



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
IMUNOLOGIA**



ANDRÉ GUSMÃO CUNHA

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E IMUNOLÓGICO INICIAL NA
COAGULOPATIA ASSOCIADA AO TRAUMA EM
PACIENTES GRAVES**

Salvador
2017

ANDRÉ GUSMÃO CUNHA

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E IMUNOLÓGICO INICIAL NA
COAGULOPATIA ASSOCIADA AO TRAUMA EM
PACIENTES GRAVES**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Imunologia, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Imunologia.

Orientador: Prof. Dr. Roberto José Meyer Nascimento.

Co-orientadora: Profa. Dra. Andréa Mendonça Gusmão Cunha

Salvador
2017

Modelo de ficha catalográfica fornecido pelo Sistema Universitário de Bibliotecas da UFBA para ser confeccionada pelo autor

Gusmão Cunha, André
Perfil epidemiológico e imunológico inicial na coagulopatia associada ao trauma em pacientes graves / André Gusmão Cunha.-
- Salvador, 2017.
69 f. : il

Orientador: Roberto José Meyer Nascimento.
Coorientadora: Andréa Mendonça Gusmão Cunha.
Tese (Doutorado - Programa de Pós-Graduação em Imunologia) --
Universidade Federal da Bahia, Instituto de Ciências da Saúde, 2017.

1. Citocinas. 2. Citometria de Fluxo. 3. Ferimentos e Lesões. 4. Transtornos da Coagulação Sanguínea. I. Meyer Nascimento, Roberto José.
II. Mendonça Gusmão Cunha, Andréa.
III. Título.

Dedico este trabalho a Sra. Lúcia Helena Cerqueira, que me ajudou a libertar o cavaleiro de sua armadura.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por permitir que tudo aconteça.

À minha amada esposa, Andréa, minhas filhas, Jade e Jamile, meus pais, Roosevelt e Nilce, pelo apoio e paciência que têm comigo.

Ao casal Ana Celia Romeo e André Romeo, pela amizade e parceria.

Aos Profs. Jorge Bastos, Luís Adan, Lorene Pinto e Sumaia Boaventura, pela confiança depositada.

À Dra. Lícia Cavalcanti e ao Dr. Jorge Motta, pelo ambiente de dignidade que criaram aos pacientes do Sistema Único de Saúde.

Aos amigos da Sociedade Brasileira de Atendimento Integral ao Traumatizado, pelo acolhimento e eterno ensinamento.

À Liga Acadêmica de Emergência e Trauma, pela incessante motivação em acreditar e realizar o impossível.

Ao Dr. Oddone Freitas Melro Braghiroli, Tatiana de Santana Rodrigues, Geraldo Pedral Sampaio e Pedro Humberto Félix de Sousa Filho, pelo apoio fundamental à construção desta tese.

Aos doentes, razão da busca de conhecimento da Medicina para aliviar seus sofrimentos.

E ao Prof. Roberto Meyer, por sua orientação tranquila e confiante, que sempre me permitiu acreditar no meu sonho.

“Lutamos a vida inteira para ter sucesso, riqueza, reconhecimento, *status* social, prestígio profissional e, quando à noite voltamos para casa e apagamos as luzes para dormir, na verdade não sabemos de que serve tanto esforço por conseguir as coisas, se não temos tempo para vivê-las. Ao nosso lado, os filhos, a mulher, os amigos, esforçam-se em vão por criar um mundo de relações mais vivas, mais intensas, para que não passemos pela vida como autômatos que nem sabem a razão de tanto movimento.”

Juan Arias

Gusmão Cunha, André. **Perfil epidemiológico e imunológico inicial na coagulopatia associada ao trauma em pacientes graves**. 69 f. Tese (Doutorado Programa de Pós-Graduação em Imunologia) -- Universidade Federal da Bahia, Instituto de Ciências da Saúde, 2017.

RESUMO

Hemorragia é a principal causa de morte hospitalar por trauma. Vinte e cinco por cento dos pacientes traumatizados graves apresentam coagulopatia com aumento da mortalidade. Os desfechos da coagulopatia no trauma ainda não foram descritos no Brasil, assim como seus perfis imunológicos e inflamatórios ainda não foram elucidados. Este trabalho comparou o perfil imunológico de pacientes com e sem Coagulopatia Associada ao Trauma (CoAT), e determinou a incidência de coagulopatia e seus desfechos. Um estudo de coorte prospectivo com 2602 pacientes traumatizados admitidos em hospital de referência em trauma entre Julho/2015 e Novembro/2016 analisou os desfechos da coagulopatia (RNI>1,2) de admissão (C+). Mil e setenta e quatro pacientes colheram RNI admissional, com 300 pacientes C+ (27,9%), que apresentaram associação com trauma penetrante, choque hemorrágico, necessidade de cirurgia, internação em UTI, tempo de internação, taxa de transfusão e taxa de mortalidade ($p < \text{ou} = 0,001$). Amostras de 49 pacientes graves (ISS>15) foram coletadas para o estudo imunológico. TNF e IL-10 não apresentaram diferença entre os grupos CoAT- e CoAT+. Níveis séricos de IL-6 foram maiores em pacientes CoAT+ ($p=0,001$), com AUROC de 0,778 (IC 95% 0,638 – 0,918) e ponto de corte de 194 pg/mL (sensibilidade 75% e especificidade de 80%). A coagulopatia de admissão no trauma em nosso meio está associada ao trauma penetrante e ao choque hemorrágico, apresentando piores desfechos hospitalares, com maiores taxas de hemotransfusão e de mortalidade. Pacientes CoAT+ apresentam níveis elevados de IL-6, com bom desempenho na curva ROC, o que o torna um marcador imunológico da CoAT.

Palavras chave: Citocinas. Citometria de Fluxo. Ferimentos e Lesões. Transtornos da Coagulação Sanguínea.

Gusmão Cunha, André. **Initial epidemiological and immunological profile in trauma-associated coagulopathy in critically ill patients.** 69 f. Thesis (Doctorate - Postgraduate Program in Immunology) - Federal University of Bahia, Health Sciences Institute, 2017.

ABSTRACT

Hemorrhage is the leading cause of hospital death from trauma. Twenty-five percent of severe trauma patients present coagulopathy with increased mortality. Trauma coagulopathy outcomes have not yet been described in Brazil, as its immunological and inflammatory profile has not yet been elucidated. This study compared the immunological profile of patients with and without Trauma Associated Coagulopathy (CoAT) and determined the incidence of coagulopathy and its outcomes. A prospective cohort study of 2602 trauma patients admitted to a trauma center from July/2015 through November/2016 examined the outcomes of admission coagulopathy (INR > 1.2; C+). A total of 1074 patients had admission INR, with 300 C+ patients (27.9%), who had an association with penetrating trauma, hemorrhagic shock, need for surgery, ICU stay, length of hospitalization, transfusion rate and mortality rate ($p < \text{or} = 0.001$). Samples from 49 severe patients (ISS > 15) were collected for the immunological study. TNF and IL-10 showed no difference between the CoAT- and CoAT+ groups. Serum IL-6 levels were higher in CoAT+ patients ($p = 0.001$), with AUROC of 0.778 (95% CI 0.638-0.918) and cutoff point of 194 pg/mL (sensitivity 75% and specificity 80%). Coagulopathy of admission to trauma in our city is associated with penetrating trauma and hemorrhagic shock, presenting worse hospital outcomes, with a higher rates of hemotransfusion and mortality. CoAT+ patients have high levels of IL-6, with a good performance in the ROC curve, which makes it an immunological marker of CoAT.

Keywords: Blood Coagulation Disorders. Cytokines. Flow Cytometry. Wounds and Injuries.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características gerais dos pacientes atendidos no período.	36
Tabela 2 - Desfechos intra-hospitalares de acordo com presença de coagulopatia (somente para pacientes com valores válidos de RNI).	38
Tabela 3 - Perfil de exames laboratoriais de acordo com presença de coagulopatia (somente para pacientes com valores válidos de RNI).	39
Tabela 4 - Perfil transfusional de acordo com presença de coagulopatia (somente para pacientes com valores válidos de RNI).	39
Tabela 5 - Características gerais dos pacientes submetidos a avaliação do perfil imunológico.	41
Tabela 6 - Perfil imunológico de acordo com presença de coagulopatia associada ao trauma (CoAT).	44

LISTA DE FIGURAS FLUXOGRAMA

Figura 1 - Comparação do mecanismo de trauma de acordo com ocorrência de coagulopatia (somente para pacientes com valores válidos de RNI – n = 1074; p < 0,001).	37
Figura 2 - Box-plot apresentando valores de TNF para subgrupo de pacientes com avaliação de perfil imunológico, com ou sem coagulopatia (p = 0,457). ..	42
Figura 3 - Box-plot apresentando valores de IL-10 para subgrupo de pacientes com avaliação de perfil imunológico, com ou sem coagulopatia (p = 0,163). ..	43
Figura 4 - Box-plot apresentando valores de IL-6 para subgrupo de pacientes com avaliação de perfil imunológico, com ou sem coagulopatia (p < 0,001). ..	43
Figura 4 - Curva ROC apresentando sensibilidade e especificidade de IL-6 para presença de coagulopatia associada ao trauma (AUROC = 0,778; IC95% 0,638 – 0,918; p = 0,001).	44

LISTA DE FLUXOGRAMA

Fluxograma 1 - Seleção dos casos para análise imunológica.	40
---	----

LISTA DE ABREVIações

AIS	<i>Abbreviated Injury Scale</i> (Escala de Lesão Abreviada)
ATLS	<i>Advanced Trauma Life Support</i> (Suporte Avançado de Vida em Trauma)
AUC	<i>Area Under the Curve</i> (Área sob a curva)
°C	Graus Celsius
C+	Pacientes admitidos com coagulopatia
C-	Pacientes admitidos sem coagulopatia
CoAT	Coagulopatia Associada ao Trauma
CIVD	Coagulação Intravascular Disseminada
DP	Desvio-padrão
EP	Erro-padrão
FAST	<i>Focused Assessment with Sonography for Trauma</i> (Avaliação Focada com Sonografia para Trauma)
FC	Frequência Cardíaca
FR	Frequência Respiratória
IL-1	Interleucina-1
IL-2	Interleucina-2
IL-4	Interleucina-4
IL-6	Interleucina-6
IL-8	Interleucina-8
IL-10	Interleucina-10
IL-17A	Interleucina-17A
INF- γ	Interferon- γ
ISS	<i>Injury Severity Score</i> (Índice de Gravidade de Lesão)
min	Minuto
OV	Onda Vermelha
PAI-1	Inibidor do Ativador do Plasminogênio-1
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PCa	Proteína C ativada
PCR	Proteína C reativa
R	Razão do Tempo de Tromboplastina Parcial
RNI	Razão Normalizada Internacional
ROC	<i>Receiver Operating Curve</i> (Curva do funcionamento do receptor)

RTS *Revised Trauma Score* (Índice de Trauma Revisado)
SPSS *Statistical Package for Social Sciences* (Pacote Estatístico para Ciências Sociais)
TM Trombomodulina
TNF- α Fator de Necrose Tumoral- α
TP Tempo de Protrombina
tPA Ativador do Plasminogênio Tissular
TTPa Tempo de Tromboplastina Parcial

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA.....	13
1.1 A DOENÇA TRAUMA.....	13
1.2 CHOQUE HEMORRÁGICO.....	16
1.3 COAGULOPATIA NO TRAUMA.....	17
1.3.1 Mecanismos da coagulopatia associada ao trauma.....	17
1.3.2 Coagulopatia secundária.....	20
1.3.3 Coagulopatia no trauma é multifatorial.....	21
1.3.4 Diagnóstico da coagulopatia associada ao trauma.....	21
1.4 INFLAMAÇÃO E COAGULAÇÃO.....	22
2 JUSTIFICATIVA.....	24
3 HIPÓTESE.....	25
4 OBJETIVOS.....	26
4.1 OBJETIVO GERAL.....	26
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	26
5 MATERIAL E MÉTODOS.....	27
5.1 DESENHO E POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	27
5.1.1 Local do estudo.....	27
5.1.2 Implantação da linha de cuidado do trauma.....	27
5.1.3 Onda vermelha.....	28
5.1.4 Registro de trauma.....	29
5.1.5 Índices de gravidade em trauma.....	30
5.2 COLETA DE AMOSTRAS SANGUÍNEAS.....	31
5.2.1 Definição de coagulopatia de admissão e coagulopatia associada ao trauma.....	31
5.2.2 Critérios de inclusão para o perfil imunológico.....	31
5.2.3 Critérios de exclusão para o perfil imunológico.....	32
5.2.4 Divisão dos grupos e variáveis.....	32
5.2.5 Citometria de fluxo para dosagem de citocinas.....	32
5.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	33
6 ASPECTOS ÉTICOS.....	35
7 RESULTADOS.....	36
7.1 PERFIL IMUNOLÓGICO DA COAGULOPATIA ASSOCIADA AO TRAUMA ..	40
8 DISCUSSÃO.....	45
8.1 ESTUDO IMUNOLÓGICO.....	48
9 CONCLUSÕES.....	52
REFERÊNCIAS.....	53
ANEXOS.....	61
ANEXO A – PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_772649.....	61
ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO.....	65
ANEXO B - CARTA DE ANUÊNCIA DO HOSPITAL DO SUBÚRBIO.....	67
ANEXO C - TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS.....	68

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

1.1 A DOENÇA TRAUMA

Trauma é uma doença que assombra a humanidade desde tempos imemoráveis (TRUNKEY, 2007), sendo parte do seu convívio com o ambiente natural, além de parte do convívio social. A história do trauma está intrinsicamente conectada a inúmeros e constantes conflitos humanos (TRUNKEY, 2007) que geraram, e ainda geram, dor e sofrimento; martírios que vão da violência doméstica até guerras civis e nacionais (DALBY, 2008), além dos quase sempre inevitáveis desastres naturais (SUNER, 2015).

Métodos de traumatizar e matar eram desenvolvidos e aperfeiçoados para o aumentar o êxito do agressor ou proteger o agredido (DALBY, 2008; LEWIS, 2008). Disputas por espaço, por alimento, por terra, por liderança fazem parte da sanguinária evolução do gênero humano; neandertais e cro-magnons brandiam seus tacapes de sílex para a caça e para ferir-se mutuamente; egípcios, e até mesmo os refinados gregos, ofereciam aos seus deuses sacrifícios humanos na tentativa de obter favores ou aplacar-lhes a ira; gladiadores na antiga e augusta Roma ofereciam-se em holocausto para divertir, com sangue, suor e lágrimas, plebe e aristocracia: “Ave César, aqueles que vão morrer te saúdam” (KANS & GROSSCHMIDT, 2006). Assombrando ou divertindo, o trauma sempre esteve ligado ao mais íntimo recôndito da natureza humana.

Os primeiros relatos de tratamento a pacientes vítimas de trauma surgiram no Egito Antigo. O Papiro de Edwin Smith (*circa* 1.500 a.C.), o mais antigo texto médico, é um tratado de cirurgia traumática (PRUITT, 2006; TRUNKEY, 2007; VARGAS et al., 2012), com descrição de 48 casos de ferimentos de guerra, a maioria penetrantes, tratados com craniotomias, redução de fraturas e tratamento de feridas. Há evidências que o conhecimento da Medicina Egípcia foi importante para o desenvolvimento da Medicina Hipocrática no tratamento de feridas (PRUITT, 2006; VARGAS et al., 2012).

O aumento populacional, com conseqüente aumento de tensões nacionais por escassos recursos naturais, levou a conflitos cada vez mais elaborados (DALBY, 2008; TRUNKEY, 2007). Cada um deles serviu de laboratório para o

desenvolvimento da cirurgia e da medicina interna no tratamento daqueles que sofriam de trauma (BLACKBOURNE et al., 2012; PRUITT, 2006).

A presença do cirurgião durante as guerras era frequente e mandatória para o acolhimento dos muitos feridos, porém com pouca evolução nas técnicas de tratamento ou em seus resultados até a mudança deste panorama protagonizado pela Medicina Francesa da segunda metade do milênio passado. Ambrose Paré (1510-1590) serviu nas guerras Franco-hispânicas e introduziu a ligadura de ferimentos para o controle de hemorragias e a nutrição no período pós-lesão. Cerca de 250 anos mais tarde, durante as Guerras Napoleônicas, brilhou o trabalho de Dominique Jean Larrey no desenvolvimento do primeiro método de triagem, com o transporte de vítimas e uma sistematização do atendimento ao traumatizado, com colocação de hospitais próximos à linhas de frente para operar os feridos durante o período de “ferimento de choque” (TRUNKEY, 2007; WELLING & RICH, 2013).

A Guerra de Secessão Americana tornou-se um grande campo de prática para o tratamento de ferimentos de guerra. Milhares de amputações foram realizadas e a anestesia passou a ser utilizada. O *choque* se tornou uma síndrome clínica reconhecida nos campos de batalha, mas sem tratamento efetivo (MILLHAM, 2010; PRUITT, 2006).

Na época do início da 1ª Guerra Mundial já havia algum conhecimento de que o *choque* era consequência de uma hemorragia, e o tratamento com infusão venosa de soluções salinas foi amplamente utilizado. Em 1918, o cirurgião americano Walter Cannon, presente nos campos de batalha, foi o primeiro a alertar sobre o risco da reposição volêmica agressiva (CANNON et al., 1918; MILLHAM, 2010).

A 2ª Guerra Mundial trouxe melhorias no cuidado dos feridos, com a disponibilidade de equipes cirúrgicas, transfusões sanguíneas tipo-específica, o uso de antibióticos e a presença de um sistema de trauma que ofereciam cuidado integral, desde o campo de batalha até a reabilitação, incluindo o transporte de longas distâncias (PRUITT, 2006). Estas práticas médicas de atendimento inicial e tratamento definitivo têm sido aprimoradas a cada conflito, desde a Guerra da Coreia, Vietnam, Iraque, Afeganistão.

A partir da década de 1960, médicos que serviram em diversas guerras voltavam para seus locais de origem e se depararam com ambientes onde vítimas civis de trauma não dispunham de estruturas adequadas para atendimento e tratamento de suas lesões. “Um grande grupo de cirurgiões que gostavam do

desafio de cuidar de pacientes críticos com graves distúrbios anatômicos e fisiológicos” (MATTOX et al., 2013).

Em 1966, o trauma é reconhecido como uma “doença negligenciada da sociedade moderna” pela Academia Nacional de Ciências dos Estados Unidos (“Accidental death and disability: The neglected disease of modern society,” 1966). A “elevação” à categoria de **doença** revoluciona o entendimento do trauma, que deixa de ser um “acontecimento” ou “acidente”, e passa a ser prevenido e tratado utilizando métodos empregados para controlar outras doenças epidêmicas da época, como a poliomielite. Sistemas de Trauma, organizados com Centros de Trauma e Registros de Trauma, são estimulados nos EUA desde então (STEWART et al., 2016).

Dez anos depois, um acidente com um avião particular mudou a sistematização no atendimento inicial ao paciente traumatizado. Em 1976, James Styner, um ortopedista, percebeu que o atendimento recebido por sua família na zona rural foi melhor que o atendimento recebido no hospital ao que foram encaminhados. A partir de então, ele fomentou o desenvolvimento de uma abordagem sistemática do paciente vítima de trauma, culminando com o surgimento do curso Suporte Avançado de Vida no Trauma (Advanced Trauma Life Support – ATLS), do Colégio Americano de Cirurgiões (*Advanced Trauma Life Support*, 2012). Esse curso já treinou milhares de médicos pelo mundo, sistematizando e aprimorando o atendimento do paciente crítico vítima de trauma, preparando-o para seu tratamento definitivo.

Mesmo após décadas, o trauma continua negligenciado em países em desenvolvimento, pois os investimentos feitos para sua prevenção, tratamento e reabilitação, ainda são inferiores à progressão da violência e dos acidentes de trânsito nesses lugares (GOSSELIN et al., 2009; RASSLAN & BIROLINI, 1998), mantendo-o como a principal causa de morte nas primeiras quatro décadas de vida (D’HUYVETTER, 2000), e uma importante causa de mortalidade e sequelas no mundo inteiro (SAUAIA et al., 1995).

Ao definir e abordar o trauma como uma doença, a Medicina pôde desenvolver intervenções com o potencial de reduzir seu impacto e incidência em um amplo espectro de grupos, cujos riscos são identificáveis (D’HUYVETTER, 2000), como os homens jovens, mulheres, idosos e crianças. Além de intervir em causas de mortalidade geral, como o trauma craniano e a hemorragia traumática (TRUNKEY, 1983).

1.2 CHOQUE HEMORRÁGICO

O choque hemorrágico é o responsável pela maioria das mortes precoces em pacientes traumatizados (SAUAIA et al., 1995), sendo a mais importante nas primeiras 24 horas de hospitalização (SHACKFORD et al., 1993; TIEN et al., 2007). É responsável por até 40% das mortes por trauma e é a principal causa de morte evitável (FRITH & BROHI, 2010).

Interessantemente, o choque, como síndrome clínica, foi descrito há pouco menos de 300 anos, tendo passado desconhecido por milênios na humanidade (MILLHAM, 2010). Clássicos expoentes da medicina, como Hipócrates e Galeno, falharam em reconhecer e descrever seus sinais, não por falta de oportunidades, mas por desconhecimento da anatomia e fisiologia do sistema circulatório (MILLHAM, 2010; TRUNKEY, 2007). Os conceitos mais atualizados de choque surgiram após os estudos de Alfred Blalock, dentre outros, cuja classificação de choque utilizamos até hoje com poucas modificações (MILLHAM, 2010).

O acúmulo de conhecimento com a frequência das guerras proporcionou melhorias gradativas na mortalidade das vítimas de trauma, com redução à metade nas guerras que se seguiram à Guerra de Secessão Americana (TRUNKEY, 2007). O fator tempo passou a ser apreciado após a demonstração dos resultados do tratamento de soldados franceses feridos na 1ª Guerra Mundial (SANTY, 1918), com 10% de mortalidade na primeira hora, contra 75% de mortalidade na 10ª hora. Com o passar dos anos, o conceito da “Hora de Ouro” no trauma surgiu, indicando que o tratamento precoce do choque proporcionou melhores desfechos (LERNER et al., 2000).

Recomendações iniciais para o tratamento do paciente traumatizado com choque hemorrágico versavam sobre reposição volêmica agressiva com cristaloides (SANTRY & ALAM, 2010; SHIRES et al., 1964), culminando com o conceito de reanimação supranormal (MILLHAM, 2010; SHOEMAKER et al., 1988). Desde seu princípio, o protocolo do ATLS preconizava uma estratégia de reanimação baseada na infusão excessiva de cristaloides.

No entanto, a demonstração clínica de melhores resultados com restrição volêmica de vítimas de choque hemorrágico traumático (BICKELL et al., 1994) levou ao conceito atual de hipotensão permissiva, modificando a forma de tratar estes pacientes, resgatando conhecimentos descritos no passado de que é preferível o controle da hemorragia do que seu tratamento através da infusão de soluções

cristaloides (CANNON et al., 1918; SANTRY & ALAM, 2010) e modificando o protocolo atual do ATLS.

Dentre os efeitos deletérios decorrentes da reposição volêmica agressiva estão a síndrome da angústia respiratória do adulto, a síndrome de compartimento abdominal, e a coagulopatia.

1.3 COAGULOPATIA NO TRAUMA

Em um ambiente de coagulopatia, o choque hemorrágico pode se tornar incontrolável (RIZOLI et al., 2011). Classicamente, a coagulopatia no trauma foi descrita como um evento secundário e tardio, sendo consequência do consumo de fatores de coagulação, da hemodiluição devido a reposição volêmica vigorosa, e disfunção das proteases da coagulação em um ambiente acidótico (FRITH & BROHI, 2010; HESS et al., 2008).

Em seu estudo clássico, Bickell et al. demonstraram que pacientes vítimas de trauma penetrante do tronco submetidos a reposição volêmica antes do tratamento cirúrgico definitivo apresentavam pior morbimortalidade, comparado com o grupo em que não houve reposição (BICKELL et al., 1994). Além disso, a reposição volêmica foi associada a coagulopatia, com alterações no tempo de protrombina, tempo de trombolastina parcial e na contagem de plaquetas (BICKELL et al., 1994).

Mais recentemente foi descrita uma coagulopatia no trauma que é precoce, sem relação com reposição volêmica, acometendo 25% dos pacientes vítimas de traumas graves (Índice de Gravidade de Lesão, Injury Severity Score – ISS > 15), e preditor de mortalidade (BROHI et al., 2003; FRITH & BROHI, 2010; MACLEOD et al., 2003). Esta coagulopatia é um evento primário dentro da fisiopatologia do paciente vítima de trauma grave, e recebeu algumas denominações, como “coagulopatia induzida por trauma”, “coagulopatia aguda do choque traumático”, “coagulopatia traumática”. Neste texto usaremos o termo Coagulopatia Associada ao Trauma (CoAT).

1.3.1 Mecanismos da coagulopatia associada ao trauma

Vários mecanismos fisiopatológicos levam à CoAT, que tem se revelado uma entidade clínica complexa e multifatorial (CARDENAS et al., 2014; MAEGELE,

SCHÖCHL & SCHÖCHL, 2014). Seu entendimento, no entanto, é fundamental para aprimorar as estratégias diagnósticas e terapêuticas de pacientes traumatizados graves (CAP & HUNT, 2015).

a. ATIVAÇÃO DA PROTEÍNA C

A ativação da proteína C e a inibição do Inibidor do Ativador do Plasminogênio – 1 (CAP & HUNT, 2015; CARDENAS, WADE et al., 2014; HESS et al., 2008; MAEGELE et al., 2014; RAEVEN et al., 2013) estão entre os mecanismos postulados como indutores da CoAT.

A proteína C é uma glicoproteína plasmática dependente de vitamina K com função anticoagulante, cuja deficiência aumenta o risco de trombose (ESMON, 2005). A proteína C é ativada pelo complexo trombina-trombomodulina (trombina-TM) na superfície endotelial. Sua ligação ao receptor endotelial de proteína C (endotelial protein C receptor - EPCR) aumenta sua taxa de ativação pela trombina-TM de 5 a 20 vezes (ESMON, 2005; MAEGELE et al., 2014).

Há suspeita que situações de má perfusão tecidual promovam o aumento da expressão endotelial de EPCR e TM (BROHI et al., 2007) e pacientes com CoAT apresentam níveis elevados de proteína C ativada (PCa) à admissão na emergência (SCHÖCHL et al., 2012).

A PCa promove duas ações anticoagulantes (CAP & HUNT, 2015; ESMON, 2005; MAEGELE et al., 2014):

- Proteólise dos fatores V e VIII ativados (cofatores na ativação dos fatores X e II), em conjunção com a proteína S;
- Fibrinólise através da inibição do Inibidor do Ativador do Plasminogênio 1 (plasminogen activator inhibitor 1 – PAI-1). Esta ação eleva os níveis plasmáticos do Ativador do Plasminogênio tissular (tissue-derived plasminogen activator – tPA)

b. DEGRADAÇÃO DO GLICOCÁLIX ENDOTELIAL

O glicocálix endotelial age como uma camada anticoagulante, protegendo o endotélio e mantendo sua função de barreira (MAEGELE et al., 2014). Lesões endoteliais liberam produtos de degradação do glicocálix, como o sulfato de condroitina e o heparan sulfato (CARDENAS, WADE, et al., 2014), que possuem

ação análoga à heparina e promovem, portanto, uma autoheparinização sistêmica, que ocorre em 5% dos pacientes de trauma grave avaliados por testes viscoelásticos (OSTROWSKI & JOHANSSON, 2012).

Produtos da degradação do glicocálix endotelial, como trombosmodulina e syndecan-1, estão elevados no plasma e soro de pacientes com CoAT (GENÉT et al., 2013; OSTROWSKI & JOHANSSON, 2012), comprovando este mecanismo.

Inibição da trombina é o mecanismo final promovido pela autoheparinização, seja através do aumento da eficiência da TM pelo sulfato de condroitina, ou através da ativação da antitrombina III pelo heparan sulfato (CARDENAS, WADE, et al., 2014).

c. DEFICIÊNCIA DE FATORES DA COAGULAÇÃO

Grandes perdas sanguíneas levam a diminuição dos fatores de coagulação, tanto pela própria perda como pelo intuito de manter a hemostasia após a lesão vascular. Vítimas de grandes traumas consomem rapidamente fatores de coagulação, levando a níveis críticos de fibrinogênio e fator V (MAEGELE et al., 2014).

d. HIPERFIBRINÓLISE

Há um equilíbrio fisiológico entre a produção de fibrina e a fibrinólise. Este equilíbrio é essencial para promover reparos e cicatrização das lesões endoteliais, evitando eventos trombóticos.

Níveis elevados de trombina inibem a ativação de plasmina tendo o PAI-1 como um dos seus mecanismos, mantendo a fibrina ativa nos locais de reparo. No sentido contrário, se há formação do complexo trombina-TM, a PCa leva a inibição do PAI-1 (ESMON, 2005; FRITH et al., 2010).

A hiperfibrinólise é um desequilíbrio desta relação e está presente em 5 a 20% dos traumatizados graves em estudos com testes viscoelásticos, associado a aumento da taxa de mortalidade (IVES et al., 2012; MAEGELE et al., 2014; RAZA et al., 2013). Ocorre nos primeiros momentos do trauma e é associado a grandes volumes de hemotransfusão, coagulopatia e morte por sangramento, chegando a taxas de 88% (SCHÖCHL et al., 2009). Sua presença é associada a aumento do tPA e diminuição do PAI-1 sérico (CARDENAS et al., 2014).

e. DISFUNÇÃO PLAQUETÁRIA

A disfunção precoce das plaquetas no trauma ainda é motivo de incertezas, mas pode ser devido a atenuação do estímulo plaquetário pela adenosina difosfato (WOHLAUER et al., 2012). A incidência pode chegar a 45% dos traumatizados, com uma taxa de mortalidade 10 vezes maior (KUTCHER et al., 2012).

f. COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA

Alguns autores defendem que a hiperativação da coagulação pela inflamação, como descrito adiante, pode levar a coagulação intravascular disseminada (CIVD) no trauma, que pode ocorrer com um fenótipo fibrinolítico (GANDO & OTOMO, 2015; GANDO et al., 2011; SAWAMURA et al., 2009). As descrições iniciais dos mecanismos da CoAT descartam este mecanismo (BROHI et al., 2007; HESS et al., 2008).

Há similaridades fisiopatológicas entre as duas propostas, com controvérsias em relação ao papel da via da PCa no desenvolvimento da coagulopatia no trauma (GANDO et al., 2013). Porém, um estudo utilizando biomarcadores para CIVD e CoAT em 80 pacientes traumatizados graves não conseguiu identificar CIVD significativa em nenhum deles (JOHANSSON et al., 2011).

1.3.2 Coagulopatia secundária

Classicamente, a coagulopatia era tida apenas como um evento secundário à reposição volêmica agressiva, acidose e hipotermia.

Tanto a acidose quanto a hipotermia reduzem a atividade dos fatores de coagulação. Cada queda de 1°C de temperatura leva redução de cerca de 5% da atividade de coagulação (WOLBERG et al., 2004), assim como pH abaixo de 7,2 reduz em 50% essa atividade (DE ROBERTIS et al., 2015).

O excesso de administração de cristaloides na fase aguda do trauma leva a coagulopatia progressiva, atingindo cerca de 70% dos pacientes que receberam 4000 mL de fluidos na fase pré-hospitalar (MAEGELE et al., 2007), além de desfazer coágulos já formados e aumentar a pressão sobre as lesões vasculares, aumentando a perda sanguínea.

1.3.3 Coagulopatia no trauma é multifatorial

Na prática, a coagulopatia na admissão de pacientes traumatizados na emergência é decorrente de múltiplos fatores que se somam. Enquanto pacientes vítimas de trauma moderado, sem acidose, hipotermia ou hemodiluição, apresentam 1% de coagulopatia à admissão, estas taxas aumentam para 39% em traumas graves (ISS > 25), 58% quando associado a acidose (pH < 7,1), e 98% quando associado a acidose e hipotermia (COSGRIFFF et al., 1997).

1.3.4 Diagnóstico da coagulopatia associada ao trauma

O uso de testes viscoelásticos tem revolucionado o diagnóstico e o tratamento da CoAT, permitindo determinar o mecanismo fisiopatológico predominante e guiar o tratamento adequado da coagulopatia (DA LUZ et al., 2014; HOLCOMB et al., 2012; NICE-UK, 2014).

Tromboelastografia (TEG) e tromboelastometria (TEM) são termos comumente utilizados para nominar os testes viscoelásticos, mas que utilizam equipamentos distintos (LUDDINGTON, 2005).

Por ser um exame dinâmico, é possível ter informações de todo o processo de coagulação, desde o início do coágulo até a fibrinólise (LUDDINGTON, 2005). Assim, é possível guiar o tratamento para o mecanismo fisiopatológico predominante da CoAT (DA LUZ et al, 2013). Além disso, podem ser realizados na beira do leito.

Mesmo em países desenvolvidos, testes viscoelásticos ainda não são plenamente usados devido ao seu alto custo. Em países em desenvolvimento a dificuldade é ainda maior, o que impede a exclusão de métodos laboratoriais para o diagnóstico da CoAT.

Um estudo multicêntrico internacional que analisou os dados de 3646 pacientes traumatizados com ISS > 9 demonstrou que a admissão com RNI > 1,2 foi associada a um aumento significativo de mortalidade e hemotransfusões (FRITH et al., 2010). Os autores concluíram que um RNI > 1,2 na admissão de pacientes traumatizados graves é uma definição clínica relevante de CoAT.

As desvantagens do uso de exames laboratoriais para o diagnóstico de CoAT são: o tempo de espera (>40 minutos); a análise de um aspecto da coagulação; o aquecimento da amostra, retirando o fator da hipotermia; e a não

determinação do mecanismo fisiopatológico predominante para guiar o tratamento. Em contrapartida, são métodos disponíveis mundialmente.

1.4 INFLAMAÇÃO E COAGULAÇÃO

A busca pela homeostase perdida é o objetivo final tanto da inflamação quanto da coagulação. Naturalmente, mecanismos inflamatórios favorecem a ativação da coagulação, podendo levar a consequências extremas, como trombose ou coagulação intravascular disseminada (ESMON, 2005).

Há múltiplos efeitos da inflamação sobre a coagulação, a começar pelo aumento da concentração de proteínas de fase aguda, produzidas no fígado, dentre elas o fibrinogênio e a proteína C reativa (PCR). Esta mudança de síntese protéica hepática é influenciada por citocinas, especialmente interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8) e o fator de necrose tumoral- α (TNF- α). Níveis elevados de fibrinogênio aumentam o risco de eventos trombóticos, enquanto a PCR facilita a interação entre monócitos e o endotélio, que promove a formação do PAI-1 e do fator tissular, contribuindo para o mesmo risco (ESMON, 2005).

Endotoxinas, TNF- α , IL-6 e o ligante do CD40 (CD40L) induzem a expressão do fator tissular na superfície celular de leucócitos, especialmente monócitos (ESMON, 2005; LEVI & VAN DER POLL, 2010), ganhando atividade pró-coagulante. Há ainda a redução da atividade anti-trombina, diminuição da concentração do glicocálix endotelial, e a expressão endotelial de receptores de proteases ativadas (protease activated receptors – PARs), todos envolvidos em induzir a trombogênese.

A atividade plaquetária pode ser exacerbada durante a inflamação, seja pela disponibilidade e ativação de moléculas do complemento (C5b-9) que aumentam a disponibilidade de lipídios pró-coagulantes na superfície do endotélio, ou pelo aumento do número de plaquetas induzido por IL-6, que também pode exacerbar a atividade das plaquetas, assim como a histamina, TNF- α e IL-8 (ESMON, 2005).

De todos os mecanismos anticoagulantes do organismo, a PCa parece ser o mais sensível à inibição pela inflamação. Endotoxinas, IL-1 e TNF- α diminuem a expressão de TM e EPCR na superfície endotelial, reduzindo a formação de PCa e favorecendo a trombogênese (ESMON, 2005; LEVI & VAN DER POLL, 2010). Além disso, a elastase dos neutrófilos promove a proteólise da TM na superfície endotelial, e há diminuição da produção hepática de proteína C.

A hiperativação da coagulação retroalimenta a inflamação, como a liberação de mediadores inflamatórios pela ativação plaquetária, como CD40L, IL-6 e IL-8, o aumento da expressão de PARs, e a forte ligação de neutrófilos à fibrina induzida pelo TNF- α (ESMON, 2005; LEVI & VAN DER POLL, 2010).

Processos inflamatórios diversos, como sepse, doença inflamatória intestinal e artrite reumatoide, apresentam riscos aumentados de eventos trombóticos, como infarto do miocárdio e tromboembolismo venoso (ESMON, 2005). Achados de autópsia de pacientes sépticos incluem depósitos de fibrina em médio e pequenos vasos de vários órgãos, cuja presença é associada à disfunção de múltiplos órgãos e sistemas (DMOS) (LEVI & VAN DER POLL, 2010).

A indução exacerbada da coagulação pela inflamação pode levar a coagulopatia, como na coagulação intravascular disseminada (CIVD) de pacientes com sepse grave (LEVI & VAN DER POLL, 2010).

A hemorragia traumática possui consequências além dos distúrbios de perfusão tecidual, pois sua relação com as alterações imunológicas e inflamatórias podem levar a respostas aberrantes tão deletérias quanto a baixa perfusão tecidual. Tal disfunção imunológica leva tanto a graves consequências tardias, como as mortes por disfunção de múltiplos órgãos e por sepse no trauma (MAIER et al., 2007; SANTRY & ALAM, 2010), quanto precoces, como a própria CoAT (GENÉT et al., 2013). Assim, quando a morte não ocorre por rápida exsanguinação, o choque prolongado aumenta a incidência de disfunção de múltiplos órgãos e mortalidade tardia (FRITH & BROHI, 2010).

Os processos imunológicos relacionados à CoAT ainda não foram relatados, apesar de sua origem sempre ser relacionada a ativação de vias inflamatórias (BROHI et al., 2003; MAEGELE et al., 2014). Há muito é conhecido que a resposta imunológica a qualquer trauma envolve TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6 e IL-8 (SMITH & GIANNOUDIS, 1998), além das alterações imunológicas do paciente crítico traumatizado (POLK et al., 1986).

Diferenças significativas na dosagem de IL-6 sérico foram encontrados em pacientes com CoAT (GENÉT et al., 2013), sem a determinação de um perfil imunológico ou maiores implicações fisiopatológicas. Falta, portanto, definir se há um perfil imunológico específico relacionado à CoAT.

2 JUSTIFICATIVA

Trauma é a terceira causa de óbito no Brasil e segunda causa de óbito no município de Salvador, acometendo mais frequentemente a população jovem, economicamente ativa, de baixa renda e que mora na periferia das zonas urbanas.

Choque hemorrágico é a principal causa de morte precoce por trauma em ambiente hospitalar, o que é potencializado pela presença de coagulopatia. Diagnósticos e tratamentos precoces são fundamentais para melhorar as chances de sobrevivência dos pacientes.

Os desfechos da Coagulopatia Associada ao Trauma (CoAT) ainda não foram descritos no Brasil, assim como seus mecanismos imunológicos e inflamatórios relacionados ainda não foram completamente elucidados, os quais podem estar no início da cascata de reações que levam a este distúrbio.

O mapeamento do perfil imunológico da CoAT irá auxiliar no entendimento de sua fisiopatologia, o que será importante para o desenvolvimento de novas estratégias diagnósticas e terapêuticas, ferramentas fundamentais diante da elevada letalidade observada nesse grupo de pacientes na literatura.

3 HIPÓTESE

Pacientes traumatizados graves (ISS>15) que apresentem Coagulopatia Associada ao Trauma possuem perfil imunológico diferente de pacientes traumatizados graves (ISS>15) sem Coagulopatia Associada ao Trauma.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Comparar o perfil imunológico de pacientes traumatizados graves com e sem Coagulopatia Associada ao Trauma.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1 Determinar a incidência de coagulopatia na admissão de pacientes traumatizados em nosso meio.
- 2 Comparar parâmetros clínicos e desfechos hospitalares dos pacientes admitidos com e sem coagulopatia.
- 3 Comparar o uso de hemocomponentes em pacientes traumatizados com e sem coagulopatia.
- 4 Comparar a mortalidade entre pacientes traumatizados graves com e sem coagulopatia.

5 MATERIAL E MÉTODOS

5.1 DESENHO E POPULAÇÃO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo de pacientes traumatizados graves admitidos em um hospital de referência em trauma (*Portaria MS/GM Nº 1.366, de 8 de Julho de 2013*).

5.1.1 Local do estudo

O Hospital do Subúrbio é um hospital terciário, inaugurado em setembro de 2010, que oferece atendimento de urgência e emergência de alta e média complexidade. Está localizado no bairro de Periperi, distrito-sanitário do Subúrbio Ferroviário, na periferia da cidade de Salvador (Bahia, Brasil). Este distrito possui 33 bairros, e é vizinho de outros distritos-sanitários periféricos, como São Caetano/Valéria, Cajazeiras e Itapagipe.

Trauma, registrado como *causas externas* nas estatísticas oficiais, é a segunda causa de óbito em Salvador (*Plano Municipal de Saúde, 2014-2017, 2014*), apesar de altas proporções de subnotificação (JESUS & MOTA, 2010). O Subúrbio Ferroviário está entre os quatro distritos mais violentos do município, com 104 a 118 mortes por trauma por 100.000 habitantes entre 2003 e 2012.

No Ano 5 de existência do hospital, 46,8% dos atendimentos foram de pacientes residentes no Distrito-sanitário do Subúrbio Ferroviário. As *causas externas* (trauma) foram responsáveis por 44,2% dos atendimentos de pacientes adultos no Ano 5 (setembro de 2014 a setembro de 2015), sendo o principal motivo de internação, e com aumento crescente no número de atendimento ao longo dos 5 anos de existência do hospital, chegando a 4218 internações no Ano 5 (*III Boletim Epidemiológico 2014-2015*).

5.1.2 Implantação da linha de cuidado do trauma

As Linhas de Cuidado são estratégias de processos assistenciais com o objetivo de organizar o fluxo dos pacientes, de acordo com suas necessidades,

garantindo a integralidade de seu atendimento. Têm como princípio a consideração ao ser integral do paciente e suas necessidades de saúde, incluindo a gestão de direções e a prestação de informações sobre o funcionamento dos serviços (CECÍLIO & MERHY, 2007).

Em 06 de julho de 2015, a Linha de Cuidado do Trauma iniciou com seus dois primeiros projetos: a Onda Vermelha, protocolo para agilizar o tratamento cirúrgico de pacientes com choque hemorrágico grave; e a criação dos primeiros Registros de Trauma do Hospital do Subúrbio, onde dados selecionados de todos os pacientes da Linha do Cuidado ao Trauma ficam armazenados.

- a. Critério de Inclusão na Linha de Cuidado do Trauma
 - i. Todo paciente vítima de trauma (causas externas) atendido na Sala de Reanimação (Sala Vermelha) por um Time de Trauma (dois cirurgiões, enfermeiros e técnicos de enfermagem) é considerado paciente da Linha de Cuidado do Trauma.

- b. Critérios de Exclusão da Linha de Cuidado do Trauma
 - i. Pacientes encaminhados para a Sala de Sutura ou Sala de Gesso. Estes pacientes são geralmente vítimas de traumas localizados, de baixa energia, sem lesões ameaçadoras da vida, que não requerem o atendimento de um Time de Trauma.
 - ii. Pacientes idosos com fraturas patológicas. São pacientes com uma doença óssea e, portanto, não caracteriza trauma. Estes pacientes são graves e requerem atendimento específico, o que está sendo construído no Hospital do Subúrbio como a Linha de Cuidado do Idoso Frágil.

5.1.3 Onda vermelha

A Onda Vermelha (OV) foi desenvolvida para aprimorar a comunicação do serviço da emergência com outros setores estratégicos e reduzir o tempo entre a chegada do paciente com hemorragia traumática grave e seu tratamento definitivo (COSTA-VAL et al., 2005).

A avaliação do Cirurgião Geral é feita com ênfase ao diagnóstico do choque hemorrágico grave, sistematizado de acordo com o índice ABC (NUNEZ et al., 2009), que é positivo se houver 2 dos seguintes critérios: frequência cardíaca maior que 120 batimentos por minuto ($FC > 120$ bpm); pressão arterial sistólica menor que 90 milímetros de mercúrio ($PAS < 90$ mmHg); presença de sangue em cavidade ao ultrassom pelo método *Focused Assessment with Sonography for Trauma* (Avaliação Focada com Sonografia para Trauma – FAST +); trauma penetrante.

Em casos positivos, o Cirurgião Geral aciona a campainha vermelha, que ativa um alarme sonoro e visual para setores estratégicos do hospital: centro cirúrgico, agência transfusional e laboratório; cada um com seu sub-protocolo, incluindo o uso de ácido tranexâmico (The CRASH -2 Collaborators, 2010).

Os objetivos definidos foram que o paciente deve estar na sala cirúrgica em 15 minutos, com disponibilidade de sangue e plasma e exames colhidos em 20 minutos. Um painel luminoso é desligado a cada etapa concluída, registrando seus tempos-respostas.

5.1.4 Registro de trauma

Para os registros das ações e dados relacionados aos pacientes incluídos na Linha de Cuidado do Trauma, foi elaborada uma Ficha de Trauma no Sistema de Prontuário Eletrônico (Sistema Promédica Gestão Hospitalar) do Hospital do Subúrbio. Esta ficha contém um espaço para o Mecanismo do Trauma, RTS, e as avaliações voltadas para o ABCDE conforme preconizado pelo ATLS (*Advanced Trauma Life Support*, 2012), com os achados do exame físico e as condutas realizadas pelo cirurgião em cada etapa, que são inseridos de forma categórica (sim ou não), e espaços para especificações adicionais ao caso.

Os dados da Ficha de Trauma e da internação dos pacientes incluídos na Linha de Cuidado do Trauma são compilados do Sistema Promédica Gestão Hospitalar para um sistema de *Business Intelligence* (BI), utilizado no Hospital do Subúrbio tanto para gerenciamento de estoque quanto para gestão assistencial (SOUZA JÚNIOR, 2016), e posteriormente exportados para uma planilha Excel. Dados epidemiológicos (sexo, idade) clínicos (mecanismo de trauma, RTS, OV) e laboratoriais dos pacientes foram avaliados na admissão e relacionados aos desfechos finais (hemotransfusão e mortalidade).

5.1.5 Índices de gravidade em trauma

Para definir gravidade, foram utilizados dois índices já consolidados em estudos de pacientes traumatizados.

a. Revised Trauma Score

O Revised Trauma Score (Índice de Trauma Revisado – RTS) é um sistema de pontuação fisiológica do paciente traumatizado através de valores dados aos seguintes critérios: Escala de Coma de Glasgow (ECG); Pressão Arterial Sistólica (PAS); e Frequência Respiratória (FR). Os valores de cada variável são ponderados e somados de acordo com a fórmula: $RTS = 0,9368 \times ECG_v + 0,7326 \times PAS_v + 0,2908 \times FR_v$, onde v é o valor (0 a 4) correspondente às variáveis.

Os parâmetros do RTS são aferidos pela equipe na admissão do doente e ao serem inseridos na ficha, o Sistema Promédica Gestão Hospitalar faz o cálculo automático do valor final do RTS entre 0 e 7,84. Tem alto valor para previsão de sobrevivência (CHAMPION et al., 1989), sendo 0 o pior prognóstico e 7,84 o melhor.

b. Injury Severity Score

O Índice de Gravidade de Lesão (Injury Severity Score – ISS) é um sistema de pontuação anatômica que fornece um valor global para pacientes com lesões múltiplas.

Cada lesão recebe um valor do Abbreviated Injury Scale (Escala de Lesão Abreviada – AIS) e é atribuída a uma das seis regiões do corpo (Cabeça, Face, Peito, Abdômen, Extremidades, Externas). Apenas a maior pontuação AIS em cada região do corpo é utilizada. As 3 regiões mais severamente lesadas do corpo têm sua pontuação ao quadrado e somadas para produzir a pontuação ISS, com valores finais que variam entre 0 e 75, e correlaciona-se linearmente com a mortalidade, sendo 0 com melhor prognóstico e 75 com o pior (NELKEN & LEWIS, 1989).

Lesões anatômicas são diagnosticadas após exames radiológicos e/ou procedimentos cirúrgicos. Assim, o ISS é calculado na alta do paciente. Como o Sistema Promédica Gestão Hospitalar ainda não fazia o cálculo automático do ISS (implantado recentemente, em outubro de 2016), foi utilizada a calculadora do site Trauma.org para pacientes candidatos ao estudo do perfil imunológico.

5.2 COLETA DE AMOSTRAS SANGUÍNEAS

Amostras de sangue foram coletadas à admissão do paciente na Linha de Cuidado do Trauma, de acordo com os critérios do Cirurgião Geral responsável pelo caso, e pôde incluir a determinação de seu coagulograma (Tempo de Protrombina e Tempo de Tromboplastina Parcial), a contagem de plaquetas e, mais recentemente, a dosagem sérica do fibrinogênio. Foram considerados para análise apenas as amostras coletadas na primeira hora após a admissão do paciente.

Alíquotas destas amostras foram armazenadas em eppendorf a -70°C para definir a dosagem de citocinas (IL-6, IL-10, TNF- α), de acordo com os critérios do estudo do perfil imunológico. Amostras não analisadas foram descartadas.

5.2.1 Definição de coagulopatia de admissão e coagulopatia associada ao trauma

Coagulopatia de admissão foi definida como um Tempo de Protrombina (TP) acima do valor de referência, ou seja, Razão Normalizada Internacional maior que 1,2 (RNI > 1,2) (FRITH et al., 2010), na primeira hora de admissão, em um paciente traumatizado. Pacientes admitidos com coagulopatia foram chamados de C+ e pacientes admitidos sem coagulopatia foram chamados de C-.

Coagulopatia Associada ao Trauma (CoAT) foi definida como um Tempo de Protrombina (TP) acima do valor de referência, ou seja, Razão Normalizada Internacional maior que 1,2 (RNI > 1,2) (FRITH et al., 2010), na primeira hora de admissão, em um paciente traumatizado com menos de 2 horas de lesão e com menos de 2000 mL de reposição volêmica com cristalóides. Com a aplicação desses critérios, pacientes C+ passam a ser CoAT+, enquanto pacientes C- passam a ser CoAT-.

5.2.2 Critérios de inclusão para o perfil imunológico

Para o estudo do perfil imunológico, foram incluídos pacientes traumatizados graves (ISS>15) admitidos na Linha de Cuidado do Trauma do Hospital do Subúrbio, maiores que 17 anos, possuíam dados completos de prontuário (mecanismo de trauma, tempo de trauma, RTS de entrada) e colheram exames laboratoriais

relacionados à coagulação na Sala de Reanimação (RNI com ou sem R, contagem de plaquetas e fibrinogênio).

5.2.3 Critérios de exclusão para o perfil imunológico

Foram excluídos pacientes admitidos com mais de 2 horas após a lesão, ou que tenham sido administrados mais que 2000mL de soluções cristaloides pela equipe pré-hospitalar, assim como a ausência de assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelo paciente ou parente responsável pela internação.

5.2.4 Divisão dos grupos e variáveis

Pacientes traumatizados admitidos na Linha do Trauma do Hospital do Subúrbio que colheram RNI até a primeira hora de admissão foram divididos em dois grupos, pacientes C+ e C-, de acordo com a descrição acima.

Parâmetros clínicos (mecanismo de trauma, Onda Vermelha) e os desfechos hospitalares (necessidade de cirurgia, taxa de admissão em UTI, tempo de internação, taxa de hemotransfusão e taxa de mortalidade).

Pacientes traumatizados graves (ISS>15), com a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão do estudo imunológico, foram divididos conforme os critérios descritos em dois grupos, pacientes CoAT + e CoAT-, de acordo com a descrição acima.

As dosagens de citocinas (IL-6, IL-10, TNF- α) foram comparadas entre os grupos, assim como parâmetros clínicos (mecanismo de trauma, Onda Vermelha) e os desfechos hospitalares (necessidade de cirurgia, taxa de admissão em UTI, tempo de internação, taxa de hemotransfusão e taxa de mortalidade).

5.2.5 Citometria de fluxo para dosagem de citocinas

Amostras de sangue periférico foram coletadas em tubos a vácuo contendo anticoagulante EDTA. Após centrifugação, o soro foi separado e acondicionado em criotubos de 2 mL, que foram mantidos em freezer -70°C para posterior dosagens das citocinas séricas por citometria de fluxo. Os ensaios para detecção e

quantificação das citocinas foram realizados no Laboratório de Imunologia do ICS/UFBA, em parceria com o Laboratório de Imunologia do Hospital Aristides Maltez.

Foi utilizado o Kit BD CBA para Th1/ Th2 e Th17 Humana e de Camundongos (BD™ CBA Human and Mouse Th1/Th2/Th17 kits) para a quantificação simultânea das citocinas IL-6, IL-10 e TNF- α em uma mesma amostra. O Kit CBA permitiu a dosagem e quantificação no formato multiplex, reduzindo a quantidade de amostra e o tempo de análise. Nesse ensaio, foram usadas seis populações de “beads” conjugadas com um anticorpo de captura específico para cada citocina dosada. Na sequência, a reação foi revelada através da ligação com anticorpos conjugados com substâncias fluorescentes. A intensidade de fluorescência foi diretamente proporcional a concentração da citocina específica dosada, formando o ensaio tipo “sanduiche”. Os tubos para aquisição foram preparados com 50 μ L da amostra de soro, 50 μ L da mistura de “beads” e 50 μ L do reagente de detecção Th1/Th2 PE (Human Th1/Th2 PE Detection Reagent).

Procedimento semelhante foi realizado para a construção da curva-padrão. Os tubos foram homogenizados e incubados por 3 horas, no escuro, em temperatura ambiente e os resultados foram gerados em gráficos e tabelas utilizando-se o software CellQuest (BD). O ajuste das fluorescências, bem como a aquisição e análise dos dados foram realizados no citômetro de fluxo FACScalibur utilizando-se o programa FACScomp (BD) e CellQuest (BD).

5.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise descritiva, as variáveis quantitativas foram representadas por suas médias e desvios-padrão quando suas distribuições eram normais e por medianas e intervalos interquartis quando não normais. A definição de normalidade foi feita através de análise gráfica e teste de Shapiro-Wilk (RAZALI & WAH, 2011). As variáveis categóricas foram representadas através de frequências e porcentagens.

Os grupos foram comparados tomando como variável dependente a presença de coagulopatia, sendo utilizada, portanto, uma análise não-paramétrica não-pareada pelo teste U de Mann-Whitney quando comparados valores de citocinas entre os dois grupos, conforme explicitado nos resultados. Para comparações entre variáveis categóricas, foi utilizado o teste Qui-quadrado. A

definição do ponto de corte na curva ROC foi feita através do Índice de Youden. Resultados foram considerados significantes quando obtidos valores $p < 0,05$. As análises foram conduzidas com o software IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®, Chicago, IL, EUA) 20.0.

6 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA sob o número 772.649, no dia 01/09/2014 (ANEXO). Um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foi obtido do paciente participante do estudo imunológico ou de um parente responsável pelo atendimento.

O estudo respeita as diretrizes e critérios estabelecidos na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), mesmo sendo descritivo, os preceitos éticos estabelecidos no que se refere a zelar pela legitimidade das informações, privacidade e sigilo das informações, quando necessárias, tornando os resultados desta pesquisa públicos, serão considerados em todo o processo de construção do trabalho.

7 RESULTADOS

A Linha de Cuidado do Trauma foi iniciada em 06 de julho de 2015, após cerca de 1 ano e meio de planejamento. Do seu início até 20 de novembro de 2016, 2602 pacientes traumatizados maiores de 17 anos foram atendidos na Sala de Reanimação do Hospital do Subúrbio. Os dados gerais e dos pacientes admitidos com coagulopatia (C+) estão resumidos na Tabela 1.

Tabela 1 - Características gerais dos pacientes atendidos no período.

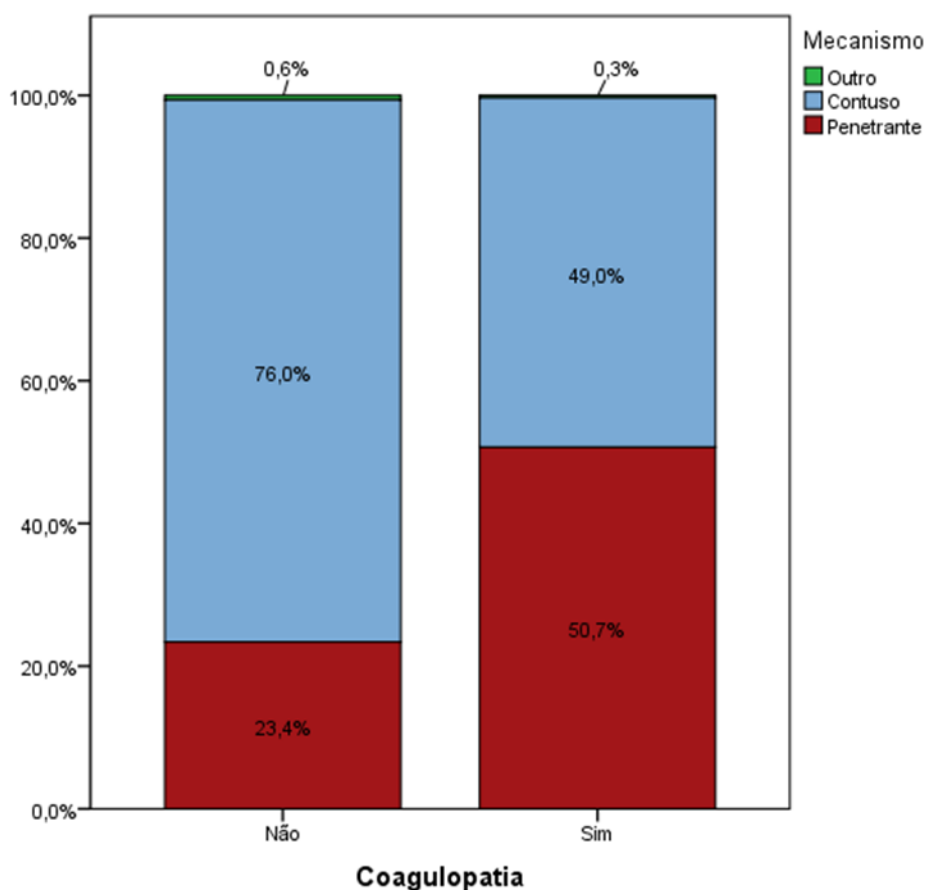
Característica	Geral (N = 2602)	Coagulopatia (C+) (N = 300)
Sexo masculino	2017 (77,5)	270 (90,0)
Idade		
Mediana (quartis)	33 (25 – 45)	29 (22 – 40)
RTS		
Mediana (quartis)	7,8 (7,8 – 7,8)	7,8 (6,0 – 7,8)
Mecanismo		
Contuso	1996 (76,7)	147 (49,0)
Penetrante	598 (23,0)	152 (50,7)
Outros	8 (0,3)	1 (0,3)
Motivo		
Acidente automobilístico	252 (9,7)	12 (4,0)
Agressão	166 (6,4)	16 (5,3)
Atropelamento	272 (10,5)	25 (8,3)
Ferimento por arma branca	119 (4,6)	22 (7,3)
Acidente de motocicleta	746 (28,7)	60 (20,0)
Não sabe referir	16 (0,6)	0 (0,0)
Outros	72 (2,8)	11 (3,7)
Ferimento por arma de fogo	464 (17,8)	125 (41,7)
Queda	495 (19,0)	29 (9,7)
Onda vermelha	92 (3,5)	55 (18,3)
Cirurgia	942 (36,2)	212 (70,7)
UTI	300 (11,5)	122 (40,7)
Tempo de internamento (dias)		
Mediana (quartis)	0 (0 – 4,8)	5,4 (1,4 – 16,3)
Transfusão hemocomponentes	273 (10,5)	141 (47,0)
Concentrado de hemácias	272 (10,5)	140 (46,7)
Concentrado de plaquetas	12 (0,5)	11 (3,7)
Crioprecipitado	36 (1,4)	30 (10,0)
Plasma fresco congelado	72 (2,8)	51 (17,0)
Óbito intra-hospitalar	167 (6,4)	83 (27,7)

Todos os dados são apresentados como n (%), exceto se especificado.

Na admissão, 1074 pacientes que colheram exames até a primeira hora foram submetidos a avaliação do TP/RNI e divididos de acordo com o RNI. Os 774 pacientes (72,1%) admitidos com RNI menor ou igual a 1,2 foram considerados sem coagulopatia na admissão (C-), e 300 pacientes (27,9%) com RNI maior ou igual a 1,2 foram considerados com coagulopatia na admissão (C+).

Trauma contuso foi o principal mecanismo geral, com frequência de 76,7% (Tabela 1), e o principal mecanismo de pacientes C-, com frequência de 76%. Pacientes C+ apresentaram predominância dos traumas penetrantes, com frequência de 50,7% ($p < 0,001$, Figura 1).

Figura 1 - Comparação do mecanismo de trauma de acordo com ocorrência de coagulopatia (somente para pacientes com valores válidos de RNI – n = 1074; $p < 0,001$).



Os principais desfechos intra-hospitalares dos pacientes que colheram RNI admissional estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 - Desfechos intra-hospitalares de acordo com presença de coagulopatia (somente para pacientes com valores válidos de RNI).

	Sem coagulopatia (C-) (N = 774)	Com coagulopatia (C+) (N = 300)	Valor p
Onda vermelha	21 (2,7)	55 (18,3)	< 0,001
Necessidade de cirurgia	465 (60,1)	212 (70,7)	0,001
Internamento em UTI	144 (18,6)	122 (40,7)	< 0,001
Tempo de internamento Mediana (quartis)	3,9 (1,2 – 10,2)	5,4 (1,4 – 16,3)	0,001
Óbito	32 (4,1)	83 (27,7)	< 0,001

Todos os dados são apresentados como n (%), exceto se especificado

Choque hemorrágico importante, com acionamento da Onda Vermelha (OV), ocorreu em 3,5% dos pacientes (Tabela 1). Pacientes C- apresentaram 2,7% de choque hemorrágico com acionamento da OV, enquanto pacientes C+ acionaram a OV em 18,3% ($p < 0,001$, Tabela 2). Mais da metade (59,8%) dos acionamentos da OV foram de pacientes C+ (Tabela 1). Entre os 92 pacientes que acionaram a OV, trauma penetrante foi o mecanismo mais frequente com 77 pacientes (83,7%), a maioria por ferimentos de arma de fogo (65 pacientes, 70,7%).

Tratamento cirúrgico foi necessário em 36,2% dos pacientes (Tabela 1). Pacientes C- foram operados 60,1% das vezes, enquanto a taxa de cirurgias para pacientes C+ foi de 70,7% ($p = 0,001$, Tabela 2).

A taxa de internamento geral em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) foi de 11,5% (Tabela 1). Pacientes C- apresentaram taxa de internamento em UTI de 18,6%, enquanto pacientes C+ a taxa de internamento em UTI de 40,7% ($p < 0,001$, Tabela 2).

A imensa maioria dos pacientes não foi hospitalizada, o que gerou uma mediana de tempo de internamento geral de 0 (Tabela 1). Pacientes C- apresentaram mediana de hospitalização de 3,9 dias, enquanto pacientes C+ foram hospitalizados com mediana de 5,4 dias ($p = 0,001$, Tabela 2).

A taxa de mortalidade geral foi de 6,4%, com 167 óbitos durante a internação (Tabela 1). Pacientes C- apresentaram taxa de mortalidade de 4,1%, enquanto

pacientes C+ tiveram taxa de mortalidade de 27,7%, ($p < 0,001$, Tabela2). Quase metade dos óbitos (49,7%) foram de pacientes C+.

Dos 1074 pacientes que colheram RNI admissional, houve a realização simultânea de outros exames relacionados à coagulação, sendo 378 avaliações de TTPa/R, 435 contagens de plaquetas, e 203 dosagens de fibrinogênio sérico. A análise dos resultados destes exames de acordo com a coagulopatia está descrita na Tabela 3.

Tabela 3 - Perfil de exames laboratoriais de acordo com presença de coagulopatia (somente para pacientes com valores válidos de RNI).

	Sem coagulopatia (C-) (N = 774)	Com coagulopatia (C+) (N = 300)	Valor p
RNI (N = 1074)	1,03 (0,96 - 1,09)	1,40 (1,27 - 1,65)	-
R (N = 378)	0,87 (0,79 - 0,94)	0,97 (0,89 - 1,10)	< 0,001
Plaquetas x 1.000 (N = 435)	227 (193 - 272)	191 (154 - 247)	< 0,001
Fibrinogênio (N = 203)	245 (202 - 284)	162 (140 - 229)	< 0,001

Todos os dados são apresentados como mediana (quartis)

Pacientes C+ apresentaram avaliações de R, contagens de plaquetas e dosagem de fibrinogênio com valores que contribuem com a coagulopatia, quando comparados com os mesmos valores dos pacientes C- ($p < 0,001$, Tabela 3).

A análise do perfil transfusional dos pacientes que colheram RNI admissional está apresentada na Tabela 4.

Tabela 4 - Perfil transfusional de acordo com presença de coagulopatia (somente para pacientes com valores válidos de RNI).

Hemocomponente	Sem coagulopatia (C-) (N = 774)	Com coagulopatia (C+) (N = 300)	Valor p
Concentrado de hemácias	105 (13,6)	140 (46,7)	< 0,001
Quantidade	2,3 ± 1,4	3,5 ± 2,1	
Concentrado de plaquetas	1 (0,1)	11 (3,7)	< 0,001
Quantidade	6	4,3 ± 3,3	
Crioprecipitado	3 (0,4)	30 (10,0)	< 0,001
Quantidade	6,7 ± 2,1	8,2 ± 2,2	
Plasma fresco congelado	17 (2,2)	51 (17,0)	< 0,001
Quantidade	2,7 ± 1,6	4,2 ± 3,4	

Todos os dados quantitativos são apresentados como média ± desvio padrão, contando somente os pacientes que realizaram transfusões; testes realizados para ocorrência ou não de transfusão do hemocomponente, independentemente da quantidade.

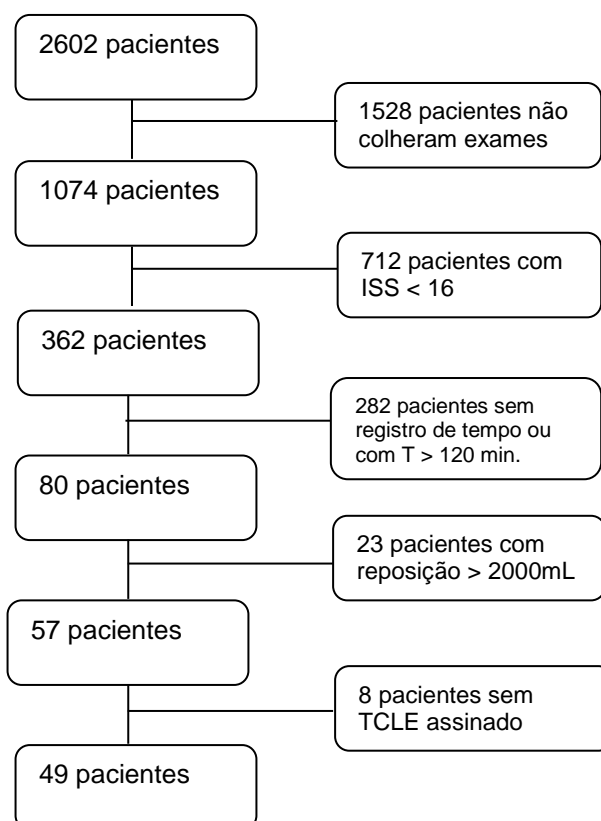
A taxa geral de transfusão de hemocomponentes durante a internação foi de 10,5%, e apenas um paciente que foi transfundido não recebeu concentrado de hemácias (Tabela 1). A maioria das transfusões de hemocomponentes (51,6%) foi realizada em pacientes C+ (Tabela 1).

Pacientes C- apresentaram taxa de transfusão de hemocomponentes de 13,6%, enquanto pacientes C+ tiveram taxa de transfusão de 47% (Tabelas 1 e 4). Pacientes C+ receberam mais concentrados de hemácias (46,7% vs. 13,6%), concentrados de plaquetas (3,7% vs. 0,1%), crioprecipitados (10% vs. 0,4%) e plasmas frescos congelados (17% vs. 2,2%) que pacientes C- ($p < 0,001$).

7.1 PERFIL IMUNOLÓGICO DA COAGULOPATIA ASSOCIADA AO TRAUMA

Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 49 pacientes foram selecionados para análise do objetivo principal deste trabalho. As exclusões ocorreram conforme fluxograma abaixo:

Fluxograma 1 - Seleção dos casos para análise imunológica.



Com a aplicação destes critérios, pacientes C+ passam a ser denominados como pacientes com Coagulopatia Associada ao Trauma (CoAT+), e pacientes C- passam a ser denominados CoAT-. Das 49 amostras analisadas, 25 eram do grupo de pacientes CoAT- e 24 pacientes do grupo com CoAT+.

Os dados gerais dos pacientes selecionados para a análise imunológica estão resumidos na Tabela 5.

Tabela 5 - Características gerais dos pacientes submetidos a avaliação do perfil imunológico.

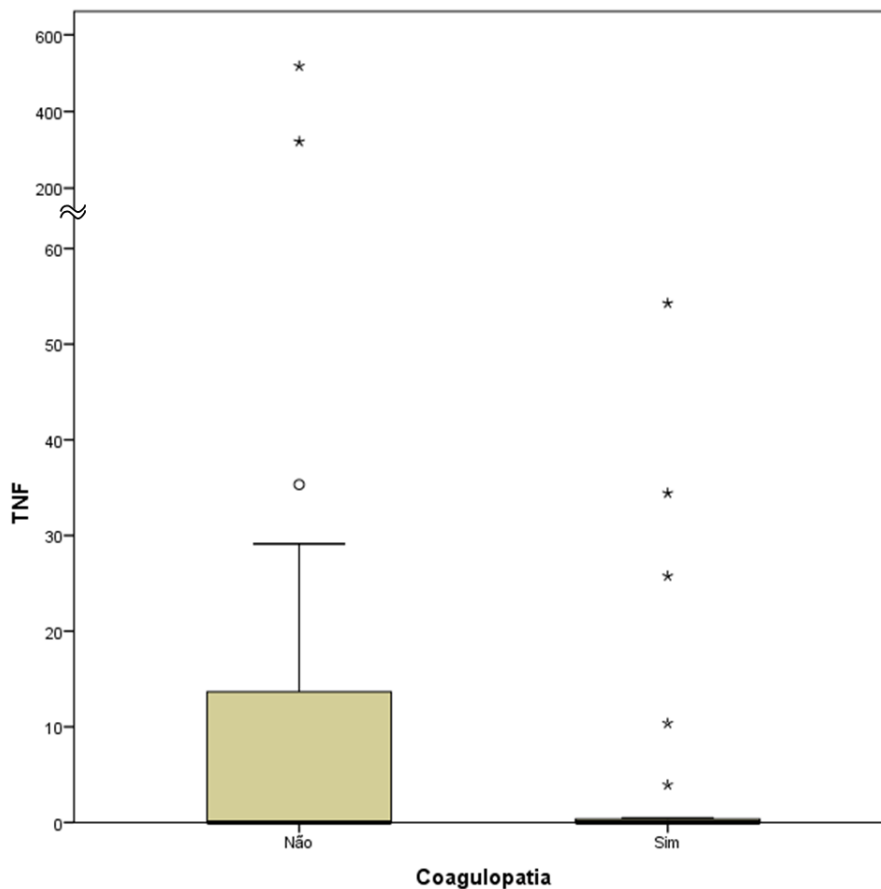
Característica	Sem coagulopatia (CoAT-) (N = 25)	Com coagulopatia (CoAT+) (N = 24)
Sexo masculino	19 (76,0)	24 (100,0)
Idade		
Mediana (quartis)	31 (21 – 47)	26 (22 – 37)
RTS		
Mediana (quartis)	7,8 (7,8 – 7,8)	7,8 (6,9 – 7,8)
ISS		
Mediana (quartis)	16 (16 – 18)	18 (16 – 25)
Mecanismo		
Contuso	15 (60,0)	7 (29,2)
Penetrante	10 (40,0)	17 (70,8)
Outros	0 (0,0)	0 (0,0)
Motivo		
Acidente automobilístico	2 (8,0)	2 (8,3)
Agressão	0 (0,0)	0 (0,0)
Atropelamento	3 (12,0)	0 (0,0)
Ferimento por arma branca	3 (12,0)	1 (4,2)
Acidente de motocicleta	6 (24,0)	3 (12,5)
Não sabe referir	0 (0,0)	0 (0,0)
Outros	0 (0,0)	0 (0,0)
Ferimento por arma de fogo	7 (28,0)	16 (66,7)
Queda	4 (16,0)	2 (8,3)
Onda vermelha	3 (12,0)	4 (16,7)
Cirurgia	21 (84,0)	20 (83,3)
UTI	8 (32,0)	8 (33,3)
Tempo de internamento (dias)		
Mediana (quartis)	8,6 (5,8 – 15,1)	8,6 (5,4 – 19,7)
Transfusão hemocomponentes	8 (32,0)	11 (45,8)
Concentrado de hemácias	8 (32,0)	11 (45,8)
Concentrado de plaquetas	0 (0,0)	0 (0,0)
Crioprecipitado	0 (0,0)	0 (0,0)
Plasma fresco congelado	0 (0,0)	0 (0,0)
Óbito intra-hospitalar	1 (4,0)	5 (20,8)

Todos os dados são apresentados como n (%), exceto se especificado.

Trauma contuso foi o mecanismo mais frequente em pacientes CoAT- (60%), enquanto trauma penetrante foi predominante em pacientes CoAT+ (70,8%). O RTS e o ISS dos dois grupos apresentaram medianas iguais, mas com valores mais graves dos intervalos dos quartis para pacientes CoAT+ (Tabela 5). Houve similaridades entre os grupos para o acionamento da Onda Vermelha, necessidade de tratamento cirúrgico, internamento em UTI, e tempo de internação (Tabela 5). As transfusões de hemocomponentes foram mais frequentes em pacientes CoAT+ (45,8% vs. 32%). A taxa de mortalidade foi maior em pacientes CoAT+ (20,8%) do que em pacientes CoAT- (4%).

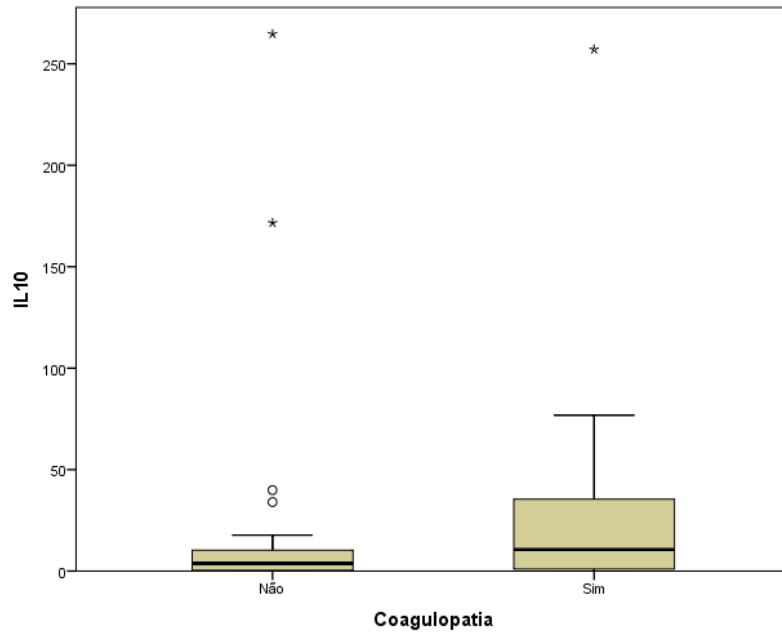
Foram realizadas as dosagens séricas das citocinas TNF, IL-10 e IL-6 dos dois grupos. Os valores das dosagens séricas de TNF estão representados em pg/mL na Figura 2. Não houve diferença entre os grupos ($p = 0,457$).

Figura 2 - Box-plot apresentando valores de TNF para subgrupo de pacientes com avaliação de perfil imunológico, com ou sem coagulopatia ($p = 0,457$).



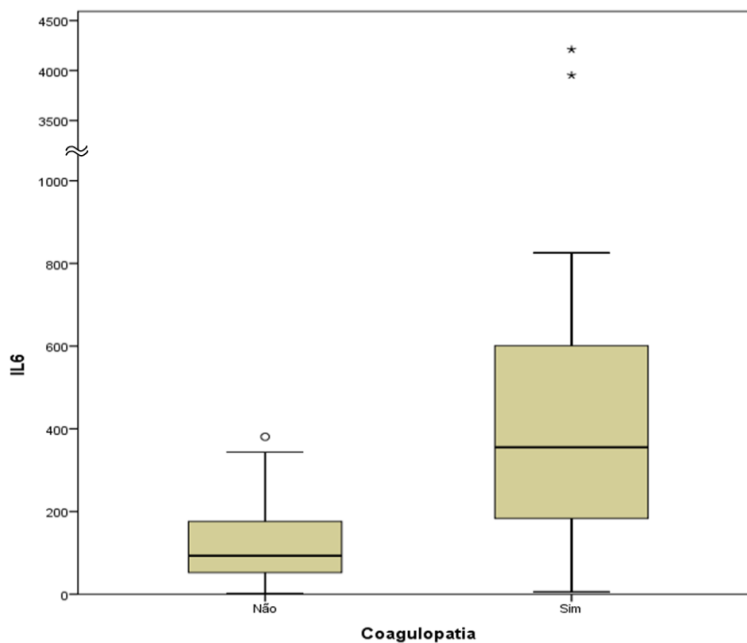
Os valores das dosagens séricas de IL-10 estão representados em pg/mL na Figura 3. Não houve diferença entre os grupos ($p = 0,163$).

Figura 3 - Box-plot apresentando valores de IL-10 para subgrupo de pacientes com avaliação de perfil imunológico, com ou sem coagulopatia ($p = 0,163$).



Os valores das dosagens séricas de IL-6 estão representados em pg/mL na Figura 4. Houve diferença entre os grupos, com valores maiores de IL-6 para pacientes CoAT+ ($p < 0,001$).

Figura 4 - Box-plot apresentando valores de IL-6 para subgrupo de pacientes com avaliação de perfil imunológico, com ou sem coagulopatia ($p < 0,001$).



O perfil imunológico dos grupos estudados está resumido na Tabela 6, com valores das dosagens em pg/mL.

Tabela 6 - Perfil imunológico de acordo com presença de coagulopatia associada ao trauma (CoAT).

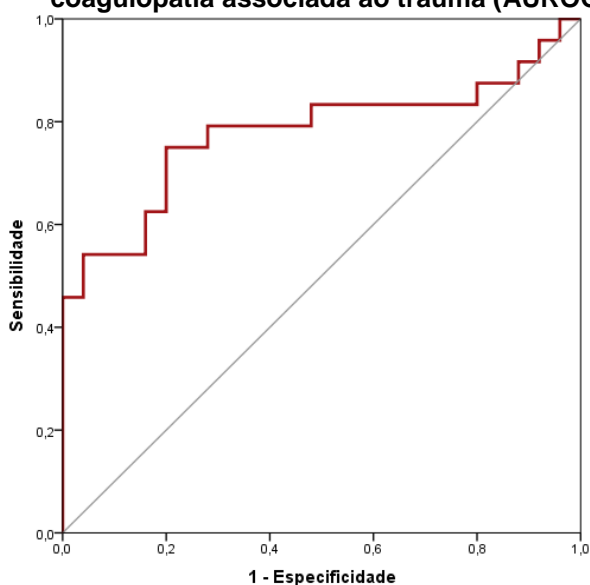
Marcador	Sem coagulopatia (CoAT-) (N = 25)	Com coagulopatia (CoAT+) (N = 24)	Valor p
TNF	0,0 (0,0 - 13,7)	0,0 (0,0 - 0,4)	0,457
IL-10	3,8 (0,4 - 10,3)	10,6 (1,0 - 35,4)	0,163
IL-6	93 (52 - 176)	355 (183 - 601)	0,001

Todos os dados são apresentados como mediana (quartis)

Não houve diferença entre os grupos para as dosagens de TNF ($p = 0,457$) e IL-10 ($p = 0,163$). Pacientes CoAT+ apresentaram níveis séricos de IL-6 maiores que pacientes CoAT- ($p = 0,001$) (Tabela 6).

A área sob a Curva ROC para as dosagens de IL-6 foi de 0,778 (IC 95% 0,638 – 0,918; $p = 0,001$) o que representa uma boa capacidade discriminatória. Com base nessa curva, foi estabelecido como limiar de positividade para o diagnóstico da CoAT um valor de IL-6 sérico superior a 194 pg/mL, com uma sensibilidade de 0,75 e especificidade de 0,8. (Figura 5).

Figura 5 - Curva ROC apresentando sensibilidade e especificidade de IL-6 para presença de coagulopatia associada ao trauma (AUROC = 0,778; IC95% 0,638 – 0,918; $p = 0,001$).



8 DISCUSSÃO

A batalha em prol do paciente traumatizado grave é travada a nível celular. Seu atendimento inicial, momento crucial para a estabilização do paciente em estado crítico, é voltado para garantir a oferta de oxigênio à célula. A sistematização do atendimento por prioridades ensinado pelo ATLS (*Advanced Trauma Life Support*, 2012) cumpre este objetivo, pois não há como ofertar oxigênio à célula sem que haja vias aéreas pérvias (A), ventilação pulmonar adequada (B) e volume efetivo circulante (C).

A mortalidade no trauma apresenta uma distribuição trimodal (TRUNKEY, 1983), dividida em mortes imediatas, que ocorrem na cena, mortes precoces, geralmente após a admissão hospitalar, e mortes tardias, por sepse e disfunção de múltiplos órgãos. Hemorragias são a principal causa de mortalidade precoces por trauma (SAUAIA et al., 1995), o que leva esta batalha para o controle do sangramento.

Para cerca de 25% dos pacientes traumatizados graves, além do atendimento inicial e dos tratamentos cirúrgicos ou não-operatórios específicos, ocorrem distúrbios da coagulação (BROHI et al., 2003a) que se associam com aumento da mortalidade (MACLEOD et al., 2003). Em nosso estudo, 300 pacientes (27,9% dos traumatizados que colheram exames) apresentavam coagulopatia à admissão (pacientes C+), o que é corroborado com a literatura atual (BROHI et al., 2007; FRITH et al., 2010; MAEGELE et al., 2007; RIZOLI et al., 2011).

Pacientes traumatizados admitidos no Hospital do Subúrbio têm a característica de serem majoritariamente homens, jovens, vítimas de acidentes de trânsito (motocicleta, automóveis, atropelamentos) ou de violência interpessoal (ferimentos por projétil de arma de fogo ou por arma branca). Em uma cidade onde o trauma é segunda causa de óbito (*Plano Municipal de Saúde, 2014-2017, 2014*), este perfil é previsto. Esta característica epidemiológica do trauma em nossa região parece ter reflexo na coagulopatia na admissão do paciente traumatizado.

Apesar de uma predominância geral do trauma contuso neste estudo, com 76,7% dos atendimentos, como ocorre em outros registros de trauma (CARREIRO et al., 2014; Committee on Trauma American College of Surgeons, 2015; PARREIRA et al., 2015), pacientes C+ tiveram o trauma penetrante como principal mecanismo, com

50,7% dos atendimentos, principalmente por ferimento por arma de fogo (Tabela 1), o que é significativo quando comparado com o grupo de pacientes C- (Figura 1). Esta inversão do principal mecanismo de trauma de pacientes C+ sugere a associação entre o trauma penetrante e a coagulopatia de admissão em nosso meio.

Não foram encontrados registros desta associação na literatura. Em um grande estudo realizado na Alemanha, com 8724 registros de pacientes traumatizados, Maegele et al. demonstraram exatamente a mesma proporção de traumas penetrantes e contusos (4% e 96%, respectivamente) em pacientes admitidos com e sem coagulopatia (MAEGELE et al., 2007).

A associação entre trauma penetrante e coagulopatia de admissão provavelmente ocorre pela maior frequência de admissão hospitalar de traumas penetrantes em nosso estudo (23%) quando comparado com São Paulo (87% contusos) (PARREIRA et al., 2015), Alemanha (4% penetrantes) (MAEGELE et al., 2007), e EUA/Canadá (8,3% penetrantes) (Committee on Trauma American College of Surgeons, 2015).

Choque hemorrágico é um fator de risco importante no trauma e parece ser um dos desencadeadores da coagulopatia (FRITH & BROHI, 2010), exacerbando a ativação da Proteína C (BROHI et al., 2007) e promovendo acidose e hipotermia. Neste estudo, os 92 pacientes admitidos no protocolo da Onda Vermelha (OV), segundo os critérios ABC para hemotransfusão maciça (NUNEZ et al., 2009), representam pacientes com choque hemorrágico grave.

Pacientes C+ foram admitidos mais frequentemente com choque hemorrágico grave, pois ativaram mais a OV do que pacientes C- (Tabela 2, $p < 0,001$). A maioria das ativações da OV foram para vítimas de trauma penetrante (83,7%), principalmente por arma de fogo (70,7%), e pacientes C+ (59,8%).

Assim, a associação entre trauma penetrante e coagulopatia de admissão em nosso meio pode ocorrer, na verdade, pela associação entre trauma penetrante e o choque hemorrágico, principalmente por arma de fogo. Mesmo nos EUA/Canadá, onde o trauma penetrante por arma de fogo foi responsável por apenas 4% dos atendimentos em 2015, sua letalidade de 15% é a mais alta dentre todos os mecanismos de trauma (Committee on Trauma American College of Surgeons, 2015), justamente pela associação deste mecanismo com o choque hemorrágico.

São os desfechos hospitalares que determinam a importância da coagulopatia de admissão no trauma. Pacientes C+ maior taxa de internação em UTI ($p < 0,001$)

e tempo de internação ($p = 0,001$) (Tabela 2). Maegele et al. demonstraram maior hospitalização e internação em terapia intensiva, além de maior frequência de lesão pulmonar e disfunção de múltiplos órgãos (MAEGELE et al., 2007). Brohi et al. demonstraram maior frequência de insuficiência renal aguda (BROHI et al., 2007). Os dois estudos demonstraram maior tempo de ventilação mecânica para pacientes admitidos com coagulopatia (BROHI et al., 2007; MAEGELE et al., 2007). Necessidade de cirurgia foi significativamente mais frequente em pacientes C+ ($p = 0,001$), mas não foram encontrados relatos sobre esta associação na literatura.

Por ser multifatorial, a coagulopatia no trauma pode apresentar outras alterações de exames relacionados à coagulação. Desde sua descrição inicial, houve avaliações do TP/RNI, TTPa/R, TT, e contagens de plaquetas (BROHI et al., 2003a; MACLEOD et al., 2003b; MAEGELE et al., 2007) para tentar caracterizar a Coagulopatia Associada ao Trauma (CoAT). Esta característica tem feito centros de trauma avançados do mundo optar pela realização de testes viscoelásticos tanto para diagnóstico inicial da coagulopatia, quanto para nortear o tratamento e monitoramento (DA LUZ et al., 2014; HOLCOMB et al., 2012; NICE-UK, 2014).

Alguns dos 1074 pacientes que realizaram avaliação do RNI admissional, também realizaram avaliação de TTPa/R, contagem de plaquetas e dosagem de fibrinogênio sérico na admissão, conforme a indicação do cirurgião assistente. Todos os resultados destes exames foram significativamente desfavoráveis para pacientes C+ (Tabela 3), o que corrobora com a etiologia multifatorial da coagulopatia no trauma e favorece o aumento das necessidades transfusionais (FRITH et al., 2010; MAEGELE et al., 2007). Pacientes C+ foram submetidos a mais transfusões para todos os tipos de hemocomponentes (Tabela 4).

Desde sua descrição inicial, a coagulopatia no trauma é associada a aumento da mortalidade. Em nosso meio, a mortalidade foi maior ($p < 0,001$, Tabela 2). Devido a sua associação com a violência interpessoal por meio do trauma penetrante (armas brancas e armas de fogo), a prevenção deste tipo de trauma pode levar a uma redução da incidência de coagulopatia de admissão em nosso meio e conseqüentemente redução da mortalidade por trauma.

8.1 ESTUDO IMUNOLÓGICO

Coagulação e inflamação possuem uma relação fisiológica cada vez mais reconhecida pelas evidências (ESMON, 2005; LEVI & VAN DER POLL, 2010). A ativação da coagulação é influenciada pela atividade inflamatória, tendo como principais mediadores citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6, TNF e IL-1 (LEVI & VAN DER POLL, 2010).

Estados inflamatórios aberrantes são o princípio da fisiopatologia de distúrbios que pioram as condições clínicas de pacientes traumatizados graves, como a Lesão Pulmonar Aguda, Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS), Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA), Disfunção de Múltiplos Órgãos e Sistemas (DMOS) (TOWNSEND et al., 2015). Distúrbios de coagulação acontecem na maioria dos pacientes críticos com resposta inflamatória sistêmica (LEVI & VAN DER POLL, 2010).

A descrição da coagulopatia como evento precoce em pacientes traumatizados graves levou à inferência de que esta alteração ocorre por um distúrbio imunológico/inflamatório (BROHI et al., 2003; MACLEOD et al., 2003).

Para determinar o perfil imunológico desta coagulopatia precoce no trauma, os pacientes foram superselecionados. Era necessário que fossem pacientes com lesões graves (ISS>15), com tempo de trauma registrado < 120 minutos e com evidência de restrição volêmica antes da coleta dos exames laboratoriais de admissão. Os dois últimos critérios foram necessários para minimizar as alterações da coagulação decorrentes da acidose, hipotermia e reposição volêmica excessiva, que são os principais fatores da coagulopatia clássica do trauma (MAEGELE et al., 2007; WOLBERG et al., 2004).

Esta seleção tornou a amostra do estudo reduzida a 49 pacientes, o que não difere de outros estudos que tentam relacionar coagulopatia e imunologia (GENÉT et al., 2013; P. I. JOHANSSON et al., 2012; OSTROWSKI et al., 2012).

Pacientes CoAT- tiveram o trauma contuso como o principal mecanismo (Tabela 5), assim como pacientes C- (Figura 1) e a população geral do estudo (Tabela1). Pacientes CoAT+ foram mais acometidos de trauma penetrante (Tabela 5), mantendo a tendência dos pacientes C+ (Figura 1).

Apesar de diferentes mecanismos principais de trauma, pacientes CoAT- apresentaram taxas similares de choque hemorrágico (pelo acionamento da OV), de

necessidade de cirurgia, internação em UTI, e tempo de internação às de pacientes CoAT+ (Tabela 5), indicando que são grupos de pacientes com níveis de gravidade similares, conforme os índices RTS e ISS de ambos. Todos estes desfechos foram similares entre pacientes CoAT+ e C+, mas houve piora dos mesmos para pacientes CoAT- em relação a pacientes C- (Tabelas 2 e 5), mais uma vez indicando a seleção de pacientes graves para o estudo imunológico.

Pacientes CoAT+ mantiveram níveis elevados de necessidade de hemotransfusão, enquanto pacientes CoAT- aumentaram as taxas de hemotransfusão em relação a pacientes C- de 13,6% para 32% (Tabelas 4 e 5).

Mesmo com a seleção de pacientes graves em ambos os grupos, pacientes CoAT+ tiveram taxa de mortalidade 5x maior que pacientes CoAT- (Tabela 5). Desde as primeiras descrições da CoAT sabe-se da sua influência no aumento da taxa de mortalidade no trauma (BROHI et al., 2003; MACLEOD et al., 2003). Este é o principal motivo para seu reconhecimento e tratamentos precoces (FRITH & BROHI, 2010; RIZOLI et al., 2011).

O uso de testes viscoelásticos tem sido proposto como o padrão para tal propósito (DA LUZ et al., 2014; HOLCOMB et al., 2012; NICE-UK, 2014), mas ainda não é a realidade da maioria dos centros de trauma, mesmo em países desenvolvidos. Tal dificuldade aumenta a importância da avaliação do RNI admissional em pacientes traumatizados graves, principalmente hemorrágicos. Valores de RNI maiores que 1,2 foram considerados clinicamente relevantes para o diagnóstico de CoAT em um estudo multicêntrico europeu com 3646 pacientes (FRITH et al., 2010), que demonstrou taxas significativamente maiores das necessidades transfusionais e de mortalidade nestes pacientes, assim como demonstrado neste estudo.

Entre as citocinas dosadas no soro dos pacientes selecionados, TNF e IL-10 não apresentaram significância estatística. Não há, até o momento, estudo que tenha dosado estas citocinas em soro de pacientes com CoAT.

As dosagens de TNF, citocina pró-inflamatória importante em situações de trauma (ESMON, 2005; LEVI & VAN DER POLL, 2010; SMITH & GIANNOUDIS, 1998), foram similares nos dois grupos (Figura 2 e Tabela 6). Em um estudo com 200 pacientes vítimas de trauma crânio-encefálico (TCE) em Boston (EUA), a dosagem sérica de TNF não apresentou diferença nos grupo de pacientes com e

sem SARA, outro distúrbio clínico de pacientes com estados inflamatórios aberrantes (AISIKU et al., 2016).

Localmente, TNF está aumentado imediatamente após o trauma e que estão associados ao bloqueio da ativação da Proteína C pela redução de trombomodulina e o receptor de Proteína C, além do aumento da expressão do fator tissular (ESMON, 2005; LEVI & VAN DER POLL, 2010). Assim, seu efeito é pró-coagulante, favorecendo trombose e coagulação intravascular disseminada (CIVD) (GANDO & OTOMO, 2015).

IL-10 é uma citocina anti-inflamatória com a capacidade de prevenir lesões teciduais modulando a resposta inflamatória (MINGOMATAJ & BAKIRI, 2016). Um estudo na Alemanha com 352 pacientes traumatizados falhou em mostrar a associação de IL-10 com o desenvolvimento de DMOS (MAIER et al., 2007). Por outro lado, um estudo em Boston (EUA) apresentou o aumento sérico de IL-10 como potencial marcador inflamatório para SARA em pacientes com TCE (AISIKU et al., 2016).

Pacientes CoAT+ apresentaram níveis séricos mais elevados de IL-10, mas sem significância estatística neste estudo (Figura 3 e Tabela 6). Não há função tecidual definida para a IL-10 na coagulação até o momento.

No trauma, IL-6, uma citocina pró-inflamatória, é considerado um marcador inflamatório para lesão tecidual (SMITH & GIANNOUDIS, 1998). Alguns estudos têm demonstrado a importância da IL-6 no início da ativação da coagulação (LEVI & VAN DER POLL, 2010), através da expressão in vivo do fator tecidual, que parece depender principalmente da IL-6 (LEVI & VAN DER POLL, 2010).

Apesar disso, pacientes com CoAT apresentam níveis séricos de IL-6 significativamente elevados, como demonstrou um grupo de pesquisa dinamarquês num grupo de 80 pacientes traumatizados (GENÉT et al., 2013; P. I. JOHANSSON et al., 2012; OSTROWSKI et al., 2012). Em concordância com estes achados, níveis séricos de IL-6 foram significativamente mais elevados em pacientes CoAT+ (Figura 4, Tabela 6).

Recentemente, altos níveis de CD40L solúvel (sCD40L) no soro de admissão de pacientes traumatizados graves (ISS > 15) foram associados a lesão tissular, choque, ativação simpática, coagulopatia e mortalidade em 30 dias (JOHANSSON et al., 2012). Esse mediador é liberado pelas plaquetas quando há lesão endotelial e possui função pró-inflamatória (HENN et al., 1998), induzindo células endoteliais a secretar citocinas (IL-1, TNF α , IL-6, IL-8) e expressar moléculas de adesão, além de pró-coagulante, por ser um ligante da GPIIb/IIIa, ativando a função plaquetária e

formação de trombo (PRASSAD et al., 2003). Em última estância, serve como ligação entre inflamação e hemostasia. Seu aumento tem sido associado a desfechos desfavoráveis em doenças cardiovasculares e sepse (ANTONIADES et al., 2009), e pode ser mais uma conexão entre elevados níveis de IL-6 e a coagulação.

Enquanto não há uma definição fisiopatológica entre os eventos imunológicos/inflamatórios e a CoAT, a única diferença de perfil imunológico descrito e confirmado na literatura e neste trabalho são os níveis séricos de IL-6.

Recentemente, IL-6 foi considerado um marcador inflamatório de SARA em pacientes com TCE (AISIKU et al., 2016). A utilização da curva ROC serve para tentar definir se um teste pode prever a alteração ou doença que propõe. A curva ROC das dosagens de IL-6 para definição de CoAT foi significativa ($p < 0,001$) com o nível sérico de 194 pg/mL como ponto de corte para definição de CoAT, com sensibilidade de 75% e especificidade de 80% (Figura 5), o que torna IL-6 um marcador inflamatório da CoAT.

9 CONCLUSÕES

A coagulopatia na admissão no trauma ocorre com frequência importante em pacientes da Linha do Trauma do Hospital do Subúrbio, tendo sido identificada em 27,9% dos pacientes que colheram exames. É associada a pacientes vítimas de traumas penetrantes, principalmente por arma de fogo, e admitidos com choque hemorrágico importante.

Pacientes admitidos com coagulopatia apresentam piores desfechos hospitalares, com maior tempo de internação, maior taxa de admissão em terapia intensiva, maior necessidade de cirurgia, maior necessidade de hemotransfusões durante a internação, e maior taxa de mortalidade.

Pacientes traumatizados graves (ISS > 15) com Coagulopatia Associada ao Trauma apresentaram níveis séricos significativamente maiores de IL-6. Não houve diferença nas dosagens séricas de TNF e IL-10.

A dosagem sérica de IL-6 acima de 194 pg/mL foi um bom indicador de CoAT em pacientes traumatizados graves neste estudo, o que torna o IL-6 um marcador inflamatório da CoAT.

REFERÊNCIAS

ACCIDENTAL DEATH AND DISABILITY: THE NEGLECTED DISEASE OF MODERN SOCIETY. (1966). **National Academy of Sciences (US) and National Research Council (US) Committee on Trauma; National Academy of Sciences (US) and National Research Council (US) Committee on Shock**.
[https://doi.org/10.1016/S0196-0644\(82\)80437-X](https://doi.org/10.1016/S0196-0644(82)80437-X)

ADVANCED TRAUMA LIFE SUPPORT, 2012 (9ª ed.). Chicago, IL: **American College of Surgeons**. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>

AISIKU, I. P. et al. Plasma cytokines IL-6, IL-8, and IL-10 are associated with the development of acute respiratory distress syndrome in patients with severe traumatic brain injury. **Critical Care**, v. 20, n. 9, p. 288–297, 2016.

ANTONIADES, C. et al. The CD40/CD40 Ligand System. Linking Inflammation With Atherothrombosis. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 54, n. 8, p. 669–677, 2009.

BICKELL, W. H. et al. Immediate versus delayed fluid resuscitation for Hypotensive patients with penetrating torso injuries. **New England Journal of Medicine**, v. 331, n. 17, p. 1105–1109, 1994.

BLACKBOURNE, L. H. et al. Military medical revolution: prehospital combat casualty care. **The Journal of Trauma and Acute Care Surgery**, v. 73, n. 6, p. S372-377, 2012.

BROHI, K., SCHÖCHL, M. J., & DAVENPORT, R. A. Acute coagulopathy of trauma: mechanism, identification and effect. **Current Opinion in Critical Care**, v. 13, n. 6, p. 680–685, 2007.

BROHI, K. et al. Acute Traumatic Coagulopathy: Initiated by Hypoperfusion. Modulated Through the Protein C Pathway? **Ann Surg**, v. 245, n. 5, p. 812–818, 2007.

BROHI, K. et al. Acute traumatic coagulopathy. **J Trauma**, v. 54, n. 6, p. 1127–1130, 2003.

CANNON, W. B., FRASER, J., & COWELL, E. M. The preventive treatment of wound shock. **JAMA**, P. 618–621, 1918.

CAP, A., & HUNT, B. J. The pathogenesis of traumatic coagulopathy. **Anaesthesia**. v. 70, suppl. 1, p. 96-101, 2015.

CARDENAS, J. C. et al. Elevated tissue plasminogen activator and reduced plasminogen activator inhibitor promote hyperfibrinolysis in trauma patients. **Shock**, v. 41, n. 6, p. 514–521, 2014.

CARDENAS, J. C., WADE, C. E., & HOLCOMB, J. B. Mechanisms of trauma-induced coagulopathy. **Curr Opin Hematol**, v. 21, n. 5, p. 404–409, 2014.

CARREIRO, P. R. L. et al. Implementation of a trauma registry in a Brazilian public hospital: the first 1,000 patients. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 41, n. 4, p. 251–255, 2014.

CECÍLIO, L., & MERHY, E. A integralidade do cuidado como eixo da gestão hospitalar. In: *Construção da integralidade: cotidiano, saberes e práticas em saúde*. Rio de Janeiro: IMS/UERJ; **CEPESC - ABRASCO**, 2007. p. 197–210.

CHAMPION, H. et al. A revision of the Trauma Score. **J Trauma**, v. 29, n. 5, p. 623–629, 1989.

COHEN, M. J. et al. Critical Role of Activated Protein C in Early Coagulopathy and Later Organ Failure, Infection and Death in Trauma Patients. **Ann Surg**, v. 255, n. 2, p. 379–385, 2012.

COMMITTEE ON TRAUMA AMERICAN COLLEGE OF SURGEONS. (2015). **National Trauma Data Bank 2015: Annual Report**.

COSGRIFF, N. et al. Predicting life-threatening coagulopathy in the massively transfused trauma patient: hypothermia and acidosis revisited. **J Trauma**, v. 42, n. 5, p. 857–861, 1997.

COSTA-VAL, R., MIGUEL, E. V., & SIMÃO FILHO, C. Onda Vermelha – Ações Táticas que visam a Abordagem de Pacientes “in extremis”, no Hospital João XXIII / FHEMIG. **Rev Angiol Cir Vasc**, v. 5, n. 2, p. 211–214, 2005.

DA LUZ, L. T., NASCIMENTO, B., & RIZOLI, S. Thrombelastography (TEG®): practical considerations on its clinical use in trauma resuscitation. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, v. 21, p. 29, 2013.

DA LUZ, L. T. et al. Effect of thromboelastography (TEG®) and rotational thromboelastometry (ROTEM®) on diagnosis of coagulopathy, transfusion guidance and mortality in trauma: descriptive systematic review. **Critical Care**, v. 18, n. 5, p. 518, 2014.

DALBY, S. Warrior geopolitics: Gladiator, Black Hawk Down and The Kingdom Of Heaven. **Political Geography**, v. 27, n. 4, p. 439–455, 2008.

DE ROBERTIS, E. et al. Coagulopathy induced by acidosis, hypothermia and hypocalcaemia in severe bleeding. *Minerva Anestesiologica*, v. 81, n. 1, p. 65–75, 2015.

D'HUYVETTER, C. The Trauma Disease. *Journal of Trauma Nursing*, v. 7, n. 1, p. 5–12, 2000.

ESMON, C. T. The interactions between inflammation and coagulation. *British Journal of Haematology*, v. 131, n. 4, p. 417–430, 2005.

FRITH, D., & BROHI, K. The acute coagulopathy of trauma shock: clinical relevance. *The Surgeon: Journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland*, v. 8, n. 3, p. 159–163, 2010.

FRITH, D. et al. Definition and drivers of acute traumatic coagulopathy: Clinical and experimental investigations. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, v. 8, n. 9, p. 1919–1925, 2010.

GANDO, S., & OTOMO, Y. Local hemostasis, immunothrombosis, and systemic disseminated intravascular coagulation in trauma and traumatic shock. *Critical Care*, v. 19, n. 1, p. 72, 2015.

GANDO, S., SAWAMURA, A., & HAYAKAWA, M. Trauma, shock, and disseminated intravascular coagulation: lessons from the classical literature. *Ann Surg*, v. 254, n. 1, p. 10–19, 2011.

GANDO, S., WADA, H., & THACHIL, J. Differentiating disseminated intravascular coagulation (DIC) with the fibrinolytic phenotype from coagulopathy of trauma and acute coagulopathy of trauma-shock (COT/ACOTS). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, v. 11, n. 5, p. 826–835, 2013.

GENÉT, G. F. et al. Trauma-induced coagulopathy: standard coagulation tests, biomarkers of coagulopathy, and endothelial damage in patients with traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma*, v. 30, n. 4, p. 301–306, 2013.

GOSSELIN, R. A. et al. Injuries: The neglected burden in developing countries. *Bulletin WHO*, v. 87, n. 4, p. 246, 2009.

HENN, V. et al. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature*, v. 391, p. 591–594, 1998.

HESS, J. R. et al. The coagulopathy of trauma: a review of mechanisms. *J Trauma*, v. 65, n. 4, p. 748–754, 2008.

HOLCOMB, J. B. et al. Admission Rapid Thrombelastography Can Replace Conventional Coagulation Tests in the Emergency Department. **Ann Surg**, v. 256, n. 3, p. 476–486, 2012.

III BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO 2014-2015. (n.d.). *Hospital do Subúrbio*.

IVES, C. et al. Hyperfibrinolysis Elicited via Thromboelastography Predicts Mortality in Trauma. **Journal of the American College of Surgeons**, v. 215, n. 4, p. 496–502, 2012.

JESUS, T. de, & MOTA, E. Fatores associados à subnotificação de causas violentas de óbito. **Caderno de Saúde Coletiva**, v.18, n. 3, p. 361–370, 2010.

JOHANSSON, P. I. et al. Disseminated intravascular coagulation or acute coagulopathy of trauma shock early after trauma? An observational study. **Critical Care**, v. 15, n. 6, p. R272, 2011.

JOHANSSON, P. I. et al. High sCD40L levels early after trauma are associated with enhanced shock, sympathoadrenal activation, tissue and endothelial damage, coagulopathy and mortality. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 10, n. 2, p. 207–216, 2012.

PARREIRA J. G. et al. Implementation of the trauma registry as a tool for quality improvement in trauma care in a brazilian hospital: the first 12 months. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 42, n. 4, p. 265–272, 2015.

KANS, F., & GROSSCHMIDT, K. Head injuries of Roman gladiators. **Forensic Science International**, v. 160, n. 2–3, p. 207–16, 2006.

KUTCHER, M. E. et al. Characterization of platelet dysfunction after trauma. **The Journal of Trauma and Acute Care Surgery**, v. 73, n. 1, p. 13–19, 2012.

LERNER, E. B & MOSCATI, R. M. The Golden Hour : Scientific Fact or Medical "Urban Legend"? **Acad Emerg Med**. v. 8, n. 7, p. 758-760, 2001.

LEVI, M., & VAN DER POLL, T. Inflammation and coagulation. **Critical Care Medicine**, v. 38, n. 2, p. S26–S34, 2010.

LEWIS, J. E. Identifying sword marks on bone: criteria for distinguishing between cut marks made by different classes of bladed weapons. **Journal of Archaeological Science**, v. 35, n. 7, p. 2001–2008, 2008.

LUDDINGTON, R. J. Thrombelastography/thromboelastometry. **Clinical and Laboratory Haematology**, v. 27, n. 2, p. 81–90, 2005.

MACLEOD, J. B. et al. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *J Trauma*, v. 55, n. 1, p. 39–44, 2003.

MAEGELE, M. et al. Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. *Injury*, v. 38, n. 3, p. 298–304, 2007.

MAEGELE, M., SCHÖCHL, H., & COHEN, M. J. An Update on the Coagulopathy of Trauma. *Shock*, v. 41, n. 18, p. 21–25, 2014.

MAIER, B. et al. Early versus late onset of multiple organ failure is associated with differing patterns of plasma cytokine biomarker expression and outcome after severe trauma. *Shock*, v. 28, n. 6, p. 668–674, 2007.

MATTOX, K. L., MOORE, E. E., & FELICIANO, D. V. *Trauma*. 7 ed. New York: McGraw Hill, 2013.

MILLHAM, F. H. A brief history of shock. *Surgery*, v. 148, n. 5, p. 1026–1037, 2010.

MINGOMATAJ, E., & BAKIRI, A. Regulator Versus Effector Paradigm: Interleukin-10 as Indicator of the Switching Response. *Clin Rev Allergy Immunol.*, v. 50, n. 1, p. 97–113, 2016.

NELKEN, N., & LEWIS, F. The influence of injury severity on complication rates after primary closure or colostomy for penetrating colon trauma. *Ann Surg*, v. 209, n. 4, p. 439–447, 1989.

NICE-UK. **Diagnostics adoption support**. London. 2014.

NUNEZ, T. C. et al. Early prediction of massive transfusion in trauma: simple as ABC (assessment of blood consumption)? *J Trauma*, v. 66, p. 346–352, 2009.

OSTROWSKI, S. R., & JOHANSSON, P. I. Endothelial glycocalyx degradation induces endogenous heparinization in patients with severe injury and early traumatic coagulopathy. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, v. 73, n. 1, p. 60–66, 2012.

OSTROWSKI, S. R. et al. High levels of soluble VEGF receptor 1 early after trauma are associated with shock, sympathoadrenal activation, glycocalyx degradation and inflammation in severely injured patients: a prospective study. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, v. 20, n. 1, p. 27, 2012.

PLANO MUNICIPAL DE SAÚDE, 2014-2017, **Conselho Municipal de Saúde de Salvador (2014)**. <https://doi.org/10.1590/0104-07072016001300015>

POLK, H. C. et al. A Systematic Study of Host Defense Processes in Badly Injured Patients. **Ann Surg**, v. 204, n. 3, p. 282–297, 1986.

Portaria MS/GM N° 1.366, de 8 de Julho de 2013. Retrieved from <http://portalsaude.saude.gov.br/>

PRASSAD, K. et al. The platelet CD40L / GP IIb - IIIa axis in atherothrombotic disease. **Current Opinion in Hematology**, v. 10, n. 5, p. 356–361, 2003.

PRUITT, B. A. Combat casualty care and surgical progress. **Ann Surg**, v. 243, n. 6, p. 715–729, 2006.

RAEVEN, P. et al. A non-lethal traumatic/hemorrhagic insult strongly modulates the compartment-specific PAI-1 response in the subsequent polymicrobial sepsis. **PloS One**, v. 8, n. 2, p.e55467, 2013.

RASSLAN, S., & BIROLINI, D. O trauma como modelo de doença. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 25, n. 5, p. III, 1998.

RAZA, I. et al. The incidence and magnitude of fibrinolytic activation in trauma patients. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 11, n. 2, p. 307–314, 2013.

RAZALI, N. M., & WAH, Y. B. Power comparisons of Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors and Anderson-Darling tests. **Journal of Statistical Modeling and Analytics**, v. 2, n. 1, p. 21–33, 2011.

RIZOLI, S. B. et al. Clotting Factor Deficiency in Early Trauma-Associated Coagulopathy. **J Trauma**, v. 71, n. 5, p. S427–S434, 2011.

SANTRY, H. P., & ALAM, H. B. Fluid resuscitation: past, present, and the future. **Shock**, v. 33, n. 3, p. 229–241, 2010.

SANTY, P. M. M. Da Shock Tramatique dans les blessures de Guerre, Analysis d'observations. **Bull. Med. Soc. Chir.**, v. 44, p. 205, 1918.

SAUAIA, A. et al. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. **J. Trauma**, v. 38, p. 185–193, 1995.

SAWAMURA, A. et al. Disseminated intravascular coagulation with a fibrinolytic phenotype at an early phase of trauma predicts mortality. **Thrombosis Research**, v. 124, n. 5, p. 608–613, 2009.

SCHÖCHL, H. et al. Hyperfibrinolysis after major trauma: differential diagnosis of lysis patterns and prognostic value of thrombelastometry. *J Trauma*, v. 67, n. 1, p. 125–131, 2009.

SHACKFORD, S. R. et al. The epidemiology of traumatic death. A population-based analysis. *Arch Surg*, v. 128, p. 571–575, 1993.

SHIRES, T. et al. Fluid therapy in hemorrhagic shock. *Arch Surg*, v. 88, p. 688–693, 1964.

SHOEMAKER, W. et al. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest*, v. 94, n. 6, p. 1176–1186, 1988.

SMITH, R. M., & GIANNOUDIS, P. V. Trauma and the immune response. *J R Soc Med*, v. 91, p. 417–420, 1998.

SOUZA JÚNIOR, J. C. C. *Aprimoramento Do Gerenciamento De Estoque De Um Hospital Público Com A Aplicação De Técnicas E Tecnologias Da Informação Voltadas Para Mapeamento De Processo E Inteligência De Negócio*. 2016. 105f. Dissertação (Mestrado em Sistemas e Computação) - UNIFACS Universidade Salvador, Laureate International Universities.

STEWART, R. M. et al. ACS Committee on Trauma pledges to make zero preventable deaths a reality. *Bulletin ACS*, v. 101, n. 10, p. 23–28, 2016.

SUNER, S. History of disaster medicine. *Turkiye Acil Tip Dergisi*, v. 15, suppl. 1, p. 1–4, 2015.

THE CRASH-2 COLLABORATORS. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, v. 376, p. 23–32, 2010.

TIEN, H. C. et al. Preventable deaths from hemorrhage at a level I Canadian trauma center. *J Trauma*, v. 62, n. 1, p. 142–146, 2007.

TOWNSEND., C. M., BEAUCHAMP, R. D., EVERS, B. M., & MATTOX, K. L. (Eds.). *Sabiston Textbook of Surgery*, 2015. 19^a ed. Philadelphia, PA: Elsevier Inc.

TRUNKEY, D. Trauma. Accidental and intentional injuries account for more years of life lost in the U.S. than cancer and heart disease. Among the prescribed remedies are improved preventive efforts, speedier surgery and further research. *Sci Am*, v. 249, n. 2, p. 28–35, 1983.

TRUNKEY, D. The emerging crisis in trauma care: a history and definition of the problem. *Clinical Neurosurgery*, v. 54, p. 200–205, 2007.

VARGAS, A. et al. El papiro de Edwin SMITH y su trascendencia médica y odontológica. *Revista Médica de Chile*, v. 140, n. 10, p. 1357–1362, 2012.

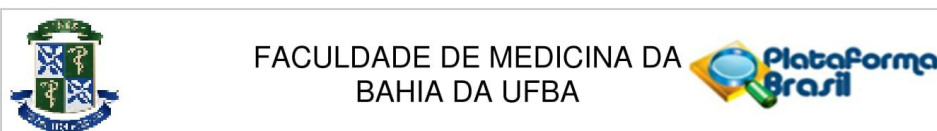
WELLING, D. R., & RICH, N. M. Dominique Jean Larrey and the Russian campaign of 1812. *Journal of the American College of Surgeons*, v. 216, n. 3, p. 493–500, 2013.

WOHLAUER, M. V. et al. Early platelet dysfunction: An unrecognized role in the acute coagulopathy of trauma. *Journal of the American College of Surgeons*, v. 214, n. 5, p. 739–746, 2012.

WOLBERG, A. S. et al. A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function. *J Trauma*, v. 56, n. 6, p. 1221–1228, 2004.

ANEXOS

ANEXO A – PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_772649



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: DETERMINAÇÃO DO PERFIL IMUNOLÓGICO INICIAL RELACIONADO À COAGULOPATIA ASSOCIADA AO TRAUMA EM PACIENTES GRAVES

Pesquisador: André Gusmão Cunha

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 33455014.2.0000.5577

Instituição Proponente: FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

Patrocinador Principal: Universidade Federal da Bahia - UFBA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 772.649

Data da Relatoria: 01/09/2014

Apresentação do Projeto:

As lesões externas (traumas) representam uma causa importante de internamento e morte, principalmente em adultos jovens. Em situação de coagulopatia, o choque hemorrágico pode se tornar incontrolável e é responsável por até 40% das mortes por trauma, sendo a principal causa de morte evitável nos casos de trauma. Além dos distúrbios de perfusão, alterações imunológicas e inflamatórias acompanham o trauma. Ainda há poucos estudos na área, mas parece que os marcadores imunológicos podem servir como parâmetros para avaliação da gravidade e para implementos que podem interferir no tratamento e no desfecho do quadro do choque hemorrágico.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Comparar o perfil imunológico relacionado aos pacientes poli traumatizados graves com e sem coagulopatia associada ao trauma.

Objetivos Secundários:

1. Determinar a incidência de coagulopatia associada ao trauma em pacientes poli traumatizados graves em nosso meio;

Endereço: Largo do Terreiro de Jesus, s/n
Bairro: PELOURINHO **CEP:** 40.026-010
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3283-5564 **Fax:** (71)3283-5567 **E-mail:** cepfmb@ufba.br



FACULDADE DE MEDICINA DA
BAHIA DA UFBA



Continuação do Parecer: 772.649

2. Comparar a mortalidade entre pacientes poli traumatizados graves com e sem coagulopatia;
3. Dosar os níveis séricos de mediadores imunológicos e pacientes poli traumatizados graves com e sem coagulopatia;
4. Implementar o Escore de Gravidade de Lesão (Injury Severity Score - ISS) para a classificação de gravidade em pacientes poli traumatizados em nosso meio

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

1. Decorrentes da coleta de sangue (dor similar a uma picada, a possibilidade de formação de pequeno hematoma), entretanto a equipe que irá coletar é treinada para sua realização e esta coleta já é rotina para o perfil dos pacientes. Apenas novos testes serão feitos, o que não implica em aumento do volume sanguíneo da coleta;
2. O risco de perda do sigilo dos dados coletados de pacientes será minimizado restringindo o acesso apenas ao integrante deste estudo.

Benefícios:

Conhecer sobre uma nova entidade clínica descrita no quadro clínico do paciente poli traumatizado grave pode melhorar o entendimento da coagulopatia associado ao trauma, influenciando na melhoria do atendimento a esses pacientes e, conseqüentemente, no desfecho do quadro.

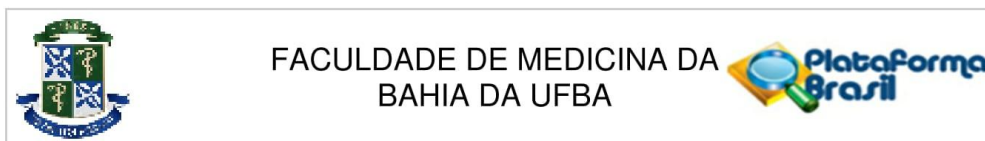
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo observacional prospectivo de pacientes poli traumatizados graves admitidos em uma Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) do Hospital do Subúrbio, em Salvador, em uma amostra prevista com 100 participantes.

As dosagens de imunomarcadores serão comparadas entre os dois grupos, ou seja, com e sem coagulopatia. Serão comparados também os seguintes desfechos: óbito, tempo de internação, tempo de internação em UTI, procedimento cirúrgico.

Este projeto é financiado com recursos captados pelo Laboratório de Imunologia do Instituto de Ciências da Saúde, através do seu serviço de diagnóstico. Também disponibilizará um funcionário para a dosagem de citocinas, assim como o equipamento para essa dosagem. O Hospital do Subúrbio disponibilizará o funcionário de coleta de sangue, o laboratório para armazenagem até o

Endereço: Largo do Terreiro de Jesus, s/n	CEP: 40.026-010
Bairro: PELOURINHO	
UF: BA	Município: SALVADOR
Telefone: (71)3283-5564	Fax: (71)3283-5567
	E-mail: cepfmb@ufba.br



Continuação do Parecer: 772.649

encaminhamento da amostra para o Instituto de Ciências da Saúde.

Critérios de inclusão: Serão incluídos todos os pacientes poli traumatizados graves (ISS>16), admitidos na Emergência do Hospital do Subúrbio, maiores que 18 anos.

Critérios de exclusão: Quadros que interferem no processo da coagulação e nas reações inflamatórias:

1. Pacientes admitidos com mais de 2 horas após a lesão;
2. Administração de mais de 2000 ml de soluções cristaloides;
3. Queimaduras acima de 5% da superfície corpórea.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

FOLHA DE ROSTO: Dentro dos parâmetros;

CARTA DE ANUÊNCIA: Dentro dos parâmetros

TCLE: Adequado

Recomendações:

O PESQUISADOR DEVE APRESENTAR RELATÓRIOS SEMESTRAL E AO FIM DA PESQUISA A ESTE CEP.

FICA CIENTE QUE QUALQUER INTERCORRÊNCIA DURANTE O ESTUDO, DEVE REPORTAR-SE DE

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A LISTA DE INADEQUAÇÕES QUANTO AO TCLE E CARTA DE ANUÊNCIA FOI RESOLVIDA A CONTENTO.

Situação do Parecer:

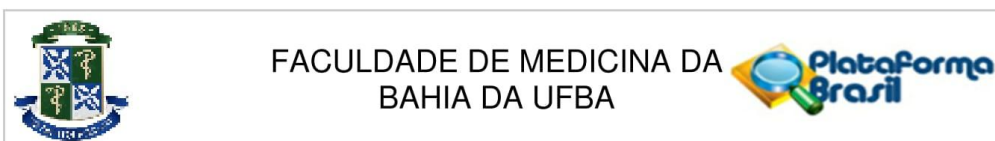
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Largo do Terreiro de Jesus, s/n
Bairro: PELOURINHO **CEP:** 40.026-010
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3283-5564 **Fax:** (71)3283-5567 **E-mail:** cepfmb@ufba.br



Continuação do Parecer: 772.649

SALVADOR, 30 de Agosto de 2014

Assinado por:
Eduardo Martins Netto
(Coordenador)

Endereço: Largo do Terreiro de Jesus, s/n
Bairro: PELOURINHO **CEP:** 40.026-010
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3283-5564 **Fax:** (71)3283-5567 **E-mail:** cepfmb@ufba.br

ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Em primeiro lugar, queremos dizer que estamos solidários ao momento de grande tristeza pelo acidente que ocorreu e estamos trabalhando para que o melhor seja feito ao paciente. Todo o apoio que podemos será dado a vocês durante o tratamento que for realizado pela equipe médica.

Neste momento de profunda tristeza, o(a) Sr(a) está sendo convidado, muito respeitosamente, a autorizar a participação do paciente sob sua responsabilidade, _____, no estudo intitulado “DETERMINAÇÃO DO PERFIL IMUNOLÓGICO INICIAL RELACIONADO À COAGULOPATIA ASSOCIADA AO TRAUMA EM PACIENTES GRAVES”. Este estudo será realizado no Programa de Pós-Graduação em Imunologia – ICS – UFBA, com o apoio das equipes de cirurgia de emergência do Hospital do Subúrbio (credenciado ao SUS para atendimento a pacientes vítimas de acidentes graves).

A justificativa para este estudo é que ainda não sabemos porque algumas vítimas de acidentes graves apresentam dificuldades no estancamento do sangue, e que as defesas do corpo (imunidade) de cada um podem ser a causa deste problema.

O estudo quer saber a diferença das imunidades das vítimas de acidente grave com e sem dificuldades no estancamento do sangue, além de querer saber quantas vítimas têm essa dificuldade e o que acontece se houver essa dificuldade. Queremos entender isso para ajudar a tratar melhor as vítimas de acidentes graves.

Para este estudo será retirada uma pequena quantidade de sangue (5 mL), junto o sangue que já é retirado para o laboratório, para o diagnóstico dessa dificuldade de estancamento do sangue. Os resultados dos exames serão encaminhados à equipe médica responsável pelo paciente, ajudando em seu tratamento, contribuindo para aumentar as chances de sucesso do tratamento realizado.

Os riscos para os pacientes serão os que acontecem da coleta de sangue (dor similar a uma picada, a possibilidade de formação de pequeno hematoma), entretanto a equipe que irá fazer é treinada para sua realização e esta coleta já é normal para os pacientes aqui tratados. Apenas novos testes serão feitos, o que não aumenta a quantidade de sangue retirado. O risco de perda do sigilo das informações do paciente será controlado pelo acesso ao banco de dados apenas aos integrantes deste estudo.

Queremos beneficiar os pacientes entendendo melhor esta dificuldade no estancamento do sangue, uma situação conhecida a pouco tempo em pacientes vítimas de acidentes graves, o que é muito importante, principalmente com o aumento dos acidentes em nosso país. Esse conhecimento deve melhorar o atendimento a esses pacientes e seus resultados.

O(A) Sr(a) tem o direito assegurado de recusar ou retirar o seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem prejuízo ao atendimento do paciente sob sua responsabilidade. É também assegurado a comunicação junto aos pesquisadores para esclarecimentos, conhecimento dos resultados dos exames e condições de acompanhamento, orientação e tratamento em ambulatório específico.

Este termo é elaborado em duas vias, sendo uma cópia do participante e a outra retida pelo pesquisador após sua assinatura. Ao Sr(a). não caberá nenhum auxílio financeiro pela pesquisa, mas não acarretará em nenhuma despesa. Em caso de danos decorrentes da pesquisa, caberá ressarcimento por parte do financiador da pesquisa.


Para esclarecimentos o sr(a). pode procurar o pesquisador responsável, Dr. André Gusmão Cunha, médico do Hospital do Subúrbio e doutorando do Programa de Pós-Graduação em Imunologia, pelos telefones (71) 32178600 ou (71) 32838921, pelo celular (71) 91596866 ou por e-mail: andre_gusmao@ig.com.br, ou o Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Medicina da Bahia, localizado no Largo do Terreiro de Jesus, s/n. Centro Histórico, CEP 40.026-010 Salvador – Bahia, ou pelo telefone (71) 3283-5564 ou e-mail: cepfmb@ufba.br.

Salvador ____ de _____ de 201__.

Assinatura do responsável legal pelo paciente

Assinatura do pesquisador legal

ANEXO B - CARTA DE ANUÊNCIA DO HOSPITAL DO SUBÚRBIO

 Hospital do Subúrbio
Rua das Pedrinhas, 511 - Periperi, Salvador- Bahia- Brasil.
Telefone: (71) 3217-8600

CARTA DE ANUÊNCIA

Aceito o pesquisador André Gusmão Cunha, pertencente à Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia a desenvolver sua pesquisa intitulada DETERMINAÇÃO DO PERFIL IMUNOLÓGICO INICIAL RELACIONADO À COAGULOPATIA ASSOCIADA AO TRAUMA EM PACIENTES GRAVES sob a orientação do Prof. Dr. Roberto José Meyer Nascimento.

Ciente dos objetivos, métodos e técnicas que serão usados nesta pesquisa, concordo em fornecer todos os subsídios para seu desenvolvimento, desde que seja assegurado o que segue abaixo:

- 1) O cumprimento das determinações éticas da Resolução 466/2012 CNS/MS;
- 2) A garantia de solicitar e receber esclarecimentos antes, durante e depois do desenvolvimento da pesquisa;
- 3) Que não haverá nenhuma despesa para esta instituição que seja decorrente da participação nessa pesquisa; e
- 4) No caso do não cumprimento dos itens acima, a liberdade de retirar minha anuência a qualquer momento da pesquisa sem penalização alguma.

Salvador, 21/08/2014


Assinatura do Responsável pela Instituição
Jorge Marcelo
Diretor Técnico
CREMEB 14.912
Hospital do Subúrbio

Carimbo identificador do Responsável

ANEXO C - TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS

Termo de Compromisso de Utilização de Dados

Eu, André Gusmão Cunha, pesquisador envolvido no projeto de pesquisa DETERMINAÇÃO DO PERFIL IMUNOLÓGICO INICIAL RELACIONADO À COAGULOPATIA ASSOCIADA AO TRAUMA EM PACIENTES GRAVES, me comprometo a manter a confidencialidade sobre os dados coletados nos arquivos do Hospital do Subúrbio, bem como a privacidade de seus conteúdos, como preconizam os Documentos Internacionais e a Res. 466/12 do Ministério da Saúde, que serão utilizados com fins estritamente científicos.

Salvador, 12 de agosto de 2014



André Gusmão Cunha