

**Avaliação global da coagulação com tromboelastometria em pacientes com sepse grave e
choque séptico**

Universidade Federal de Minas Gerais
Faculdade de Medicina
Belo Horizonte – 2016

Ivan Euclides Borges Saraiva

Avaliação global da coagulação com tromboelastometria em pacientes com sepse grave e choque séptico

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas a Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas a Saúde do Adulto

Orientador: Prof. Dr. Marcus Vinícius Melo de Andrade, Professor Associado, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

Co-orientador: Prof. Dr. Vandack Alencar Nobre Júnior, Professor Associado, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte
2016

S243a Saraiva, Ivan Euclides Borges.
Avaliação global da coagulação com tromboelastometria em pacientes com sepse grave e choque séptico [manuscrito]. / Ivan Euclides Borges Saraiva. - - Belo Horizonte: 2016.
85f.: il.
Orientador: Marcus Vinicius Melo de Andrade.
Coorientador: Vandack Alencar Nobre Junior.
Área de concentração: Saúde do Adulto.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Sepse. 2. Transtornos da Coagulação Sanguínea. 3. Tromboelastografia. 4. Dissertações Acadêmicas. I. Andrade, Marcus Vinicius Melo de. II. Nobre Junior, Vandack Alencar. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WC 240

Universidade Federal de Minas Gerais

Reitor: Jaime Arturo Ramírez

Vice-reitora: Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-reitora de pós-graduação: Denise Maria Trombert de Oliveira

Pró-reitora de pesquisa: Adelina Martha dos Reis

Faculdade de Medicina

Diretor: Tarcizo Afonso Nunes

Vice-diretor: Humberto José Alves

Departamento de Clínica Médica

Chefe do departamento: Unai Tupinambás

Subchefe do departamento: Maria Mônica Ribeiro

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas a Saúde do Adulto

Coordenadora: Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Subcoordenador: Suely Meireles Rezende

Membros titulares:

Marcus Vinícius Melo de Andrade

Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Gilda Aparecida Ferreira

Rosângela Teixeira

Paulo Caramelli

Valéria Maria Azeredo Passos

Andréa de Lima Bastos

Agradecimentos

Ao orientador e ao co-orientador, pela oportunidade e direção. Às alunas de Iniciação Científica, acadêmicas de medicina, Jaqueline N. Freitas e Paula K. Miranda, pela dedicação e interesse. A minha família, por aguentar as longas horas que dediquei a este projeto. Aos pacientes e seus familiares.

Epígrafe

"Humanity has but three great enemies: fever, famine, and war; of these by far the greatest, by far the most terrible, is fever."

Sir William Osler

Resumo

Sepse grave e choque séptico são frequentemente complicados por coagulopatia. No entanto, exames convencionais para a avaliação da coagulação podem ser insuficientes para identificar coagulopatia. Tromboelastometria é um teste que avalia a coagulação globalmente e pode teoricamente superar as limitações dos testes convencionais. Neste estudo foram incluídos 50 pacientes com sepse grave e choque séptico que foram submetidos a tromboelastometria. A mediana da idade foi 48,5 anos (variando de 18 a 84), 29 (58%) foram do sexo masculino. Principais comorbidades foram hipertensão arterial em 22 pacientes (44%), diabetes mellitus em 10 pacientes (20%), infarto do miocárdio prévio em 7 pacientes (14%), e insuficiência cardíaca em 7 pacientes (14%). Mediana do escore APACHE II (Avaliação de Fisiologia do Adulto e Saúde Crônica, do inglês *Adult Physiology and Chronic Health Evaluation*) foi 17, e mediana do escore SOFA (Avaliação de Falência Orgânica Sequencial, do inglês *Sequential Organ Failure Assessment*) no primeiro dia foi 7. Sete pacientes morreram (14%) em 7 dias e 14 pacientes morreram (28%) em 28 dias. Dezesete pacientes (34%) tiveram confirmação microbiológica da sepse, sendo os germes mais comuns *Escherichia coli* em 5 pacientes (10%), *Acinetobacter baumannii* em 5 pacientes (10%), e *Enterococcus faecalis* em 4 pacientes (8%). Treze pacientes (26%) preencheram critério para coagulação intravascular disseminada (CIVD) no primeiro dia de estudo. A área sob a curva do gráfico de características operacionais do receptor (ROC) foi 0,71 para a capacidade preditiva de alargamento da variável tromboelastométrica Tempo de Formação do Coágulo (CFT, do inglês *Clot Formation Time*) no primeiro dia para identificação de CIVD. No primeiro dia de estudo, as variáveis tromboelastométricas Tempo de Coagulação (CT, do inglês *Clotting Time*), CFT, ângulo alfa e Firmeza Máxima do Coágulo (MCF, do inglês *Maximum Clot Firmness*) apresentaram resultados hipocoaguláveis em 88%, 70%, 66% e 30%, respectivamente. Alargamento de CT e CFT no terceiro dia e alargamento de CT no sétimo dia foram associados com comprovação microbiológica da sepse ($p < 0,01$ para ambas). Alargamento de CFT no primeiro dia esteve associado com mortalidade em 7 dias e em 28 dias ($p < 0,01$, $p = 0,02$ respectivamente). Alargamento de CT e CFT no terceiro dia e CT no sétimo dia estiveram associados a mortalidade em 28 dias ($p < 0,01$ para todas). A área sob a curva ROC foi 0,77 para a capacidade preditiva de alargamento de CT no terceiro dia para mortalidade em 28 dias. No entanto, quando foram comparados os pacientes com presença ou ausência de hipocoagulabilidade nas variáveis tromboelastométricas, o risco relativo de morrer não foi significativamente diferente entre os grupos. Concluindo, pacientes com sepse grave e choque séptico apresentaram perfil tromboelastométrico predominantemente hipocoagulável, e alterações nas variáveis tromboelastométricas estiveram associadas com mortalidade.

Abstract

Sepsis is often complicated by coagulopathy. Conventional coagulation tests may be insufficient to completely evaluate patients with sepsis. Thromboelastometry provides a global assessment of clotting and could theoretically overcome the limitations of conventional coagulation tests. In this study we included 50 patients with severe sepsis and septic shock, median age 48.5 years, 58% male sex, 44% with hypertension, 20% with diabetes mellitus, 14% with previous myocardial infarction, and 14% with heart failure. APACHE II (Adult Physiology and Chronic Health Evaluation II) median score was 17, SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) median score in the first day was 7. Overall mortality was 14% in 7 days and 28% in 28 days. Microbiological confirmation of sepsis was done in 34% of patients, with most common germs being *Escherichia coli* (10%), *Acinetobacter baumannii* (10%), and *Enterococcus faecalis* (8%). Disseminated intravascular coagulation (DIC) was present in the first day in 28.26% of patients. Thromboelastometric variable Clot Formation Time (CFT) in the first day was predictive of DIC with an area under the Receiver Operating Characteristics (ROC) curve of 0.71. Thromboelastometric variables Clotting Time (CT), CFT, alpha angle and Maximum Clot Firmness (MCF) showed hypocoagulability in 88%, 70%, 66%, and 30% respectively in the first study day. Increase in CT and CFT in the third day and increase in CT in the seventh day were associated with microbiological confirmation of sepsis ($P < 0.01$ for all). Increase in CFT in the first day was associated with both 7 day and 28 day mortality ($p < 0.01$ and $p = 0.02$ respectively). Increase in CT and CFT in the third day and increase in CT in the seventh day were associated with 28-day mortality ($p < 0.01$ for all). The area under the ROC curve for the predictive ability of CT in the third day for 28-day mortality was 0.77. Nevertheless, when patients were compared with respect to the presence or absence of hypocoagulability based on thromboelastometric variables, there was no significant increase in risk for death. In conclusion, patients with severe sepsis and septic shock showed a thromboelastometric profile predominantly hypocoagulable, and the changes in thromboelastometric variables were associated with mortality.

Lista de Figuras

Título	Página
Figura 1: Curva tromboelastométrica esquemática mostrando as variáveis extraídas	18
Figura 2: Fluxograma de inclusão de pacientes no estudo	25
Figura 3: Gráfico de características operacionais do receptor (curva ROC) mostrando performance preditiva da variável CT em D3 para mortalidade em 28 dias	36
Figura 4: Curva de sobrevivência (Kaplan-Meier) estratificando pacientes por presença de hipocoagulabilidade conforme valores de referência para tromboelastometria	40
Figura 5: Curva de sobrevivência (Kaplan-Meier) estratificando pacientes por presença de hipocoagulabilidade em relação a mediana de valores tromboelastométricos da população estudada	41

Lista de Tabelas

Título	Página
Tabela 1: Critérios de inclusão e exclusão	20
Tabela 2: Características basais dos pacientes e comorbidades	26
Tabela 3: Dados laboratoriais e escores clínicos de gravidade dos pacientes incluídos, por dia do estudo	27
Tabela 4: Associações entre dados clínicos e laboratoriais e mortalidade em 7 dias	28
Tabela 5: Associações entre dados clínicos e laboratoriais e mortalidade em 28 dias	28
Tabela 6: Características microbiológicas	29
Tabela 7: Perfil tromboelastométrico dos pacientes incluídos	30
Tabela 8: Variáveis tromboelastométricas e comprovação microbiológica da sepse	32
Tabela 9: Associações entre variáveis tromboelastométricas e presença de Coagulação Intravascular Disseminada em cada um dos dias de estudo	33
Tabela 10: Variáveis tromboelastométricas e mortalidade em 7 dias	34
Tabela 11: Variáveis tromboelastométricas e mortalidade em 28 dias	35
Tabela 12: Risco relativo de mortalidade em 7 dias por presença de hipocoagulabilidade em tromboelastometria	37
Tabela 13: Risco relativo de mortalidade em 28 dias por presença de hipocoagulabilidade em tromboelastometria	37
Tabela 14: Comparação de variáveis tromboelastométricas em amostras pareadas D3 versus D1 em todos os pacientes	38
Tabela 15: Comparação de variáveis tromboelastométricas em amostras pareadas D3 versus D1 em pacientes estratificados por mortalidade em 28 dias	38
Tabela 16: Regressão logística com variáveis do primeiro dia do estudo como preditoras do desfecho mortalidade em 28 dias	42
Tabela 17: Regressão logística com variáveis do primeiro dia do estudo como preditoras do desfecho mortalidade em 28 dias, modelo simplificado	43
Tabela 18: Regressão logística com variáveis do terceiro dia do estudo como preditoras do desfecho mortalidade em 28 dias	43
Tabela 19: Perfil das variáveis laboratoriais e teste Kolmogorov-Smirnov para avaliação da normalidade	51
Tabela 20: Perfil tromboelastométrico dos pacientes com medidas de tendência central e teste Kolmogorov-Smirnov para avaliação de normalidade	52

Lista de siglas e abreviaturas

APACHE II	Avaliação de Fisiologia do Adulto e Saúde Crônica II, do inglês <i>Adult Physiology and Chronic Health Evaluation</i>
CIVD	Coagulação Intravascular Disseminada
CFT	Tempo de Formação do Coágulo (do inglês <i>Clot Formation Time</i>)
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CRF	Formulário padrão de coleta de dados, do inglês <i>Case Report Form</i>
CT	Tempo de Coagulação (inglês <i>Clotting Time</i>)
CTI	Centro de terapia intensiva
D1	Primeiro dia do estudo
D3	Terceiro dia do estudo
D7	Sétimo dia do estudo
HC/UFMG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
ISTH	Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (do inglês <i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i>)
K-S	Teste de Kolmogorov-Smirnov
MA	Amplitude Máxima (do inglês <i>Maximum Amplitude</i>)
MCF	Firmeza Máxima do Coágulo (do inglês <i>Maximum Clot Firmness</i>)
NATEM	Tromboelastometria Não Ativada (do inglês <i>Non-activated Thromboelastometry</i>)
PAR	Receptor Ativado por Protease (do inglês <i>Protease Activated Receptor</i>)
ROC	Características Operacionais do Receptor (do inglês <i>Receiver Operating Characteristics</i>)
RNI	Relação Normalizada Internacional
SOFA	Avaliação de Falência Orgânica Sequencial (do inglês <i>Sequential Organ Failure Assessment</i>)
SRIS	Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TEM	Tromboelastometria, tromboelastométrico, tromboelastométrica
TEG	Tromboelastografia
TP	Tempo de Protrombina
TTPa	Tempo de Tromboplastina Parcial ativada
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UTI	Unidade de terapia intensiva

Sumário

Seção	Página
1 Introdução	14
1.1 Antecedentes científicos	14
1.2 Justificativa	15
2 Revisão da literatura	16
2.1 Epidemiologia	16
2.2 Fisiopatologia da disfunção	16
2.3 Uso da TEM para avaliação global da coagulação	17
3 Objetivos	19
3.1 Objetivo geral	19
3.2 Objetivos específicos	19
4 Métodos	20
4.1 Pacientes	20
4.2 Procedimento de inclusão	21
4.3 Procedimento de TEM	21
4.4 Análise estatística	22
5 Resultados	24
5.1 Pacientes incluídos	24
5.2 Testes TEM realizados	26
5.3 Características dos pacientes incluídos	26
5.4 Dados laboratoriais e associações com desfechos clínicos	27
5.5 Características microbiológicas	29
5.6 Coagulação intravascular disseminada (CIVD)	30
5.7 Perfil TEM dos pacientes	30
5.7.1 Perfil TEM de todos os pacientes	30
5.7.2 Associações entre variáveis TEM e comprovação microbiológica da sepse	32
5.7.3 Associações entre variáveis TEM e presença de CIVD	33
5.7.4 Associações entre variáveis TEM e escores clínicos de gravidade e prognóstico	34
5.7.5 Associações entre variáveis TEM e mortalidade	34

5.8 Análise longitudinal de mortalidade	38
5.8.1 Comparações de amostras pareadas D3 versus D1	38
5.8.2 Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier	39
5.9 Análises multivariadas	41
6 Discussão	45
7 Conclusão	48
8 Referências bibliográficas	49
9 Apêndice	51
9.1 Tabelas com testes de normalidade	51
10 Anexos	53
10.1 Formulário padronizado de obtenção de dados (CRF, do inglês <i>Case Report Form</i>)	53
10.2 Lista de checagem de inclusão de paciente	58
10.3 Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para paciente	60
10.4 TCLE para familiar ou responsável	63
10.5 Artigo proposto para submissão para publicação	66
10.6 Confirmação de envio de artigo para avaliação para publicação	73
10.7 Declaração de defesa	74
10.8 Ata da defesa	75

1 Introdução

1.1 Antecedentes históricos e científicos

O termo sepse (do grego σηψις), foi primeiramente utilizado por Hipócrates (460-370 A.C.). Para ele haviam duas formas básicas de destruição do corpo, a pepsis, como ocorre na digestão nos animais ou pela fermentação, um mecanismo saudável, e a sepsis, um mecanismo desordenado, como ocorre nas feridas pútridas (MARSHALL 2008). Galeno (129-216 D.C.) descreveu as características elementares da inflamação: dor, calor, rubor e tumor (MARSHALL 2008). Mas, só no passado relativamente recente, com os trabalhos de Pasteur, Koch e Lister, a medicina abandonou a teoria dos miasmas e assumiu a teoria dos germes (WOOTTON 2006). De maneira ainda mais relevante, foi a partir da década de 1980 que a literatura médica tem dado maior atenção ao papel da resposta do hospedeiro nas lesões que acompanham as infecções (MARSHALL 2008).

Sepse, conforme o entendimento contemporâneo, é a síndrome constituída por infecção e suas consequências sistêmicas (síndrome da resposta inflamatória sistêmica, SRIS). Sepse grave é definida como sepse mais disfunção orgânica induzida pela sepse, e choque séptico é disfunção circulatória levando a hipotensão refratária a ressuscitação volêmica (DELLINGER *et al.* 2013). Sepse é uma causa comum de choque e de maneira semelhante uma causa comum de morte. Pacientes com condições de base as mais diversas podem se complicar com sepse e, portanto, trata-se de um dos diagnósticos mais comuns em unidades de terapia intensiva (UTI) (ANGUS *et al.* 2013). Sepse tem sido associada com disfunção de todos os órgãos e sistemas, e pode ser estudada sob aspectos macrovasculares, microvasculares, metabólicos, imunes, endoteliais e de coagulação, com grande sobreposição nestas manifestações (ANGUS *et al.* 2013).

Coagulação é um mecanismo complexo, constituído por plaquetas, fatores procoagulantes e anticoagulantes, responsável pelo equilíbrio dinâmico da hemostasia. Este equilíbrio favorece o fluxo de sangue na circulação, mas é capaz de produzir um coágulo rapidamente em casos de lesão vascular, para estancar uma hemorragia (KONKLE 2012). O processo começa com a aderência e ativação plaquetária em um sítio de lesão vascular, constituindo a hemostasia primária. Fator tecidual ativa a coagulação, levando ao rápido acúmulo de trombina, a qual converte fibrinogênio em fibrina. As plaquetas facilitam a formação da trombina por vários mecanismos, e a trombina por sua vez também aumenta a ativação e agregação plaquetárias (WEITZ 2011). Posteriormente, o trombo, agregado de

plaquetas e fibrina, é removido pelo processo de fibrinólise (WEITZ 2011). Trombose em microcirculação é um mecanismo central e ubíquo na sepse, e a ativação desordenada da coagulação pode ter papel direto na disfunção orgânica relacionada a sepse (ANGUS *et al.* 2013).

A avaliação da coagulação na prática clínica é feita de forma segmentada por contagem de plaquetas, Tempo de Protrombina (TP), Tempo de Tromboplastina Parcial ativada (TTPa), fibrinogênio e produtos de degradação da fibrina. Existe um interesse recente na literatura em testes globais da coagulação, como a Tromboelastometria (TEM), como forma de superar limitações dos testes padrão que avaliam cada um apenas um aspecto da hemostasia (LUDDINGTON 2005). O argumento principal é que um teste global da coagulação avalia o desfecho (formação do coágulo), o que tem interesse prático direto, e não aspectos artificialmente separados, os quais podem apresentar resultados desproporcionais ao fenômeno visto *in vivo* (LUDDINGTON 2005).

1.2 Justificativa

Brevemente, a TEM tem sido utilizada para manejo clínico em contexto de trauma e em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca (guiando hemotransfusões), mas tem sido pouco estudada na coagulopatia induzida por sepse (ADAMZIK *et al.* 2010, DAUDEL *et al.* 2009, SCHÖCHL *et al.* 2012; WHITING *et al.* 2013). Como as alterações moleculares da sepse ativam a coagulação, o estudo por TEM pode aumentar o entendimento da disfunção orgânica na sepse.

2 Revisão da literatura

2.1 Epidemiologia

Nos Estados Unidos a sepse grave é responsável por cerca de 2% das internações hospitalares, sendo que metade destes pacientes é tratada em Centros de Terapia Intensiva (CTI). Isto representa 10% de todas as internações em CTI, e corresponde a mais de 750.000 casos por ano. A mortalidade global é 25%, sendo menor que 10% em pacientes jovens e sem comorbidades, atingindo 30 a 40% em pacientes com comorbidades ou idade avançada (ANGUS *et al.* 2013; DELLINGER *et al.* 2013).

No Brasil foram identificados 929.979 casos em 14 anos, com mortalidade global de 37%. A mortalidade em CTI foi 46,6%, atingindo 65% em caso de choque e 82% se houve necessidade de ventilação mecânica invasiva (MACEDO *et al.* 2014, SALES JÚNIOR *et al.* 2006). Certamente a subnotificação explica grande parte das diferenças em comparação com as estatísticas estrangeiras acima, juntamente com indisponibilidade de recursos em algumas situações.

2.2 Fisiopatologia da disfunção orgânica na sepse

Inflamação é o nome dado a uma série de reações do animal hospedeiro a um microrganismo invasor. Estas reações geram vasodilatação, extravasamento plasmático, recrutamento de neutrófilos e monócitos, e geração de espécies reativas de oxigênio. As manifestações macroscópicas são os sinais clássicos da inflamação: dor, calor, rubor e tumor. A inflamação também pode ter causas não infecciosas, como trauma, alergia ou reação autoimune. Quando desordenada ou exagerada, a inflamação pode comprometer a função orgânica, levar a lesão irreversível ou até a lesão a distância como nos casos de choque séptico (PORTER *et al.* 2015, MUNFORD 2012). O mecanismo molecular prototípico da reação inflamatória a germes é a via de sinalização da endotoxina (lipopolissacáride, LPS), presente em muitos germes patogênicos gram negativos aeróbios. LPS é ligado por uma proteína do hospedeiro chamada proteína ligadora de LPS, a qual transfere LPS para o receptor CD14 na superfície de monócitos, macrófagos e neutrófilos. Então o LPS é passado a MD-2 ligado a receptor do tipo *Toll* 4 (TLR4, do inglês *Toll-Like Receptor*). Esta combinação leva a transdução intracelular de sinal que estimula a produção e liberação de fator de necrose tumoral (TNF, do inglês *Tumor Necrosis Factor*). Já foram identificados 11 tipos de TLR, que são capazes de reconhecer diversas moléculas microbianas e alguns ligantes endógenos

(que podem ser responsáveis por resposta inflamatória não infecciosa) (MUNFORD 2012).

Como parte da reação inflamatória do organismo contra o germe causador, ocorre uma série de alterações moleculares que culminam em vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e edema tecidual. Conseqüentemente, ocorre finalmente hipotensão arterial e diminuição da perfusão e oxigenação. Aumento de Angiopietina-2, diminuição de função de Caderina endotelial vascular, e redução das zônulas de oclusão entre células endoteliais são fenômenos observados neste contexto (ANGUS *et al.* 2013).

Disfunção da coagulação na sepse é um evento frequente e precoce, apesar que graus graves de coagulopatia, incluindo coagulação intravascular disseminada (CIVD, de acordo com a definição da ISTH, Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia, do inglês *International Society of Thrombosis and Haemostasis* (TAYLOR *et al.* 2001)), sejam menos comuns. Existem evidências de que certos componentes das cascatas bioquímicas que levam a ativação da coagulação sejam compartilhados com efeitos de modulação do tônus inflamatório (RIEWALD *et al.* 2003). IL-6 promove a expressão de fator tecidual por monócitos circulantes e células endoteliais (MUNFORD 2012). Outras moléculas com efeitos pleiotrópicos são trombina, trombomodulina, proteína C, anti-trombina, e a família de receptores ativados por protease (PAR, do inglês *Protease Activated Receptor*). Nesta família já foram descritos quatro componentes, PAR1 a PAR4. PAR1 é o receptor da trombina e parece ter efeito predominantemente pró-inflamatório. PAR2 pode ligar várias proteases diferentes e já foi demonstrado ter efeitos tanto pró- quando anti-inflamatórios, dependendo do contexto biológico (RIEWALD *et al.* 2003).

2.3 Uso da TEM para avaliação global da coagulação

Por um lado, a avaliação da coagulação parece complementar os escores convencionais de avaliação da sepse com benefícios na predição de mortalidade (LISSALDE-LAVIGNE *et al.* 2007). No entanto, por outro lado, os testes amplamente disponíveis de avaliação da coagulação (como contagem de plaquetas, TTPa, TP, fibrinogênio, Dímero D e outros produtos de degradação da fibrina) são métodos que podem ser insuficientes para avaliar a complexidade da coagulopatia em várias situações clínicas (NAIR *et al.* 2010, TRIPODI *et al.* 2009).

Com efeito, existem testes para avaliação global da coagulação que tem o potencial de superar a limitação dos testes mais disponíveis atualmente (NAIR *et al.* 2010). TEM é um

teste simples que consiste em um gráfico de propriedades físicas do coágulo ao longo do tempo. A amostra de sangue é colocada em um pequeno copo, onde entra um pistilo. O pistilo tem um movimento oscilatório. A resistência a este movimento, causada pela formação do coágulo, é transmitida como informação para um gráfico. Neste gráfico pode-se analisar variáveis como tempo de início da coagulação, ângulo alfa (que reflete a velocidade de aumento da firmeza do coágulo), tempo de formação do coágulo, firmeza máxima do coágulo, bem como tempo para início da lise do coágulo (DONAHUE *et al.* 2005, LUDDINGTON 2005). Um método semelhante, mas não perfeitamente equivalente, a tromboelastografia (TEG) emprega um movimento no copo, e com a formação do coágulo o pistilo é carregado e esta força é transmitida ao gráfico. Uma curva padrão TEM com as indicações das variáveis extraídas está apresentada na Figura 1 abaixo. Em um estudo pequeno, um índice derivado de TEG foi pelo menos tão acurado quanto a combinação de testes para o diagnóstico de CIVD (SARMA *et al.* 2010).

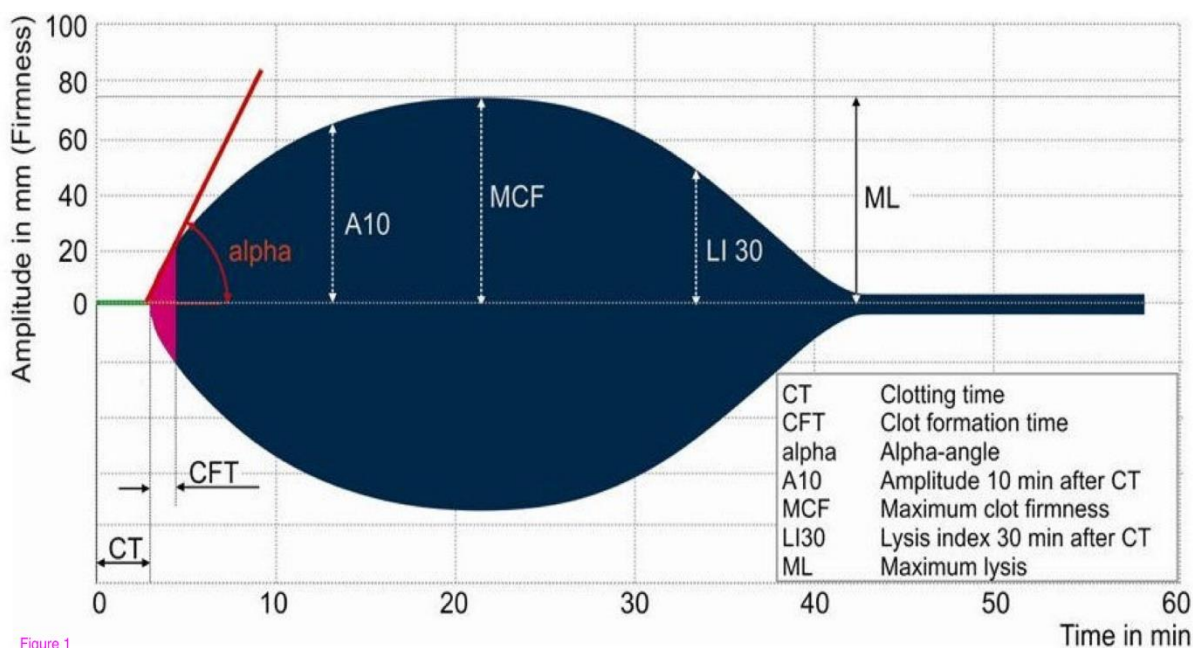


Figure 1

Figura 1: Curva tromboelastométrica esquemática mostrando as variáveis extraídas. (MÜLLER *et al.* 2014)

3 Objetivos

3.1 Objetivo geral

O objetivo geral deste estudo foi analisar o perfil TEM de pacientes adultos internados em uma unidade de terapia intensiva com diagnóstico de sepse grave ou choque séptico.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar a presença de coagulopatia associada a sepse por testes convencionais da coagulação, bem como por TEM
- Avaliar a acurácia de TEM em identificar disfunção da coagulação, medida por escore de CIVD
- Avaliar a prevalência de coagulopatia identificada por TEM em pacientes com sepse grave e choque séptico
- Avaliar a incidência de morte em pacientes com sepse e coagulopatia identificada por TEM
- Avaliar associações de variáveis TEM com escores clínicos de gravidade e prognóstico

4 Métodos

4.1 Pacientes

Este estudo foi um subprojeto dentro do “Estudo da função endotelial e cardiovascular em pacientes portadores de sepse: implicações diagnósticas, definição de risco e terapêutica”. Ele foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), sob o número CAAE-0319.0.203.000-11. Foi obtido consentimento livre e esclarecido verbalmente e por escrito de todos os pacientes incluídos ou seus responsáveis. Foram incluídos sequencialmente pacientes que internados à Unidade de Terapia Intensiva Clínica (UTI) do Hospital das Clínicas da UFMG (HC/UFMG), Belo Horizonte, Brasil, que tiveram diagnóstico presumido ou confirmado de sepse grave ou choque séptico, dentro de 48h desde o início de antibioticoterapia, que não tiveram nenhum dos critérios de exclusão, e que concordaram em participar da pesquisa. Os critérios de inclusão e exclusão estão apresentados na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1: Critérios de inclusão e exclusão

Critérios para inclusão	<p>Idade maior ou igual a 18 anos</p> <p>Antibioticoterapia iniciada há menos de 48h</p> <p>Síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) (2 ou mais dos seguintes, associados a disfunção orgânica atribuída a resposta inflamatória)* (BONE <i>et al.</i>, 1992)</p> <p>Frequência cardíaca acima de 90</p> <p>Frequência respiratória acima de 20 ou PaCO₂ menor que 32mmHg</p> <p>Contagem de leucócitos >12000/mcL ou <4000/mcL ou >10% de formas imaturas</p> <p>Temperatura maior que 38,0°C ou menor que 36,0°C</p>
Critérios para exclusão	<p>Pacientes moribundos (previsão de óbito em menos de 24h) ou em cuidados paliativos / somente conforto</p> <p>Terapia corticóide sistêmica com dose igual ou superior a prednisona 20mg por dia por mais de 2 semanas ou equivalente</p> <p>Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana estágio 3</p> <p>Uso de imunossupressores, incluindo quimioterapia anticâncer e medicações para prevenção de rejeição a transplantes de órgãos e tecidos</p> <p>Terapia anticoagulante sistêmica com heparina não fracionada, heparina de baixo peso molecular, fondaparinux, ou medicações anti-trombina ou anti-fator X ativado (argatroban, apixaban, dabigatran, rivaroxaban). Foi permitido uso de heparina não fracionada em dose profilática conforme protocolo da unidade (5000 unidades via subcutânea a cada 8 horas)</p>

Terapia antiplaquetária dentro dos 7 dias que precedem a inclusão do paciente

* Para fins de inclusão no estudo foram considerados os seguintes marcadores de disfunção orgânica (em cada caso a alteração pode ser nova ou, em caso de disfunção prévia, significativamente piorada em relação a função prévia): confusão mental, hipoxemia, insuficiência renal manifesta como aumento do nível sérico de creatinina ou oligúria, disfunção circulatória manifesta como hipotensão arterial ou aumento do nível sérico de lactato, disfunção hepática manifesta como aumento do nível sérico de bilirrubinas, ou coagulopatia manifesta como diminuição da contagem de plaquetas, alargamento da Relação Normalizada Internacional (RNI) ou prolongamento do Tempo de Tromboplastina Parcial ativado (TTPa).

4.2 Procedimento de inclusão

Após inclusão do paciente na pesquisa e obtido termo de consentimento livre e esclarecido, foram obtidas medidas nos dias 1, 3, e 7 (D1, D3, D7) de PT, TTPa, contagem de plaquetas, fibrinogênio, Dímero D, proteína C reativa, e TEM. Exceto por TEM, os exames foram conduzidos pela maneira usual no laboratório de rotina do HC/UFMG. Além disto, variáveis clínicas foram obtidas para cálculo dos escores APACHE II e SOFA. Este último é calculado em cada um dos dias da análise, enquanto APACHE II foi calculado no dia de inclusão no estudo.

4.3 Procedimento de TEM

Para TEM, 3mL de sangue total foi obtido por punção de veia periférica com curto período de torniquete e após limpeza da pele utilizando-se algodão embebido em solução de etanol a 70%, utilizando-se uma agulha descartável de calibre 22G (0,7mm) e seringa de 5mL. O sangue foi então imediatamente inoculado em tubo de análise contendo solução anticoagulante de citrato de sódio a 3,2%. O conteúdo do tubo de análise foi homogeneizado com movimentos manuais e transportado em temperatura ambiente dentro de 1h para o laboratório onde estava o aparelho de TEM (ROTEM, Pentapharm, Alemanha).

A reação de TEM pode ser feita com um número de reagentes para aspectos específicos da coagulação (por exemplo, ex-tem S é o reagente para avaliação da via extrínseca, e in-tem S é o reagente para avaliação da via intrínseca), para isolamento de determinados fatores de confusão (hep-tem S é o reagente que contém heparinase, para eliminar o efeito de heparina do resultado), ou pode ser feita com reagente que apenas recalcifica o sangue anticoagulado (NATEM, TEM não ativado, do inglês *Non-activated Thromboelastometry*).

Neste estudo, a análise TEM foi executada pelo método NATEM conforme recomendações do fabricante. Brevemente, o sangue anticoagulado com citrato de sódio a

3,2% conforme descrito acima é aliquoteado por pipeta no copo de análise já encaixado no suporte metálico próprio. Em seguida é aliquoteado o reagente padrão de recalcificação (CaCl_2 0,2M tamponado, star-tem, ROTEM, Pentapharm, Alemanha). A pipeta utilizada é um dispositivo eletrônico ligado ao próprio aparelho de TEM, e a programação dos volumes é automática. Após a aliquoteação de sangue com citrato de sódio, reagente star-tem, é realizada a homogeneização da mistura utilizando a própria pipeta. Então o suporte contendo o copo com a mistura de sangue é rapidamente encaixado no aparelho, onde há um pino metálico previamente coberto por um pistilo plástico. A reação é lida em um gráfico e ambos o gráfico e os valores derivados são exportados em arquivos de texto e de imagem de formatos padrão (para o conjunto de valores derivados: texto em formato de Código Padrão Americano para Troca de Informações ASCII, com extensão de arquivo .txt, do inglês *American Standard Code for Information Interchange*; para imagens: formato dos Grupos Unidos de Especialistas em Fotografia JPEG, com extensão de arquivo .jpg, do inglês *Joint Photographic Experts Group*), que podem ser copiados em um dispositivo portátil de armazenamento de memória do tipo *Flash* por meio de interface serial universal (USB, do inglês *Universal Serial Bus*).

Foram obtidas as variáveis Tempo de Coagulação (CT, do inglês *Clotting Time*), Tempo de Formação do Coágulo (CFT, do inglês *Clot Formation Time*), ângulo alfa, e Firmeza Máxima do Coágulo (MCF, do inglês *Maximum Clot Firmness*).

4.4 Análise estatística

Para o cálculo amostral, considerando um poder de 80% para detectar uma diferença entre grupos de 30% (de 20% a 50% para parâmetros usuais de mortalidade em sepse grave e choque séptico), com nível de significância em 5%, foi calculada uma amostra necessária de 78 pacientes.

A distribuição das variáveis foi avaliada para normalidade pela inspeção de histogramas, complementada pelo teste Kolmogorov-Smirnov. A análise estatística foi realizada por meio do teste T de Student para variáveis contínuas com distribuição normal, teste U de Mann-Whitney para variáveis de distribuição não normal, para as análises de grupos independentes. Para as análises de amostras pareadas foi utilizado o teste T para amostras pareadas nos casos de variáveis de distribuição normal e o teste de Wilcoxon para amostras pareadas com distribuição não normal. Foram utilizados o teste do Qui-Quadrado e teste exato de Fisher para variáveis binárias.

Para avaliação de risco de morte em relação a parâmetros de coagulação foram calculados risco relativo com intervalos de confiança de 95%. Para análise de performance diagnóstica das variáveis TEM foi utilizado a sensibilidade como função do complemento da especificidade, na forma de gráfico de características operacionais do receptor (ROC, do inglês *Receiver Operating Characteristics*).

Para melhor explorar a tendência geral da coagulação por meio das variáveis TEM, cada uma das 4 variáveis, CT, CFT, ângulo alfa, MCF, foi categorizada em valores como segue: 0, hipocoagulável; 1, normal; e 2, hipercoagulável, em relação aos valores de referência e de acordo com o comportamento fisiológico de cada variável (CT e CFT: aumento é devido a hipocoagulação; ângulo alfa e MCF: aumento é devido a hipercoagulação). Após esta categorização, foi criada uma variável, chamada índice TEM, pela soma dos valores atribuídos a cada variável. Portanto, um exame TEM normal teve um valor 4. Valores de 5 a 8 indicaram hipercoagulação. Valores de 0 a 3 indicaram hipocoagulação.

Teste de correlação de Pearson foi utilizado para análises secundárias. Utilizamos modelos de regressão logística para análise multivariada, incluindo as variáveis com $p \leq 0,25$ em análise univariada nos modelos multivariados. A análise de mortalidade foi feita por meio da construção de gráfico de mortalidade de Kaplan-Meier.

Para as análises foram utilizados os programas estatísticos Epi Info v. 7.1.2.0 (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA) e PSPP v. 0.7.9 (Free Software Foundation, Boston, MA). Para algumas análises pontuais, quando indicado, foram ainda utilizados websites com programas estatísticos disponíveis online (Social Sciences Statistics Website, disponível em <http://www.socscistatistics.com/>, acessado em 11/12/2015, Eureka Statistics, disponível em <http://eurekastatistics.com/>, acessado em 14/12/2015, e Web-Based Sample Size Calculator – Department of Statistics, University of British Columbia, disponível em <http://stat.ubc.ca/~rollin/stats/ssize/b2.html>, acessado em 15/12/2015).

5 Resultados

5.1 Pacientes incluídos

No período de outubro de 2012 a abril de 2014 foram internados 528 pacientes no CTI HC/UFMG. Destes, 232 (44%) apresentaram diagnóstico principal de sepse grave ou choque séptico. Após avaliação dos critérios de exclusão, 88 pacientes foram considerados elegíveis. Em 6 casos os responsáveis ou o paciente recusaram participação no estudo. Em 1 caso o paciente faleceu antes da coleta dos exames iniciais. Portanto, 81 pacientes foram incluídos no “Estudo da função endotelial e cardiovascular em pacientes portadores de sepse: implicações diagnósticas, definição de risco e terapêutica”. Treze pacientes foram excluídos deste subestudo devido a uso de terapia antiplaquetária. Um paciente foi excluído devido ao uso de terapia anticoagulante sistêmica com heparina não fracionada. Um paciente foi excluído devido a amostra identificada erroneamente. Outros 16 pacientes foram excluídos por motivos técnicos diversos, incluindo atraso na entrega de materiais de consumo durante as primeiras semanas de inclusão e mal funcionamento do aparelho devido a acidente elétrico. Portanto, 50 pacientes foram incluídos na análise final. O fluxograma de inclusão está apresentado na Figura 2 abaixo.

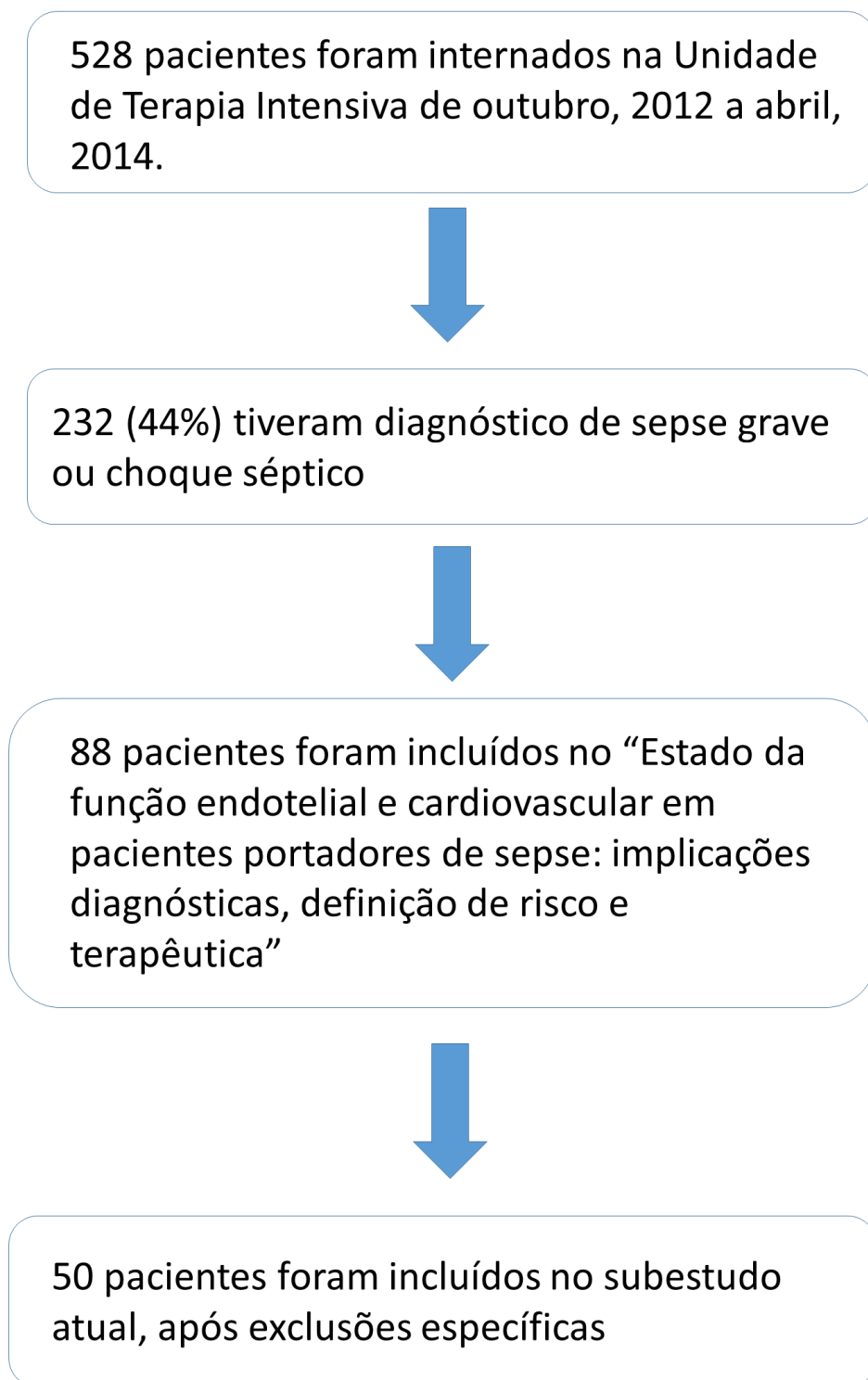


Figura 2: Fluxograma de inclusão de pacientes no estudo.

5.2 Testes TEM realizados

Dos 50 pacientes submetidos a TEM, 1 paciente não foi submetido a teste em D1, e dois pacientes não foram submetidos a testes em D3 e D7 por motivos técnicos (conforme acima). Quarenta e nove pacientes foram submetidos a teste em D1. Destes, 1 teve alta antes da realização dos testes D3 e D7, 3 tiveram terapia antiplaquetária ou anticoagulante que impediram a continuação dos testes após D1, 6 faleceram antes do teste D3, e 1 faleceu antes do teste D7. Dez pacientes não foram submetidos a teste em D7 devido a alta antes da data. Portanto, foram realizados 49 testes em D1, 38 testes D3, e 28 testes D7, para o total de 115 testes realizados. Dez testes apresentaram curvas tecnicamente inadequadas para análise, portanto 105 dos 115 testes foram interpretáveis e utilizados nas análises (90,4%).

5.3 Características dos pacientes incluídos

As características basais dos pacientes e as principais comorbidades estão apresentadas na Tabela 2 abaixo. Os testes de normalidade para cada uma das variáveis estão apresentados abaixo no Anexo seção 9.1.

Tabela 2: Características basais dos pacientes e comorbidades

Variável	n (%)
Idade (mediana de anos, distância interquartil)	48,5 (34)
Sexo masculino	29 (58%)
Comorbidades	
Hipertensão arterial	22 (44%)
Diabetes mellitus	10 (20%)
Infarto do miocárdio	7 (14%)
Acidente vascular cerebral	5 (10%)
Insuficiência cardíaca	7 (14%)
Câncer	6 (12%)
Acompanhamento total (mediana de dias, distância interquartil)	8 (17,5)
Acompanhamento até óbito (mediana de dias, distância interquartil)	6,5 (10)
Mortalidade em 7 dias	7 (14%)
Mortalidade em 28 dias	14 (28%)

5.4 Dados laboratoriais e associações com desfechos clínicos

Na Tabela 3 abaixo estão apresentados os dados laboratoriais dos pacientes incluídos. Na Tabela 4 estão apresentados os dados laboratoriais, estratificados por desfecho de mortalidade em 7 dias. Na Tabela 5 estão apresentados os dados laboratoriais, estratificados por desfecho de mortalidade em 28 dias.

Tabela 3: Dados laboratoriais e escores clínicos de gravidade dos pacientes incluídos, por dia do estudo

Dia do estudo	Variável	Mediana (mínimo, máximo, distância interquartil)
D1	Fibrinogênio (mg/dL)	522 (0, 977, 190)
	Razão PTTa paciente/controle	1,00 (0,65, 3,90, 0,40)
	Relação normalizada internacional (RNI)	1,29 (0,90, 4,58, 0,50)
	Dímero D (ng/mL)	6866 (0, 39500, 7857,5)
	Hemoglobina (g/dL)	9,60 (6,80, 13,20, 2,55)
	Leucócitos ($\times 10^3/\text{mcL}$)	17365 (5090, 48640, 11722,5)
	Plaquetas ($\times 10^3/\text{mcL}$)	198500 (26000, 615000, 137250)
	Creatinina (mg/dL)	0,85 (0,25, 7,00, 1,85)
	APACHE II	17 (3, 46, 8,5)
	SOFA	7 (2, 19, 6)
D3	Fibrinogênio (mg/dL)	495 (81, 938, 274)
	Razão PTTa paciente/controle	1,00 (0,63, 4,00, 0,45)
	RNI	1,07 (0,88, 2,40, 0,39)
	Dímero D (ng/mL)	4990 (488, 20249, 7898,55)
	Plaquetas ($\times 10^3/\text{mcL}$)	196000 (18000, 895000, 186000)
	SOFA	4 (0, 18, 5)
D7	Fibrinogênio (mg/dL)	478 (0, 932, 247,5)
	Razão PTTa paciente/controle	0,90 (0,70, 1,70, 0,22)
	RNI	1,08 (0,70, 1,90, 0,21)
	Dímero D (ng/mL)	4933 (353, 83332, 5258)
	Plaquetas ($\times 10^3/\text{mcL}$)	308000 (8000, 929000, 200000)
	SOFA	4 (0, 17, 5)

Tabela 4: Associações entre dados clínicos e laboratoriais e mortalidade em 7 dias

Dia do estudo	Variável	Pacientes vivos em 7 dias (mediana)	Pacientes mortos em 7 dias (mediana)	p
	n	43 (86%)	7 (14%)	
D1	APACHE II	16	23	0,01
	SOFA	6	12,5	<0,01
	Fibrinogênio (mg/dL)	523	497	0,84
	Razão PTTa paciente/controle	1,00	1,10	0,96
	Relação normalizada internacional (RNI)	1,20	1,60	0,12
	Dímero D (ng/mL)	6055	7394	0,12
	Hemoglobina (g/dL)	9,6	9,6	0,54
	Leucócitos (x10 ³ /mcL)	17070	18560	0,38
	Plaquetas (x10 ³ /mcL)	204000	147000	0,13
	Creatinina (mg/dL)	0,8	2,8	0,17
D3	SOFA	4	16,5	<0,01
	Fibrinogênio (mg/dL)	517	321,5	0,18
	Razão PTTa paciente/controle	1,00	2,30	<0,01
	RNI	1,07	2,33	<0,01
	Dímero D (ng/mL)	4975	10815,5	0,16
	Plaquetas (x10 ³ /mcL)	198000	110000	0,29

Tabela 5: Associações entre dados clínicos e laboratoriais e mortalidade em 28 dias

Dia do estudo	Variável	Pacientes vivos em 28 dias (mediana)	Pacientes mortos em 28 dias (mediana)	p
	n	36 (72%)	14 (28%)	
D1	APACHE II	15	26	<0,01
	SOFA	6	12	<0,01
	Fibrinogênio (mg/dL)	522	517	0,17
	Razão PTTa paciente/controle	1,00	1,10	0,95
	Relação normalizada internacional (RNI)	1,20	1,30	0,04
	Dímero D (ng/mL)	3970	8777	0,21
	Hemoglobina (g/dL)	9,8	9,2	0,36

	Leucócitos (x10 ³ /mcL)	17365	15665	0,91
	Plaquetas (x10 ³ /mcL)	230500	146500	0,02
	Creatinina (mg/dL)	0,70	2,40	0,03
D3	SOFA	4	10	<0,01
	Fibrinogênio (mg/dL)	534	347	0,08
	Razão PTTa paciente/controle	1,00	1,10	<0,01
	RNI	1,00	1,47	0,08
	Dímero D (ng/mL)	4623	10000	0,08
	Plaquetas (x10 ³ /mcL)	206000	131000	0,04
D7	SOFA	3	7	0,12
	Fibrinogênio (mg/dL)	478	441	<0,01
	Razão PTTa paciente/controle	0,90	0,90	0,71
	RNI	1,10	1,30	<0,01
	Dímero D (ng/mL)	4884	8482	<0,01
	Plaquetas (x10 ³ /mcL)	311000	169000	0,12

5.5 Características microbiológicas

Tabela 6: Características microbiológicas

Característica	Nome	n (%)
Sítio	Abdome	4 (8%)
	Partes moles	3 (6%)
	Pulmão	2 (4%)
	Cateter intravascular	2 (4%)
	Aparelho urinário	1 (2%)
	Faringe	1 (2%)
	Indeterminado	3 (6%)
	Germe isolado	<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Escherichia coli</i>		5 (10%)
<i>Enterococcus faecalis</i>		4 (8%)
<i>Staphylococcus</i> spp. (não <i>S. aureus</i>)		2 (4%)
<i>Staphylococcus aureus</i>		1 (2%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		1 (2%)
Outras <i>Enterobacteriaceae</i>		4 (8%)

Comprovação microbiológica da sepse	17 (34%)
Mais de um germe isolado	5 (10%)

5.6 Coagulação intravascular disseminada (CIVD)

Foi possível calcular o escore para CIVD em 46 dos 50 pacientes no dia de inclusão no estudo (em 4 (8%) havia um ou mais valores laboratoriais faltantes). A mediana do escore para CIVD foi 4 no D1 de estudo, 3 no D3, e 3 no D7. Um total de 13 pacientes (28,26%) preencheram critério para CIVD em D1, 6 (18,18%) em D3, e 2 (6,45%) em D7. Presença de CIVD em D1 não se associou com mortalidade em 7 dias (teste exato de Fisher, $p = 0,65$), nem com mortalidade em 28 dias (teste exato de Fisher, $p = 0,14$). Presença de CIVD em D3 esteve associada com mortalidade em 7 dias (teste exato de Fisher, $p = 0,03$) e com mortalidade em 28 dias ($p < 0,01$). Presença de CIVD em D3 não se associou com mortalidade em 28 dias (teste exato de Fisher, $p = 0,19$).

5.7 Perfil TEM dos pacientes

5.7.1 Perfil TEM de todos os pacientes

O sumário dos resultados TEM estão apresentados na Tabela 7 abaixo, juntamente com valores de referência para cada parâmetro.

Tabela 7: Perfil tromboelastométrico dos pacientes incluídos

Dia do estudo	Variável	Mediana (mínimo, máximo, distância interquartil)	Valores de referência (LANG <i>et al.</i> 2005)
1	CT (s)	565 (20, 4880, 432,5)	100-240
	CFT (s)	189 (62, 4218, 236)	30-110
	Ângulo alfa (graus)	58,5 (4, 80, 28,5)	71-82
	MCF (mm)	61 (4, 90, 26)	50-72
3	CT (s)	540,5 (28, 5404, 291,5)	100-240
	CFT (s)	150 (49, 2935, 179,75)	30-110
	Ângulo alfa (graus)	68,5 (15, 82, 16,25)	71-82
	MCF (mm)	65,5 (4, 88, 25)	50-72
7	CT (s)	473 (92, 5337, 327,25)	100-240
	CFT (s)	89 (50, 3762, 49)	30-110
	Ângulo alfa (graus)	73 (4, 81, 9)	71-82
	MCF (mm)	72 (5, 88, 21)	50-72

Quando comparados os resultados TEM com valores de referência conforme Tabela 7 acima, em D1, 44 pacientes apresentaram CT hipocoagulável (acima do valor de referência, 89,8%), 2 apresentaram CT normal (4,08%), e 3 apresentaram CT hipercoagulável (abaixo do valor de referência, 6,12%). Trinta e cinco pacientes apresentaram CFT hipocoagulável (acima do valor de referência, 74,47%), 12 apresentaram CFT normal (25,53%), e nenhum apresentou CFT hipercoagulável (0%). Trinta e três pacientes apresentaram ângulo alfa hipocoagulável (abaixo do valor de referência, 71,74%), 13 apresentaram ângulo alfa normal (28,26%), e nenhum apresentou ângulo alfa hipercoagulável (0%). Quinze pacientes apresentaram MCF hipocoagulável (abaixo do valor de referência, 30,61%), 18 apresentaram MCF normal (36,73%), e 16 apresentaram MCF hipercoagulável (acima do valor de referência, 32,65%).

O índice TEM foi calculado para cada paciente conforme descrito acima em Métodos, seção 4.4. A distribuição do índice TEM em D1 foi: 0, 12 pacientes (24,49%); 1, 15 pacientes (30,61%); 2, 9 pacientes (18,37%); 3, 3 pacientes (6,12%); 4, 9 pacientes (18,37%); 5, 1 paciente (2,04%); nenhum paciente teve valor 6 ou maior. Assim, 39 pacientes (79,59%) tiveram índice TEM compatíveis com hipocoagulabilidade, 9 (18,37%) tiveram índice TEM normal, e apenas 1 paciente (2,04%) teve índice TEM compatível com hipercoagulabilidade.

Em D3 34 pacientes apresentaram CT hipocoagulável (acima do valor de referência, 89,47%), 2 apresentaram CT normal (5,26%), e 2 apresentaram CT hipercoagulável (5,26%). Vinte pacientes apresentaram CFT hipocoagulável (acima do valor de referência, 58,82%), 14 apresentaram CFT normal (41,18%), e nenhum paciente apresentou CFT hipercoagulável (0%). Dezoito pacientes apresentaram ângulo alfa hipocoagulável (abaixo do valor de referência, 52,94%), 16 apresentaram ângulo alfa normal (47,06%), e nenhum apresentou ângulo alfa hipercoagulável (0%). Oito pacientes apresentaram MCF hipocoagulável (abaixo do valor de referência, 22,22%), 14 apresentaram MCF normal (38,89%), e 14 apresentaram MCF hipercoagulável (38,89%).

A distribuição do índice TEM em D3 foi: 0, 6 pacientes (16,67%); 1, 10 pacientes (27,78%); 2, 3 pacientes (8,33%); 3, 7 pacientes (19,44%); 4, 9 pacientes (25%); 5, 1 paciente (2,78%). Nenhum paciente apresentou índice TEM acima de 5. Assim, 26 pacientes apresentaram índice TEM compatível com hipocoagulabilidade (72,22%), 9 pacientes apresentaram índice TEM normal (25%), e apenas 1 paciente apresentou índice TEM compatível com hipercoagulabilidade (2,78%).

Em D7 24 pacientes apresentaram CT hipocoagulável (acima do valor de referência, 85,71%), 3 pacientes apresentaram CT normal (10,71%), e 1 paciente apresentou CT hipercoagulável (3,57%). Oito pacientes apresentaram CFT hipocoagulável (acima do valor de referência, 34,78%), 15 apresentaram CFT normal (65,22%), e nenhum paciente apresentou CFT hipercoagulável (0%). Dez pacientes apresentaram ângulo alfa hipocoagulável (abaixo do valor de referência, 43,48%), 13 apresentaram ângulo alfa normal (56,52%), e nenhum paciente apresentou ângulo alfa hipercoagulável (0%). Quatro pacientes apresentaram MCF hipocoagulável (abaixo do valor de referência, 16%), 9 apresentaram MCF normal (36%), e 12 apresentaram MCF hipercoagulável (48%).

A distribuição do índice TEM em D7 foi: 0, 3 pacientes (12%); 1, 4 pacientes (16%); 2, 4 pacientes (16%); 3, 5 pacientes (20%); 4, 8 pacientes (32%); 5, 1 paciente (4%). Assim, 16 pacientes apresentaram índice TEM compatível com hipocoagulabilidade (36%), 8 pacientes apresentaram índice TEM normal (32%), e apenas 1 paciente apresentou índice TEM compatível com hipercoagulabilidade (4%). Digno de nota, embora apenas 1 paciente tenha apresentado índice TEM compatível com hipercoagulabilidade em cada um dos dias D1, D3 e D7, não se tratou do mesmo paciente.

5.7.2 Associações entre variáveis TEM e comprovação microbiológica da sepse

Tabela 8: Variáveis trombolastométricas e comprovação microbiológica da sepse

Dia do estudo	Variável	Pacientes com comprovação microbiológica da sepse (mediana)	Pacientes sem comprovação microbiológica da sepse (mediana)	p
1	CT (s)	585	510	0,61
	CFT (s)	241	184	0,63
	Ângulo alfa (graus)	54	60	0,21
	MCF (mm)	61	61	0,25
3	CT (s)	652	461	<0,01
	CFT (s)	160	135	<0,01
	Ângulo alfa (graus)	65	72	0,73
	MCF (mm)	63	74	0,09
7	CT (s)	469	477	<0,01
	CFT (s)	82	89	0,17
	Ângulo alfa (graus)	75	73	0,98

MCF (mm)	69	73	0,08
----------	----	----	------

5.7.3 Associações entre variáveis TEM e presença de CIVD

Associação entre variáveis TEM e presença de CIVD está apresentada na Tabela 9 abaixo.

Tabela 9: Associações entre variáveis tromboelastométricas e presença de Coagulação Intravascular Disseminada em cada um dos dias de estudo

Dia do estudo	Variável	Pacientes com CIVD (mediana)	Pacientes sem CIVD (mediana)	p
1	CT (s)	641	548	0,88
	CFT (s)	281	157	0,20
	Ângulo alfa (graus)	49	63	0,16
	MCF (mm)	55	67	0,48
3	CT (s)	726	480	<0,01
	CFT (s)	259	140	<0,01
	Ângulo alfa (graus)	47	72	0,01
	MCF (mm)	49	66	0,21
7	CT (s)	533	453	&
	CFT (s)	220	81	&
	Ângulo alfa (graus)	52	75	&
	MCF (mm)	32	76	<0,01

CIVD, Coagulação Intravascular Disseminada; CT, Tempo de Coagulação, do inglês *Clotting Time*; CFT, Tempo de Formação do Coágulo, do inglês *Clot Formation Time*; MCF, Firmeza Máxima do Coágulo, do inglês *Maximum Clot Firmness*; & n pequeno em um dos grupos impedindo cálculo estatístico

Quando analisada a performance diagnóstica de cada variável TEM como preditor de CIVD, utilizando curvas ROC, encontramos as seguintes áreas sob a curva: (D1) alargamento CT = 0,66 (intervalo de confiança 95% 0,50 a 0,82), alargamento CFT = 0,71 (intervalo de confiança 95% 0,57 a 0,84), diminuição ângulo alfa = 0,66 (intervalo de confiança 95% 0,50 a 0,81), diminuição de MCF = 0,68 (intervalo de confiança 95% 0,53 a 0,82), (D3) alargamento CT = 0,78 (intervalo de confiança 95% 0,61 a 0,95), alargamento CFT = 0,83 (intervalo de confiança 95% 0,68 a 0,98), diminuição ângulo alfa = 0,90 (intervalo de confiança 95% 0,79 a 1,00), diminuição de MCF = 0,83 (intervalo de confiança 95% 0,68 a 0,98). A performance diagnóstica das variáveis não pôde ser calculada para D7 devido a apenas 2 pacientes preencherem critério para CIVD neste dia do estudo.

5.7.4 Associações entre variáveis TEM e escores clínicos de gravidade e prognóstico

Na análise de Pearson para as variáveis TEM com distribuição normal em D1, houve correlação significativa entre diminuição do ângulo alfa e aumento do escore SOFA (Pearson = -0,34, $p = 0,02$). Não houve correlação entre ângulo alfa e escore APACHE II (Pearson = -0,06, $p = 0,69$), nem entre MCF e os escores (SOFA: Pearson -0,07, $p = 0,63$, APACHE II: Pearson 0,20, $p = 0,18$).

5.7.5 Associações entre variáveis TEM e mortalidade

Para analisar a importância da coagulopatia precoce na sepse, medida por TEM, comparamos os dados TEM com os desfechos mortalidade em 7 dias e mortalidade em 28 dias. Os resultados estão apresentados nas Tabelas 10 e 11 abaixo.

Tabela 10: Variáveis tromboelastométricas e mortalidade em 7 dias

Dia do estudo	Variável	Pacientes mortos em 7 dias (mediana)	Pacientes vivos em 7 dias (mediana)	p
1	CT (s)	635	565	0,36
	CFT (s)	210	187	<0,01
	Ângulo alfa (graus)	57	60	0,55
	MCF (mm)	69	61	0,41
3	CT (s)	742	526	&
	CFT (s)	312	145	&
	Ângulo alfa (graus)	47	70	0,29
	MCF (mm)	66	65	0,80

CT, Tempo de Coagulação, do inglês *Clotting Time*; CFT, Tempo de Formação do Coágulo, do inglês *Clot Formation Time*; MCF, Firmeza Máxima do Coágulo, do inglês *Maximum Clot Firmness*; & n pequeno em um dos grupos impedindo cálculo estatístico

Tabela 11: Variáveis tromboelastométricas e mortalidade em 28 dias

Dia do estudo	Variável	Pacientes mortos em 28 dias (mediana)	Pacientes vivos em 28 dias (mediana)	p
1	CT (s)	673	537	0,94
	CFT (s)	200	173	0,02
	Ângulo alfa (graus)	57	62	0,56
	MCF (mm)	65	61	0,21
3	CT (s)	734	498	<0,01
	CFT (s)	202	155	<0,01
	Ângulo alfa (graus)	57	72	0,10
	MCF (mm)	66	66	0,48
7	CT (s)	747	469	<0,01
	CFT (s)	149	81	&
	Ângulo alfa (graus)	63	75	&
	MCF (mm)	58	75	0,10

CT, Tempo de Coagulação, do inglês *Clotting Time*; CFT, Tempo de Formação do Coágulo, do inglês *Clot Formation Time*; MCF, Firmeza Máxima do Coágulo, do inglês *Maximum Clot Firmness*; & n pequeno em um dos grupos impedindo cálculo estatístico

A análise por curvas ROC para definir a performance de CFT em D1 apresentou áreas sob a curva de 0,50 para mortalidade 7 dias (intervalo de confiança de 95% 0,28 a 0,72) e de 0,52 para mortalidade 28 dias (intervalo de confiança de 95% de 0,37 a 0,67). A análise para CT e CFT em D3 e mortalidade em 28 dias apresentou áreas sob a curva de 0,77 (intervalo de confiança 95% 0,63 a 0,90) para CT e 0,61 (intervalo de confiança 95% 0,40 a 0,82) para CFT. A análise CT em D7 e mortalidade em 28 dias apresentou área sob a curva de 0,67 (intervalo de confiança 95% 0,43 a 0,91). Portanto, CT em D3 apresentou poder discriminatório moderado para previsão de mortalidade em 28 dias. No ponto de corte 691 segundos, CT em D3 apresentou sensibilidade 0,75 e especificidade 0,76 para mortalidade em 28 dias. No ponto de corte 482 segundos, CT em D3 apresentou sensibilidade 1,00 e especificidade 0,45 para mortalidade em 28 dias. A curva ROC para CT em D3 e mortalidade em 28 dias está apresentada na Figura 3 abaixo.

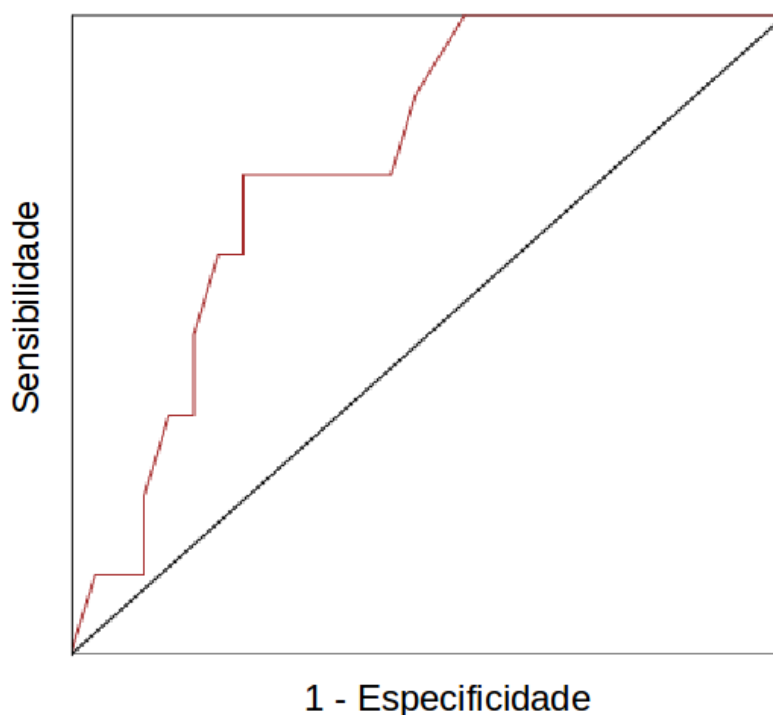


Figura 3: Gráfico de características operacionais do receptor (receiver operating characteristics, ROC) mostrando performance preditiva da variável TEM CT em D3 para mortalidade em 28 dias. Área sob a curva = 0,77.

A análise de mortalidade em 7 e 28 dias por teste do Qui-quadrado e teste exato de Fisher utilizando as variáveis TEM categorizadas e o índice TEM combinado (conforme descrito acima em Métodos, seção 4.4) não identificou nenhuma associação estatisticamente significativa com nível de significância em 0,05.

Como se viu acima, a coagulopatia séptica identificada por TEM foi predominantemente na direção de hipocoagulabilidade. Portanto, foi feita análise da presença de hipocoagulabilidade em TEM (hipocoagulabilidade em pelo menos uma variável) e mortalidade em 7 dias e 28 dias. A presença de hipocoagulabilidade em TEM em D1 não esteve associada com mortalidade em 7 dias nem mortalidade em 28 dias (Teste exato de Fisher, $p = 1,00$ para ambas análises). A presença de hipocoagulabilidade em TEM em D3 não esteve associada com mortalidade em 7 dias nem mortalidade em 28 dias (Teste exato de Fisher, $p = 1,00$ para ambas análises). A presença de hipocoagulabilidade em TEM em D7 não esteve associada com mortalidade em 28 dias (Teste exato de Fisher, $p = 1,00$).

Em seguida, foi feita análise de risco relativo de mortalidade em 7 dias e mortalidade em 28 dias para a presença de hipocoagulabilidade em cada uma das variáveis TEM. Os resultados estão apresentados nas Tabelas 12 e 13 abaixo.

Tabela 12: Risco relativo de mortalidade em 7 dias por presença de hipocoagulabilidade em tromboelastometria

Dia do estudo	Variável TEM	Presença de hipocoagulabilidade n (total)		Risco relativo	Intervalo de confiança 95%	p
		Pacientes mortos em 7 dias	Pacientes vivos em 7 dias			
1	CT	7(7)	37(42)	2,00	0,13 a 30,76	0,62
	CFT	5(7)	30(40)	0,86	0,19 a 3,85	0,84
	Ângulo alfa	5(7)	28(39)	0,98	0,22 a 4,45	0,98
	MCF	2(7)	13(42)	0,91	0,20 a 4,16	0,90
3	CT	1(1)	33(37)	0,43	0,02 a 9,14	0,59
	CFT	1(1)	19(33)	2,14	0,09 a 49,08	0,63
	Ângulo alfa	1(1)	17(33)	2,68	0,12 a 61,59	0,54
	MCF	0(1)	8(35)	1,07	0,05 a 24,13	0,96

CT, Tempo de Coagulação, do inglês *Clotting Time*; CFT, Tempo de Formação do Coágulo, do inglês *Clot Formation Time*; MCF, Firmeza Máxima do Coágulo, do inglês *Maximum Clot Firmness*

Tabela 13: Risco relativo de mortalidade em 28 dias por presença de hipocoagulabilidade em TEM

Dia do estudo	Variável TEM	Presença de hipocoagulabilidade		Risco relativo	Intervalo de confiança 95%	p
		Pacientes mortos em 28 dias	Pacientes vivos em 28 dias			
1	CT	14(14)	29(34)	3,95	0,27 a 58,09	0,32
	CFT	10(14)	24(32)	0,88	0,34 a 2,29	0,80
	Ângulo alfa	10(14)	22(31)	1,02	0,39 a 2,66	0,97
	MCF	3(14)	12(34)	0,60	0,20 a 1,84	0,37
3	CT	8(8)	25(29)	2,50	0,17 a 36,95	0,50
	CFT	5(6)	15(27)	3,25	0,43 a 24,75	0,26
	Ângulo alfa	5(6)	13(27)	4,17	0,54 a 31,88	0,17
	MCF	3(7)	5(28)	2,53	0,71 a 9,03	0,15

7	CT	6(6)	18(21)	2,08	0,14 a 30,21	0,59
	CFT	3(4)	5(19)	5,63	0,69 a 45,67	0,11
	Ângulo alfa	3(4)	7(19)	3,90	0,47 a 32,09	0,21
	MCF	2(5)	2(20)	3,50	0,83 a 14,69	0,09

CT, Tempo de Coagulação, do inglês *Clotting Time*; CFT, Tempo de Formação do Coágulo, do inglês *Clot Formation Time*; MCF, Firmeza Máxima do Coágulo, do inglês *Maximum Clot Firmness*

5.8 Análise longitudinal de mortalidade

5.8.1 Comparações de amostras pareadas D3 versus D1

Tabela 14: Comparação de variáveis tromboelastométricas em amostras pareadas D3 versus D1 em todos os pacientes

Variável	Mediana em D1	Mediana em D3	p
CT	565	540,5	0,89
CFT	189	150	0,26
Ângulo alfa	58,5	68,5	0,07
MCF	61	65,5	0,58

CT, Tempo de Coagulação, do inglês *Clotting Time*; CFT, Tempo de Formação do Coágulo, do inglês *Clot Formation Time*; MCF, Firmeza Máxima do Coágulo, do inglês *Maximum Clot Firmness*

Tabela 15: Comparação de variáveis tromboelastométricas em amostras pareadas D3 versus D1 com pacientes estratificados por mortalidade em 28 dias

Desfecho em 28 dias	Variável	Mediana em D1	Mediana em D3	p
Pacientes que viveram	CT	537	498	0,97
	CFT	173	155	0,11
	Ângulo alfa	62	72	0,04
	MCF	61	66	0,33
Pacientes que morreram	CT	673	734	1,00
	CFT	200	202	0,46
	Ângulo alfa	57	57	0,73
	MCF	65	66	0,69

CT, Tempo de Coagulação, do inglês *Clotting Time*; CFT, Tempo de Formação do Coágulo, do inglês *Clot Formation Time*; MCF, Firmeza Máxima do Coágulo, do inglês *Maximum Clot Firmness*

O resultado mais notável na análise por amostras pareadas acima é a que a única diferença estatisticamente significativa dos valores TEM entre D3 e D1 foi o aumento no ângulo alfa no grupo de pacientes que sobreviveram. Em outras palavras, a diferença no

ângulo alfa identificou a melhora da coagulopatia (de hipocoagulável em direção ao normal) apenas nos pacientes que sobreviveram.

5.8.2 Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier

Nas figuras abaixo apresentamos as curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier para todo o período de estudo. Uma vez que identificamos que a hipocoagulabilidade foi o distúrbio predominante identificado por TEM (conferir Tabela 7 acima), e que alterações de CT e CFT na direção de hipocoagulabilidade estiveram associadas com mortalidade em 28 dias (conferir Tabela 11 acima), analisamos os pacientes estratificados por presença de alterações TEM na direção de hipocoagulabilidade. Na Figura 4 apresentamos a curva de sobrevivência com grupos definidos como presença ou ausência de alterações TEM compatíveis com hipocoagulabilidade conforme valores de referência (de acordo com Tabela 7 acima). Na Figura 5 apresentamos a curva de sobrevivência com grupos definidos como presença ou ausência de alterações TEM na direção de hipocoagulabilidade conforme comparação dos valores individuais com a mediana da população estudada (ou seja, para CT e CFT, foi considerada hipocoagulabilidade se valores de TEM individuais foram superiores a mediana, e para ângulo alfa e MCF valores inferiores a mediana). Todos os valores TEM considerados nestas análises de sobrevivência foram os correspondentes ao primeiro dia do estudo (D1).

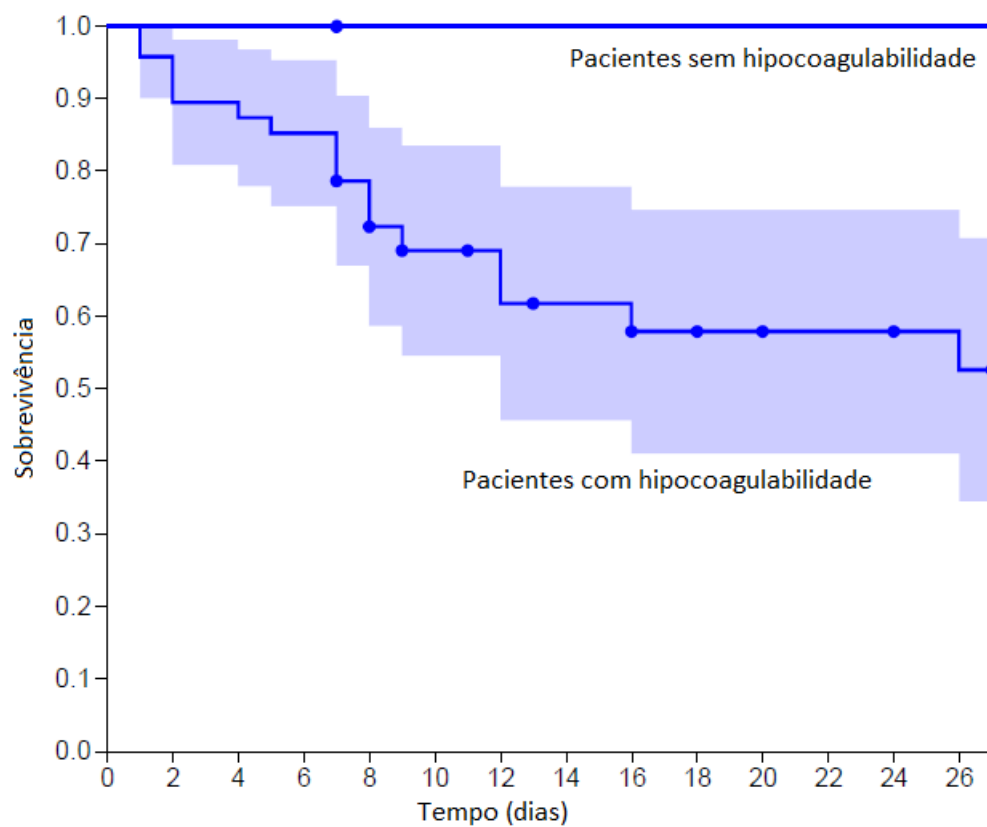


Figura 4: Curva de sobrevivência estratificando os pacientes por presença de hipocoagulabilidade, conforme valores de tromboelastometria em relação aos valores de referência publicados. A área sombreada corresponde ao intervalo de confiança de 95%. Não foi possível a comparação estatística entre os grupos porque o grupo de pacientes com hipocoagulabilidade em pelo menos uma das 4 variáveis tromboelastométricas incluiu 48 dos 49 pacientes com tromboelastometria em D1.

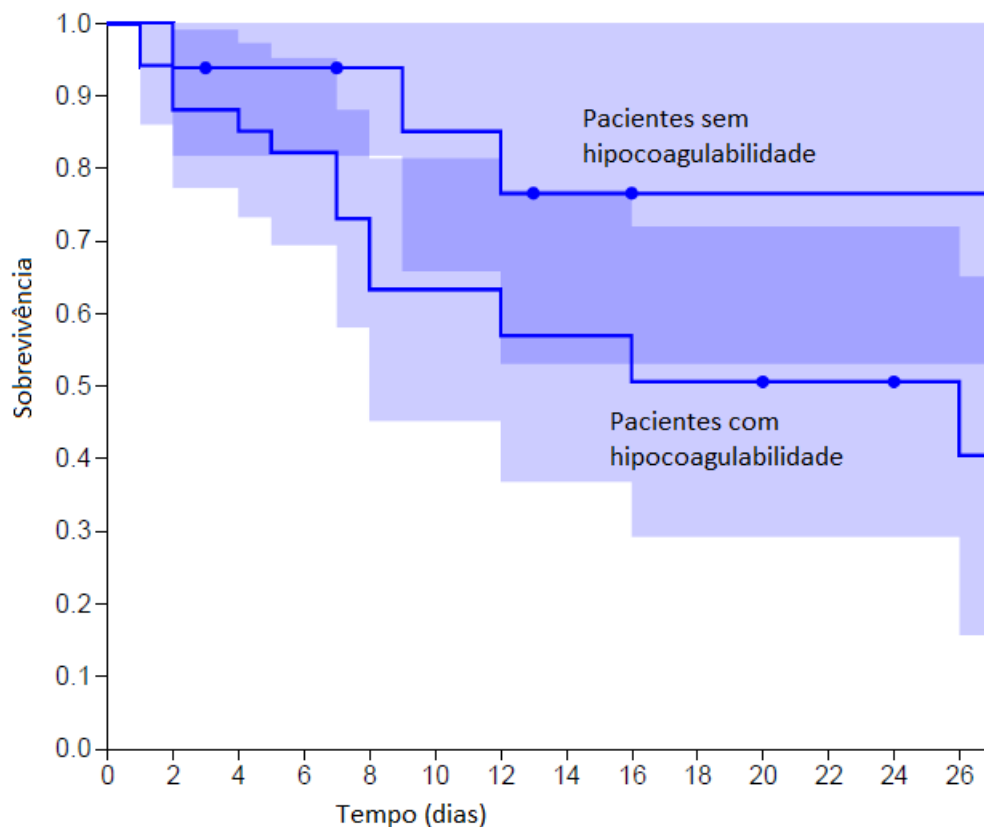


Figura 5: Curva de sobrevivência estratificando os pacientes em grupos com valores de tromboelastometria em direção a hipocoagulabilidade ou não em referência a mediana da população total. As áreas sombreadas correspondem ao intervalo de confiança de 95% de cada uma das curvas e as áreas sombreadas de tom mais escuro correspondem a sobreposição de intervalos de confiança das duas curvas.

5.9 Análises multivariadas

No primeiro modelo, foi feita análise multivariada por regressão logística binária com variável dependente mortalidade em 28 dias, e variáveis preditoras todas as variáveis de D1 com $p \leq 0,25$ nas análises univariadas descritas acima. Digno de nota, as análises univariadas para as variáveis demográficas demonstrou diferença significativa entre os grupos com respeito a idade ($p < 0,01$) mas não mostrou diferença significativa em relação a sexo ($p = 0,41$). Os resultados deste primeiro modelo estão apresentados na Tabela 16 abaixo.

Tabela 16: Regressão logística com variáveis do primeiro dia do estudo como preditoras do desfecho mortalidade em 28 dias.

Variável	Uni		Multi	
	p	p	OR	IC95%
Idade	<0,01	0,25	1,05	0,96 – 1,15
APACHE II	<0,01	0,07	1,28	0,98 – 1,68
SOFA	<0,01	0,10	1,55	0,92 – 2,59
Fibrinogênio	0,17	0,35	1,00	0,99 – 1,00
RNI	0,04	0,36	2,92	0,29 – 29,34
Dímero D	0,21	0,61	1,00	1,00 – 1,00
Creatinina	0,02	0,37	0,65	0,25 – 1,68
Plaquetas	0,03	0,45	1,00	1,00 – 1,00
CFT	0,02	0,28	0,99	0,99 – 1,00
MCF	0,21	0,41	0,92	0,92 – 1,21

OR, Razão de Chances, do inglês *Odds Ratio*; IC95%, intervalo de confiança de 95%; APACHE II, Avaliação de Fisiologia do Adulto e Saúde Crônica II, do inglês *Adult Physiology and Chronic Health Evaluation II*; SOFA, Avaliação Sequencial de Falência Orgânica, do inglês *Sequential Organ Failure Assessment*; RNI, Relação Normalizada Internacional; CFT, variável tromboelastométrica Tempo de Formação do Coágulo, do inglês *Clot Formation Time*; MCF, variável tromboelastométrica Firmeza Máxima do Coágulo, do inglês *Maximum Clot Firmness*

Nota-se neste primeiro modelo que nenhuma das variáveis foi capaz de prever o desfecho independentemente. Certamente este resultado se dá pelo *n* pequeno, provavelmente inadequado para um modelo logístico complexo. Com esta hipótese foi desenhado um novo modelo, incluindo apenas as variáveis que mais se aproximaram da associação independente com o desfecho no primeiro modelo. O modelo simplificado está apresentado na Tabela 17 abaixo.

Tabela 17: Regressão logística com variáveis do primeiro dia do estudo como preditoras do desfecho mortalidade em 28 dias, modelo simplificado.

Variável	Uni		Multi	
	p	p	OR	IC95%
Idade	<0,01	0,26	1,04	0,97 – 1,11
APACHE II	<0,01	0,09	1,19	0,97 – 1,46
SOFA	<0,01	0,05	1,47	1,00 – 2.14
CFT	0,02	0,25	1,00	0,99 – 1,00

OR, Razão de Chances, do inglês *Odds Ratio*; IC95%, intervalo de confiança de 95%; APACHE II, Avaliação de Fisiologia do Adulto e Saúde Crônica II, do inglês *Adult Physiology and Chronic Health Evaluation II*; SOFA, Avaliação Sequencial de Falência Orgânica, do inglês *Sequential Organ Failure Assessment*; CFT, variável tromboelastométrica Tempo de Formação do Coágulo, do inglês *Clot Formation Time*

Novamente um modelo inadequado para a predição do desfecho mortalidade em 28 dias, mas desta vez foi possível identificar a variável SOFA como independentemente preditora do desfecho, o que é plausível. Mais uma vez, parece que o n pequeno limitou o uso de técnicas estatísticas avançadas.

No terceiro modelo foi feita análise por regressão logística binária com variável dependente mortalidade em 28 dias, e variáveis preditoras aquelas que em D3 apresentaram $p \leq 0,25$. Os resultados deste modelo estão apresentados na Tabela 18 abaixo.

Tabela 18: Regressão logística com variáveis do terceiro dia do estudo como preditoras do desfecho mortalidade em 28 dias.

Variável	Uni		Multi	
	p	p	OR	IC95%
SOFA	<0,01	1,00	0,00	$+\infty$
Fibrinogênio	0,08	1,00	0,00	$+\infty$
TTPa	<0,01	1,00	0,00	$+\infty$
RNI	0,08	1,00	0,00	$+\infty$
Dímero D	0,08	1,00	0,00	$+\infty$
Plaquetas	0,04	1,00	0,83	1,20
CT	<0,01	1,00	0,00	$+\infty$
CFT	<0,01	1,00	0,00	$+\infty$
Ângulo alfa	0,10	1,00	0,00	$+\infty$

OR, Razão de Chances, do inglês *Odds Ratio*; IC95%, intervalo de confiança de 95%; SOFA, Avaliação Sequencial de Falência Orgânica, do inglês *Sequential Organ Failure Assessment*; TTPa, Tempo de Tromboplastina Parcial ativado; RNI, Relação Normalizada Internacional; CT, variável tromboelastométrica Tempo de Coagulação, do inglês *Clotting Time*; CFT, variável tromboelastométrica Tempo de Formação do Coágulo, do inglês *Clot Formation Time*

Neste terceiro modelo mais uma vez o resultado da análise multivariada não identificou variáveis independentemente associadas com o desfecho mortalidade em 28 dias, e apresentou resultados grosseiramente anômalos nos cálculos dos intervalos de confiança. A explicação para este fenômeno, uma vez mais, repousa no n inadequado para esta análise.

6 Discussão

Neste estudo de coorte, foi avaliada a presença coagulopatia em 50 pacientes com sepse grave e choque séptico internados em UTI, por meio de TEM. Foi encontrada mortalidade global de 28%, e em 34% foi obtida confirmação microbiológica da sepse. Cerca de 28% dos pacientes apresentaram critérios para CIVD no primeiro dia do estudo. Variando de acordo com a variável estudada, entre 30 a 90% dos pacientes apresentaram evidência de hipocoagulação por TEM. Além disto, alterações das variáveis TEM foram associadas com mortalidade em pacientes com sepse grave e choque séptico.

As alterações de coagulação em TEM foram evidentes em todo o estudo, mas foram mais pronunciadas no terceiro dia. De fato, neste dia a variável TEM CT foi preditiva de mortalidade em 28 dias com área sob a curva ROC de 0,77.

Interessantemente, quando os pacientes foram estratificados por presença ou ausência de coagulopatia por TEM, o risco relativo de morte não foi significativamente diferente entre os grupos. Este resultado, que não se alinha com o restante das análises, pode ser devido a baixo poder devido a tamanho amostral, ou problemas relacionados a técnica, ambos discutidos abaixo.

Importantemente, a recuperação de coagulopatia precoce, analisada do ponto de vista da variável ângulo alfa, ocorreu apenas nos pacientes que sobreviveram.

Estes resultados confirmam e expandem sobre achados prévios. Outros grupos de pesquisa têm encontrado perfil TEM semelhantemente hipocoagulável em pacientes com sepse grave (DAUDEL *et al.* 2009, OSTROWSKI *et al.* 2013, SIVULA *et al.* 2009), embora outros encontraram perfil TEG hipercoagulável (KILIÇ *et al.* 2014), em um estudo na Turquia.

Daudel e colegas, estudando 30 pacientes, encontrou que perfil TEM esteve associado com SOFA, o perfil foi predominantemente hipocoagulável, e a melhora dos valores TEM foi proporcional a recuperação da sepse (DAUDEL *et al.* 2009).

Sivula e colegas identificaram 28 pacientes com sepse, e comparou TEM com 10 controles saudáveis. Encontraram que TEM discriminou presença de CIVD em sepse, e encontrou perfis TEM distribuídos em todo o espectro hipo a hipercoagulável (SIVULA *et al.* 2009).

Adamzik e colegas, estudando um grupo maior, de 98 pacientes, encontraram que alteração em apenas 1 variável TEM é capaz de discriminar mortalidade em análise

multivariada (ADAMZIK *et al.* 2011).

Ostrowski e colegas estudaram 50 pacientes com sepse, aplicando TEG. Encontraram que perfil hipocoagulável esteve associado com mortalidade em 28 dias (OSTROWSKI *et al.* 2013).

Em um trabalho mais recente, em uma sub-análise dentro do ensaio 6S, Haase e colegas encontraram novamente que hipocoagulabilidade está associada a aumento na mortalidade (HAASE *et al.* 2015). Encontraram também que o tratamento com hidroxietilamido, comparado com uso de solução de Ringer acetato, estava associado com diminuição na amplitude máxima (maximum amplitude, MA, variável TEG que é equivalente a variável MCF em TEM), e aumento subsequente no risco de sangramento.

Em uma tentativa de reconciliar resultados divergentes de TEM e TEG em estudos de sepse, Müller e colegas publicaram em 2014 uma revisão sistemática. Eles encontraram que o perfil TEM/TEG de pacientes com sepse pode variar de hipo a hipercoagulável, e que um perfil hipocoagulável estava associado com mortalidade (MÜLLER *et al.* 2014). Eles explicam as diferenças entre os estudos como devido a heterogeneidade e amostras pequenas, mas também reconhecem baixa padronização dos testes. Além da técnica (TEG versus TEM), fatores pré-analíticos podem interferir nos resultados, como uso de torniquete, presença de heparina (por exemplo em equipos de monitoração de pressão intra-arterial), e condições de armazenamento das amostras. Outro aspecto técnico é o uso de citrato para armazenamento de amostras, ao contrário do uso de sangue total fresco, apropriado para processamento imediato (LUDDINGTON 2005). Finalmente, Müller e colegas enfatizaram também o momento durante a história da sepse na análise da coagulopatia, com as mudanças tendendo a ser agudas, com normalização ao final do tempo em UTI.

A importância do aspecto temporal em relação a história natural da sepse foi demonstrada em um estudo com um modelo animal de endotoxemia. Nates e colegas submeteram 11 porcos a infusão de lipopolissacarídeo por 6 horas. Eles encontraram um perfil TEG hipocoagulável precocemente, com as alterações mais evidentes nos 3 animais que morreram (NATES *et al.* 2014). De forma diferente, o trabalho atual mostrou as mudanças mais pronunciadas no D3.

TEM também foi investigada como uma ferramenta diagnóstica para sepse. Para isto, em um grupo de 108 pacientes, Adamzik e colegas demonstraram que uma variável TEM, índice de lise de 60 minutos, foi melhor que a proteína C reativa, IL-6, ou procalcitonina para

diferenciação entre SIRS secundária a sepse de SIRS secundária a estado pós-operatório, embora o uso de populações diferentes impeça a análise como validação de teste diagnóstico (ADAMZIK *et al.* 2010). Em uma análise semelhante, Sharma e Saxena utilizaram um escore derivado de TEG para identificação de CIVD em pacientes com ou sem sepse (SHARMA *et al.* 2010).

Pontos fortes do estudo atual são (1) desenho de coorte prospectivo, (2) centro acadêmico com população diversa com múltiplas comorbidades, e (3) avaliação longitudinal incluindo fases precoce e tardia da sepse.

A principal limitação deste estudo é tamanho amostral (não atingiu a amostra calculada por falta de recursos aliada a uma proporção maior que esperada de pacientes com critérios de exclusão). Uma outra limitação é a falta de um padrão-ouro adequado para avaliação de coagulopatia. Uma vez que TEM tem o potencial de avaliar a coagulação melhor que testes convencionais da coagulação, a hipótese de superioridade não pode ser testada apenas pela comparação com estes testes.

7 Conclusão

Concluindo, este estudo encontrou que o perfil TEM de pacientes com sepse grave e choque séptico internados em UTI é predominantemente hipocoagulável. A alteração em variáveis TEM esteve associada com mortalidade. Alterações em variáveis TEM tiveram performance diagnóstica alta para identificação de CIVD secundária a sepse. Recuperação da coagulopatia associada a sepse foi observada apenas em pacientes que sobreviveram. Aspectos de padronização da TEM, e incerteza sobre vantagens comparativas com testes convencionais da coagulação limitam ainda o uso rotineiro desta técnica na prática médica.

8 Referências bibliográficas

- ADAMZIK, M., EGGMANN, M., FREY, U.H., GÖRLINGER, K., BRÖCKER-PREUSS, M., MARGGRAF, G., HARTMANN, M. (2010). Comparison of thromboelastometry with procalcitonin, interleukin 6, and C-reactive protein as diagnostic tests for severe sepsis in critically ill adults. *Critical Care (London, England)*, 14(5), R178.
- ANGUS, D.C., VAN DER POLL, T. (2013). Severe sepsis and septic shock. *The New England Journal of Medicine*, 369(9), 840–51.
- BONE, R.C., BALK, R.A., CERRA, F. B., DELLINGER, R.P., FEIN, A.M., KNAUS, W.A., SIBBALD, W.J. (1992). Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*, 101, 1644–55.
- DAUDEL, F., KESSLER, U., FOLLY, H., LIENERT, J.S., TAKALA, J., JAKOB, S.M. (2009). Thromboelastometry for the assessment of coagulation abnormalities in early and established adult sepsis: a prospective cohort study. *Critical Care (London, England)*, 13(2), R42.
- DELLINGER, R.P., LEVY, M.M., RHODES, A., ANNANE, D., GERLACH, H., OPAL, S.M., MORENO, R. (2013). Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Critical Care Medicine*, 41(2), 580–637.
- DONAHUE, S.M., OTTO, C.M. (2005). Thromboelastography: a tool for measuring hypercoagulability, hypocoagulability, and fibrinolysis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 15(1), 9–16.
- HAASE, N., OSTROWSKI, S. R., WETTERSLEV, J., LANGE, T., MØLLER, M. H., TOUSI, H., PERNER, A. (2015). Thromboelastography in patients with severe sepsis: a prospective cohort study. *Intensive Care Medicine*, 41(1), 77–85.
- KILIÇ, Y., TOPÇU, İ., BAMBAL, H., ÇİVİ, M. (2014). Thromboelastography in the evaluation of coagulation disorders in patients with sepsis. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 44(December 2009), 267–272.
- KONKLE, B. *Bleeding and thrombosis*. In: LONGO, D.L. et al. (Ed.) (2012). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th Edition. Chapter 58. McGraw-Hill Medical. Nova York, Estados Unidos da América.
- LANG, T., BAUTERS, A., BRAUN, S.L., PÖTZSCH, B., VON PAPE, K.W., KOLDE, H.J.L. (2005). Multi-centre investigation on reference ranges for ROTEM thromboelastometry. *Blood Coagulation Fibrinolysis* 16(4):301-310.
- LISSALDE-LAVIGNE, G., COMBESURE, C., DORANGEON, E., LEFRANT, J.-Y., GRIS, J.-C. (2007). Simple coagulation tests improve early mortality prediction for patients in intensive care units who have proven or suspected septic shock. *Journal of Thrombosis and Haemostasis : JTH*, 5(5), 1081–3.
- LUDDINGTON, R. J. (2005). Thrombelastography/thromboelastometry. *Clinical and Laboratory Haematology*, 27(2), 81–90.
- MACEDO, C.L., SOARES, B.T.A., CRUZ, T.R., SILVA, L.N., DOS SANTOS, G.J., DE CARVALHO, C.S., SAMPAIO, E.S. (2014). Mortalidade hospitalar por sepse no Brasil. In *Annals of XI Forum Internacional de Sepse - São Paulo*.
- MARSHALL, J.C. (2008). Sepsis: rethinking the approach to clinical research. *J Leucoc Biol* 83, 471-82.
- MÜLLER, M.C., MEIJERS, J.C.M., VROOM, M.B., JUFFERMANS, N.P. (2014). Utility of thromboelastography and/or thromboelastometry in adults with sepsis: a systematic review. *Critical Care (London, England)*, 18(1), R30.
- MUNFORD, R.S. *Severe sepsis and septic shock*. In: LONGO, D.L. et al. (Ed.) (2012).

- Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th Edition. Chapter 58. McGraw-Hill Medical. Nova York, Estados Unidos da América.
- NAIR, S. C., DARGAUD, Y., CHITLUR, M., SRIVASTAVA, A. (2010). Tests of global haemostasis and their applications in bleeding disorders. *Haemophilia : The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*, 16 Suppl 5, 85–92.
- NATES, J. L., CATTANO, D., CHELLY, J. E., DOURSOUT, M.-F. (2014). Study of acute hemocoagulation changes in a porcine endotoxemic shock model using thrombelastography. *Translational Research : The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 1–9.
- OSTROWSKI, S. R., WINDELØV, N. A, IBSEN, M., HAASE, N., PERNER, A., JOHANSSON, P.I. (2013). Consecutive thrombelastography clot strength profiles in patients with severe sepsis and their association with 28-day mortality: a prospective study. *Journal of Critical Care*, 28(3), 317.e1–11.
- PORTER, R.S., KAPLAN, J.L. (2015). *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*. Merck Sharp & Dohme Corp. 19th Edition. Kenilworth, Nova Jersey, Estados Unidos. Disponível em: www.merckmanuals.com. Acessado em 24 de março de 2016.
- RIEWALD, M., RUF, W. (2003). Science review: role of coagulation protease cascades in sepsis. *Critical Care*, 7, 123–129.
- SALES JÚNIOR, J.A.L., DAVID, C.M., HATUM, R., CÉSAR, P., SOUZA, S.P., JAPIASSÚ, A., PIRAS, C. (2006). Sepse Brasil: Estudo Epidemiológico da Sepse em Unidades de terapia intensiva Brasileiras* An Epidemiological Study of Sepsis in Intensive Care Units. Sepsis Brazil Study. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 18(1), 9–17.
- SCHÖCHL, H., MAEGELE, M., SOLOMON, C., GÖRLINGER, K., VOELCKEL, W. (2012). Early and individualized goal-directed therapy for trauma-induced coagulopathy. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 20(1), 15.
- SHARMA, P., SAXENA, R. (2010). A novel thromboelastographic score to identify overt disseminated intravascular coagulation resulting in a hypocoagulable state. *American Journal of Clinical Pathology*, 134(1), 97–102.
- SIVULA, M., PETTILÄ, V., NIEMI, T.T., VARPULA, M., KUITUNEN, A.H. (2009). Thromboelastometry in patients with severe sepsis and disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagulation & Fibrinolysis : An International Journal in Haemostasis and Thrombosis*, 20(6), 419–426.
- TAYLOR, F. B., TOH, C. H., HOOTS, W. K., WADA, H., LEVI, M. (2001). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thrombosis and Haemostasis*, 86(5), 1327–30.
- TRIPODI, A., CHANTARANGKUL, V., MANNUCCI, P. M. (2009). Acquired coagulation disorders: revisited using global coagulation/anticoagulation testing. *British Journal of Haematology*, 147(1), 77–82.
- WEITZ, J.I. *Blood coagulation and anticoagulant, fibrinolytic, and antiplatelet drugs*. In: BRUNTON, L.L. (Ed.) (2011). *Goodman's & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th Edition. Chapter 30. McGraw-Hill Medical. Nova York. Estados Unidos da América.
- WHITING, D., DINARDO, J. A. (2013). TEG and ROTEM: Technology and clinical applications. *American Journal of Hematology*.
- WOOTTON, D. (2006). *Bad Medicine: Doctors doing harm since Hippocrates*. Oxford University Press, Oxford, Grã-Bretanha.

9 Apêndice

9.1 Tabelas com testes de normalidade

Tabela 19: Perfil das variáveis laboratoriais e teste Kolmogorov-Smirnov para avaliação da normalidade.

Dia do estudo	Variável	K-S Z (p)	Média (desvio padrão)
D1	Fibrinogênio (mg/dL)	0,88 (0,42)	533,55 (196,43)
	Razão TTPa paciente/controle	1,51 (0,01)	1,21 (0,55)
	Relação normalizada internacional (RNI)	1,69 (<0,01)	1,48 (0,73)
	Dímero D (ng/mL)	1,25 (0,07)	8798,94 (8707,56)
	Hemoglobina (g/dL)	0,68 (0,75)	9,48 (1,68)
	Leucócitos (x10 ³ /mcL)	0,94 (0,35)	17433,00 (8843,94)
	Plaquetas (x10 ³ /mcL)	1,05 (0,21)	242799,98 (140089,02)
	Creatinina (mg/dL)	1,83 (<0,01)	1,54 (1,52)
D3	Fibrinogênio (mg/dL)	0,73 (0,66)	526,44 (222,79)
	Razão TTPa paciente/controle	1,97 (<0,01)	1,32 (0,83)
	RNI	1,33 (0,04)	1,21 (0,38)
	Dímero D (ng/mL)	1,02 (0,25)	5987,96 (4943,13)
	Plaquetas (x10 ³ /mcL)	1,08 (0,18)	228688,89 (159229,23)
D7	Fibrinogênio (mg/dL)	0,50 (0,96)	495,01 (199,46)
	Razão PTTa paciente/controle	1,38 (0,03)	1,00 (0,23)
	RNI	1,02 (0,25)	1,13 (0,22)
	Dímero D (ng/mL)	2,10 (<0,01)	7404,91 (13439,15)
	Plaquetas (x10 ³ /mcL)	0,93 (0,35)	328700,00 (203973,50)

K-S, teste de Kolmogorov-Smirnov

Tabela 20: Perfil tromboelastométrico dos pacientes com medidas de tendência central e teste Kolmogorov-Smirnov para avaliação de normalidade.

Dia do estudo	Variável	Valores de referência*	Média (desvio padrão)	Mediana (mínimo, máximo)	K-S Z (p)
1	CT (s)	100-240	786,33 (800,95)	565 (20,4880)	1,70 (<0,01)
	CFT (s)	30-110	391,62 (658,92)	189 (62, 4218)	2,11 (<0,01)
	Ângulo alfa (graus)	71-82	55,30 (19,52)	59 (4, 80)	0,70 (0,71)
	MCF (mm)	50-72	56,35 (23,64)	61 (4, 90)	1,10 (0,16)
3	CT (s)	100-240	886,03 (1141,42)	541 (28, 5404)	2,09 (<0,01)
	CFT (s)	30-110	314,94 (551,23)	150 (49, 2935)	2,07 (<0,01)
	Ângulo alfa (graus)	71-82	64,03 (16,23)	69 (15, 82)	1,01 (0,26)
	MCF (mm)	50-72	60,28 (22,09)	66 (4, 88)	0,96 (0,31)
7	CT (s)	100-240	878,43 (1257,47)	473 (92, 5337)	1,91 (<0,01)
	CFT (s)	30-110	269,87 (764,13)	89 (50, 3762)	2,11 (<0,01)
	Ângulo alfa (graus)	71-82	67,52 (16,65)	73 (4, 81)	1,31 (0,05)
	MCF (mm)	50-72	64,96 (24,68)	72 (5, 88)	1,14 (0,13)

* Valores de referência de acordo com LANGE *et al.* 2005; K-S, teste de Kolmogorov-Smirnov; CT, Tempo de Coagulação, do inglês *Clotting Time*; CFT, Tempo de Formação do Coágulo, do inglês *Clot Formation Time*; MCF, Firmeza Máxima do Coágulo, do inglês *Maximum Clot Firmness*

10 Anexos

10.1 Formulário padronizado de obtenção de dados (CRF, do inglês *Case Report Form*)

Estudo da função endotelial e cardiovascular em pacientes portadores de sepse: implicações diagnósticas, definição de risco e terapêutica

1-VARIÁVEIS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS

(*) INDICA AS VARIÁVEIS A SEREM REPETIDAS NOS CRFs DOS SUBPROJETOS

1.1*-Nome:

1.2*-Iniciais: _____

|_|_|_|_|

1.2*- Número inclusão estudo: _____

|_|_|_|

1.3- Data inclusão estudo: ____/____/____

|_|_|_|_|_|_|

1.4- SAME: _____

|_|_|_|_|_|_|_|

1.5- Data de nascimento: ____/____/____

|_|_|_|_|_|_|

1.6- Data internação HC: ____/____/____

|_|_|_|_|_|_|

1.7- Data internação UCO: ____/____/____

|_|_|_|_|_|_|

1.8- Data alta HC: ____/____/____

|_|_|_|_|_|_|

1.9- Data alta UCO: ____/____/____

|_|_|_|_|_|_|

1.10- Sexo: __

|_|

1- M 2- F

Contatos telefônicos:

Fixo: (____) _____

Celular: (____) _____

Endereço:

Rua/Av: _____

No.: _____ Complemento: _____

Bairro: _____ Cidade: _____

CEP: _____. ____ - ____

Observações:

2-VARIÁVEIS CLÍNICAS À INCLUSÃO

2.1- Tipo de internação: __

|_|

1. Clínica 2. Cirúrgica

2.2 Principal causa internação clínica em CTI

|_|

1.Insuf. respiratória 2.Insuf. cardíaca 3.Choque 4.Coma 5.Distúrbio hidroeletrólítico 6.Insuf. renal 7. SCA 9.NSA

Outras: _____

2.3 Principal causa internação cirúrgica: __

|_|

1.Relacionada à cirurgia entre 1º. e 7º. DPO 2. PO cirurgia urgência

3.PO eletivo alto-risco 9.NSA

2.4- APACHE II: __ __	_ _
2.5- SOFA total: __ __	_ _
2.6- SOFA respiratório: __	_
2.7- SOFA coagulação: __	_
2.8- SOFA hepático: __	_
2.9- SOFA cardiovascular: __	_
2.10- SOFA neurológico (Glasgow) : __	_
2.11- SOFA renal: __	_
3-HISTÓRIA PREGRESSA/COMORBIDADES	
3.1- Insuficiência cardíaca congestiva: __ <i>0- não 2-sim 8- IGN</i>	_
3.2- DPOC: __ <i>0- não 2-sim 8- IGN</i>	_
3.3- Cirrose hepática: __ <i>0- não 2-sim 8- IGN</i>	_
3.4- Insuficiência renal crônica: __ <i>0- não 2-sim 8- IGN</i>	_
3.5- HAS: __ <i>0- não 2-sim 8- IGN</i>	_
3.6- Diabetes mellitus: __ <i>0- não 2-sim 8- IGN</i>	_
3.7- Hipercolesterolemia: __ <i>0- não 2-sim 8- IGN</i>	_
3.8- AVE prévio: __ <i>0- não 2-sim 8- IGN</i>	_
3.9- Doença arterial periférica: __ <i>0- não 2-sim 8- IGN</i>	_
3.10- Evento tromboembólico prévio: __ <i>0- não 2-sim 8- IGN</i>	_
3.11- Evento coronariano prévio: __ <i>0- não 2-sim 8- IGN</i>	_
3.12- Tipo evento coronariano prévio: __ <i>1. angina 2. IAM sem SST 3.IAM com SST 8.IGN 9.NSA</i>	_
3.13- Uso de IECA / BRA <i>1. 0- não 2-sim 8- IGN</i>	_
5.14- Uso de estatina: <i>0- não 2-sim 8- IGN</i>	_
5.15-Tabagismo ativo ou interrompido há menos de 6 meses: <i>0- não 2-sim 8- IGN</i>	_
5.16- Carga tabágica (anos/maço): __ __	_ _
5.17- Ex-tabagista: __ <i>0- não 2-sim 8- IGN</i>	
5.18- História familiar de DAC:	_

0- não 2-sim 8- IGN	
3.19- Uso de corticoides (referência ≥ 15 mg/dia prednisona): __ 0- não 2-sim 8- IGN	_
3.20- Uso de imunossupressores: __ 0- não 2-sim 8- IGN	_
4- DADOS MICROBIOLÓGICOS À INCLUSÃO	
4.1- Tipo de infecção: __ 1. Comunitária 2. Nosocomial	_
4.2- Sítio de infecção: __ 1.Pulmonar 2.Intra-abdominal 3.Renal 4.Cateter 5.Partes moles 6.Neurológico 7.Indeterminado 11.Misto	_ _
4.3- Tipo de pneumonia: __ 1.Comunitária 2.Nosocomial não VAP 3.Nosocomial VAP 9.NSA	_
4.4- Confirmação microbiológica da sepse: __ 0.Não 1.Sim	_
4.5- Hemocultura positiva: __ 0.Não 1.Sim	_
4.6- Germe isolado como causa da sepse_1: __ __ __	_ _ _
4.7- Germe isolado como causa da sepse_2: __ __ __	_ _ _
5- VARIÁVEIS LABORATORIAIS À INCLUSÃO	
5.1- Hb: __ __, __g/L	_ _ , _
5.2- Leucócitos totais: __ __ __ __ __ __ __	_ _ _ _ _ _ _
5.3- Bastonetes: __ __ __ __ __ cls/mm ³	_ _ _ _ _ _ _
5.4- Eosinófilos: __ __ __ __ __ cls/mm ³	_ _ _ _ _ _ _
5.5- Plaquetas: __ __ __ __ __ __ __ cls/mm ³	_ _ _ _ _ _ _
5.6- Lactato: __ __, __ mmol/L	_ _ , _
5.7- PCR: __ __ __ mg/dL	_ _ _
5.10 Ureia: __ __ __	_ _ _
5.11- Creatinina: __ __, __	_ _ , _
5.12-CICreatinina estimado: __ __ __ ml/min	_ _ _
5.13- CK total: __ __ __ __ __ __	_ _ _ _ _ _ _
5.14- CK MB: __ __ __	_ _ _

5.15- Troponina: __, __	_ _ , _
5.16- Colesterol total: __ __ __	_ _ _
5.17-LDL: __ __ __	_ _ _
5.18- HDL: __ __ __	_ _ _
5.19- Triglicérides: __ __ __ __	_ _ _
5.20- Glicemia de jejum: __ __ __	_ _ _
5.21- Procalcitonina: __ __ __ , __	_ _ _ , _
5.22- RNI: __ __ , __	_ _ , _
5.23-PTTa: __. __ vezes o controle	_ . _
5.22- BNP: __ __ __ __ , __	_ _ _ _ , _
6- INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS PRIMEIRAS 72h INCLUSÃO	
6.1-Uso de corticoide durante as primeiras 72h de inclusão: __ 0. não 1.sim	_
6.2- Corticoide usado para choque séptico: __ 0. não 1.sim 9.NSA	_
6.3 Uso de ventilação mecânica durante as primeiras 72h: __ 0. não 1.sim	_
6.4- Tipo de ventilação mecânica: __ 0. invasiva 1. não invasiva 9. NSA	_
6.5- Uso de aminas vasopressoras nas primeiras 72h: __ 0. não 1.sim	_
6.5- Uso de inotrópicos positivos nas primeiras 72h: __ 0. não 1.sim	_
6.6- Submetido a hemodiálise nas primeiras 72h: __ 0. não 1.sim	_
7- SEGUIMENTO 3º. DIA INCLUSÃO	
DATA: _ _ _ _ _ _ _ _	
7.1- Procalcitonina: __ __ __. __	_ _ _ , _
7.2- BNP: __ __ __ __. __	_ _ _ _ , _
7.3- PCR: __ __ __	_ _ _
7.4- SOFA total: __ __	_ _
7.5- Está em uso de corticoide no 3º. dia: __ 0. não 1.sim Se sim, dose (equivalente prednisona): __ __ __	_

8- SEGUIMENTO 7º. DIA INCLUSÃO		DATA: __ _ _ _ _ _ _ _
8.1- Procalcitonina: __ __ __. __		_ _ _ _ , _
8.2- BNP: __ __ __ __. __		_ _ _ _ _ _ , _
8.3- PCR: __ __ __		_ _ _
8.4- SOFA total: __ __		_ _
8.5- Está em uso de corticoide no 7º. dia: __ 0. não 1.sim Se sim, dose (equivalente prednisona): __ __ __		_
9- DADOS FINAL SEGUIMENTO (28º. INCLUSÃO)		DATA: __ _ _ _ _ _ _ _
9.1- Condição no 28º. dia incluso 0. óbito 1. Sobrevivente		_
9.2- Submetido à VM invasiva durante o seguimento 0. não 1.sim		_
9.2- Submetido à hemodiálise durante o seguimento 0. não 1.sim		_
10- DADOS 90º. DIA INCLUSÃO		DATA: __ _ _ _ _ _ _ _
10.1- Condição alta UCO: __ 0. óbito 1. sobrevivente		_
10.2- Condição alta HC: __ 0. óbito 1. sobrevivente		_
10.3- Condição no 90º. dia inclusão 0. óbito 1. sobrevivente		_
11- DADOS 1 ANO INCLUSÃO		DATA: __ _ _ _ _ _ _ _
11.1- Condição 1 ANO: __ 0. óbito 1. sobrevivente		_

10.2 Lista de checagem de inclusão de paciente

ESTUDO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL E CARDIOVASCULAR EM PACIENTES PORTADORES DE SEPSE: IMPLICAÇÕES DIAGNÓSTICAS, DEFINIÇÃO DE RISCO E TERAPÊUTICA

<p>Dados de Identificação do paciente:</p> <p>1.1. Nome: _____</p> <p>1.2. Iniciais: I _ I _ I _ I _ I</p> <p>1.3. Número de inclusão no estudo: I _ I _ I _ I</p> <p>1.4. SAME: I _ I _ I _ I _ I _ I _ I</p> <p>1.5. Data de admissão na UCO: I _ I _ I _ I _ I _ I</p> <p>1.6. Data de inclusão no estudo: I _ I _ I _ I _ I _ I</p> <p>1.7. Horário de inclusão: I _ I _ I _ I _ I h</p>
<p>Dia 0 (Dia da inclusão): I _ I _ I _ I _ I _ I</p> <p>1. Obtenção TCLE: I _ I comunicado I _ I realizado (_ / _ / _) Responsável: - _____</p> <p>2. Preenchimento CRF geral: I _ I comunicado I _ I realizado Responsável: _____</p> <p>3. Envio de SMS e email para o grupo: I _ I realizado (_ / _ / _) Responsável: _____</p> <p>4. EndoPAT: I _ I comunicado I _ I realizado (_ / _ / _) Responsável: - _____</p> <p>Justificar não realização: _____</p> <p>5. Coleta de sangue (exames): I _ I comunicado I _ I realizado Responsável: _____</p> <p>6. Coleta de 5 alíquotas de soro: I _ I comunicado I _ I realizado Responsável: _____</p> <p>7. Tromboelastometria: I _ I comunicado I _ I realizado (_ / _ / _) Responsável: - _____</p> <p>Justificar não realização: _____</p> <p>8. Inclusão na ficha de controle das datas: I _ I realizado (_ / _ / _) Responsável: _____ _____</p>
<p>Dia 1: I _ I _ I _ I _ I _ I</p> <p>1. TCLE assinado? I _ I Sim I _ I Não Justificar não realização: _____</p> <p>2. Holter 10min e 24h: I _ I comunicado I _ I realizado (_ / _ / _) Responsável: - _____</p> <p>Justificar não realização: _____</p> <p>3. Conferência dos resultados de exames D1: I _ I realizado (_ / _ / _) Responsável: - _____</p>

<p>4. ECO (primeiras 24h): I__I comunicado I__I realizado (__/__/__) Responsável: - _____ Justificar não realização: _____</p>
<p>Dia 3: I__I__I__I__I__I__I__I__I</p> <p>1. TCLE assinado? I__I Sim I__I Não Justificar não realização: _____</p> <p>2. Conferência do preenchimento do CRF geral: I__I realizado Responsável: - _____</p> <p>3. EndoPAT: I__I comunicado I__I realizado (__/__/__) Responsável: - _____ Justificar não realização: _____</p> <p>4. Tromboelastometria: I__I comunicado I__I realizado (__/__/__) Responsável: - _____ Justificar não realização: _____</p> <p>5. Coleta de sangue (exames): I__I comunicado I__I realizado Responsável: _____</p> <p>6. Coleta de 5 alíquotas de soro: I__I comunicado I__I realizado Responsável: _____</p>
<p>Dia 7: I__I__I__I__I__I__I__I__I</p> <p>1. Conferência do preenchimento do CRF geral: I__I realizado Responsável: - _____</p> <p>2. Tromboelastometria: I__I comunicado I__I realizado (__/__/__) Responsável: - _____ Justificar não realização: _____</p> <p>3. Coleta de sangue (exames): I__I comunicado I__I realizado Responsável: _____</p> <p>4. Coleta de 5 alíquotas de soro: I__I comunicado I__I realizado Responsável: _____</p> <p>6. ECO (primeiras 24h): I__I comunicado I__I realizado (__/__/__) Responsável: - _____ Justificar não realização: _____</p>
<p>Dia da definição de alta da UCO e fechamento do protocolo: I__I__I__I__I__I__I__I__I</p> <p>1. Coleta de 3 alíquotas de 0,5 ml de soro: I__I Responsável: _____</p> <p>2. Avisar Allan: I__I realizado (__/__/__) Responsável: _____</p>

10.3 Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para paciente

Projeto de pesquisa: Estudo da função endotelial e cardiovascular em pacientes portadores de sepse: implicações diagnósticas, definição de risco e terapêutica

Pesquisador responsável: Vandack Alencar Nobre Jr

Instituição: Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

A Universidade Federal de Minas Gerais convida o Sr. / a Sra. a participar de uma pesquisa sobre infecções graves (septicemia) causadas por bactérias. Muitas questões sobre esse tipo de doença permanecem desconhecidas pelos médicos. As infecções graves são motivo de diversas pesquisas no mundo todo. Os pesquisadores do Hospital das Clínicas da UFMG estão propondo uma pesquisa sobre essa doença. Trata-se de um projeto para conhecer melhor o problema, e tentar descobrir formas de diagnosticá-lo mais rapidamente, e tratar melhor os pacientes.

Sabe-se que nos pacientes com septicemia ocorre uma significativa inflamação. Vários exames realizados no sangue podem ajudar a descobrir se esta inflamação está muito intensa, e se terá maiores conseqüências. Além disso, o funcionamento de vários órgãos fica prejudicado quando o paciente tem uma infecção grave. Os pesquisadores da UFMG querem estudar o funcionamento do coração e dos vasos sanguíneos nesses pacientes, utilizando exames que são feitos por cima da pele, e não doem. Não haverá nenhuma mudança no seu tratamento se você participar da pesquisa. Além disso, não se prevê benefícios diretos para você, caso você participe.

Serão coletadas amostras de sangue diariamente, juntamente com os exames de rotina, dos pacientes que aceitarem participar da pesquisa. O sangue será enviado para o Laboratório do Hospital das Clínicas, onde serão realizadas dosagens de várias substâncias. Essas substâncias poderão ajudar a entender melhor o funcionamento do corpo nas infecções graves. O sangue dos pacientes não será utilizado para outros fins, e será descartado após os exames da pesquisa.

Os procedimentos propostos nesta pesquisa e os seus respectivos riscos são os seguintes:

1. Coleta de sangue: procedimento feito rotineiramente nos pacientes internados no CTI.

A coleta de sangue apresenta riscos mínimos e pode causar:

hematomas no local de coleta

infecção no local de coleta

- 2. Eletrocardiografia / Holter: procedimento realizado frequentemente em pacientes internados, e que não trazem risco algum para o paciente.**
- 3. Ultrassonografia para avaliação do diâmetro de veia cava inferior: exame não-invasivo, e que não traz qualquer risco ao paciente. Pode haver pequeno desconforto devido ao posicionamento do paciente, que às vezes precisa ficar deitado de lado.**
- 4. Ecocardiograma bidimensional: também frequentemente realizado em pacientes internados. Trata-se de exame não-invasivo, e que não traz qualquer risco ao paciente. Pode haver pequeno desconforto devido ao posicionamento do paciente, que às vezes deve ficar deitado de lado.**
- 5. Teste de hiperemia reativa: assemelha-se a uma medida de pressão arterial. No entanto, o manguito fica insuflado por 5 (cinco) minutos, o que pode gerar algum desconforto, mas não implica em riscos para o paciente.**

Os pesquisadores assumem o dever de dar assistência aos participantes da pesquisa para problemas relacionados aos procedimentos citados acima ou mesmo para quaisquer outros problemas da saúde apresentados durante a pesquisa.

Os registros (informações dos pacientes) serão mantidos de forma confidencial com códigos de identificação de acesso limitado e o nome do paciente não será mencionado em nenhum momento.

Eu tenho o direito de recusar ou cancelar o meu consentimento de participação a qualquer instante, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado, bastando comunicar a minha decisão aos organizadores da pesquisa.

EU _____, ENTENDI O QUE ME FOI PROPOSTO E TIVE OPORTUNIDADE DE ESCLARECER MINHAS DÚVIDAS. ESTOU CIENTE E CONSINTO QUE SE REALIZE COLETA DE SANGUE (50 ML DE SANGUE AO TODO). SEI QUE OS RESULTADOS DO ESTUDO SERÃO MANTIDOS EM SIGILO, PODENDO SER INFORMADOS SOMENTE A MINHA PESSOA. ESTOU CIENTE DE QUE OS RESULTADOS SERÃO PUBLICADOS SOMENTE EM CONJUNTO, NÃO PERMITINDO A IDENTIFICAÇÃO INDIVIDUAL.

Belo Horizonte, __/__/__ _____

Assinatura

Impressão digital (se analfabeto – nesse caso ler o
consentimento em voz alta após explicá-lo)

Pesquisador responsável

Os telefones abaixo podem lhe ser úteis para esclarecimentos:

Pesquisadores

1-Dr. Vandack Alencar Nobre Jr (Hospital das Clínicas): (31) 3409-9436 / 9831-0004

2-Dra. Luisa Caldeira Brant (Hospital das Clínicas): (31) 3409-9436

Av. Alfredo Balena, 190 – Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG – Santa Efigênia – Belo Horizonte, MG – Brasil – CEP 30130-100

Comitês de Ética em Pesquisa

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP: Telefax (31) 3409-4592

Av. Antônio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II – 2º andar, sl 2005 – Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG – Brasil – CEP 31270-901

10.4 TCLE para familiar ou responsável

Projeto de pesquisa: Estudo da função endotelial e cardiovascular em pacientes portadores de sepse: implicações diagnósticas, definição de risco e terapêutica

Pesquisador responsável: Vandack Alencar Nobre Jr

Instituição: Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

A Universidade Federal de Minas Gerais convida o seu familiar / amigo a participar de uma pesquisa sobre infecções graves (septicemia) causadas por bactérias. Muitas questões sobre esse tipo de doença permanecem desconhecidas pelos médicos. As infecções graves são motivo de diversas pesquisas no mundo todo. Os pesquisadores do Hospital das Clínicas da UFMG estão propondo uma pesquisa sobre essa doença. Trata-se de um projeto para conhecer melhor o problema, e tentar descobrir formas de diagnosticá-lo mais rapidamente, e tratar melhor os pacientes.

Sabe-se que nos pacientes com septicemia ocorre uma significativa inflamação. Vários exames realizados no sangue podem ajudar a descobrir se esta inflamação está muito intensa, e se terá maiores conseqüências. Além disso, o funcionamento de vários órgãos fica prejudicado quando o paciente tem uma infecção grave. Os pesquisadores da UFMG querem estudar o funcionamento do coração e dos vasos sanguíneos nesses pacientes, utilizando exames que são feitos por cima da pele, e não doem. Não haverá nenhuma mudança no tratamento do seu familiar / amigo se ele(ela) participar da pesquisa. Além disso, não se prevê benefícios diretos para ele(ela), caso ele(ela) participe.

Serão coletadas amostras de sangue diariamente, juntamente com os exames de rotina, dos pacientes que aceitarem participar da pesquisa. O sangue será enviado para o Laboratório do Hospital das Clínicas, onde serão realizadas dosagens de várias substâncias. Essas substâncias poderão ajudar a entender melhor o funcionamento do corpo nas infecções graves. O sangue dos pacientes não será utilizado para outros fins, e será descartado após os exames da pesquisa.

Os procedimentos propostos nesta pesquisa e os seus respectivos riscos são os seguintes:

1. Coleta de sangue: procedimento feito rotineiramente nos pacientes internados no CTI.

A coleta de sangue apresenta riscos mínimos e pode causar:

hematomas no local de coleta

infecção no local de coleta

2. Eletrocardiografia / Holter: procedimento realizado frequentemente em pacientes internados, e que não trazem risco algum para o paciente.

3. Ultrassonografia para avaliação do diâmetro de veia cava inferior: exame não-invasivo, e que não traz qualquer risco ao paciente. Pode haver pequeno desconforto devido ao posicionamento do paciente, que às vezes precisa ficar deitado de lado.

4. Ecocardiograma bidimensional: também frequentemente realizado em pacientes internados. Trata-se de exame não-invasivo, e que não traz qualquer risco ao paciente. Pode haver pequeno desconforto devido ao posicionamento do paciente, que às vezes deve ficar deitado de lado.

5. Teste de hiperemia reativa: assemelha-se a uma medida de pressão arterial. No entanto, o manguito fica insuflado por 5 (cinco) minutos, o que pode gerar algum desconforto, mas não implica em riscos para o paciente.

Os pesquisadores assumem o dever de dar assistência aos participantes da pesquisa para problemas relacionados aos procedimentos citados acima ou mesmo para quaisquer outros problemas da saúde apresentados durante a pesquisa.

Os registros (informações dos pacientes) serão mantidos de forma confidencial com códigos de identificação de acesso limitado e o nome do paciente não será mencionado em nenhum momento. É o direito de recusar ou cancelar o seu consentimento de participação a qualquer instante, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado, bastando comunicar a sua decisão aos organizadores da pesquisa.

EU _____ (..... do paciente) ENTENDI O QUE ME FOI PROPOSTO E TIVE OPORTUNIDADE DE ESCLARECER MINHAS DÚVIDAS. ESTOU CIENTE E CONSINTO QUE SE REALIZE COLETA DE SANGUE (50 ML DE SANGUE AO TODO). DO MEU FAMILIAR / AMIGO. SEI QUE OS RESULTADOS DO ESTUDO SERÃO MANTIDOS EM SIGILO, PODENDO SER INFORMADOS SOMENTE A MINHA PESSOA. ESTOU CIENTE DE QUE OS

RESULTADOS SERÃO PUBLICADOS SOMENTE EM CONJUNTO, NÃO PERMITINDO A IDENTIFICAÇÃO INDIVIDUAL.

Belo Horizonte, ___/___/___ _____

Assinatura

Impressão digital (se analfabeto – nesse caso ler o
consentimento em voz alta após explicá-lo)

Pesquisador responsável

Os telefones abaixo podem lhe ser úteis para esclarecimentos:

Pesquisadores

1-Dr. Vandack Alencar Nobre Jr (Hospital das Clínicas): (31) 3409-9436 / 9831-0004

2-Dra. Luisa Caldeira Brant (Hospital das Clínicas): (31) 34099436

Av. Alfredo Balena, 190 – Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG – Santa Efigênia – Belo Horizonte, MG – Brasil – CEP 30130-100

Comitês de Ética em Pesquisa

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP: Telefax (31) 3409-4592

Av. Antônio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II – 2º andar, sl 2005 – Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG – Brasil – CEP 31270-901

10.5 Artigo proposto para submissão para publicação

Thromboelastometric evaluation of sepsis associated coagulopathy: a cohort study

Authors:

Ivan E. B. Saraiva, MD

Paula K. Miranda, MD

Jaqueline N. Freitas, MD

Prof. Clara R. A. Oliveira, MD, PhD

Thiago L. B. S. Ataíde, MD

Prof. Vandack Nobre, Jr., MD, PhD

Prof. Marcus Vinícius Andrade, MD, PhD

On behalf of the Núcleo Interdisciplinar de Investigação em Medicina Intensiva (NIIMI)

From the Department of Internal Medicine, Medical School, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

Keywords: Sepsis, septic shock, coagulopathy, thromboelastometry, thromboelastography

Introduction

Sepsis is the syndrome resulting from systemic consequences of infection. It has been traditionally classified as severe sepsis, defined as the presence of organ dysfunction, and septic shock, which is circulatory dysfunction refractory to administration of intravenous fluids¹. Sepsis, a primary inflammatory syndrome, interferes with the hemostasis early in its course, although overt Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) is uncommon. Conversely, some molecules, which are important in hemostasis, may interfere in inflammation, i.e., thrombin, thrombomodulin, protein C, anti-thrombin III, and the family of Protease Activated Receptors (PAR), including PAR-1 to PAR-4².

Thromboelastometry (TEM) is a global test of coagulation that assesses the physical properties of the clot along time. TEM has been demonstrated to be at least as accurate as a combination of traditional coagulation tests for the diagnosis of DIC³ and it has been shown to be cost-effective in cardiac surgery and trauma patients⁴.

Although TEM has been studied and used to guide blood products transfusions in major trauma and cardiac surgery scenarios, it has been scarcely studied in sepsis-induced coagulopathy⁵. Therefore, we aimed to assess the TEM profile in adult patients with severe sepsis or septic shock admitted to an Intensive Care Unit (ICU) of a university hospital, using three sequential points of evaluation (days 1, 3, and 7). Specifically, we sought to investigate the association between TEM parameters and patients' outcomes and scores of severity of illness.

Patients and methods

This was a sub-study under the larger “Study of the endothelial and cardiovascular function in patients suffering from sepsis: diagnostic implications, definition of risk and therapeutics”. The Research Ethics Committee of the Universidade Federal de Minas Gerais approved this study. Patients or their closest relative, when appropriate, provided informed consent. All adult patients (age equal or more than 18 years) admitted to the Adult ICU of the University Hospital of the UFMG, an 18-bed mixed unit, with confirmed or suspected diagnosis of sepsis from October of 2012 and April of 2014 were screened. Inclusion criteria were: i) presence of two or more criteria for Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)⁶, ii) a probable or definite infectious cause for SIRS, and iii) at least one end-organ dysfunction attributed to sepsis⁶. Exclusion criteria for the larger project included: i) use of immunosuppressive therapy (including corticosteroid equivalent to 20mg of prednisone for 2 weeks or more, antitumor chemotherapy, therapy for prevention of transplant rejection, immune-modulatory therapy for inflammatory or rheumatic diseases), ii) diagnosis of Human Immunodeficiency Virus infection stage 3, iii) prediction of death within 24h of admission to ICU, palliative care or other contraindication for invasive supportive care. Exclusion criteria, specific for the current sub-study, were: i) use of anti-platelet therapy within seven days of inclusion in the study, ii) current use of anti-coagulation therapy other than low-dose subcutaneous prophylactic unfractionated heparin, iii) decompensated liver cirrhosis, iv) severe underlying coagulopathy unrelated to sepsis, and v) more than 48h on antibiotic therapy to the current infectious episode.

TEM was performed upon inclusion (day 1), as well as on day 3 and on day 7 of follow-up in 3mL of whole venous blood, drawn in a tube containing sodium citrate 3.2%. The tube was transported in room temperature to the laboratory within 1h of blood drawing. The

tube content was analyzed in the TEM device according to manufacturer recommendations, using the NATEM method (ROTEM, Pentapharm, Germany).

We calculated a sample size of 78 patients based on an alpha of 0.05, with a power of 80% for detecting a difference of 30% of mortality between groups regarding the presence of abnormalities in TEM variables. We performed Student's T test or Mann-Whitney U test according to the distribution of the variable. We constructed Receiver Operating Characteristics (ROC) curves for analysis of diagnostic accuracy of TEM variables. All analyses were performed with the program PSPP version 0.7.9 (Free Software Foundation, Boston, MA) or manually.

Results

There were 232 patients admitted to the ICU with sepsis during the study period, of whom 88 were included in the parent study. After specific exclusion criteria, 50 patients were included in the final analysis of this sub-study. The median age was 48.5 (Interquartile Distance (IQD) 34), there was a male predominance (58%), and the overall mortality was 14 out of 50 (28%) in 28 days. Median APACHE II score was 17 (IQD 8.5), and the median SOFA score for the days 1, 3, and 7 of the study were, respectively, 7 (IQD 6), 4 (IQD 5) and 4 (IQD 5). Day 1 INR ($p = 0.04$), day 1 platelet count ($p = 0.02$), and day 1 creatinine ($p = 0.03$), as well as day 3 aPTT ratio ($p < 0.01$) and day 3 platelet count ($p = 0.04$) were associated with 28-day mortality. Associations of TEM variables with 28-day mortality are presented in Table 1.

Table 1: Associations between thromboelastometric variables and 28-day mortality

Study	Variable	Patients alive in	Patients dead in 28	p
-------	----------	-------------------	---------------------	---

day		28 days (median)	days (median)	
1 (n = 49)	CT (s)	537	673	0.94
	CFT (s)	173	200	0.02
	Alpha angle (degrees)	62	57	0.56
	MCF (mm)	61	65	0.21
3 (n = 38)	CT (s)	498	734	<0.01
	CFT (s)	155	202	<0.01
	Alpha angle (degrees)	72	57	0.10
	MCF (mm)	66	66	0.48
7 (n = 28)	CT (s)	469	747	<0.01
	CFT (s)	81	149	&
	Alpha angle (degrees)	75	63	&
	MCF (mm)	75	58	0.10

CT, Clotting Time; CFT, Clot Formation Time; MCF, Maximum Clot Firmness; & small number of patients prevented this statistical analysis

Next, we assessed the predictive accuracy of TEM variables for 28-day mortality by means of ROC curves. Day 1 CFT had an area under the curve (AUC) of 0.52 (95% confidence interval (CI) 0.37 – 0.67). Day 3 CT had AUC of 0.77 (95%CI 0.63 – 0.90). Day 3 CFT had AUC of 0.61 (95%CI 0.40 – 0.82).

Comparing TEM variables with overt DIC, only day 3 CT ($p < 0.01$), day 3 CFT ($p < 0.01$), and day 3 Alpha angle ($p = 0.01$) were significantly associated. The ROC curves for TEM variables, as diagnostic tests for overt DIC, revealed that Alpha angle at day 3 was the most accurate, with an AUC of 0.90.

Discussion

Our results confirm and expand on previous findings. Several groups have found a hypocoagulable TEM profile in patients with severe sepsis⁷⁻¹⁰. In our study, a hypocoagulable TEM profile was associated with mortality in a group of patients with severe sepsis or septic shock. Abnormalities in day 3 were most predictive of 28-day mortality. TEM variable CT at day 3 had an intermediate accuracy for predicting 28-day mortality. In addition, TEM abnormalities were associated with overt DIC. As a limitation, small sample size prevented multivariate regression analysis.

We conclude that TEM is a useful tool for assessing septic coagulopathy in severely ill patients, but aspects of standardization and superiority, as compared with conventional measures of coagulation, still need to be established before determination of clinical utility.

References

1. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41(2):580-637. doi:10.1097/CCM.0b013e31827e83af.
2. Riewald M, Ruf W. Science review: role of coagulation protease cascades in sepsis. *Crit Care*. 2003;7:123-129. doi:10.1186/cc1825.
3. Sharma P, Saxena R. A novel thromboelastographic score to identify overt disseminated intravascular coagulation resulting in a hypocoagulable state. *Am J Clin Pathol*. 2010;134(1):97-102. doi:10.1309/AJCPPZ4J6CAFYDVM.
4. Whiting P, Al M, Westwood M, et al. Viscoelastic point-of-care testing to assist with the diagnosis, management and monitoring of haemostasis: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2015;19(58):1-228. doi:10.3310/hta19580.
5. Müller MC, Meijers JCM, Vroom MB, Juffermans NP. Utility of thromboelastography and/or thromboelastometry in adults with sepsis: a systematic review. *Crit Care*. 2014;18(1):R30. doi:10.1186/cc13721.

6. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. In: *Chest*. Vol 101. ; 1992:1644-1655. doi:10.1378/chest.101.6.1644.
7. Sivula M, Pettilä V, Niemi TT, Varpula M, Kuitunen AH. Thromboelastometry in patients with severe sepsis and disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2009;20(6):419-426. doi:10.1097/MBC.0b013e32832a76e1.
8. Daudel F, Kessler U, Folly H, Lienert JS, Takala J, Jakob SM. Thromboelastometry for the assessment of coagulation abnormalities in early and established adult sepsis: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2009;13(2):R42. doi:10.1186/cc7765.
9. Ostrowski SR, Windeløv N a, Ibsen M, Haase N, Perner A, Johansson PI. Consecutive thrombelastography clot strength profiles in patients with severe sepsis and their association with 28-day mortality: a prospective study. *J Crit Care*. 2013;28(3):317.e1-e11. doi:10.1016/j.jcrc.2012.09.003.
10. Adamzik M, Langemeier T, Frey UH, et al. Comparison of thrombelastometry with simplified acute physiology score II and sequential organ failure assessment scores for the prediction of 30-day survival: a cohort study. *Shock*. 2011;35(4):339-342. doi:10.1097/SHK.0b013e318204bff6.

10.6 Confirmação de envio de artigo para avaliação para publicação

De: Thrombosis Research

Enviado:segunda-feira, 27 de junho de 2016 21:38

Para: ivansaraiva@yahoo.com; ivaneuclides@gmail.com

Assunto: Submission Confirmation for TR-D-16-00450R1

Ref.: Ms. No. TR-D-16-00450R1

Thromboelastometric evaluation of sepsis associated coagulopathy: a cohort study

Dear Dr. Saraiva,

Thrombosis Research has received your revised submission.

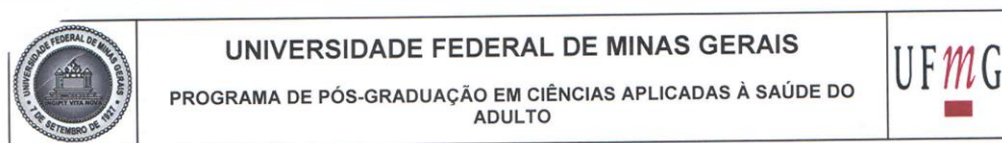
You may check the status of your manuscript by logging onto Editorial Manager at (<http://ees.elsevier.com/tr/>).

Kind regards,

Thrombosis Research Editorial Office

For further assistance, please visit our customer support site at <http://help.elsevier.com/app/answers/list/p/7923>. Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions and learn more about EES via interactive tutorials. You will also find our 24/7 support contact details should you need any further assistance from one of our customer support representatives.

10.7 Declaração de defesa



FOLHA DE APROVAÇÃO

**AVALIAÇÃO GLOBAL DA COAGULAÇÃO COM TROMBOELASTOMETRIA EM
PACIENTES COM SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO**

IVAN EUCLIDES BORGES SARAIVA

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, como requisito para obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, área de concentração CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO.

Aprovada em 15 de março de 2016, pela banca constituída pelos membros:


Prof. Marcus Vinicius Melo de Andrade - Orientador
UFMG

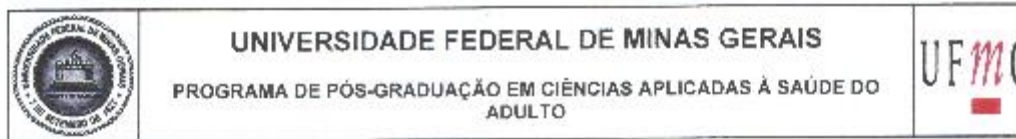

Prof. Vandack Alencar Nobre Júnior - Coorientador
UFMG


Prof. Suelly Meireles Rezende
UFMG


Prof. Fernando Antônio Botoni
UFMG

Belo Horizonte, 15 de março de 2016.

10.8 Ata da defesa



ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DO ALUNO IVAN EUCLIDES BORGES SARAIVA

Realizou-se, no dia 15 de março de 2016, às 08:00 horas, Sala 062, andar térreo da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação, intitulada **AVALIAÇÃO GLOBAL DA COAGULAÇÃO COM TROMBOELASTOMETRIA EM PACIENTE COM SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO**, apresentada por **IVAN EUCLIDES BORGES SARAIVA**, número de registro 2014652540, graduado no curso de MEDICINA, como requis parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO seguinte Comissão Examinadora: Prof. Marcus Vinicius Melo de Andrade - Orientador (UFMG), Prof. Vandack Alencar Nobre Júnior - Coorientador (UFMG), Profa. Suely Meireles Rezen (UFMG), Prof. Fernando Antônio Botoni (UFMG).

A Comissão considerou a dissertação:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

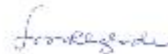
Belo Horizonte, 15 de março de 2016.



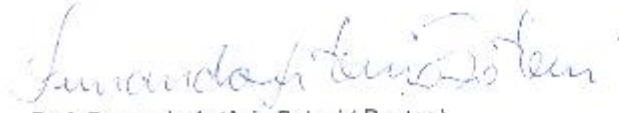
Prof. Marcus Vinicius Melo de Andrade (Doutor)



Prof. Vandack Alencar Nobre Júnior (Doutor)



Profa. Suely Meireles Rezende (Doutor)



Prof. Fernando Antônio Botoni (Doutor)


 CONFERE COM ORIGINAL
 Centro de Pós-Graduação
 Faculdade de Medicina - UFMG