UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE MEDICINA

EUGENIO PAGNUSSATT NETO

AFERIÇÃO LABORATORIAL DE FIBRINOGÊNIO PLASMÁTICO COMO PREDITOR DE TRANSFUSÃO DE HEMOCOMPONENTES EM PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA ORTOPÉDICA DE GRANDE PORTE: ESTUDO DE COORTE

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Anestesiologia.

Orientador: Prof. Titular Paulo do Nascimento Junior

Botucatu
2022

EUGENIO PAGNUSSATT NETO

Aferição laboratorial de fibrinogênio plasmático como preditor de transfusão de hemocomponentes no período perioperatório em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica de grande porte: estudo de coorte

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Anestesiologia.

Orientador: Prof. Titular Paulo do Nascimento Junior

Botucatu

2022

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Pagnussatt Neto, Eugenio.
Aferição laboratorial de fibrinogênio plasmático como preditor de transfusão de hemocomponentes no período perioperatório em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica de grande porte : estudo de coorte / Eugenio Pagnussatt Neto. - Botucatu, 2022

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Paulo do Nascimento Junior
Capes: 40102130

1. Sangue - Transfusão. 2. Coagulação. 3. Adesivo tecidual de fibrina. 4. Hemorragia. 5. cirurgia ortopédica. 6. Cuidados perioperatórios.

Palavras-chave: Coagulação; Exames da coagulação; Fibrinogênio; Hemorragia; Transfusão de sangue.

DEDICATÓRIAS

Teria muitas pessoas a quem dedicar esta obra, e vos digo que mesmo para àquelas que se fizerem ausentes nominalmente aqui, deixo o meu agradecimento;

entretanto, não posso deixar de dedicar esta obra aos meus pais, Darci e Inês Dalva, que me mostraram os caminhos do trabalho e da perseverança para alcançar os objetivos;

à minha família, repleta de professores, que me mostraram desde cedo como a educação pode mudar o mundo;

aos amigos que a vida não me permite ver com a constância que eu gostaria, mas que deixaram em mim toda a leveza das amizades fraternais;

aos amigos que fiz nesta pós-graduação, que me incentivaram e fizeram deste período da vida uma grata surpresa;

aos meus mestres da graduação e, especialmente, do Centro de Ensino e Treinamento da Clínica de Anestesiologia de Ribeirão Preto (CARP), por terem dividido comigo seus conhecimentos e possibilitarem que eu leve, hoje, o meu melhor aos pacientes.

a uma pessoa que me faz ser melhor a cada dia.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao Professor Paulo do Nascimento Junior, que me acolheu no mundo da ciência, e me ensinou a vê-la com outros olhos. Mostrou-me, com seu exemplo, como se pode fazer ciência neste país, apesar das dificuldades – basta ter "vontade". Além disso, mostrou-me que posso ser um agente transformador da realidade onde eu vivo. E, por isso, terá meu eterno reconhecimento e agradecimento.

Ser professor não é apenas apontar caminhos,
mas deixar que o aluno caminhe
com seus próprios pés...

AGRADECIMENTOS

Para a Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - UNESP, por desempenhar um papel tão relevante na comunidade científica brasileira;

A todos os professores do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, pela ajuda e pelos ensinamentos ministrados com carinho e amizade;

Aos funcionários do Departamento de Anestesiologia, em especial à Sra. Joana Jacirene Costa Teixeira, a Dona Jô, por todo o auxílio durante a realização deste estudo;

Ao Programa de Pós-Graduação em Anestesiologia e, em especial, à secretária Tatiana de Fátima Pineiz Biondo, que não mediu esforços para nos manter nos caminhos corretos durante o curso;

À Professora Daniela Bertol, que muito me auxiliou com a análise estatística dos resultados encontrados, e dividiu comigo seu conhecimento acerca do tema;

Aos meus colegas anestesiologistas e aos funcionários do SAR – Serviço de Anestesiologia e Recuperação de Passo Fundo e da CAMP – Clínica de Anestesiologia e Medicina Perioperatória, que contribuíram para que este estudo pudesse ser realizado.

Aos colegas médicos cirurgiões do Serviço de Cirurgia do Quadril e Pelve, do Instituto de Ortopedia e Traumatologia de Passo Fundo, do Hospital São Vicente de Paulo de Passo Fundo, o meu respeito e reconhecimento pelo profissionalismo.

"Se nunca abandonas o que é importante para ti, se te importas tanto a ponto de estares disposto a lutar para obtê-lo, asseguro-te que tua vida estará plena de êxito. Será uma vida dura, porque a excelência não é fácil, mas valerá a pena."

Richard Bach

RESUMO

Pagnussatt Neto E. Aferição laboratorial de fibrinogênio plasmático como preditor de transfusão de hemocomponentes no período perioperatório em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica de grande porte: estudo de coorte. [tese]. Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 2022. 66p.

Introdução e Objetivos: No processo de hemostasia, o fibrinogênio participa da agregação plaquetária formando uma espécie de rede, além de, após ser clivado pela trombina, resultar em monômeros de fibrina que são polimerizados para formar o coágulo. Há tendência ao aumento do sangramento perioperatório em pacientes com níveis plasmáticos de fibrinogênio inferiores a 200 $mg.dL^{-1}$. O objetivo deste estudo foi avaliar se há associação entre os valores pré-operatórios de fibrinogênio e a transfusão de hemocomponentes no período perioperatório de cirurgia ortopédica de grande porte.

Métodos: Em estudo observacional de coorte, foram incluídos pacientes adultos, de ambos os sexos, submetidos à artroplastia primária ou revisão de artroplastia de quadril por etiologias não traumáticas. No período pré-operatório, foram avaliados o fibrinogênio plasmático, o hemograma, o coagulograma e a contagem de plaquetas para avaliar a associação dessas variáveis com o emprego de hemocomponentes no período perioperatório (até 48 horas após a cirurgia). Estipulou-se o valor do fibrinogênio sérico de 200 $mg.dL^{-1}$ para os cálculos da predição de transfusão de hemocomponentes. Também foi analisada a associação de fatores intraoperatórios (tipo de cirurgia, técnica anestésica, uso de antifibrinolíticos e tempo cirúrgico) e a necessidade de hemotransfusão. Para validação do teste prognóstico – fibrinogênio plasmático pré-operatório - quanto à sua capacidade de rastreio de pacientes com risco de transfusão,

foram calculados o valor da sensibilidade, especificidade, valores preditivos, acurácia e as razões de verossimilhança positiva e negativa.

Resultados: No total, 195 pacientes foram avaliados. A média (desvio padrão) do valor plasmático de fibrinogênio foi de 315 (83) $mg.dL^{-1}$ e somente 13 pacientes tiveram valores inferiores a 200 $mg.dL^{-1}$, sendo que apenas um destes pacientes recebeu transfusão sanguínea, com risco absoluto (1/13) = 7,69% (intervalo de confiança [IC] de 95%: 1,37% - 33,31%). Não houve associação entre o valor plasmático pré-operatório de fibrinogênio e a ocorrência de transfusão sanguínea no perioperatório (p = 0,745). A sensibilidade e o valor preditivo positivo do fibrinogênio plasmático < 200 $mg.dL^{-1}$ como preditor de transfusão foram 4,17% (IC 95%: 0,11% - 21,12%) e 7,69% (IC 95%: 1,12% - 37,99%), respectivamente, e acurácia de 82,05% (IC 95%: 75,93% - 87,17%). Houve associação entre a ocorrência de transfusão sanguínea e valores pré-operatórios mais baixos de hemoglobina (p = 0,028) e do hematócrito (p = 0,006), assim como entre essas medidas no pós-operatório (p = 0,001). A cirurgia de revisão de artroplastia do quadril (p = 0,005) e o maior tempo cirúrgico (p = 0,001) também foram associados à maior ocorrência de transfusão. A idade, o sexo, a cor de pele, o índice de massa corporal, a classificação do estado físico e os componentes do coagulograma não foram associados à maior incidência de hemotransfusão.

Conclusão: O valor pré-operatório do fibrinogênio plasmático nas cirurgias de quadril não está associado à realização de transfusão sanguínea e não é eficaz como biomarcador para risco de transfusão de hemocomponentes. Entretanto, valores menores de hemoglobina e do hematócrito nos períodos pré e pós-operatório, assim como o tipo de cirurgia e o tempo cirúrgico se associam com a realização de hemotransfusão.

Descritores: fibrinogênio; cirurgia; ortopedia; anestesia; transfusão de sangue; exames da coagulação.

ABSTRACT

Pagnussatt Neto, E. Laboratory measurement of plasma fibrinogen as a predictor of blood component transfusion in the perioperative period in patients undergoing major orthopedic surgery: a cohort study. [thesis]. Botucatu: Botucatu Medical School-UNESP-Univ. Estadual Paulista. 2022. 66p.

Introduction and Objectives: During hemostasis, fibrinogen plays a role in platelet aggregation by forming a kind of net, in addition to the fact that, after being cleaved by thrombin, results in fibrin monomers that are polymerized to form the clot. There is a tendency towards an increased perioperative bleeding in patients with plasma fibrinogen levels below 200 $mg.dL^{-1}$. The aim of this study was to assess whether there is an association between preoperative fibrinogen levels and transfusion of blood components in the perioperative period of major orthopedic surgery.

Methods: In an observational cohort study, adult patients from both sexes who underwent primary hip arthroplasty or revision hip arthroplasty of non-traumatic etiologies were evaluated. In the preoperative period, plasma fibrinogen, blood count, coagulogram and platelet count were evaluated for a possible association of these variables with the use of blood components in the perioperative period (up to 48 hours after surgery). Plasma fibrinogen level of 200 $mg.dL^{-1}$ was the cut-off value to calculate the prediction of blood components transfusion. The association of intraoperative factors (type of surgery, anesthetic technique, use of antifibrinolytics and surgical time) and the need for blood components were also analyzed. To validate the prognostic test – preoperative plasma fibrinogen – regarding its ability to screen patients at risk for transfusion, sensitivity, specificity, predictive values, accuracy and positive and

negative likehood ratios were calculated.

Results: Overall, 195 patients were evaluated. The mean (standard deviation) of plasma fibrinogen value was 315 (83) $mg.dL^{-1}$ and only 13 patients had values lower than 200 $mg.dL^{-1}$, and only one of these patients received a blood transfusion, with absolute risk (1/13) = 7.69% (95% confidence interval [CI]: 1.37% - 33.31%). There was no association between the preoperative plasma value of fibrinogen and the occurrence of perioperative blood transfusion (p = 0.745). The sensibility and the positive predictive value of plasma fibrinogen < 200 $mg.dL^{-1}$ as a predictor of blood transfusion were 4.17% (95% CI: 0.11% - 21.12%) and 7.69% (95% CI: 1.12% - 37.99%) respectively, and the accuracy of the test was 82.05% (95% CI: 75.93% - 87.17%). There was an association between blood transfusion and lower preoperative values of hemoglobin (0.028) and hematocrit (p = 0.006) as well as their values in postoperative period (p = 0.001). The revision arthroplasty (p = 0.005) and a longer surgical time (p = 0.001) were also associated with a higher occurrence of transfusion. Age, sex, skin color, body mass index, physical status classification and coagulogram were not associated with a higher incidence of blood transfusion.

Conclusion: The preoperative value of plasma fibrinogen in hip arthroplasties is not associated with blood transfusion and is not effective as a biomarker for the risk of blood components transfusion. However, lower values of hemoglobin and hematocrit in the pre and postoperative periods, as well as the type of surgery and surgical time, are associated with blood transfusion.

Keywords: *fibrinogen; surgery; orthopedics; anesthesia; blood transfusion; blood coagulation tests.*

Lista de Figuras

Figura 1	Fluxograma descritivo para a condução do estudo.	29
Figura 2	Frequência de transfusão de hemocomponentes nos diferentes períodos do acompanhamento perioperatório. OP: operatório; PO: pós-operatório; 1º PO: até 24 horas após a cirurgia; 2º PO: entre 24 e 48 horas após a cirurgia.	33

Lista de Tabelas

Tabela 1	Caracterização da amostra de pacientes, apresentadas em média (desvio padrão) para variáveis quantitativas e frequência (%) para variáveis categóricas, comparando as características clínico-epidemiológicas entre o grupo de pacientes transfundidos e não transfundidos.	32
Tabela 2	Caracterização da amostra de pacientes, apresentadas em média (desvio padrão), comparando os resultados dos exames laboratoriais pré-operatórios entre o grupo de pacientes transfundidos e não transfundidos.	35
Tabela 3	Distribuição dos resultados na tabela de contingência, relacionando a variável preditora (fibrinogênio plasmático) com a variável de desfecho (transfusão de hemocomponentes).	37
Tabela 4	Caracterização do teste diagnóstico pelo cálculo da sensibilidade, da especificidade, do valor preditivo positivo, do valor preditivo negativo, da acurácia, das razões de verossimilhança positiva e negativa, dos riscos absolutos e do risco relativo.	38
Tabela 5	Caracterização da amostra de pacientes, apresentadas em média (desvio padrão) para variáveis quantitativas e frequência (%) para variáveis categóricas, comparando variáveis intra e pós-operatórias entre o grupo de pacientes transfundidos e não transfundidos.	40

Lista de Abreviaturas e Siglas

SRPA	Sala de recuperação pós-anestésica
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
ASA-PS	*American Society of Anesthesiologists - Physical Status*
TP	Tempo de protrombina
TTPA	Tempo de tromboplastina parcial ativada
INR	*International Normalized Ratio*
ATQ	Artroplastia total de quadril
Hb	Hemoglobina
Ht	Hematócrito
STROBE	*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*
SPSS	*Statistical Package for Social Sciences*

Sumário

1. INTRODUÇÃO..... 16

2. HIPÓTESE 21

3. OBJETIVOS..... 22

3.1 Objetivos específicos..... 22

4 MÉTODO..... 23

4.1 Tipo do estudo..... 23

4.2 Local do estudo..... 23

4.3 Critérios de elegibilidade..... 23

4.4 Coleta de Dados 24

4.5 Tamanho da amostra..... 25

4.6 Método de Pesquisa..... 26

4.7 Apresentação e análise dos resultados..... 27

4.8 Análise estatística..... 27

5 RESULTADOS..... 29

6 DISCUSSÃO..... 41

7 CONCLUSÃO..... 56

8 REFERÊNCIAS..... 57

9 ANEXOS 66

9.1 Protocolo de Coleta de Dados 66

1. INTRODUÇÃO

A avaliação pré-operatória visa identificar e quantificar os possíveis fatores de risco, corrigi-los se possível, e tomar medidas para prevenir as possíveis complicações relacionadas aos períodos intra e pós-operatório. Os cuidados perioperatórios intensificam-se com a idade, pela gravidade da afecção cirúrgica, pela presença de comorbidades e pelas alterações do estado funcional do indivíduo. (1) Portanto, o estudo dos mecanismos de avaliação do risco perioperatório, em todos os seus aspectos, é de vital importância e deve ser realizado na avaliação pré-operatória.

Muito embora os índices de avaliação de risco cirúrgico tenham proliferado, na atualidade, nenhum deles relacionou-se especificamente à necessidade e aos riscos da transfusão sanguínea em cirurgias não cardíacas. Já está determinado que o nível de hemoglobina é um dos fatores preditores de maior impacto relacionado à hemotransfusão, (2) embora, também sejam listados a idade maior de 75 anos, sexo feminino e a hipertensão arterial. (3) Outros fatores de risco para ocorrência de sangramento operatório e necessidade de emprego de concentrado de hemácias são a elevada estimativa de perda sanguínea, os procedimentos cirúrgicos de longa duração e os baixos índices de massa corporal, embora este último não seja consensual. (4-6)

Associado ao desenvolvimento da medicina transfusional e hemoterapia, a evolução das técnicas operatórias tem possibilitado que um maior número de pacientes tenha acesso a diferentes tratamentos cirúrgicos. Com o aumento da expectativa de vida, as cirurgias ortopédicas das grandes articulações são um exemplo de procedimento frequentemente realizado e que, dado seu grande porte, cursam com sangramento importante.

A cirurgia ortopédica frequentemente requer uso de hemocomponentes, seja no preparo do ato cirúrgico, durante o mesmo ou no período pós-operatório. Este fato deve-se à grande quantidade de sangue que se perde em traumatismos ósseos e às dificuldades de hemostasia neste tecido. É sugerido que pacientes acima dos 50 anos de idade ou portadores de cardiopatias não devam ser encaminhados à cirurgia ortopédica com níveis de hemoglobina inferiores a 10 $g.dL^{-1}$, mas as consequências do sangramento são particularmente importantes quando os níveis de hemoglobina diminuem para menos de 8 ou 9 $g.dL^{-1}$, principalmente em pacientes com história de doença cardiovascular. (3), (7-9)

A transfusão sanguínea pode aumentar o tempo de internação hospitalar ou em unidades de terapia intensiva após cirurgia ortopédica, aumentando a incidência de complicações e elevando os custos do tratamento. (10, 11) Outros fatores que contribuem para o maior tempo de internação hospitalar após artroplastia do quadril são a idade avançada, o sexo feminino, as comorbidades, a obesidade, o tabagismo, os escores de dependência física pré-operatórios e o tempo cirúrgico. (12) Entretanto, somente a classificação da *American Society of Anesthesiologists – Physical Status* foi fator independente para aumento do tempo de internação hospitalar e readmissão de pacientes após cirurgia do quadril, embora o índice de massa corporal tenha tido relação significativa com o tempo de internação em unidade de terapia intensiva. (13)

A implementação de estratégias para redução das necessidades de transfusão deve iniciar-se no período pré-operatório, contemplando alternativas que envolvam desde a avaliação pré-operatória até o aperfeiçoamento de medidas intraoperatórias para redução do sangramento e, consequentemente, da necessidade de transfusão. Outrossim, validar modalidades de avaliação do risco pode contribuir com a redução das intercorrências relacionadas ao sangramento e reduzir os custos hospitalares. (14)

Modelos de risco de estimativa de sangramento e transfusão de sangue vêm sendo constantemente descritos. A maioria desses modelos envolve pacientes da cirurgia cardíaca e do trauma, embora os resultados sejam controversos entre essas especialidades. Em sua maioria, a aferição plasmática do fibrinogênio está presente, mas ainda não está totalmente definido qual o papel da sua dosagem pré-operatória na predição de sangramento e transfusão. Nos pacientes vítimas de trauma, por exemplo, a redução do fibrinogênio para níveis inferiores a 150 $mg.dL^{-1}$ foi associada à maior mortalidade, com sensibilidade de 98% e especificidade de 3%. (15) Por outro lado, *Goudie* e colaboradores analisaram dados de uma coorte de 24.749 pacientes de três instituições, para desenhar dois modelos de risco de transfusão – um para concentrado de hemácias e outro para transfusão maciça. Embora a curva ROC (*receiver operating characteristic curve*) tenha mostrado melhor performance do novo modelo no que diz respeito ao risco de transfusão, quando comparado a modelos já publicados para este mesmo grupo de pacientes, foi desconsiderado o valor do fibrinogênio plasmático dentre os itens avaliados. (16) Outro modelo de risco, envolvendo também pacientes da cirurgia cardíaca, avaliou nove parâmetros independentes incluindo o fibrinogênio, com objetivo de predizer o risco de sangramento após cirurgia de revascularização do miocárdio. Os resultados identificaram baixa sensibilidade (24%) deste modelo, não se adequando ao rastreio de pacientes com alto risco de sangramento. (17)

O fibrinogênio é sintetizado pelo fígado e consiste em um fator essencial na cascata de coagulação. O fibrinogênio faz parte de um processo complexo da hemostasia, pois desempenha papel importante na agregação plaquetária por formar uma espécie de rede, além de, após ser clivado pela trombina, transformar-se em monômeros de fibrina que são polimerizados para formar o coágulo. A conversão de fibrinogênio em fibrina e a formação de um coágulo insolúvel consiste no ponto chave da coagulação. A deficiência de fibrinogênio resulta em coagulopatias e está associada a sangramento cirúrgico de difícil controle e risco

de vida. (18) São fatores de risco para desenvolvimento de alterações plasmáticas do fibrinogênio: o gênero, a idade, o índice de massa corporal, a presença de tumores, ocorrência de hematoma no período pós-operatório, presença de grande sangramento e a transfusão sanguínea com o uso de plasma. (19) Além disso, são doenças frequentemente associadas a anormalidades estruturais do fibrinogênio a doença coronariana, o infarto do miocárdio, os eventos tromboembólicos, aneurisma de aorta, o tabagismo, a doença renal crônica, a cirrose e as hemofilias. (20)

Dados recentes mostram haver tendência ao aumento do sangramento perioperatório em pacientes com níveis plasmáticos de fibrinogênio inferiores a 200 $mg.dL^{-1}$. Em pacientes obstétricas, a concentração plasmática de fibrinogênio inferior a 200 $mg.dL^{-1}$ apresentou valor preditivo positivo de 100% para ocorrência de hemorragia pós-parto. (21) Em pacientes politraumatizados, houve aumento dos eventos hemorrágicos quando se observaram níveis séricos reduzidos de fibrinogênio, de forma mais importante se inferiores a 50 $mg.dL^{-1}$. (22) Já em pacientes encaminhados para cirurgia cardíaca, uma coorte histórica envolvendo 430 pacientes sugere que a cada redução de 100 $mg.dL^{-1}$ do fibrinogênio, o sangramento aumenta em três vezes. (23) Em outro estudo, no qual foram avaliados 260 pacientes encaminhados à unidade de terapia intensiva por diferentes procedimentos, os autores concluíram que o valor inferior a 100 $mg.dL^{-1}$ foi considerado o fator preditor mais importante na avaliação da mortalidade. (24)

Dadas as considerações acerca da presença de fatores de risco de hipofibrinogenemia nos pacientes encaminhados para cirurgia cardíaca e cirurgia do trauma, a realização deste estudo em pacientes submetidos às cirurgias ortopédicas parece ser contraditória. Entretanto, evidências que envolveram pacientes encaminhados para artrodese de coluna já associaram positivamente os valores plasmáticos pré-operatórios de fibrinogênio com a ocorrência de transfusão. (25) Ainda, observou-se que o consumo de fibrinogênio pode

se tornar mais relevante após pequenos sangramentos, especialmente em casos nos quais a média pré-operatória for originalmente mais baixa. (26) Destarte, é provável que a redução plasmática de fibrinogênio em pacientes sem fatores de risco para tal possa influenciar na ocorrência de transfusão.

Portanto, acredita-se que a avaliação pré-operatória do fibrinogênio em cirurgias com alto potencial de perda sanguínea possa modificar condutas, identificar pacientes de maior risco e otimizar a indicação de transfusão de hemocomponentes, evitando as complicações inerentes a ela.

2. HIPÓTESE

Em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica do quadril, baixos valores de fibrinogênio plasmático no período pré-operatório estão relacionados com maior ocorrência de transfusão de hemocomponentes.

3. OBJETIVOS

O objetivo deste estudo foi determinar se existe relação entre baixos valores plasmáticos pré-operatórios de fibrinogênio e aumento das taxas de transfusão de hemocomponentes no período perioperatório de cirurgia ortopédica de quadril.

3.1 Objetivos específicos

3.1.1 No período perioperatório de cirurgia ortopédica de quadril, avaliar a relação entre a dosagem sérica pré-operatória de fibrinogênio e a transfusão de (a) concentrado de hemácias, de (b) plasma fresco congelado e de (c) crioprecipitado.

3.1.2 Conhecer o perfil epidemiológico e os aspectos clínicos dos pacientes submetidos à cirurgia não traumática do quadril, relacionando-os com o valor pré-operatório do fibrinogênio.

3.1.3 Avaliar se existe relação entre os exames de avaliação da coagulação, como tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativada e plaquetas, com a realização de transfusão de hemocomponentes.

3.1.4 Avaliar se outros fatores, como o valor pré-operatório do hematócrito e da hemoglobina, se associam com maior necessidade de transfusão sanguínea.

3.1.5 Avaliar a taxa de mortalidade em 30 e em 90 dias de pós-operatório.

4. MÉTODO

O presente estudo foi desenvolvido junto ao Programa de Pós-Graduação em Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP). A realização deste estudo foi aprovada pela Comissão de Pesquisas e Pós-Graduação do Hospital São Vicente de Paulo (mediante parecer emitido em 26 de março de 2018), bem como pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMB, UNESP, de acordo com o parecer 2.700.753, em 04 de junho de 2018. O projeto foi desenvolvido em concordância com as recomendações do *Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE)*. (27, 28)

4.1 Tipo de estudo

A proposta se constitui em um estudo prospectivo do tipo Coorte.

4.2 Local do estudo

O estudo foi desenvolvido no Hospital São Vicente de Paulo – Unidade 2, de Passo Fundo – RS, em parceria entre o Instituto de Ortopedia e Traumatologia de Passo Fundo e o Serviço de Anestesiologia e Recuperação. O desenvolvimento metodológico foi realizado junto ao Departamento de Anestesiologia da FMB, UNESP.

4.3Critérios de elegibilidade, critérios de não-inclusão e critérios de exclusão

Foram incluídos pacientes com idade igual ou maior que 18 anos, de ambos os sexos, submetidos à artroplastia de quadril ou revisões cirúrgicas das artroplastias de quadril,

de etiologia não traumática, atendidas pelo Serviço de Cirurgia do Quadril e Pelve do Instituto de Ortopedia e Traumatologia de Passo Fundo – Hospital São Vicente de Paulo. Não foram incluídos neste estudo os pacientes com diagnóstico de cirrose hepática pré-operatória em tratamento, ou outra doença hepática ativa, plaquetopenia inferior a 100.000 por mm^3 e que estivessem em vigência de anticoagulação plena ou profilática, com exceção do uso de ácido acetilsalicílico. Foram excluídos da amostra de sujeitos de pesquisa àqueles que não realizaram todos os exames laboratoriais necessários ou alguns deles não foram realizados pela metodologia padrão. Nenhum paciente com descompensação aguda de doenças prévias - neoplasias ou doenças ateroscleróticas – foi encaminhado para cirurgia eletiva.

4.4 Coleta de dados

Os dados da pesquisa foram coletados no período de junho de 2018 a agosto de 2021, conforme o protocolo que consta nos ANEXOS deste documento. Dados de identificação e características dos sujeitos de pesquisa como idade, sexo, cor, classificação da *American Society of Anesthesiologists – Physical Status*, peso, altura e índice de massa corporal foram incluídos para análise clínico-epidemiológica. Os exames laboratoriais realizados na avaliação pré-operatória incluíram o valor da hemoglobina e do hematócrito, o número de plaquetas e o coagulograma, além da dosagem do fibrinogênio plasmático. Ainda, constaram na coleta de dados as informações relacionadas ao procedimento anestésico, a realização de transfusão de hemocomponentes nos períodos pré-operatório, intraoperatório e até 48 horas após a cirurgia. Por fim, os sujeitos da pesquisa foram contatados por telefone no trigésimo e nonagésimo dia do pós-operatório, para análise de sobrevida.

4.5 Tamanho da Amostra

Considerando-se que a incidência de hipofibrinogenemia em pacientes com risco de sangramento cirúrgico nas vítimas de trauma é de 14% a 19,2% (22, 29), no transplante hepático é de 32% (30) e nas cirurgias cardiovasculares é de 23,8% a 45,1% (31-33), estimou-se inicialmente em 30% a proporção de sujeitos expostos, ou seja, com fibrinogênio inferior a 200 $mg.dL^{-1}$, para fins de cálculo de amostra. Uma vez que as evidências relacionadas ao manejo do sangramento em neurocirurgia e cirurgias de escoliose estimam uma probabilidade de 23% a 54% de hemotransfusão em pacientes portadores de hipofibrinogenemia, estimamos o risco de transfusão em pacientes com deficiência de fibrinogênio em 50%. (18, 34) Em contrapartida, a estimativa de hemotransfusão no grupo não exposto ao fator em estudo foi de 20%, de acordo com dados da literatura que inferem um risco de transfusão em pacientes submetidos a artroplastia das grandes articulações de 20% a 70% na população geral. (35, 36) Portanto, considerando-se um α bilateral de 0,05 e um poder de 80%, foi estimado inicialmente que 103 sujeitos de pesquisa seriam necessários para avaliar se existe relação entre os valores plasmáticos do fibrinogênio no pré-operatório, e a realização de transfusão de hemocomponentes em cirurgias ortopédicas do quadril.

Após análise preliminar dos dados dos 103 sujeitos da pesquisa, observou-se que a magnitude do fator em estudo nesta amostra – fibrinogênio plasmático inferior a 200 $mg.dL^{-1}$ – foi inferior aos valores encontrados na literatura. Assim, o tamanho amostral foi ajustado de acordo com a incidência de hipofibrinogenemia encontrada, reduzindo-se a estimativa de 30% para 10%, em relação à proporção de sujeitos expostos – fibrinogênio inferior a 200 $mg.dL^{-1}$ - na primeira fase. A estimativa do risco de transfusão em pacientes com deficiência de fibrinogênio foi mantida em 50%, assim como a transfusão no grupo não exposto em 20%, com base nas evidências anteriormente citadas.

Dados os ajustes realizados e considerando-se um α bilateral de 0,05 e um poder de 80%, foram necessários 189 pacientes para determinar se existe correlação ($p < 0,05$) entre os valores plasmáticos pré-operatórios do fibrinogênio e a administração de hemoderivados no período perioperatório das artroplastias do quadril. Para fins de correção de perdas no transcorrer do estudo, optou-se por recrutar o total de 200 pacientes.

4.6 Método de Pesquisa

O desenvolvimento deste estudo foi esquematicamente dividido em três fases:

Fase 1 - período pré-operatório. Os pacientes foram abordados no dia anterior à cirurgia ou no período pré-operatório imediato, e convidados a participar da pesquisa mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Dado o devido aceite, foram coletadas informações para identificação em protocolo próprio e revisados os exames laboratoriais pré-operatórios: hemograma, coagulograma e fibrinogênio plasmático. Da mesma forma, foi avaliada a realização de transfusão de hemocomponentes pela equipe cirúrgica no período pré-operatório. Os resultados dos exames padrão da coagulação (tempo de protrombina, o *International Normative Ratio [INR]* e o tempo de tromboplastina parcial ativado) foram avaliados de acordo com os valores de referência dos laboratórios. Ainda, somente foram incluídos na amostra os sujeitos com avaliação sérica pré-operatória de fibrinogênio realizada pelo método de *Clauss.* (37)

Fase 2 - períodos intra e pós-operatório. Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados pelos mesmos cirurgiões da equipe, mantendo a uniformidade da técnica operatória. A escolha da técnica anestésica empregada bem como a realização de transfusão de hemocomponentes foi prerrogativa do anestesiologista assistente. No intraoperatório, foram coletadas informações relacionadas à técnica anestésica, uso de antifibrinolíticos,

tempo cirúrgico, realização de hemotransfusão e critérios para encaminhamento à sala de recuperação ou à unidade de terapia intensiva. No período de 24 horas e, novamente, em 48 horas após o procedimento, os pacientes foram reavaliados quanto à realização de transfusão de algum tipo de hemocomponente e quanto à necessidade de encaminhamento para a unidade de terapia intensiva.

Fase 3 – período pós-operatório tardio. Por contato telefônico, os pacientes foram inqueridos para investigação de sobrevida aos 30 e aos 90 dias de pós-operatório.

4.7Apresentação e Análise dos Resultados

Os resultados foram organizados na forma de tabelas e figuras, com dados de análise estatística de acordo com os tipos de variáveis em estudo.

4.8 Análise Estatística

Os dados coletados foram registrados em banco de dados construído em MS Excel® versão 16.54, e analisados com o programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS®), livre comercialmente, versão 18.0. Uma vez que fazem parte da avaliação tanto variáveis categóricas quanto quantitativas, as análises descritivas foram demonstradas utilizando-se a média (desvio padrão) para as variáveis quantitativas e a frequência absoluta e relativa (%) para as variáveis categóricas. Para contemplar o objetivo geral e os específicos, foram utilizados para comparações de variáveis categóricas o teste *qui-quadrado* ou teste *Exato de Fischer,* e para as variáveis numéricas, o teste *t de Student* ou teste não paramétrico *U de Mann-Whitney,* caso não atendessem as exigências desse teste citado.

Uma vez que os resultados da coleta de dados envolveram exames diagnósticos,

foram calculados a acurácia e as razões de verossimilhança, a sensibilidade, a especificidade e os valores preditivos positivo e negativo da aferição do fibrinogênio plasmático como preditor de transfusão de hemocomponentes no período perioperatório. Os riscos absoluto e relativo quanto à dosagem do fibrinogênio plasmático pré-operatório e a realização de transfusão de hemocomponentes também foram calculados. O programa utilizado para essas análises foi o *MedCalc – easy-to-use statistical software*® (https://www.medcalc.org/), de uso livre comercialmente. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

5. RESULTADOS

Dos 378 pacientes submetidos a artroplastias do quadril no período do estudo, envolvendo cirurgias primárias ou revisão de artroplastias, foram incluídos os 200 pacientes que atenderam aos critérios de inclusão do estudo. Destes, 184 foram submetidos à artroplastia primária do quadril e 11 pacientes realizaram revisões cirúrgicas de artroplastias de quadril. Seguem detalhes da condução na Figura 1.

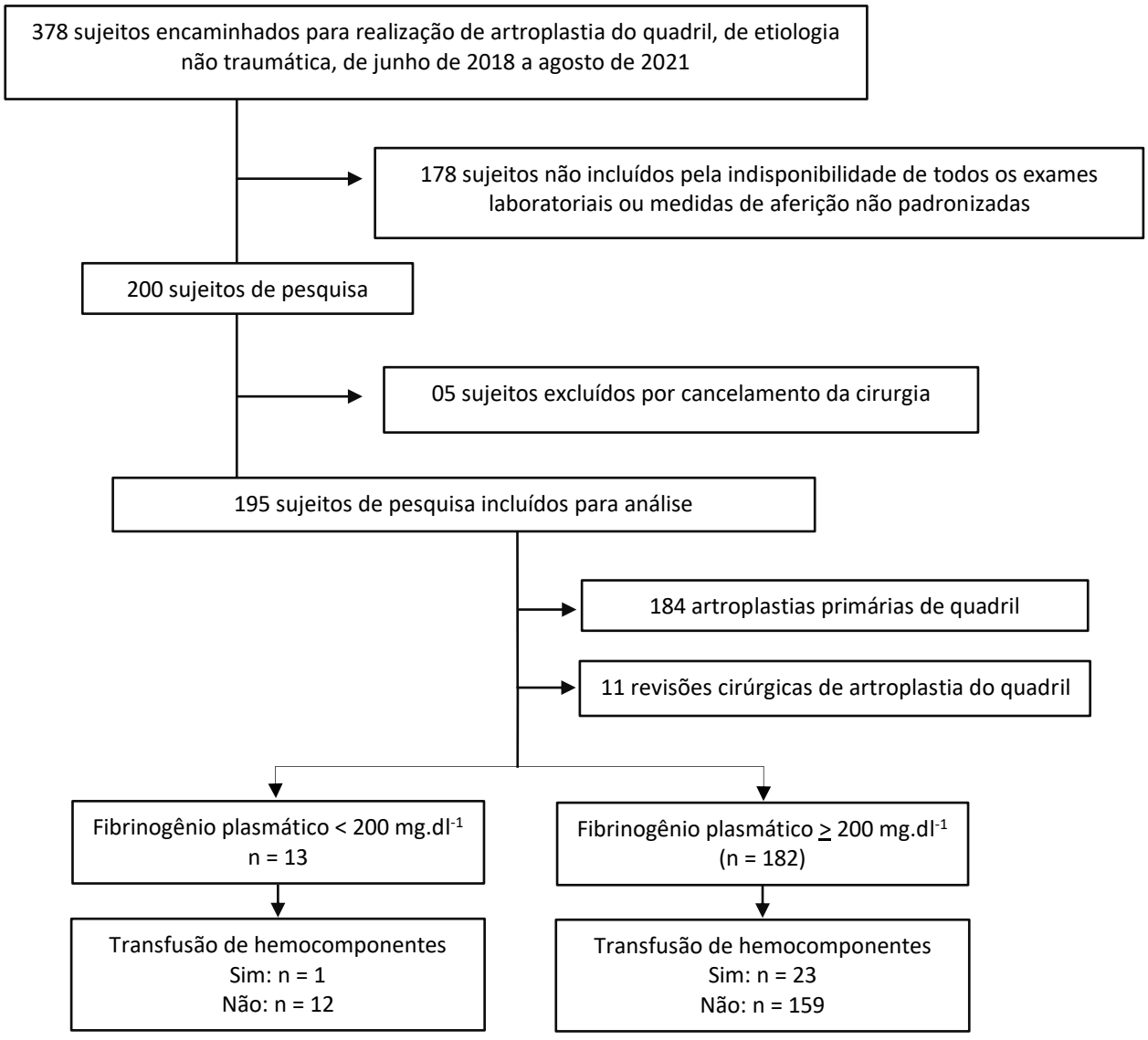


Figura 1 – Fluxograma descritivo para a condução do estudo.

Da totalidade de cirurgias ortopédicas de quadril realizadas neste período, não foram incluídos na amostra aqueles indivíduos sem os exames laboratoriais necessários, ou que trouxeram exames realizados por outra técnica bioquímica. Ainda, cinco pacientes que tiveram suas cirurgias canceladas foram excluídos da amostra.

Considerando-se o total de sujeitos estudados, 104 (53,3%) eram do sexo masculino, a média de idade (desvio padrão) foi de 62,2 (11,2) anos e 148 (75,9%) foram classificados como *ASA-PS* – II, segundo a classificação da *American Society of Anesthesiologists – Physical Status* para descrição do estado físico. A maioria dos pacientes considerava-se de cor branca e apresentava sobrepeso. Todos os pacientes incluídos concluíram a análise para o desfecho primário. As características clínico-epidemiológicas, suas médias e valores percentuais, e a associação com transfusão de hemocomponentes estão descritos na Tabela 1. Os aspectos avaliados, referentes às características epidemiológicas da amostra estudada, não foram associados à ocorrência de transfusão sanguínea ($p > 0,05$).

Do total de pacientes estudados, 24 (12,3%) receberam transfusão de hemocomponentes em uma ou mais etapas do período perioperatório. Somente um paciente recebeu concentrado de hemácias no período pré-operatório. No período intraoperatório, quatro pacientes foram submetidos à transfusão de concentrado de hemácias e dois deles também receberam plasma fresco congelado. Nas primeiras 24 horas do período pós-operatório, cinco pacientes receberam transfusão de concentrado de hemácias, sendo que quatro destes também foram transfundidos em outras etapas – um no período intraoperatório, e três nas 48 horas do pós-operatório. Nesta última etapa, 20 pacientes receberam transfusão de concentrado de hemácias, sendo que quatro destes pacientes já haviam sido transfundidos nos outros momentos – um no intraoperatório, e três no primeiro dia do pós-operatório. Nenhum paciente recebeu transfusão de crioprecipitado.

Assim, como mostrado na Figura 2, o período de 48 horas após a cirurgia foi considerado o mais crítico em relação à realização de transfusão de sangue.

Tabela 1 – Caracterização da amostra de pacientes, apresentadas em média (desvio padrão) para variáveis quantitativas e frequência (%) para variáveis categóricas, comparando as características clínico-epidemiológicas entre o grupo de pacientes transfundidos e não transfundidos.

			Transfusão de Hemocomponentes		
Características Clínico-Epidemiológicas		**Total (n = 195)**	**Não (n = 171)**	**Sim (n = 24)**	***valor de* p**
Idade (anos)		62,2 (11,2)	61,7 (11,3)	65,6 (10,3)	0,119¤
Sexo	Feminino	91 (46,7%)	76 (83,5%)	15 (16,5%)	
	Masculino	104 (53,3%)	95 (91,3%)	9 (8,7%)	0,126Δ
Cor de pele	Branca	194 (99,5%)	170 (87,6%)	24 (12,4%)	
	Parda	1 (0,5%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1,000Δ
IMC*		27,7 (4,4)	27,9 (4,5)	26,8 (4,2)	0,259¥
*ASA-PS***	1	35 (17,9%)	31 (88,6%)	4 (11,4%)	
	2	148 (75,9%)	132 (89,2%)	16 (10,8%)	
	3	12 (6,2%)	8 (66,7%)	4 (33,3%)	0,073□

*IMC: índice de massa corporal; ***ASA-PS: American Society of Anesthesiologists - Physical Status.*
¥Teste t de *Student*; ¤Teste U de *Mann-Whitney*; ΔTeste exato de Fisher; □Teste do *Qui*-quadrado.

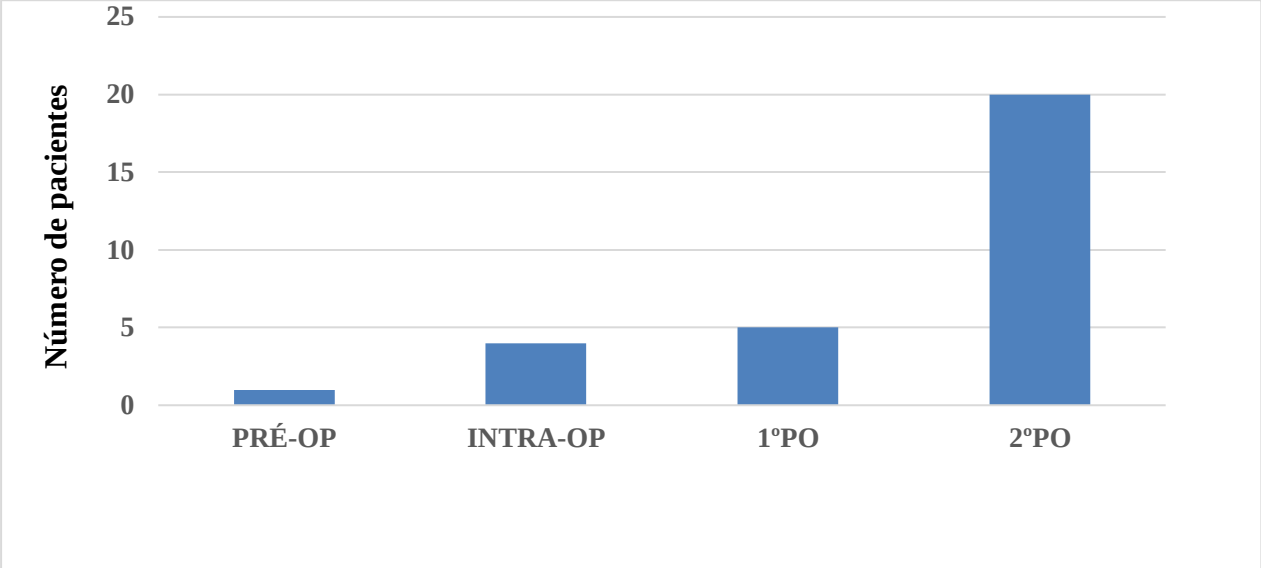


Figura 2 – Frequência de transfusão de hemocomponentes nos diferentes períodos do acompanhamento perioperatório. OP: operatório; PO: pós-operatório; 1º PO: até 24 horas após a cirurgia; 2º PO: entre 24 e 48 horas após a cirurgia.

A média (desvio padrão) do valor sérico de fibrinogênio plasmático foi de 315 (83) $mg.dL^{-1}$. Não houve associação entre o valor sérico pré-operatório de fibrinogênio e a ocorrência de transfusão de concentrado de hemácias no período perioperatório (p = 0,745) (Tabela 2).

Observamos que os índices hematimétricos pré-operatórios – hemoglobina (p = 0,028) e hematócrito (p = 0,006) – foram associados à maior taxa de transfusão, enquanto que a contagem de plaquetas e nenhum dos exames que compõe o coagulograma foi associado a este desfecho (P > 0,05) (Tabela 2).

Tabela 2 – Caracterização da amostra de pacientes, apresentadas em média (desvio padrão), comparando os resultados dos exames laboratoriais pré-operatórios entre o grupo de pacientes transfundidos e não transfundidos.

			Transfusão de Hemocomponentes		
Exames Laboratoriais Pré-Operatórios		**Total (n = 195)**	**Não (n = 171)**	**Sim (n = 24)**	***valor de* p**
Fibrinogênio ($mg.dL^{-1}$)		315 (83)	316 (83)	310 (79)	0,745¥
Hemoglobina ($g.dL^{-1}$)		13,9 (1,3)	14,0 (1,2)	13,1 (1,8)	0,028¥
Hematócrito (%)		41,6 (4,1)	42,1 (3,9)	39,1 (5,1)	0,006¤
Plaquetas (contagem numérica)		230.756 (61.063)	229.371 (61.298)	240.625 (59.689)	0,327¤
Coagulograma	TP* (segundos)	12,2 (1,5)	12,1 (1,5)	12,7 (1,5)	0,093¤
	TTPA** (segundos)	28,7 (6,5)	28,8 (6,7)	27,4 (4,8)	0,291¤
	*INR****	1,0 (0,1)	1,0 (0,1)	1,1 (0,1)	0,449¤

*TP: tempo de protrombina; **TTPA: tempo de tromboplastina parcial ativada*; ***INR: International Normalized Ratio.*
¥Teste t de *Student;* ¤Teste U de *Mann-Whitney.*

Treze sujeitos da pesquisa tiveram valores pré-operatórios do fibrinogênio plasmático inferiores a 200 $mg.dL^{-1}$, sendo que um (1/13 = 7,7%) destes pacientes recebeu transfusão sanguínea no período perioperatório. Por outro lado, 182 pacientes apresentaram o fibrinogênio plasmático $\geq$ 200 $mg.dL^{-1}$ e, destes, 23 receberam transfusão de hemocomponentes (23/182 = 12,6%) (Tabela 3). Assim, o risco relativo (intervalo de confiança de 95% [IC 95%]) para transfusão de concentrado de hemácias em pacientes com fibrinogênio plasmático < 200 $mg.dL^{-1}$, em relação àqueles com esta dosagem $\geq$ 200 $mg.dL^{-1}$ foi 0,608 (0,089 - 4,158), não sendo estatisticamente significante (p = 0,612) (Tabela 4).

O resultado da análise das características do fibrinogênio < 200 $mg.dL^{-1}$ como preditor de transfusão de hemocomponentes evidenciou sensibilidade de 4,17% (IC 95%: 0,11% - 21,12%), especificidade de 92,98% (IC 95%: 88,06% - 96,32%), valor preditivo positivo de 7,69% (IC 95%: 1,12% - 37,99%) e valor preditivo negativo de 87,36% (IC 95%: 86,36% - 88,35%). A acurácia do teste foi 82,05% (IC 95%: 75,93 - 87,17%) (Tabela 4).

Tabela 3 – Distribuição dos resultados na tabela de contingência, relacionando a variável preditora (fibrinogênio plasmático) com a variável de desfecho (transfusão de hemocomponentes). Os valores correspondem ao número de pacientes.

	Transfusão de Hemocomponentes		
Valores do Fibrinogênio Plasmático	**Sim**	**Não**	**Total**
$< 200\ mg.dL^{-1}$	1	12	13
$\geq 200\ mg.dL^{-1}$	23	159	182
Total	24	171	195

Tabela 4 – Caracterização do teste diagnóstico pelo cálculo da sensibilidade, da especificidade, do valor preditivo positivo, do valor preditivo negativo, da acurácia, das razões de verossimilhança positiva e negativa, dos riscos absolutos e do risco relativo.

Característica do Teste	**Resultados**
Sensibilidade	4,17% (IC* 95%: 0,11% - 21,12%)
Especificidade	92,98% (IC 95%: 88,06% - 96,32%)
Valor Preditivo Positivo	7,69% (IC 95%: 1,12% - 37,99%)
Valor Preditivo Negativo	87,36% (IC 95%: 86,30% - 88,35%)
Acurácia	82,05% (IC 95%: 75,93% - 87,17%)
Razão de Verossimilhança Positiva	0,59 (IC 95%: 0,08 - 4,36)
Razão de Verossimilhança Negativa	1,03 (IC 95%: 0,94 - 1,13)
Risco absoluto (fibrinogênio < 200 $mg.dL^{-1}$) (A)	7,69% (IC 95%: 1,37% - 33,31%)
Risco absoluto (fibrinogênio $\geq$ 200 $mg.dL^{-1}$) (B)	12,64% (IC 95%: 8,57% - 18,25%)
Risco relativo (A/B)	0,608 (IC 95%: 0,089 - 4,158)

*IC: intervalo de confiança.

Os aspectos avaliados no período intra e pós-operatório envolveram o tipo de cirurgia, o tempo cirúrgico, a técnica anestésica, o emprego de antifibrinolíticos, além da necessidade de internação em unidade de terapia intensiva. Dentre esses fatores, apresentaram associação significativa com a transfusão de hemocomponentes o tipo de cirurgia ($p = 0,005$), o tempo cirúrgico ($p = 0,001$) e a indicação de transferência para a unidade de terapia intensiva ($p = 0,006$).

No segundo dia do pós-operatório, os valores de hemoglobina e hematócrito foram relacionados à maior taxa de transfusão de concentrado de hemácias ($p < 0,001$). A Tabela 5 descreve os desfechos estudados nos períodos intra e pós-operatório.

Da amostra de 195 sujeitos, foram contatados 158 pacientes ou familiares para avaliação da sobrevida, em 30 e 90 dias. Considerou-se somente aqueles pacientes ou familiares que atenderam o telefone nos dois momentos citados anteriormente. Dos 195 sujeitos contatados, 37 não foram encontrados em algum dos períodos de avaliação. Assim, embora a totalidade de sujeitos restantes possa sugerir uma baixa mortalidade pós-operatória neste grupo de pacientes, a mortalidade em 30 e 90 dias de pós-operatórios foi suprimida da análise estatística. Dos pacientes contatados, somente um faleceu, tendo sido a causa a infecção pelo SARS-COV$_2$.

Tabela 5 – Caracterização da amostra de pacientes, apresentadas em média (desvio padrão) para variáveis quantitativas e frequência (%) para variáveis categóricas, comparando variáveis intra e pós-operatórias entre o grupo de pacientes transfundidos e não transfundidos.

			Transfusão de Hemocomponentes		
Características Relacionadas ao Procedimento Cirúrgico e ao Período Pós-Operatório		**Total (n = 195)**	**Não (n = 171)**	**Sim (n = 24)**	***valor de* p**
Técnica cirúrgica (*n)	ATQ‡	184 (94,4%)	165 (89,7%)	19 (10,3%)	
	Revisão de ATQ	11 (5,6%)	6 (54,5%)	5 (45,5%)	0,005Δ
Tempo cirúrgico (minutos)		120,2 (30,3)	117,0 (26,7)	143,1 (42,8)	0,001¤
Técnica anestésica (n)	Bloqueio do neuroeixo	188 (96,4%)	165 (87,8%)	23 (12,2%)	
	Geral	5 (2,6%)	4 (80,0%)	1 (20,0%)	
	Outra	2 (1,0%)	2 (100,0%)	0 (0,0%)	0,757□
Emprego de antifibrinolítico (n)	Sim, endovenoso	188 (96,4%)	165 (87,8%)	23 (12,2%)	
	Sim, intra-articular	4 (2,1%)	3 (75,0%)	1 (25,0%)	
	Não	3 (1,5%)	3 (100,0%)	0 (0,0%)	0,601□
Internação (n)	UTI**	4 (2,1%)	1 (25,0%)	3 (75,0%)	
	SRPA***	191 (97,9%)	170 (89,0%)	21 (11,0%)	0,006Δ
Hemoglobina pós-operatória ($g.dL^{-1}$)		10,5 (1,5)	10,8 (1,3)	8,61 (1,6)	≤0,001¤
Hematócrito pós-operatório (%)		31,5 (4,3)	32,2 (3,9)	26,3 (3,7)	≤0,001¥

‡ATQ: artroplastia total do quadril; *n: número de pacientes; **UTI: unidade de terapia intensiva; ***SRPA: sala de recuperação pós-anestésica.

ΔTeste exato de Fisher; ¤Teste U de Mann-Whitney; □Teste do Qui-quadrado; ¥Teste t de Student

6. DISCUSSÃO

Neste estudo, a redução dos valores séricos pré-operatórios de fibrinogênio não foi associada à maior ocorrência de transfusão de hemocomponentes no período perioperatório em pacientes submetidos à artroplastia primária ou revisão cirúrgica de artroplastia de quadril. No entanto, nas diversas disciplinas cirúrgicas, as evidências quanto ao valor do fibrinogênio sérico como biomarcador para sangramento e hemotransfusão são controversas.

O fibrinogênio é uma glicoproteína presente no plasma e nos grânulos plaquetários alfa. É um fator de coagulação essencial (26) que encontra-se na maior concentração plasmática (200-500 $mg.dL^{-1}$). É sintetizado somente no fígado, com peso molecular aproximado de 340.000 dáltons, e formado por três polipeptídios (alfa-beta-gama), ligados por pontes de dissulfureto. (38, 39) Quando se produz um traumatismo ou dano vascular, a trombina cliva o fibrinogênio, convertendo-o em monômeros de fibrina que se polimerizam espontaneamente e na sequência se estabilizam, dando lugar a uma rede insolúvel de fibrina. (39, 40) Além disso, o fibrinogênio tem função importante na agregação plaquetária, pois atua ligando-se ao receptor plaquetário glicoproteico IIbIIIa, exposto na superfície da plaqueta quando esta encontra-se ativada. (41)

Níveis baixos de fibrinogênio podem ser vistos em desordens hereditárias como hipofibrinogenemia, afibrinogenemia, disfibrinogenemia, coagulação intravascular disseminada, síndromes fibrinolíticas, além de em algumas doenças hepáticas. (38) A afibrinogenemia congênita é uma afecção rara, com prevalência de 1 em 1.000.000, (42) que geralmente cursa com sangramento na pele, trato geniturinário e gastrointestinal e a

hemorragia intracraniana é uma das principais causas de morte nesses pacientes. (43) Na gestação, dada a importância do fibrinogênio, o aborto no primeiro trimestre é comum em mulheres com afibrinogenemia. De acordo com uma série de casos, a redução precoce do fibrinogênio nos quadros de hemorragia é o melhor marcador de gravidade e risco. (44) Os pacientes com hipofibrinogenemia ou disfibrinogenemia geralmente são assintomáticos, mas podem apresentar sangramento e complicações tromboembólicas em função da formação defeituosa do coágulo de fibrina. (43) Nenhuma das condições citadas acima foi observada na amostra de sujeitos integrantes deste estudo.

A aferição plasmática do fibrinogênio é um ensaio que se baseia no método de *Clauss*, sendo considerado como referência pelo *National Committee of Clinical Laboratory Standards*. Quando uma amostra de trombina é adicionada ao plasma diluído, o tempo de coagulação é inversamente proporcional à concentração de fibrinogênio plasmático. O tempo de coagulação obtido é comparado posteriormente com uma preparação de fibrinogênio padronizada. (37) O ensaio de *Clauss* não mede o fibrinogênio diretamente, mas determina o tempo até que se inicie a formação do coágulo, após adição controlada de trombina (50-100 NIH $U.ml^{-1}$) em uma amostra de plasma citratada. Os resultados podem ser dependentes da proporção entre fibrinogênio de alto e baixo peso molecular, assim como da presença de produtos da degradação da fibrina. Ainda, a precisão de cada método de mensuração do fibrinogênio é atualmente desconhecida. Embora existam vários métodos de aferição do fibrinogênio plasmático, a sua boa correlação com muitos deles fez com que o ensaio de *Clauss* ainda seja o mais utilizado. (45) Um estudo recente encontrou diferenças entre a mensuração plasmática de fibrinogênio baseada no método de *Clauss* e outros métodos. Por outro lado, a similaridade entre medidas em um mesmo centro, antes e após a cirurgia de revascularização do miocárdio, indicou benefício no reconhecimento rápido da

deficiência pós-operatória de fibrinogênio. (46)

Outras evidências vêm tentando associar os resultados laboratoriais da dosagem de fibrinogênio com os testes à beira do leito, como a tromboelastometria. As pesquisas parecem promissoras, dada a estreita associação dos resultados e a rapidez na realização do tromboelastograma, embora a interpretação dos dados possa estar comprometida pela presença de conflito de interesses. (47) No nosso estudo, embora a aferição bioquímica do fibrinogênio plasmático não tenha sido realizada sempre no mesmo laboratório, a padronização do ensaio foi uma preocupação dos pesquisadores.

A concentração plasmática de fibrinogênio depende de fatores hereditários e adquiridos, como idade, gênero e tabagismo, por exemplo. (48) Na amostra de pacientes deste estudo, a média de idade foi de 62 anos, a maioria dos indivíduos apresentou comorbidades controladas e eram portadores de sobrepeso, o que parece não se relacionar de forma importante com possíveis alterações secundárias do fibrinogênio. Além disso, o fibrinogênio é uma proteína de fase aguda e doenças inflamatórias, doenças infecciosas (49) e cirurgias aumentam seus níveis. Fibrinogênio inferior a 200 $mg.dL^{-1}$ é raro em pacientes sem eventos traumáticos e sangramento cirúrgico mas, se o sistema hemostático estiver modificado por cirurgias maiores ou trauma, a concentração de fibrinogênio pode estar alterada. (48) Um estudo envolvendo 290 pacientes submetidos à craniotomia mostrou que os níveis de fibrinogênio pós-operatório foram significativamente menores em pacientes que cursaram com hematoma pós-operatório, quando comparados aos indivíduos sem a referida complicação cirúrgica. Embora fosse esperada uma correlação significativa entre grandes volumes de solução de reposição e a queda do fibrinogênio, a análise multivariada mostrou que não houve associação entre a redução do fibrinogênio perioperatório e o volume de cristaloide ou coloide administrado. (50)

No cenário das alterações do sistema hemostático e, consequentemente, maior necessidade de hemotransfusão perioperatória, evidências mostram que a transfusão sanguínea aumenta em três vezes a mortalidade em 30 dias para pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio, além de aumentar o tempo de ventilação mecânica, as morbidades cardíaca e renal, e a taxa de infecção. (17) Pacientes submetidos à cirurgia ortopédica possuem um risco aumentado de complicações trombóticas e hemorrágicas. Os mecanismos responsáveis por estes eventos incluem anormalidades da função endotelial, disfunção da coagulação, alterações do fator tecidual, aumento da resposta inflamatória e comprometimento da fibrinólise. (51) Nas cirurgias ortopédicas, a relação entre as alterações da coagulação e reposição de sangue é mais evidente, uma vez que o sangramento excessivo pode estar associado à maior atividade fibrinolítica, observada pelo aumento dos biomarcadores por até uma semana de pós-operatório, conforme análise de amostras de sangue de hematomas pós-cirúrgicos. O aumento da idade - característica comum das artroplastias - por si só, já cursa com maior atividade fibrinolítica, evidenciada pelo aumento dos valores plasmáticos do dímero-d, ativador do plasminogênio tecidual e redução da antiplasmina. (52)

As artroplastias das grandes articulações, em especial quadril e joelho, são associadas com sangramento excessivo perioperatório e altas demandas de transfusão de hemoderivados. Evidências mostram que, para estes dois procedimentos, a probabilidade de transfusão de hemoderivados varia de 21% a 70%. (36, 53) No entanto, nossos dados apontaram que apenas 12,3% dos pacientes da amostra receberam transfusão de hemoderivados em algum dos períodos avaliados, mostrando que há uma tendência conservadora quanto à transfusão. Apesar de muitas vezes salvadora, a hemotransfusão também é associada a riscos, incluindo lesão pulmonar associada à transfusão, reações imunomoduladas e transmissão de patógenos. (54) Verifica-se aumento da

morbimortalidade em indivíduos que necessitam de transfusão sanguínea. (36, 55) Assim, inúmeros modelos têm tentado estimar o risco de sangramento em cirurgias de diferentes especialidades, mas, até o momento, não existem resultados concretos e validados pela comunidade acadêmica.

A maioria dos estudos que relaciona o nível plasmático do fibrinogênio a eventos hemorrágicos e transfusão no período perioperatório foi realizada em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. Assim, em estudo prospectivo observacional, *Karlsson* e colaboradores investigaram a relação entre a concentração plasmática de fibrinogênio e o sangramento pós-operatório e a transfusão, após cirurgia para revascularização do miocárdio. Observaram haver correlação (R) inversa entre o sangramento pós-operatório e a concentração pré-operatória de fibrinogênio ($R = -0.53$; $p < 0,001$), a contagem pré-operatória de plaquetas ($R = -0,26$; $p < 0,001$) e os valores pré-operatórios da hemoglobina ($R = -0,25$; $p = 0,001$). Na análise multivariada, a concentração pré-operatória de fibrinogênio foi o único fator independente associado ao sangramento pós-operatório. Valores de tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativada ou presença de anticoagulação pré-operatória não foram correlacionados com sangramento. (56) Outro estudo retrospectivo canadense, que usou uma base de dados institucional composta por pacientes com indicação de cirurgia de revascularização do miocárdio, mostrou que a relação entre fibrinogênio plasmático pré-operatório, aferido pelo método de *Clauss* ou método do nível de protrombina, e o sangramento grave após cirurgia de revascularização do miocárdio é em forma de *U*, confirmando a correlação entre a queda do fibrinogênio plasmático pré-operatório e o aumento do sangramento. (40)

A despeito do grande número de estudos sobre o tema no grupo de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, as evidências ainda permanecem contraditórias. Um

estudo de coorte prospectivo, envolvendo 1.954 procedimentos de cirurgia cardíaca, avaliou se havia relação entre a concentração plasmática de fibrinogênio pré-operatório e o sangramento pós-operatório, com ou sem transfusão de concentrado de hemácias. Da amostra estudada, foram encontrados 0,4% dos indivíduos com fibrinogênio menor que 200 $mg.dL^{-1}$ e 5,3% dos indivíduos com fibrinogênio menor que 250 $mg.dL^{-1}$. Houve correlação (R) inversa entre a concentração pré-operatória de fibrinogênio e o sangramento ($R = -0.17$; $p < 0,001$). Entretanto, foi observada uma associação fraca entre baixa concentração de fibrinogênio e a transfusão de concentrado de hemácias. Os resultados encontrados mostraram que a concentração plasmática pré-operatória de fibrinogênio menor que 250 $mg.dL^{-1}$ foi associada, de forma independente, com o aumento do sangramento pós-operatório, mas não com transfusão de concentrado de hemácias. (48) No nosso estudo, apenas 6,6% dos pacientes apresentaram valores de fibrinogênio inferiores a 200 $mg.dL^{-1}$, assim como descrito anteriormente.

Em outro estudo de coorte prospectivo, o fibrinogênio sérico foi avaliado em 1.956 pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca com uso de circulação extracorpórea. Na admissão em unidade de terapia intensiva, o nível sérico de fibrinogênio foi considerado o melhor preditor laboratorial para eventos hemorrágicos, embora a avaliação laboratorial pré-operatória de fibrinogênio não tenha sido estatisticamente correlacionada com sangramento excessivo. (57)

No contexto da validação de testes prognósticos e sua metodologia, poucas evidências que se prestam à avaliação do fibrinogênio como preditor de transfusão de hemocomponentes e sangramento descrevem as características do teste, como a sensibilidade, a especificidade e os valores preditivos. Não obstante, conhecer estes conceitos é fundamental para a correta avaliação do desempenho do teste em relação ao desfecho para o qual ele se propõe.

A sensibilidade de um teste é definida como a proporção de indivíduos realmente doentes (verdadeiros-positivos) em relação ao total de indivíduos que apresentarem o teste positivo (verdadeiros-positivos e falsos-positivos). Sua função é estimar a probabilidade de se obter um teste positivo em indivíduos que tenham a doença ou fator em estudo, ou seja, estimar a capacidade do teste reconhecer o doente. Por outro lado, a especificidade é definida como a proporção de indivíduos sadios e com o teste negativo (verdadeiros-negativos) em relação a todos os indivíduos com teste negativo (verdadeiros-negativos e falsos-negativos). Ou seja, estima-se a probabilidade de se obter um resultado negativo no teste de um paciente saudável, avaliando a capacidade de um teste em reconhecer o paciente sem a doença. (58) Sob outro ponto de vista, a realidade clínica demanda informações acerca das características do teste em si, e qual seu significado para um paciente individual. Assim, o conceito de valor preditivo ganha espaço. O valor preditivo positivo descreve a proporção de sujeitos com teste positivo que realmente tenham a doença. Já o valor preditivo negativo descreve a proporção de sujeitos com teste negativo e que não tenham a doença. Estes conceitos são intuitivos e mais úteis ao clínico, mas dependem da prevalência da doença ou fator estudado, na referida população. Importante considerar que essa probabilidade pré-clínica limita a aplicabilidade do teste em diferentes populações. (59)

Com base nestes conceitos, torna-se mais adequada a interpretação das evidências que tem por objetivo rastrear doenças ou fatores de risco. Um estudo envolvendo pacientes submetidos à revascularização do miocárdio, por exemplo, encontrou associação positiva entre os valores pré-operatórios de fibrinogênio e aumento do sangramento pós-operatório, com um ponto de corte de 310 $mg.dL^{-1}$, mas os resultados demonstraram baixa sensibilidade e especificidade, 41,18% e 69,16%, respectivamente, para fins de rastreio. (60)

Além do fibrinogênio, modelos de risco envolvendo valores laboratoriais do coagulograma, plaquetas e testes tromboelastográficos vêm sendo estudados como preditores de eventos hemorrágicos agudos e transfusão. Em estudo observacional, avaliou-se a influência dos testes hemostáticos como a tromboelastografia no pré-operatório, a avaliação plaquetária por agregometria e os testes de coagulação convencionais (incluindo fibrinogênio), a fim de identificar pacientes com risco de sangramento excessivo em cirurgias de revascularização do miocárdio. Dentre os pacientes com sangramento maior que 1.000 mL, somente a avaliação plaquetária por agregometria foi associada ao risco de sangramento, ao contrário da tromboelastografia e dos testes padrão de coagulação. Entretanto, na análise multivariada, a avaliação plaquetária apresentou baixa sensibilidade (27%) para predizer sangramento excessivo. Essa referência também sugere a associação entre níveis baixos de fibrinogênio e o aumento do sangramento. (61)

Em nosso estudo, nenhum paciente apresentou resultados inferiores aos valores de referência nos exames da coagulação, e não foi encontrada relação estatisticamente significativa entre os resultados dos exames da coagulação (tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativada, *international normalized ratio*) com aumento da taxa de transfusão de hemocomponentes. No entanto, é necessário lembrar que o tamanho amostral não foi estimado para determinar esta relação, e os resultados envolvendo o fibrinogênio serão discutidos adiante.

No que tange a aferição da hemoglobina e do hematócrito, nossos resultados apontaram que a dosagem pré-operatória dos dois fatores, assim como sua aferição no período pós-operatório, tem uma relação estatisticamente significativa com transfusão de hemocomponentes. Em uma série de casos que avaliou 144 pacientes submetidos à cirurgia para revascularização do miocárdio, os níveis de hemoglobina pré-operatórios

foram associados de forma significativa com a transfusão de hemocomponentes durante a cirurgia, embora esta não teve uma associação significativa com os valores de fibrinogênio pré e pós-operatório. (62) Estudo de validação de protocolo para cuidados cirúrgicos em artroplastias de quadril e joelho mostrou que a medida pré-operatória da hemoglobina e do hematócrito pode ser considerada um bom preditor de transfusão pós-operatória, e o controle após a cirurgia pode ser baseado na situação clínica do paciente. As taxas de transfusão foram maiores em indivíduos com baixos níveis pré-operatórios de hemoglobina, idade avançada, uso de aspirina e outras comorbidades. Entretanto, o mesmo estudo recomenda o monitoramento da hemoglobina pelo período de um a três dias de pós-operatório. (63)

A administração de antifibrinolíticos se tornou comum nas cirurgias ortopédicas na última década, como parte das estratégias multimodais para o manejo do sangramento cirúrgico. O uso intravenoso do ácido tranexâmico nas artroplastias diminuiu a perda sanguínea perioperatória, reduzindo as taxas de transfusão e o tempo de internação hospitalar. (64) Não está totalmente estabelecido se o uso intra-articular é igualmente efetivo em reduzir a necessidade de transfusão sanguínea, quando comparado à via intravenosa. Metanálise mostrou resultados promissores com o uso do ácido tranexâmico em pacientes submetidos à artroplastia primária de quadril, com menores taxas de transfusão sanguínea e sangramento cirúrgico. No entanto, não foi consenso qual a melhor via de administração, posologia ou duração de uso para manutenção dos desfechos analisados. (65) No nosso estudo, a maioria dos pacientes (96,4%) recebeu ácido tranexâmico por via endovenosa. Os demais pacientes não receberam o fármaco ou foi indicada a via intra-articular, provavelmente com objetivo de reduzir possíveis efeitos adversos, embora um grande estudo de coorte tenha mostrado que o uso do ácido tranexâmico não foi associado a complicações maiores - eventos tromboembólicos,

infarto do miocárdio, convulsões, acidente vascular cerebral - neste grupo de pacientes. (66) Não obstante, um ensaio clínico randomizado publicado recentemente, envolvendo 9.535 pacientes encaminhados para cirurgia não cardíaca, comparou o uso do ácido tranexâmico ao placebo quanto aos desfechos envolvendo sangramento grave e complicações cardiovasculares. Observou-se que a incidência de eventos hemorrágicos maiores, sangramento com risco de vida ou sangramento em um órgão crítico foi significativamente menor no grupo que recebeu o fármaco. Entretanto, a pequena diferença na taxa de complicações cardiovasculares entre o grupo intervenção e o grupo placebo não permitiu estabelecer, de maneira contundente, a segurança do ácido tranexâmico quanto ás complicações cardiovasculares. (67)

Por fim, as cirurgias ortopédicas que cursam com maior perda sanguínea são as osteotomias de coluna para correção de escolioses, e as artroplastias das grandes articulações. Nestes casos, os resultados dos estudos envolvendo o fibrinogênio como teste prognóstico também permanecem controversos, embora a maior parte das evidências sustente a hipótese de que a dosagem de fibrinogênio possa predizer risco de sangramento e transfusão.

Um estudo retrospectivo de coorte avaliou a associação entre valores séricos pré-operatórios de fibrinogênio, sangramento cirúrgico e necessidade de transfusão sanguínea em adolescentes submetidos à correção de escoliose idiopática. Constatou-se que níveis menores de fibrinogênio foram estatisticamente associados à maior necessidade de transfusão sanguínea, embora não tenha sido observada associação entre a avaliação do coagulograma (plaquetas, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativada) com níveis séricos de fibrinogênio. (34) Outro estudo da mesma equipe de pesquisa, publicado três anos depois, mostrou que o índice de massa corporal, número de níveis tratados e o tempo cirúrgico foram preditores significativos de sangramento,

enquanto a redução do fibrinogênio pré-operatório foi um fator preditor independente para sangramento cirúrgico. (68) Nos dois estudos citados anteriormente, os pacientes receberam antifibrinolíticos durante o manejo perioperatório, mostrando que o uso do fármaco não se apresentou como um fator de confusão, em comparação com outras coortes de pacientes submetidos à cirurgia do quadril. Curiosamente, em estudo retrospectivo envolvendo 161 pacientes femininas encaminhadas para correção de escoliose idiopática, encontrou-se associação diretamente proporcional entre sangramento e maiores níveis de fibrinogênio plasmático; e esta associação foi, provavelmente, influenciada pelo aumento do estrogênio na fase pré-menstrual, que pode elevar o fibrinogênio circulante. (69) Em outro estudo observacional prospectivo que acompanhou 245 pacientes submetidos à artrodese de coluna e à artroplastia de quadril ou de joelho, verificou-se correlação entre baixos níveis de fibrinogênio e volume de sangramento ou sangramento maior que 2 litros, mas somente no grupo de pacientes submetido à artrodese de coluna. (26) A função do fibrinogênio mostra-se tão relevante nas cirurgias de coluna que, em um estudo clínico duplo cego envolvendo trinta pacientes com indicação de correção de hérnia de disco lombar, 15 indivíduos receberam 1 grama de fibrinogênio e os demais receberam o placebo. A hemorragia intraoperatória foi menor no grupo intervenção, assim como o sangramento pós-operatório e a necessidade de transfusão de sangue, exceto plasma fresco congelado (70).

Na perspectiva da análise dos testes prognósticos em cirurgias ortopédicas, as evidências não são totalmente concordantes quanto ao papel do fibrinogênio como biomarcador de hemotransfusão. Um estudo retrospectivo evolvendo pacientes com trauma contuso analisou o desempenho da dosagem plasmática de fibrinogênio como preditor de transfusão maciça. Os resultados mostraram um valor de ponto de corte de fibrinogênio abaixo de 211 $mg.dL^{-1}$, com sensibilidade de 55,1% e especificidade de

78,6% para identificação de pacientes de risco. (71) Outro estudo de mesmo desenho metodológico, mas de caráter multicêntrico, encontrou um ponto de corte de fibrinogênio abaixo de 190 $mg.dL^{-1}$ para transfusão maciça, mas com sensibilidade de 78%, especificidade de 65%, com valor preditivo positivo de 34% e valor preditivo negativo de 81%. (72) Já em uma coorte prospectiva de pacientes com fratura de pelve, mostrou-se que a queda da pressão arterial sistólica e os níveis de fibrinogênio foram preditores independentes para transfusão maciça, este último com alta sensibilidade e especificidade, 95,5% e 82,9% respectivamente. (73)

Os resultados do nosso estudo indicam que a redução plasmática do fibrinogênio pré-operatório apresenta baixa sensibilidade em identificar pacientes com maior risco de transfusão de hemocomponentes, o que compromete seu desempenho como biomarcador de risco de hemotransfusão em cirurgias não traumáticas de quadril. Em contrapartida, a alta especificidade mostra que a probabilidade de ser necessária a transfusão de sangue em pacientes com fibrinogênio normal é muito baixa, quando controlados os demais fatores que influenciam o sangramento e a coagulação sanguínea.

Testes com alta especificidade cursam, habitualmente, com maior valor preditivo positivo em função da presença de poucos testes falso-positivos. (74) Isso significaria que o indivíduo com fibrinogênio plasmático pré-operatório baixo, provavelmente, seria transfundido. Paradoxalmente, nossos resultados mostraram um valor preditivo positivo baixo e um valor preditivo negativo alto, sugerindo que pacientes com resultados laboratoriais de fibrinogênio plasmático normais não necessitarão de transfusão de hemocomponentes. Posto que a prevalência da variável preditora interfere nas características preditivas do teste (74, 75), acredita-se que a menor prevalência de pacientes com fibrinogênio abaixo do ponto de corte na amostra estudada (6,6%), quando comparada com a literatura, reduziu o seu valor preditivo positivo.

Apesar dos nossos resultados apontarem uma boa acurácia, o que descreve a proporção de todos os resultados estarem corretos (verdadeiros positivos e verdadeiros negativos) para discriminar pacientes com maior risco de hemotransfusão, sugere-se prudência na interpretação destes dados, uma vez que os valores da sensibilidade e do valor preditivo positivo não foram expressivos, resultando na interpretação de que os valores pré-operatórios baixos do fibrinogênio plasmático não possam ser associados com maior probabilidade de realização de hemotransfusão. Ademais, a melhor alternativa para o estudo da acurácia de um teste seria por meio da razão de probabilidade, também chamada razão de verossimilhança. (76) Este conceito indica o poder diagnóstico de um determinado teste, e a sua capacidade diagnóstica combina a direção e a força da evidência, dado um determinado resultado. (77) A razão de verossimilhança positiva descreve quantas vezes mais provável um teste positivo é verdadeiramente positivo, se comparado com um teste falso-positivo. Para isso, compara-se a probabilidade de um teste ser positivo em paciente com doença ou fator em estudo (sensibilidade) com a probabilidade de um teste ser positivo em um paciente sem a doença (falso-positivo ou 1-sensibilidade). Por outro lado, a razão de verossimilhança negativa compara a probabilidade de um teste ser negativo em paciente com a doença ou fator em estudo (falsos-negativos ou 1-sensibilidade) com a probabilidade de um teste ser negativo em paciente sem a doença (especificidade). (74, 77)

De acordo com os resultados de sensibilidade e especificidade encontrados no nosso estudo, a razão de verossimilhança positiva – que representa a probabilidade de um paciente com fibrinogênio baixo ter maior chance de transfusão de sangue - foi de 0,59 (IC95%: 0,08 – 4,36), o que caracteriza acurácia nula ou baixo valor diagnóstico. (74) (78) Já a razão de verossimilhança negativa – que representa a probabilidade de um paciente com fibrinogênio normal não necessitar de transfusão de sangue – foi de 1,03

(IC95%: 0,94 – 1,13), o que caracteriza acurácia nula ou nenhum valor diagnóstico (78), com mínima ou nenhuma influência na probabilidade de transfundir.

Quanto às demais relações estatisticamente significativas entre os resultados obtidos, observamos que a dosagem pré-operatória da hemoglobina e do hematócrito foi relacionada à maior taxa de realização de transfusão, diferentemente dos exames de avaliação da coagulação. O tempo cirúrgico também foi um fator relevante para a maior taxa de transfusão, assim como o tipo de cirurgia. A aferição dos índices hematimétricos nas 48 horas de pós-operatório demostraram relação estatisticamente significativa com a ocorrência de transfusão de hemoderivados. Todavia, é relevante mencionar que já existem dados na literatura sugerindo ausência de benefícios na realização periódica de exames laboratoriais em pacientes no pós-operatório de artroplastias primárias de quadril, uma vez que os resultados alterados não resultaram em mudanças significativas na conduta clínica. (79)

Ressaltamos que o presente estudo se desenvolveu em uma instituição privada, o que poderia limitar a validade externa dos resultados. Entretanto, este complexo hospitalar é reconhecido como o maior do interior do estado do Rio Grande do Sul, terceiro maior polo de saúde do sul do Brasil, e responsável pela cobertura de cerca de um milhão de pessoas, o que viabilizou uma amostra representativa dos sujeitos de pesquisa, minimizando, provavelmente, o impacto nos resultados. Ainda, a realização dos procedimentos cirúrgicos sempre pelos mesmos cirurgiões minimizou, muito provavelmente, o impacto de diferentes técnicas operatórias na piora do sangramento.

Este estudo apresenta outras limitações para sua correta interpretação. Trata-se de um estudo observacional realizado em um único centro. Além disso, não houve um fluxograma ou algoritmo específico para a indicação de hemotransfusão no período perioperatório, uma vez que foi garantida a autonomia de cada médico anestesiologista e

equipe cirúrgica na decisão de transfundir ou não. Posto que os métodos de aferição do volume de sangramento no período intraoperatório são imprecisos, e não existem definições padronizadas com relação à gravidade dos níveis de sangramento no contexto cirúrgico, a medição do volume sangrado não foi considerada como desfecho em nosso estudo.

Ainda, para fins de análise estatística, optamos por estabelecer um ponto de corte para os resultados de fibrinogênio plasmático, afim de categorizar a amostra em normal (valores maiores ou iguais a 200 $mg.dL^{-1}$) e anormal (valores menores que 200 $mg.dL^{-1}$). A determinação dos valores limitantes para esta variável fisiológica contínua foi realizada em consonância com os dados da literatura, que descreve valores normais variando de 200 a 400 $mg.dL^{-1}$ (80, 81) embora diferentes estudos tenham optado por analisar o melhor valor de fibrinogênio plasmático na análise da relação entre o teste sérico com sangramento e transfusão de hemocomponentes.

7. CONCLUSÃO

O fibrinogênio plasmático dosado no período pré-operatório de artroplastia de quadril ou sua revisão cirúrgica não é eficaz como biomarcador para maior risco de transfusão de hemocomponentes. Particularmente, seus valores abaixo de 200 $mg.dL^{-1}$ têm baixa sensibilidade e baixo valor preditivo positivo na realização de transfusão de concentrado de hemácias. Da mesma forma, não há relação entre os valores séricos dos exames padrão da coagulação e número de plaquetas com a transfusão perioperatória de hemocomponentes. Entretanto, os valores da hemoglobina e do hematócrito nos períodos pré e pós-operatório, assim como o tipo de cirurgia e o tempo operatório, se associam à realização de transfusão sanguínea.

Não existe um modelo de risco para predição de transfusão de hemocomponentes para cirurgias ortopédicas de grande porte, como as artroplastias do quadril. Segundo nossa análise, é desnecessário mensurar o fibrinogênio plasmático como parte da avaliação pré-operatória nesses pacientes, no que tange à avaliação do risco de transfusão de hemocomponentes no período perioperatório.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. De Hert S, Staender S, Fritsch G, Hinkelbein J, Afshari A, Bettelli G, et al. Pre-operative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery: Updated guideline from the European Society of Anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol. 2018;35(6):407-65.

2. Greenky M, Gandhi K, Pulido L, Restrepo C, Parvizi J. Preoperative anemia in total joint arthroplasty: is it associated with periprosthetic joint infection? Clin Orthop Relat Res. 2012;470(10):2695-701.

3. Vielpeau C. Perioperative bleeding and early mortality in hip and knee surgery. Orthop Traumatol Surg Res. 2012;98(5):475-6.

4. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. Circulation. 1999;100(10):1043-9.

5. Fang M, Noiseux N, Linson E, Cram P. The Effect of Advancing Age on Total Joint Replacement Outcomes. Geriatr Orthop Surg Rehabil. 2015;6(3):173-9.

6. Higuera CA, Elsharkawy K, Klika AK, Brocone M, Barsoum WK. 2010 Mid-America Orthopaedic Association Physician in Training Award: predictors of early adverse outcomes after knee and hip arthroplasty in geriatric patients. Clin Orthop Relat Res. 2011;469(5):1391-400.

7. Carson JL, Duff A, Poses RM, Berlin JA, Spence RK, Trout R, et al. Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. Lancet. 1996;348(9034):1055-60.

8. Goodnough LT, Maniatis A, Earnshaw P, Benoni G, Beris P, Bisbe E, et al. Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines. Br J Anaesth. 2011;106(1):13-22.

9. Costa Filho RC, Gutierrez F, Fernandes H, Mendes C, Lobo S. Red blood cell transfusion in the intensive care setting: controversies amongst evidence. Rev Bras Ter Intensiva. 2009;21(3):315-23.

10. Goodnough LT, Shander A. Patient blood management. Anesthesiology. 2012;116(6):1367-76.

11. Jans O, Jorgensen C, Kehlet H, Johansson PI, Lundbeck Foundation Centre for Fast-track H, Knee Replacement Collaborative G. Role of preoperative anemia for risk of transfusion and postoperative morbidity in fast-track hip and knee arthroplasty. Transfusion. 2014;54(3):717-26.

12. Bozic KJ, Wagie A, Naessens JM, Berry DJ, Rubash HE. Predictors of discharge to an inpatient extended care facility after total hip or knee arthroplasty. J Arthroplasty. 2006;21(6 Suppl 2):151-6.

13. Phan DL, Ahn K, Rinehart JB, Calderon MD, Wu WD, Schwarzkopf R. Joint arthroplasty Perioperative Surgical Home: Impact of patient characteristics on postoperative outcomes. World J Orthop. 2016;7(6):376-82.

14. Lee JH, Han SB. Patient Blood Management in Hip Replacement Arthroplasty. Hip Pelvis. 2015;27(4):201-8.

15. Bouzat P, Ageron FX, Charbit J, Bobbia X, Deras P, Nugues JBD, et al. Modelling the association between fibrinogen concentration on admission and mortality in patients with massive transfusion after severe trauma: an analysis of a large regional database. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2018;26(1):55.

16. Goudie R, Sterne JA, Verheyden V, Bhabra M, Ranucci M, Murphy GJ. Risk scores to facilitate preoperative prediction of transfusion and large volume blood transfusion associated with adult cardiac surgery. Br J Anaesth. 2015;114(5):757-66.

17. Petricevic M, Petricevic M, Pasalic M, Golubic Cepulic B, Raos M, Vasicek V, et al. Bleeding risk stratification in coronary artery surgery: the should-not-bleed score. J Cardiothorac Surg. 2021;16(1):103.

18. Wei N, Jia Y, Wang X, Zhang Y, Yuan G, Zhao B, et al. Risk Factors for Postoperative Fibrinogen Deficiency after Surgical Removal of Intracranial Tumors. PLoS One. 2015;10(12):e0144551.

19. Weiss G, Lison S, Glaser M, Herberger S, Johanning K, Strasser T, et al. Observational study of fibrinogen concentrate in massive hemorrhage: evaluation of a multicenter register. Blood Coagul Fibrinolysis. 2011;22(8):727-34.

20. Kattula S, Byrnes JR, Wolberg AS. Fibrinogen and Fibrin in Hemostasis and Thrombosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2017;37(3):e13-e21.

21. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, Baron G, Haddaoui B, Keita H, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. J Thromb Haemost. 2007;5(2):266-73.

22. Hagemo JS, Stanworth S, Juffermans NP, Brohi K, Cohen M, Johansson PI, et al. Prevalence, predictors and outcome of hypofibrinogenaemia in trauma: a multicentre observational study. Crit Care. 2014;18(2):R52.

23. Yang L, Vuylsteke A, Gerrard C, Besser M, Baglin T. Postoperative fibrinogen level is associated with postoperative bleeding following cardiothoracic surgery and the effect of fibrinogen replacement therapy remains uncertain. J Thromb Haemost. 2013;11(8):1519-26.

24. Inaba K, Karamanos E, Lustenberger T, Schochl H, Shulman I, Nelson J, et al. Impact of fibrinogen levels on outcomes after acute injury in patients requiring a massive transfusion. J Am Coll Surg. 2013;216(2):290-7.

25. Carling MS, Jeppsson A, Wessberg P, Henriksson A, Baghaei F, Brisby H. Preoperative fibrinogen plasma concentration is associated with perioperative bleeding and transfusion requirements in scoliosis surgery. Spine (Phila Pa 1976). 2011;36(7):549-55.

26. Carling MS, Zarhoud J, Jeppsson A, Eriksson BI, Brisby H. Preoperative plasma fibrinogen concentration, factor XIII activity, perioperative bleeding, and transfusions in elective orthopaedic surgery: A prospective observational study. Thromb Res. 2016;139:142-7.

27. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med. 2007;147(8):573-7.

28. Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gotzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. Int J Surg. 2014;12(12):1500-24.

29. Rourke C, Curry N, Khan S, Taylor R, Raza I, Davenport R, et al. Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcomes. J Thromb Haemost. 2012;10(7):1342-51.

30. Costa M, Dalmau A, Sabate A, Koo M, Aparicio I, Contreras L. Low plasma fibrinogen levels and blood product transfusion in liver transplantation. Minerva Anestesiol. 2014;80(5):568-73.

31. Charbonneau H, Pasquie M, Mayeur N. Preoperative plasma fibrinogen level and transfusion in cardiac surgery: a biphasic correlation. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2020;31(5):622-5.

32. Guan X, Gong M, Wang X, Zhu J, Liu Y, Sun L, et al. Low preoperative fibrinogen level is risk factor for neurological complications in acute aortic dissection. Medicine (Baltimore). 2018;97(21):e10830.

33. Kim NY, Shim JK, Song JW, Kim EK, Kwak YL. Impact of preoperative fibrinogen concentration on postoperative outcome in patients who received dual antiplatelet therapy in proximity to off-pump coronary bypass surgery. Circ J. 2014;78(7):1661-6.

34. Geck MJ, Singh D, Gunn H, Stokes JK, Truumees E. Is Preoperative Fibrinogen Testing Associated With Total Blood Loss in Adolescent Idiopathic Scoliosis Correction? Spine Deform. 2017;5(6):381-6.

35. Verlicchi F, Desalvo F, Zanotti G, Morotti L, Tomasini I. Red cell transfusion in orthopaedic surgery: a benchmark study performed combining data from different data sources. Blood Transfus. 2011;9(4):383-7.

36. Carling MS, Jeppsson A, Eriksson BI, Brisby H. Transfusions and blood loss in total hip and knee arthroplasty: a prospective observational study. J Orthop Surg Res. 2015;10:48.

37. Clauss A. [Rapid physiological coagulation method in determination of fibrinogen]. Acta Haematol. 1957;17(4):237-46.

38. Schlimp CJ, Schochl H. The role of fibrinogen in trauma-induced coagulopathy. Hamostaseologie. 2014;34(1):29-39.

39. Pillai RC, Fraser JF, Ziegenfuss M, Bhaskar B. Influence of circulating levels of fibrinogen and perioperative coagulation parameters on predicting postoperative blood loss in cardiac surgery: a prospective observational study. J Card Surg. 2014;29(2):189-95.

40. Mion S, Duval B, Besnard T, Darne B, Mouton C, Jecker O, et al. U-shaped relationship between pre-operative plasma fibrinogen levels and severe peri-operative bleeding in cardiac surgery. Eur J Anaesthesiol. 2020;37(10):889-97.

41. Jaeger CP, Kalil RA, Guaragna JC, Carrion LJ, Bodanese LC, Petracco JB. Preoperative serum fibrinogen as a predictor of myocardial infarction in the surgical myocardial revascularization. Arq Bras Cardiol. 2006;87(3):281-7.

42. Tziomalos K, Vakalopoulou S, Perifanis V, Garipidou V. Treatment of congenital fibrinogen deficiency: overview and recent findings. Vasc Health Risk Manag. 2009;5:843-8.

43. Nacca CR, Shah KN, Truntzer JN, Rubin LE. Total knee arthroplasty in a patient with hypofibrinogenemia. Arthroplast Today. 2016;2(4):177-82.

44. Cortet M, Deneux-Tharaux C, Dupont C, Colin C, Rudigoz RC, Bouvier-Colle MH, et al. Association between fibrinogen level and severity of postpartum haemorrhage: secondary analysis of a prospective trial. Br J Anaesth. 2012;108(6):984-9.

45. Miesbach W, Schenk J, Alesci S, Lindhoff-Last E. Comparison of the fibrinogen Clauss assay and the fibrinogen PT derived method in patients with dysfibrinogenemia. Thromb Res. 2010;126(6):e428-33.

46. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. Eur J Anaesthesiol. 2017;34(6):332-95.

47. Erdoes G, Gerster G, Colucci G, Kaiser H, Alberio L, Eberle B. Prediction of Post-Weaning Fibrinogen Status during Cardiopulmonary Bypass: An Observational Study in 110 Patients. PLoS One. 2015;10(5):e0126692.

48. Walden K, Jeppsson A, Nasic S, Backlund E, Karlsson M. Low preoperative fibrinogen plasma concentration is associated with excessive bleeding after cardiac operations. Ann Thorac Surg. 2014;97(4):1199-206.

49. Wang H, Zhou H, Jiang R, Qian Z, Wang F, Cao L. Globulin, the albumin-to-globulin ratio, and fibrinogen perform well in the diagnosis of Periprosthetic joint infection. BMC Musculoskelet Disord. 2021;22(1):583.

50. Adelmann D, Klaus DA, Illievich UM, Krenn CG, Krall C, Kozek-Langenecker S, et al. Fibrinogen but not factor XIII deficiency is associated with bleeding after craniotomy. Br J Anaesth. 2014;113(4):628-33.

51. Oberweis BS, Cuff G, Rosenberg A, Pardo L, Nardi MA, Guo Y, et al. Platelet aggregation and coagulation factors in orthopedic surgery. J Thromb Thrombolysis. 2014;38(4):430-8.

52. Burleson A, Guler N, Banos A, Syed D, Wanderling C, Hoppensteadt D, et al. Perioperative Factors and Their Effect on the Fibrinolytic System in Arthroplasty Patients. Clin Appl Thromb Hemost. 2016;22(3):274-9.

53. Browne JA, Adib F, Brown TE, Novicoff WM. Transfusion rates are increasing following total hip arthroplasty: risk factors and outcomes. J Arthroplasty. 2013;28(8 Suppl):34-7.

54. Bian FC, Cheng XK, An YS. Preoperative risk factors for postoperative blood transfusion after hip fracture surgery: establishment of a nomogram. J Orthop Surg Res. 2021;16(1):406.

55. Guler N, Burleson A, Syed D, Banos A, Hopkinson W, Hoppensteadt D, et al. Fibrinolytic Dysregulation in Total Joint Arthroplasty Patients: Potential Clinical Implications. Clin Appl Thromb Hemost. 2016;22(4):372-6.

56. Karlsson M, Ternstrom L, Hyllner M, Baghaei F, Nilsson S, Jeppsson A. Plasma fibrinogen level, bleeding, and transfusion after on-pump coronary artery bypass grafting surgery: a prospective observational study. Transfusion. 2008;48(10):2152-8.

57. Kindo M, Hoang Minh T, Gerelli S, Perrier S, Meyer N, Schaeffer M, et al. Plasma fibrinogen level on admission to the intensive care unit is a powerful predictor of postoperative bleeding after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. Thromb Res. 2014;134(2):360-8.

58. Janas R, Gburek T, Cisowski M, Wilczynski M, Bialkowska B, Bochenek A. [Retrospective assessment of influence of pre-and intra-operative risk factors on early and late surgical results in patients with coronary heart disease and severly impaired left ventricle function who underwent coronary artery bypass grafting]. Wiad Lek. 2004;57(9-10):413-20.

59. Fardy JM, Barrett BJ. Evaluation of diagnostic tests. Methods Mol Biol. 2015;1281:289-300.

60. Alagha S, Songur M, Avci T, Vural K, Kaplan S. Association of preoperative plasma fibrinogen level with postoperative bleeding after on-pump coronary bypass surgery: does plasma fibrinogen level affect the amount of postoperative bleeding? Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2018;27(5):671-6.

61. Rafiq S, Johansson PI, Kofoed KF, Olsen PS, Steinbruchel DA. Preoperative hemostatic testing and the risk of postoperative bleeding in coronary artery bypass surgery patients. J Card Surg. 2016;31(9):565-71.

62. Jalali A, Ghiasi M, Aghaei A, Khaleghparast S, Ghanbari B, Bakhshandeh H. Can plasma fibrinogen levels predict bleeding after coronary artery bypass grafting? Res Cardiovasc Med. 2014;3(3):e19521.

63. Jagow DM, Yacoubian SV, Yacoubian SV. Complete blood count before and after total hip or knee arthroplasty. J Orthop Surg (Hong Kong). 2015;23(2):209-12.

64. Liu W, Hui H, Zhang Y, Lin W, Fan Y. Intra-Articular Tranexamic Acid Injection During the Hip Hemi-Arthroplasty in Elderly Patients: A Retrospective Study. Geriatr Orthop Surg Rehabil. 2018;9:2151459318803851.

65. Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, Yates AJ, Shores P, Mullen K, et al. The Efficacy of Tranexamic Acid in Total Hip Arthroplasty: A Network Meta-analysis. J Arthroplasty. 2018;33(10):3083-9 e4.

66. Poeran J, Chan JJ, Zubizarreta N, Mazumdar M, Galatz LM, Moucha CS. Safety of Tranexamic Acid in Hip and Knee Arthroplasty in High-risk Patients. Anesthesiology. 2021;135(1):57-68.

67. Devereaux PJ, Marcucci M, Balasubramanian K. Tranexamic Acid in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. Reply. N Engl J Med. 2022;387(9):858-9.

68. Geck MJ, Singh D, Gunn H, Stokes JK, Truumees E. Relationship Between Preoperative Plasma Fibrinogen Concentration, Perioperative Bleeding, and Transfusions in Elective Adult Spinal Deformity Correction. Spine Deform. 2019;7(5):788-95.

69. Li C, Yang M, Wang C, Wang C, Fan J, Chen Z, et al. Preoperative factors predicting intraoperative blood loss in female patients with adolescent idiopathic scoliosis. Medicine (Baltimore). 2015;94(1):e359.

70. Javaherforoosh Zadeh F, Janatmakan F, Shafaee Tonekaboni M, Soltanzadeh M. The Effect of Fibrinogen on Blood Loss After Lumbar Surgery: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. Anesth Pain Med. 2019;9(3):e91199.

71. Nakamura Y, Ishikura H, Kushimoto S, Kiyomi F, Kato H, Sasaki J, et al. Fibrinogen level on admission is a predictor for massive transfusion in patients with severe blunt trauma: Analyses of a retrospective multicentre observational study. Injury. 2017;48(3):674-9.

72. Umemura T, Nakamura Y, Nishida T, Hoshino K, Ishikura H. Fibrinogen and base excess levels as predictive markers of the need for massive blood transfusion after blunt trauma. Surg Today. 2016;46(7):774-9.

73. Notani N, Miyazaki M, Kanezaki S, Ishihara T, Sakamoto T, Abe T, et al. Fibrinogen level on admission is a predictive marker of the need for massive blood transfusion after pelvic fracture. Am J Emerg Med. 2020;38(4):789-93.

74. Vetter TR, Schober P, Mascha EJ. Diagnostic Testing and Decision-Making: Beauty Is Not Just in the Eye of the Beholder. Anesth Analg. 2018;127(4):1085-91.

75. Hulley SB. Designing clinical research. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. p.

76. Bedaque HdP, Bezerra ELM. Descomplicando MBE: uma abordagem prática da medicina Baseada em evidências. Editora Caule de Papiro ed2018. 312 p.

77. Caraguel CGB, Colling A. Diagnostic likelihood ratio - the next-generation of diagnostic test accuracy measurement. Rev Sci Tech. 2021;40(1):299-309.

78. Ray P, Le Manach Y, Riou B, Houle TT. Statistical evaluation of a biomarker. Anesthesiology. 2010;112(4):1023-40.

79. Wu XD, Zhu ZL, Xiao PC, Liu JC, Wang JW, Huang W. Are Routine Postoperative Laboratory Tests Necessary After Primary Total Hip Arthroplasty? J Arthroplasty. 2020;35(10):2892-8.

80. Pagana K, Pagana T, Pagana T. Mosby's diagnostic and laboratory test reference. 15. ed. Philadelphia: Elsevier, Inc; 2020.

81. Hoffman R. Hematology : basic principles and practice. 7th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2018. xxxi, 2343 p. p.

9. ANEXOS

9.1 Protocolo de Coleta de Dados:

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JÚLIO DE MESQUITA FILHO
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU – SP
HOSPITAL SÃO VICENTE DE PAULO

PROTOCOLO DE PESQUISA CLÍNICA

ATENDIMENTO	*LEITO*	*SUJEITO DE PESQUISA NÚMERO*

PACIENTE

IDADE	*SEXO* (1) M (2) F	*COR* B(1) P(2) N(3) Outra (4)	*PESO*	*ALTURA*	*IMC*

ENDEREÇO

CIDADE	*TELEFONE*	*DATA DA INTERNAÇÃO*
	( ) _____ - _____	____ | _____ | _____

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	*CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO*
(1) ARTROPLASTIA DE QUADRIL NÃO CIMENTADA E NÃO TRAUMÁTICA (2) ARTROPLASTIA DE JOELHO NÃO TRAUMÁTICA (3) ARTROPLASTIA DE QUADRIL CIMENTADA E NÃO TRAUMÁTICA (4) FRATURA TRANSTROCANTÉRICA (5) REVISÃO DE ARTROPLASTIA DO QUADRIL	(1) COAGULOPATIA PRÉVIA (2) CIRROSE HEPÁTICA (3) PLAQUETOPENIA (<100.000) (4) EM VIGÊNCIA DE ANTICOAGULAÇÃO, EXCETO AAS

PHYSICAL STATUS	( ) I – Paciente sadio, sem alterações orgânicas ( ) II – Paciente com alteração sistêmica leve ou moderada ( ) III – Paciente com alteração sistêmica grave com limitação funcional ( ) IV – Paciente com alteração sistêmica grave que representa risco de vida ( ) V – Paciente moribundo que não é esperado sobreviver sem cirurgia ( ) VI – Paciente com morte cerebral declarada, cujos órgãos estão sendo removidos ( ) EMERGÊNCIA

EXAMES PRÉ-OPERATÓRIOS ___|___|_____	*HB*	*HT*	*PLAQ*	*TP*
	TTPA	*INR*	*FIBRINOGÊNIO*	

DATA DA CIRURGIA ____ | _____ | _____	*TEMPO CIRÚRGICO (EM MIN)*	*TRANSFUSÃO PRÉ-OPERATÓRIA* (1) SIM (2) NÃO *Tipo de hemoderivado -* _____ Volume transfundido – (_____ ml)
TIPO DE ANESTESIA (1) BLOQUEIO DO NEUROEIXO (2) GERAL (3) OUTRA (_____)	*USO DE ANTIFIBRINOLÍTICO* (1) SIM, ENDOVENOSO (2) SIM, INTRA-ARTICULAR (3) NÃO	

TRANSFUSÃO DE ALGUM HEMODERIVADO (1) SIM (2) NÃO	*TIPOS DE HEMODERIVADOS* (1) Concentrado de Hemácias – (_____ ml) (2) Plasma fresco Congelado – (_____ ml) (3) Plaquetas – (_____ ml) (4) Crioprecipitado – (_____ ml) (5) Concentrado de Fibrinogênio – (_____ ml)

AVALIAÇÃO 1º P.O (24h)	*INTERNAÇÃO* (1) Transferido à UTI (2) Transferido à SRPA *MORTALIDADE* (1) VIVO (2) ÓBITO	*TRANSFUSÃO DE ALGUM HEMODERIVADO* (1) SIM (2) NÃO	*TIPOS DE HEMODERIVADOS* (1) Concentrado de Hemácias – (_____ ml) (2) Plasma fresco Congelado – (_____ ml) (3) Plaquetas – (_____ ml) (4) Crioprecipitado – (_____ ml) (5) Concentrado de Fibrinogênio – (_____ ml)

AVALIAÇÃO 2º P.O (48h)	*TRANSFUSÃO DE ALGUM HEMODERIVADO* (1) SIM (2) NÃO	*TIPOS DE HEMODERIVADOS* (1) Concentrado de Hemácias – (_____ ml) (2) Plasma fresco Congelado – (_____ ml) (3) Plaquetas – (_____ ml) (4) Crioprecipitado – (_____ ml) (5) Concentrado de Fibrinogênio – (_____ ml)	EXAMES LABORATORIAIS HB - _____ HT - _____

AVALIAÇÃO 30 DIAS P.O.	(1) VIVO (2) ÓBITO	***AVALIAÇÃO 90 DIAS P.O***	(1) VIVO (2) ÓBITO