

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

RAISSA CORREIA RAFAEL

**Elaboração de protocolo clínico de diagnóstico e manejo de coagulopatia do trauma em
pacientes pediátricos**

Ribeirão Preto

2024

RAISSA CORREIA RAFAEL

**Elaboração de protocolo clínico de diagnóstico e manejo de coagulopatia do trauma em
pacientes pediátricos**

Versão corrigida

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Medicina.

Programa: Mestrado Profissional em Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Ana Paula de Carvalho Panzeri Carlotti

Ribeirão Preto

2024

FICHA CATALOGRÁFICA

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Rafael, Raissa Correia

Elaboração de protocolo clínico de diagnóstico e manejo de coagulopatia do trauma em pacientes pediátricos, 2024.

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP.

Programa Mestrado Profissional em Medicina

Orientadora: Ana Paula de Carvalho Panzeri Carlotti

1. Politrauma. 2. Coagulopatia do trauma.

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Nome: Raissa Correia Rafael

Título: Elaboração de protocolo clínico de diagnóstico e manejo de coagulopatia do trauma em pacientes pediátricos, 2024.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre junto ao Programa Mestrado Profissional em Medicina.

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a).: Instituição:

Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a).:

Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a).:

Julgamento: _____

AGRADECIMENTO À CAPES

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Finance Code 001

RESUMO

Rafael, R. C. **Elaboração de protocolo clínico de diagnóstico e manejo de coagulopatia do trauma em pacientes pediátricos.** Dissertação (Mestrado Profissional em Medicina), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2024.

O trauma é o rompimento forçado da homeostase corporal. É o principal problema de saúde pública pediátrica em todo o mundo. Trata-se de grupo heterogêneo com diferentes mecanismos de lesão traumática, bem como diferentes respostas fisiológicas ao trauma. A imaturidade do sistema hemostático de crianças, com baixos níveis de proteínas anticoagulantes e pró-coagulantes e plaquetas qualitativamente disfuncionais, aumentam de forma significativa o risco de coagulopatia induzida pelo trauma nessa faixa etária. Pela escassez de estudos com relevância metodológica, o manejo da coagulopatia do politrauma pediátrico é heterogêneo, baseado principalmente na experiência de cada serviço, isoladamente. Portanto, a partir de uma revisão de literatura foi possível a realização do protocolo clínico. A análise bibliográfica foi realizada com a seleção de revisões sistemáticas, estudos randomizados controlados e observacionais, assim como estudos caso-controle e séries de casos. Os graus de recomendações e os níveis de evidência foram classificados de acordo com os critérios da Universidade de Oxford de 2014. Em relação ao manejo da criança vítima de politrauma, o primeiro objetivo é o controle da hemorragia maciça, que muitas vezes requer procedimento cirúrgico. O segundo grande objetivo é restabelecer a perfusão tecidual: corrigir a acidose, reverter a hipotermia e controlar a coagulação. Desta forma, a monitorização laboratorial na primeira hora, assim como o reconhecimento precoce dos pacientes de alto risco de sangramento são de suma importância. Em relação à reposição hídrica, recomenda-se o uso de soluções cristaloides em alíquotas de 10 ml/kg até, no máximo, 40 ml/kg, com substituição para os hemocomponentes, assim que estiverem disponíveis (Recomendação B / Nível de Evidência: 2b). A indicação da transfusão de hemocomponentes deve se basear nos sinais, sintomas e marcadores fisiológicos, e não apenas em resultados laboratoriais. A tromboelastografia pode ser útil para guiar transfusão dos demais hemocomponentes como plasma, plaquetas e crioprecipitado (Recomendação D / Nível de Evidência: 5). Nos pacientes refratários à infusão de 20-40 ml/kg de cristaloides e hemorragia grave, recomenda-se o protocolo de transfusão maciça com as proporções entre hemácias, plasma e plaquetas de 2:1:1 (Recomendação A / Nível de Evidência: 1). Quando disponível, o sangue total deve ser utilizado, priorizando o do grupo O com baixos títulos de

anti-A e anti-B (Recomendação C / Nível de Evidência: 4). O ácido tranexâmico é indicado em todos os pacientes com pouca resposta aos *bolus* de cristaloides e sangramento maciço evidente, devendo ser administrado nas primeiras 3 horas após o trauma, com doses variáveis de acordo com a idade (Recomendação B / Nível de Evidência: 2b). Apesar de o fenótipo de hipercoagulabilidade ser mais raro na criança, deve-se considerar a profilaxia para trombose venosa profunda com enoxaparina nos pacientes maiores de 15 anos com baixo risco de sangramento ou em menores de 15 anos púberes, com traumas graves e baixo risco de sangramento, após estabilização hemodinâmica, nas primeiras 24-48 horas após o trauma (Recomendação D / Nível de Evidência: 5).

Palavras chaves: politrauma pediátrico; coagulopatia do trauma.

ABSTRACT

Rafael, R. C. **Elaboration of a clinical protocol for the diagnosis and management of trauma induced coagulopathy in pediatric patients.** Dissertation (Professional Mastership in Medicine), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2024.

Trauma is the forced disruption of body homeostasis. It is the main pediatric public health problem worldwide. This is a heterogeneous group with different mechanisms of traumatic injury, as well as different physiological responses to trauma. The immaturity of the hemostatic system in children, with low levels of anticoagulant and procoagulant proteins and qualitatively dysfunctional platelets, significantly increases the risk of trauma-induced coagulopathy in this age group. Due to the scarcity of studies with methodological relevance, the management of coagulopathy in pediatric polytrauma is heterogeneous, based mainly on the experience of each service, separately. Therefore, from a literature review it was possible to carry out the clinical protocol. The bibliographic analysis was carried out with the selection of systematic reviews, randomized-controlled and observational studies, as well as case-control studies and case series. The grades of recommendations and levels of evidence were classified according to the 2014 Oxford University criteria. Regarding the management of children suffering from multiple trauma, the first objective is to control massive hemorrhage, which often requires a surgical procedure. The second major objective is to reestablish tissue perfusion: correct acidosis, reverse hypothermia and control coagulation. Therefore, laboratory monitoring within the first hour, as well as early recognition of patients at high risk of bleeding, are of paramount importance. Regarding fluid replacement, it is recommended to use crystalloid solutions in aliquots of 10 ml/kg up to a maximum of 40 ml/kg, with replacement of blood products as soon as they are available (Recommendation B / Level of Evidence: 2b). The indication for transfusion of blood products must be based on signs, symptoms and physiological markers, and not just on laboratory results. Thromboelastography can be useful to guide transfusion of other blood products such as plasma, platelets and cryoprecipitate (Recommendation D / Level of Evidence: 5). In patients refractory to the infusion of 20-40 ml/kg of crystalloids and severe hemorrhage, a massive transfusion protocol is recommended with the proportions between red blood cells, plasma and platelets of 2:1:1 (Recommendation A / Level of Evidence: 1). When available, whole

blood should be used, prioritizing group O blood with low anti-A and anti-B titers (Recommendation C / Level of Evidence: 4). Tranexamic acid is indicated in all patients with poor response to crystalloid boluses and massive evident bleeding, and should be administered within the first 3 hours after trauma, with doses varying according to age (Recommendation B / Level of Evidence: 2b). Although the hypercoagulable phenotype is rarer in children, prophylaxis for deep vein thrombosis with enoxaparin should be considered in patients over 15 years of age with low risk of bleeding or in pubertal children under 15 years of age, with severe trauma and low risk of bleeding, after hemodynamic stabilization, in the first 24-48 hours after trauma (Recommendation D / Level of Evidence: 5).

Key-words: Pediatric polytrauma; trauma-induced coagulopathy

LISTA DE SIGLAS

CIT	Coagulopatia induzida pelo trauma
INR	<i>International normalized ratio</i>
TCE	Traumatismo cranioencefálico
TP	Tempo de protrombina
TTPa	Tromboplastina parcial ativada
TVP	Trombose venosa profunda
TXA	Ácido tranexâmico
VHAs	Ensaio hemostáticos viscoelásticos

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. JUSTIFICATIVA	13
3. OBJETIVO,,,.....	13
4. MATERIAIS E MÉTODOS	14
5. REVISÃO DE LITERATURA	15
5.1 ANÁLISE DE ESCORES	15
5.2 MARCADORES LABORATORIAIS	15
5.3 MANEJO CLÍNICO COM CRISTALOIDES	16
5.4 MANEJO CLÍNICO COM TRANSFUSÃO MACIÇA	17
5.4.1 Transfusão de sangue total	18
5.5 MANEJO CLÍNICO COM ACIDO TRANEXÂMICO	18
5.6 PROFILAXIA PARA TROMBOSE VENOSA PROFUNDA	19
6. PROTOCOLO CLÍNICO DE DIAGNÓSTICO E MANEJO DE COAGULOPATIA DO TRAUMA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS	20
REFERÊNCIAS	28

1. INTRODUÇÃO

Trauma é o rompimento forçado da homeostase corporal que afeta o funcionamento físico, psicológico e familiar. É o principal problema de saúde pública pediátrica em todo o mundo. A cada ano, as lesões traumáticas matam mais crianças nos Estados Unidos do que o número combinado de mortes pediátricas por câncer, anomalias congênitas, doenças cardíacas, respiratórias, sepse e doença cerebrovascular.¹

Segundo dados do *Centers for Disease Control and Prevention*, nos Estados Unidos, mais de 6 milhões de crianças são tratadas anualmente em departamentos de emergência por traumatismo e 500.000 crianças precisam de hospitalização. Aproximadamente 92.000 crianças anualmente tornam-se permanentemente deficientes como resultado de seus ferimentos. Quedas representam 32,4% das causas de lesões não fatais e não intencionais entre crianças hospitalizadas, seguidas por lesões por acidentes automobilísticos. Os acidentes de trânsito são responsáveis por 75% dos óbitos, sendo as lesões intracranianas a causa da maioria das mortes traumáticas pediátricas.²

Dentre as diferenças entre o trauma adulto e pediátrico, há uma taxa relativamente maior de trauma contuso, como o traumatismo cranioencefálico (TCE) e traumas abdominais fechados na infância. O TCE ganha ainda mais relevância na morbimortalidade, uma vez que é um dos principais contribuintes para o desenvolvimento de coagulopatia induzida por trauma (CIT). Trata-se de grupo heterogêneo com diferentes mecanismos de lesão traumática, bem como diferentes respostas fisiológicas ao trauma.³

Os pacientes pediátricos, geralmente, são capazes de tolerar uma perda de sangue relativamente maior do que os adultos, devido à maior reserva fisiológica.^{3,4} No entanto, o sistema hemostático é pouco desenvolvido ao nascimento, com baixos níveis de proteínas anticoagulantes e pró-coagulantes. As plaquetas são, geralmente, quantitativamente equivalentes às da população adulta, mas qualitativamente, disfuncionais, o que pode contribuir de forma significativa ao maior risco de CIT.⁴

Nair, Flori e Cohen (2019)⁵ encontraram em sua coorte de 545 pacientes pediátricos uma incidência de CIT de 16% (88 pacientes). Na população pediátrica, a incidência relatada de CIT varia entre 8,4% e 57%. Na população adulta, por sua vez, a incidência varia entre 25% e 35%.

A CIT está relacionada a seis mecanismos principais: lesão endotelial, choque, hemodiluição, hipotermia, acidemia e inflamação.⁵ A lesão endotelial induz a anticoagulação endógena para garantir a perfusão do órgão-alvo por meio da microvasculatura cada vez mais pró-coagulante. As causas da anticoagulação endógena podem ser separadas em quatro domínios principais: heparinização endógena, ativação da via da proteína C, hiperfibrinólise e disfunção plaquetária. Na heparinização endógena, o glicocálice endotelial, que é eliminado em decorrência do dano endotelial, libera componentes semelhantes à heparina. A ativação de proteína C também contribui para a hipocoagulabilidade, devido ao aumento da atividade fibrinolítica e da fibrinogênólise, levando à depleção do fibrinogênio. A hiperfibrinólise leva à liberação do ativador do plasminogênio tipo tecidual, induzindo à resolução prematura do coágulo formado. Por fim, a disfunção plaquetária tem sido associada a piores desfechos no trauma, mas o mecanismo é pouco compreendido.⁷

A hipotermia causa disfunção plaquetária, redução da atividade dos fatores de coagulação e, na forma mais extrema, indução de fibrinólise e níveis reduzidos de fibrinogênio. Já a acidose é frequentemente induzida por hipoperfusão, prejudicando o processo hemostático, resultando em mudança na estrutura e na forma das plaquetas e redução da atividade dos complexos do fator de coagulação na superfície das plaquetas. A tríade letal hipotermia, acidose e coagulopatia é frequentemente observada em pacientes com hemorragia maciça e se associa a alta mortalidade, uma vez que induz à hipofibrinogemia.^{6,7} A coagulopatia dilucional (ou iatrogênica) ocorre durante o atendimento pré-hospitalar e hospitalar, pela administração excessiva e não guiada de fluidos na fase aguda, interferindo na coagulação e diminuindo a hemostasia.⁸

Segundo Vogel et al. (2013), a CIT é tradicionalmente definida como *international normalized ratio* (INR) $\geq 1,3$. Trata-se de um marcador sensível de desregulação global e gravidade da lesão, porém, não é capaz de discriminar entre os vários mecanismos de coagulopatia.⁹ Burggraf et al. (2020) mostraram que INR e tempo de protrombina (TP) têm deficiências em prever depleções dos fatores de coagulação, especialmente das vias intrínseca e extrínseca. Em seu estudo, foi possível determinar que o TP não é, de forma alguma, indicativo da presença das deficiências dos fatores de coagulação. Por sua vez, o INR parece ser um melhor preditor, corroborando os dados já descritos na literatura.¹⁰

Os ensaios hemostáticos viscoelásticos (VHAs) surgiram como método eficiente para a identificação rápida de CIT. Duas plataformas comumente usadas para testar a eficiência da

coagulação do sangue são a tromboelastografia e a tromboelastometria rotacional. Esses métodos avaliam a velocidade de início e do fortalecimento do coágulo, maior força tênsil do coágulo e velocidade de fibrinólise, orientando a terapia direcionada e oportuna.^{3,11,12}

A CIT pode ser precoce ou iatrogênica. Caracteriza-se como precoce quando todas as alterações resultantes da resposta biológica endógena ocorrem imediatamente após a lesão. A iatrogênica, por sua vez, está relacionada, principalmente, à diluição dos fatores de coagulação pela reposição volêmica excessiva, hipotermia e acidose.¹³

Há escassez de estudos com relevância metodológica sobre CIT, o que torna seu manejo heterogêneo, baseado, principalmente, na experiência de cada serviço, isoladamente. A produção de um protocolo clínico de diagnóstico e manejo da CIT poderá contribuir para um atendimento centrado na medicina baseada em evidências, possibilitando a redução de condutas iatrogênicas e aumentando a qualidade e a segurança do atendimento ao paciente pediátrico vítima de trauma. A utilização do protocolo também permitirá pesquisas centradas na coagulopatia do trauma, uma vez que haverá uniformidade de condutas.¹³

2. JUSTIFICATIVA

Considerando a heterogeneidade de serviços de atendimento à criança politraumatizada no nosso país, realizamos uma revisão integrativa acerca da CIT, com a finalidade de propor um protocolo de diagnóstico e manejo de CIT em pacientes pediátricos, garantindo um fluxo de atendimento que reduza os danos secundários causados por medidas iatrogênicas. Portanto, a criação deste protocolo visa atendimento direcionado, sistematizado e seguro para o paciente pediátrico politraumatizado.

3. OBJETIVOS

Tendo em vista a escassez de estudos clínicos randomizados sobre CIT em pacientes pediátricos, o objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão sistematizada integrativa da literatura sobre CIT e após, criar um protocolo de diagnóstico e manejo de CIT em pacientes pediátricos.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo realizado consistiu em uma revisão da literatura, seguida de elaboração de protocolo clínico de diagnóstico e manejo da CIT em pacientes pediátricos. Foi feita análise bibliográfica na plataforma PUBMED usando as palavras chaves: “pediatric injury”, “pediatric trauma”, “injured child”, “polytrauma”, “hemorrhage”, “coagulopathy of trauma”, “disseminated intravascular coagulation”.

Os estudos foram triados pelo resumo e foram selecionados revisões sistemáticas, estudos randomizados controlados e observacionais de coorte prospectivos e retrospectivos, assim como estudos caso-controle e séries de casos para leitura na íntegra. A busca dos artigos foi estendida para os últimos 15 anos (2008-2023), devido à escassez de estudos.

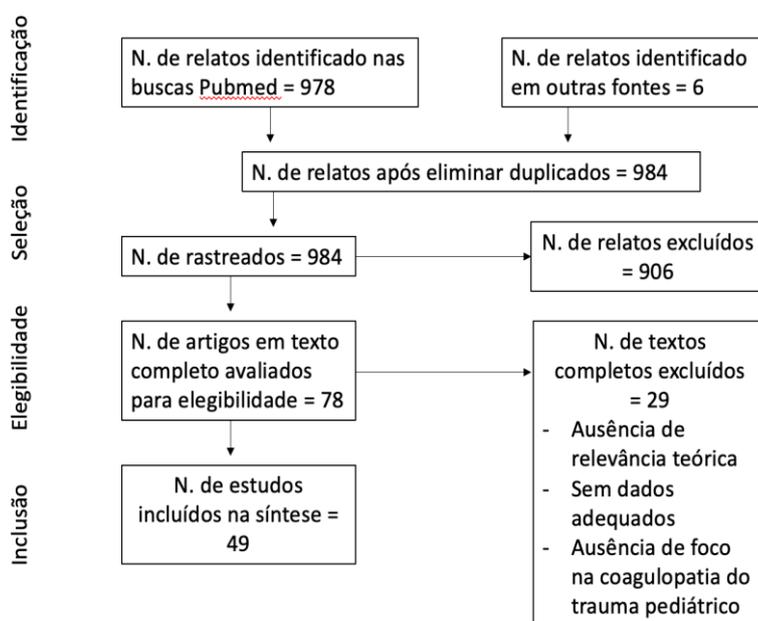


Figura 1 - Diagrama de fluxo para seleção de estudos – Fluxograma PRISMA.

A partir dos estudos escolhidos foi possível embasar a criação de um protocolo de diagnóstico e manejo de CIT em pacientes pediátricos. Os pontos abordados no protocolo são:

- Análise dos principais marcadores laboratoriais de CIT;
- Manejo clínico inicial baseado nos principais fenótipos: hipercoagulação ou hipocoagulação.

Os graus de recomendação e os níveis de evidência foram classificados de acordo com os critérios da Universidade de Oxford de 2014.¹⁴

5. REVISÃO DE LITERATURA

5.1 ANÁLISE DOS ESCORES

Apesar de o politrauma se tratar de uma das principais causas de óbito na população pediátrica, até o momento, não há um sistema de escore aceito universalmente que permita triar e identificar com acurácia os riscos de mortalidade e gravidade. A identificação de uma ferramenta precisa poderá ajudar a classificar melhor esses pacientes já na admissão.¹⁷

Dentre os escores mais utilizados na prática pediátrica, têm-se os que relacionam as alterações fisiológicas: *Pediatric Trauma Score* (PTS) inclui peso, vias aéreas, pressão arterial sistólica, situação neurológica, integridade óssea e ferimentos penetrantes. Já o *Revised Trauma Score* (RTS) inclui frequência respiratória, pressão arterial sistólica e escala de coma de Glasgow.¹⁶ Existem, também, escores que analisam apenas os locais anatômicos de lesões causadas pelo trauma. A *New Injury Severity Score* (NISS) e o *Injury Severity Score* (ISS) são analisados através do cálculo matemático baseado nos locais e na intensidade das lesões.¹⁷

Soni et al. (2017) fizeram uma análise prospectiva de 3408 pacientes admitidos na sala de emergência de um hospital terciário referência de trauma pediátrico em Nova Delhi. Foram calculados os escores ISS, NISS e RTS de 385 crianças entre 0-12 anos e os autores concluíram que os sistemas de pontuação de trauma com base fisiológica (RTS) são preditores muito melhores de mortalidade intra-hospitalar em comparação com os sistemas de pontuação com base anatômica (ISS, NISS).¹⁸

Yousefzadeh-Chabok et al. (2017) fizeram uma análise de 588 prontuários de crianças vítimas de trauma entre 0-15 anos, avaliando o valor preditivo de mortalidade, tempo de internação e necessidade de cirurgia, e concluíram que o RTS tem maior acurácia na predição de mortalidade. Já os sistemas de pontuação anatômica ISS e NISS têm bom desempenho na previsão de internação hospitalar e necessidade de cirurgia.¹⁹

5.2 MARCADORES LABORATORIAIS

Nas primeiras 24 horas do trauma, a hemorragia é a principal causa de morte. A CIT pode exacerbar o sangramento e está associada à maior morbimortalidade.^{7,15}

Os mecanismos e a gênese da CIT ainda não foram completamente elucidados, e há muitas questões sobre como diagnosticar, ressuscitar e monitorar de forma ideal o paciente

traumatizado com sangramento crítico. Os testes convencionais de coagulação: TP/INR, tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), concentração de fibrinogênio e plaquetas, têm sido tradicionalmente utilizados. Evidências publicadas recentemente descrevem um reconhecimento crescente do potencial dos VHAs: a tromboelastografia e a tromboelastometria rotacional para determinar com rapidez e precisão à beira do leito o estado de coagulação funcional do paciente.²¹

Leeper et Al. (2016)²², em um estudo retrospectivo, analisaram 776 crianças entre 0-17 anos admitidos no seu serviço de politrauma e avaliaram a associação das variáveis de admissão (sinais vitais e análise laboratoriais) com a necessidade de transfusão e mortalidade. Concluíram que o INR é um marcador sensível de desregulação global e gravidade da lesão, mas não deve ser utilizado como alvo do tratamento na CIT, uma vez que a transfusão sanguínea não influenciou a tendência do INR. O aumento do INR na admissão e nas primeiras 24 horas se relacionou com aumento da mortalidade.

Em uma revisão publicada pela Cochrane (2016), foram analisados 17 estudos randomizados que comparam a utilização do VHAs com métodos tradicionais para definir necessidade de transfusão e mortalidade em 1493 pacientes. A utilização do VHAs reduziu a mortalidade geral (7,4% versus 3,9%) e a necessidade de transfusão de concentrado de hemácias, plasma fresco congelado e plaquetas. Porém, a qualidade da evidência foi considerada baixa, com base no alto risco de viés nos estudos, grande heterogeneidade, baixo número de eventos e imprecisão.²³

5.3 MANEJO CLÍNICO COM CRISTALOIDES

Nas últimas décadas, a escolha inicial de fluido de ressuscitação para pacientes traumatizados tem sido a solução cristalóide. Cada vez mais, dados da literatura sugerem que essa prática é prejudicial em virtude de diluição dos fatores de coagulação, rompimento do trombo hemostático, hipotermia, produção de edema celular, alteração de mecanismos inflamatórios e processos metabólicos, desenvolvimento de síndrome do desconforto respiratório agudo, disfunção orgânica, desenvolvimento de síndrome compartimental abdominal, entre outros, aumentando a morbimortalidade.²⁴

Schauer et al.²⁵ avaliaram 521 prontuários de crianças vítimas de politrauma no Iraque e no Afeganistão entre 2007 e 2016 e observaram que as crianças que receberam mais

crystaloides permaneceram mais tempo em ventilação mecânica e tiveram internação mais prolongada na unidade de terapia intensiva. Outro estudo avaliando as práticas de ressuscitação em 139 crianças com trauma contuso constatou que 12% apresentaram complicações atribuíveis à ressuscitação volêmica, como ascite e derrame pleural.²⁶

5.4 MANEJO CLÍNICO COM TRANSFUSÃO MACIÇA

Diferentemente dos adultos, os sinais e sintomas da perda de sangue não se manifestam tão precocemente em pacientes pediátricos, portanto, quando presentes podem indicar colapso circulatório iminente. Logo, o reconhecimento precoce de choque hemorrágico, da coagulopatia e da necessidade de transfusão são de vital importância.²⁴

As melhores estratégias para administrar hemocomponentes e as definições de transfusão maciça não estão bem estabelecidas na pediatria. Os estudos nessa população têm usado várias definições, sendo a utilização de ≥ 40 ml/kg de hemocomponentes administrados nas primeiras 24 horas, a mais aceita.²⁶ A heterogeneidade do manejo hematológico nos pacientes pediátricos politraumatizados foi confirmada após a avaliação de protocolos de transfusão maciça de 46 centros nos Estados Unidos e no Canadá, observando-se uma grande variabilidade no tipo e na proporção de hemocomponentes utilizados, sendo a maioria deles mais relacionados com decisão médica do que com critérios clínicos e/ou laboratoriais estabelecidos.^{27,28,29,30}

Devido à escassez de estudos com alta qualidade de evidência na população pediátrica, o manejo acaba sendo extrapolado dos estudos em adultos. O estudo “*Pragmatic, Randomized Optimal Platelet and Plasma Ratios*” demonstrou que os protocolos de transfusão maciça diminuem a mortalidade, a coagulopatia e outras complicações, principalmente por meio de administração de proporções equilibradas de produtos, idealmente na proporção de 1:1:1 para concentrado de hemácias, plasma e plaquetas.^{31,32}

Em contrapartida, Edwards et al. realizaram a análise de 907 crianças entre 0-14 anos que necessitaram de transfusão após ferimentos de guerra em um hospital militar americano no Afeganistão. Da amostra total, 224 crianças receberam transfusão denominadas “de alto volume” (>40 ml/kg) e 77 receberam “transfusão maciça” (>70 ml/kg). A mortalidade foi significativamente maior em pacientes que necessitaram de transfusões maciças e transfusões de alto volume do que naqueles sem necessidade de transfusão (25% vs. 10% e 19% vs. 9%,

respectivamente). A ressuscitação com componentes na proporção 1:1:1 também foi associada a uma maior mortalidade.²⁸

5.4.1 Transfusão de sangue total

A transfusão de sangue total deve ser feita, preferencialmente, com sangue do grupo O, pelo menor risco de reações. A sua utilização permite que o paciente traumatizado receba glóbulos vermelhos, plasma e plaquetas em proporção fisiológica.^{25,33}

Yazer et al. (2016) demonstraram que a utilização de sangue total em uma população adulta com trauma alcançou proporções mais altas da relação plasma/hemácias e plaquetas/hemácias sem quaisquer reações adversas. A utilização do sangue total se mostrou segura, sem evidência de reações hemolíticas ou transfusionais também na população pediátrica, além de ter sido administrada significativamente mais rápido em comparação com a administração de uma unidade correspondente de hemácias, plasma e plaquetas.³⁴

5.5 MANEJO CLÍNICO COM ACIDO TRANEXÂNICO (TXA)

O TXA é um medicamento antifibrinolítico com eficácia comprovada em pacientes adultos vítimas de trauma. O estudo “*Clinical Randomization of an Antifibrinolytic in Significant Hemorrhage*” demonstrou redução da mortalidade secundária a sangramento. Já na população pediátrica, dados conflitantes foram encontrados na literatura.³⁵

Eckert et al. (2014) realizaram estudo retrospectivo dos traumas pediátricos no hospital da Organização do Tratado do Atlântico Norte, entre 2008 e 2012. Na amostra de 766 pacientes feridos com 18 anos ou menos, apenas 66 (9%) receberam TXA. Os pacientes com maior gravidade da lesão, hipotensão, acidose e coagulopatia receberam TXA. Após correção para dados demográficos, tipo e gravidade da lesão, sinais vitais e parâmetros laboratoriais, o uso de TXA foi independentemente associado à diminuição da mortalidade. Não houve diferença significativa em complicações tromboembólicas ou outros eventos cardiovasculares.³²

Em contrapartida, dados diferentes foram encontrados em outro estudo prospectivo no qual foram selecionados 3828 pacientes, divididos em 2 grupos: 1914 que receberam TXA e 1914 que não receberam TXA no primeiro dia de admissão. A amostra foi de pacientes pediátricos entre 0-12 anos politraumatizados. A análise estatística encontrou uma proporção

de convulsões significativamente maior no grupo de TXA e não foi encontrada diferença estatística em relação a outros desfechos, como mortalidade e tempo de internação.³⁶

5.6 PROFILAXIA PARA TVP

A CIT também pode se manifestar como estado de hipercoagulabilidade, principalmente após as primeiras horas ou dias. Na criança, esse fenótipo é mais raro, porém, alguns fatores de risco são considerados: idade, gravidade do trauma, utilização de cateter venoso central, nutrição parenteral, imobilidade, necessidade de suporte inotrópico, TCE e maus tratos. A prevalência de TVP em pacientes com trauma pediátrico varia de 4% a 10%; no entanto, grupos de maior risco podem ter taxas na faixa de 10% a 25%.²⁵

A *Eastern Association for the Surgery of Trauma* publicou diretrizes em 2016 sugerindo que a profilaxia deva ser realizada com Enoxaparina 1mg/kg/dia, via subcutânea, uma vez ao dia nos pacientes maiores de 15 anos com baixo risco de sangramento ou em menores de 15 anos púberes, com traumas graves e baixo risco de sangramento. Em crianças pré-púberes, está contraindicada a profilaxia de tromboembolismo venoso.³⁶

6 PROTOCOLO CLÍNICO DE DIAGNÓSTICO E MANEJO DE COAGULOPATIA DO TRAUMA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS

6.1 INTRODUÇÃO:

Segundo dados do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), dos Estados Unidos, mais de 6 milhões de crianças são tratadas anualmente em departamentos de emergência por traumatismo e 500.000 crianças precisam de hospitalização. Aproximadamente 92.000 crianças anualmente tornam-se permanentemente deficientes, como resultado de seus ferimentos.²

A coagulopatia induzida pelo trauma (CIT) é uma das principais causas de óbito tanto em adultos quanto em crianças vítimas de trauma, além de estar relacionada ao tempo de internação, necessidade de transfusão de hemocomponentes e disfunções de órgãos.^{3,4}

Embora documentada na população pediátrica, definição consensual, incidência, implicações e protocolos de tratamento da CIT em pacientes pediátricos baseados em evidências de boa qualidade ainda não estão disponíveis e seguem sendo temas de pesquisa. No entanto, um protocolo institucional de diagnóstico e manejo da CIT pode ser muito útil no auxílio à equipe como guia para equilibrar riscos e benefícios da transfusão, e prevenir danos iatrogênicos aos pacientes.⁵

Os objetivos deste protocolo são delinear os métodos diagnósticos da CIT e seu manejo clínico, com ênfase nas indicações de transfusão de hemocomponentes, uso de antifibrinolíticos e profilaxia de tromboembolismo em crianças vítimas de trauma. Os graus de recomendação e os níveis de evidência foram classificados de acordo com os critérios da Universidade de Oxford de 2014.¹⁴

6.2 DIAGNÓSTICO DA CIT:

Marcadores Laboratoriais:

Nas primeiras 24 horas do trauma, a hemorragia é a principal causa de morte. A CIT pode exacerbar o sangramento e está associada à maior morbimortalidade. Logo, a monitorização laboratorial é de suma importância, dando ênfase aos exames que ajudam na determinação do estado de coagulação do paciente, além de marcadores de perfusão tecidual, painel metabólico e exames pré-transfusoriais. Atenção ao cálcio iônico, que participa de várias reações da coagulação como cofator e pode ser consumido durante a coagulação e inativado por hemocomponentes que contêm citrato.^{6,7,15}

Os seguintes exames laboratoriais devem ser solicitados na primeira hora de atendimento da vítima de trauma:

- Hemograma
- Tempo de protrombina/razão normalizada internacional (TP/INR)
- Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa)
- Concentração de fibrinogênio
- Gasometria
- Lactato
- Eletrólitos
- Glicemia
- Ureia
- Creatinina
- Tipo sanguíneo e contraprova

Quando disponíveis, a realização de ensaios hemostáticos viscoelásticos (VHAs) deve ser solicitada. A tromboelastografia e a tromboelastometria rotacional são válidas, uma vez que determinam o estado de coagulação funcional de forma precisa e rápida à beira do leito.^{11,12}

A CIT deve ser diagnosticada em pacientes que tiverem (e/ou):^{9,10}

- INR maior ou igual a 1,3
- TTPa > 36 segundos
- Contagem de plaquetas < 100.000/mm³.

6.3 MANEJO CLÍNICO:

Deve ser feito o reconhecimento precoce dos pacientes com alto risco de sangramento maciço e CIT, que incluem aqueles com as seguintes condições:

- Lesões viscerais abdominais/ torácicas graves
- Trauma pélvico grave
- Amputações
- Múltiplas fraturas ósseas

- TCE grave

O primeiro objetivo na abordagem do paciente com hemorragia maciça é parar o sangramento, o que quase sempre requer abordagem cirúrgica de controle de danos. O segundo grande objetivo nesses pacientes é restabelecer a perfusão tecidual, corrigir a acidose, reverter a hipotermia e controlar a coagulação.⁶

6.3.1 Ressuscitação Hídrica

O objetivo da ressuscitação hídrica é obter estabilidade hemodinâmica, débito urinário em torno de 1 ml/kg/h, nível de consciência normal e estabilidade de biomarcadores, como lactato sérico. A hipotensão não deve ser utilizada como referência para a reposição volêmica, uma vez que os mecanismos compensatórios da criança (taquicardia, aumento do débito cardíaco e da resistência vascular sistêmica) permitem que a pressão arterial se mantenha estável, mesmo em vigência de choque circulatório.²⁴

Utilização de Cristaloides

A utilização de cristaloides aquecidos para evitar hipotermia e agravamento da CIT na fase inicial da admissão deve ser considerada, principalmente enquanto os hemocomponentes não estão disponíveis. As expansões devem ser realizadas em alíquotas de 10 ml/kg de SF0,9% até, no máximo, 40 ml/kg, com avaliação contínua do estado hemodinâmico e de sinais de congestão pulmonar. Tão logo estejam disponíveis os hemocomponentes, a reposição com SF0,9% deve ser substituída.^{24,26}

A recomendação do uso restrito dos cristaloides em vítimas de trauma está relacionada a vários fatores, incluindo: diluição dos fatores de coagulação, rompimento do trombo hemostático, hipotermia, edema celular, alteração de mecanismos inflamatórios e processos metabólicos, depressão miocárdica, desenvolvimento de síndrome do desconforto respiratório agudo, disfunção orgânica e desenvolvimento de síndrome compartimental abdominal.^{24,26}

Grau de recomendação: B. Nível de evidência: 2b – Estudos Retrospectivos de Coorte (Schauer, et al. DOI: 10.1097/TA.0000000000002590; Edwards, et al. DOI: 10.1097/TA.0000000000000469).

Transfusão de Hemocomponentes

A decisão sobre transfundir hemocomponentes (concentrado de hemácias, plasma, plaquetas e crioprecipitado) deve levar em consideração o contexto clínico: presença de sangramento importante, mecanismo de trauma e instabilidade hemodinâmica mantida após infusão inicial de *bolus* de cristalóide > 20 ml/kg (máximo de 40 ml/kg).²⁴

Na criança que tem sangramento, mas não está com sinais de instabilidade hemodinâmica ou sangramento que ameace a vida, recomenda-se a transfusão de concentrado de hemácias quando a concentração de Hb for abaixo de 5 g/dl e conforme julgamento clínico, se a concentração de Hb estiver entre 5 e 7 g/dl. No caso de TCE, deve-se priorizar a concentração de Hb acima de 9g/dl.³⁷

Não há evidências suficientes para recomendar um teste laboratorial específico como gatilho ou alvo de transfusões de plaquetas e/ou plasma por indicações terapêuticas ou profiláticas. Porém, a utilização dos dados disponíveis na tromboelastografia e a tromboelastometria está relacionada a desfechos favoráveis.²⁷

Em pacientes com sangramento moderado a grave, conforme classificação exposta na Tabela 1, a decisão sobre transfusão de plasma e/ou plaquetas será baseada em julgamento clínico.³⁷

Tabela 1 – Classificação do sangramento

Sangramento Moderado	Sangramento Grave	Hemorragia Maciça
Mais do que mínimo e menos do que grave	Sangramento quantificável > 5ml/kg/h por 1 hora	Perda do volume total de sangue em 24 horas
Sangramento que não leva à disfunção de órgãos	Sangramento que leva a pelo menos uma disfunção de órgãos	Perda de 50% do volume de sangue em 3 horas
Sangramento que não leva à instabilidade hemodinâmica	Sangramento que leva a instabilidade hemodinâmica	
Sangramento que leva a uma queda na Hb < ou igual a 20%	Sangramento que leva a uma queda na Hb > 20% em 24	

horas

Sangramento quantificável >

1ml/kg/h e < 5ml/kg/h

Fonte: Adaptada de Executive Summary of Recommendations and Expert Consensus for Plasma and Platelet Transfusion Practice in Critically Ill Children: From the Transfusion and Anemia Expertise Initiative-Control/Avoidance of Bleeding. Critical Care Medicine, 2022.

Grau de recomendação: D. Nível de evidência: 5 – Consenso de Especialistas (ACS TQIP Massive Transfusion In Trauma Guidelines. Available at: https://www.facs.org/media/zcjdtrd1/transfusion_guidelines.pdf).

6.3.2 Protocolo de Transusão Maciça

Em pacientes com sangramento maciço, está indicado o protocolo de transfusão maciça (PTM). Os PTMs são elementos da ressuscitação hemostática, desenvolvidos para corrigir o choque hemorrágico, com transfusão balanceada de plasma, plaquetas e concentrado de hemácias.³¹

Pacientes que não melhoram após infusão de 20-40 ml/kg de cristalóide, com evidências de alteração na coagulação ou acidose, presença de TCE associado ou trauma grave, podem se beneficiar de PTM. Em pacientes pediátricos gravemente doentes com choque hemorrágico após trauma, a estratégia de ressuscitação de concentrado de hemácias, plasma e plaquetas na proporção de 2:1:1 deve ser considerada, assim como a transfusão de sangue total.³⁸

A Tabela 2 mostra as quantidades recomendadas de soluções para ressuscitação de pacientes pediátricos vítimas de trauma.

Tabela 2 – Quantidades de soluções recomendadas para ressuscitação no trauma pediátrico.

SOLUÇÃO	QUANTIDADE
Cristaloide	10-40 ml/kg
Concentrado de hemácias	10-20 ml/kg
Plasma	10-20 ml/kg
Plaquetas	10 ml/kg
Crioprecipitado	1UI/ 10 kg
Sangue total	10-40 ml/kg

A tromboelastografia pode ser útil para guiar a transfusão, conforme demonstrado na Tabela 3.³⁹

Tabela 3 – Recomendação de transfusão baseada na tromboelastografia

Parâmetro TEG	Valor Normal	Valor para Transfusão	Produto	Dose
TCA	86-118s	>128s	Plasma	20 ml/kg
Ângulo- alfa	64-90	<60	Crioprecipitado	1UI/10 kg
Valor-k	0-2,5 min	>2,5 min	Crioprecipitado	1UI/10 kg
Amplitude máxima	52-71 mm	<55 mm	Plaquetas	10 ml/kg

Fonte: Adaptada de ACS TQIP Massive Transfusion In Trauma Guidelines. Available at:https://www.facs.org/media/zcjdtrd1/transfusion_guidelines.pdf Legenda: TCA – tempo de coagulação ativado / LY30 – diminuição percentual da amplitude máxima em 30 minutos comparado com o tempo 0.

Grau de recomendação: A. Nível de evidência: 1a- - Estudo multicêntrico randomizado controlado (Holcomb, et al. DOI:10.1001/jama.2015.12).

Sangue Total

A maior preocupação com o uso rotineiro de sangue total pelos centros de trauma é o risco de reações transfusionais alogênicas e hemólise maciça. Para minimizar o risco, muitos centros de trauma implementaram o sangue total de grupo O com baixos títulos de anti-A e anti-B. Considera-se que a transfusão de sangue total em pacientes com sangramento maciço seja mais segura e eficaz, tenha maior facilidade logística e seja menos coagulopática do que o PTM com hemocomponentes separados. Portanto, quando disponível, o sangue total deve ser utilizado.^{40,34}

Grau de recomendação: C. Nível de evidência: 4 – Estudo Caso-controle (Yazer, et al. DOI:10.1097/TA.0000000000001100) e Série de casos (Leeper, et al. DOI:10.1001/jamapediatrics.2017.5238).

6.3.3 Ácido Tranexâmico (TXA)

O TXA é um agente antifibrinolítico, que se liga ao plasminogênio, prevenindo a degradação de fibrinogênio e promovendo estabilidade ao coágulo. A sua utilização dentro de 3 horas após a lesão teve menor mortalidade, menor necessidade de suporte ventilatório e melhor status neurológico em comparação com o grupo que não recebeu a medicação. A Tabela 4 mostra os critérios para o uso do TXA em pacientes pediátricos vítimas de trauma.³²

Tabela 4 – Critérios para uso de TXA em trauma pediátrico.

Necessidade de transfusão de hemocomponentes com qualquer um dos seguintes:

Pouca resposta aos *bolus* de cristalóide (20-40 ml/kg)

Sangramento significativo evidente

Fonte: Adaptada de Beno *et al*, 2014.

Recomenda-se que o TXA seja administrado rotineiramente nas 3 primeiras horas após o trauma em pacientes com pouca resposta aos *bolus* de cristaloides e sangramento significativo evidente. Em crianças < 12 anos, a dose é de 15mg/kg (máximo de 1g) por via endovenosa durante 10 minutos, seguida pela infusão de 2mg/kg/h ao longo de 8 horas ou até o sangramento cessar. Em adolescentes, a partir de 12 anos, recomenda-se o mesmo regime realizado em adultos: dose de 1 g endovenoso, em *bolus* em 10 minutos, seguido pela infusão de 1 g ao longo de 8 horas. Considerar também o uso nos casos em que há possibilidade de análise do LY30 pela tromboelastografia.³²

Grau de recomendação: B. Nível de evidência: 2b. Estudos Retrospectivos de Coorte (Eckert, et al. DOI:10.1097/TA.0000000000000443; Maeda, et al. DOI:10.1097/PCC.0000000000001724).

6.3.4 Profilaxia de Trombose Venosa Profunda

A CIT também pode se manifestar como estado de hipercoagulabilidade, principalmente após 24-48 horas do trauma. Na criança, esse fenótipo é mais raro, porém, alguns fatores de risco são considerados: idade, gravidade do trauma, utilização de cateter venoso central, nutrição parenteral, imobilidade, necessidade de suporte inotrópico, TCE e maus tratos.²⁵

A profilaxia de trombose venosa profunda deve ser realizada com enoxaparina 1mg/kg/dia, subcutânea, uma vez ao dia, nos pacientes maiores de 15 anos com baixo risco de sangramento ou em menores de 15 anos púberes, com traumas graves e baixo risco de sangramento. O uso profilático de enoxaparina deve ser iniciado após estabilização hemodinâmica, nas primeiras 24-48 horas após o trauma. Em crianças pré-púberes, está contraindicada a profilaxia de tromboembolismo venoso.²⁶

Grau de recomendação: D. Nível de evidência: 5. Consenso de especialistas (Mahajerin, et al. DOI: 10.1097/TA.0000000000001359).

REFERÊNCIAS

- 1.Reynolds, P. et al. Anesthesia for the Pediatric Trauma Patient. In: **Smith's Anesthesia for Infants and Children**. [s.l.] Elsevier. 2011; 971–1002.
- 2.National Center for Injury Prevention and Control, CDC. Overall All Injury Causes Nonfatal Emergency Department Visits and Rates per 100,000 200– - 2019, United States. Disponível em: <https://wisqars.cdc.gov/cgi-bin/broker.exe> . Acesso em: 05 nov. 2021.
3. Haas, T.; Cushing, M. M. Hemostatic Balance in Severe Trauma. **Frontiers in Pediatrics**. 2020; 8:600501.
- 4.Maw, G.; Furyk, C. Pediatric Massive Transfusion: A Systematic Review. **Pediatric Emergency Care**. 2018; 34:594–598.
- 5.Nair, A.; Flori, H.; Cohen, M. J. Characterization of organ dysfunction and mortality in pediatric patients with trauma with acute traumatic coagulopathy. **Trauma Surgery & Acute Care Open**. 2020; 5: 382.
- 6.Ostrowki, S.R. et al. Sympathoadrenalactivation && and endotheliopathy are drivers of hypocoagulability and hyperfibrinolysis in trauma: a prospective observational study of 404 severely injured patients. **Journal Trauma Acute Care Surgery**. 2017; 82(2): 293-301.
- 7.Stensballe, J.; Henriksen, H. H.; Johansson, P. I. Early haemorrhage control and management of trauma-induced coagulopathy: the importance of goal-directed therapy. **Current Opinion in Critical Care**. 2017; 23(6): 503-510
- 8.Driessen, A. et al. Mechanism, frequency, transfusion and outcome of severe trauma in coagulopathic paediatric patients. **European Journal of Trauma and Emergency Surgery**. 2020; 24-25.
- 9.Vogel, A.M. et al. Admission rapid thrombelastography delivers real-time “actionable” data in pediatric trauma. **Journal Pediatrics Surgery**. 2013 ; 48:1371-1376.
- 10.Burggraf, M. et al. Trauma induced clotting factor depletion in severely injured children: a single center observational study. **World Journal of Emergency Surgery**. 2020; 15(1): 31.
- 11.Liras, I. N. et al. Prevalence and Impact of Admission Acute Traumatic Coagulopathy on Treatment Intensity, Resource Use, and Mortality: An Evaluation of 956 Severely Injured Children and Adolescents. **Journal of the American College of Surgeons**. 2017; 224: 625–632.
- 12.Stettler, G.R. et al. Variability in international normalized ratio and activated partial thromboplastin time after injury are not explained by coagulation factor deficits. **Journal Trauma Acute Care Surgery**. 2019; 87(3): 592-580.
13. Helms, J. et al. How to manage coagulopathies in critically ill patients. **Intensive Care Med**, 2023; 49(3):273-290.

14. Howik J et al. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009). Disponível em: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009> . Acessado em: 15 de novembro de 2023.
15. Nishijima et al. Traumatic injury clinical trial evaluating tranexamic acid in children (TIC-TOC): study protocol for a pilot randomized controlled trial. **Trials**, 2018; 19:593
16. Brazelton T, Gosain A. Classification of trauma in children. UpToDate. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/classification-of-trauma-in-children>. Accessed January 8, 2019.
17. Nogueira L de S, Domingues C de A, Campos M de A, Sousa RMC de. Ten years of new injury severity score (NISS): is it a possible change? **Rev Lat Am Enfermagem**. 2008;16(2):314–9.
18. Soni KD, Mahindrakar S, Gupta A, Kumar S, Sagar S, Jhakar A. Comparison of ISS, NISS, and RTS score as predictor of mortality in pediatric fall. **Burns Trauma [Internet]**. Disponível em: <https://academic.oup.com/burnstrauma/article/doi/10.1186/s41038-017-0087-7/5680333>
19. Yousefzadeh chabok S, Ranjbar taklimie F, Malekpouri R, Razzaghi A. Predicting mortality, hospital length of stay and need for surgery in pediatric trauma patients. **Chin J Traumatol**. 2017;20(6):339–42.
20. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. **Crit Care**. 2016;20(1):100.
21. Baksaas-Aasen K, Gall L, Eaglestone S, Rourke C, Juffermans NicoleP, Goslings JC, et al. iTACTIC – implementing Treatment Algorithms for the Correction of Trauma-Induced Coagulopathy: study protocol for a multicentre, randomised controlled trial. **Trials**. 2017;18(1):486.
22. Leeper, C.M. et al. Acute traumatic coagulopathy in a critically injured pediatric population: definition, trend over time, and outcomes. **Journal Trauma Acute Care Surgery**. 2016; 81(1):34-41.
23. Wikkelso A, Wetterslev J, Møller AM, Afshari A. Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding. Cochrane Emergency and Critical Care Group. **Cochrane Database Syst Rev**. 2016. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007871.pub3>
24. Lucisano AC, Leeper CM, Gaines BA. Trauma-Induced Coagulopathy in Children. **Semin Thromb Hemost**. 2020;46(02):147–54.
25. Schauer SG, April MD, Becker TE, Cap AP, Borgman MA. High crystalloid volumes negate benefit of hemostatic resuscitation in pediatric wartime trauma casualties. **J Trauma Acute Care Surg**. 2020;89(2S):S185–91.

26. Wegner Araya A. Reanimación con control de daños en el trauma grave pediátrico. **Rev Chil Pediatría**. 2018;89(1):118–27.
27. Horst J, Leonard JC, Vogel A, Jacobs R, Spinella PC. A survey of US and Canadian hospitals' paediatric massive transfusion protocol policies. **Transfus Med**. 2016;26(1):49–56.
28. Edwards MJ, Lustik MB, Clark ME, Creamer KM, Tuggle D. The effects of balanced blood component resuscitation and crystalloid administration in pediatric trauma patients requiring transfusion in Afghanistan and Iraq 2002 to 2012. **J Trauma Acute Care Surg**. 2015;78(2):330–5.
29. Philip CS, Leonard JC, Gaines BA, Luther JF, Wisniewski SR, Josephson CD, Leeper CM. MS for the Massive Transfusion epidemiology and outcomes In Children (MATIC) Investigators and BloodNet. Use of Antifibrinolytics in Pediatric Life-Threatening Hemorrhage: A Prospective Observational Multicenter Study. **Critical Care Medicine**, 2022; 50:4, 382-392.
30. Evangelista ME, Gaffley M, Neff LP. Massive Transfusion Protocols for Pediatric Patients: Current Perspectives. **Journal of Blood Medicine**. 2020;11:163–172.
31. Drucker NA, Wang SK, Newton C. Pediatric trauma-related coagulopathy: Balanced resuscitation, goal-directed therapy and viscoelastic assays. **Semin Pediatr Surg**. 2019;28(1):61–6.
32. Eckert MJ, Wertin TM, Tyner SD, Nelson DW, Izenberg S, Martin MJ. Tranexamic acid administration to pediatric trauma patients in a combat setting: The pediatric trauma and tranexamic acid study (PED-TRAX). **J Trauma Acute Care Surg**. 2014;77(6):852–8.
33. Leeper CM, Yazer MH, Neal MD. Whole-Blood Resuscitation of Injured Patients. Innovating from the Past. (Reprinted) **JAMA Surgery**. 2020; 155:101-102.
34. Yazer MH, Jackson B, Sperry JL, Alarcon L, Triulzi DJ, Murdock AD. Initial safety and feasibility of cold-stored uncrossmatched whole blood transfusion in civilian trauma patients. **J Trauma Acute Care Surg** 2016;81(01):21–26
35. Roberts, I et al. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. **The Lancet**. 2011;377(9771):1096- 1101.e2.
36. Mahajerin A, Petty JK, Hanson SJ, et al. Prophylaxis against venous thromboembolism in pediatric trauma: a practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma and the Pediatric Trauma Society. **J Trauma Acute Care Surg**. 2017; 82(03):627–636.
37. Bembea MM et al. Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative - Control and Avoidance of Bleeding (TAXI-CAB), in collaboration with the Pediatric Critical Care Blood Research Network (BloodNet), and the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. Executive Summary of Recommendations and Expert

Consensus for Plasma and Platelet Transfusion Practice in Critically Ill Children: From the Transfusion and Anemia Expertise Initiative-Control/Avoidance of Bleeding (TAXI-CAB). **Crit Care Med.**, 2022;23: 34-51.

38. Holcomb B, et al. Transfusion of Plasma, Platelets, and Red Blood Cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 Ratio and Mortality in Patients With Severe Trauma The PROPPR Randomized Clinical Trial. **JAMA**. 2015; 313(5):471-482.

39. ACS TQIP Massive Transfusion In Trauma Guidelines. Available at: https://www.facs.org/-/media/files/quality-programs/trauma/tqip/transfusion_guidelines.ashx?la=en.

40. Leeper CM, Yazer MH, Cladis FP, Saladino R, Triulzi DJ, Gaines BA. Use of uncrossmatched cold-stored whole blood in injured children with hemorrhagic shock. **JAMA Pediatr**. 2018;172(05):491–492.