



# REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia  
[www.sba.com.br](http://www.sba.com.br)



## ARTIGO CIENTÍFICO

# Estudo randômico e duplo-cego de profilaxia com fibrinogênio para reduzir o sangramento em cirurgia cardíaca

Mostafa Sadeghi<sup>a</sup>, Reza Atefyekta<sup>a</sup>, Omid Azimaraghi<sup>a</sup>,  
Seyed Mojtaba Marashi<sup>a</sup>, Yasaman Aghajani<sup>a</sup>, Fatemeh Ghadimi<sup>a</sup>,  
Donat R. Spahn<sup>b</sup> e Ali Movafegh<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Irã

<sup>b</sup> Management University and University Hospital Zurich, Zurich, Suíça

Recebido em 22 de julho de 2013; aceito em 30 de outubro de 2013

Disponível na Internet em 3 de junho de 2014

### PALAVRAS-CHAVE

Transusão de sangue;  
Sangramento;  
Cirurgia cardíaca;  
Circulação  
extracorpórea;  
Hemostasia

### Resumo

**Justificativa e objetivo:** a hemorragia no período pós-operatório é de grande importância clínica e pode contribuir para o aumento da morbidade e mortalidade em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização coronária. Nesse estudo prospectivo, randômico e duplo-cego, avaliamos o efeito da administração profilática de concentrado de fibrinogênio sobre o sangramento após cirurgia de revascularização coronária.

**Métodos:** no total, 60 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização coronária foram randomicamente divididos em dois grupos. Os pacientes do grupo fibrinogênio receberam 1 g de concentrado de fibrinogênio 30 minutos antes da operação, enquanto os doentes do grupo controle receberam placebo. Os volumes de sangramento no pós-operatório, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial, INR, hemoglobina e hemoderivados transfundidos em ambos os grupos foram registrados. Um protocolo de conduta rigoroso para transfusão de hemácias foi usado em todos os pacientes.

**Resultados:** não houve diferenças significantes entre as infusões de concentrados de hemácias nos grupos estudados ( $1,0 \pm 1,4$  no grupo fibrinogênio e  $1,3 \pm 1,1$  no grupo controle). O grupo fibrinogênio apresentou menos sangramento no pós-operatório ( $477 \pm 143$  versus  $703 \pm 179$ ,  $p = 0,0001$ ). Quinze pacientes do grupo fibrinogênio e 21 do grupo controle precisaram de infusão de concentrado de hemácias no pós-operatório ( $p = 0,094$ ). Evento trombótico não foi observado durante 72 h após a cirurgia.

**Conclusão:** profilaxia com fibrinogênio reduz o sangramento no período pós-operatório de pacientes submetidos à revascularização coronária.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

\* Autor para correspondência.

E-mails: [ali.movafegh@gmail.com](mailto:ali.movafegh@gmail.com), [movafegh@sina.tums.ac.ir](mailto:movafegh@sina.tums.ac.ir) (A. Movafegh).

**KEYWORDS**

Blood transfusion;  
Bleeding;  
Cardiac surgery;  
Cardiopulmonary  
bypass;  
Hemostasis

**A randomized, double blind trial of prophylactic fibrinogen to reduce bleeding in cardiac surgery****Abstract**

*Background and objectives:* Postoperative bleeding has a great clinical importance and can contribute to increased mortality and morbidity in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. In this prospective, randomized, double-blind study, we evaluated the effect of prophylactic administration of fibrinogen concentrate on post-coronary artery bypass graft surgery bleeding.

*Methods:* A total of 60 patients undergoing coronary artery bypass surgery were randomly divided into two groups. Patients in the fibrinogen group received 1 g of fibrinogen concentrate 30 min prior to the operation, while patients in the control group received placebo. Post-operative bleeding volumes, prothrombin time, partial thromboplastin time, INR, hemoglobin and transfused blood products in both groups were recorded. A strict red blood cell transfusion protocol was used in all patients.

*Results:* There were no significant differences between intra-operative packed red blood cells infusion in the studied groups ( $1.0 \pm 1.4$  in fibrinogen group, and  $1.3 \pm 1.1$  in control group). Less postoperative bleeding was observed in the fibrinogen group ( $477 \pm 143$  versus  $703 \pm 179$ ,  $p=0.0001$ ). Fifteen patients in the fibrinogen group and 21 in the control group required post-op packed red blood cells infusion ( $p=0.094$ ). No thrombotic event was observed through 72 h after surgery.

*Conclusion:* Prophylactic fibrinogen reduces post-operative bleeding in patients undergoing coronary artery bypass graft.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

**Introdução**

A prevenção e o tratamento otimizados do sangramento nos períodos intraoperatório e pós-operatório têm grande importância clínica em vários tipos de cirurgias, incluindo a cirurgia de revascularização coronária (CRC). Essa conduta pode reduzir de forma eficaz a quantidade de transfusão de hemoderivados e, como resultado, levar a menos complicações relacionadas a transfusões.

Dos pacientes submetidos à CRC, 2-6% seriam reexplorados devido à hemorragia durante ou após a operação, o que pode levar a altas taxas de morbidade e mortalidade. Além disso, complicações como infecções da ferida esternal são mais frequentes, juntamente com transfusões no pós-operatório.<sup>1,2</sup> Portanto, a importância de qualquer abordagem ou intervenção para diminuir a hemorragia nos períodos intra e pós-operatório é óbvia.<sup>2</sup> A coagulopatia é uma possível razão do sangramento excessivo durante e após a cirurgia. Vários fatores, incluindo disfunção plaquetária, fibrinólise e deficiências dos fatores de coagulação podem afetar o sangramento no pós-operatório de cirurgia cardíaca.<sup>3</sup>

Durante a CRC, a baixa concentração plasmática de fibrinogênio pode estar diretamente associada à perda de sangue.<sup>4</sup> Essa associação é provável porque o fibrinogênio é essencial para a ligação cruzada de plaquetas durante a hemostase primária e desempenha um papel central na cascata de coagulação,<sup>5</sup> e demonstrou-se que após a hemorragia, a concentração de fibrinogênio diminui mais que outros fatores de coagulação.<sup>6-9</sup>

O objetivo do presente estudo foi investigar o efeito da infusão pré-operatória de concentrado de fibrinogênio

sobre o volume do sangramento no pós-operatório de pacientes submetidos à cirurgia de revascularização coronária. A porcentagem e quantidade de hemoderivados transfundidos foram consideradas como parâmetros de desfechos secundários.

**Métodos**

Após a aprovação do protocolo do estudo pelo Comitê de Ética Institucional, este estudo foi registrado pelo Registro Iraniano de Ensaio Clínico. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento informado após receberem informações completas sobre a natureza e o projeto do estudo.

Sessenta pacientes, programados para serem submetidos pela primeira vez à CRC eletiva, foram incluídos neste estudo clínico, randômico, duplo-cego e controlado com placebo. Os critérios de exclusão foram pacientes com doenças hematológicas ou hepáticas previamente diagnosticadas, diabetes não controlado ou dependente de insulina, gravidez, angina instável, creatinina sérica superior a  $130 \mu\text{mol/L}$ , fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior a 35%, fibrinogênio sérico superior a 3,5 g/L. Os pacientes também deviam estar mentalmente capazes ou assinar o consentimento informado.

Com o uso de uma lista randômica gerada por computador, os pacientes foram divididos em dois grupos: fibrinogênio e controle. Todos os medicamentos necessários para o estudo foram preparados por um anestesista que não estava envolvido na supervisão dos pacientes. Além disso, todos os recipientes de plástico dos líquidos foram cobertos

por tecido; portanto, o conteúdo dos recipientes de plástico não era visível.

A terapia anticoagulante com aspirina, varfarina e clopidogrel foi interrompida 48 h antes da cirurgia. Ao darem entrada na sala de cirurgia, todos os pacientes receberam oxigênio via máscara facial a uma taxa de 4 L/min, e um cateter intravenoso de calibre 18 foi inserido em uma veia periférica para permitir a hidratação dos pacientes usando solução de Ringer com lactato (7 mL/kg) e administração de medicamentos. O monitoramento padrão consistiu em pressão arterial invasiva e não invasiva, frequência cardíaca, eletrocardiograma, oxímetro de pulso, e capnometria foi iniciada e continuada durante toda a anestesia.

A anestesia foi induzida por via intravenosa (IV) com midazolam (1 mg), fentanil (8 µg/kg), tiopental sódico (3 mg/kg) e brometo de pancurônio (0,1 mg/kg). Antes de iniciar a cirurgia, um cateter venoso central percutâneo foi colocado. Isoflurano foi usado para manter a anestesia geral. Antes de iniciar a circulação extracorpórea (CEC), o tempo de coagulação ativada (TCA) basal foi medido e uma dose de heparina em *bolus* IV (400 U/kg) foi administrada a todos os pacientes. Em seguida, uma dosagem de heparina foi estabelecida como alvo para manter os valores do TCA acima de 480 segundos. As técnicas de proteção miocárdica foram idênticas nos dois grupos, a linha de cardioplegia sanguínea foi preparada na CEC com sangue autólogo. Terapia de líquidos idêntica foi usada em ambos os grupos.

No grupo fibrinogênio, os pacientes receberam fibrinogênio (1 g) dissolvido em soro fisiológico normal (50 mL) durante 15 minutos, 30 min antes da indução de anestesia. No grupo controle, os pacientes receberam o mesmo volume de soro fisiológico durante o mesmo período de tempo como placebo. Todos os medicamentos foram preparados e administrados por um anestesista que não estava envolvido no estudo.

Concentração de hemoglobina, contagem de plaquetas, tempo de tromboplastina parcial (TTP), tempo de protrombina (TP) e concentrações plasmáticas de fibrinogênio foram medidos antes da indução da anestesia geral e repetidos novamente 24 h após a cirurgia. As concentrações plasmáticas de fibrinogênio foram ajustadas para um hematócrito padrão de 40%, de acordo com a fórmula: concentração corrigida = concentração medida × (hematócrito padrão/hematócrito medido). Os níveis de hematócrito foram medidos a cada 30 min até o término da CEC. Hemácias eram transfundidas se o hematócrito no intraoperatório fosse inferior a 20%. Na unidade de terapia intensiva, os valores de hematócrito inferiores a 25% foram considerados como gatilho da transfusão. Plasma foi administrado em pacientes com hemorragia contínua e TP ou TTP anormal. Plaquetas foram transfundidas com sangramento ativo e contagem de plaquetas inferior a  $7 \times 10^9$  por litro.

Sangramento no pós-operatório foi descrito como a drenagem total do dreno torácico durante as primeiras 12 horas de pós-operatório e registrado por um enfermeiro treinado em tratamento intensivo. A quantidade de concentrado de hemácias transfundida, plasma fresco congelado e plaquetas durante as primeiras 24 h pós-cirurgia também foi documentada. Durante o período de 72 h após a cirurgia, os sinais e sintomas dos efeitos adversos trombóticos foram acompanhados e registrados. Caso qualquer um desses eventos

ocorresse, o paciente era considerado candidato para uma avaliação mais aprofundada, como o ultrassom com Doppler.

## Análise estatística

Determinou-se que uma amostra de 18 pacientes em cada grupo seria suficiente para detectar diferenças mínimas de sangramento de 200 mL em 12 h após a cirurgia, com um desvio padrão de 150 mL, poder de 90% e nível de significância de 0,01.

A análise estatística dos dados foi realizada usando o programa SPSS para Windows versão 17 (SPSS, Chicago, IL). A distribuição dos dados foi verificada pelo teste de Kolmogorov-Simonov, que consistiu em uma distribuição normal. A comparação entre os grupos foi realizada com testes-*t* de amostras pareadas para dados contínuos. O gênero foi comparado pelo teste do  $\chi^2$ , e a significância estatística definida como um valor-*p* < 0,05.

## Resultados

No total, 60 pacientes (70% homens, 30% mulheres) foram incluídos neste estudo. Não houve violação do protocolo e todos os participantes foram incluídos na análise. As características básicas dos participantes, como idade, peso, altura, tempo de pinçamento aórtico e número de anastomoses eram semelhantes entre dois grupos (tabela 1). As variáveis basais e as laboratoriais no pós-operatório, incluindo TPP, TP, concentração de hemoglobina e contagem de plaquetas em ambos os grupos (fibrinogênio e controle) eram semelhantes (tabela 2).

No pós-operatório, uma perda de sangue mais baixa foi observada no grupo fibrinogênio ( $477 \pm 143$ ), em comparação com o grupo controle ( $703 \pm 179$ ) ( $p < 0,0001$ ) (fig. 1). Quinze pacientes (50%) do grupo fibrinogênio e 21 (70%) do grupo controle receberam concentrado de hemácias no pós-operatório, e não houve diferenças significantes nos grupos ( $p = 0,094$ ). No entanto, a quantidade total de infusão de concentrado de hemácias não diferiu significativamente nos grupos ( $p = 0,096$ ). Não houve diferença significativa no número de infusões de hemácias nos grupos ( $1,5 \pm 1,8$  no grupo fibrinogênio e  $2,0 \pm 1,5$  no grupo controle). Quatro pacientes do grupo fibrinogênio receberam plasma fresco congelado em comparação com dois pacientes do grupo controle (ns). Apenas um paciente do grupo fibrinogênio recebeu transfusão de plaquetas.

Nenhum evento trombótico clinicamente aparente foi observado em ambos os grupos.

## Discussão

Este estudo mostrou que a administração de concentrado de fibrinogênio no período pré-operatório imediato a pacientes submetidos à CRC pode diminuir a hemorragia no pós-operatório.

O sangramento cirúrgico é uma grande preocupação em cirurgia cardíaca.<sup>10</sup> Evitar a transfusão de hemoderivados e diminuir a hemorragia dependente das taxas de reexploração cirúrgica melhora os resultados dos pacientes e pode reduzir a carga global dos custos em cuidados de saúde.<sup>11</sup>

**Tabela 1** Características básicas e valores basais da coagulação dos pacientes

Características	Grupo Fibrinogênio <sup>a</sup>	Grupo controle <sup>b</sup>
Mulher/homem	10/20	8/22
Idade (anos)	59 ± 9	58 ± 9
Peso (kg)	73 ± 14	71 ± 11
Altura (cm)	164 ± 8,9	164,6 ± 6,9
Fibrinogênio basal (g L <sup>-1</sup> )	2,7 ± 0,3	2,7 ± 0,3
Tempo de pinçamento aórtico (min)	52,2 ± 12,1	56,8 ± 8,0
Anastomoses (número)	2,8 ± 0,4	2,6 ± 0,4
Transfusão de hemácias no pós-operatório (n)	1,5 ± 1,8	2,0 ± 1,5
Heparina (unidades administradas)	34.000 ± 9.500	36.000 ± 11.000
Hemoglobina basal (g L <sup>-1</sup> )	13,8 ± 1,5	13,6 ± 1,6
TPP (s)	29,9 ± 6,4	28,8 ± 6,6
TP (s)	12,4 ± 0,9	12,4 ± 0,7
Plaquetas (μL <sup>-1</sup> )	2.570.000 ± 99.223	255.733 ± 56.774

<sup>a</sup> Dados expressos como média ± DP.

<sup>b</sup> Não houve diferença significativa entre os grupos.

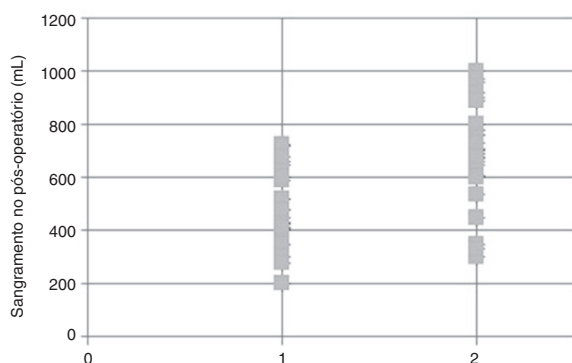
**Tabela 2** Coagulação no primeiro dia de pós-operatório

Valor no pós-operatório	Grupo Fibrinogênio <sup>a</sup>	Grupo controle <sup>b</sup>
Hemoglobina (g dL <sup>-1</sup> )	9,7 ± 1,39	8 ± 1,2
TPP (s)	40,5 ± 25,2	44,7 ± 18,1
TP (s)	15,6 ± 8,5	14,6 ± 2,1
Plaquetas (μL <sup>-1</sup> )	1.670.000 ± 55.000	1.680.000 ± 54.000
Fibrinogênio (g dL <sup>-1</sup> )	2,9 ± 0,4	2,9 ± 0,4

<sup>a</sup> Dados expressos como média ± DP.

<sup>b</sup> Não houve diferença significativa entre os grupos.

Concentrações relativamente baixas de fibrinogênio podem desempenhar um papel importante no sangramento após cirurgia cardíaca.<sup>12,13</sup> Descobriu-se que o nível baixo de fibrinogênio no pré-operatório é um preditivo independente de sangramento e transfusão no pós-operatório,<sup>13</sup> que níveis baixos de fibrinogênio durante e após a CRC estão



**Figura 1** Sangramento no pós-operatório (drenagem total do dreno torácico durante as primeiras 12 horas de pós-operatório) no grupo fibrinogênio (1) em comparação com o grupo controle (2).

associados ao sangramento<sup>14,15</sup> e que a administração de fibrinogênio após a CEC reduziu o sangramento de modo significativo.<sup>16</sup> E por último, mas não menos importante, no único e pequeno estudo prospectivo randômico até o momento, Karlsson et al. relataram que em 20 pacientes, a administração pré-operatória de 2 g de fibrinogênio diminuiu a perda de sangue no pós-operatório e minimizou a queda da concentração de hemoglobina no pós-operatório.<sup>13</sup> Nosso estudo confirma esses resultados e amplia o conhecimento em um grupo maior com 60 pacientes, no qual a administração de 1 g de fibrinogênio consegue reduzir o sangramento no pós-operatório em pacientes submetidos pela primeira vez à CRC.

Karlsson et al. também avaliaram as complicações trombóticas e concluíram que a administração de 2 g de fibrinogênio era segura nesse sentido.<sup>12</sup> Confirmamos essa conclusão em um grupo maior de pacientes, embora tenhamos avaliado apenas os eventos clínicos trombóticos. Concluímos, então, que a infusão profilática de fibrinogênio reduz significativamente o sangramento no pós-operatório, sem eventos clínicos adversos. No entanto, a investigação de Karlsson et al. foi realizada um estudo piloto e apenas 10 pacientes participaram. Assim, o poder do estudo não é suficiente para permitir uma conclusão definitiva. Em nosso estudo, a administração profilática de uma dosagem menor de fibrinogênio (1 g) pode reduzir a perda de sangue no pós-operatório em 32%; no entanto, a redução da transfusão de sangue não foi significativa, mas houve uma tendência.

Em nosso estudo, a infusão de concentrado de hemácias não foi estatisticamente diferente entre os grupos; porém, com base no valor-*p* calculado (*p* = 0,096), é possível que o poder do estudo não tenha sido suficiente para mostrar a diferença. Como o tamanho da amostra foi estimado considerando a hemorragia no pós-operatório como desfecho primário, um estudo com poder superior é necessário para avaliar o efeito da administração de concentrado de fibrinogênio em infusão de hemácias no pós-operatório de CRC.

Este estudo tem limitações, como a falta de uma forma de monitoramento tromboelastométrico (TEG ou ROTEM) no período perioperatório e a dose fixa de fibrinogênio (1 g). Estudos futuros com monitoramento individualizado e mais

preciso da coagulação são necessários para definir a dose ideal de fibrinogênio. A justificativa para a escolha da presente dose foi baseada em estudo anterior conduzido por Karlsson et al.<sup>13</sup> e devido ao fato de o nível plasmático de fibrinogênio não ter sido avaliado com frequência em nosso estudo com o objetivo de diminuir a perda de sangue no pós-operatório, juntamente com o mínimo de efeitos adversos trombóticos.

Em conclusão, a administração intravenosa de 1 g de concentrado de fibrinogênio antes da indução da anestesia geral em CRC pode reduzir o sangramento no pós-operatório.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. Zacharias A, Habib RH. Factors predisposing to median sternotomy complications. Deep vs superficial infection. *Chest*. 1996;110:1173–8.
2. Unsworth-White MJ, Herriot A, Valencia O, et al. Resternotomy for bleeding after cardiac operation: a marker for increased morbidity and mortality. *Ann Thorac Surg*. 1995;59:664–7.
3. Paparella D, Brister SJ, Buchanan MR. Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: a review. *Intensive Care Med*. 2004;30:1873–81.
4. Wahba A, Rothe G, Lodes H, et al. Predictors of blood loss after coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1997;11:824–7.
5. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med*. 2008;28:938–49.
6. Mosesson MW. Fibrinogen and fibrin structure and functions. *J Thromb Haemost*. 2005;3:1894–904.
7. Standeven KF, Ariens RA, Grant PJ. The molecular physiology and pathology of fibrin structure/function. *Blood Rev*. 2005;19:275–88.
8. Aljassim O, Karlsson M, Wiklund L, et al. Inflammatory response and platelet activation after off-pump coronary artery bypass surgery. *Scand Cardiovasc J*. 2006;40:43–8.
9. Hiippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg*. 1995;81:360–5.
10. Pavie A, Szefer J, Leger P, et al. Preventing, minimizing, and managing postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg*. 1999;68:705–10.
11. Despotis GJ, Skubas NJ, Goodnough LT. Optimal management of bleeding and transfusion in patients undergoing cardiac surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;11:84–104.
12. Karlsson M, Ternström L, Hyllner M, Baghaei F, Nilsson S, Jeppsson A. Plasma fibrinogen level, bleeding, and transfusions after on-pump coronary artery bypass grafting surgery: a prospective observational study. *Transfusion (Paris)*. 2008;48:2152–8.
13. Karlsson M, Ternström L, Hyllner M, et al. Prophylactic fibrinogen infusion reduces bleeding after coronary artery bypass surgery. A prospective randomized pilot study. *Thromb Haemost*. 2009;102:137–44.
14. Blome M, Isgro F, Kiessling A, et al. Relationship between factor XIII activity, fibrinogen, haemostasis screening tests and post-operative bleeding in cardiopulmonary bypass surgery. *Thromb Haemost*. 2005;93:1101–7.
15. Rahe-Mayer N, Pichlmaier M, Haverich A, et al. Bleeding management with fibrinogen concentrate targeting a high-normal plasma fibrinogen level: a pilot study. *Br J Anaesth*. 2009;102:785–92.
16. Solomon C, Pichlmaier U, Schoechl H, et al. Recovery of fibrinogen after administration of fibrinogen concentrate to patients with severe bleeding after cardiopulmonary bypass surgery. *Br J Anaesth*. 2010;104:555–62.