelphia: Churchill livingstone; 2010; 1767-1779.
5. Mazzeffi MA and Stone ME. Perioperative management of von Willebrand disease: a review for the anesthesiologist. *J Clin Anest*. 2011; 23: 418-26.
6. Casonato A *et al*. von Willebrand factor abnormalities in aortic valve stenosis: pathophysiology and impact on bleeding. *Thromb Haemost*. 2011; 106: 58-66.
7. Bolliger D *et al*. Impact of loss of high-molecular-weight von Willebrand factor multimers on blood loss after aortic valve replacement. *Br J Anaesth*. 2012; 108: 754-62.
8. Weber CF *et al*. A point-of-care assessment of the effects of desmopressin on impaired platelet function using multiple electrode whole-blood aggregometry in patients after cardiac surgery. *Anesth Analg*. 2010; 110:702-7.

9. Steinlechner B *et al.* Patients with severe aortic valve stenosis and impaired platelet function benefit from preoperative desmopressin infusion. *Ann Thorac Surg.* 2011; 91:1420-6.
10. Vincentelli A *et al.* Acquired *von Willebrand* syndrome in aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2003; 349:343-9.
11. Pappalardo F *et al.* Perioperative evaluation of primary hemostasis in patients undergoing mitral valve repair. *Care Cardiovasc Anesth.* 2010; 2:119-27.
12. Rozental T, Shore-Lesserson L. Pharmacologic management of coagulopathy in cardiac surgery: an update. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2012; 26(4):669-79.
13. Ereth MH *et al.* The relation between the platelet-activated clotting test (HemoSTATUS) and blood loss after cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 1998; 88:962-9.
14. Spiess BD, Horrow J, Kaplan JA. Transfusion medicine and coagulation disorders. In: Kaplan's Cardiac Anesthesia: the eco era. 6ed. Elsevier; 2011; 949-991.
15. Travers RJ, Smith SA and Morrissey JH. Polyphosphate, platelets and coagulation. *Int J Lab Hem.* 2015; 37(1):31-5.
16. Hessel EA, Ghansah JN. Fisiopatologia da circulação extracorpórea. In: Hensley FA, Martin DE, Gravlee GP. Anestesia Cardíaca: uma abordagem prática. Rio de Janeiro: Revinter; 2012; 559-586.
17. Sniecinski RM, Levy JH. Bleeding and management of coagulopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142:662-7.

18. Schulman S. Pharmacologic tools to reduce bleeding in surgery. *Hematology* 2012.
19. Gorlinger K *et al.* First-line therapy with coagulation factor concentrates combined with point-of-care coagulation testing is associated with decreased allogenic blood transfusion in cardiovascular surgery: A retrospective, single-center cohort study. *Anesthesiology* 2011;115:1179-91.
20. Mahdy AM, Webster NR. Perioperative systemic haemostatic agents. *Br J Anaesth.* 2004;93:842-58.
21. Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C. Multicenter study of perioperative ischemia research group: The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2006;354:353-65.
22. Dhir A. Antifibrinolytics in cardiac surgery. *Ann Card Anaesth.* 2013; 16:2.
23. Saillant NN and Sims CA. Platelet dysfunction in injured patients. *Mol Cell Ther.* 2014;2:37-43.
24. Zaffar N *et al.* The rationale for platelet transfusion during cardiopulmonary bypass: an observational study. *Can J Anesth.* 2013;60:345-54.
25. Swieringa F *et al.* Desmopressin treatment improves platelet function under flow in patients with postoperative bleeding. *J Thromb Haemost.* 2015;13:1503-13.
26. Treschan TA, Peters J. The vasopressin system. *Anesthesiology* 2006;105:599-612.

27. Naidech AM *et al.* Desmopressin improves platelet activity in acute intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2014;45:2451-3.
28. Soslau G *et al.* Desmopressin induced improvement in bleeding times in chronic renal failure patients correlates with platelet serotonin uptake and ATP release. *Am J Med Sci.* 1990;300:372-9.
29. Cattaneo M. The use of desmopressin in open-heart surgery. *Haemophilia* 2008;14:40-7.
30. Pleym H. Prophylactic treatment with desmopressin does not reduce postoperative bleeding after coronary surgery in patients treated with aspirin before surgery. *Anesth Analg.* 2004;98:578-84.
31. Kozek-Langenecker SA *et al.* Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2013;30:270-382.
32. Crescenzi *et al.* Desmopressin reduces tranfusion needs after surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Anesthesiology* 2008;109:1063-76.
33. Avidan MS *et al.* Comparison of structured use of routine laboratory tests or near-patient assessment with clinical judgement in the management of bleeding after cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2004;92:178-86.
34. Despotis GJ, Skubas NJ, Goodnough LT. Optimal management of bleeding and transfusion in patients undergoing cardiac surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;11(2):84-104.

-
35. Miana LA *et al.* Fatores de risco de sangramento no pós-operatório de cirurgia cardíaca em pacientes adultos. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2004;19(3):280-6.
 36. Haase M, Bellomo R, Matalanis G, Calzavacca P, Dragun D, Haase-Fielitz A. A comparison of the RIFLE and Acute Kidney Injury Network classifications for cardiac surgery-associated acute kidney injury: A prospective cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg. The American Association for Thoracic Surgery*; 2009;138(6):1370–6.
 37. Klugkist M, Sedemund-Adib B, Schmidtke C, Schmucker P, Sievers HH, Hüppe M. [Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU): diagnosis of postoperative delirium in cardiac surgery]. *Anaesthesist.* 2008;57(5):464–74.
 38. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task force for the redefinition of myocardial infarction. *Circulation.* 2012; 126(16): 2020-35.
 39. Levy MM *et al.* 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference. *Crit Care Med.* 2003;31(4):1250-6.
 40. Calandra T, Cohen J. The international sepsis forum consensus conference on definition of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2005;33(7):1538-48.
 41. Karlsson M *et al.* Prophylactic fibrinogen infusion reduces bleeding after coronary artery bypass surgery. A prospective randomised pilot study. *Thromb Haemost.* 2009;102(1):137-44.

42. Wademan BH, Galvin SD. Desmopressin for reducing postoperative blood loss and transfusion requirements following cardiac surgery in adults. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014;(18):360-70.
43. Cantaneo M *et al.* The effect of desmopressin on reducing blood loss in cardiaca surgery - a meta - analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Thromb Haemost.* 1995;74:1064-70.
44. Bignami E *et al.* Desmopressin after cardiac surgery in bleeding patients. A multicenter randomized trial. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2016;(60):892-900.
45. Desborough MJR *et al.* Desmopressin for treatment of platelet dysfunction and reversal of antiplatelet agents: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost.* 2017;15: 263-72.
46. Carrasco E *et al.* Aortic stenosis and acquired *von Willebrand* disease: Lack of association. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011;25(4):615-8.
47. Desborough MJR *et al.* Alternatives to allogenic platelet transfusion. *Br J Haematol.* 2016;175:381-92.
48. Ghandimi K, Levy JH, Welsby IJ. Perioperative management of the bleeding patient. *Br J Anaesth.* 2016;117(S3):iii18-iii30.
49. Galas FRG *et al.* Hemostatic effects of fibrinogen concentrate compared compared with cryoprecipitate in children after cardiac surgery: A randomized pilot trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148:1647-55.

50. Mirmansoori A *et al.* The effect of desmopressin on the amount of bleeding in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery with a cardiopulmonar bypass pump after taking anti-platelet medicine. *Anesth Pain Med.* 2016;6(5):e39226.
51. Orlov D *et al.* Utilization and Effectiveness of Desmopressin Acetate After Cardiac Surgery Supplemented with poin-of-care hemostatic testing: A propensity-score-matched analisis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016;1-13.
52. Deppe A *et al.* Poit-of-care thromboelastography/ thromboelastometry-based coagulation management in cardiac surgery: a meta-analysis of 8332 patients. *J Surg Res.* 2016;(203):424-33.
53. Karkouti K *et al.* Point-of-care hemostatic testing in cardiac surgery. *Circulation.* 2016;134:1152-62.