LAURA ALENCAR CAVALCANTE NASCIMENTO LIMA

**Estudo prospectivo e randomizado sobre o efeito do concentrado de
fibrinogênio na redução de sangramento no pós-operatório de cirurgia
cardíaca pediátrica com circulação extracorpórea**

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

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Lima, Laura Alencar Cavalcante Nascimento
Estudo prospectivo e randomizado sobre o efeito
do concentrado de fibrinogênio na redução de
sangramento no pós-operatório de cirurgia cardíaca
pediátrica com circulação extracorpórea / Laura
Alencar Cavalcante Nascimento Lima. -- São Paulo,
2019.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Anestesiologia.
Orientadora: Filomena Regina Barbosa Gomes Galas.

Descritores: 1.Cirurgia cardíaca 2.Pediatria
3.Fibrinogênio 4.Estudos prospectivos 5.Hemorragia
6.Tromboelastometria 7.Complicações pós-operatórias

USP/FM/DBD-203/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

*"The people who are trying to
make this world worse are not
taking a day off. How can I?
Light up the darkness."*

Bob Marley

*Aos meus avós Nahum (in memoriam)
e Salete (in memoriam), pela
dedicação aos netos com amor
inesgotável. Minha eterna saudade.*

*Aos meus pais Epitácio e Mônica,
minhas inspirações. Pela minha vida,
pelo meu caráter e pela minha
educação. Principalmente, por terem
solidificado em mim o amor ao
próximo.*

*Aos meus irmãos Monique e Epitácio,
pelas melhores memórias e pela
certeza de que nunca estarei sozinha.*

*Ao meu marido Pedro Yuri, meu amor.
Pelo apoio e pela paciência. Pela
dedicação e proteção. Por nunca ter
soltado a minha mão.*

*Aos meus filhos Pedro e Aurora, por
serem o ar que eu respiro desde o dia
em que nasceram. Dedico aos dois
também a minha vida.*

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Filomena Regina Barbosa Gomes Galas, minha orientadora, pelos ensinamentos iniciados na residência médica e pelo privilégio de continuar aprendendo ao seu lado. Por ser uma inspiração e grande exemplo de conhecimento e dedicação na anestesiologia.

À Profa. Dra. Maria José Carvalho Carmona, pelo incentivo à pesquisa e pela disponibilidade irretocável. Por sempre buscar contribuir intelectualmente, enriquecendo a área médica do nosso país.

À enfermeira Lígia Câmara, pelo apoio técnico e científico e, principalmente, pela amizade e dedicação irrestritas. Por ter sido meus olhos e minha voz quando eu não pude estar por perto.

À Júlia Fukushima, pelo trabalho estatístico e pela dedicação a essa área tão fundamental da pesquisa.

Aos cirurgiões, aos anestesiológicos, aos perfusionistas, à equipe de enfermagem e a todos os profissionais responsáveis por tornar o centro cirúrgico do Instituto do Coração um exemplo na saúde pública do nosso país. E por terem contribuído na execução deste trabalho.

Aos médicos assistentes da Anestesiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por terem me ensinado a especialidade, dividindo conhecimento e experiência com amor e paciência.

Aos amigos do Grupo de Anestesia Materno Infantil (GAMI) da Maternidade Pro Matre Paulista, pelo engrandecimento técnico e científico e por terem, com toda excelência com que desenvolvem seu trabalho, refinado minha postura como anestesiológico.

Aos amigos do Serviço de Anestesiologia Pediátrica (SAPE) do Hospital Infantil Sabará, pelo acolhimento e por todos os ensinamentos, de valor inestimável, que ajudaram a construir o meu caminho na anestesia pediátrica.

Aos meus amigos de residência, pela parceria e companheirismo, que tornaram a jornada, nessa etapa da minha formação médica, leve e feliz.

Aos meus tios Afonso Filho e Verônica e aos meus primos Afonso Neto e Luana, pelo amor de pais e irmãos que nos une e nos torna uma só família inseparável. Pela torcida e por sempre estarem presentes na minha vida.

Ao meu sogro Pedro Elder e à minha sogra Mônica, pelo apoio e dedicação. Ao meu sogro, em especial, pelo cuidado comigo com a exigência de um professor e o amor de um pai.

Aos pacientes e pais, pela confiança nesse momento tão delicado. Por terem sempre me recebido e me ouvido com amor e esperança.

À Deus, por ser meu conforto e a explicação de tudo em minha vida. Por sempre olhar por mim.

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*.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE GRÁFICOS

RESUMO

ABSTRACT

1	INTRODUÇÃO	19
2	OBJETIVOS.....	23
	2.1 Primário.....	24
	2.2 Secundários	24
3	REVISÃO DA LITERATURA	25
	3.1 Impacto da transfusão alogênica nos desfechos clínicos de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca congênita	26
	3.2 Tromboelastometria (ROTEM®).....	31
	3.3 Teste viscoelástico na cirurgia cardíaca pediátrica.....	35
	3.4 Método de <i>Clauss</i>	44
	3.5 Concentrado de fibrinogênio na cirurgia cardíaca pediátrica.....	44
4	MÉTODOS	51
	4.1 Desenho do estudo e estratégias de tratamento	52
	4.2 Critérios de Inclusão	56
	4.3 Critérios de exclusão.....	56
	4.4 Procedimento cirúrgico e admissão na UTI	57
	4.5 Coleta dos dados	59
	4.6 Desfechos	60
	4.7 Definição das complicações clínicas e dos desfechos	61
	4.8 Análise estatística	63
5	RESULTADOS	64
	5.1 População do estudo	66
	5.2 Sangramento pós-operatório	69
	5.3 Transfusão intra-operatória.....	70
	5.4 Transfusão pós-operatória	70
	5.5 Perfil de fibrinogênio	71
	5.6 Perfil laboratorial	72
	5.7 Desfechos clínicos	73
6	DISCUSSÃO	75
7	CONCLUSÃO.....	81
8	ANEXOS	83
9	REFERÊNCIAS	101

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

AOR	<i>Adjusted Odds Ratio</i>
AUC	<i>Area Under the ROC Curve</i>
AVC	Acidente Vascular Cerebral
A10	Amplitude em 10 minutos
BT	Bilirrubina total
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CEC	Circulação extracorpórea
CFT	<i>Clot Formation Time</i>
CH	Concentrado de hemácias
cmH ₂ O	Centímetros de água
CO ₂	Dióxido de carbono
CT	<i>Clotting Time</i>
dl	Decilitro
DP	Desvio padrão
EXTEM	<i>Extrinsic thromboelastometry</i>
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FIBTEM	<i>Fibrinogen thromboelastometry</i>
FiO ₂	Fração inspirada de oxigênio
g	Gramma
h	Hora
Hb	Hemoglobina
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
IMC	Índice de massa corpórea
InCor	Instituto do Coração
INR	<i>International normalized ratio</i>
INTEM	<i>Intrinsic thromboelastometry</i>
IQR	<i>Interquartile Range</i>
I ²	Heterogeneidade
kDa	Quilodalton
kg	Quilograma

I	Litro
LI60	<i>Lysis Index</i> em 60 min
MA	<i>Maximum Amplitude</i>
MCE	<i>Maximal Clot Elasticity</i>
MCF	<i>Maximum Clot Firmness</i>
mEq	Miliequivalente
mg	Miligrama
min	Minuto
ml	Mililitro
mm	Milímetro
m ²	Metro quadrado
mm ³	Milímetros cúbicos
mmol	milimol
µg	Micrograma
µl	Microlitro
OR	<i>Odds Ratio</i>
P	Probabilidade de significância
PEEP	Pressão expiratória positiva final
PFC	Plasma fresco congelado
PO	Pós-operatório
POI	Pós-operatório imediato
pRIFLE	<i>Pediatric Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage renal disease</i>
PRISM III	<i>Pediatric Risk of Mortality III</i>
r	Coeficiente de correlação
RACHS-1	<i>Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery</i>
RIFLE	<i>Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage renal disease</i>
ROTEM	<i>Rotational thromboelastometry</i>
rpm	Respirações por minuto
RR	Risco relativo
S	Segundos
SpO ₂	Saturação periférica de oxigênio
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TCA	Tempo de coagulação ativada
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido

TEG	<i>Thromboelastography</i>
TP	Tempo de protrombina
TTPA	Tempo de tromboplastina parcial ativada
UI	Unidade internacional
UTI	Unidade de terapia intensiva
VD	Ventrículo direito
vs.	Versus
α	Ângulo alfa
°C	Graus celsius
Δ	Delta
$\leq$	Menor ou igual
$\geq$	Maior ou igual
$<$	Menor
$>$	Maior
®	Marca registrada
%	Porcentagem

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Características basais dos pacientes.....	66
TABELA 2 - Características intra-operatórias	68
TABELA 3 - Tipo de cirurgia	69
TABELA 4 - Sangramento pós-operatório, débito dos drenos.....	69
TABELA 5 - Transfusão intra e pós-operatória	71
TABELA 6 - Níveis de fibrinogênio.....	72
TABELA 7 - Avaliação laboratorial até 48 horas do estudo	72
TABELA 8 - Desfechos clínicos	74

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Representação gráfica do ROTEM® com suas principais variáveis.....	32
FIGURA 2 - Representação gráfica do ROTEM® demonstrando iniciação, propagação, estabilização e lise do coágulo, e seus parâmetros descritos no texto	35
FIGURA 3 - Fluxograma do desenho do estudo.....	54
FIGURA 4 - Fluxograma do estudo	65

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - Sangramento pós-operatório	70
--	----

RESUMO

Lima LACN. *Estudo prospectivo e randomizado sobre o efeito do concentrado de fibrinogênio na redução de sangramento no pós-operatório de cirurgia cardíaca pediátrica com circulação extracorpórea* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

INTRODUÇÃO: O sangramento é complicação frequente durante e após cirurgias cardíacas pediátricas, com a hipofibrinogenemia adquirida responsável pela maioria dos casos de sangramento grave. O presente estudo avaliou o efeito do concentrado de fibrinogênio na redução do sangramento pós-operatório de cirurgia cardíaca congênita com circulação extracorpórea (CEC). **MÉTODOS:** Estudo prospectivo, randomizado e controlado com crianças submetidas à cirurgia cardíaca congênita. Critérios de inclusão: cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea e idade menor de 28 dias de vida, ou RACHS-1 maior ou igual a 3 ou reoperação com idade menor de 10 anos, e FIBTEM A-10 menor que 15 mm. Os pacientes foram randomizados 1:1 para o grupo concentrado de fibrinogênio de acordo com a fórmula $[\Delta\text{MCF FIBTEM (mm)} \times \text{kg peso corporal} / 140]$ ou para o grupo controle (soro fisiológico 0,9%). O objetivo primário deste estudo foi avaliar sangramento pós-operatório. Os objetivos secundários foram analisar a necessidade de transfusão alogênica, comparar o perfil do fibrinogênio e a ocorrência de complicações pós-operatórias entre os grupos. **RESULTADOS:** Foram randomizados 42 pacientes, 21 pacientes foram alocados para o grupo concentrado de fibrinogênio e 21 pacientes para o grupo controle. Em relação ao sangramento pós-operatório, os pacientes randomizados para concentrado de fibrinogênio apresentaram volume de drenagem sanguínea total menor quando comparados ao grupo controle [120 (95 - 180) vs. 210 (125 - 375) ml; $p = 0,019$] e no 1º PO [50 (20 - 80) vs. 80 (47,5 - 120) ml; $p = 0,014$]. Não houve diferença entre os grupos em relação à transfusão intra-operatória ($p = 0,343$) e à transfusão pós-operatória ($p = 0,109$). Os níveis de fibrinogênio analisados pelo FIBTEM no tempo 0 (saída de CEC) foram similares entre os grupos (T0: $6,43 \pm 1,60$ mm vs. $6,86 \pm 1,85$ mm; $p = 0,427$). Não houve diferença em relação aos níveis de fibrinogênio, tanto nos resultados obtidos pela análise do FIBTEM A-10 (T1: $11,05 \pm 3,43$ vs. $7,52 \pm 3,03$ mm; $p = 0,427$) quanto pela análise plasmática [T1: 224 vs. 156 mg/dl ($p = 0,158$); T2: 208 vs. 179 mg/dl; $p = 0,155$] entre os grupos concentrado de fibrinogênio e controle, após a infusão da solução do estudo. Houve diferença significativa quanto à ventilação

mecânica, o grupo concentrado de fibrinogênio apresentou tempo mais prolongado comparado ao grupo controle [11795 (3357 - 34972,5) min vs. 4850 (1130 - 9540) min; $p= 0,015$]. Além disso, houve uma incidência estatisticamente maior de baixo débito cardíaco no grupo concentrado de fibrinogênio comparado ao grupo controle (23,8% vs. 0%; $p= 0,048$). Em relação à ocorrência das demais complicações clínicas avaliadas em 28 dias, ao tempo de internação na UTI, tempo de internação hospitalar e mortalidade não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. **CONCLUSÃO:** Em crianças submetidas à cirurgia cardíaca, o uso profilático de concentrado de fibrinogênio reduziu o sangramento pós-operatório. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação à transfusão intra e pós-operatória. O perfil do fibrinogênio não apresentou diferença entre os grupos. O grupo concentrado de fibrinogênio apresentou tempo de ventilação mecânica mais prolongado e maior incidência de síndrome de baixo débito cardíaco.

Descritores: Cirurgia cardíaca; Pediatria; Fibrinogênio; Estudos prospectivos; Hemorragia; Tromboelastometria; Complicações pós-operatórias.

ABSTRACT

Lima LACN. *Prophylactic fibrinogen concentrate reduces postoperative bleeding in pediatric cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: randomized study* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2019.

INTRODUCTION: Bleeding is a common complication during and after pediatric cardiac surgery, with acquired hypofibrinogenemia being the most associated disorder. This trial evaluated whether the use of prophylactic fibrinogen concentrate reduces bleeding in congenital heart surgery with cardiopulmonary bypass (CPB). **METHODS:** Prospective, randomized, controlled study with children undergoing congenital heart surgery. Inclusion criteria: cardiac surgery with cardiopulmonary bypass and age under 28 days, or RACHS-1 ≥ 3 or reoperation with age under 10 years, and FIBTEM-A10 less than 15 mm. Patients were randomized 1:1 to the treatment group [fibrinogen concentrate according to the formula $\Delta\text{MCF FIBTEM (mm)} \times \text{kg body weight} / 140$] or to the control group (saline 0.9%). The primary objective of this study was to evaluate postoperative bleeding. The secondary objectives were to analyze the need for allogeneic transfusion, to compare the plasmatic fibrinogen, FIBTEM A-10 levels and the occurrence of postoperative complications between the groups. **RESULTS:** Forty-two patients were randomized, 21 patients were allocated to the fibrinogen concentrate group and 21 patients to the control group. Regarding postoperative bleeding, patients randomized to fibrinogen concentrate had a lower total blood drainage volume compared to the control group [120 (95 - 180) vs. 210 (125 - 375) ml; $p= 0.019$] and lower bleeding in the 1st PO [50 (20 - 80) vs. 80 (47.5 - 120) ml; $p= 0.014$]. There were no differences between groups regarding intraoperative transfusion ($p= 0.343$) and postoperative transfusion ($p= 0.109$). The fibrinogen levels analyzed by FIBTEM at time 0 (after CPB) were similar between the fibrinogen and control concentrate groups (T0: 6.43 ± 1.60 mm vs. 6.86 ± 1.85 mm; $p= 0.427$). There was no difference in fibrinogen levels, either in the results obtained by FIBTEM A-10 analysis (T1: 11.05 ± 3.43 vs. 7.52 ± 3.03 mm; $p= 0.427$) or by Clauss analysis [T1: 224 vs. 156 mg/dl ($p= 0.158$); T2: 208 vs. 179 mg/dl; $p= 0.155$] between the fibrinogen concentrate and control groups, after intervention. There was a significant difference in mechanical ventilation, the fibrinogen concentrate group had prolonged time compared to the control group [11795 (3357 - 34972.5) min vs. 4850 (1130 - 9540) min; $p= 0.015$]. In

addition, there was a statistically higher incidence of low cardiac output in the fibrinogen concentrate group compared to the control group (23.8% vs. 0%; $p=0.048$). Regarding the occurrence of other clinical complications evaluated in 28 days, length of ICU stay, length of hospital stay and mortality, the groups did not present any difference. **CONCLUSION:** In children undergoing cardiac surgery, prophylactic use of fibrinogen concentrate reduced postoperative bleeding. There was no significant difference between the groups regarding intra and postoperative transfusion. The fibrinogen analysis had no difference between the groups. The fibrinogen concentrate group had a prolonged mechanical ventilation time and a higher incidence of low cardiac output syndrome among the complications.

Descriptors: Cardiac surgery; Pediatrics; Fibrinogen; Prospective studies; Hemorrhage; Thromboelastometry; Postoperative complications.

1 INTRODUÇÃO

As cardiopatias congênitas apresentam incidência de aproximadamente 1% das crianças nascidas vivas. Considerando os valores atuais de natalidade no Brasil nascem, portanto, cerca de 30 mil crianças com cardiopatia a cada ano.¹ Com o desenvolvimento da cirurgia cardíaca pediátrica nas últimas décadas, 85% dessas crianças chegarão à idade adulta.²

A despeito da evolução das técnicas cirúrgicas, dos progressos na circulação extracorpórea (CEC) e na conduta anestésica e perioperatória, ainda existem aspectos, de manejo desafiador, que estão relacionados a complicações clínicas no contexto cirúrgico, como o sangramento e a terapia transfusional.³

O sangramento e a transfusão alogênica são conhecidos fatores de risco independentes para disfunção orgânica e mortalidade na cirurgia cardíaca pediátrica.³⁻

⁸ Uma coorte retrospectiva com dados de 35 hospitais pediátricos americanos mostrou que a taxa global de complicações de transfusão em crianças é de 10,7 complicações por 1000 unidades transfundidas, 4 vezes superior à taxa em adultos.⁹

O sangramento é complicação frequente durante e após cirurgias cardíacas pediátricas, caracterizando esse procedimento como o maior consumidor de concentrado de hemácias quando comparado aos demais tipos de cirurgias nessa população. Aproximadamente 80% dos pacientes submetidos à cirurgia com CEC são expostos à transfusão alogênica.¹⁰ São fatores de risco para o sangramento: idade jovem, baixo peso, hipotermia, hematócrito pré-operatório alto e cirurgia complexa. Em relação à doença de base, as coagulopatias são um importante determinante para o sangramento.^{2,3,11-13}

A produção reduzida dos fatores de coagulação e a hipofibrinogenemia estão entre as coagulopatias mais comuns nesse grupo de pacientes.¹³ O fibrinogênio assume um papel fundamental na manutenção da hemostasia, sua deficiência reduz a firmeza do coágulo e é responsável por sangramentos excessivos.^{14,15}

O fibrinogênio é uma glicoproteína de 340 kDa de peso molecular sintetizada no fígado e é o substrato fundamental para a coagulação. Seu mecanismo de ação se dá pela indução da formação do coágulo e adesão plaquetária.¹⁴⁻¹⁷

A deficiência congênita de fibrinogênio é um transtorno de coagulação raro que afeta tanto a quantidade (afibrinogenemia e hipofibrinogenemia) quanto a qualidade (disfibrinogenemia) do fibrinogênio circulante. Foi estimado pela *National*

Hemophilia Foundation que 1 a 2 indivíduos por 1 milhão têm deficiência dessa glicoproteína.¹⁸

A hipofibrinogenemia adquirida, responsável pela maioria dos casos de sangramento grave, está relacionada, geralmente, ao consumo e aos processos de diluição ou ocorre como consequência de uma doença subjacente que limita a síntese de fibrinogênio.^{14,15} A concentração de fibrinogênio inferior a 1,5 a 2 g/l é considerada hipofibrinogenemia adquirida.¹⁹ Em indivíduos saudáveis, essa concentração varia de 2,0 a 4,5 g/l.^{14,15} O nível crítico de fibrinogênio plasmático abaixo do qual podem ocorrer hemorragias é 1 g/l.^{14,20}

Além da concentração plasmática obtida por métodos diagnósticos convencionais, a avaliação funcional do fibrinogênio, através da análise da polimerização da fibrina, pode ser realizada pelos testes viscoelásticos da coagulação. Atualmente, a utilização desses testes vem melhorando a abordagem dos sangramentos perioperatórios, permitindo o tratamento específico das suas causas com as terapias transfusionais guiadas, como nos casos de hipofibrinogenemia na cirurgia cardíaca pediátrica.²¹⁻²⁶

Com o objetivo de corrigir a deficiência de fibrinogênio em sangramentos excessivos no perioperatório, o crioprecipitado é largamente empregado. Recentemente, no entanto, um concentrado humano de fibrinogênio purificado, liofilizado e inativado para vírus (Haemocomplettan® P, CLS Behring, Marburg, Alemanha)^{15,20,27,28} está sendo utilizado de forma efetiva e segura na prevenção de sangramento em hipofibrinogenemia adquirida e hereditária, como sugerem as publicações de séries de casos, relatos retrospectivos e alguns ensaios clínicos.^{13,27-32} No ano de 2011, no Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), foi realizado um estudo prospectivo e randomizado. Esse estudo comparou a eficácia do concentrado de fibrinogênio (Haemocomplettan® P) ao crioprecipitado no sangramento em cirurgia cardíaca pediátrica, concluindo que o concentrado de fibrinogênio é uma opção efetiva e segura para controle de sangramento na cirurgia cardíaca. Ademais, o estudo demonstrou por regressão logística que, independente do grupo de tratamento, a medida de fibrinogênio basal baixo (OR= 1,02; IC 95% 1,01 a 1,04; p= 0,018) foi fator de risco independente para desfecho clínico combinado.^{30,33}

Observando esses resultados e procurando aprimorar as condutas no

manejo de sangramento para minimizar complicações, o presente estudo avaliou o efeito do concentrado de fibrinogênio na redução de sangramento no pós-operatório de cirurgia cardíaca pediátrica com circulação extracorpórea.

2 OBJETIVOS

2.1 Primário

Avaliar o efeito do concentrado de fibrinogênio na redução do sangramento no pós-operatório de cirurgia cardíaca pediátrica com circulação extracorpórea.

2.2 Secundários

Avaliar o efeito do concentrado de fibrinogênio na redução da necessidade de transfusão alogênica no perioperatório, na correção dos fatores da coagulação e dos parâmetros da tromboelastometria e nas complicações clínicas pós-operatórias.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Impacto da transfusão alogênica nos desfechos clínicos de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca congênita

As cirurgias são as principais causas de sangramento agudo e anemia com demanda de transfusão de hemácias.¹⁰ Na maioria das cirurgias cardíacas pediátricas, a transfusão continua a ser inevitável apesar dos avanços na área.² No pós-operatório, aproximadamente 40% das crianças apresentam hemorragia. Entretanto, mais de 40% são transfundidas devido ao risco alto de hemorragia definido por julgamento clínico.³⁴

Keung et al.¹⁰, em estudo retrospectivo, analisaram os registros anestésicos pediátricos de um hospital terciário. Durante 1 ano, 4.070 unidades de concentrado de hemácias (CH) foram transfundidas no período perioperatório. Após análise, o maior consumo de CH foi atribuído à cirurgia cardíaca pediátrica, com um total de 2.359 (57,9%) unidades transfundidas. Desse total, 1.268 unidades foram utilizadas no intra-operatório. Entre os 1.663 procedimentos cirúrgicos cardíacos, 805 (48,4%) foram realizados com CEC, com 635 pacientes (78,9%) transfundidos com 1.255 unidades de CH no perioperatório. Os procedimentos sem CEC (858; 51,6%) totalizaram 471 episódios (54,9%) de transfusão no período perioperatório, com uma quantidade de 1.104 unidades de CH utilizadas. Os pacientes submetidos à cirurgia com CEC foram transfundidos, principalmente, durante a cirurgia, enquanto que, nas cirurgias sem CEC, a transfusão ocorreu com mais frequência no período pré ou pós-operatório.

Apesar das diferenças entre as diretrizes e protocolos institucionais, um achado consistente é que o sangramento excessivo e a transfusão alogênica estão associados ao aumento do risco de complicações.³ Entretanto, em recente revisão sistemática, Wilkinson et al.³⁵, com o objetivo de avaliar as evidências atuais sobre o impacto da transfusão de hemácias na morbidade e mortalidade em pacientes com cardiopatia congênita submetidos à cirurgia cardíaca, identificaram poucos ensaios clínicos, pequenos e heterogêneos (11 ensaios clínicos randomizados; 862 participantes), analisando esse tipo de intervenção. E, portanto, com evidências limitadas, não realizaram agrupamento de dados, somente análise descritiva, impossibilitando conclusões estatísticas sobre o risco de complicações da transfusão.

A maioria dos estudos na população pediátrica com cardiopatia congênita, que sugere associação entre transfusão de sangue e aumento da morbimortalidade perioperatória, são estudos retrospectivos.^{3,36-38} Esse tipo de estudo, apesar de não confirmar a causalidade entre a transfusão alogênica e os desfechos clínicos que investiga e somente estimar os riscos, se destaca pelo grande número de pacientes incluídos.

Iyengar et al.³⁶ realizaram uma revisão de dados de 1.631 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca pediátrica com CEC para determinar os efeitos da transfusão intra-operatória com resultados específicos. A ventilação mecânica prolongada foi a complicação mais comum com 127 casos (7,8%). A mortalidade global e as taxas de mortalidade de 30 dias (5,4% e 3,9%, respectivamente) foram baixas considerando a complexidade dos casos nessa análise. Complicações pulmonares, como tempo prolongado de ventilação mecânica, foram significativamente associadas com transfusão de CH (AOR 1,55; IC 95% 1,05 a 2,28; $p=0,03$), PFC (AOR 1,70; IC 95% 1,07 a 2,69; $p=0,02$) e crioprecipitado (AOR 1,79; IC 95% 1,13 a 2,55; $p=0,01$). Administração de plaquetas (AOR 0,51; IC 95% 0,28 a 0,93; $p=0,04$) e crioprecipitado (AOR 0,44; IC 95% 0,23 a 0,85; $p=0,02$) em quantidade maior do que a média para a idade foi correlacionada com uma diminuição na mortalidade em 30 dias, mas não com mortalidade geral depois de correção para outros fatores de risco. O tempo maior de internação hospitalar apresentou correlação estatisticamente significativa com o uso de CH em mililitros por quilograma. Os pacientes que receberam transfusão de CH com volume menor que 50 ml/kg tiveram probabilidades diminuídas de alta hospitalar (AOR 0,63; IC 95% 0,54 a 0,74; $p<0,01$), assim como pacientes que receberam entre 50 e 100 ml/kg (AOR, 0,34; IC 95% 0,29 a 0,40; $p<0,01$) e 100 ml/kg ou mais (AOR 0,22; IC 95%, 0,18 a 0,25; $p<0,01$) em comparação com aqueles que não receberam transfusão. O estudo demonstra, portanto, que a transfusão intra-operatória de hemocomponentes está associada ao risco estatisticamente significativo de morbidade pós-operatória, principalmente relacionada a complicações pulmonares e maior tempo de internação hospitalar.

Willems et al.³⁷ investigaram a hipótese de que as transfusões administradas terapeuticamente estão associadas ao aumento da morbidade e mortalidade em comparação às transfusões realizadas durante a CEC para evitar hematócrito baixo. Foram incluídos no estudo dados de 568 pacientes transfundidos;

210 (37%) receberam CH terapêutico e 358 (63%) receberam CH na CEC. Cento e um pacientes (48%) no grupo terapêutico e 92 pacientes (26%) no grupo de transfusão orientado para CEC apresentaram morbidade severa (presença de pelo menos dois dos seguintes eventos: insuficiência pulmonar, suporte inotrópico prolongado ou insuficiência renal) no pós-operatório ou morreram ($p < 0,001$). Os dois grupos mostraram diferenças estatisticamente significantes na morbidade e mortalidade pós-operatória. O número de pacientes com infecções [127 (60,5%) vs. 179 (50%); $p = 0,012$] ou com déficit neurológico [16 (7,6%) vs. 10 (2,8%); $p = 0,008$] foi estatisticamente maior no grupo terapêutico, assim como a duração da ventilação mecânica (80 h vs. 47 h; $p < 0,001$), o tempo de UTI (6 dias vs. 4 dias; $p < 0,001$) e de internação hospitalar (17 dias vs. 12 dias; $p < 0,001$). O estudo conclui que a indicação de transfusão é um fator preditivo para complicações e fator de risco independente para morbidade severa e mortalidade pós-operatória em crianças submetidas à cirurgia cardíaca. A regressão multivariada revelou que essas crianças têm risco 64% maior de apresentar complicações.

Székely et al.³ analisaram retrospectivamente dados de 657 pacientes pediátricos submetidos à cirurgia cardíaca em um centro cardíaco pediátrico terciário e investigaram se a quantidade de hemocomponentes transfundidos é um preditor de complicações pós-operatórias maiores. Durante o pós-operatório, 30 pacientes (4,6%) morreram, 121 (18,4%) apresentaram síndrome de baixo débito, 41 (6,2%) necessitaram de diálise, 80 (12,2%) apresentaram complicações pulmonares e 113 (17,2%) apresentaram infecção. A análise univariada mostrou que cada complicação, exceto as neurológicas, foi associada à quantidade de volume transfundido e à transfusão de CH. A quantidade (ml/kg) e as unidades de CH foram associadas independentemente com o aumento da ocorrência de insuficiência renal dialítica (unidades, AOR 1,35; IC 95% 1,03 - 1,77; $p = 0,030$; ml/kg, AOR 1,01, IC 95% 1,001 - 1,02; $p = 0,045$) e de insuficiência cardíaca de baixo débito (unidades, AOR 1,26; IC 95% 1,03 - 1,54; $p = 0,028$; ml/kg, AOR 1,01, IC 95% 1,001 - 1,02; $p = 0,019$). A transfusão de PFC foi associada à insuficiência pulmonar (AOR 1,67; IC 95% 1,23 - 2,28; $p = 0,001$) e infecção (AOR 1,44; IC 95% 1,12 - 1,85; $p = 0,005$). A quantidade total de hemocomponentes transfundidos foi associada ao aumento da incidência de infecções (unidades, AOR 1,13; IC 95% 1,04 - 1,24; $p = 0,005$; ml/kg, AOR 1,01; IC 95% 1,00 - 1,02; $p = 0,005$). A quantidade de PFC (medida em unidades) estava

relacionada ao aumento da incidência de complicações pulmonares (AOR 1,67; IC 95% 1,23 - 2,28; $p=0,001$) e infecciosas (AOR 1,44; IC 95% 1,12 - 1,85; $p=0,005$). A transfusão de plaquetas (medida em ml/kg) foi associada à menor incidência de complicações pulmonares não vasculares (AOR 0,87; IC 95% 0,78 - 0,96; $p=0,006$).

Salvin et al.³⁸ realizaram um estudo retrospectivo de todos os pacientes admitidos na UTI após cirurgia cardíaca pediátrica durante 1 ano. A população final do estudo incluiu os pacientes que receberam alta sem a necessidade de ECMO. Três grupos de exposição à transfusão foram definidos com base no volume de CH administrado na UTI nas primeiras 48 horas de pós-operatório: não transfundidos, transfusão de até 15 ml/kg (baixo volume) e mais de 15 ml/kg (alto volume). Foram incluídos no estudo 802 pacientes, 416 (52%) foram expostos à hemotransfusão na UTI, dentre esses 371 (89%) nas primeiras 48h. Entre os expostos nas primeiras 48h, 222 pacientes estavam no grupo de baixo volume de transfusão e 149 pacientes no grupo de alto volume. Os resultados demonstraram que a duração média da ventilação mecânica (17 h vs. 26 h vs. 34 h; $p<0,001$), o tempo de internação na UTI e o tempo de internação hospitalar (5 dias vs. 8 dias vs. 11 dias; $p<0,001$) foram mais longos no grupo de alto volume de transfusão em comparação aos demais. Da mesma forma, a incidência de infecção (3,9% vs. 13,4% vs. 13,6%; $p<0,001$) e lesão renal aguda (7,9% vs. 12,9% vs. 17%; $p=0,005$) foram maiores nesse grupo.

Os estudos citados acima sugerem que a transfusão de hemoderivados está associada ao aumento de complicações, incluindo tempo prolongado de ventilação mecânica, tempo maior de internação hospitalar e em UTI, maior incidência de eventos neurológicos, infecção, insuficiência renal e maiores taxas de mortalidade.

Reforçando o impacto negativo da transfusão, recentemente, Faraoni et al.³⁹ desenvolveram um estudo observacional prospectivo com o objetivo de analisar a relação entre transfusão de hemocomponentes e incidência de complicações trombóticas. O estudo incluiu neonatos com peso superior a 2,5 kg e crianças com idade igual ou inferior a 12 meses submetidos à cirurgia cardíaca eletiva com CEC. Complicação trombótica foi definida como qualquer trombose venosa ou arterial diagnosticada no pós-operatório (UTI) até a alta hospitalar. Transfusão foi definida como qualquer exposição intra-operatória à concentrado de hemácias, PFC, crioprecipitado ou concentrado de plaquetas (durante ou fora da CEC). O tratamento do sangramento intra-operatório (sangramento microvascular não cirúrgico) baseou-

se em algoritmo transfusional institucional sem monitoramento da coagulação. Os resultados do estudo mostraram que, entre os 138 pacientes incluídos, 105 foram expostos à hemotransfusão, com 12 pacientes do total (9%) apresentando alguma complicação trombótica no pós-operatório. Esse grupo de pacientes apresentou menor SpO₂ pré-operatória [81% (78 - 86) vs. 95% (88 - 100); $p < 0,001$], tempo de CEC mais prolongado [204 min (149 - 284) vs. 150 min (112 - 187); $p = 0,010$] e hipotermia profunda com parada circulatória total exigida com maior frequência [10 (83%) vs. 41 (33%), $p < 0,001$], além de maior tempo de fechamento torácico [138 min (111 - 173) vs. 75 min (65 - 95); $p < 0,001$] e maior sangramento em dreno torácico observado durante as primeiras 24 horas pós-operatórias [37 ml/kg (25 - 59) vs. 20 ml/kg (13 - 27); $p = 0,001$]. Os resultados também demonstraram que pacientes com complicações trombóticas foram todos expostos à algum hemocomponente, e em maior número e maiores volumes. Quanto ao tipo de hemocomponente, a maior incidência de trombose ($p = 0,009$) foi observada em pacientes que receberam uma combinação de plaquetas + crioprecipitado + hemoderivado fator VIIa recombinante (30%), comparados com aqueles que receberam uma combinação de plaquetas + crioprecipitado (14%) ou concentrado de plaquetas sozinho (3%). A análise por regressão logística não ajustada confirmou que o número de hemocomponentes transfundidos estava significativamente associado ao aumento da incidência de complicações trombóticas (OR= 2,78; IC 95%= 1,30 - 5,94; $p = 0,008$). Essa relação permaneceu após o ajuste para variáveis relacionadas à idade, complexidade e duração da cirurgia (OR= 2,23; IC 95%= 1,02 - 4,87; $p = 0,044$). Outra relação analisada pelo estudo envolveu a realização de testes viscoelásticos (TEG® e ROTEM®) em 3 momentos diferentes: após a indução da anestesia, 3 minutos após a administração de protamina e na admissão da UTI. Os resultados mostraram que os parâmetros de amplitude de coágulo medidos na admissão da UTI foram significativamente maiores nos pacientes que apresentaram complicação trombótica em comparação com os pacientes sem trombose, enquanto não foram observadas diferenças nos testes realizados após a indução anestésica e pós-protamina. Dentre os parâmetros, o FIBTEM-MCF > 22 mm ofereceu a melhor acurácia (AUC= 0,829; IC 95%= 0,624 - 0,914) para prever a incidência de complicação trombótica, quando comparado com o EXTEM-MCF > 69 mm (AUC= 0,691; IC 95%= 0,636 - 0,783) ou TEG-*Maximum Amplitude* (MA) > 67 mm (AUC= 0,770; IC 95%= 0,706 - 0,951). Em conclusão, o estudo mostra essa associação entre transfusão e aumento da incidência

de complicações tromboticas. E sugere, baseado nos resultados dos testes viscoelásticos, a possibilidade da presença de um estado de hipercoagulabilidade na admissão da UTI, devido à realização de transfusões intra-operatórias na ausência de uma coagulopatia confirmada por ROTEM® ou TEG® ou que, se existente, essa coagulopatia tenha sido supertratada. Esse estado de hipercoagulabilidade, portanto, levaria a um aumento das complicações tromboticas.

Com o conhecimento de que o sangramento, na cirurgia cardíaca congênita, é frequente e determinante para a realização de transfusão, evitar ou reduzir sua quantidade, e consequentemente diminuir a incidência de transfusão, resulta em redução da morbimortalidade nessa população. Entretanto, se a transfusão for realmente necessária, metas bem definidas devem ser estabelecidas.

Em revisão publicada em 2018, Machovec KA e Jooste EH⁴⁰ analisaram a evolução dos algoritmos de transfusão em cirurgia cardíaca pediátrica e as considerações envolvidas na construção desses. Concluem que existe evidência a favor dos algoritmos de transfusão superior à transfusão não guiada por algoritmo, apesar do corpo de evidências em cirurgia cardíaca pediátrica ter se desenvolvido mais recentemente e ainda apresentar lacunas importantes de conhecimento relacionadas ao manejo de transfusões e coagulação. Dessa forma, os autores sugerem o desenvolvimento institucional de estratégias baseadas nas próprias necessidades e guiadas por evidências atuais e que venham a surgir.

Portanto, considerando que os pacientes submetidos à cirurgia cardíaca pediátrica apresentam alto risco de transfusão de hemocomponentes, deve-se estimular o desenvolvimento de protocolos para minimizar a ocorrência de complicações.

3.2 Tromboelastometria (ROTEM®)

O ROTEM® avalia as propriedades viscoelásticas de amostras de sangue sob condições de baixo cisalhamento.⁴¹⁻⁴³ O aparelho possui quatro canais de medição independentes. Cada canal de medição consiste em um eixo vertical, acionado por motor, que oscila continuamente da esquerda para a direita, em ângulo de 4,75° a cada 6 segundos com força constante.⁴¹⁻⁴⁶ Para medição, um pino firmemente acoplado à extremidade inferior do eixo fica suspenso em um copo cilíndrico, que

permanece fixo, contendo amostra de 340 μ l de sangue total a 37 °C.^{42,44,46} Quando o sangue começa a coagular, os filamentos de fibrina e os agregados de plaquetas se ligam às superfícies do pino e copo, obstruindo assim o movimento do eixo. À medida que o coágulo se torna mais firme, a rotação do eixo é reduzida ainda mais. Essa rotação, relacionada inversamente com a resistência do coágulo formado, é detectada e transmitida, através de leitura óptica, para um software.^{41,42,45}

O software do ROTEM® converte a amplitude rotacional do eixo na amplitude da firmeza do coágulo.^{41,42,45} A firmeza do coágulo de 0 mm significa rotação livre do eixo, enquanto uma firmeza de coágulo de 100 mm (teórica) corresponderia a um bloqueio completo da rotação pelo coágulo.⁴⁵ A plotagem gráfica da firmeza do coágulo em relação ao tempo, chamada temograma, representa todo processo de formação do coágulo, desde a iniciação, a máxima formação, estabilização, até a sua lise (Figura 1). As medições mais completas do ROTEM® estão disponíveis dentro de 15 a 20 minutos, mas resultados precoces são obtidos nos primeiros 5 minutos de teste.^{42,45}

FIGURA 1 - Representação gráfica do ROTEM® com suas principais variáveis

Fonte: Adaptado de Perry DJ, et al, 2010.⁴⁷

No ROTEM®, a ativação da formação de coágulos pode ser iniciada pela via intrínseca (ativador de contato) e pela via extrínseca (fator tecidual).^{41,42} Os principais testes disponíveis para análise são: INTEM, EXTEM, FIBTEM, HEPTM e APTM.

INTEM (ativação por contato): determinação rápida da formação do coágulo, da polimerização da fibrina e da fibrinólise através da via intrínseca ativada pelo ácido elágico e fosfolipídios. Fornece informações semelhantes às do TTPA.^{42,43,45,47}

EXTEM (ativação pelo fator tecidual): avaliação rápida da formação do coágulo, da polimerização da fibrina e da fibrinólise através da via extrínseca ativada por fator tecidual (cérebro de coelho). Fornece informações semelhantes às do TP.^{42,43,45,47}

FIBTEM (ativação pelo fator tecidual + inibição de plaquetas): avaliação qualitativa do fibrinogênio. Utiliza a citocalasina D, um inibidor da polimerização de actina, para bloquear a contribuição plaquetária para a formação de coágulos. Permite a análise qualitativa da contribuição do fibrinogênio para a resistência do coágulo, independentemente das plaquetas.^{42,43,45,47}

HEPTM (ativação por contato + heparinase): detecção específica de heparina. Contém heparinase liofilizada para neutralizar a heparina não fracionada; seu resultado é comparado com a análise do INTEM para avaliar o efeito da heparina.^{42,47}

APTEM (ativação pelo fator tissular + aprotinina): inibição da fibrinólise *in vitro* pela aprotinina. Detecção rápida da fibrinólise quando comparado ao EXTEM.^{42,47}

Os principais parâmetros (Figura 2) fornecidos pelos testes do ROTEM® são:

- CT (*Clotting Time*): descreve o período desde o início da análise até a iniciação da formação do coágulo. Tecnicamente, o tempo no gráfico de 0 até 2 mm de amplitude (0 - 2 mm de espessura gráfica).^{41,42,45} INTEM: 137 - 246 s; EXTEM: 42 - 74 s.⁴¹

- CFT (*Clot Formation Time*): esse parâmetro representa a cinética da fibrina e a dinâmica de formação do coágulo. Descreve o período subsequente ao CT

até atingir uma amplitude de 20 mm (2 - 20 mm de espessura gráfica).^{42,45} INTEM: 40 - 100 s; EXTEM: 46 - 148 s.⁴¹

- Ângulo alfa (α): também representa a cinética de desenvolvimento do coágulo. Esse parâmetro descreve o estado de coagulabilidade do paciente. É determinado pelo ângulo formado entre a linha central e uma linha tangente à curva, criada a partir do ponto de iniciação do coágulo (CT).^{41,42,44,45} INTEM: 71° - 82°; EXTEM: 63° - 81°.⁴¹

- MCF (*Maximum Clot Firmness*): indica a firmeza máxima que o coágulo alcança. Representa a resistência e estabilidade finais do coágulo de fibrina. É o período subsequente ao CFT.^{41,42,45} A faixa normal de MCF medida pelo FIBTEM é de 9 a 25 mm. INTEM: 52 - 72 mm; EXTEM: 49 - 71 mm.⁴¹

- A5, A10, A15 e A30: representam as amplitudes de 5 a 30 minutos após o CT, as quais correspondem a firmeza do coágulo no respectivo momento.⁴⁵

- MCE (*Maximum Clot Elasticity*): esse parâmetro é calculado a partir do MCF (fórmula: $100 \times \text{MCF}/100 - \text{MCF}$)⁴⁸, e representa um valor proporcional à elasticidade do coágulo.⁴⁵

- ML (*Maximum Lysis*): representa a máxima fibrinólise detectada após o MCF.⁴⁵

- LI (*Lysis Index* 30, 45 e 60): representa o progresso da fibrinólise no respectivo momento. É a redução percentual da amplitude medida 30, 45 e 60 minutos após o CT em relação ao MCF.^{42,45}

FIGURA 2 - Representação gráfica do ROTEM® demonstrando iniciação, propagação, estabilização e lise do coágulo, e seus parâmetros descritos no texto

Fonte: Adaptado de Whiting D, DiNardo JA, 2014.⁴²

3.3 Teste viscoelástico na cirurgia cardíaca pediátrica

O teste viscoelástico da coagulação mede a cinética da formação e da degradação do coágulo, incluindo força, consistência e estabilidade. A sua interpretação permite determinar a qualidade da hemostasia e identificar alterações como a deficiência dos fatores de coagulação, hipofibrinogenemia e disfunção plaquetária.⁴⁹ É considerado exame *point of care* para análise da coagulação desde a iniciação até a lise do coágulo, realizado a beira leito e de forma rápida.^{50,51} Atualmente, os dois aparelhos mais utilizados para o teste são: TEG® (Haemoscope Corporation, Niles, IL, EUA) e ROTEM® (Pentapharm GmbH, Munich, Alemanha).^{41,43,44,51}

Os testes laboratoriais padrão incluem tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), tempo de protrombina (TP), contagem de plaquetas e fibrinogênio plasmático. Apesar de amplamente utilizados, esses testes apresentam limitações pois não fornecem avaliação dinâmica da coagulação, sendo inadequados para o manejo de sangramentos agudos.^{49,52} As principais limitações são: falta de monitoramento em tempo real da coagulação e da fibrinólise, e a incapacidade de identificar deficiências dos fatores de coagulação e disfunção plaquetária. Além disso, todos esses testes são realizados em condições ideais (37 °C) e sem a presença de plaquetas ou outros componentes celulares do sangue, tornando-os incapazes de

prever o papel desses componentes no contexto da hemostasia como um todo e as alterações na coagulação influenciadas pela temperatura real do paciente.^{41,50,52}

O teste viscoelástico tem várias vantagens em comparação aos testes de coagulação padrão. Ele produz rapidamente resultados gráficos e numéricos da hemostasia e é capaz de detectar o efeito da acidose e da hipotermia na coagulação, além de fornecer informações de diagnóstico mais completas, demonstrando e quantificando a causa subjacente da coagulopatia, seja essa: trombocitopenia, deficiência de fatores de coagulação, efeito da heparina, hipofibrinogenemia ou hiperfibrinólise.^{42,52,53}

Nos adultos, o papel desse teste em sangramento agudo está bem estabelecido com inúmeros estudos revelando uma redução significativa no uso de hemocomponentes e na ocorrência de sangramento quando associado aos algoritmos transfusionais. A maioria dos trabalhos, nessa faixa etária, envolve pacientes de transplante hepático, trauma, cirurgia cardíaca e pacientes obstétricas (hemorragia pós-parto).^{43,46,52,54}

Wikkelsø et al.⁵², em recente metanálise de 17 ensaios clínicos (1.493 participantes) majoritariamente envolvendo pacientes de cirurgia cardíaca (96%), compararam transfusão guiada por TEG® ou ROTEM® com transfusão realizada por julgamento clínico, orientada por testes laboratoriais padrão ou uma combinação dos dois. O estudo conclui que, comparados com a transfusão guiada por qualquer método, a TEG® ou o ROTEM® diminui a mortalidade geral, com uma redução de risco relativo de 48% (7,4% versus 3,9%; RR 0,52; IC 95% 0,28 a 0,95; I² = 0%, 8 estudos, 717 participantes; evidência de baixa qualidade), e diminui a proporção de pacientes que recebem concentrado de hemácias, com redução significativa de 14% (RR 0,86; IC 95% 0,79 a 0,94; I² = 0%, 10 estudos, 832 participantes; evidência de baixa qualidade), além da redução na transfusão de plaquetas e plasma fresco congelado. Essa metanálise incluiu apenas dois ensaios com crianças (Cui et al.¹³ e Nakayama et al.²¹), ambos em cirurgia cardíaca, com total de 131 participantes, portanto não faz recomendações sobre o uso de TEG® ou ROTEM® para essa população.

A coagulopatia é uma das principais causas de sangramento excessivo após cirurgia cardíaca em crianças com cardiopatia congênita. Nesse grupo de pacientes, além das alterações fisiopatológicas pré-existentes, como a baixa concentração de fibrinogênio e de fatores de coagulação, condições relacionadas ao

procedimento cirúrgico, como longos tempos de CEC combinados com hipotermia profunda e perfusão de baixo fluxo, contribuem consideravelmente para a perturbação da hemostasia, tornando o sangramento de diagnóstico complexo por ser de causa multifatorial.^{13,34} Reconhecimento precoce, tratamento adequado e rápido da anemia e da coagulopatia são cruciais para a redução da morbimortalidade nessa população. Atualmente, com a presença do teste viscoelástico, o manejo do sangramento realizado de forma empírica só se justifica em situações nas quais o atraso de tempo para uma abordagem terapêutica específica é inaceitável.⁵⁵ A avaliação tromboelastométrica da coagulação pode ser útil para a predição e manejo do sangramento durante e após cirurgia cardíaca pediátrica, assim como demonstrado nos adultos. E para melhor definir a utilidade clínica desse teste nessas crianças vários estudos foram e estão sendo desenvolvidos.

Andreasen et al.⁵¹, em estudo descritivo com 60 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca congênita com CEC, compararam o desempenho dos resultados do ROTEM® com os resultados dos testes convencionais de coagulação. Concluem que o ROTEM® pode detectar alterações hemostáticas em crianças submetidas à cirurgia cardíaca e seu uso deve ser considerado no cuidado perioperatório favorecendo a terapia transfusional guiada. Entre os parâmetros avaliados, o estudo mostra forte associação entre o FIBTEM-MCF (*Maximum Clot Firmness*) e o fibrinogênio plasmático ($r = 0,71$; $p < 0,01$).

Niebler et al.⁴⁹, em estudo prospectivo observacional com 60 crianças submetidas à cirurgia cardíaca com CEC, compararam as medidas de tromboelastografia com os resultados dos testes de coagulação convencionais. O estudo mostra que as alterações nos parâmetros de TEG encontradas no intra-operatório pós-CEC e após a administração de protamina podem ser utilizadas como fator de risco para sangramento no pós-operatório (UTI); e que terapias guiadas pela TEG apresentam uma melhor resolução da hemorragia. Conclui também que os parâmetros da TEG pré-operatórios são semelhantes aos valores normais pré-estabelecidos e semelhantes também entre os pacientes independentemente de idade, grau de cianose ou história de esternotomia anterior ($p < 0,05$).

Em 2016, em estudo retrospectivo com dados de 413 pacientes, Kim et al.⁴⁸ demonstraram que os intervalos de referência da avaliação tromboelastométrica para coagulação de pacientes pediátricos com cardiopatia congênita apresentam padrão

semelhante aos obtidos de pacientes pediátricos saudáveis com valores de referência dependentes da idade. Os resultados são classificados com base no diagnóstico pré-operatório de cardiopatia cianótica e acianótica. As variáveis INTEM e EXTEM, em pacientes cianóticos, apresentam CFT (*Clot Formation Time*) significativamente prolongado e uma redução significativa de α , A10, MCF e MCE (*Maximal Clot Elasticity*, calculado pela fórmula $100 \times \text{MCF} / 100 - \text{MCF}$). O LI60 (*Lysis Index* em 60 min) é significativamente diferente entre pacientes cianóticos e acianóticos apenas no ensaio INTEM ($p = 0,008$) e o CT (*Clotting Time*) prolongado apenas no EXTEM ($p = 0,014$). Parâmetros do FIBTEM, A10, MCF e MCE, são significativamente menores em pacientes cianóticos em comparação aos pacientes acianóticos ($p < 0,001$, $p = 0,007$ e $p = 0,009$, respectivamente). Com base nos resultados, embora existam diferenças entre os pacientes cianóticos e acianóticos, eles concluem que os pacientes pediátricos com cardiopatia congênita demonstram ter o perfil de coagulação funcionalmente intacto antes da cirurgia.

Em estudo de coorte retrospectivo (2017), Laskine-Holland et al.⁵⁶ investigaram 320 crianças que foram submetidas à cirurgia cardíaca congênita. O objetivo principal do estudo foi avaliar a associação entre cianose e medidas da tromboelastometria. Os pacientes foram categorizados pela presença de cianose, definida como uma concentração de oxihemoglobina $\leq 85\%$; 76 pacientes eram cianóticos. Os resultados demonstram que a firmeza do coágulo medida pelo FIBTEM é menor nas crianças cianóticas em comparação com crianças não cianóticas [A10, 13 (10 - 16) vs. 14 (11 - 18) mm; diferença média IC 95% 2 (0 - 3), $p = 0,01$ e MCF, 13 (10 - 16) vs. 15 (11 - 19) mm; diferença média IC 95% 2 (1 - 3); $p = 0,01$]. Entretanto, a associação entre cianose e firmeza do coágulo no FIBTEM não é significativa (A10, $p = 0,7$; MCF, $p = 0,7$) após o ajuste para fatores de confusão (hematócrito, contagem de plaquetas e gênero), mas é significativa entre cianose e firmeza de coágulo no INTEM (A10, $p = 0,03$; MCF, $p = 0,02$). O parâmetro A10 apresenta forte correlação com o MCF em cada um dos ensaios do ROTEM após o ajuste para os fatores de confusão; o coeficiente de correlação parcial do A10 e MCF no INTEM é de 0,97 (IC 95% 0,96 - 0,97; $p < 0,001$), coeficiente de correlação parcial no EXTEM é de 0,97 (IC 95% 0,96 - 0,97; $p < 0,001$) e no FIBTEM é de 0,99 (IC 95% 0,99 - 0,99; $p < 0,001$). O estudo conclui que essa forte correlação confirma que intervalos de tempo mais curtos podem ser utilizados para medir a firmeza do coágulo e orientar a transfusão nessa

população.

Tirotta et al.⁵⁷, em recente estudo (2018), revisaram retrospectivamente e consecutivamente 50 prontuários de neonatos, lactentes e crianças menores de 5 anos de idade submetidos à cirurgia cardíaca, entre 1 de maio e 15 de novembro de 2015, os quais tiveram os níveis de fibrinogênio obtidos no período perioperatório (início de CEC, durante a CEC e pós-CEC). O estudo avaliou se a tromboelastometria rotacional pode ser utilizada para prever o nível plasmático de fibrinogênio nesse grupo de pacientes. Os níveis de fibrinogênio plasmático, medidos pelo método de *Clauss*, foram comparados e relacionados aos valores de FIBTEM-MCF obtidos ao mesmo tempo. A partir dessa correlação, uma fórmula matemática foi criada pelos autores para ser utilizada na conversão do valor de MCF do FIBTEM em concentração plasmática de fibrinogênio, e assim permitir que esse parâmetro tromboelastométrico seja um substituto do teste convencional. Um total de 87 medições independentes de FIBTEM-MCF, emparelhadas com os níveis plasmáticos de fibrinogênio, foram identificadas para análise em 27 pacientes. A análise de regressão linear simples sugere uma relação linear positiva significativa ($p < 0,0001$) entre os níveis plasmáticos de fibrinogênio e o MCF, e demonstra que o fibrinogênio plasmático previsto pode ser calculado através da fórmula: $\text{Fibrinogênio Previsto}_{\text{mg/dl}} = 78,6 + 1,4 \times \text{MCF}_{\text{mm}}$. Essa equação de regressão estimada indica que um aumento de 1 mm no MCF eleva o nível de fibrinogênio plasmático em uma média de 12,4 mg/dl. Com esses resultados e com o conhecimento prévio, de publicações anteriores, de que os valores de A5, A10 e A15 apresentam forte correlação com o MCF, os autores sugerem que se pode determinar o fibrinogênio plasmático dentro de 5 minutos, por exemplo. Dessa forma, a fórmula pode ser utilizada para calcular rapidamente a dose de concentrado de fibrinogênio a ser administrada para se alcançar uma concentração alvo de fibrinogênio plasmático.

Também em 2018, Scott et al.⁵⁸ publicaram um estudo de coorte com 44 neonatos submetidos à cirurgia cardíaca com CEC. Este estudo comparou a contagem de plaquetas e a concentração de fibrinogênio plasmático com os resultados do ROTEM® em neonatos tratados com protocolo padrão de transfusão de plaquetas e crioprecipitados durante a CEC. Os resultados mostram que as amplitudes do coágulo no ROTEM® (MCF e A10) são sensíveis e específicas para trombocitopenia e hipofibrinogenemia, mesmo com a presença de heparina na CEC.

Os valores da contagem de plaquetas apresentam alta correlação (com valores de R acima de 0,8) com os parâmetros do EXTEM e do ROTEM[®] específico para plaquetas (calculado subtraindo-se o FIBTEM do EXTEM). Análises sugerem que o EXTEM-A10 > 46,5 mm (sensibilidade= 0,882; especificidade= 0,889; AUC= 0,941) e o ROTEM específico para plaquetas A10 > 37,5 mm (sensibilidade= 0,849; especificidade= 0,933; AUC= 0,960) são os melhores preditores de contagem de plaquetas > 100 × 10³ /μL. Em relação à concentração plasmática de fibrinogênio, os resultados mostram uma correlação moderada entre os parâmetros A10 e MCF do FIBTEM e a concentração de fibrinogênio determinada pelo método de *Clauss* (A10 R= 0,65 e MCF R= 0,65). O FIBTEM-A10 mostrou sensibilidade e especificidade para a detecção de hipofibrinogenemia. Quanto a concentração de fibrinogênio > 200 mg/dl, o FIBTEM-A10 foi o melhor preditor para esses valores (sensibilidade= 0,786; especificidade= 0,733; AUC= 0,817). Além disso, no estudo, a transfusão de plaquetas, iniciada na CEC, normalizou a contagem de plaquetas e as medidas de A10 e MCF, dos testes do ROTEM[®] dependentes de plaquetas, na admissão da UTI. Já a transfusão de crioprecipitado, realizada durante a CEC, aumentou as concentrações do fibrinogênio plasmático e as medidas do FIBTEM para valores próximos ao basal antes do fim da CEC. Em conclusão, o estudo demonstra que a análise do ROTEM[®] prediz com segurança as tendências hemostáticas de trombocitopenia e hipofibrinogenemia durante a CEC em população neonatal. Identifica também que as variáveis do ROTEM[®] disponíveis em 10 minutos podem ser utilizadas como substitutos aceitáveis para os testes laboratoriais padrão em recém-nascidos.

Considerando o manejo de sangramento perioperatório, alguns trabalhos analisaram o uso dos testes viscoelásticos como guia às terapias transfusionais na prática clínica.

Romlin et al.²⁶ desenvolveram um estudo com um grupo prospectivo de 50 pacientes pediátricos, em cirurgia cardíaca congênita com CEC, comparando com um grupo retrospectivo de mesmo tamanho e características equivalentes. Foi utilizada transfusão guiada por tromboelastograma intra-operatório no grupo prospectivo, mostrando uma redução significativa na proporção de pacientes transfundidos no intra e pós-operatório em relação ao grupo controle (64% vs. 92%; p< 0,001). Entre os hemocomponentes, a diferença mais notável foi a menor prevalência de transfusões de plasma no grupo do tromboelastograma (14% vs. 78%; p< 0,001).

Cui et al.¹³, em ensaio clínico com 31 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca congênita, avaliaram o efeito clínico de uma terapia transfusional guiada por tromboelastografia sobre a proteção sanguínea e as condições de recuperação pós-operatórias. Os pacientes randomizados para o grupo da TEG receberam concentrado de fibrinogênio de acordo com os resultados apresentados pelo exame. O segundo grupo seguiu padrões tradicionais de transfusão. O estudo encontrou reduções significativas no tempo de ventilação mecânica (40,0 h vs. 106,5 h; $p=0,009$), permanência na UTI (137,0 h vs. 173,1 h; $p=0,009$) e tempo de hospitalização (21 dias vs. 32 dias; $p=0,009$) no grupo da TEG, atribuindo como causa desses achados a menor quantidade de plasma fresco congelado total utilizada nesse grupo em relação ao grupo tradicional ($56,6 \pm 17,0$ ml/kg vs. $82,5 \pm 31,3$ ml/kg; $p=0,006$). Como a administração do concentrado de fibrinogênio foi guiada pelos resultados da TEG, o estudo conclui que a avaliação da coagulação por esse método é efetiva para a proteção sanguínea.

O mesmo grupo de pesquisadores, Cui et al.²³, em ensaio clínico randomizado anterior, em 2009, envolvendo 36 crianças com cardiopatia congênita cianótica, mostrou que a TEG poderia avaliar em tempo real as alterações da hemostasia, possibilitando o manejo transfusional específico para as coagulopatias diagnosticadas. No estudo, os resultados da TEG dos pacientes com hematócrito $>54\%$ apresentam medidas iniciais menores que o nível normal com contribuição do fibrinogênio para a alteração, mas a função plaquetária está relativamente completa.

Outro ensaio clínico, conduzido por Nakayama et al.²¹, envolveu crianças em cirurgia cardíaca congênita com CEC. Esse ensaio apresentou duas fases. Na primeira fase, chamada de fase de desenvolvimento, eles acompanharam 79 pacientes submetidos à cirurgia e, através da análise de dados intra e pós-operatórios e resultados laboratoriais e de ROTEM®, obtidos durante o procedimento cirúrgico, desenvolveram um algoritmo de transfusão para ser utilizado na fase seguinte. Na segunda fase, fase de validação, 100 pacientes foram randomicamente alocados em dois grupos; 50 pacientes foram manejados de acordo com o algoritmo da tromboelastometria e os demais 50 pacientes de acordo com algoritmos convencionais e de rotina do hospital. Na fase de desenvolvimento, eles concluem que as medidas tromboelastométricas após a CEC são melhores preditores de sangramento pós-operatório do que o laboratório convencional. Para a construção do

algoritmo transfusional são utilizados o EXTEM-A10 e o FIBTEM-A10 (alto coeficiente de correlação com sangramento e rápido resultado) como referências, com valores de corte de 30 mm e 5 mm, respectivamente. Na fase de validação, eles observaram que a quantidade total de transfusão (11 ml/kg vs. 23 ml/kg em 12h; $p=0,005$ e 15 ml/kg vs. 27 ml/kg em 24h; $p=0,009$) e sangramento (9 ml/kg vs. 16 ml/kg em 12h; $p<0,001$ e 13 ml/kg vs. 22 ml/kg em 24h; $p=0,002$) pós-operatórios foi significativamente menor no grupo com algoritmo guiado pelo ROTEM® do que no grupo convencional. E observaram também que os pacientes do algoritmo da tromboelastometria receberam alta da UTI mais precocemente (60 h vs. 71 h; $p=0,014$), confirmando a maior estabilidade hemodinâmica desse grupo. O algoritmo guiado pelo ROTEM® foi associado ao aumento da transfusão intra-operatória, mas a diminuição pós-operatória do sangramento e da transfusão confirmam que o uso desse método permite um tratamento mais precoce da coagulopatia, alcançando melhores resultados.

Um estudo retrospectivo de 2016, envolvendo 119 crianças, conduzido por Kim et al.²⁴, avaliou a capacidade dos exames laboratoriais convencionais e da tromboelastometria rotacional de prever sangramento perioperatório excessivo em cirurgia cardíaca congênita com CEC. Os resultados mostram correlações significativas entre sangramento intra e pós-operatório e os parâmetros do ROTEM® pós-CEC, enquanto que nenhuma correlação com os exames laboratoriais pós-CEC é observada. O FIBTEM-A10 pós-CEC menor que 5 mm foi um preditor independente de sangramento perioperatório excessivo no estudo (OR 11,1; IC 95% 2,6 - 47,3; $p<0,001$), assim como o EXTEM-A10 menor que 30 mm (OR 8,4; IC 95% 1,8 - 39,1; $p=0,007$). O nível de fibrinogênio pós-CEC não apresentou correlação com FIBTEM-MCF pós-CEC em lactentes ($p=0,197$; coeficiente de correlação= 0,155), mas correlacionou-se com FIBTEM-MCF em crianças com idade superior a 12 meses ($p=0,031$; coeficiente de correlação= 0,311). Esses resultados sugerem que ROTEM® intra-operatório, realizado pós-CEC, pode ser mais útil para prever sangramento do que as variáveis hemostáticas laboratoriais e pode fornecer evidência clínica para orientação de transfusão intra-operatória utilizando os valores de FIBTEM-A10 e EXTEM-A10. Portanto, concluem que a terapia transfusional pode ser guiada pelo ROTEM® pós-CEC para reduzir o sangramento perioperatório.

Em contrapartida, Pekelharin et al.⁵⁹, em uma coorte prospectiva com 107

pacientes, realizaram testes laboratoriais (fibrinogênio plasmático, TP, TTPA, hemograma completo e TEG) à admissão na unidade de terapia intensiva pediátrica, após cirurgia cardíaca com CEC, para determinar, entre esses, quais eram os melhores testes para a avaliação e predição de risco de sangramento. O sangramento foi medido nas primeiras quatro horas na UTI através da perda sanguínea em dreno torácico. O sangramento foi considerado significativo se ≥ 5 ml/kg/h. O estudo encontrou perda sanguínea ≥ 5 ml/kg/h em 21% (n= 23) dos pacientes na primeira hora pós-operatória na UTI pediátrica. Nenhum dos testes de coagulação apresentou correlação $> 0,6$ com a drenagem torácica pós-operatória. No geral, a concentração de fibrinogênio apresentou a melhor correlação com a perda sanguínea na primeira hora ($r= 0,52$), seguida por TTPA ($r= 0,44$) e TEG-MA ($r= 0,34$). O TEG-MA mostrou correlação com contagem de plaquetas ($r= 0,68$) e fibrinogênio ($r= 0,66$). A partir da constatação de que não há uma forte correlação entre a drenagem torácica no pós-operatório e os resultados da TEG e dos demais testes de coagulação, diferentemente dos outros estudos, eles concluem que nenhum desses testes deve ser utilizado como preditor da perda sanguínea pós-operatória. Entretanto, enfatizam a possibilidade da TEG apresentar vantagens e ser mais útil no intra-operatório para guiar as terapias transfusionais, indicando as deficiências de coagulação específicas, já que existem nesse cenário maiores alterações de parâmetros.

Embora o teste viscoelástico de coagulação do sangue seja uma estratégia clínica efetiva em adultos submetidos à cirurgia cardíaca e esteja sendo cada vez mais utilizado em crianças para avaliar a coagulopatia e guiar terapias hemostáticas, o seu papel ainda está menos definido nesse grupo de pacientes. As evidências atualmente sugerem que os seus resultados pós-CEC estão associados à tendência de sangramento e são melhores preditores que os exames laboratoriais convencionais,^{21,24,25,49} e que a sua interpretação intra-operatória vem reduzindo sangramento e a demanda de transfusão em cirurgia cardíaca pediátrica.^{21,24,26,49}

Além disso, os estudos demonstram que variáveis medidas 5, 10 ou 15 minutos após o tempo de coagulação (CT) podem prever o MCF permitindo decisões mais rápidas.^{22,56,60,61} Demonstram ainda que os valores pós-CEC de FIBTEM-A10 e EXTEM-A10 podem ser os melhores parâmetros para o desenvolvimento de algoritmos de transfusão para orientar a terapia hemostática em crianças submetidas à cirurgia cardíaca, associando os valores de FIBTEM-A10 menores que 5 mm com

sangramento excessivo.^{21,24,61,62}

3.4 Método de *Clauss*

O método de *Clauss*, originalmente descrito em 1957, determina a concentração de fibrinogênio plasmático a partir do tempo de coagulação medido após a adição de fosfolípido e trombina em excesso (variando de 35 a 200 U/ml, geralmente 100 U/ml), seguidos de cálcio em plasma citratado diluído (1:10). O tempo medido se inicia com a adição de cálcio e está negativamente relacionado com a concentração de fibrinogênio. A concentração de fibrinogênio então é calculada a partir de comparações do traçado gerado pelo tempo necessário para a formação do coágulo, obtido pelo método, com curvas padrão de concentração de fibrinogênio. Essas curvas de referência são resultantes da coagulação, utilizando diluições em série, de plasma com concentração de fibrinogênio conhecida.⁶³⁻⁶⁶ O resultado do teste é obtido em g/l. Seu tempo de resposta é de aproximadamente 40 min.⁴¹⁻⁴³

No método de *Clauss*, a diluição do plasma destina-se a limitar a interferência dos produtos de degradação do fibrinogênio, das altas concentrações de anticoagulantes (por exemplo, heparina) ou da polimerização anormal de fibrina induzida por defeitos de fibrinogênio, que podem resultar em valores mais baixos de concentrações de fibrinogênio determinadas pelo teste.^{63,65} O ensaio de *Clauss* é considerado o teste padrão para a medição da concentração plasmática de fibrinogênio,^{41,43,64} e nenhum outro teste é substituto adequado para essa determinação dos níveis de fibrinogênio.⁴²

3.5 Concentrado de fibrinogênio na cirurgia cardíaca pediátrica

Fibrinogênio é o principal substrato para formação de coágulos, entretanto é o primeiro fator de coagulação a alcançar níveis criticamente baixos.^{15,17,62}

Embora a medida da concentração plasmática de fibrinogênio pelo método de *Clauss* seja mais utilizada na prática clínica,⁴³ seus valores e alvos para controle de sangramento em cirurgia cardíaca pediátrica ainda não foram adequadamente determinados. Nesse cenário, as evidências para o uso de testes viscoelásticos na avaliação e manejo das coagulopatias vem crescendo.^{13,21,26,49}

Alguns trabalhos demonstraram uma boa correlação entre o fibrinogênio plasmático e o FIBTEM-MCF.^{24,43,51,57,58,62}

Faraoni et al.⁶², em um estudo retrospectivo com dados de 156 crianças submetidas à cirurgia cardíaca congênita, demonstraram forte correlação entre os valores de fibrinogênio plasmático obtidos pelo método de *Clauss* e o MCF no FIBTEM ($r = 0,70$; IC 95% 0,58 a 0,77; $p < 0,0001$) medidos após 10 minutos da administração de protamina. Ambos os testes tiveram seus valores associados à sangramento significativo no pós-operatório (FIBTEM-MCF com $p = 0,003$ e fibrinogênio plasmático com $p = 0,006$). O valor de corte de 1,50 g/l para a concentração plasmática de fibrinogênio apresentou sensibilidade de 68,9% e especificidade de 83,8% para hemorragia pós-operatória significativa, enquanto o valor de 3 mm no FIBTEM-MCF apresentou sensibilidade de 78,6% e especificidade de 70%. Nos pacientes que apresentaram maior sangramento no pós-operatório (36 pacientes) a concentração de fibrinogênio plasmático obtida após administração de protamina foi menor comparada aos demais (1,30 g/l vs. 1,59 g/l; $p < 0,001$); na admissão da UTI a diferença se manteve significativa (1,45 g/l vs. 1,77 g/l; $p < 0,001$). Os valores pré-operatórios de fibrinogênio plasmático eram semelhantes em todos os pacientes.

Moganasundram et al.⁶⁷ estudaram prospectivamente, durante 6 meses, 50 crianças submetidas à cirurgia cardíaca com CEC, e mostraram que a hipofibrinogenemia e a reversão inadequada da heparina são dois fatores importantes que contribuem para a alteração da força do coágulo (TEG) e para o sangramento pós-operatório. No estudo, hemorragia pós-operatória, clinicamente significativa, foi definida como > 10 ml/kg de perda de sangue em drenos (pleural e mediastinal) nas primeiras 4 horas de pós-operatório. Os resultados mostram que os pacientes com sangramento excessivo ($n = 19$; 38%) apresentam valores significativamente menores de nadir de fibrinogênio plasmático quando comparados àqueles que não sangram (média 0,44 g/l vs. 0,71 g/l; $p = 0,01$). Os níveis de fibrinogênio, no geral, também são menores no grupo do sangramento ($p = 0,002$), no entanto, a taxa de diminuição não difere entre os grupos ($p = 0,11$).

De acordo com as diretrizes de manejo de sangramento severo perioperatório da Sociedade Europeia de Anestesiologia (atualização em 2016),¹⁹ a concentração de fibrinogênio inferior a 1,5 a 2 g/l é considerada hipofibrinogenemia adquirida e está associada ao aumento do risco de hemorragia, com tratamento

recomendado nesses casos. Em relação à população pediátrica, em cirurgias de grande porte, são sugeridas terapias transfusionais guiadas por testes viscoelásticos. Como não há evidências suficientes para determinar o valor de corte ideal para o início da reposição do fibrinogênio e nem a dose necessária para alcançar a concentração alvo desejada, as diretrizes apenas apontam a dose de 50 mg/kg como efetiva para tratar hipofibrinogenemia em pacientes com FIBTEM-MCF ≤ 7 mm no ROTEM®. Essa referência é baseada em alguns estudos com cirurgia para craniossinostose. Não há sugestões específicas para cirurgia cardíaca pediátrica.¹⁹

Já as Diretrizes Práticas da Sociedade Americana de Anestesiologia para o Manejo de Sangramento Perioperatório⁶⁸ (atualização publicada em fevereiro de 2015), na abordagem da hipofibrinogenemia, apenas recomendam considerar o uso do concentrado de fibrinogênio em pacientes com sangramento excessivo.

Vida et al.⁶⁹, em um estudo retrospectivo publicado em 2016, analisaram dados de 81 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca congênita. O objetivo desse estudo era avaliar o padrão de coagulação pré-operatório e sua associação com transfusão pós-operatória em crianças com doença cardíaca congênita. Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a presença de cianose ($\text{satO}_2 < 85\%$); 60 pacientes acianóticos (74%) e 21 pacientes cianóticos (21%). O estudo mostrou, por regressão logística (ajustada para idade, sexo, CEC e tempo de clampeamento aórtico), que a cianose pré-operatória estava associada ao valor médio inferior de MCF no FIBTEM (9 mm, IQR 4 - 12 vs. 13mm, IQR 10 - 17; $p = 0,02$). Esses pacientes cianóticos necessitaram de transfusões pós-operatórias mais frequentes de fibrinogênio (33% vs. 6,7%; $p = 0,01$) e plasma congelado fresco (67% vs. 42%; $p = 0,08$). O concentrado de fibrinogênio também foi mais utilizado pelos pacientes que apresentaram resultados, no tromboelastograma, de CFT mais longo (INTEM, $p = 0,01$ e EXTEM, $p = 0,03$) e de MCF reduzido (INTEM, $p = 0,02$ e FIBTEM, $p = 0,01$). Assim como pelos pacientes com TP mais baixo e menor contagem de plaquetas ($p = 0,02$ e $p = 0,003$, respectivamente) na análise laboratorial convencional. O protocolo de transfusão pós-operatória descrito no estudo utilizou uma dose de concentrado de fibrinogênio de 40 mg/kg, após a administração de protamina, se FIBTEM-MCF < 9 mm. O valor do FIBTEM-MCF inferior a 9 mm foi associado ao sangramento pós-operatório mais significativo nas primeiras 24 horas e à quantidade maior de concentrado de fibrinogênio utilizado ($p = 0,001$), independente da idade, gênero e

duração da CEC. Baseados nesses resultados, o estudo conclui que o FIBTEM-MCF pré-operatório inferior a 9 mm pode ser um parâmetro importante para guiar a administração profilática de concentrado de fibrinogênio na prevenção de sangramento e suas complicações.

Em 2010, Cui et al.¹³, em ensaio clínico randomizado, já citado anteriormente, com 31 pacientes com cardiopatia congênita cianótica submetidos à cirurgia cardíaca, avaliaram o efeito clínico de uma terapia transfusional guiada por tromboelastografia sobre a proteção sanguínea e as condições de recuperação pós-operatórias. No grupo da TEG (17 pacientes), foi realizada, após a CEC, administração de concentrado de fibrinogênio (500-1000 mg) combinada com transfusão tradicional guiada pela tromboelastografia; no grupo do método tradicional, a transfusão foi realizada de acordo com experiência clínica. O concentrado de fibrinogênio foi utilizado como um substituto parcial do plasma fresco congelado e foi administrado com plaquetas para a restauração da coagulação de acordo com os resultados da TEG. Sobre o concentrado de fibrinogênio, eles concluíram que os resultados apresentados no estudo fornecem evidências para o seu uso como substituto parcial do plasma fresco congelado em pacientes cianóticos. Neste estudo, a quantidade de PFC total e a quantidade PFC administrada na UTI foram significativamente menores no grupo que recebeu concentrado de fibrinogênio (total, 56,6 ml/kg vs. 82,5 ml/kg, $p=0,006$; na UTI, 10,6 ml/kg vs. 22,5 ml/kg, $p=0,006$), mas os efeitos hemostáticos foram os mesmos em relação ao grupo tradicional sem diferença significativa no sangramento pós-operatório e no uso total de concentrado de hemácias e plaquetas. Entretanto, o estudo encontrou reduções significativas no tempo de ventilação mecânica (40,0 h vs. 106,5 h; $p=0,009$), permanência na UTI (137,0 h vs. 173,1 h; $p=0,009$) e tempo de hospitalização (21 dias vs. 32 dias; $p=0,009$) no grupo do concentrado de fibrinogênio, atribuindo como causa principal desses achados a menor quantidade de PFC total utilizada nesse grupo. A conclusão, segundo o ensaio, é que esse tipo de terapia transfusional com fibrinogênio é efetiva, segura e pode diminuir o consumo de hemocomponentes alogênicos e o período de recuperação. Baseado nessas conclusões, o estudo sugere o uso desse medicamento como melhor agente hemostático para pacientes pediátricos com cardiopatia cianótica.

Na maioria dos estudos, destaca-se a associação entre a

hipofibrinogenemia e o aumento de sangramento e/ou de transfusão alogênica, com o uso do concentrado de fibrinogênio estando cada vez mais consolidado na população pediátrica.

Galas et al.³⁰ realizaram um ensaio clínico randomizado, com 63 pacientes, com o objetivo de investigar a eficácia e a segurança do concentrado de fibrinogênio em crianças submetidas à cirurgia cardíaca. Os pacientes incluídos no estudo apresentavam, após neutralização da heparina, sangramento difuso de leitos capilares necessitando de terapia hemostática e concentração de fibrinogênio plasmático <1 g/l. Eles foram distribuídos aleatoriamente em 2 grupos; concentrado de fibrinogênio (Haemocomplettan® P, CSL Behring, Marburg, Alemanha) foi administrado na dose de 60 mg/kg em 30 pacientes e 10ml/kg de crioprecipitado em 33 pacientes. Os resultados demonstraram que o sangramento observado em até 48 horas (drenagem intra-operatória e pós-operatória) não apresentou diferença significativa entre os grupos do concentrado de fibrinogênio e do crioprecipitado (320 ml vs. 410 ml, respectivamente; $p= 0,672$), e que os pacientes dos dois grupos receberam quantidades similares de transfusão alogênica após o tratamento proposto (concentrado de hemácias, 83,3% vs. 97%, $p= 0,094$; plaquetas, 0% vs. 9,1%, $p= 0,240$; plasma fresco congelado, 10% vs. 24,2%, $p= 0,137$; e crioprecipitado, 43,3% vs. 42,4%, $p= 0,942$). Na avaliação laboratorial da coagulação, ambos os grupos apresentaram aumento da firmeza máxima do coágulo no FIBTEM e aumento do fibrinogênio plasmático após a intervenção. O estudo também demonstrou que não houve diferença significativa entre os grupos em relação às complicações clínicas investigadas. Portanto, concluem que o concentrado de fibrinogênio apresentou eficácia e segurança semelhante ao crioprecipitado no controle de sangramento.

Fominskiy et al.⁷⁰, em 2016, realizaram uma metanálise com 14 ensaios clínicos randomizados, compreendendo 1.035 pacientes, para investigar a eficácia e a segurança do concentrado de fibrinogênio em pacientes cirúrgicos. Dentre os estudos analisados, 9 envolviam pacientes em cirurgia cardíaca (593 pacientes), 2 desses com cirurgia cardíaca congênita (Cui et al.¹³ e Galas et al.³⁰). Os estudos compararam o concentrado de fibrinogênio com outras terapias hemostáticas (PFC, crioprecipitado e plaquetas), com placebo ou com nenhum tratamento. As doses de concentrado de fibrinogênio utilizadas apresentaram variações entre os ensaios e foram de 500 mg à 4 g, de 30 a 60 mg/kg ou eram determinadas de acordo com níveis

pré-estabelecidos de fibrinogênio plasmático ou do FIBTEM-MCF do ROTEM®. Os resultados da metanálise mostraram uma redução na mortalidade com o uso do concentrado de fibrinogênio (0,9% vs. 3,5%; RR 0,26; IC 95% 0,09 - 0,78; $p=0,02$; número necessário para tratamento= 39; p para heterogeneidade= 0,98; $I^2=0\%$; 10 ensaios, 862 pacientes), redução no sangramento (diferença entre as médias= -127 ml; IC 95% -207 a -47; $p=0,002$; p para heterogeneidade= 0,03; $I^2=54\%$; 9 ensaios) e redução na transfusão de hemácias (diferença das médias= -0,9; IC 95% -1,3 a -0,5; $p<0,001$; p para heterogeneidade= 0,09; $I^2=42\%$; 9 ensaios) comparado com os controles. Além desses importantes resultados, os estudos incluídos não apresentaram diferenças na incidência de eventos trombóticos e infarto.

Utilizando o concentrado de fibrinogênio de maneira semelhante ao nosso estudo, Tirotta et al.³², em uma coorte retrospectiva, avaliaram a redução do sangramento pós-operatório e a necessidade de hemotransfusão no perioperatório com o uso profilático do concentrado de fibrinogênio em pacientes pediátricos submetidos à cirurgia cardíaca. O concentrado de fibrinogênio foi administrado profilaticamente, em dose única de 70 mg/kg, antes do término da CEC, durante a fase de reaquecimento. Os primeiros 50 pacientes que receberam o medicamento nesse protocolo na instituição, durante o período de 23 de abril de 2013 a 26 de fevereiro de 2014, foram comparados a um grupo de pacientes atendidos de 1º de outubro de 2012 a 22 de abril de 2013 (período anterior ao uso do fármaco). Um protocolo de transfusão baseado no ROTEM® foi utilizado em ambos os grupos. O sangramento foi avaliado pelos drenos de tórax e mediastino. A análise dos dados mostrou que não houve diferença significativa na idade, peso e tipo de cirurgia entre os grupos. Entretanto, houve uma duração, estatisticamente significativa, mais longa de CEC nos pacientes do grupo do fibrinogênio ($U=938$; $p<0,05$; $r=-0,20$). A transfusão, tipo e quantidade de hemocomponentes, foi dividida em quatro grupos: administrada durante a CEC pelo perfusionista, administrada por anestesista após o término da CEC, administrada no pós-operatório na UTI e a quantidade total administrada durante as três fases. Os resultados mostraram que o grupo de pacientes do concentrado de fibrinogênio recebeu menor quantidade de PFC ($U=563$; $p<0,01$; $r=0,47$) e crioprecipitado ($U=411$; $p<0,05$; $r=0,68$) durante a CEC. Houve ainda, nesse grupo, menos transfusão de PFC ($U=871$; $p<0,05$; $r=0,26$) e crioprecipitado ($U=722$; $p<0,001$; $r=0,49$) pós-CEC. E também, no total, uma menor

quantidade PFC ($U= 730,5$; $p< 0,01$; $r= 0,36$) e crioprecipitado ($U= 325,5$; $p< 0,01$; $r= 0,36$) utilizados. Em contrapartida, os pacientes do concentrado de fibrinogênio receberam mais *Cell Saver* do que os pacientes do grupo convencional ($U= 882$; $p< 0,05$; $r= 0,24$). Além disso, não houve diferença no sangramento total ($U= 1039$; $p> 0,05$; $r= -0,13$) e na transfusão de outros componentes. Quanto as demais análises, não houve diferença no tempo de ventilação, no tempo de permanência em UTI pós-operatória e nem no tempo de internação hospitalar. Importante achado laboratorial foi a redução significativa do fibrinogênio plasmático medido na saída de CEC (reaquecimento) em comparação com o valor pré-operatório no grupo do concentrado de fibrinogênio. O nível de fibrinogênio, medido nesse momento, estava abaixo da faixa normal em 33 dos 34 pacientes que realizaram o teste. No entanto, não houve diferença na incidência de eventos trombóticos entre os grupos. Em conclusão, o estudo demonstra que o uso profilático do concentrado de fibrinogênio reduz a necessidade de transfusão de PFC e crioprecipitado no intra-operatório e no geral, apesar do tempo de CEC mais longo nesse grupo, mas não apresenta diferença na transfusão realizada no pós-operatório (UTI). Não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao sangramento e à necessidade de transfusão de concentrado de hemácias ou plaquetas entre os grupos.

Portanto, o concentrado de fibrinogênio tem demonstrado ser efetivo e bem tolerado. Representa uma opção importante para o tratamento das coagulopatias nas cirurgias cardíacas pediátricas devido ao risco diminuído de reações imunológicas e de infecções, à disponibilidade para o uso imediato com doses relativamente grandes administradas em minutos e em volumes menores, à entrega de quantidade padronizada de fibrinogênio e à não necessidade de compatibilidade sanguínea.^{15,30,32,70}

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo e estratégias de tratamento

O protocolo do estudo e o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foram submetidos à Comissão Científica do Instituto do Coração e à 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 03 de abril de 2013, sob o no. 235.852 (Anexos A e B). Foram obtidas as anuências no TCLE de todos os responsáveis dos participantes. O trabalho foi registrado no ClinicalTrials.gov sob o identificador NCT03884725.

Estudo prospectivo, randomizado e controlado que avalia o efeito do concentrado de fibrinogênio profilático na redução do sangramento pós-operatório de cirurgia cardíaca pediátrica com circulação extracorpórea.

Pacientes consecutivos submetidos à cirurgia cardíaca foram randomizados para um dos grupos do estudo. O pesquisador avaliava o paciente com o potencial de recrutamento na noite anterior à cirurgia, explicava detalhes do estudo e, se o responsável do paciente concordava e assinava o termo de consentimento, as equipes cirúrgica e anestésica recebiam uma sinalização de possível inclusão desse no estudo.

No intra-operatório, no aquecimento para saída de CEC – T0, eram coletados exames laboratoriais, entre estes: fibrinogênio e tromboelastometria (ROTEM®; Pentapharm Co., Munich, Alemanha); e o investigador, o farmacêutico e o laboratório eram acionados. A partir do resultado do ROTEM®, se valor de A10 (firmeza do coágulo no tempo de 10 minutos) do FIBTEM menor que 15 mm, neste momento, o investigador cadastrava o paciente e procedia a randomização. Envelopes opacos feitos a partir de uma tabela de números randômicos eram abertos para determinar sequencialmente o grupo no qual o paciente era alocado.

Houve “cegamento” dos pacientes, dos anestesiológicos, dos cirurgiões, dos médicos da UTI e dos investigadores que analisaram os desfechos. Os mesmos não eram informados a qual grupo o paciente estava alocado.

O estudo foi realizado no Instituto do Coração, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Após a inclusão, determinada pelo valor do FIBTEM-A10, os pacientes foram alocados para o grupo de tratamento ou para o grupo controle.

Grupo concentrado de fibrinogênio: pacientes randomizados para o grupo de fibrinogênio receberam a infusão venosa do fármaco de acordo com a fórmula:

$$\Delta \text{ MCF FIBTEM (mm)} \times \text{peso corporal (kg)} / 140$$

Grupo controle: pacientes randomizados para o grupo controle receberam a infusão da dose equivalente (volume) de soro fisiológico 0,9%.

O grupo concentrado de fibrinogênio recebia, de forma profilática, após infusão de protamina ao final da CEC, a dose calculada de concentrado de fibrinogênio diluída em água para injeção, na proporção 1000 mg/ 50 ml, administrada na velocidade sem exceder 5 ml/min. No grupo controle, administrava-se o volume equivalente de soro fisiológico. Os dois grupos foram submetidos às mesmas condições metodológicas.

A fórmula [$\Delta \text{ MCF FIBTEM (mm)} \times \text{peso corporal (kg)} / 140$], baseada no resultado do FIBTEM, foi utilizada em estudos anteriores. De acordo com a fórmula, um paciente de 70 kg requer uma dose de 0,5 g de concentrado de fibrinogênio para elevar seu valor de FIBTEM-MCF em 1 mm.^{31,71,72}

Foram coletadas amostras séricas para gasometria arterial e venosa, lactato, cálcio ionizado, hemoglobina, hematócrito, coagulograma, plaquetas, fibrinogênio e tromboelastometria na saída de CEC - T0, após reversão da heparina com protamina e infusão do tratamento (do Haemocomplettan® P ou SF 0,9% em dose equivalente, de acordo com o grupo o qual o paciente foi alocado na randomização) - T1 e na admissão da unidade de terapia intensiva - T2 (exceto ROTEM®).

O tratamento do sangramento após a saída da CEC e reversão da heparina com a protamina seguiu o protocolo institucional. Em todos os casos de sangramento associado ao INR maior que 1,5 procedeu-se administração de 10 ml/kg de plasma fresco. Se plaquetas abaixo de 100.000 /mm³, recebiam transfusão de 1 unidade a cada 10 kg. Concentrado de hemácias (10 ml/kg) foi transfundido se a hemoglobina estivesse abaixo de 8 g/dl ou a critério clínico. Se fibrinogênio menor que 200 mg/dl ou dureza do coágulo no tromboelastograma menor que 7 mm, recebiam transfusão de crioprecipitado 1 unidade a cada 10 kg.

FIGURA 3 - Fluxograma do desenho do estudo

Fonte: elaborado pela autora (2017)

4.1.1 Análise tromboelastométrica

Para inclusão do paciente no estudo e análise pormenorizada da sua coagulação foi utilizado o FIBTEM, teste tromboelastométrico do ROTEM®. No FIBTEM, a coagulação é ativada por uma pequena quantidade de tromboplastina tecidual (fator tecidual). Com a adição de citocalasina D, a função plaquetária é inibida. Portanto, o coágulo resultante é apenas dependente da formação e da polimerização de fibrina.⁵³ O teste FIBTEM foi validado como uma estimativa precisa da contribuição do fibrinogênio para a força do coágulo, independente das plaquetas.⁴² Os parâmetros obtidos através desse teste são:

a) A10: representa a firmeza do coágulo pela amplitude 10 minutos após o *Clotting Time*, que corresponde a iniciação do coágulo;^{45,53}

b) MCF: representa a força ou qualidade do coágulo pela amplitude máxima do gráfico. Maior estabilização do coágulo pela polimerização da fibrina, pelas plaquetas assim como pelo fator XIII.^{41,42,45,53}

Valores baixos de MCF no FIBTEM indicam um nível reduzido de fibrinogênio e/ou uma inibição da polimerização da fibrina. Embora exista uma boa correlação entre o FIBTEM-MCF e a concentração plasmática de fibrinogênio,^{24,43,51,57,58,62} discrepâncias entre eles são frequentemente encontradas, uma vez que o FIBTEM é mais sensível aos distúrbios de polimerização da fibrina do que os ensaios laboratoriais convencionais⁵³, mas nenhum teste é um substituto adequado para a determinação de *Clauss* dos níveis de fibrinogênio.⁴²

Os valores de amplitude no FIBTEM medidos após 10 minutos (A10) apresentam forte correlação com o MCF e podem ser utilizados para estimar o seu valor e prever sua diminuição.^{22,56,60,61} Possibilitando, dessa forma, o tratamento precoce dos distúrbios da hemostasia em casos de sangramento. Baseado nessa previsibilidade da firmeza máxima do coágulo com o ganho de tempo, utilizamos como parâmetro no nosso estudo o valor de A10.

Além do ROTEM®, foram realizados testes convencionais da coagulação (TP, TTPA e INR) e obtidos valores séricos do fibrinogênio através da metodologia de *Clauss*.

Os testes tromboelastométricos foram realizados utilizando o ROTEM®. Os copos pré-aquecidos a 37 °C foram preenchidos com 300 µl de sangue total e com 20 µl de agente hemostático. O processo de coagulação foi ativado com o fator tecidual (Innovin; Dade Behring GmbH). O reagente padrão do ROTEM® para o FIBTEM foi utilizado. Os parâmetros de firmeza foram registrados. Os testes foram realizados em ambos os grupos nos pontos de tempo: T0 e T1.

Os testes convencionais da coagulação foram realizados utilizando o STA-R Evolution (Roche AG, Grenzach-Wyhlen, Alemanha) e o Sysmex XE 2001 (Sysmex GmbH, Norderstedt, Alemanha).

4.1.2 Preparo das medicações

a) Preparo do concentrado de fibrinogênio (Haemocomplettan® P 1000mg/ 50ml pó e solvente para infusão) para o Grupo Concentrado de Fibrinogênio:

- o Haemocomplettan® P foi reconstituído com 50 ml de água destilada;
- a superfície da tampa do frasco foi limpa com uma solução antisséptica;
- o solvente foi transferido com o sistema apropriado para o frasco de perfusão;
- a solução reconstituída era imediatamente administrada no acesso venoso central do paciente.

b) Preparo do SF 0,9% para o Grupo Controle:

- foi realizada infusão de SF 0,9% equivalente ao volume de água destilada que seria utilizado em solução de concentrado de fibrinogênio, em acesso venoso central do paciente, em equipo apropriado.

4.2 Critérios de Inclusão

Para serem incluídos no estudo, os pacientes deveriam apresentar os critérios abaixo:

- a) Cirurgia cardíaca com CEC;
- b) Idade menor de 28 dias de vida ou RACHS-1 maior ou igual a 3 ou reoperação com idade menor de 10 anos;
- c) Firmeza do coágulo menor que 15 mm.

4.3 Critérios de exclusão

Os pacientes eram excluídos do estudo se estivesse presente um dos seguintes itens:

- a) Participação em outro estudo;
- b) Impossibilidade de receber transfusão de sangue;
- c) Transplante cardíaco;
- d) Cirurgia de Blalock-Taussig;

- e) Anemia (hemoglobina menor que 10 g/dl);
- f) Plaquetopenia (contagem de plaquetas menor que 100.000 /mm³);
- g) Coagulopatia (INR maior que 1,5);
- h) Diagnóstico atual de endocardite infecciosa;
- i) Disfunção hepática (bilirrubina total maior que 1,5 mg/dl);
- j) Trombose prévia ou trombofilia;
- k) Alergia ao produto ou à albumina;
- l) Negativa em assinar o TCLE.

4.4 Procedimento cirúrgico e admissão na UTI

As crianças receberam midazolam 0,3 a 0,5mg/kg via oral como medicação pré-anestésica, 30 minutos antes da cirurgia. A anestesia foi induzida, por via endovenosa, com 1 mg/kg de cetamina, 2 µg/kg de fentanil e 0,1 mg/kg de pancurônio. Na ausência de venóclise prévia, foi realizada a indução anestésica por via inalatória, utilizando-se sevoflurano associado à uma mistura de oxigênio e ar comprimido. A manutenção da anestesia foi realizada com doses intermitentes de fentanil (até 10 µg/kg), pancurônio (0,1 mg/kg) e sevoflurano na concentração de 0,5 a 2%. Durante a CEC, doses adicionais de midazolam e pancurônio foram utilizadas de acordo com a demanda.

Na indução anestésica, os pacientes receberam profilaxia antimicrobiana intravenosa com cefuroxima 50 mg/kg, mantendo-se a cada 4 horas durante a cirurgia e a cada 6 horas na unidade de terapia intensiva, nas primeiras 24 horas. Todos os pacientes receberam terapia antifibrinolítica com ácido aminocapróico 100 mg/kg na indução e a dose de 50 mg/kg/h foi mantida até o final da cirurgia.

Após a intubação orotraqueal, os pacientes foram mantidos em ventilação controlada com um volume corrente de 8 ml/kg, com fração inspirada de oxigênio (FiO₂) entre 50% e 100%, em valor suficiente para manter SpO₂ ≥ 95% nos pacientes acianóticos e SpO₂ ≥ 80% nos cianóticos, frequência respiratória entre 15 e 30 rpm (de acordo com a faixa etária) para manutenção de normocapnia e pressão expiratória positiva final (PEEP) de 5 cmH₂O, em sistema circulatório valvular com absorvedor de CO₂. Pacientes em intubação orotraqueal prévia foram mantidos em ventilação mecânica com essas mesmas características e receberam drogas anestésicas de

indução e manutenção no padrão supracitado.

Todas as cirurgias foram realizadas com esternotomia mediana. A anticoagulação foi realizada com dose inicial de heparina 500 UI/kg, em veia central, antes do início da circulação extracorpórea, com um tempo de coagulação ativada (TCA) alvo de 480 segundos. Heparina adicional poderia ser utilizada durante a CEC para alcançar esse valor. Os fármacos vasoativos utilizados durante o intra-operatório foram indicados de acordo com protocolo específico da instituição.

A circulação extracorpórea foi mantida nos neonatos e nas crianças até 10 kg com oxigenador de membrana (Quadrox I, Modelo VKMO 11000, Maquet); nas crianças acima de 10 kg, foi utilizado oxigenador de membrana microporoso de polipropileno (Braile, São José do Rio Preto, SP, Brasil). O preenchimento do circuito foi realizado de acordo com o peso e o hematócrito inicial dos pacientes, seguindo o protocolo institucional. Em pacientes de até 10kg, foi utilizado 500 ml de ringer lactato; em pacientes entre 10 e 20 kg e entre 20 e 30 kg, o preenchimento foi realizado com 800 ml e 1200 ml de ringer lactato, respectivamente. Concentrado de hemácias foi adicionado com bicarbonato de sódio a 8,4 % (para cada 10 ml de CH foi acrescentado 1 ml de bicarbonato a 8,4%) para manter o hematócrito acima de 30%, se necessário. A dose de heparina adicionada no perfusato, para alvo de TCA acima de 450 segundos durante a CEC, foi de 30 mg para pacientes com peso de até 20 kg, 50 mg para pacientes com peso entre 20 e 30 kg e 100 mg para pacientes acima de 30 kg.

A proteção miocárdica foi feita com solução cardioplégica sanguínea de *Saint Thomas* na dose de 30 ml/kg e repetida a cada 20 minutos. Durante a CEC, a temperatura foi mantida entre 22 a 32 °C. Nesse período, o manuseio dos gases sanguíneos foi realizado através da regulação *alfa-stat*; o fluxo não-pulsátil foi mantido entre 100 a 120 ml/kg/min/m² e a pressão arterial média de acordo com os percentis recomendados para a faixa etária.

Ao final da CEC, a heparina foi revertida com a administração de protamina em uma relação de 1:1. Protamina adicional poderia ser utilizada até os níveis iniciais do TCA serem alcançados. O tratamento do sangramento após a saída da CEC e reversão da heparina com a protamina seguiu o protocolo institucional.

Após o término do procedimento, os pacientes foram transferidos para UTI cirúrgica em ventilação mecânica e sob efeito da anestesia mantendo os parâmetros

do intra-operatório.

4.5 Coleta dos dados

Foi utilizado um instrumento para coleta de dados para auxiliar na obtenção e organização das informações requeridas pelo estudo (Anexo C).

No momento da avaliação da elegibilidade para o estudo, dados clínicos e demográficos e informação necessária para calcular o risco da cirurgia foram obtidos para cada paciente. O escore de risco ajustado para cardiopatias congênitas (RACHS-1) foi definido.

Dados pré-operatórios: hemoglobina, hematócrito, contagem de plaquetas, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativada, bilirrubina e creatinina foram coletados na internação para realização da cirurgia. Os dados pré-operatórios sobre características clínicas foram obtidos por meio da anamnese e avaliação do prontuário dos pacientes, os quais incluíam: presença de disfunção de ventrículo direito, presença de hipertensão pulmonar, tipo de cardiopatia (cianótica ou acianótica) e diagnóstico, cirurgia cardíaca prévia, uso de anticoagulantes e/ou antiagregantes plaquetários e intubação orotraqueal atual.

Dados intra-operatórios: foram coletadas amostras séricas para gasometria arterial e venosa, lactato, cálcio ionizado, hemoglobina, hematócrito, coagulograma, plaquetas, fibrinogênio e tromboelastometria (ROTEM®) na saída de CEC (T0) e após reversão da heparina com protamina e infusão do tratamento (T1). Ao final da cirurgia foram obtidos dados sobre o tipo de procedimento cirúrgico, duração da cirurgia, duração da anestesia, duração da CEC e duração do pinçamento aórtico, número de unidades de hemoderivados transfundidos, peso inicial e final das compressas, balanço hídrico e sanguíneo, volume de cristalóide e albumina infundidos, tipo e dosagem de drogas vasoativas utilizadas, tempo de coagulação ativada inicial e final, temperatura central mais baixa durante o procedimento e eventos clinicamente significativos, como presença de instabilidade hemodinâmica e sangramento.

Dados pós-operatórios: foram obtidos durante a internação na UTI. Na admissão, foram coletadas amostras séricas para gasometria arterial e venosa, lactato, cálcio ionizado, hemoglobina, hematócrito, coagulograma, plaquetas e

fibrinogênio. Dados clínicos eram coletados diariamente por dois médicos. Hemoglobina e hematócrito foram medidos diariamente a cada 12 horas até o segundo dia de pós-operatório (2º PO). Foram coletados diariamente exames de rotina do pós-operatório.

Os pacientes foram seguidos por todo período de internação hospitalar a fim de se obter dados sobre a ocorrência de reoperação, complicações e mortalidade.

Os pacientes foram avaliados e os eventos reportados no intra-operatório, no dia da admissão na UTI (POI), no primeiro dia de pós-operatório (1º PO), segundo pós-operatório (2º PO), terceiro pós-operatório (3º PO), quarto pós-operatório (4º PO), quinto pós-operatório (5º PO), sexto pós-operatório (6º PO) e sétimo pós-operatório (7º PO) dia de UTI, diariamente durante a estada na enfermaria e até 28 dias. Os pacientes com permanência mais longa na UTI (> 7º PO) também foram avaliados diariamente até o 28º dia.

4.6 Desfechos

4.6.1 Primário

O desfecho primário desse estudo foi o sangramento pós-operatório.

4.6.2 Secundários

Avaliar o efeito do concentrado de fibrinogênio nos seguintes desfechos pós-operatórios:

- a) Transfusão alogênica no intra e pós-operatório;
- b) Correlação entre firmeza do coágulo (FIBTEM) e fibrinogênio plasmático;
- c) Comparação da firmeza do coágulo antes e depois da intervenção;
- d) Comparação do fibrinogênio plasmático depois da intervenção e na admissão da UTI;
- e) Complicações clínicas: insuficiência renal, insuficiência respiratória, complicações infecciosas, alterações cardíacas e acidente vascular cerebral;
- f) Tempo de vasopressor/inotrópico;

- g) Tempo de ventilação mecânica;
- h) Tempo de internação na UTI;
- i) Tempo de internação hospitalar;
- j) Mortalidade.

4.7 Definição das complicações clínicas e dos desfechos

Sangramento pós-operatório: foram observados débito dos drenos (tórax e mediastino) nas primeiras 6 horas da admissão na UTI e até o segundo dia (2º PO) de UTI. Reoperação era indicada se o paciente apresentava sangramento refratário às medidas clínicas (aquecimento, correção de coagulopatia e/ou plaquetopenia), instabilidade hemodinâmica associada ou evidência de tamponamento cardíaco.

Transfusão: foi observada a necessidade de transfusão de hemocomponentes intra-operatória, nas primeiras 6 horas da admissão na UTI até o segundo dia de pós-operatório (2º PO) de UTI.

Complicações renais: a função renal foi avaliada diariamente utilizando-se os critérios de RIFLE modificados para pacientes pediátricos (pRIFLE) para definir o estágio clínico do paciente (risco renal, injúria, falência, perda e doença renal em estágio terminal). Risco renal era definido pelo aumento de 50 - 99% da creatinina sérica de base, pela diminuição em 25% do clearance de creatinina estimado ou pelo débito urinário $< 0,5$ ml/kg/h por 8 h; injúria era definida pelo aumento de 100 - 199% da creatinina sérica de base, pela diminuição em 50% do clearance de creatinina estimado ou pelo débito urinário $< 0,5$ ml/kg/h por 16 h; falência era definida pelo aumento de mais de 200% da creatinina sérica de base, pelo clearance de creatinina estimado com diminuição de 75% ou < 35 ml/min/1,73 m² ou pelo débito urinário $< 0,3$ ml/kg/h por 24 h ou anúria por 12 h; perda e doença renal em estágio terminal eram definidas pelos critérios de falência renal persistentes por mais de 4 semanas e por mais de 3 meses, respectivamente. O pRIFLE exigia que o aumento da creatinina sérica fosse conhecido ou presumido que tivesse se desenvolvido em ≤ 7 dias.^{74,75} A necessidade de terapia dialítica era baseada em indicação clínica e avaliação laboratorial diária.

Complicações respiratórias: ocorrência de insuficiência respiratória com necessidade de ventilação mecânica.

Complicações infecciosas: incluíam infecção (infecção de ferida operatória, pneumonia, infecção do trato urinário e infecção de corrente sanguínea), sepse, sepse grave e choque séptico. Em crianças, choque séptico é definido como sepse na presença de disfunção cardiovascular. A disfunção cardiovascular foi definida pela apresentação de diminuição de pressão sanguínea < percentil 5 para idade ou pressão sistólica < 2 desvios-padrão abaixo do normal para a idade ou necessidade de drogas vasoativas para manter pressão sanguínea normal (dopamina > 5 µg/kg/min ou dobutamina, epinefrina ou noradrenalina em qualquer dose) ou dois dos seguintes critérios: acidose metabólica não explicada (déficit de base > 5 mEq/l), aumento de lactato arterial > 2 vezes o limite superior da normalidade, oligúria (débito urinário < 0,5 ml/kg/h), tempo de enchimento capilar > 5 segundos e diferença entre temperatura central e periférica > 3 °C.⁷⁶

O diagnóstico clínico de choque séptico em crianças foi determinado pela suspeita de infecção (hipotermia ou hipertermia) associada aos sinais de baixa perfusão, entre estes: diminuição de pulsos periféricos, alteração da pressão de pulso, alteração do nível de consciência, alteração do tempo de enchimento capilar, extremidades frias, lividez reticular e diminuição de débito urinário (diurese < 1 ml/kg/h). A hipotensão arterial é um sinal de choque tardio e descompensado em crianças, e não é necessária para o diagnóstico clínico de choque séptico; entretanto, sua presença é confirmatória do estado de choque em uma criança com suspeita clínica de infecção.^{76,77}

Complicações cardíacas: incluíam baixo débito cardíaco e choque cardiogênicos definidos por avaliação clínica (taquicardia, hipotensão, má perfusão e oligúria ou anúria) e parâmetros laboratoriais de macro e micro-hemodinâmica (saturação venosa central de oxigênio < 65% ou gradiente de oxigênio arteriovenoso ≥ 30% ou acidose metabólica definida por um aumento do déficit de base > 4 ou um aumento de lactato de > 2 mmol/l em duas gasometrias consecutivas)⁷⁸; necessidade de assistência ventricular no pós-operatório e ocorrência de arritmias (taqui e bradiarritmias).

Complicações neurológicas: incluíam diagnóstico de acidente vascular cerebral (AVC). Nesse cenário, podemos encontrar, principalmente, causas tromboembólicas e lesões pós isquemia e reperfusão.⁷⁹

Tempo de vasopressor/inotrópico: número de horas nos quais o

paciente fez uso de drogas vasoativas entre a data da cirurgia e a alta da UTI.

Tempo de ventilação mecânica: número de horas nos quais o paciente permaneceu entubado entre a data da cirurgia e a alta da UTI.

Tempo de internação na UTI: número de dias entre a data da cirurgia e a alta da UTI.

Tempo de internação hospitalar: número de dias entre a data da cirurgia e a alta hospitalar.

Mortalidade: foi considerada como óbito de todas as causas ocorrendo até 28 dias após a cirurgia.

4.8 Análise estatística

Por se tratar de um estudo piloto, o número total de pacientes necessários para este estudo foi de 42 pacientes, sendo 21 pacientes em cada grupo (21 pacientes no grupo concentrado de fibrinogênio e 21 pacientes no grupo controle).

As variáveis classificatórias foram apresentadas em tabelas contendo frequências absolutas (n) e relativas (%). A associação destas variáveis com os grupos foi avaliada com o teste qui-quadrado ou teste da razão de verossimilhança ou teste exato de *Fisher*.

As variáveis quantitativas foram apresentadas descritivamente em tabelas contendo média e intervalo de confiança de 95% ou mediana e intervalo interquartilico. As variáveis quantitativas, mensuradas em uma única condição, foram avaliadas com o teste *t-Student* ou *Mann-Whitney*.

Os valores de $P < 0,05$ foram considerados significantes, e todos os testes foram bicaudais. Utilizou-se o programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), versão 18.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, EUA).

5 RESULTADOS

No período de 06.10.2015 a 15.09.2016 foram avaliados para elegibilidade no estudo 730 pacientes internados no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Foram randomizados 42 pacientes, 21 pacientes foram alocados para o grupo concentrado de fibrinogênio e 21 pacientes para o grupo controle. Não houve perdas de seguimento nos grupos, e foram analisados, ao final do estudo, os 42 pacientes.

Os pacientes incluídos preencheram os critérios de inclusão, não apresentaram nenhum critério de exclusão, tiveram seus termos de consentimento assinados pelos responsáveis e foram incluídos no estudo.

FIGURA 4 - Fluxograma do estudo

Fonte: elaborado pela autora (2017)

5.1 População do estudo

As características basais e intra-operatórias dos pacientes estão relacionadas na Tabela 1 e Tabela 2, respectivamente.

Os grupos foram homogêneos no que se refere a características demográficas; não houve diferença entre os grupos em relação ao sexo, idade e índice de massa corpórea (IMC). Houve distribuição semelhante de proporção de pacientes do sexo masculino (47,6% no grupo concentrado de fibrinogênio e 42,9% no grupo controle; $p=0,757$). A idade média no grupo concentrado de fibrinogênio foi de $8,90 \pm 13,49$ meses e de $23,42 \pm 34,19$ meses no grupo controle ($p=0,082$). A mediana do IMC dos pacientes foi de 13,99 (12,73 - 16) kg/m^2 no grupo concentrado de fibrinogênio e 14,26 (13,25 - 16,57) kg/m^2 no grupo controle ($p=0,521$).

Quanto à avaliação de risco pré-operatório, o RACHS-1 foi semelhante entre os grupos ($p=0,350$) e a categoria 3 foi igualmente predominante [12 (57,1%)] em ambos (Tabela 1).

Em relação às características pré-operatórias, não houve diferença entre os grupos em relação aos exames laboratoriais, à cirurgia cardíaca prévia, ao uso de antiagregante plaquetário, à disfunção de ventrículo direito (VD), à presença de hipertensão pulmonar e à intubação orotraqueal (Tabela 1). Entretanto, quanto à classificação das cardiopatias, as cardiopatias cianóticas foram mais prevalentes no grupo controle comparado ao grupo concentrado de fibrinogênio [18 (85,7%) vs. 11 (52,4%); $p=0,019$].

TABELA 1 - Características basais dos pacientes

Variável	Concentrado de fibrinogênio n= 21	Controle n= 21	P	
Idade (meses), média e DP	8,90 $\pm$ 13,49	23,42 $\pm$ 34,19	0,082	†
Sexo (Masculino)	10 (47,6%)	9 (42,9%)	0,757	*
Raça Branca	17 (80,9%)	15 (71,4%)	0,457	*
IMC (kg/m^2), mediana e IIQ	13,99 (12,73 - 16)	14,26 (13,25 - 16,57)	0,521	††
RACHS -1			0,350	***
2	2 (9,5%)	4 (19%)		
3	12 (57,1%)	12 (57,1%)		
4	5 (23,8%)	2 (9,5%)		
5	1 (4,8%)	0 (0%)		

Variável	Concentrado de fibrinogênio n= 21	Controle n= 21	P	
6	1 (4,8%)	3 (14,3%)		
Disfunção VD	3 (14,3%)	3 (14,3%)	1,000	**
Hipertensão Pulmonar	3 (14,3%)	2 (9,5%)	1,000	**
Tipo de cardiopatia			0,019	*
Cianóticas	11 (52,4%)	18 (85,7%)		
Acianóticas	10 (47,6%)	3 (14,3%)		
Cirurgia cardíaca prévia	5 (23,8%)	11 (52,4%)	0,057	*
Uso de antiagregante prévio	2 (9,5%)	3 (14,3%)	1,000	*
Intubação orotraqueal	5 (23,8%)	1 (4,8%)	0,184	**
Exames pré-operatórios				
Creatinina (mg/dl), mediana e intervalo IIQ	0,46 (0,31 - 0,55)	0,33 (0,29 - 0,54)	0,597	††
Hemoglobina (g/dl), média e DP	13,52 ± 2,15	13,02 ± 2,05	0,105	†
Hematócrito (%), média e DP	40,38 ± 6,18	38,76 ± 6,27	0,441	†
Plaquetas mil/mm ³ , média e DP	344,4 ± 142,7	356,1 ± 158,2	0,404	†
TP(s), mediana e intervalo IIQ	12,2 (11,6 - 13,3)	11,6 (11,3 - 12,3)	0,160	††
INR, mediana e intervalo IIQ	1,1 (1,1 - 1,2)	1,1 (1 - 1,5)	0,413	††
PRISM III admissão UTI	11 (11 - 15)	11 (8,5 - 13)	0,122	††

*Teste qui-quadrado; **Teste exato de Fisher; ***Teste da razão de verossimilhança; †Teste *t-Student*; ††Teste de Mann-Whitney.

DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corpórea; IIQ: intervalo interquartilico; RACHS-1: *risk adjustment in congenital heart surgery*; VD: ventrículo direito; TP: tempo de protrombina; INR: *international normalized ratio*; PRISM III: *pediatric risk of mortality III*.

As características intra-operatórias relacionadas ao procedimento cirúrgico e ao procedimento anestésico foram similares nos dois grupos (Tabela 2). O tempo de circulação extracorpórea foi de 160,9 ± 66,78 minutos no grupo concentrado de fibrinogênio e de 158,38 ± 72,44 minutos no grupo controle (p= 0,470). O tempo de pinçamento aórtico (anóxia) foi de 101,29 ± 50,68 minutos e 86,71 ± 46,05 minutos no grupo concentrado de fibrinogênio e no grupo controle, respectivamente (p= 0,907). Não houve diferença entre a duração da anestesia [grupo concentrado de fibrinogênio: 510 (422,5 - 575) minutos vs. grupo controle: 495 (460 - 580) minutos; p= 0,970] e da cirurgia [355 (292,5 - 472,5) minutos no grupo concentrado de fibrinogênio e 355 (297,5 - 437,5) minutos no grupo controle; p= 0,038]. Não houve diferença na temperatura mais baixa alcançada entre os grupos, a mediana foi de 28 (24,9 - 30,85) °C no grupo concentrado de fibrinogênio e de 29,95 (27,78 - 30,58) °C no grupo controle (p= 0,175). Os balanços hídrico e sanguíneo foram semelhantes entre os grupos, assim como o peso final das compressas. Ademais, os grupos foram homogêneos em relação à exposição às drogas vasoativas e outros fármacos no intra-

operatório (Tabela 2).

Apenas houve diferença em relação à realização de cirurgia de correção de defeito do septo atrioventricular total, esse procedimento foi mais frequente no grupo concentrado de fibrinogênio com 9 (42,9%) vs. 2 (9,5%) procedimentos realizados no grupo controle ($p=0,014$) (Tabela3).

Ademais, os grupos foram homogêneos em relação à exposição às drogas vasoativas e outros fármacos no intra-operatório (Tabela 2).

TABELA 2 - Características intra-operatórias

Variável	Concentrado de Fibrinogênio n= 21	Controle n= 21	P	
Tempo de anestesia (min), mediana e intervalo IIQ	510 (422,5 - 575)	495 (460 - 580)	0,970	††
Tempo de cirurgia (min), mediana e intervalo IIQ	355 (292,5 - 472,5)	355 (297,5 - 437,5)	0,038	††
Tempo de CEC (min), média e DP	160,9 ± 66,78	158,38 ± 72,44	0,470	†
Tempo de anóxia (min), média e DP	101,29 ± 50,68	86,71 ± 46,05	0,907	†
Balanco sanguíneo (ml), média e DP	178,35 ± 310,92	51,71 ± 395,87	0,335	†
Balanco hídrico (ml), média e DP	17,84 ± 103,3	138,86 ± 173,87	0,263	†
Diurese (ml), mediana e intervalo IIQ	325 (200 - 500)	600 (262,5 - 1000)	0,406	††
Reposição volêmica				
Cristalóides (ml)	340 (150 - 410)	375 (162,5 - 493,7)	0,665	††
Inotrópicos e vasopressores				
Dobutamina	20 (95,1%)	17 (81%)	0,343	**
Milrinone	15 (71,4%)	13 (61,9%)	0,513	*
Noradrenalina	2 (9,5%)	2 (9,5%)	1,000	**
Óxido nítrico	4 (19%)	5 (23,8%)	1,000	**
Circulação extracorpórea				
TCA inicial, mediana e intervalo IIQ	132 (120,5 - 164)	131 (121,5 - 158)	0,529	††
TCA final, mediana e intervalo IIQ	162 (122 - 196,5)	160 (125 - 180)	0,416	††
Temperatura mais baixa (°C), mediana e intervalo IIQ	28 (24,9 - 30,8)	29,9 (27,8 - 30,6)	0,175	††
Peso compressas (mg), mediana e intervalo IIQ	45,5 (32 - 114)	75 (42,75 - 100)	0,538	††

*Teste qui-quadrado; **Teste exato de Fisher; †Teste *t-Student*; ††Teste de Mann-Whitney.

DP: desvio padrão; IIQ: intervalo interquartilico; CEC: circulação extracorpórea; TCA: tempo de coagulação ativada.

TABELA 3 - Tipo de cirurgia

Variável	Concentrado de fibrinogênio n= 21	Controle n= 21	P
Tipo de cirurgia			
Correção de comunicação interatrial	3 (14,3%)	0 (0%)	0,232 **
Correção de comunicação interventricular	2 (9,5%)	1 (4,8%)	0,184 **
Operação de Jatene	4 (19%)	1 (4,8%)	0,343 **
Correção de Defeito de Septo Atrioventricular	9 (42,9%)	2 (9,5%)	0,014 *
Correção de Tetralogia de <i>Fallot</i>	1 (4,8%)	4 (19%)	0,343 **
Operação de <i>Glenn</i>	2 (9,5%)	4 (19%)	0,663 **
Operação de <i>Fontan</i>	0 (0%)	2 (9,5%)	0,488 **
Correção de <i>Truncus Arteriosus</i>	3 (14,3%)	0 (0%)	0,232 **
Plastia de válvula aórtica	1 (4,8%)	0 (0%)	1,000 **
Correção de Coarctação de Aorta	1 (4,8%)	1 (4,8%)	1,000 **
Operação de <i>Norwood</i>	1 (4,8%)	3 (14,3%)	0,606 **
Outras	9 (42,9%)	8 (38,1%)	0,753 *

*Teste qui-quadrado; ** Teste exato de *Fisher*.

5.2 Sangramento pós-operatório

Os pacientes randomizados para concentrado de fibrinogênio apresentaram volume de drenagem sanguínea total menor quando comparados ao grupo controle [120 (95 - 180) vs. 210 (125 - 375) ml; $p=0,019$] e volume de drenagem menor no 1º PO [50 (20 - 80) vs. 80 (47,5 - 120) ml; $p=0,014$] (Tabela 4 e Gráfico 1).

TABELA 4 - Sangramento pós-operatório, débito dos drenos

Variável	Concentrado de fibrinogênio n= 21	Controle n= 21	P
Pós-operatório imediato			
Débito dos drenos (ml), mediana e intervalo IIQ	60 (50 - 70)	80 (45 - 180)	0,210 ††
1º PO			
Débito dos drenos (ml), mediana e intervalo IIQ	50 (20 - 80)	80 (47,5 - 120)	0,014 ††
2º PO			
Débito dos drenos (ml), mediana e intervalo IIQ	10 (0 - 20)	20 (0 - 60)	0,506 ††
Drenagem total 48 horas			
Débito dos drenos (ml), mediana e intervalo IIQ	120 (95 - 180)	210 (125 - 375)	0,019 ††

††Teste de *Mann-Whitney*.

IIQ: intervalo interquartil; PO: pós-operatório.

GRÁFICO 1 - Sangramento pós-operatório **5.3 Transfusão intra-operatória**

Dos 42 pacientes randomizados, 37 (88,1%) foram submetidos à transfusão intra-operatória (Tabela 5). Não houve diferença entre os grupos em relação à transfusão intra-operatória (95,2% vs. 85; p= 0,343), assim como em relação à transfusão de cada hemocomponente: concentrado de hemácias, plaquetas, plasma e crioprecipitado, respectivamente [(95,2% vs. 85%; p= 0,343), (28,6% vs. 23,8%; p= 1,000), (14,3% vs. 9,5%; p= 1,000), (28,6% vs. 23,8%; p= 0,726)].

5.4 Transfusão pós-operatória

Dos 42 pacientes randomizados, 10 (23,8%) foram submetidos à transfusão pós-operatória. Não houve diferença entre os grupos em relação à transfusão pós-operatória (23,8% vs. 23,8%, p= 0,109), assim como em relação à transfusão de cada hemocomponente: concentrado de hemácias, plaquetas, plasma e crioprecipitado, respectivamente [(14,3% vs. 9,5%; p= 1,000), (9,5% vs. 9,5%; p= 1,000), (0% vs. 4,8%; p= 0,488), (0% vs. 4,8%; p= 0,488)] (Tabela 5).

TABELA 5 - Transfusão intra e pós-operatória

Variável	Concentrado de Fibrinogênio n= 21	Controle n= 21	P	
Transfusão intra-operatória	20 (95,2%)	17 (85%)	0,343	**
Concentrado de hemácias	20 (95,2%)	17 (85%)	0,343	**
Plaquetas	6 (28,6%)	5 (23,8%)	1,000	**
Plasma fresco	3 (14,3%)	2 (9,5%)	1,000	**
Crioprecipitado	6 (28,6%)	5 (23,8%)	0,726	**
Transfusão pós-operatória	5 (23,8%)	5 (23,8%)	1,000	**
Concentrado de hemácias	3 (14,3%)	2 (9,5%)	1,000	**
Plaquetas	2 (9,5%)	2 (9,5%)	1,000	**
Plasma fresco	0 (0%)	1 (4,8%)	0,488	**
Crioprecipitado	0 (0%)	1 (4,8%)	0,488	**

*Teste qui-quadrado; **Teste exato de Fisher.

5.5 Perfil de fibrinogênio

Os níveis de fibrinogênio analisados pelo A10 do FIBTEM no tempo 0 foram similares entre os grupos concentrado de fibrinogênio e controle (T0: $6,43 \pm 1,60$ mm vs. $6,86 \pm 1,85$ mm; $p= 0,427$). Não houve diferença estatística em relação aos níveis de fibrinogênio, tanto nos resultados obtidos pela análise do FIBTEM quanto pela análise plasmática, após a infusão da solução do estudo, entre os grupos concentrado de fibrinogênio e controle [T1: $11,05 \pm 3,43$ mm vs. $7,52 \pm 3,03$ mm ($p= 0,427$); 224 (181 - 287) mg/dl vs. 156 (118,5 - 165) mg/dl; $p= 0,158$].

Na admissão da UTI, não se observou diferença estatística entre os grupos quanto aos níveis plasmáticos de fibrinogênio [T2: 208 (165 - 274,25) vs. 179 (144 - 212) mg/dl, $p= 0,155$] (Tabela 6).

Houve correlação entre os níveis de fibrinogênio do FIBTEM-A10 e o fibrinogênio plasmático no T1 ($r= 0,737$; $p< 0,0001$; coeficiente de correlação de Spearman).

TABELA 6 - Níveis de fibrinogênio

Variável	Concentrado de Fibrinogênio n= 21	Controle n= 21	P
FIBTEM A10 (mm), média e DP			
T0 - saída de CEC	6,43 ± 1,60	6,86 ± 1,85	0,427 †
T1 - após a solução do estudo	11,05 ± 3,43	7,52 ± 3,03	0,427 †
Fibrinogênio (mg/dl), mediana e intervalo IIQ			
T1 - após a solução do estudo	224 (181 - 287)	156 (118,5 - 165)	0,158 ††
T2 - admissão UTI	208 (165 - 274,2)	179 (144 - 212)	0,155 ††

†Teste *t-Student*; ††Teste de *Mann-Whitney*.DP: desvio padrão; IIQ: intervalo interquartil; FIBTEM: *fibrinogen thromboelastometry*; CEC: circulação extracorpórea; UTI: unidade de terapia intensiva.

5.6 Perfil laboratorial

Não houve diferença entre os grupos em relação aos níveis de hemoglobina, hematócrito, plaquetas, lactato, creatinina, cálcio ionizado, TTPA, TP e INR no pós-operatório imediato, primeiro e segundo dia de pós-operatório (Tabela 7).

TABELA 7 - Avaliação laboratorial até 48 horas do estudo

Variável	Concentrado de Fibrinogênio n= 21	Controle n= 21	P
Hemoglobina (g/dl)			
POI	12 (10,4 - 13,5)	13 (11,4 - 13,8)	0,435 ††
1ºPO	11,6 (9,4 - 13,4)	11,6 (10 - 13,2)	0,606 ††
2ºPO	11,3 (8,7 - 13,3)	10,8 (9,35 - 12,6)	0,882 ††
Hematócrito (%)			
POI	37 (32,5 - 41)	40 (34,5 - 42,5)	0,364 ††
1ºPO	35 (29 - 43)	35 (29 - 40)	0,892 ††
2ºPO	36 (28 - 42)	33 (28,5 - 39)	0,498 ††
Lactato (mg/dl)			
POI	30 (22,5 - 52,5)	33 (20 - 39,5)	0,725 ††
1ºPO	18 (12,5 - 22,5)	16,5 (9,5 - 21,5)	0,250 ††
2ºPO	13 (10 - 17)	11 (9 - 16,5)	0,250 ††
Contagem de plaquetas (mil/mm³)			
POI	106 (61 - 140)	133 (113 - 168)	0,057 ††
1ºPO	99 (59,5 - 133)	125 (81 - 164)	0,107 ††
2ºPO	90 (66 - 129)	135 (87 - 156)	0,113 ††

Variável	Concentrado de Fibrinogênio n= 21	Controle n= 21	P	
Cálcio ionizado (mmol/l)				
POI	1,21 (1,17 - 1,36)	1,22 (1,14 - 1,35)	0,615	††
1ºPO	1,17 (1,13 - 1,23)	1,2 (1,09 - 1,27)	0,743	††
2ºPO	1,15 (1,1 - 1,18)	1,17 (1,13 - 1,24)	0,170	††
INR				
POI	1,4 (1,3 - 1,7)	1,4 (1,2 - 1,5)	0,266	††
1ºPO	1,4 (1,3 - 1,6)	1,45 (1,3 - 1,6)	0,829	††
TPPA				
POI	31,8 (26,1 - 42,8)	30,4 (26,2 - 36,5)	0,534	††
1ºPO	31,1 (21,1 - 37,6)	31,8 (23,8 - 33,5)	0,843	††
TP				
POI	15,5 (14,5 - 18,6)	15,8 (13,6 - 17,2)	0,342	††
1ºPO	14,9 (13,9 - 17,3)	15,1 (12,4 - 17,6)	0,866	††

††Teste de Mann-Whitney.

POI: pós-operatório imediato; PO: pós-operatório; INR: *international normalized ratio*; TPPA: tempo de tromboplastina parcial ativada; TP: tempo de protrombina.

5.7 Desfechos clínicos

Os grupos concentrado de fibrinogênio e controle não apresentaram diferença em relação à ocorrência de complicações clínicas em 28 dias, incluindo necessidade de diálise (10,5% vs. 4,8%; $p= 0,596$), infecção ($p= 0,334$), reoperação (14,3% vs. 19,0%; $p= 1,000$), choque cardiogênico (14,3% vs. 4,8%; $p= 0,606$), taquiarritmia (23,8% vs. 4,8%; $p= 0,184$), bradiarritmia (23,8% vs. 9,5%; $p= 0,410$), necessidade de suporte ventricular (4,8% vs. 0%; $p= 1,000$), tempo de vasopressor [10590 (2737 - 14107) min vs. 9030 (2707 - 19327) min; $p= 0,734$], tempo de inotrópico [17160 (4500 - 48270) min vs. 10500 (6127 - 21820) min; $p= 0,428$], e mortalidade (14,3% vs. 14,3%; $p= 1,000$) (Tabela 8). Houve diferença significativa quanto ao tempo de ventilação mecânica, o grupo concentrado de fibrinogênio apresentou tempo superior comparado ao grupo controle [11795 (3357 - 34972,5) min vs. 4850 (1130 - 9540) min; $p= 0,015$]. Além disso, houve uma incidência estatisticamente maior de baixo débito cardíaco no grupo concentrado de fibrinogênio comparado ao grupo controle (23,8% vs. 0%; $p= 0,048$). Não houve casos de acidente vascular cerebral.

Analisando o tempo de internação dos pacientes, não houve diferença entre os grupos concentrado de fibrinogênio e controle, no tempo de internação na UTI [21 (10,5 - 43,5) dias vs. 13 (5,5 - 20,5) dias; $p= 0,159$] e no tempo de internação

hospitalar total [58 (24,5 - 72,5) dias vs. 31 (21 - 75) dias; $p=0,345$] (Tabela 8).

TABELA 8 - Desfechos clínicos

Variável	Concentrado de Fibrinogênio n= 21	Controle n= 21	P	
Reoperação	3 (14,3%)	4 (19%)	1,000	**
Taquiarritmia	5 (23,8%)	1 (4,8%)	0,184	**
Bradiarritmia	5 (23,8%)	2 (9,5%)	0,410	**
Baixo débito cardíaco	5 (23,8%)	0 (0%)	0,048	**
Choque cardiogênico	3 (14,3%)	1 (4,8%)	0,606	**
Necessidade de suporte ventricular	1 (4,8%)	0 (0%)	1,000	**
Infecção	9 (42,9%)	6 (28,6%)	0,334	**
Pulmonar	5 (55,6%)	1 (16,7%)	0,169	***
Urinária	1 (11,1%)	3 (50%)		
Corrente sanguínea	3 (33,3%)	2 (33,3%)		
Necessidade de diálise	2 (10,5%)	1 (4,8%)	0,596	**
Tempo de ventilação mecânica (min)	11795 (3357 - 34972,5)	4850 (1130 - 9540)	0,015	††
Tempo de inotrópico (min)	17160 (4500 - 48270)	10500 (6127 - 21820)	0,428	††
Tempo de vasopressor (min)	10590 (2737 - 14107)	9030 (2707 - 19327)	0,734	††
Tempo de internação na UTI (dias)	21 (10,5 - 43,5)	13 (5,5 - 20,5)	0,159	††
Tempo de internação hospitalar (dias)	58 (24,5 - 72,5)	31 (21 - 75)	0,345	††
Mortalidade	3 (14,3%)	3 (14,3%)	1,000	††

*Teste qui-quadrado; **Teste exato de Fisher; ***Teste da razão de verossimilhança †Teste *t-Student*; ††Teste de *Mann-Whitney*.
UTI: unidade de terapia intensiva.

6 DISCUSSÃO

Este estudo é o primeiro ensaio clínico, randomizado, prospectivo e controlado que utiliza o concentrado de fibrinogênio de maneira profilática em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca congênita com circulação extracorpórea. Os resultados mostram que o uso profilático do concentrado de fibrinogênio reduz o sangramento pós-operatório. As transfusões intra e pós-operatórias não apresentaram diferença estatística. Foram avaliadas complicações clínicas pós-operatórias em 28 dias e, com exceção da ocorrência de baixo débito cardíaco mais prevalente nos pacientes que receberam o concentrado de fibrinogênio, não houve diferenças entre os grupos. Tempo de internação em UTI, tempo de internação hospitalar, tempo de vasopressor e mortalidade foram também analisados e não foram diferentes entre os grupos. O tempo de ventilação mecânica foi maior no grupo concentrado de fibrinogênio. Quanto ao estudo do perfil do fibrinogênio, os níveis de fibrinogênio plasmático e do FIBTEM não diferiram estatisticamente entre o grupo concentrado de fibrinogênio e o grupo controle, mesmo após a intervenção. Houve uma forte correlação entre o fibrinogênio plasmático e o FIBTEM-A10.

Os pacientes incluídos neste estudo apresentavam um alto risco de sangramento predito devido às seguintes características clínicas pré-operatórias: idade menor de 28 dias de vida, RACHS-1 maior ou igual a 3 e reoperação.

Nas cirurgias cardíacas congênitas, idade mais jovem e baixo peso são fatores de risco importantes para o sangramento.⁴⁰ A baixa concentração de fibrinogênio pré-existente nas crianças com cardiopatias congênitas associada à imaturidade do sistema de coagulação (idade-dependente) mais pronunciada nas idades mais jovens determina quantidades ainda menores de fibrinogênio circulante nesses pacientes.^{2,3,11-13} Além disso, crianças com peso menor apresentam grau de hemodiluição maior na CEC devido à baixa volemia e à grande área proporcional do circuito.⁸⁰ Miller et al.⁸¹, em 1997, estudaram crianças submetidas à cirurgia cardíaca com CEC e concluíram que se espera que crianças com peso abaixo de 8 kg tenham *“coagulopatias mais graves, exijam mais transfusões de produtos de coagulação e sangrem mais após a circulação extracorpórea”*. No presente estudo, a média geral de peso dos pacientes foi de 7,0 kg com desvio padrão de 4,4. Esse dado destaca o fato dos pacientes incluídos serem mais susceptíveis a distúrbios hemorrágicos severos.

No grupo concentrado de fibrinogênio, os pacientes apresentaram redução do sangramento pós-operatório total e redução do sangramento no 1º PO em comparação ao grupo controle. Apresentaram também uma tendência, sem diferença estatística, a menor sangramento no POI e no 2º PO; tendência observada também em relação ao peso das compressas avaliado no intra-operatório. Estudos prévios avaliando sangramento, que utilizaram o concentrado de fibrinogênio em cirurgias cardíacas congênitas com CEC, não mostraram diferenças no sangramento pós-operatório.^{13,30,32} Apenas um estudo (coorte retrospectiva) utilizou o fármaco de maneira profilática, na dose de 70 mg/kg.³² A reposição do fibrinogênio profilática, com alvo de correção do valor do FIBTEM, realizada no presente estudo, foi efetiva para amenizar os processos lesivos e os desequilíbrios causados à coagulação pelo procedimento cirúrgico. A meia-vida de 3 a 4 dias do concentrado de fibrinogênio no plasma²⁰ corrobora a hipótese de que a diferença estatística encontrada no sangramento no 1º PO, dos pacientes que receberam a medicação, é devido ao seu efeito.

No presente estudo, 88% dos pacientes receberam transfusão intra-operatória e 23,8% receberam transfusão pós-operatória. A incidência de transfusão intra-operatória, em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com CEC, varia entre 70% e 83% em estudos anteriores.^{3,10,36,37,39} Em relação aos dados pós-operatórios, dois estudos retrospectivos relataram que 52% e 62% dos seus pacientes foram expostos à transfusão na UTI pós-cirúrgica^{38,69}, taxas superiores à apresentada neste estudo.

Não houve diferença entre os grupos em relação à transfusão intra-operatória, pós-operatória e entre os hemocomponentes transfundidos. Esses resultados estão em desacordo com alguns dados apresentados em estudos prévios com concentrado de fibrinogênio em cirurgia de cardiopatia congênita. Cui et al.¹³, em ensaio clínico randomizado, utilizaram o concentrado de fibrinogênio como substituto parcial do PFC pós-CEC e demonstraram redução na transfusão de PFC total e pós-operatória. Tirotta et al.³², em coorte retrospectiva, avaliaram o uso profilático de concentrado de fibrinogênio, administrado na fase de reaquecimento da CEC, e mostraram uma diminuição na transfusão total e pós-CEC de PFC e crioprecipitado. Em contrapartida, Galas et al.³⁰, em ensaio clínico randomizado comparando concentrado de fibrinogênio e crioprecipitado, também não encontraram diferença

estatística na transfusão alogênica entre os grupos estudados.

As transfusões realizadas no presente estudo seguiram o protocolo institucional e não utilizaram o resultado do FIBTEM para definir decisões. Portanto, pacientes mais graves, muitas vezes, foram submetidos à transfusão alogênica por julgamento clínico, em quadros de instabilidade hemodinâmica, devido ao longo tempo de espera para obtenção dos resultados de exames laboratoriais convencionais. Esse fato pode ter determinado a semelhança entre os grupos em relação à transfusão. A utilização de algoritmos transfusionais, com análise qualitativa da coagulação através dos testes viscoelásticos, como vem sendo sugerida nos trabalhos mais recentes na população pediátrica com cardiopatia congênita^{21,24,26,49} e pela Sociedade Europeia de Anestesiologia¹⁹, deve melhorar os resultados futuros em relação à transfusão, reduzindo a sua demanda, por permitir condutas mais rápidas e específicas em cenários graves.

A associação entre transfusão alogênica e morbi-mortalidade pós-operatória é conhecida. O impacto negativo da exposição aos hemocomponentes é continuamente estudado, mas ainda necessita de maiores e melhores investigações na população pediátrica submetida à cirurgia de cardiopatia congênita.³⁵ Entre as complicações clínicas avaliadas no presente estudo, houve diferença significativa quanto ao tempo de ventilação mecânica, o grupo concentrado de fibrinogênio apresentou tempo mais prolongado quando comparado ao grupo controle. Salvin et al.³⁸, em estudo retrospectivo, demonstraram que a duração média da ventilação mecânica foi mais longa no grupo de pacientes analisados que receberam alto volume de transfusão (>15 ml/kg) nas primeiras 48 h de UTI pós-operatória. Iyengar et al.³⁶ demonstraram que complicações pulmonares, como tempo prolongado de ventilação mecânica, foram significativamente associadas com transfusão intra-operatória de CH, PFC e crioprecipitado. Nesse estudo a ventilação mecânica prologada foi a complicação pós-operatória mais comum. Ambos envolveram crianças submetidas à cirurgia cardíaca congênita com CEC.

Além do tempo prologando de ventilação mecânica, no presente estudo também houve diferença entre os grupos em relação à ocorrência de síndrome de baixo débito cardíaco. Essa complicação foi mais comum no grupo concentrado de fibrinogênio. Székely et al.³ demonstraram, em uma análise retrospectiva envolvendo pacientes submetidos à cirurgia cardíaca congênita com CEC, que a quantidade de

volume transfundido e a transfusão de CH foram associadas independentemente com a ocorrência, entre outras complicações pós-operatórias, de síndrome de baixo débito. Em relação às demais complicações avaliadas neste estudo não houve diferença com relevância estatística entre os grupos. Foram estas: reoperação, choque cardiogênico, bradiarritmia, taquiarritmia, necessidade de suporte ventricular, insuficiência renal, insuficiência respiratória, complicações infecciosas, tempo de internação na UTI, tempo de vasopressor, tempo de inotrópico, tempo de internação hospitalar e mortalidade.

Não houve diferença estatística significativa entre os perfis do fibrinogênio analisados pelo A10 do FIBTEM e pelo método de *Clauss* apesar de uma tendência a maiores resultados, após a intervenção, no grupo que recebeu o concentrado de fibrinogênio. Entretanto, observou-se uma forte correlação entre os valores de fibrinogênio plasmático e o A-10 do FIBTEM ($r = 0,737$; $p < 0,0001$). Esse resultado confirma os dados de publicações prévias que demonstram uma relação positiva entre o parâmetro MCF e o fibrinogênio obtido pelo método de *Clauss*.^{24,43,51,57,58,62} Scott et al.⁵⁸ e Faraoni et al.⁶², em seus estudos em cirurgia cardíaca congênita, mostraram associação, semelhante à encontrada neste estudo, entre o FIBTEM-MCF (*Maximum Clot Firmness*) e o fibrinogênio plasmático ($r = 0,71$; $p < 0,01$ e $r = 0,70$; $p < 0,0001$, respectivamente) medidos também após CEC.

Os pacientes que receberam o concentrado de fibrinogênio tiveram aumento do FIBTEM A-10, mas alcançaram valores abaixo do alvo desejado de 15 mm. Doses maiores podem ser necessárias para essa finalidade.

Vida et al.⁶⁹, em recente estudo retrospectivo, analisaram os resultados da tromboelastometria pré-operatória de pacientes com cardiopatia congênita, que utilizaram 40 mg/kg de concentrado de fibrinogênio profilático pós-CEC. O estudo concluiu que o FIBTEM-MCF pré-operatório inferior a 9 mm pode ser um parâmetro importante para guiar a administração profilática de concentrado de fibrinogênio na prevenção de sangramento e suas complicações. Esse é o único estudo que sugere o uso profilático de fibrinogênio de acordo com um valor de corte do FIBTEM (MCF < 9 mm), mas não discute o alvo alcançado nesses pacientes.

Os estudos na literatura com o concentrado de fibrinogênio em crianças submetidas à cirurgia cardíaca congênita não relatam a ocorrência de eventos adversos relacionados à sua administração.^{13,30,32,69} Apesar da pouca evidência, essa

sustentação da segurança infecciosa, imunológica e trombogênica torna sua utilização ainda mais confiável nessa população. No presente estudo também não houve casos de reações adversas.

Assim, de maneira segura, a utilização profilática do concentrado de fibrinogênio na cirurgia cardíaca pediátrica reduziu o sangramento sem aumentar a necessidade de transfusão alogênica. Portanto, pode ter seu uso considerado em pacientes com risco de sangramento aumentado.

Limitações do nosso estudo incluem o fato de ser um estudo unicêntrico, piloto, com amostra pequena de pacientes, realizado em um centro de referência para cirurgia cardíaca, o que poderia comprometer a generalização dos resultados. Uma possível limitação que deve ser citada é quanto ao manejo transfusional; apesar de existir um protocolo institucional, pode haver variabilidade nas indicações de transfusões.

As evidências sobre o uso profilático do concentrado de fibrinogênio na população pediátrica com cardiopatia congênita são limitadas. Mais ensaios clínicos randomizados são necessários para definir sua dose, com o objetivo de alcançar a concentração alvo desejada e melhorar o efeito sobre a transfusão alogênica.

O presente estudo confirmou o efeito benéfico do concentrado de fibrinogênio apontado em publicações anteriores. A utilização do fármaco em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca congênita com CEC demonstrou eficácia e segurança.

Este estudo prospectivo demonstra pela primeira vez, em cirurgia cardíaca pediátrica, que o uso profilático do concentrado de fibrinogênio pós-CEC resulta em redução do sangramento sem ocorrência de eventos adversos.

7 CONCLUSÃO

Em crianças submetidas à cirurgia cardíaca, o uso profilático de concentrado de fibrinogênio reduziu o sangramento pós-operatório.

Não houve diferença significativa em relação à transfusão intra e pós-operatória entre os grupos.

Não houve diferença estatística significativa entre os perfis do fibrinogênio analisados pelo A10 do FIBTEM e pelo método de *Clauss* entre os grupos, mas se observou uma forte correlação entre os seus valores.

Em relação às complicações clínicas, houve diferença significativa quanto ao tempo de ventilação mecânica e a ocorrência de síndrome de baixo débito. Essas complicações foram maiores no grupo concentrado de fibrinogênio comparado ao grupo controle.

ANEXO A – Aprovação comitê de ética em pesquisa

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Estudo prospectivo e randomizado do concentrado de fibrinogênio na redução da necessidade de transfusão alogênica no perioperatório de cirurgia cardíaca pediátrica com circulação extracorpórea

Pesquisador: Filomena Regina Gomes Galas

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 13421913.3.0000.0068

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

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 235.852

Data da Relatoria: 03/04/2013

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo prospectivo, randomizado e controlado que avaliará o efeito do concentrado de fibrinogênio na redução da necessidade de transfusão alogênica no perioperatório de cirurgia cardíaca pediátrica com circulação extracorpórea. Pacientes consecutivos submetidos à cirurgia cardíaca no InCOR-HCFMUSP, serão randomizados para um dos grupos do estudo. Serão coletados dados sobre o tipo de procedimento cirúrgico, duração da CEC, número de unidades de hemoderivados transfundidos, peso inicial e final das compressas, presença de instabilidade hemodinâmica e sangramento. Os dados do pós-operatório serão obtidos durante a internação na UTI. Dados clínicos serão coletados diariamente por dois médicos. Hemoglobina e hematócrito serão medidos diariamente a cada 12 horas até a alta da UTI. Serão coletados diariamente exames de rotina do pós-operatório. Os pacientes serão seguidos por todo período de internação hospitalar a fim de obter dados sobre a ocorrência de transfusão, complicações e mortalidade.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar o efeito do concentrado de fibrinogênio na redução da necessidade de transfusão alogênica no perioperatório de cirurgia cardíaca pediátrica com circulação extracorpórea. Avaliar o efeito do concentrado de fibrinogênio no sangramento perioperatório, na correção dos fatores da coagulação e dos parâmetros da tromboelastografia e nas complicações clínicas pós-operatórias.

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

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SÃO 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**

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O concentrado humano de fibrinogênio purificado, liofilizado e inativado por vírus (Haemocompletan®) é um produto de uso comercial e bem estabelecido no tratamento das alterações da coagulação. Tem como contra-indicação apenas o uso para pacientes com hipersensibilidade conhecida aos componentes de sua formulação, ou nos casos de trombozes e infarto miocárdico. Não há restrições ao uso em pacientes pediátricos.

O benefício potencial aos pacientes pode ser a minimização da necessidade de transfusão sanguínea no período pós-operatório com bons resultados hemostáticos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é de relevância em sua área de investigação, podendo trazer informações importantes para o adequado conhecimento e controle do sangramento pós-operatório em pacientes pediátricos submetidos à cirurgia cardíaca. A metodologia apresentada é adequada para os objetivos propostos e a amostra proposta parece ser suficiente para a obtenção de dados conclusivos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O Termo de consentimento livre e esclarecido está bem elaborado, em linguagem clara e acessível aos responsáveis. Não se aplica a necessidade de termo de assentimento por causa da idade dos pacientes envolvidos. Os documentos e aspectos de apresentação obrigatória foram detalhados de forma adequada.

Recomendações:

Aprovação em seu formato atual.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovação em seu formato atual.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com o item IX.2 da Resolução CNS nº 196/96, 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

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

Bairro: Cerqueira César

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SÃO 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

CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

SAO PAULO, 03 de Abril 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**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

(versão 1.0 de 22/08/12)

**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: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Estudo prospectivo e randomizado do concentrado de fibrinogênio na redução da necessidade de transfusão alogênica no perioperatório de cirurgia cardíaca pediátrica com circulação extracorpórea
2. PESQUISADOR: Profa. Dra. Filomena Regina Barbosa Gomes Galas

CARGO/FUNÇÃO: médica INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 61249
PESQUISADOR: Dra. Laura Alencar Cavalcante Nascimento Lima
CARGO/FUNÇÃO: médica INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 154876
UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto do Coração – InCor
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
RISCO MÍNIMO ☐ RISCO MÉDIO ☐
RISCO BAIXO X RISCO MAIOR ☐
4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 30 meses

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

Nas cirurgias do coração pode acontecer sangramento em grande quantidade, seja por problemas do paciente em conseguir formar coágulos ou por alterações causadas pela máquina onde o sangue do paciente passa durante a cirurgia. Esse sangramento tem a capacidade de causar anemia de repente e assim aumentar o trabalho do coração. Para tratar essa anemia muitas vezes se precisa usar partes do sangue humano através de transfusão. Com isso, embora sejam tomados todos os cuidados para que se evite a transmissão de doenças pelas transfusões de sangue, por menor que seja o risco, ele existe.

Este estudo tem a intenção de comparar o uso de uma substância humana alterada no laboratório para a prevenção de sangramento relacionado à cirurgia cardíaca. No início da anestesia, será coletada uma amostra de sangue para medir um dos componentes da coagulação do sangue, chamado fibrinogênio e se o valor for baixo, um grupo de pacientes receberá a substância humana em questão, chamada de Haemocompletan® e o outro grupo receberá o soro fisiológico sendo que existe 50% de chance de pertencer em 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 tromboelastrometria que avalia de maneira mais rápida o processo de coagulação do sangue. O objetivo é encontrar um tratamento para prevenir o sangramento na cirurgia e diminuir a necessidade de transfusão de sangue.

Espera-se não haver risco para seu/sua filho(a) em qualquer um dos grupos de estudo, pois as substâncias só serão usadas se realmente houver indicação. No entanto, são relatados casos de alergia ao produto, além de infarto (entupimento da artéria do coração) e trombose (formação de coágulos dentro dos vasos sanguíneos) depois do uso dele.

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 Dra. Laura Alencar Cavalcante Nascimento Lima que podem ser encontrados no endereço Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, nº 44, InCor_HC-FMUSP CEP: 05403-000, Telefone(s): 2661-5339

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 tratamento de seu/sua filho(a) 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. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo prospectivo e randomizado do concentrado de fibrinogênio na redução da necessidade de transfusão alogênica no perioperatório de cirurgia cardíaca pediátrica com circulação extracorpórea.

Eu discuti com a Dra. Filomena Galas e/ou Dra. Laura Alencar sobre a minha decisão em permitir a participação de meu/minha filho(a) 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 participação do meu/minha filho(a) é isenta de despesas e que ele (a) terá garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente que meu/minha filho(a) participe 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 ele(a) 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 – Ficha de coleta dos dados**DADOS DEMOGRÁFICOS**

1. Número do paciente: _____
2. RGHC: _____
3. Data de nascimento: ____/____/____
4. Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino
5. Raça: ☐ Branco ☐ Negro ☐ Oriental
6. Peso (kg): _____
7. Altura (cm): _____
8. RACHS 1: _____
9. Data da admissão: ____/____/____

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

1. FEVE: _____ %
2. Disfunção de VD: ☐ Sim ☐ Não
3. Hipertensão pulmonar: ☐ Sim ☐ Não PSAP _____
4. Tipo de cardiopatia ☐ Cianótica ☐ Acianótica
5. Cirurgia cardíaca prévia ☐ Sim ☐ Não
6. Diagnóstico: _____
7. Creatinina > 1, 5mg/dL ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
8. Anticoagulantes ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
9. Antiagregantes plaquetários ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
10. IOT ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
11. Exames pré-operatório:

Hb	Ht	Plaquetas	TTPA	TP	INR	BT	BD	BI	Fibrinogênio	Creatinina

DADOS INTRA-OPERATÓRIOS

1. Início da anestesia: _____ Término da anestesia: _____
2. Início da cirurgia: _____ Término da cirurgia: _____
3. Tipo de cirurgia
 - ☐ Correção total de defeito do septo atrial (CIA) (1)
 - ☐ Correção total de defeito do septo ventricular (CIV) (2)
 - ☐ Istmo-plastia Aórtica (3)

-
- ☐ Operação de Jatene (4)
 - ☐ Correção total de defeito do septo atrio-ventricular (DSAV) (5)
 - ☐ Correção total de Tetralogia de Fallot (T4F) (6)
 - ☐ Operação de Glenn (7)
 - ☐ Operação de Fontan (8)
 - ☐ Correção de Truncus arteriosus comunis (TAC) (9)
 - ☐ Blalock-Taussig (10)
 - ☐ Troca de Valva Mitral (TVMi) (11)
 - ☐ Troca de Valva Aórtica (TVAO) (12)
 - ☐ TVA0 + TV Mitral (13)
 - ☐ Correção de Origem Anômala das Artérias coronárias (OACE) (14)
 - ☐ Plastia de Valva Mitral (PMi) (15)
 - ☐ Plastia Aórtica (16)
 - ☐ Correção de Insuficiência Aórtica (IAAo) (17)
 - ☐ Correção de Coarctação da Aorta (CoAo) (18)
 - ☐ Correção de Insuficiência Aórtica (IAAo) (19)
 - ☐ Correção de Persistência do Canal Arterial (PCA) (20)
 - ☐ Outras _____ (21)
4. Tempo de CEC (minutos): _____
5. Anóxia (minutos): _____
6. Balanço hídrico (mL): _____
7. Balanço Sanguineo (mL): _____
8. Diurese (mL): _____
9. Peso das compressas: _____
10. Infusão de líquidos
- Cristalóide: _____ mL
- Voluven: _____ mL
- Albumina: _____ mL
11. Drogas vasoativas usadas no intra-operatório:
Dobutamina:	☐ Sim (1)	☐ Não (0)	_____ µg/Kg/min
Dopamina:	☐ Sim (1)	☐ Não (0)	_____ µg /Kg/min
Nitroprussiato:	☐ Sim (1)	☐ Não (0)	_____ µg /Kg/min
Epinefrina:	☐ Sim (1)	☐ Não (0)	_____ µg /Kg/min
Milrinone:	☐ Sim (1)	☐ Não (0)	_____ µg /Kg/min

- Noradrenalina: ☐ Sim (1) ☐ Não (0) _____ $\mu\text{g/Kg/min}$
 Óxido Nítrico ☐ Sim (1) ☐ Não (0) _____ ppm
12. Heparina dose total: _____
13. Protamina dose total: _____
14. TCA inicial: _____ TCA final: _____ TCA pós protamina: _____
15. Cloreto de Cálcio ☐ Sim (1) ☐ Não (0) Dose total: _____
16. Antifibrinolíticos usados no intra-operatório:
- a. Ypsilon: ☐ Sim (1) ☐ Não (0) Dose Total: _____
- b. Ácido tranexâmico: ☐ Sim (1) ☐ Não (0) Dose total: _____
17. Temp. central (mais baixa): _____ temperatura central (mais alta): _____
18. Sangramento em SO: ☐ Sim ☐ Não
19. Transusão: ☐ Sim ☐ Não
- a. Concentrado de hemácias: _____ mL
- b. Plasma fresco congelado: _____ mL
- c. Concentrado de plaquetas: _____ mL
- d. Crioprecipitado: _____ mL
20. Terapias hemostáticas:
- a. Complexo protrombínico: ☐ Sim (1) ☐ Não (0) Dose total: _____
21. Intercorrência em SO: ☐ Sim ☐ Não Qual: _____

PÓS-OPERATÓRIOS

PÓS-OPERATÓRIO

22. Data admissão UTI: ____/____/____

23. Exames e Sinais vitais na Admissão:

PAS	FC	Temp	Glasgow	pH	PaO ₂	PaCO ₂	Glicose	K	Leuco	Tp	TTPA	Creat	Ureia

24. PRISM III admissão: _____

25. Suporte à admissão:

- Dobutamina: ☐ Sim (1) ☐ Não (0) _____ $\mu\text{g/Kg/min}$
 Dopamina: ☐ Sim (1) ☐ Não (0) _____ $\mu\text{g/Kg/min}$
 Nitroprussiato: ☐ Sim (1) ☐ Não (0) _____ $\mu\text{g/Kg/min}$
 Epinefrina: ☐ Sim (1) ☐ Não (0) _____ $\mu\text{g/Kg/min}$
 Noradrenalina: ☐ Sim (1) ☐ Não (0) _____ $\mu\text{g/Kg/min}$
 Óxido nítrico: ☐ Sim (1) ☐ Não (0) _____ ppm
 Milrinone: ☐ Sim (1) ☐ Não (0) _____ $\mu\text{g/Kg/min}$
 ECMO: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)

24. Débito dos Drenos e Terapia Hemostática nas 6h da admissão

	Temp.	Débito dos drenos	Concentrado hemácia	Crio (mL)	Plaqueta	Plasma	Cloreto de Cálcio (mg)	Complexo Protominico (mg)	Conc.Fibri-nogénio (mg)
1h									
2h									
3h									
4h									
5h									
6h									
		POI	1º PO	2º PO	3ºPO	4ºPO	5ºPO	6ºPO	7ºPO
2.	Data do estudo	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__
3.	Díálise	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
4.	Ventilação mecânica	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
5.	FiO2								
4.	FC (bpm)								
5.	PAM (mmHg)								
6.	PVC (mmHg)								
8.	Cristaloide								
9.	Coloide								
10.	CH								
11.	Plasma								
12.	Plaqueta								
13.	Crio								
14.	Diurético dose diária (mg)								
15.	Diurese (mL)								
16.	BH (mL)								
17.	BS (mL)								

	Temp.	Débito dos drenos	Concentrado hemácia	Crío (mL)	Plaqueta	Plasma	Cloreto de Cálcio (mg)	Complexo Protombinico (mg)	Conc.Fibri-nogênio (mg)
18.	Débito dreno (mL)								
18.	Dobutamina (µg/kg/min)	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
19.	Noradrenalina (µg /kg/min)	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
20.	Milrinone (µg/kg/min)	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
21.	Epinefrina (µg/kg/min)	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
22.	Nitroprussiato (µg/kg/min)	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
23.	Oxido Nítrico (ppm)	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
24.	Assistência Ventricular	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
25.	Ph								
26.	PaCO2								
27.	PaO2								
28.	SaO2								
29.	BIC								
30.	BE								
31.	PvCO2								
32.	PvO2								
33.	SvO2								
34.	Lactato								
35.	Cai								
36.	Hb								
37.	Ht								
38.	TTPA								
39.	TP								
40.	INR								
41.	Dímero D								
42.	Fibrinogênio								
43.	Plaquetas								

	Temp.	Débito dos drenos	Concentrado hemácia	Crio (mL)	Plaqueta	Plasma	Cloreto de Cálcio (mg)	Complexo Protombinico (mg)	Conc.Fibri-nogênio (mg)
44.	Leucocitos								
45.	Creatinina								
46.	Uréia								

Evolução pós-operatória na UTI após 1 semana / 28 dias

1. Reoperação: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
2. Causa de reoperação: ☐ Sangramento (1) ☐ Tamponamento (2) ☐ Isquemia (3) ☐ Outros (4): _____
3. VM:
 - a. IOT data: _____ hora: _____
 - b. EXT data: _____ hora: _____
4. Uso de inotrópicos (dobutamina/epinefrina/milrinone):
 - a. Ligado data: _____ hora: _____
 - b. Desligado data: _____ hora: _____
5. Uso de vasopressor (noradrenalina/vasopressina):
 - a. Ligado data: _____ hora: _____
 - b. Desligado data: _____ hora: _____
6. Baixo Débito Cardíaco: ☐ Sim (1) ☐ Não (0) Data: ____/____/____
7. Choque cardiogênico: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
Data: ____/____/____
8. Assistência ventricular no PO: ☐ Sim (1) ☐ Não (0) Data: ____/____/____
 - a. Ligado data: _____ hora: _____
 - b. Desligado data: _____ hora: _____
9. Taquiarritmia: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
Data: ____/____/____
10. Bradiarritmia: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
Data: ____/____/____
11. Tempo de internação na UTI:
 - a. Data da alta da UTI: ____/____/____
 - b. Horário da alta da UTI: ____:____
12. Complicações pós-operatórias:
 - a. AVC: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
 - b. IRA: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
 1. RISCO: ☐
 2. INJÚRIA: ☐
 3. FALÊNCIA: ☐
 - c. Necessidade de Diálise: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
 - d. Complicação Infecçiosa: ☐ 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: ☐
13. Data da alta hospitalar: ____/____/____
14. Óbito: ☐ Sim (1) ☐ Não (0) Data: ____/____/____
15. Retorno para UTI: ☐ Sim (1) ☐ Não (0) Data: ____/____/____
 - a. motivo: _____

ESCORE DE GRAVIDADE RACHS**CATEGORIA DE RISCO 1**

- Operação para comunicação interatrial (incluindo os tipos *ostium secundum*, seio venoso e forame oval)
- Aortopexia
- Operação para persistência de canal arterial (idade > 30 dias)
- Operação de coarctação de aorta (idade > 30 dias)
- Operação para drenagem anômala parcial de veias pulmonares

CATEGORIA DE RISCO 2

- Valvoplastia ou valvotomia aórtica (idade > 30 dias)
- Ressecção de estenose subaórtica
- Valvoplastia ou valvotomia pulmonar
- Infundibulecomia de ventrículo direito
- Ampliação do trato de saída pulmonar
- Correção de fístula coronária
- Operação de comunicação interatrial e interventricular
- Operação de comunicação interatrial tipo *ostium primum*
- Operação de comunicação interventricular
- Operação de comunicação interventricular e valvotomia ou ressecção infundibular pulmonar
- Operação de comunicação interventricular e remoção de bandagem de artéria pulmonar
- Correção de defeito septal inespecífico
- Correção total de tetralogia de Fallot
- Operação de drenagem anômala total de veias pulmonares (idade > 30 dias)
- Operação de Glenn
- Operação de anel vascular
- Operação de janela aorto-pulmonar
- Operação de coarctação de aorta (idade > 30 dias)
- Operação de estenose de artéria pulmonar
- Transecção de artéria pulmonar
- Fechamento de átrio comum
- Correção de shunt entre ventrículo esquerdo e átrio direito

CATEGORIA DE RISCO 3

- Troca de valva aórtica
- Procedimento de Ross
- Ampliação da via de saída do ventrículo esquerdo com “patch”
- Ventriculomiotomia
- Aortoplastia
- Valvotomia ou valvoplastia mitral
- Troca de valva mitral
- Valvectomia tricúspide
- Valvotomia ou valvoplastia tricúspide
- Reposicionamento de valva tricúspide na anomalia de Ebstein (idade > 30 dias)
- Correção de artéria coronária anômala sem túnel intrapulmonar
- Correção de artéria coronária anômala com túnel intrapulmonar
- Fechamento de valva semilunar aórtica ou pulmonar

- Conduto do ventrículo direito para artéria pulmonar
- Conduto do ventrículo esquerdo para artéria pulmonar
- Correção de dupla via de saída de ventrículo direito com ou sem correção de obstrução em ventrículo direito
- Procedimento de Fontan
- Correção de defeito do septo atrioventricular total ou transicional com ou sem troca de valva atrioventricular
- Bandagem de artéria pulmonar
- Correção de tetralogia de Fallot com atresia pulmonar
- Correção de cor triatriatum
- Anastomose sistêmico-pulmonar
- Operação de Jatene
- Operação de inversão atrial
- Reimplante de artéria pulmonar anômala
- Anuloplastia
- Operação de coarctação de aorta associada ao fechamento de comunicação interventricular
- Excisão de tumor cardíaco

CATEGORIA DE RISCO 4

- Valvotomia ou valvoplastia aórtica (idade < 30 dias)
- Procedimento de Konno
- Operação de aumento de defeito do septo ventricular em ventrículo único complexo
- Operação de drenagem anômala total de veias pulmonares (idade < 30 dias)
- Septectomy atrial
- Operação de Rastelli
- Operação de inversão atrial com fechamento de defeito septal ventricular
- Operação de inversão atrial com correção de estenose subpulmonar
- Operação de Jatene com remoção de bandagem arterial pulmonar
- Operação de Jatene com fechamento de defeito do septo interventricular
- Operação de Jatene com correção de estenose subpulmonar
- Correção de truncus arteriosus
- Correção de interrupção ou hipoplasia de arco aórtico sem correção de defeito de septo interventricular
- Correção de interrupção ou hipoplasia de arco aórtico com correção de defeito de septo interventricular
- Correção de arco transversal
- Unifocalização para tetralogia de Fallot e atresia pulmonar
- Operação de inversão atrial associada à operação de Jatene (“double switch”)

CATEGORIA DE RISCO 5

- Reposicionamento de valva tricúspide para anomalia de Ebstein em recém-nascido (< 30 dias)
- Operação de truncus arteriosus e interrupção de arco aórtico

CATEGORIA DE RISCO 6

- Estágio 1 da cirurgia de Norwood

- Estágio 1 de cirurgias para correção de condições não hipoplásicas da síndrome de coração esquerdo
- Operação de Damus-Kaye-Stansel

9 REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde – Portal da Saúde: Governo Federal lança plano para ampliar em 30% as cirurgias pediátricas no SUS [citado 11 jul. 2017]. Disponível em: http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/julho/11/21.06_Cardiopatia%20Congenita%20pediatrica.pdf
2. Lovell AT. Anaesthetic implications of grown-up congenital heart disease. *BJA: British Journal of Anaesthesia* 2004-7;93(1):129-39.
3. Székely A et al. Risks and predictors of blood transfusion in pediatric patients undergoing open heart operations. *Annals of Thoracic Surgery, The* 2009-1;87(1):187-97.
4. Toledano B, Tucci M, Lacroix J. Red cell transfusion to cardiac patients: facts and fallacies. *Pediatric Critical Care Medicine* 2011-1;12(1):107-8.
5. Blackwood J, et al. Association of hemoglobin and transfusion with outcome after operations for hypoplastic left heart. *Annals of Thoracic Surgery, The* 2010-5;89(5):1378-84.
6. Cholette JM, et al. Children with single-ventricle physiology do not benefit from higher hemoglobin levels post cavopulmonary connection: results of a prospective, randomized, controlled trial of a restrictive versus liberal red-cell transfusion strategy. *Pediatric Critical Care Medicine* 2011-1;12(1):39-45.
7. Kwiatkowski JL, Manno CS. Blood transfusion support in pediatric cardiovascular surgery. *Transfus Sci* 1999-8;21(1):63-72.
8. Willems A, et al. Comparison of two red-cell transfusion strategies after pediatric cardiac surgery: a subgroup analysis. *Crit Care Med* 2010-2;38(2):649-56.
9. Slonim AD, et al. Blood transfusions in children: a multi-institutional analysis of practices and complications. *Transfusion* 2008-1;48(1):73-80.
10. Keung CY, et al. An audit of transfusion of red blood cell units in pediatric anesthesia. *Pediatric Anesthesia* 2009-4;19(4):320-8.
11. Williams GD, Bratton SL, Ramamoorthy C. Factors associated with blood loss and blood product transfusions: a multivariate analysis in children after open-heart surgery. *Anesth Analg* 1999-7;89(1):57-64.
12. Miller BE, et al. Predicting and treating coagulopathies after cardiopulmonary bypass in children. *Anesth Analg* 1997-12;85(6):1196-202.
13. Cui Y, et al. Perioperative monitoring of thromboelastograph on blood protection and recovery for severely cyanotic patients undergoing complex cardiac surgery. *Artif Organs* 2010-11;34(11):955-60.
14. Danés AF, et al. Efficacy and tolerability of human fibrinogen concentrate administration to patients with acquired fibrinogen deficiency and active or in high-risk severe bleeding. *Vox Sang* 2008-4;94(3):221-6.

15. Levy JH, Welsby I, Goodnough LT. Fibrinogen as a therapeutic target for bleeding: a review of critical levels and replacement therapy. *Transfusion* 2014-5;54(5):1389-405.
16. Weinkove R, Rangarajan S. Fibrinogen concentrate for acquired hypofibrinogenaemic states. *Transfusion Medicine* 2008-6;18(3):151-7.
17. Guzzetta NA, Williams GD. Current use of factor concentrates in pediatric cardiac anesthesia. *Pediatric Anesthesia* 2017-7;27(7):678-687.
18. Thompson CA. FDA approves fibrinogen concentrate product. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2009-3-01;66(5).
19. Kozek-Langenecker SA, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol* 2017-6;34(6):332-395.
20. CSL Behring. Haemocomplettan® P (fibrinogênio). CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda. Pó liofilizado para solução injetável e infusão 1g [Internet]. São Paulo: SP; 2014 [citado 20 ago. 2014]. Disponível em: <http://labeling.cslbehring.com/pi/br/haemocomplettan-p/pt/haemocomplettan-p-bula-prof-saude.pdf>
21. Nakayama Y, et al. Thromboelastometry-guided intraoperative haemostatic management reduces bleeding and red cell transfusion after paediatric cardiac surgery. *BJA: British Journal of Anaesthesia* 2015-1;114(1):91-102.
22. Perez-Ferrer A, et al. Early thromboelastometry variables predict maximum clot firmness in children undergoing cardiac and non-cardiac surgery. *BJA: British Journal of Anaesthesia* 2015-12;115(6):896-902.
23. Cui Y, et al. Perioperative monitoring of thromboelastograph on hemostasis and therapy for cyanotic infants undergoing complex cardiac surgery. *Artif Organs* 2009-11;33(11):909-14.
24. Kim E, et al. Predictive Value of Intraoperative Thromboelastometry for the Risk of Perioperative Excessive Blood Loss in Infants and Children Undergoing Congenital Cardiac Surgery: A Retrospective Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2016-10;30(5):1172-8.
25. Tirosh-Wagner T, et al. Point of care testing in children undergoing cardiopulmonary bypass. *Pediatric Blood and Cancer* 2011-5;56(5):794-8.
26. Romlin BS, et al. Intraoperative thromboelastometry is associated with reduced transfusion prevalence in pediatric cardiac surgery. *Anesth Analg* 2011-1;112(1):30-6.
27. Bonik K, Rode MD, Broder M. Therapie von Fibrinogenmangelzuständen. *Hämostaseologie* 1996; 16: 194-199.

28. Danés AF, et al. Efficacy and tolerability of human fibrinogen concentrate administration to patients with acquired fibrinogen deficiency and active or in high-risk severe bleeding. *Vox Sang* 2008-4;94(3):221-6.
29. Heindl B, DeLorenzo C, Spannagl M. Hochdosierte Fibrinogengabe zur Akuttherapie von Gerinnungsstörungen bei perioperativer Massivtransfusion. *Anaesthesist* 2005; 54: 787-790.
30. Galas FR, et al. Hemostatic effects of fibrinogen concentrate compared with cryoprecipitate in children after cardiac surgery: a randomized pilot trial. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, The* 2014-10;148(4):1647-55
31. Rahe-Meyer N, et al. Bleeding management with fibrinogen concentrate targeting a high-normal plasma fibrinogen level: a pilot study. *BJA: British Journal of Anaesthesia* 2009-6;102(6):785-92.
32. Tirotta CF, et al. Use of Human Fibrinogen Concentrate in Pediatric Cardiac Surgery Patients. *Int J Anesthetic Anesthesiol* 2015, 2:037.
33. Galas FR, et al. Estudo prospectivo, randomizado e controlado da eficácia do Haemocompletan® P comparado ao crioprecipitado no sangramento em cirurgia cardíaca pediátrica. Defesa de livre docência. São Paulo, 2012.
34. Underwood W, et al. Detection of coagulopathy in paediatric heart surgery [DECISION study]: study protocol. *BMC Hematology* 2015;15.
35. Wilkinson KL, et al. Red cell transfusion management for patients undergoing cardiac surgery for congenital heart disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014-2-07(2).
36. Iyengar A, et al. Association of complications with blood transfusions in pediatric cardiac surgery patients. *Annals of Thoracic Surgery, The* 2013-9;96(3):910-6.
37. Willems A, et al. The indication for perioperative red blood cell transfusions is a predictive risk factor for severe postoperative morbidity and mortality in children undergoing cardiac surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2014-6;45(6):1050-7.
38. Salvin JW, et al. Blood transfusion after pediatric cardiac surgery is associated with prolonged hospital stay. *Annals of Thoracic Surgery, The* 2011-1;91(1):204-10.
39. Faraoni D, et al. Relationship Between Transfusion of Blood Products and the Incidence of Thrombotic Complications in Neonates and Infants Undergoing Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2017-12;31(6):1943-1948.
40. Machovec KA, Jooste EH. Pediatric Transfusion Algorithms: Coming to a Cardiac Operating Room Near You. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2018-12-05.
41. Ganter MT, Hofer CK. Coagulation monitoring: current techniques and clinical use of viscoelastic point-of-care coagulation devices. *Anesth Analg* 2008-5;106(5):1366-75.

-
42. Whiting D, DiNardo JA. TEG and ROTEM: technology and clinical applications. *Am J Hematol* 2014-2;89(2):228-32.
 43. Peng HT, Nascimento B, Beckett A. Thromboelastography and Thromboelastometry in Assessment of Fibrinogen Deficiency and Prediction for Transfusion Requirement: A Descriptive Review. *BioMed Research International* 2018;2018
 44. Nielsen VG. A comparison of the Thrombelastograph and the ROTEM. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2007-4;18(3):247-52.
 45. Lang T, et al. Multi-centre investigation on reference ranges for ROTEM thromboelastometry. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2005-6;16(4):301-10.
 46. Luddington RJ. Thrombelastography/thromboelastometry. *Clin Lab Haematol* 2005-4;27(2):81-90.
 47. Perry DJ, et al. Point-of-care testing in haemostasis. *Br J Haematol* 2010-9;150(5):501-14.
 48. Kim JY, et al. Reference Intervals of Thromboelastometric Evaluation of Coagulation in Pediatric Patients with Congenital Heart Diseases: A Retrospective Investigation. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research* 2016-10-06;22:3576-3587.
 49. Niebler RA, et al. Thromboelastography in the assessment of bleeding following surgery for congenital heart disease. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery* 2012-10-01;3(4):433-8.
 50. Benes J, Zatloukal J, Kletecka J. Viscoelastic Methods of Blood Clotting Assessment - A Multidisciplinary Review. *Frontiers in Medicine* 2015;2.
 51. Andreasen JB, et al. Can RoTEM® analysis be applied for haemostatic monitoring in paediatric congenital heart surgery? *Cardiol Young* 2011-12;21(6):684-91.
 52. Wikkelsø A, et al. Thromboelastography (TEG) or rotational thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment in bleeding patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Anaesthesia* 2017-4;72(4):519-531.
 53. Calatzis A, et al. ROTEM® Analysis Targeted Treatment of Acute Haemostatic Disorders [Internet]. Munich, Germany. 2016 Sep. Disponível em: https://www.rottem.de/wp-content/uploads/2016/09/ROTEM_Analysis_delta_platelet_EN_2016-09-website.pdf
 54. Mallett SV, Armstrong M. Point-of-care monitoring of haemostasis. *Anaesthesia* 2015-1;70:73-7.
 55. Goobie SM, Haas T. Perioperative bleeding management in pediatric patients. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2016-6;29(3):352-8.

-
56. Laskine-Holland ML, et al. The Association Between Cyanosis and Thromboelastometry (ROTEM) in Children With Congenital Heart Defects: A Retrospective Cohort Study. *Anesth Analg* 2017-1;124(1):23-29.
 57. Tirotta CF, et al. Correlation Between ROTEM FIBTEM Maximum Clot Firmness and Fibrinogen Levels in Pediatric Cardiac Surgery Patients. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2018-12-05.
 58. Scott JP, et al. Rotational Thromboelastometry Rapidly Predicts Thrombocytopenia and Hypofibrinogenemia During Neonatal Cardiopulmonary Bypass. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery* 2018;9(4):424-433.
 59. Pekelharing J, et al. Comparison between thromboelastography and conventional coagulation tests after cardiopulmonary bypass surgery in the paediatric intensive care unit. *International Journal of Laboratory Hematology* 2014-8;36(4):465-71.
 60. Romlin BS, et al. Earlier detection of coagulopathy with thromboelastometry during pediatric cardiac surgery: a prospective observational study. *Pediatric Anesthesia* 2013-3;23(3):222-7.
 61. Faraoni D, et al. Development of a specific algorithm to guide haemostatic therapy in children undergoing cardiac surgery: a single-centre retrospective study. *Eur J Anaesthesiol* 2015-5;32(5):320-9.
 62. Faraoni D, et al. Plasma fibrinogen concentration is correlated with postoperative blood loss in children undergoing cardiac surgery. A retrospective review. *Eur J Anaesthesiol* 2014-6;31(6):317-26.
 63. Xiang L, et al. Combined use of Clauss and prothrombin time-derived methods for determining fibrinogen concentrations: Screening for congenital dysfibrinogenemia. *J Clin Lab Anal* 2018-5;32(4).
 64. Mackie IJ, et al. Guidelines on fibrinogen assays. *Br J Haematol* 2003-5;121(3):396-404.
 65. Lippi G, Franchini M, Favaloro EJ. Diagnostics of Inherited Bleeding Disorders of Secondary Hemostasis: An Easy Guide for Routine Clinical Laboratories. *Semin Thromb Hemost* 2016-7;42(5):471-7.
 66. Winter WE, Flax SD, Harris NS. Coagulation Testing in the Core Laboratory. *Lab Med* 2017-11-08;48(4):295-313.
 67. Moganasundram S, et al. The relationship among thromboelastography, hemostatic variables, and bleeding after cardiopulmonary bypass surgery in children. *Anesth Analg* 2010-4-01;110(4):995-1002.
 68. Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management*. *Anesthesiology* 2015-2;122(2):241-75.

69. Vida VL, et al. The Coagulative Profile of Cyanotic Children Undergoing Cardiac Surgery: The Role of Whole Blood Preoperative Thromboelastometry on Postoperative Transfusion Requirement. *Artif Organs* 2016-7;40(7):698-705.
70. Fominskiy E, et al. Efficacy and Safety of Fibrinogen Concentrate in Surgical Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2016-10;30(5):1196-204.
71. Rahe-Meyer N, et al. Thromboelastometry-guided administration of fibrinogen concentrate for the treatment of excessive intraoperative bleeding in thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, The* 2009-9;138(3):694-702.
72. Solomon C, et al. Recovery of fibrinogen after administration of fibrinogen concentrate to patients with severe bleeding after cardiopulmonary bypass surgery. *BJA: British Journal of Anaesthesia* 2010-5;104(5):555-62.
73. Westbury SK, et al. High haematocrit in cyanotic congenital heart disease affects how fibrinogen activity is determined by rotational thromboelastometry. *Thromb Res* 2013-8;132(2):145-51.
74. Akcan-Arikan A, et al. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int* 2007-5;71(10):1028-35.
75. Thomas ME, et al. The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney Int* 2015-1;87(1):62-73.
76. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatric Critical Care Medicine* 2005-1;6(1):2-8.
77. Carcillo JA, Fields AI. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med* 2002-6;30(6):1365-78.
78. Massé L, Antonacci M. Low cardiac output syndrome: identification and management. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2005-12;17(4):375-83.
79. Roach ES, et al. Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Stroke* 2008-9;39(9):2644-91.
80. Sena TS, Filho SRP, Lyra IM. Hemostatic defects in children with congenital heart disease. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2010;32(2):149-154.
81. Miller BE, et al. Predicting and treating coagulopathies after cardiopulmonary bypass in children. *Anesth Analg* 1997-12;85(6):1196-202.