

Ludhmila Abrahão Hajjar

**Estudo prospectivo e randomizado das
estratégias liberal e restritiva de transfusão
de hemácias em cirurgia cardíaca**

**Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências**

Programa de: Anestesiologia

Orientador: Prof. Dr. José Otávio Costa Auler Júnior

São Paulo

2010

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado do *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

DEDICATÓRIA

Ao meu avô Alfredo Abrahão (*in memorian*), pelo amor, incentivo e apoio desde a minha infância, fundamentais para minha formação.

Ao meu pai, presente em todas as horas, pelo amor, compreensão e generosidade.

À minha mãe, companheira e grande amiga, pelo amor, dedicação, e participação ativa em minha vida.

À minha eterna Professora Dra. Vanize de Oliveira Macedo (*in memorian*), por ter me ensinado a valorizar a medicina, a amar os pacientes e a admirar a ciência.

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me dado saúde e força, e por ter permitido a realização deste sonho.

Ao Professor Dr. José Otávio Costa Auler Júnior, pelo apoio, confiança, pelos ensinamentos, e pela amizade construída nesses anos de trabalho.

À Dra. Filomena Regina Barbosa Gomes Galas, pelo exemplo de dedicação à medicina, pela amizade, confiança, e apoio em todos os momentos.

Ao Professor Dr. Jean Louis Vincent, pelo exemplo de vida e pelo apoio na realização deste trabalho.

Ao Professor Dr. Roberto Kalil Filho, pelo incentivo e confiança desde o início da minha carreira.

Às Dras. Rosana Ely Nakamura e Carolina Pinto Silva, pela dedicação, amizade e competência em todas as fases do estudo, sem as quais não teria sido possível realizar este trabalho.

À Dra. Marília Harumi Santos e à enfermeira Denise Sierra, pela ajuda inestimável na coleta de dados e finalização do trabalho.

À Júlia Fukushima, pelo brilhante trabalho estatístico, pela amizade e dedicação desde o planejamento do estudo até sua finalização.

Aos meus amigos e companheiros de trabalho Aretusa Chediak Roquim, Márcia Rodrigues Sundin, Wanderson Corrêa Leão, Renato Rosa Melo, Juliano Pinheiro Almeida, Thalia Trielli, Danielle Nagaoka, Felipe Aires Duarte, Juliana Gil, Mariane Venturoli Ferreira, Vanessa Guimarães e Solimar Miranda Grande, pela compreensão, incentivo e apoio nos momentos mais difíceis.

Às Professoras Dras. Thais Mauad e Neuza Helena Moreira Lopes, pelo apoio incondicional na realização desse trabalho.

À Maria do Carmo Barreto, pelo auxílio na revisão bibliográfica do trabalho.

Aos cirurgiões e anestesiólogos do Instituto do Coração, pelas contribuições diárias no cuidado ao paciente e no cumprimento das normas do estudo.

Aos profissionais da enfermagem e da fisioterapia da Unidade de Terapia Intensiva Cirúrgica do InCor, pela dedicação ímpar e pelo apoio e compreensão em todos os momentos.

Às amigas Cláudia Pereira, Suely Zefferino, Vilma Macedo e Márcia Cavalcante, pelo apoio fundamental para a realização deste trabalho.

Aos meus amigos Arlen Clayton e Marco Antônio, pelo apoio e estímulo diários.

Aos Professores Francisco Aires Corrêa Lima e Ana Maria Costa Pinheiro, pelo incentivo, amizade e apoio fundamentais à minha formação universitária.

À minha avó Ivony, à minhas tias Maria de Fátima, Mariana, Samira e Afife, ao meu tio Afif, aos meus primos Alfredo e Priscilla pelo amor e carinho incondicionais.

Ao meu irmão Alexandre e à minha cunhada Roberta, pelo companheirismo e por tornarem meus dias mais felizes.

Ao InCor, instituição que me acolheu desde o início da minha residência e que enche de alegria os meus dias.

Aos pacientes, razão de tudo, sem a confiança dos quais não seria possível realizar este trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

RESUMO

ABSTRACT

1.	INTRODUÇÃO	1
2.	OBJETIVOS	7
2.1	Primário	7
2.2	Secundários	7
3.	REVISÃO DA LITERATURA	8
3.1	Oferta de oxigênio, consumo de oxigênio e acoplamento matemático	8
3.2	Impacto da estocagem do sangue na oferta de oxigênio	10
3.3	Resposta fisiológica a anemia aguda	14
3.4	Tolerância à anemia aguda	15
3.5	Efeito da concentração de hemoglobina na evolução clínica dos pacientes após cirurgia cardíaca	19
3.6	Impacto da transfusão de hemácias nos desfechos clínicos de pacientes críticos	21
3.7	Impacto da transfusão de hemácias nos desfechos clínicos de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca	26
3.8	Efeitos adversos da transfusão de hemácias em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca	32
3.9	O impacto da leucodepleção em cirurgia cardíaca	35
3.10	Indicações da transfusão de hemácias em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca	36
3.11	Estratégias para reduzir as transfusões em cirurgia cardíaca	37

4.	MÉTODOS	42
4.1	Desenho do estudo e estratégias de tratamento	42
4.2	Pacientes	46
4.3	Procedimento cirúrgico e admissão na unidade de terapia intensiva	48
4.4	Instrumento de coleta de dados	50
4.5	Desfechos	54
4.6	Análise estatística	55
5.	RESULTADOS	57
5.1	População do estudo	57
5.2	Intervenção	64
5.3	Desfechos	67
5.4	Transfusão de hemácias: fatores preditores e impacto no prognóstico	71
5.5	Fatores de risco e preditores de complicações clínicas após a cirurgia cardíaca	78
5.5.1	Complicações respiratórias	78
5.5.2	Complicações cardíacas	81
5.5.3	Complicações neurológicas	84
5.5.4	Complicações infecciosas	87
5.5.5	Complicações inflamatórias	90
5.5.6	Sangramento com necessidade de reoperação	93
5.5.7	Eventos combinados	94
5.5.8	Óbito	97
6.	DISCUSSÃO	100
7.	CONCLUSÕES	110
8.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	112

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Fluxograma do estudo	47
Figura 2.	Níveis de hemoglobina dos pacientes submetidos à estratégia liberal ou restritiva de transfusão de hemácias	63
Figura 3.	Incidência de transfusão de hemácias no intra-operatório e na unidade de terapia intensiva nos pacientes submetidos à estratégia liberal ou restritiva de transfusão de hemácias	64
Figura 4.	Distribuição do total de unidades de hemácias transfundidas nos pacientes submetidos à estratégia liberal ou restritiva de transfusão de hemácias	65
Figura 5.	Incidência dos desfechos primário e secundários nos pacientes submetidos à estratégia liberal ou restritiva de transfusão de hemácias	68
Figura 6.	Estimativas por Kaplan-Meier da sobrevida em 30 dias dos pacientes submetidos à estratégia liberal ou restritiva de transfusão de hemácias	70
Figura 7.	Estimativas por Kaplan-Meier da sobrevida em 30 dias segundo o número de unidades de hemácias transfundidas	77

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características pré-operatórias (demográficas, clínicas e laboratoriais) dos pacientes submetidos à estratégia liberal ou restritiva de transfusão de hemácias	59
Tabela 2 - Características intra-operatórias dos pacientes submetidos à estratégia liberal ou restritiva de transfusão de hemácias	61
Tabela 3 - Incidência dos desfechos primário e secundários nos pacientes submetidos à estratégia liberal ou restritiva de transfusão	69
Tabela 4 - Características pré-operatórias (demográficas, clínicas e laboratoriais) dos pacientes segundo a exposição à transfusão de hemácias	72
Tabela 5 - Características intra-operatórias dos pacientes segundo a exposição à transfusão de hemácias	74
Tabela 6 - Fatores preditores de transfusão de hemácias após cirurgia cardíaca	75
Tabela 7 - Efeito do número de unidades de hemácias transfundidas nas ocorrências clínicas	76
Tabela 8 - Fatores de risco para complicações respiratórias após cirurgia cardíaca	79
Tabela 9 - Fatores preditores de complicações respiratórias após cirurgia cardíaca	80
Tabela 10 - Fatores de risco para complicações cardíacas após cirurgia	82
Tabela 11 - Fatores preditores de complicações cardíacas após cirurgia cardíaca	83
Tabela 12 - Fatores de risco para complicações neurológicas após cirurgia cardíaca	85
Tabela 13 - Fatores preditores de complicações neurológicas após cirurgia cardíaca	86
Tabela 14 - Fatores de risco para complicações infecciosas após cirurgia cardíaca	88
Tabela 15 - Fatores preditores de complicações infecciosas após cirurgia cardíaca	89

Tabela 16 - Fatores de risco para complicações inflamatórias após cirurgia cardíaca	91
Tabela 17 - Fatores preditores de complicações inflamatórias após cirurgia cardíaca	92
Tabela 18 - Fatores de risco para sangramento após cirurgia cardíaca	93
Tabela 19 - Fatores de risco para eventos combinados após cirurgia cardíaca	95
Tabela 20 - Fatores preditores de eventos combinados após cirurgia cardíaca	96
Tabela 21 - Fatores de risco para óbito em 30 dias após cirurgia cardíaca	98
Tabela 22 - Fatores preditores de óbito em 30 dias após cirurgia cardíaca	99

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APACHE II	“Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II”
CAM-ICU	“Confusion Assessment Method in the Intensive Care Unit”
CaO ₂	Conteúdo arterial de oxigênio
CEC	Circulação extracorpórea
CK-MB	Fração MB da creatinofosfoquinase
cm	Centímetros
DAC	Doença Arterial Coronariana
DC	Débito cardíaco
dL	Decilitro
DO ₂	Oferta de oxigênio
DO _{2crit}	Oferta crítica de oxigênio
2,3 DPG	2,3 difosfoglicerato
et al.	e outros
EuroSCORE	European system for cardiac operative risk
FiO ₂	Fração inspirada de oxigênio
g	Gramas
Hb	Hemoglobina
H ₂ O	Água
HR	Hazard ratio
Ht	Hematócrito
IO	Intra-operatório
kg	Quilograma
m	Metro
mL	Mililitro
kg/m ²	Quilograma por metro quadrado
HIV	Vírus da imunodeficiência humana

HNA	Hemodiluição normovolêmica aguda
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
O ₂ ER	Taxa de extração de oxigênio
OR	Odds Ratio ou razão de chances
L	Litro
min	Minuto
mm	Milímetro
mmoL	Milimol
P	Probabilidade de significância
P ₅₀	Pressão parcial de oxigênio na qual a hemoglobina encontra-se 50% saturada
P ₃₀₀	Potencial cognitivo P ₃₀₀
PaO ₂	Pressão arterial de oxigênio
PEEP	Pressão positiva expiratória final
PvO ₂	Pressão venosa de oxigênio
RM	Revascularização do miocárdio
s	Segundo
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II
ScvO ₂	Saturação venosa central de oxigênio
SDRA	Síndrome do desconforto respiratório agudo
TACO	“Transfusion associated circulatory overload”
TCA	Tempo de coagulação ativado
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TRALI	“Transfusion-related acute lung injury”
u	Unidade
UTI	Unidade de terapia intensiva
VO ₂	Consumo de oxigênio
>	Maior
<	Menor
=	Igual

RESUMO

Hajjar LA. Estudo prospectivo e randomizado das estratégias liberal e restritiva de transfusão de hemácias em cirurgia cardíaca [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010.133p

Introdução: O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito de uma estratégia restritiva de transfusão de hemácias comparada a uma estratégia liberal na evolução clínica de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea. **Métodos:** Estudo prospectivo, randomizado, e controlado. Foram randomizados 512 pacientes para uma estratégia liberal de transfusão (hematócrito $\geq 30\%$) ou restritiva (hematócrito $\geq 24\%$). **Resultados:** Os pacientes apresentaram idade média de $60,7 \pm 12,5$ anos no grupo liberal e $58,6 \pm 12,5$ anos no grupo restritivo. Em ambos, houve predomínio de pacientes com fração de ejeção normal, mas 13% dos pacientes do grupo liberal e 15% do grupo restritivo apresentavam fração de ejeção abaixo de 40%. A mortalidade ou a morbidade grave em 30 dias foi semelhante nos dois grupos (10% na estratégia liberal e 11% na estratégia restritiva, $P=0,518$). Não houve diferença entre os grupos em relação às taxas de complicações secundárias. A média da concentração de hemoglobina foi $10,5 \pm 0,9$ g/dL no grupo liberal e $9,1 \pm 1,2$ g/dL no grupo restritivo ($P<0,001$). No grupo liberal, 198 pacientes (78%) receberam transfusão de hemácias, e no grupo restritivo 118 pacientes (47%). Independente da estratégia utilizada, o número de transfusão de hemácias foi fator preditor independente para a ocorrência de complicações clínicas graves ou morte em 30 dias (OR=1,21; IC 95%=1,1-1,4, $P= 0,002$). **Conclusão:** A estratégia restritiva de transfusão foi tão segura quanto à estratégia liberal em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea. Cada unidade de concentrado de hemácias administrada foi associada a aumento de 1,2 vezes no risco de mortalidade em 30 dias.

Descritores: 1.Cirurgia cardíaca 2.Transfusão de hemácias 3.Estudos prospectivos 4.Mortalidade 5.Complicações pós-operatórias

(ClinicalTrials.gov number, NCT01021631)

SUMMARY

Hajjar LA. Liberal or restrictive strategy of red blood cell transfusion in cardiac surgery: a randomized controlled clinical trial [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”, SP (Brazil); 2010.133p

Introduction: The aim of this study was to evaluate whether a restrictive strategy of red blood cells transfusion is as safe as a liberal one with respect to clinical outcomes. **Methods:** In this prospective, randomized, controlled clinical trial we randomly assigned 512 patients after cardiac surgery to a liberal strategy of transfusion (to maintain a hematocrit at least at 30%) or to a restrictive one (to maintain a hematocrit at least at 24%). **Results:** The mean age of patients was 60.7 ± 12.5 year-old in liberal group vs. 58.6 ± 12.5 year-old in restrictive group. In both groups, most patients had normal left ventricular function, but 13% of patients in the liberal group and 15% in the restrictive one presented ejection fraction of less than 40%. The primary end-point - a composite endpoint of 30 day all cause mortality or severe morbidity – was similar between groups (10% in the liberal-strategy group vs. 11% in the restrictive-strategy group) ($P=0.518$). Also, there were no differences between groups with respect to the rates of other complications. Hemoglobin concentrations were maintained at a level of 10.5 ± 0.9 g/dL in the liberal group and 9.1 ± 1.2 g/dL in the restrictive group ($P<0.001$). A total of 198 patients (78%) in the liberal group and 118 patients (47%) in the restrictive group received a blood transfusion ($P<0.001$). Independently of the strategy group, the number of transfused RBC units was an independent risk factor for the occurrence of several clinical complications or death at 30 days (HR = 1.21; CI 95%=1.1-1.4, $P=0.002$). **Conclusions:** A restrictive transfusion strategy was as safe as a liberal strategy in patients undergoing cardiac surgery. For each RBC unit transfused, transfusion was independently associated with a 1.2-fold higher risk of death at 30 days.

Descriptors: 1.Cardiac Surgery 2.Red blood cell transfusion 3.Prospective studies
4.Mortality 5.Postoperative complications

(ClinicalTrials.gov number, NCT01021631)

1. INTRODUÇÃO

Transfusão de sangue foi realizada pela primeira vez em 1.667, quando sangue retirado de uma ovelha foi transfundido no homem.¹ No início do século XIX, foram descritas transfusões de sangue entre humanos, entretanto apenas no século XX com a descoberta do sistema de histocompatibilidade ABO por Landsteiner que se iniciou a prática transfusional.¹ Em 1914, a adição de citrato ao sangue tornou possível sua conservação, facilitando seu transporte e aumentando o número de transfusões realizadas.²

Durante a Primeira e a Segunda Guerras Mundiais, as transfusões eram feitas utilizando-se plasma e sangue total.¹ Durante a Segunda Guerra Mundial, tornou-se possível a separação dos hemocomponentes. Nesse conflito, o sangue era coletado de voluntários, de soldados ou de enfermeiras e era transfundido imediatamente sem ser estocado.^{1,2} Nas Guerras da Coréia e do Vietnã, na segunda metade do século XX, dois acontecimentos marcaram o início da transfusão sanguínea: utilizou-se mais unidades de hemácias em detrimento do sangue total previamente utilizado e foi a primeira vez que hemocomponentes foram coletados, estocados e transportados para uso.² Além disso, foi durante a Guerra do Vietnã que a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) foi inicialmente descrita.² Provavelmente a ocorrência desta síndrome nesse contexto era a hoje conhecida complicação relacionada à transfusão “TRALI – transfusion-related acute lung injury”, associada à estocagem do sangue.²

De 1933 a 1947, John Lundy comandou a divisão de anestesia da Mayo Clinic. Uma de suas medidas de maior impacto foi a criação de um banco de sangue para dar suporte ao centro cirúrgico e à divisão de anestesia. Ele publicou sua opinião em 1942, baseada em sua ampla experiência, que 10 g/dL de hemoglobina seria o gatilho ideal para desencadear uma transfusão.³ Esse conceito era baseado em crenças e experiência, e não alicerçado em pesquisa experimental ou clínica. Assim, por vários anos e com reflexo na atualidade, a transfusão de sangue baseou-se em recomendações sem evidência científica.⁴⁻⁶

Hepatite transmitida por transfusão foi um problema significativo de 1943 a 1996.⁷ Nos Estados Unidos, estudos iniciais descreveram taxas de até 10% de soro-conversão, ou seja, aproximadamente 10% dos pacientes que receberam transfusão converteram de sorologia negativa para sorologia positiva para hepatite.² Em 1972, um grande estudo de hepatite transfusional foi publicado e relatou que em uma coorte de 300.000 pacientes com hepatite pós-transfusão, 1.000 pacientes morriam por ano decorrente de cirrose hepática e suas complicações.⁸ Na Austrália, a taxa de soro-conversão era de 3 a 5% e no Japão, alcançava 45%.² Nesses estudos, não eram mencionadas as razões que indicaram as transfusões e seus possíveis benefícios.^{2,8}

Apesar do demonstrado risco de infecção relacionada à transfusão, o gatilho transfusional, estabelecido na Mayo Clinic, por John Lundy³, foi amplamente seguido em todo o mundo sem que ao longo dos anos houvesse alguma evidência científica para embasar o conceito nem tampouco a demonstração de um real benefício da transfusão.^{9,10} Em 1987, com o início da crise mundial decorrente da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), surgiu a preocupação com a transfusão de sangue e os riscos de infecção atribuídos a este procedimento.² Nos

últimos dez anos, a modernização dos bancos de sangue contribuiu para a redução na infecção pelo HIV e pelos vírus das hepatites B e C, especialmente após a disponibilização do teste do ácido nucléico “(NAT – nucleic acid testing)”.¹¹ Mas, apesar disso, o risco de transmissão de agentes infecciosos pela transfusão de sangue não foi eliminado, ainda sendo relatada incidência de aproximadamente 1 caso de hepatite B a cada 250.000 e 1-2 casos de infecção por HIV ou hepatite C para cada 1 milhão de unidades transfundidas.¹²

Após as descrições iniciais de infecções virais relacionadas à transfusão, complicações atribuídas vem sendo cada vez mais descritas, dentre elas citam-se imunodepressão, infecções por vírus e bactérias, reações hemolíticas e não hemolíticas, injúria pulmonar aguda relacionada à transfusão (“TRALI – transfusion-related acute lung injury”) e sobrecarga circulatória associada à transfusão (“TACO – transfusion-associated circulatory overload”).¹³⁻¹⁵

Entre as décadas de 40 e 80, não se questionou o ponto principal que deveria permear a terapêutica transfusional: “a transfusão de sangue estaria relacionada à melhora do prognóstico dos pacientes”? Além disso, é fundamental ressaltar que a transfusão de hemácias não foi submetida previamente ao uso clínico a testes prospectivos e randomizados padrão como é rotina na introdução de novo fármaco. Assim, o uso clínico ao longo de décadas e os relatos de suas ocorrências foram o subsídio para conclusões e achados que nos últimos anos formaram a base de discussão dos eventuais benefícios e o potencial risco da transfusão de sangue.

A transfusão alogênica de hemácias tem sido reconhecida como fator de risco para evolução desfavorável no pós-operatório de cirurgia cardíaca.^{16,17} Dados atuais demonstram que a transfusão de sangue no perioperatório de cirurgia cardíaca ocorre

em até 80% dos casos, sendo responsável por consideráveis morbidade, mortalidade e elevação nos custos.^{18,19} A transfusão nesse contexto parece estar relacionada à maior incidência de infecções, complicações cardiovasculares, renais e pulmonares, e maior taxa de mortalidade.²⁰⁻²⁵

Entretanto, os estudos que avaliam o impacto da transfusão na evolução pós-operatória dos pacientes são retrospectivos; apesar de ajuste estatístico, essas associações podem refletir apenas tendência em se transfundir os pacientes mais graves e não se pode excluir o impacto negativo que a anemia pode ter nos desfechos clínicos desses pacientes.^{16,21}

Dada a ausência de estudos prospectivos no pós-operatório de cirurgia cardíaca avaliando a associação entre transfusão de hemácias e evolução clínica, o estudo de Hébert et al.²⁶ – (“Transfusion requirements in critical care – TRICC TRIAL”) assume importância significativa por estabelecer associação causal entre transfusão de sangue e evolução adversa em pacientes críticos. Nesse estudo, 838 pacientes foram randomizados para estratégia liberal (limiar para transfusão – hemoglobina < 10 g/dL), ou restritiva (limiar para transfusão – hemoglobina < 7g/dL) durante a internação na unidade de terapia intensiva. A mortalidade em 30 dias nos dois grupos foi semelhante (18,7% no grupo restritivo versus 23,3% no grupo liberal, P=0,11).²⁶ A mortalidade foi menor na estratégia restritiva em pacientes menos graves – APACHE II (“Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score”) menor ou igual a 20 e em pacientes com idade menor que 55 anos.²⁶

O argumento para a transfusão de sangue no paciente crítico inclui o benefício proposto de aumento da oferta de oxigênio. Uma análise de subgrupo do

“TRICC TRIAL” em pacientes com doença cardiovascular revelou também aumento de edema pulmonar e de disfunção de órgãos no grupo tratado de forma liberal.²⁷

Recomendações anteriores sugerindo a manutenção de hemoglobina mais alta nos pacientes com doença cardiovascular foram resultado do estudo de Wu et al.²⁸, que publicaram uma análise baseada em banco de dados sugerindo aumento de sobrevida em pacientes com mais de 65 anos com diagnóstico de infarto agudo do miocárdio se os mesmos eram submetidos à transfusão de hemácias para manter hematócrito acima de 30%. Considerando as várias falhas metodológicas desse estudo²⁸ e somando-se a isto resultados contrários advindos dos estudos retrospectivos de Yang et al.²⁹ e Rao et al.³⁰ que mostraram aumento de mortalidade relacionado à transfusão em pacientes com síndrome coronariana, atualmente a real indicação da transfusão de hemácias no paciente cardiopata também vem sendo discutida.

Em uma tentativa de implementar uma estratégia de menor custo, mais racional e com o objetivo de minimizar riscos, a Sociedade Americana de Cirurgiões Torácicos e a Sociedade de Anestesia Cardiovascular propuseram uma recomendação.³¹ Nesta, enfatiza-se que os benefícios da transfusão não foram adequadamente demonstrados e que a evidência atual é imperfeita para indicar as transfusões. Os autores sugerem que maiores evidências são necessárias provenientes de estudos clínicos randomizados para fundamentar tais recomendações.³¹

Até o momento, não há dados advindos de estudos prospectivos e randomizados para guiar as decisões de transfusão em cirurgia cardíaca.

Nós conduzimos um estudo prospectivo, randomizado e controlado para elucidar se uma estratégia restritiva de transfusão de hemácias é tão segura quanto uma estratégia liberal em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca.

2. OBJETIVOS

2.1 Primário

Avaliar o efeito de uma estratégia restritiva de transfusão de hemácias comparada a uma estratégia liberal na evolução clínica de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea (CEC).

2.2 Secundários

2.2.1 Avaliar no pós-operatório de cirurgia cardíaca, os fatores preditores de:

- a. Transfusão de hemácias.
- b. Complicações clínicas: respiratórias, cardíacas, neurológicas, renais, infecciosas, inflamatórias, sangramento com necessidade de reoperação e a ocorrência de eventos combinados.
- c. Óbito em 30 dias.

2.2.2 Avaliar o impacto da transfusão de hemácias no prognóstico dos pacientes.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Oferta de oxigênio, consumo de oxigênio e acoplamento matemático

A transfusão de hemácias habitualmente é utilizada com o objetivo de melhorar a oferta de oxigênio aos tecidos.² Outros objetivos da transfusão de hemácias como obter expansão volêmica e restaurar a pressão arterial não encontram respaldo na literatura e as recomendações e consensos baseiam-se principalmente na disponibilidade e oferta de oxigênio aos tecidos.^{32,33}

O conceito de oferta crítica de oxigênio (DO_{2crit}) é importante para entender o choque em nível celular e para compreender o impacto da anemia na perfusão tecidual. A oferta de oxigênio (DO_2) é definida como o produto do débito cardíaco (DC) e o conteúdo arterial de oxigênio (CaO_2). O CaO_2 depende da saturação arterial de oxigênio, da capacidade da hemoglobina de transportar oxigênio e em menor proporção da pressão arterial de oxigênio (PaO_2).³² Se o débito cardíaco é mantido ou se o mesmo aumenta em resposta a anemia dilucional, e se a pré-carga é adequada, a anemia é bem tolerada.^{32,34} Mecanismos compensatórios para anemia progressiva euvolêmica incluem não só aumento do débito cardíaco, mas também alteração na taxa de extração do oxigênio das hemácias.

Estudos experimentais mostram que há um aumento calculado na oferta de oxigênio à medida que a hemodiluição euvolêmica ocorre.^{2,35} O aumento do débito cardíaco compensa a redução na capacidade de carrear oxigênio resultante da queda da concentração de hemoglobina.² Estando o hematócrito em torno de 30 a 33%,

observa-se teoricamente maior oferta de oxigênio.² Tal representação é utilizada por muitos como argumento para justificar o uso liberal da transfusão de hemácias.

Entretanto, sabe-se que a microcirculação, cuidadosamente, é mantida com um hematócrito entre 12 a 15%, e que os níveis de hematócrito nas grandes artérias devem assumir papel de menor importância na microcirculação, exceto para aumentar a pressão arterial e, portanto, a pressão capilar.² Outro argumento inadequado é a suposição que o sangue estocado tem a mesma função das hemácias jovens no que se refere à oferta de oxigênio.^{36,37}

O conceito oferta crítica de oxigênio fluxo-independente ou fluxo-dependente é um dos pontos principais para o entendimento do choque em nível celular e da tolerância à anemia. Há oferta de oxigênio fluxo-independente possibilitando o funcionamento dos tecidos na maior parte do tempo.³⁸ Em situações nas quais a oferta de oxigênio (DO_2) é normal ou acima do normal, o consumo de oxigênio (VO_2) permanece constante.³⁸ Sob condições normais, a taxa de extração de oxigênio (O_2ER), definida como a relação VO_2/DO_2 varia entre 20 a 30%, uma vez que o DO_2 (800 a 1.200 mL/min) excede o VO_2 (200 a 300 mL/min) em três a cinco vezes. Portanto, a concentração de hemoglobina e o DO_2 podem sofrer reduções significantes sem afetar o VO_2 , que é até certo ponto DO_2 independente.

Entretanto, quando o débito cardíaco ou o nível de hemoglobina caem abaixo do limiar crítico, a oferta de oxigênio crítica torna-se fluxo-dependente, ou seja, o consumo de oxigênio sistêmico (VO_2) torna-se limitado.³⁷ Quando os tecidos são submetidos à oferta de oxigênio fluxo-dependente, ocorre glicólise anaeróbia, produção de lactato, sendo a acidose metabólica o resultado final.³⁸ O ponto de desvio da oferta de oxigênio de fluxo-independente para fluxo-dependente, ou seja, a

oferta crítica de oxigênio (DO_{2crit}) é a definição de choque. Diversas tentativas têm sido feitas para identificar quando a oferta de oxigênio torna-se crítica (DO_{2crit}). Abaixo deste ponto crítico, o metabolismo é predominantemente anaeróbio.^{2,38,39} Os desafios à prática clínica transfusional são a identificação desse ponto crítico da oferta de oxigênio e a avaliação dos benefícios e riscos da transfusão ao tentar minimizar a hipoperfusão tecidual.

Porque muitas variáveis que determinam o VO_2 são também utilizadas no cálculo do DO_2 , acoplamento matemático deve existir, e esta é a principal razão para a queda da VO_2 abaixo de um ponto crítico teórico.^{39,40}

3.2 Impacto da estocagem do sangue na oferta de oxigênio

A hemoglobina encontra-se dentro da hemácia, e é a principal ligante do oxigênio. A metaloproteína da hemoglobina utiliza uma molécula heme como o sítio ligante do oxigênio, e a relação de um sítio ligante ao outro causa uma redução progressiva da capacidade da hemoglobina liberar o oxigênio.² A hemoglobina tem alto poder de oxidação e é altamente tóxica ao endotélio e aos outros tecidos.² Há algumas décadas, pensou-se que um substituto do sangue poderia ser facilmente gerado a partir da lise das hemácias, criando uma hemoglobina livre de estroma.⁴¹ Mas, animais submetidos a testes evoluíram para óbito em 48 a 72 horas por disfunção de múltiplos órgãos. A hemoglobina livre mostrou-se tóxica; as células endoteliais expostas à hemoglobina livre exibiam injúria de reperfusão e estresse oxidativo.⁴² Estas células, então, tornavam-se proinflamatórias e protrombóticas. A

hemoglobina também se liga ao óxido nítrico, e as hemácias desempenham papel importante na regulação do fluxo e do tônus vascular sistêmico.² É pressuposto que os níveis ideais ou normais de hemoglobina resultem em vantagem em termos de adequar pressão arterial e fluxo capilar.

Dentro das hemácias, também se encontra uma concentração estável (20-25 μmol) de 2,3 difosfoglicerato (2,3 DPG).^{2,32} Este regula a dissociação da curva de oxihemoglobina e a desvia para a direita. Se os níveis de 2,3 DPG encontram-se dentro da normalidade, a pressão parcial de oxigênio na qual a hemoglobina encontra-se 50% saturada (P_{50}) é aproximadamente 26 mmHg.² Outros bioprodutos metabólicos exercem efeitos significativos na curva de dissociação da oxihemoglobina. Os íons hidrogênio desviam a curva para a direita, assim como o dióxido de carbono, aumentando a liberação do oxigênio para os tecidos.² Sob condições normais, devido à curva de dissociação, os eritrócitos são capazes de descarregar no máximo 26% de sua carga total de oxigênio.⁴³ Nos eritrócitos estocados, a liberação máxima de oxigênio é consideravelmente reduzida, a 6% ou menos de sua capacidade.⁴³ O P_{50} do sangue estocado depende do tempo de reserva e da quantidade intracelular de 2,3 DPG. O P_{50} do sangue estocado por 28 dias é aproximadamente 6 a 11 mmHg.⁴³ A afinidade das hemácias estocadas pelo oxigênio é tão elevada que certamente sua capacidade de liberação de oxigênio aos tecidos é bastante reduzida.

As hemácias estocadas não só apresentam uma redução dos níveis de 2,3 DPG que resulta em redução da liberação de oxigênio aos tecidos, mas à medida que o tempo de estocagem aumenta, as hemácias são expostas a outras modificações celulares.⁴³ Ocorrem alterações estruturais celulares, bioquímicas, hormonais e

inflamatórias. As hemácias sofrem alterações em sua forma, passando de um disco bicôncavo para uma forma globular túrgida (esferócito) e forma espiculada (esquizócito).³⁶ Entre o quinto e o décimo dia, as hemácias adquirem espículas em sua superfície; as mesmas desprendem-se e as hemácias tornam-se esferócitos com flexibilidade reduzida.^{36,37} Entre os dias 15 e 28 de estocagem, elas perdem 15 a 20% de seus fosfolípidos de membrana, perdem sua função de Na-K ATPase e tornam-se rígidas e friáveis.³⁷ Assim, as hemácias são predispostas à destruição precoce, e se citocinas estiverem presentes, elas são rapidamente seqüestradas e apresentam meia-vida reduzida.

Durante a estocagem, as hemácias se unem, formando rolhas ou agrupamentos celulares com baixa capacidade de liberar oxigênio.² As células interagem umas com as outras através de ligações cruzadas do fibrinogênio com sítios ligantes de glicoproteína IIb/IIIa.²

Os efeitos combinados de P_{50} baixo, flexibilidade celular alterada, formas celulares bizarras e agrupamentos eritrocitários resultam em incapacidade do sangue estocado em perfundir a microcirculação capilar.² Estudos avaliando o fluxo sanguíneo na microcirculação mostram que quando hemácias estocadas são utilizadas, há redução significativa do fluxo.⁴⁴⁻⁴⁶

Em estudos experimentais de hemodiluição normovolêmica, o nível de hemoglobina correspondente ao DO_{2crit} é de 3 a 3,5 g/dL.⁴⁷ Valores semelhantes são encontrados no homem. Se transfusão com sangue estocado é utilizada, o DO_{2crit} aumenta para 4g/dL ou mais.⁴⁸ Tsai et al.⁴⁹ demonstraram que a transfusão de sangue estocado resulta em até 400% de redução na oferta de oxigênio aos tecidos.⁴⁹

É importante ressaltar o fato que a transfusão resulta em aumento das pressões arterial e venosa e em melhora na gasometria dos pacientes. A transfusão de sangue novo ou estocado restaura a saturação venosa mista ou central de oxigênio, reduzida na hipóxia anêmica.² Isto ocorre embora não haja aumento da oferta de oxigênio aos tecidos. As hemácias estocadas captam oxigênio e não liberam o mesmo para os tecidos, contribuindo para o aumento da saturação venosa mista de oxigênio.² A interpretação que o paciente está melhor após detectar elevação da saturação venosa de oxigênio é inadequada. Atualmente, a saturação venosa mista de oxigênio é vista como reflexo da oferta-demanda de oxigênio.² Mas, apenas quando se observa elevação do lactato é que os tecidos alcançaram o DO_{2crit} . Devemos transfundir para evitar a produção de lactato e a queda para o DO_{2crit} , mas o ponto fundamental é como prever quando isso vai ocorrer. Suttner et al.⁵⁰, em um estudo com pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio, não demonstraram aumento da oferta de oxigênio à microcirculação após a transfusão de uma ou duas unidades de hemácias. Portanto, a noção de que a oferta de oxigênio aos tecidos aumenta com a transfusão pode não ser real e não foi demonstrada clinicamente.

Alguns desafios são concluídos dos pontos discutidos acima. Não temos disponível a tecnologia adequada para detectar precocemente o DO_{2crit} ou os limites do indivíduo em tolerar a redução na oferta de oxigênio. Também, não sabemos objetivamente quão perto um indivíduo está do ponto de necessitar de mais oxigênio, nem tampouco quanto mais é requerida da capacidade de carrear oxigênio quando o indivíduo chega ao ponto crítico fisiológico. Daí se explica a subjetividade atual no que se refere a indicação de transfusão de hemácias. Os argumentos acima descritos

são base sólida para discutirmos o tão utilizado gatilho transfusional, conceito este que ignora a fisiologia e universaliza a indicação de transfusão.

3.3 Resposta fisiológica a anemia aguda

O conhecimento das respostas fisiológicas à anemia é pré-requisito básico que deve permear a decisão sobre a transfusão. Embora a magnitude dos mecanismos compensatórios dependa de fatores como as doenças de base do paciente e sua reserva funcional, os princípios básicos são os mesmos.

Os mecanismos básicos compensatórios à anemia são alterações do fluxo sanguíneo em nível central, regional e na microcirculação além do desvio para direita da curva de dissociação da oxihemoglobina.⁵¹

A anemia aguda normovolêmica resulta em aumento do débito cardíaco. A redução da viscosidade do sangue leva à melhora do retorno venoso, com aumento da pré-carga e redução da pós-carga.³⁴ Além disso, a estimulação do sistema nervoso simpático aumenta o inotropismo, contribuindo ainda mais para aumento do débito cardíaco.⁵¹ No homem, na medida em que a concentração de hemoglobina cai, a oferta de oxigênio persiste inalterada até que a concentração de hemoglobina caia para 7 g/dL.⁵² A suposição que a oferta de oxigênio é máxima quando a concentração de hemoglobina está em torno de 10g/dL permeou a prática transfusional por anos, entretanto, não é válida no homem.³²

Alteração no fluxo sanguíneo em nível regional é caracterizada por sua redistribuição de órgãos não-vitais para vitais como o coração e o cérebro.³² O

aumento do DO_2 permite ao coração atender ao aumento da demanda de oxigênio, uma vez que a extração é limitada e não pode compensar pela redução do fluxo de oxigênio. Por outro lado, a taxa de extração de oxigênio cerebral pode ser significativamente aumentada em resposta à anemia aguda.³²

Finalmente, as alterações microcirculatórias ocorrem levando ao recrutamento de capilares, resultando em fluxo sanguíneo homogêneo pelo leito capilar, o que torna possível o aumento da extração de oxigênio.⁵¹

A anemia causa aumento da concentração de 2,3DPG nas hemácias. Isto resulta em desvio da curva de dissociação da oxihemoglobina para a direita, favorecendo a liberação de oxigênio para os tecidos.³⁴

3.4 Tolerância à anemia aguda

A tolerância individual à anemia é um dos fatores mais importantes para a decisão da transfusão. Assim, é mandatório avaliar a capacidade de cada paciente em compensar uma redução aguda na concentração de hemoglobina. Em seguida, será discutida a tolerância de vários órgãos à anemia normovolêmica aguda com foco especial no coração e no cérebro.

3.4.1 Coração

Vários estudos demonstram que pacientes com doença arterial coronária (DAC) toleram a anemia sem comprometimento no fluxo sanguíneo. Spahn et al.⁵³ demonstraram que pacientes com DAC toleram a hemodiluição isovolêmica moderada da concentração de hemoglobina de $12,6 \pm 0,2$ para $9,9 \pm 0,2$ g/dL. Os pacientes nesse estudo apresentaram aumento no índice cardíaco e na extração de oxigênio sem que ocorresse instabilidade hemodinâmica ou isquemia miocárdica. Licker et al.⁵⁴ demonstraram a segurança da hemodiluição normovolêmica aguda (HNA) em portadores de DAC com indicação cirúrgica. A hemodiluição de concentrações de hemoglobina de $13,9 \pm 1,3$ para $9,3 \pm 1,0$ g/dL não comprometeu a função ventricular e ainda melhorou a função diastólica. Não ocorreu isquemia miocárdica, como demonstrada pela ausência de alterações eletrocardiográficas, alterações segmentares ou de instabilidade hemodinâmica.

Estudo do mesmo grupo demonstrou que a hemodiluição normovolêmica aguda em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio resulta em redução significativa da liberação de marcadores de necrose miocárdica, menor necessidade de dobutamina e em menor incidência de arritmias, quando comparada ao grupo controle sem hemodiluição.⁵⁵ Em estudo experimental, animais hemodiluídos durante o infarto agudo apresentaram redução do tamanho do infarto, uma menor incidência de taquiarritmias ventriculares fatais e aumento da sobrevida comparados ao grupo controle.⁵⁶

Um estudo com pacientes portadores de estenose aórtica grave (área valvar $0,6 \pm 0,1$ cm²) revelou que a hemodiluição de uma concentração de hemoglobina de

13,4 ± 0,7 para 9,1 ± 0,9 g/dL resultou em aumento da pré-carga e do débito cardíaco. Mas, houve comprometimento da função ventricular, configurando limitação da resposta compensatória à anemia.⁵⁷

Estudo semelhante com pacientes com insuficiência mitral mostrou boa tolerância destes pacientes a hemodiluição.⁵⁸ Não há estudos sobre a tolerância à anemia normovolêmica em pacientes com estenose mitral ou insuficiência aórtica.³²

3.4.2 Sistema nervoso

Weiskopf et al.⁵⁹ demonstraram que em voluntários saudáveis, a hemodiluição isovolêmica aguda de concentração de hemoglobina de 14 ± 1,3 para 5,1 ± 0,2 g/dL resulta em comprometimento da memória e da função cognitiva. Estas alterações foram revertidas quando a concentração de hemoglobina foi aumentada para 7,2 ± 0,2 g/dL.⁵⁹ Em estudo subsequente, a deterioração da função neurocognitiva observada após a hemodiluição isovolêmica foi revertida após aumentar o PaO₂ de 100 para 400 mmHg.⁶⁰

Os mecanismos destes déficits neurológicos reversíveis têm sido discutidos. Especula-se que a causa dos déficits seja um comprometimento no processamento central, quantificado pela medida do P₃₀₀. A resposta P₃₀₀ demonstrou-se prolongada na hemodiluição, sugerindo que a latência P₃₀₀ pode ser uma variável sensível o suficiente para prever alterações da função cognitiva.⁶¹

3.4.3 Sistema respiratório

A hemodiluição normovolêmica aguda aumenta a PaO₂ por reduzir a heterogeneidade ventilação-perfusão.⁶² Vários fatores poderiam explicar esta melhora: aumento no fluxo sanguíneo pulmonar, redução na viscosidade do sangue e aumento do óxido nítrico, resultando em vasodilatação.⁶² Estes achados foram confirmados em um estudo prospectivo com sete pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, hipoxemia arterial e hipertensão pulmonar.⁶³ A hemodiluição isovolêmica resultou na redução da resistência vascular pulmonar e da pressão pulmonar, e no aumento da PaO₂ em repouso e após exercício.⁶³ Estes resultados apontam para um potencial benefício da hemodiluição na hemodinâmica pulmonar e na troca gasosa.

3.4.4 Perfusão renal

Habler et al.⁶⁴ mostraram que em experimento com cães, após hemodiluição com hematócrito de 20%, o fluxo sanguíneo renal, a distribuição do fluxo intra-renal e a depuração da creatinina não se alteravam. Por outro lado, observou-se aumento do débito urinário e da fração de excreção urinária. Em estudo semelhante experimental, o fluxo renal persistiu inalterado após hemodiluição para uma hemoglobina de 7 g/dL, sugerindo que níveis reduzidos de hemoglobina não teriam impacto negativo na função renal.⁶⁵

3.5 Efeito da concentração de hemoglobina na evolução clínica dos pacientes após cirurgia cardíaca

Concentrações reduzidas de hemoglobina em cirurgia cardíaca são associadas a disfunções orgânicas que podem ser atribuídas a oferta de oxigênio insuficiente.⁶⁶ Estas incluem isquemia miocárdica, aumento da necessidade de inotrópicos, disfunção neurológica, isquemia cerebral, disfunção renal, necessidade de terapia de substituição renal no pós-operatório, ventilação prolongada e aumento da mortalidade perioperatória.⁶⁷⁻⁶⁹

É válido ressaltar que a maioria dos estudos que sugerem associação entre níveis reduzidos de hemoglobina e pior evolução clínica dos pacientes são retrospectivos e, em muitos casos, apresentam falhas metodológicas. Alguns potenciais fatores de confusão desses estudos são: a) a não inclusão da transfusão como uma variável, embora a transfusão tenha sido associada à piora do prognóstico em muitos estudos; b) níveis reduzidos de hemoglobina podem apenas ter implicação prognóstica no contexto de comprometimento do débito cardíaco, e c) a impossibilidade de se quantificar retrospectivamente a reserva fisiológica, que seria um determinante da anemia no pós-operatório e seu prognóstico.⁶⁸

Licker et al.⁵⁵ em um estudo randomizado de hemodiluição normovolêmica aguda (HNA) com pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio, demonstrou melhor evolução no grupo submetido à HNA, no qual a mediana do hematócrito em CEC foi de 20, comparado com 27% no grupo controle. Esse estudo demonstra resultados discordantes dos achados dos estudos retrospectivos, que

mostram pior prognóstico dos pacientes quando o hematócrito cai abaixo de 22%.⁶⁷⁻

69

Por outro lado, no pós-operatório de cirurgia cardíaca, não há estudos prospectivos que demonstrem efeitos adversos de hematócrito baixo. Bracey et al.⁷⁰, em um estudo randomizado com 428 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, demonstraram que a redução do gatilho transfusional da hemoglobina no pós-operatório de 9 para 8 g/dL não resultou em piores desfechos. Nesse estudo, o grupo com menores níveis de hemoglobina apresentou tempo menor de ventilação mecânica ($8,6 \pm 4,5$ vs. $10,8 \pm 5,1$ horas, $P=0,008$).

A aparente discrepância entre o risco potencial de níveis reduzidos de hemoglobina e hematócrito durante a CEC e o potencial protetor no pós-operatório pode ser explicada por vários fatores: a) A oferta de oxigênio hierárquica e a auto-regulação alterada características da CEC com pressão e temperatura variáveis são diferentes da fisiologia pós-operatória; b) os baixos níveis do hematócrito tolerado na CEC (hematócrito entre 18 e 24%) são raramente observados no pós-operatório, quando o limiar de transfusão geralmente é em torno de 23 a 30%, e c) Sugere-se que os pacientes no pós-operatório de cirurgia cardíaca raramente alcançam um estado de dependência de oferta-demanda de oxigênio, a menos que a anemia esteja também associada a baixo débito cardíaco.⁷¹

Estudos retrospectivos com pacientes coronarianos agudos sugerem associação entre níveis de hemoglobina menores que 10 g/dL e pior prognóstico.^{28,72} Entretanto, estes estudos são retrospectivos, consideram apenas a hemoglobina da admissão que pode representar apenas um fator associado à co-morbidades, e não avaliam o impacto da transfusão nos resultados.

3.6 Impacto da transfusão de hemácias nos desfechos clínicos de pacientes críticos

A transfusão de hemácias é procedimento comum no paciente crítico. Muitos estudos relatam ampla utilização de transfusão em pacientes críticos, com taxas semelhantes entre países de continentes distintos.^{4,9,73} De maneira geral, aproximadamente 40% dos pacientes internados em terapia intensiva recebem transfusão, a média é de 5 unidades de hemácia por paciente e a hemoglobina pré-transfusional é de 8,5 g/dL.^{4,9}

A maioria das transfusões na UTI é realizada com objetivo de tratar a anemia, como os estudos CRIT e ABC demonstraram.^{4,9} Mas, a eficácia da transfusão de hemácias em pacientes críticos não foi demonstrada até o momento na maioria das situações clínicas. Historicamente, a decisão de transfundir tem sido guiada por uma concentração de hemoglobina, o gatilho transfusional, na literatura conhecido como “trigger” de hemoglobina.⁷⁴ Uma reavaliação constante dessa prática tem sido estimulada por uma evidência crescente de complicações relacionadas à transfusão, como infecções e imunodepressão, por estudos que demonstram a associação da transfusão de hemácias e piores desfechos clínicos e pela ausência de evidência demonstrando eficácia do procedimento.^{4,9}

O estudo CRIT, observacional, prospectivo e multicêntrico realizado nos Estados Unidos, incluiu 4.892 pacientes críticos, demonstrou taxa de transfusão de 44% na UTI e aproximadamente 65% dos pacientes apresentavam hemoglobina abaixo de 12 g/dL.⁴ A etiologia da anemia no paciente crítico é multifatorial. Dentre as causas, destacam-se as perdas por trauma, cirurgia, hemorragias, coletas diárias de

sangue, a redução na eritropoiese secundária à redução na produção e na sensibilidade à eritropoietina, a redução da meia-vida das hemácias e o aumento na ocorrência de hemólise.⁷⁵

O estudo “Anemia and Blood Transfusion in Critical Care (ABC)”, conduzido em 146 países europeus, incluiu 3.534 pacientes críticos descreveu uma taxa de transfusão de 37% e enfatizou que a anemia é também consequência da coleta de sangue e que a média diária de sangue coletado varia em torno de 41 mL.⁹ O estudo “Sepsis Occurrence in Acutely ill Patients (SOAP)” incluiu 3.147 pacientes em 198 unidades de terapia intensiva européias, relatou taxa de transfusão de 33%.⁷³

Embora dados recentes sugiram que pacientes críticos em geral podem tolerar anemia até um nível de hemoglobina em torno de 7 g/dL, há ainda preocupação e dúvida se determinados subgrupos de pacientes tolerariam esses níveis, como os pacientes coronarianos, portadores de disfunção ventricular e doença pulmonar.⁷⁵⁻⁷⁹

Em revisão sistemática da literatura publicada em 2002, Carson et al.⁸⁰ incluíram 10 estudos com 1.780 pacientes, que avaliaram gatilho transfusional com estratégias bem definidas de transfusão e com grupo controle. O gatilho transfusional variou de 7 a 10 g/dL, sendo que pacientes randomizados para o grupo restritivo apresentaram redução de 42% na probabilidade de receber uma transfusão.⁸⁰ Desse estudo, conclui-se que uma estratégia restritiva não resulta em maiores taxas de mortalidade, eventos cardíacos ou tempo de internação hospitalar. Mas, como ressaltado pelos autores, os estudos que fizeram parte dessa revisão sistemática em sua maioria excluem pacientes cardiopatas.⁸⁰ Assim, os autores na ocasião recomendaram o emprego da estratégia restritiva em medicina transfusional,

ressaltando a provável exceção da doença cardiovascular, cuja ausência de evidências científicas não permitiam recomendações.⁸⁰

Em 1999, Hébert et al.²⁶ publicaram os resultados de um estudo randomizado e controlado que comparou a morbi-mortalidade de pacientes críticos expostos a uma estratégia liberal de transfusão (hemoglobina mantida acima de 10 g/dL) ou restritiva (hemoglobina mantida acima de 7 g/dL). Pacientes no grupo liberal receberam uma média de 5,6 unidades de hemácias e no grupo restritivo receberam 2,6 unidades, diferença estatisticamente significante. Nos subgrupos de pacientes menos graves e mais jovens, as taxas de mortalidade foram menores no grupo restritivo que no grupo liberal. Os autores concluíram que as concentrações de hemoglobina deveriam ser mantidas em torno de 7 a 9 g/dL no paciente crítico.²⁶ Esse estudo, que avaliou 838 pacientes, marcou o início da discussão sobre as estratégias de transfusão no paciente crítico, e seus achados foram reforçados pelas observações dos estudos ABC e CRIT que sugeriram aumento do tempo de internação e de mortalidade nos pacientes transfundidos.^{9,4}

Hébert et al.²⁷ analisaram 357 pacientes com doença cardiovascular do estudo “TRICC” submetidos às estratégias liberal ou restritiva de transfusão demonstrou taxas de mortalidade semelhantes nos grupos e menor ocorrência de disfunção orgânica no grupo restritivo. O subgrupo com doença isquêmica grave (257 pacientes) submetido à estratégia restritiva, demonstrou tendência a menor sobrevida comparado com a estratégia liberal, embora esta diferença não tenha alcançado significado estatístico. Dessa forma, o estudo randomizado de Hébert et al.²⁶ demonstrou que pacientes críticos podem ser tratados seguramente com

concentrações de hemoglobina entre 7 e 9 g/dL, com a possível exceção do paciente com cardiopatia isquêmica grave – angina instável e infarto agudo do miocárdio.²⁷

Após a publicação deste estudo, a indicação de transfusão baseada em gatilho transfusional e na generalização da indicação passou a ser questionada, levando em consideração fatores como co-morbidades do paciente e circunstância clínica como a condição hemodinâmica e a oferta e demanda de oxigênio tecidual.

Embora a transfusão de sangue tenha riscos associados, a anemia também está associada a pior prognóstico.³⁵ Entretanto, a transfusão não reduz o risco imposto pela anemia, e em alguns estudos, adicionalmente aumenta a morbimortalidade.^{4,9} Há estudos bastante controversos em pacientes que não aceitam a transfusão, por exemplo, os pacientes Testemunhas de Jeová.⁸¹⁻⁸³ Em uma série de 1958 pacientes Testemunhas de Jeová submetidos à cirurgia, a taxa de mortalidade foi 1,3% em pacientes com hemoglobina pré-operatória maior ou igual a 12 g/dL e 33,3% em pacientes com hemoglobina pré-operatória menor que 6 g/dL.⁸³ O aumento do risco de mortalidade era maior em pacientes com doença cardiovascular.⁸⁴

No estudo “SOAP”, 33% dos pacientes receberam transfusão de sangue leucodepletado (1040 pacientes), e não se observou nesse grupo aumento da mortalidade, o que difere dos estudos anteriores.^{4,9,73} É válido lembrar as limitações desse achado, uma vez que se trata de um subestudo, é uma informação extraída de um estudo observacional com discussões metodológicas. A suposição de que a leucodepleção reduz riscos não foi confirmada por estudo posterior.⁸⁵

Rouette et al.⁸⁶ recentemente publicaram uma análise de subgrupo do estudo “TRIPICU”, avaliando os pacientes pediátricos internados em unidades de terapia

intensiva após serem submetidos à cirurgia geral. Nesse estudo, pacientes pediátricos eram randomizados para estratégias restritiva (recebiam transfusão se a hemoglobina era menor que 7g/dL) ou liberal (transfusão se a hemoglobina era menor que 9,5 g/dl) de transfusão de hemácias leucodepletadas. Nesse estudo, foram avaliados 124 pacientes e não houve diferenças entre os pacientes submetidos à estratégia restritiva ou liberal em relação à ocorrência de disfunção orgânica (8% vs. 9%, P=0,83) ou mortalidade em 30 dias (2% vs. 2%, P=0,96). Também foi observado nesse estudo que o grupo alocado para a estratégia restritiva apresentou menor tempo de internação na unidade de terapia intensiva comparado ao grupo liberal ($7,7 \pm 6,6$ vs. $11,6 \pm 10,2$, P=0,03). Apesar das limitações de uma análise de subgrupo e de um pequeno número amostral, os dados obtidos nesse estudo são semelhantes aos demonstrados pelo estudo “TRIPICU”, o que torna razoável concluir que uma estratégia restritiva em pacientes pediátricos internados em unidades de terapia intensiva é provavelmente segura e que certamente permite redução no número de transfusões, sem impacto no prognóstico.⁸⁷

Marik et al.⁷⁶ publicaram em 2008, uma revisão sistemática da literatura que avaliou a eficácia da transfusão de hemácias no paciente crítico. Dentre 571 estudos avaliados, 45 foram incluídos na meta-análise. Na maior parte destes, a transfusão de hemácias foi preditor independente de morte e infecção e em alguns estudos, foi preditor da ocorrência de disfunção multiorgânica e de disfunção respiratória. Os autores concluem que em pacientes adultos críticos, cirúrgicos ou vítimas de trauma, a transfusão de hemácias está associada com aumento da morbi-mortalidade e, portanto, a prática transfusional deve ser revista.⁷⁶

Após avaliação dos dados acima descritos, conclui-se que o valor isolado da hemoglobina ou da taxa de extração de oxigênio ou a avaliação isolada das comorbidades do paciente devem servir como indicador absoluto da necessidade de transfusão do paciente.⁸⁸ O uso de um valor fisiológico em conjunto com a avaliação clínica do paciente deveriam propiciar a decisão adequada da indicação de transfusão antes do início da hipóxia ou isquemia.^{88,89}

Em revisão recentemente publicada, demonstra-se a ausência de fortes recomendações em relação a gatilhos específicos em determinados grupos de pacientes.⁹⁰ Chama-se a atenção para a individualização do paciente, para a segurança de uma estratégia restritiva de transfusão e para a necessidade de uma estratégia redutora de transfusão não baseada em gatilhos transfusionais.⁹⁰

3.7 Impacto da transfusão de hemácias nos desfechos clínicos de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca

Apesar dos avanços recentes em medicina perioperatória e de uma maior preocupação atual com os riscos e eventos adversos da transfusão de sangue, as taxas de transfusão em cirurgia cardíaca permanecem persistentemente elevadas, variando de 20 a 90%.⁹¹⁻⁹⁴ Dentre todos os procedimentos cirúrgicos, a cirurgia cardíaca é o procedimento responsável pelo maior consumo de hemocomponentes.⁹⁵ Em cirurgia cardíaca, observa-se maior variabilidade na prática transfusional comparando com a cirurgia ortopédica ou com o politrauma, e, atualmente, características locais e

crenças individuais, em detrimento da medicina baseada em evidências, ainda determinam a rotina de transfusão em alguns centros.⁹⁵

A etiologia do sangramento após cirurgia cardíaca é multifatorial e relacionada à complexidade cirúrgica, ao uso de heparina, à coexistência de múltiplas alterações hemostáticas durante a CEC, ao dano vascular durante o ato cirúrgico, à hipotermia, à fibrinólise, à hemodiluição, ao dano microvascular e à qualidade da hemostasia.⁹⁶ Alterações quantitativas e qualitativas das plaquetas contribuem para os defeitos hemostáticos que ocorrem na cirurgia cardíaca.⁹⁶ Sangramento anormal ou em excesso após cirurgia cardíaca ocorrem em 3 a 11% dos pacientes, requer reexploração cirúrgica em aproximadamente 5% dos casos, em 50 a 60% destes casos identifica-se hemostasia cirúrgica inadequada e está associado a aumento de mortalidade de 3 a 4 vezes.⁹⁷⁻⁹⁹

A transfusão de hemácias no contexto da cirurgia cardíaca, independente de seu potencial benéfico, está associada a muitos eventos adversos, incluindo infecção bacteriana, transmissão viral, injúria pulmonar relacionada à transfusão (“TRALI”), imunodepressão, reações hemolíticas e não hemolíticas, resposta inflamatória, aumento de custos e aumento da mortalidade.¹⁰⁰ A habilidade em evitar e/ou reduzir o sangramento perioperatório resulta na redução da incidência da transfusão, e consequentemente na redução da mortalidade.⁹⁶

Atualmente, a transfusão de hemácias em cirurgia cardíaca, pela escassez de recomendações consensuais que fundamentem precisamente a indicação, envolve múltiplos fatores como a presença de co-morbidades, a condição clínica do paciente, sua situação hemodinâmica e o nível de hemoglobina, dentre outros.

Aproximadamente 30 estudos foram publicados até o momento avaliando os efeitos da transfusão de sangue na evolução dos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca.^{16,18,20-25,66,70,101-116} Entretanto, muito se discute sobre a metodologia destes, incluindo o desenho retrospectivo na maioria das vezes e diversas falhas metodológicas. Estas incluem fatores de confusão como a omissão de muitos dados essenciais como o nadir do hematócrito, informações sobre leucodepleção e estocagem das hemácias e sobre o uso de outros hemocomponentes.

A maioria dos estudos sugere associação entre transfusão de sangue e aumento da morbi-mortalidade perioperatória incluindo maiores taxas de mortalidade e maior incidência de eventos neurológicos, infecção, insuficiência renal, ventilação prolongada, custos mais elevados e aumento do tempo de internação na UTI e no hospital.^{66,70,101-116} Alguns autores demonstram associação entre transfusão e aumento dos custos em cirurgia cardíaca.^{18,25,106}

Em cirurgia cardíaca, a transfusão, na maior parte das observações, parece ser mais que uma covariável da hemoglobina reduzida. Habib et al.⁹⁶ estratificaram pacientes de acordo com o menor hematócrito em CEC. Baixos níveis de hematócrito apresentaram relação com pior prognóstico; entretanto, a transfusão, analisada em cada grupo de acordo com o hematócrito e independente deste, estava associada com aumento adicional de morbidade.¹⁰¹

Estudos retrospectivos não demonstram causalidade entre transfusão e eventos, e, além disso, não se pode excluir a possibilidade de haver a tendência de pacientes mais graves receberem mais transfusões, explicando assim as observações acima. Dentre estes estudos, alguns se destacam pelo o grande número de pacientes incluídos.^{16,18,22}

Koch et al.¹⁶ estudaram de forma retrospectiva 11.963 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio. Destes, 5814 (48,6%) receberam transfusão de hemácias. A transfusão de hemácias foi associada a aumento da mortalidade (OR 1,77; IC 95% 1,67-1,87, P<0,0001), insuficiência renal (OR 2,06; IC 95% 1,87-2,27, P<0,0001), ventilação mecânica prolongada (OR 1,79; IC 95% 1,72-1,86, P<0,001), infecção séria (OR 1,76; IC 95% 1,68-1,84, P<0,001), complicações cardíacas (OR 1,55; IC 95% 1,47-1,63, P<0,001) e eventos neurológicos (OR 1,37; IC 95% 1,30-1,44, P<0,001). O risco de eventos adversos demonstrou relação dose-dependente com o número de hemácias transfundidas.

Surgenor et al.²² analisaram o impacto da transfusão de hemácias no risco de baixo débito cardíaco após revascularização do miocárdio, em um estudo observacional prospectivo com 8004 pacientes. Nesse estudo, baixos níveis de hematócrito foram associados a risco aumentado de baixo débito cardíaco (OR 0,90; IC 95% 0,82-0,92, P=0,016) e este risco era ainda maior se o paciente era exposto à transfusão de hemácias. Quando ajustada para o hematócrito, a transfusão de hemácias foi um preditor significativo e independente da ocorrência de baixo débito (OR 1,27; IC 95% 1,00-1,61, P=0,047).²²

Murphy et al.¹⁸ avaliaram retrospectivamente quanto à morbimortalidade 8518 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca - revascularização do miocárdio (RM), cirurgia valvar ou RM e valvar. Destes, 58% receberam transfusão de hemácias e este grupo, comparado com os pacientes não transfundidos, apresentou taxa maior de infecção e de eventos isquêmicos, além de tempo maior de internação e de aumento dos custos, esse último, demonstrando um efeito dose-dependente. Em 30 dias, a mortalidade no grupo transfundido foi quase 6 vezes maior que no grupo não

transfundido. Os autores realizaram análise de propensão para excluir possíveis vieses de amostragem.

Em estudo recente, prospectivo e observacional, Koch et al.²³ avaliaram 16.847 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com CEC (RM, cirurgia valvar ou RM e valvar) quanto à associação entre transfusão de hemácias e complicações pulmonares. Os pacientes expostos à transfusão de hemácias apresentaram maior número de complicações pulmonares comparados com os não expostos, dentre elas, respectivamente: síndrome do desconforto respiratório agudo (4,8 vs. 1,5%, $P < 0,001$), insuficiência respiratória (2,2% vs. 0,39%, $P < 0,0001$), tempo prolongado de ventilação mecânica (9,9 horas vs. 7,5 horas, $P < 0,0001$), e reintubação (5,6% vs. 1,3%, $P < 0,0001$).

Os estudos citados acima sugerem associação entre transfusão de hemácias e complicações agudas no pós-operatório de cirurgia cardíaca. Reforçando o impacto negativo da transfusão de hemácias na evolução dos pacientes, Koch et al.²⁴ avaliaram a influência da transfusão de hemácias na sobrevida a longo prazo de 10.289 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio. Após realizar ajuste estatístico para excluir o efeito de variáveis demográficas, comorbidades e fatores da cirurgia, os autores demonstraram aumento de mortalidade nos pacientes transfundidos ao longo de 10 anos, e esse efeito foi dose-dependente.²⁴ Os mecanismos pelos quais a transfusão de hemácias influencia a evolução tardia dos pacientes é especulativo. A resposta inflamatória sistêmica e a imunomodulação causadas pela transfusão seriam as responsáveis por morbimortalidade a longo prazo.¹¹⁷ Alterações como redução do número de linfócitos circulantes, modificação

na taxa linfócitos T auxiliares/supressores e ativação das células imunológicas são demonstradas ainda persistem anos após a transfusão.¹¹⁸

Napolitano et al.⁹⁰ publicaram recentemente uma recomendação prática sobre transfusão de hemácias no paciente crítico, citando 286 referências bibliográficas sobre o tema. Esse estudo não analisa especificamente pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, mas avalia as evidências existentes para a transfusão no paciente crítico em geral. Abaixo são citadas algumas recomendações desse estudo:

- a. Uma estratégia restritiva de transfusão (transfusão quando a hemoglobina é menor que 7 g/dL) é tão eficaz quanto uma estratégia liberal (transfusão quando a hemoglobina é menor que 10 g/dL) em pacientes críticos com anemia e estáveis hemodinamicamente.
- b. Na ausência de hemorragia aguda, uma unidade de transfusão de hemácias deve ser administrada por vez, reavaliando após cada unidade a necessidade de outra.
- c. Considerar transfusão se a hemoglobina é menor que 7 g/dL em pacientes críticos com doença cardíaca estável. Não há benefícios de uma estratégia liberal (transfusão se hemoglobina é menor que 10 g/dL) em pacientes cardiopatas estáveis.
- d. O uso do nível de hemoglobina como um gatilho para a indicação da transfusão deve ser evitado. A decisão sobre a transfusão de hemácias deve ser baseada na avaliação individualizada do paciente, considerando-se a condição hemodinâmica, a evidência de choque, a duração e a gravidade da anemia e parâmetros fisiológicos.

As recomendações acima citadas, no paciente crítico, reforçadas pelos estudos retrospectivos ou observacionais que sugerem associação entre transfusão de hemácias e eventos adversos nos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, apontam para a necessidade de uma rediscussão atual sobre a prática transfusional nesse contexto. As crenças e mitos assim como a interpretação inadequada da fisiologia devem ser substituídos por dados advindos de estudos prospectivos e randomizados avaliando o efeito de uma estratégia restritiva de transfusão nos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. Além disso, torna-se fundamental o estabelecimento de estratégias farmacológicas e não farmacológicas que reduzam o sangramento e assim necessidade de transfusão de hemácias em cirurgia cardíaca.

3.8 Efeitos adversos da transfusão de hemácias em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca

O sangue é transfundido com o objetivo de restaurar a hemoglobina acima de um nível específico para melhorar a oxigenação tecidual. Mas, estudos clínicos e experimentais demonstram que a transfusão não melhora a perfusão tecidual.^{50,66} Há algumas explicações para tal fenômeno. A primeira é que a transfusão está associada a um desarranjo da captação de oxigênio na microcirculação. A segunda é que os pacientes com anemia no pós-operatório, com níveis de hemoglobina entre 7 e 8,5 g/dL raramente alcançam o ponto de dependência oferta-demanda, e portanto o aumento da oferta de oxigênio pode não necessariamente resultar em aumento da captação tecidual de oxigênio, uma vez que os pacientes anêmicas em sua maioria

não apresentam sinais de hipóxia tecidual, exceto em situações de falência circulatória.^{14,66}

A hipóxia tecidual tem sido atribuída à lesão de estocagem. Hemácias estocadas sofrem alterações morfológicas, evoluindo de discos bicôncavos para esferoequinóticos.¹¹⁹ Assim, tornam-se depletadas de 2,3 DPG, adenosina trifosfato e da atividade da nitrito redutase, comprometendo a transferência habitual de oxigênio aos tecidos, reduzindo a deformabilidade dos eritrócitos e alterando mecanismos auto-regulatórios normais.^{23,119} Além disso, observa-se na transfusão de hemácias estocadas alguns fenômenos danosos ao receptor: a liberação de substâncias tóxicas como a hemoglobina livre, que altera a ação do óxido nítrico; aumento da adesão das hemácias estocadas aos capilares; alteração na relação oferta-demanda de oxigênio; oclusão capilar, e hipóxia tecidual.⁶⁶

Outro efeito deletério da transfusão de hemácias em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca é a ativação da resposta inflamatória sistêmica. Fransen et al.¹²⁰ avaliaram prospectivamente 114 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, e demonstraram que pacientes que receberam transfusão de hemácias no intra-operatório apresentaram maiores níveis de ativação neutrofílica e níveis mais elevados de interleucina-6. Nesse estudo, os pacientes transfundidos também apresentaram taxas mais altas de infecção pós-operatória, tempo mais prolongado de ventilação mecânica e maior tempo de internação, comparados aos não transfundidos.¹²⁰ Em análise multivariada, a transfusão de hemácias foi o preditor com maior efeito no evento adverso pós-operatório.

A injúria pulmonar associada à transfusão, originalmente definida como evento grave e raro da transfusão de sangue (“TRALI”), atualmente tem se tornado

mais frequente, sendo compreendida como um espectro de disfunção pulmonar.^{23,66}

A injúria pulmonar ocorre por causa da degranulação de neutrófilos sequestrados na vasculatura pulmonar após um insulto inicial, configurando um mecanismo de 2 insultos. A circulação extracorpórea promove ativação endotelial e sequestro dos neutrófilos, e pacientes submetidos à cirurgia cardíaca são identificados nos estudos epidemiológicos como população de risco aumentado para desenvolver injúria pulmonar associada à transfusão.⁶⁶ A natureza do segundo insulto é controversa, mas pode envolver a transferência de anticorpos específicos do doador ou a transferência de produtos do metabolismo dos lipídios (lisofosfatidilcolinas) no sobrenadante dos componentes do sangue.⁶⁶ As lisofosfatidilcolinas são estequiometricamente semelhantes ao fator de ativação plaquetária (FAP), e a administração de antagonistas do FAP pode inibir em modelos experimentais a injúria pulmonar da transfusão. São também sugeridas como potenciais agressores as micropartículas das membranas das células, que circulam normalmente no sangue e são mediadores da resposta à injúria e se acumulam nos produtos do sangue estocado.¹⁸

Os mecanismos específicos da imunomodulação associada à transfusão não são totalmente elucidados. Mas, sabe-se que o sangue estocado apresenta nível elevado de moléculas imunomoduladoras, como citocinas, complemento, antígeno solúvel classe I e ligante Fas.¹²¹ A transfusão de sangue alogênico resulta em uma redução na taxa de linfócitos T auxiliares/supressores, nas células “natural killers”, na função das células apresentadoras de antígenos, na supressão da blastogênese linfocitária, e na redução da resposta tipo hipersensibilidade retardada e de tolerância ao aloenxerto.¹²¹

3.9 O impacto da leucodepleção em cirurgia cardíaca

A depleção de leucócitos das unidades de hemácias reduz os níveis de mediadores inflamatórios liberados pela lise e degranulação dos neutrófilos, e potencialmente pode reduzir a morbidade transfusional. Entretanto, esse tópico é controverso e estudos demonstram resultados conflitantes. Duas meta-análises de estudos randomizados de transfusão de hemácias leucodepletadas versus não leucodepletadas demonstraram que a leucodepleção em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca estava relacionada a melhora na evolução clínica.^{122,123} Fergusson et al.¹²² mostraram redução de infecção pós-operatória e de mortalidade com a leucodepleção, e Vamvakas et al.¹²³ mostraram aumento da mortalidade a curto-prazo associado a hemácias não leucodepletadas. Em ambas as meta-análises, os benefícios da leucodepleção foram mais evidentes em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, e a hipótese é que a transfusão de sangue não leucodepletado potencializa ainda mais a resposta inflamatória exacerbada pela CEC. Por outro lado, outros estudos randomizados em cirurgia cardíaca, mostram apenas benefícios marginais da leucodepleção, e estudos clínicos e experimentais sugerem mecanismos independentes de leucócitos na patogênese da morbidade da transfusão.⁶⁶ Estudos retrospectivos demonstram associações significantes entre a transfusão de hemácias leucodepletadas e infecção, eventos neurológicos, insuficiência renal e injúria pulmonar.^{102,103} O significado da lesão de estocagem tem sido questionado recentemente. Um estudo coorte prospectivo multicêntrico em pacientes críticos não mostrou associação entre tempo de estocagem e eventos adversos⁴, e um estudo clínico-experimental de transfusão de hemácias estocadas versus não-estocadas no

paciente crítico, não demonstrou diferença na oxigenação global ou tecidual, como não resultou em diferentes desfechos clínicos entre os grupos.¹²⁴

3.10 Indicações da transfusão de hemácias em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca

A transfusão de hemácias pode salvar vidas no tratamento do choque hemorrágico.⁶⁶ Também, a transfusão de hemácias pode melhorar a oferta de oxigênio aos tecidos quando a extração de oxigênio é crítica ou quando a oferta encontra-se reduzida.⁶⁹

Entretanto, esses potenciais benefícios devem ser analisados e considerados em conjunto com os riscos da transfusão, como injúria pulmonar, imunomodulação e hipóxia celular. A determinação de quando os benefícios superam os riscos não é clara de acordo com a evidência atualmente disponível.

A dependência oferta-demanda de oxigênio, e, portanto, o hematócrito crítico, é paciente e órgão específicos, e varia individualmente no perioperatório.⁶⁶ Medir a extração global de oxigênio como tentativa de identificar o hematócrito crítico tem várias limitações: requer monitorização invasiva; na presença da dependência oferta-demanda de oxigênio, a equação de Fick subestima o consumo de oxigênio e sua reprodutibilidade torna-se menor quanto menor é o nível do hematócrito; e finalmente, medidas globais de oferta e demanda de oxigênio podem não detectar alterações em nível regional.³⁹ O hematócrito, que é monitorizado frequentemente no perioperatório de cirurgia cardíaca, é um indicador inadequado da oferta de

oxigênio.⁶⁶ Alguns autores sugerem associar níveis de hemoglobina e de hematócrito com marcadores de hipoperfusão tecidual como alterações nos valores do lactato, saturação venosa central de oxigênio (SvcO₂) e da pressão venosa de oxigênio (PvO₂).^{66,125}

3.11 Estratégias para reduzir as transfusões em cirurgia cardíaca

Uma das estratégias mais eficazes sabidamente associadas à redução do número de transfusões é a implementação de protocolos de transfusão baseados em metas e em indicações bem definidas.^{95,126} Reduzir o gatilho transfusional também é técnica capaz de reduzir a taxa de transfusão.¹²⁷

Outras medidas eficazes na redução das perdas sanguíneas e consequentemente na redução das taxas de transfusão são: tratamento da anemia pré-operatória, uso perioperatório de eritropoietina, aumento da massa eritrocitária pré-operatória, redução das perdas sanguíneas por meio de revisão da hemostasia adequada e boa técnica cirúrgica aliada a menor tempo de CEC, adequação da hemodiluição normovolêmica, uso correto de antifibrinolíticos, reversão criteriosa da heparina intra-operatória, hemofiltração no final da cirurgia, redução das coletas diárias de sangue, uso de autotransfusão intra-operatória em alguns casos, uso de complexo protrombínico, fator VII ativado, desmopressina, entre outros.^{95,128-130} Na cirurgia cardíaca, a propedêutica adequada da coagulação e da função plaquetária também é instrumento importante na redução da transfusão de sangue não guiada.

3.11.1 Aumento da massa eritrocitária

A otimização da massa eritrocitária perioperatória envolve a detecção precoce da anemia e sua correção antes da cirurgia. A deficiência de ferro é evento frequentemente encontrado na população assim como a anemia associada à inflamação crônica e a doenças degenerativas. Idealmente, a anemia deve ser identificada e tratada de acordo com a etiologia antes do procedimento cirúrgico, uma vez que se demonstra aumento do risco de morbi-mortalidade no paciente anêmico.⁹⁵

A administração de eritropoietina é estratégia de alto custo, porém eficiente para aumentar a massa eritrocitária perioperatória. Sua utilização em cirurgia cardíaca está relacionada à redução significativa do risco de exposição à transfusão de sangue alogênico. Entretanto, se discutem atualmente quem seriam os subgrupos de maior benefício, possíveis efeitos adversos pró-trombóticos e custo-efetividade.^{95,126,127}

A doação de sangue autóloga pré-operatória é outra técnica capaz de aumentar a massa eritrocitária. Para seu bom funcionamento, a mesma requer infraestrutura, organização complexa e resposta medular do paciente. Seu uso em cirurgia cardíaca é bastante discutível. Em discussão recente, foi pontuado que se a pré-doação de duas unidades autólogas de hemácias reduziu transfusão alogênica com pequeno aumento de custos. Se este procedimento não se associar a aumento real da massa eritrocitária, o mesmo pode reduzir o hematócrito pré-operatório e resultar em aumento da transfusão perioperatória. Deve ser pontuado que a transfusão autóloga

perioperatória não elimina o risco de contaminação bacteriana ou de reações inflamatórias induzidas pela transfusão.^{95,128}

3.11.2 Redução das perdas perioperatórias

Embora o time de profissionais envolvidos na cirurgia cardíaca habitualmente procure reduzir as perdas sanguíneas perioperatórias, o emprego de protocolos específicos no intra-operatório e no pós-operatório reduz as perdas sanguíneas significativamente, com impacto na redução da transfusão perioperatória.^{2,31,95} Uma rotina laboratorial que vise à redução de coletas de sangue e às perdas nas punções e cateterizações reduz a anemia perioperatória e a transfusão de hemocomponentes em cirurgia cardíaca.⁹⁵

Reduzir as perdas cirúrgicas inicia-se com uma avaliação completa perioperatória e com um manejo farmacológico coerente que deve ser feito baseado em protocolos e em metas terapêuticas. Estratégias intra-operatórias que reduzam as perdas sanguíneas incluem técnica cirúrgica adequada, uso de antifibrinolíticos (ácidos tranexâmico e épsilon-aminocapróico) em reoperações ou cirurgias complexas, uso do fator VII ativado em situações de coagulopatia, administração criteriosa de fluidos e revisão adequada da hemostasia.^{2,31,126}

No pós-operatório de cirurgia cardíaca, a propedêutica adequada da coagulação assim como a utilização de compostos não derivados do sangue como protamina, desmopressina, e estratégias como correção da hipotermia, da acidose e da hipocalcemia, sabidamente estão associadas à redução da transfusão em cirurgia

cardíaca.⁹⁵ Também, é válido ressaltar que a reoperação deve ser considerada de imediato em caso de sangramento excessivo, pois o retardo na indicação pode resultar em maior número de complicações.

A hemodiluição normovolêmica aguda reduz a exposição a sangue alogênico por meio da redução da perda da massa eritrocitária durante ou imediatamente ao término da cirurgia. A eficácia desta técnica depende da quantidade de sangue coletado e do volume de sangue perdido pelos pacientes. Entretanto, sua eficácia é limitada em cirurgia cardíaca.^{31,95}

A utilização de “cell-salver” perioperatório reduz a exposição à transfusão e reduz as perdas sanguíneas. Refere-se a uma técnica de coleta e preservação do sangue no campo e no sítio cirúrgico e posterior reinfusão no paciente após filtragem e centrifugação. Apesar do potencial benefício, há riscos do procedimento como coagulopatia, infecção e hemólise.¹²⁹ Há estudos em cirurgia cardíaca que demonstram redução na transfusão alogênica.⁹⁵

3.11.3 Estratégia de conservação do sangue em cirurgia cardíaca

Entre as diferentes técnicas desenvolvidas para reduzir a exposição do paciente ao sangue alogênico, a maioria foi avaliada em cirurgia cardíaca. Doação pré-operatória, hemodiluição, redução do “prime” da CEC, “cell-saver”, uso de agentes farmacológicos e o emprego da hemostasia adequada estão associados à redução significativa do uso de sangue alogênico.^{2,31,95} Mas, o verdadeiro impacto de

cada técnica, seu custo-efetividade e seu real benefício ainda não estão bem definidos.

Assim, o desenvolvimento de um programa multidisciplinar de conservação do sangue ou de restrição ao uso de hemocomponentes em cirurgia cardíaca parece ser a melhor abordagem para reduzir à exposição dos pacientes a transfusão perioperatória. A estratégia deve envolver medidas pré-operatórias como avaliação minuciosa do paciente, a participação do clínico, do banco de sangue, a implementação de medidas intraoperatórias e pós-operatórias de redução de perdas sanguíneas e de transfusão, a participação ativa do cirurgião, do anestesiolegista e do intensivista e o uso de algoritmos para avaliação e tratamento dos pacientes. Estudos anteriores demonstram redução em até 50% das taxas de transfusão com a implementação de protocolos multidisciplinares em cirurgia cardíaca.⁹⁵

Os dados apresentados demonstram que a transfusão de hemácias ainda é um procedimento utilizado na maioria dos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, sem indicação precisa e sem critérios bem definidos. Atualmente, não são demonstrados reais benefícios da transfusão e cada vez mais são descritos efeitos adversos. Dessa forma, são necessários estudos que definam melhor os critérios de transfusão e estratégias alternativas à abordagem atual das transfusões de hemácias em cirurgia cardíaca.

4. MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo e estratégias de tratamento

O protocolo do estudo e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram submetidos à Comissão Científica do Instituto do Coração (InCor) e aprovados pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), em sessão de 22 de outubro de 2008, sob o nº. 0625/08 (Apêndices A e B). Foram obtidas as anuências no TCLE de todos os pacientes participantes ou seus familiares mais próximos, quando os pacientes estavam incapacitados de fornecê-la. O estudo foi registrado no ClinicalTrials.gov sob o identificador NCT01021631.

Estudo prospectivo, randomizado, controlado, de não-inferioridade. Pacientes consecutivos com indicação de cirurgia cardíaca eletiva foram randomizados para uma das duas estratégias de tratamento: liberal ou restritiva. Envelopes opacos feitos a partir de uma tabela de números randômicos foram preparados e os mesmos eram abertos para determinar sequencialmente o grupo de tratamento dos pacientes. O pesquisador avaliava o paciente com potencial de elegibilidade na noite anterior à cirurgia, explicava detalhes do estudo e se o paciente concordava e assinava o termo de consentimento, o paciente era considerado incluído no estudo. Na seqüência, o investigador cadastrava o paciente e só então tinha acesso à sua alocação. Deste

modo, não havia possibilidade de desistência de incluir o paciente no estudo caso o investigador acreditasse não ser adequado determinado tratamento alocado.

Houve “cegamento” de pacientes e dos investigadores que analisaram os desfechos. Os mesmos não eram informados a qual grupo o paciente estava alocado.

O estudo foi realizado no Instituto do Coração (InCor), do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

As estratégias de transfusão empregadas no estudo foram derivadas de informações de estudos prévios com pacientes clínicos e de dados em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca que mostravam segurança com hematócrito de até 22% durante a CEC.^{26,131}

Estratégia liberal: pacientes randomizados para o grupo estratégia liberal recebiam transfusão de hemácias se o hematócrito fosse menor que 30%, desde o início da cirurgia cardíaca até a alta da UTI.

Estratégia restritiva: pacientes randomizados para o grupo estratégia restritiva recebiam transfusão de hemácias se o hematócrito fosse menor que 24%, desde o início da cirurgia cardíaca até a alta da UTI.

Os médicos eram instruídos a administrar a transfusão de hemácias de uma em uma bolsa e colher o hematócrito após cada unidade transfundida. Em ambos os grupos, não eram administradas mais unidades se o hematócrito alvo fosse alcançado – 24% no grupo restritivo e 30% no grupo liberal. Os níveis de hematócrito eram mensurados pelo menos em três momentos durante a cirurgia e duas vezes por dia durante a internação na UTI.

Os médicos que assistiam aos pacientes tanto no centro cirúrgico quanto na UTI poderiam administrar transfusões não indicadas pelo protocolo do estudo se eles

considerassem imprescindível a prescrição da transfusão ao paciente, como no choque hemorrágico ou nas outras formas de choque circulatório, e tal evento era considerado desvio de protocolo. Os pacientes foram analisados em seus grupos originais de randomização, em um tipo de análise denominada intenção de tratar.

No InCor-HCFMUSP, as hemácias são separadas e estocadas em solução de citrato, sem leucodepleção. O volume de uma unidade de hemácias varia de 250 a 350 mL, com um hematócrito de 80%.

Após a alta para enfermaria, a estratégia de transfusão era feita de acordo com critérios dos grupos responsáveis pelos pacientes, sendo recomendada pelos autores do estudo a avaliação individualizada do paciente.

4.1.1 Critérios de inclusão

Para serem incluídos no estudo, os pacientes deveriam apresentar os critérios abaixo:

- a) Indicação de cirurgia cardíaca eletiva: revascularização do miocárdio, cirurgia valvar ou combinada (revascularização do miocárdio e procedimento valvar)
- b) Cirurgia com circulação extracorpórea
- c) Idade maior que 18 anos

4.1.2 Critérios de exclusão

Os pacientes eram excluídos do estudo se estivesse presente um dos seguintes itens:

- a) Participação em outro estudo
- b) Impossibilidade de receber transfusão de sangue
- c) Cirurgia de emergência
- d) Cirurgia da aorta
- e) Cirurgia de reconstrução geométrica do ventrículo
- f) Cirurgia para cardiopatia congênita
- g) Transplante cardíaco
- h) Anemia (hemoglobina menor que 10 g/dL)
- i) Plaquetopenia (contagem de plaquetas menor que $150.000/\text{mm}^3$)
- j) Coagulopatia (história prévia ou tempo de protrombina maior que 14,8 segundos)
- k) Gestação
- l) Neoplasia diagnosticada
- m) Diagnóstico atual de endocardite infecciosa
- n) Disfunção hepática (bilirrubina total maior que 1,5 mg/dL)
- o) Doença renal crônica em estágio terminal
- p) Recusa em participar do estudo

4.2 Pacientes

Nós avaliamos 1765 pacientes internados no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP) no período de 09.02.2009 a 01.02.2010 para inclusão no estudo.

Destes, 512 pacientes preencheram os critérios de inclusão, não apresentaram nenhum critério de exclusão, assinaram o termo de consentimento e foram incluídos no estudo (Figura 1).

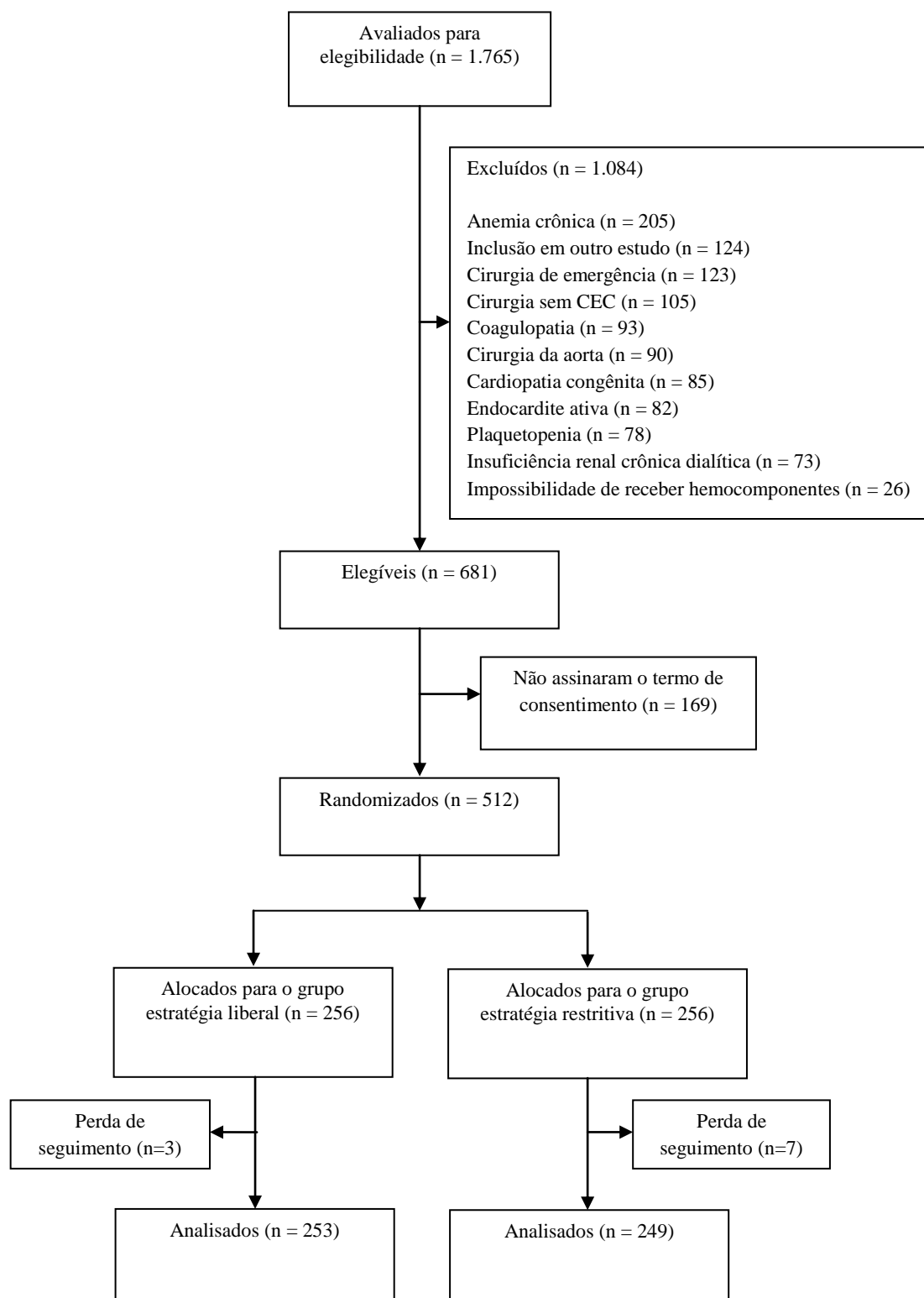


Figura 1. Fluxograma do estudo

4.3 Procedimento cirúrgico e admissão na unidade de terapia intensiva

A medicação pré-anestésica consistiu de midazolam 0,1 a 0,2 mg/kg administrado via oral 30 minutos antes da cirurgia. A anestesia foi induzida com 3 a 5 µg/kg de fentanil, 0,05 mg/kg de midazolam, 0,2-0,3 mg/kg de etomidato e 0,1 mg/kg de pancurônio, ambos intravenosos. A manutenção da anestesia foi realizada com isoflurano inalatório e fentanil se necessário. Durante a CEC, doses adicionais de midazolam e de pancurônio eram utilizadas de acordo com a demanda.

Todos os pacientes foram monitorizados com um cateter venoso central e um cateter arterial, e alguns pacientes utilizaram cateter de artéria pulmonar. Após a intubação orotraqueal, os pacientes foram ventilados com pressão positiva intermitente com um volume corrente de 8 ml/kg, pressão positiva expiratória final (“PEEP”) de 5 a 8 cm H₂O e FiO₂ de 60 a 100% para manter saturação arterial de oxigênio acima de 95%. Os fármacos vasoativos utilizados durante o intraoperatório foram indicados de acordo com protocolo específico da instituição. Em todos os pacientes, os níveis de glicemia foram mantidos abaixo de 160 mg/dL, e se necessário, insulina intravenosa contínua era administrada. Metilprednisolona 10 mg/kg e cefuroxima 750 mg foram administradas via intravenosa à indução anestésica. Todos os pacientes receberam ácido amino-capróico como antifibrinolítico na indução anestésica (5g) e uma dose de 1 g/h até o final da cirurgia.

Todas as cirurgias foram realizadas com esternotomia mediana. A anticoagulação foi realizada com dose inicial de heparina 500 UI/kg administrada em veia central antes do início da CEC, com um tempo de coagulação ativada (TCA)

alvo de 480 segundos. Heparina adicional poderia ser utilizada durante a CEC para alcançar o alvo.

Uma bomba centrífuga (Medtronic Biomedicus, Minneapolis, MN) foi utilizada para CEC. Foi utilizado um circuito extracorpóreo contendo um oxigenador de membrana microporoso de polipropileno (Braile, São José do Rio Preto, SP, Brasil) integrado a um reservatório venoso de cardiectomia. O "prime" do oxigenador era constituído de 1500 ml da solução de "Ringer" lactato, manitol 20% (1 g/kg) e 2500 unidades de heparina. Durante a CEC, uma estratégia de hipotermia foi mantida (32°C a 34°C). Durante a hipotermia, o manuseio dos gases sanguíneos foi realizado através da regulação "alfa-stat". Durante a CEC, o fluxo não-pulsátil foi mantido entre 2 a 2,4 L/min/m² e a pressão arterial média entre 60 e 90 mmHg. A proteção miocárdica foi realizada por meio de cardioplegia cristalóide anterógrada intermitente fria ou pinçamento aórtico intermitente. A cardioplegia era repetida a cada 30 minutos. Ao final da CEC, a heparina foi revertida com protamina em uma relação de 1:1, e protamina adicional poderia ser administrada até alcançar os níveis iniciais do TCA. A reposição volêmica no intra-operatório foi feita com "Ringer" lactato e a volemia foi ajustada de acordo com a monitorização da diurese, pressão arterial, pressões de enchimento, excesso de bases, lactato e débito cardíaco. Albumina ou hidroxietilamido a 6% (130.04) poderiam ser utilizados durante o procedimento.

Após a reversão da protamina, coagulograma e contagem de plaquetas eram coletados. Se houvesse sangramento significativo associado à plaquetopenia ou a coagulopatia, plaquetas, plasma fresco ou crioprecipitado poderiam ser administrados de acordo com protocolo da instituição.

Após o término do procedimento, os pacientes eram transferidos para a UTI ainda em ventilação mecânica e sob efeito da anestesia. Os pacientes eram extubados na UTI após recuperação completa da anestesia, estando estáveis hemodinamicamente, com a temperatura controlada e gases arteriais dentro da normalidade. Os pacientes recebiam alta da UTI quando preenchiam os critérios de alta de acordo com protocolo específico da instituição.

4.4 Instrumento de coleta de dados

Um instrumento para coleta de dados foi criado para auxiliar na obtenção e organização das informações requeridas pelo estudo.

No momento da randomização, dados clínicos e demográficos e informação necessária para calcular o risco da cirurgia foram obtidos para cada paciente. O escore de risco EuroSCORE padrão foi calculado.¹³²

Dados pré-operatórios: hemoglobina, hematócrito, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativada, creatinina, bilirrubina e contagem de plaquetas foram coletadas dos pacientes na data da randomização ou até 48 horas antes da cirurgia. Também foram obtidos por meio da anamnese e avaliação do prontuário dos pacientes dados sobre a história clínica, antecedentes e medicações prévias.

Dados intra-operatórios: hemoglobina e hematócrito foram coletados no início da cirurgia, durante a CEC e no final da CEC. A saturação venosa central de oxigênio (SvcO₂) e o lactato arterial foram medidos no início e no final da cirurgia.

Ao final da cirurgia, eram obtidas informações sobre o tipo de procedimento cirúrgico, número e tipo de enxertos utilizados, duração da CEC, duração do pinçamento aórtico, número de unidades de hemácias transfundidas, administração de outros hemocomponentes, tipo e quantidade de fluidos administrados e eventos clinicamente significativos, como sangramento e instabilidade hemodinâmica.

Dados pós-operatórios: durante a internação na UTI, dados clínicos eram coletados diariamente por dois médicos mascarados com mais de 2 anos de experiência em terapia intensiva cirúrgica cardíaca. Hemoglobina e hematócrito eram medidos diariamente a cada 12 horas até a alta da UTI. Creatinina, creatina quinase-MB (CK-MB), troponina, eletrólitos, lactato, gases sanguíneos e bilirrubina eram coletados uma vez ao dia. Dados clínicos e laboratoriais para o SAPS II (Simplified Acute Physiology Score II)¹³³ e para o APACHE II (“Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II”)¹³⁴ eram coletados utilizando-se o pior valor dentro das primeiras 24 horas de internação na UTI. Após a alta da UTI, diariamente até a alta os pacientes eram diariamente avaliados pelos mesmos observadores da UTI quanto à evolução clínica.

Durante todo o período de internação hospitalar, foram obtidos continuamente dados sobre a transfusão de hemácias, hematócrito alvo, ocorrência de complicações clínicas e mortalidade.

Os pacientes foram avaliados e os eventos reportados no intra-operatório (IO), no dia de admissão na UTI (D0), no primeiro dia de UTI (D1), segundo (D2), terceiro (D3), quarto (D4), quinto (D5), sexto (D6), sétimo (D7) dia de UTI, diariamente durante a estada na enfermaria e após 30 dias. Os pacientes com

permanência mais longa na UTI (> D7) também foram avaliados diariamente até o 30º dia.

4.4.1 Definição das complicações clínicas

Complicações respiratórias: incluíam necessidade de ventilação prolongada por mais de 48 horas no pós-operatório, pneumonia ou síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), definidos por critérios previamente estabelecidos.^{135,136} Pneumonia era diagnosticada se o paciente apresentava um infiltrado novo ou progressivo à radiografia de tórax, e se pelo menos 2 dos seguintes critérios estivessem presentes: temperatura maior ou igual a 38° C, contagem de leucócitos > 12.000/mm³, ou < 3.000/mm³, ou secreção traqueal purulenta com coloração de Gram demonstrando mais que 25 neutrófilos e menos que 10 células epiteliais por campo.¹³⁷ Em pacientes em ventilação mecânica e com suspeita clínica de pneumonia nosocomial, secreções brônquicas eram coletadas para culturas, obtidas por meio de lavado broncoalveolar coletado com o broncoscópio de fibra óptica.

Complicações cardíacas: incluíam choque cardiogênico, taquiarritmia ou isquemia perioperatória. Choque cardiogênico era definido pela presença de taquicardia, hipoperfusão e má perfusão associada a SvcO₂ < 65% ou acidose metabólica (redução do déficit de base > 4) ou aumento do lactato (> 2 mmol/L) na ausência de outra causa.¹³⁸ Diariamente na UTI e na enfermaria, um eletrocardiograma de 12 derivações era realizado e as taquiarritmias eram classificadas como supraventricular ou ventricular. Isquemia perioperatória era

considerada se a CK-MB estivesse elevada maior que 5 vezes o valor normal (> 30 ng/mL), ou se os valores da troponina I fossem superiores a 5 ng/mL durante as primeiras 72 h após a cirurgia, se novas ondas Q patológicas surgissem, ou se fossem obtidas imagens com déficit segmentar novo.¹³⁹

Complicações renais: a função renal era avaliada diariamente utilizando-se a classificação de “RIFLE”, baseada em risco renal, injúria, falência, perda e doença renal estágio terminal.¹⁴⁰ A necessidade de terapia dialítica era baseada em indicação clínica e avaliação laboratorial diária.

Complicações neurológicas: eram diagnosticadas se o paciente apresentava delírio, avaliado por meio da escala “CAM-ICU – Confusion Assessment Method in the ICU”, que era aplicada diariamente, ou acidente vascular encefálico, caracterizado pela presença de um déficit focal com uma imagem compatível na tomografia computadorizada.¹⁴¹

Complicações infecciosas: incluíam choque séptico, definido por critérios anteriormente descritos¹⁴², mediastinite, caracterizada como infecção profunda da ferida operatória com cultura positiva obtida do esterno, e pneumonia, como anteriormente descrita.

Complicações inflamatórias: eram diagnosticadas se o paciente apresentava choque com necessidade de norepinefrina por mais que 24 horas, ou choque com parâmetros hemodinâmicos compatíveis com vasoplegia (índice cardíaco acima de 4 L/min.m²).¹⁴³

Sangramento: foi definido como clinicamente significativo quando as perdas sanguíneas excediam 100-300 mL/hora após admissão na UTI.¹⁴⁴ Reoperação era indicada se o paciente apresentava sangramento refratário às medidas clínicas

(aquecimento, correção de coagulopatia e/ou plaquetopenia), instabilidade hemodinâmica associada ou evidência de tamponamento cardíaco.

Mortalidade operatória: foi considerada como óbito de todas as causas ocorrendo até 30 dias após a cirurgia. Contato telefônico foi utilizado para avaliar este desfecho.

4.5 Desfechos

4.5.1 Desfecho primário

O desfecho primário deste estudo foi a ocorrência de eventos combinados que incluem óbito por todas as causas em 30 dias e morbidade grave (choque cardiogênico, síndrome do desconforto respiratório ou insuficiência renal com necessidade de diálise) durante a internação hospitalar.

4.5.2 Desfechos secundários

Os desfechos secundários deste estudo foram a ocorrência de complicações respiratórias, cardíacas, neurológicas, infecciosas, inflamatórias e de sangramento com necessidade de reoperação durante a internação hospitalar.

4.6 Análise estatística

Considerando-se um estudo de equivalência ou de não inferioridade, calculamos 482 pacientes com base em uma análise bi-caudal, erro do tipo I de 0,05 e poder de 90% para a incidência de 10% para o desfecho primário.¹⁴⁵ Adicionamos 6% ao tamanho da amostra considerando a probabilidade de perda de seguimento, totalizando 512 pacientes.

Foi realizada uma análise interina, discutida por um comitê de avaliação liderado pelo Professor Jean Louis Vincent, da Université Libre de Bruxelles, Bruxelas, Bélgica, após a inclusão de 250 pacientes, e os pesquisadores foram aconselhados a prosseguir com o estudo.

Comparamos características basais, medidas de seguimento e desfechos clínicos baseado em intenção de tratar de acordo com a alocação em grupos de um estudo randomizado, conforme guiado pelo “Consort Statement”.¹⁴⁶

Variáveis contínuas foram comparadas com o teste t-Student ou teste U de Mann-Whitney e as variáveis categóricas com teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher ou teste da razão de verossimilhança. A transformação logarítmica foi utilizada para transformar variáveis que não apresentavam distribuição normal, de modo a possibilitar a utilização de testes paramétricos.

A variável hemoglobina foi avaliada com análise de variância para medidas repetidas seguida de contrastes de diferenças por mínimos quadrados para discriminar as diferenças.

Os resultados foram expressos em média \pm desvio padrão para variáveis com distribuição normal. Utilizou-se mediana, valores mínimos e máximos para variáveis que não apresentavam distribuição normal.

Utilizou-se o modelo de regressão logística múltipla para estimar os fatores preditores de desfechos primários e secundários. Calculamos estimativas não ajustadas por Kaplan-Meier para sobrevida em 30 dias e comparamos as curvas referentes às estratégias de transfusão e unidades totais de hemácias com o teste “log-rank”. Os fatores preditores foram identificados no modelo de riscos proporcionais de Cox.

Os valores de $P < 0,05$ foram considerados significantes, e todos os testes foram bicaudais. Utilizou-se o programa SPSS (“Statistical Package for the Social Sciences”), versão 18.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

5. RESULTADOS

5.1 População do estudo

Dos 512 pacientes randomizados, 256 foram alocados para a estratégia liberal e 256 pacientes foram alocados para a estratégia restritiva. No grupo estratégia liberal, houve três perdas de seguimento, e foram analisados ao final do estudo 253 pacientes. No grupo estratégia restritiva, houve sete perdas de seguimento e foram analisados ao final do estudo 249 pacientes.

Os grupos são homogêneos no que se referem às características pré-operatórias – demográficas, clínicas e laboratoriais (Tabela 1). A idade média foi $60,7 \pm 12,5$ no grupo liberal e $58,6 \pm 12,5$ anos no grupo restritivo ($P=0,060$) e houve predomínio do sexo masculino (64 vs. 60%, $P=0,381$), em ambos os grupos, respectivamente. O índice de massa corpórea dos pacientes foi $26,1 \pm 4,3$ no grupo liberal e $26,3 \pm 4,4$ kg/m² no grupo restritivo ($P=0,651$). Dentre as co-morbidades, as mais frequentes foram hipertensão arterial (79 vs. 77%, $P=0,525$), dislipidemia (55 vs. 60%, $P=0,325$), infarto do miocárdio prévio (34 vs. 36%, $P=0,609$) e diabetes mellitus (31 vs. 35%, $P=0,447$), respectivamente nos grupos liberal e restritivo. A maioria dos pacientes apresentava insuficiência cardíaca classes funcionais II ou III da New York Heart Association (86% no grupo liberal e 83% no grupo restritivo). Em ambos os grupos, houve predomínio de pacientes com fração de ejeção normal, $\geq 60\%$ (57% no grupo liberal e 55% no grupo restritivo ($P=0,754$)).

Quanto à avaliação de risco pré-operatório, os grupos foram semelhantes. O valor da mediana do EuroSCORE nos grupos foi de 5 e 4, respectivamente nos grupos liberal e restritivo ($P=0,070$). Na avaliação laboratorial pré-operatória, observou-se que a hemoglobina no grupo liberal era de $13,1 \pm 1,6$ g/dL e no grupo restritivo era de $13,4 \pm 1,8$ g/dL ($P=0,178$). Coagulograma, contagem de plaquetas e de leucócitos, e a creatinina apresentavam-se dentro dos valores de referência em ambos os grupos. No grupo liberal, 41% foram operados em uso de aspirina e no restritivo, 38% ($P=0,520$). A incidência de pacientes operados em uso de heparina foi baixa (1% no grupo liberal e 1% no grupo restritivo, $P=1,000$).

Tabela 1 - Características pré-operatórias (demográficas, clínicas e laboratoriais) dos pacientes submetidos à estratégia liberal ou restritiva de transfusão de hemácias - 2.009 a 2.010

Variável	Estratégia Liberal (N=253)	Estratégia Restritiva (N=249)	P
Idade (anos)	60,7 ± 12,5	58,6 ± 12,5	0,060
Sexo (Masculino) - n (%)	161 (64)	149 (60)	0,381
Índice de Massa Corpórea (kg/m ²)	26,1 ± 4,3	26,3 ± 4,4	0,651
Co-morbidades - n (%)			
Hipertensão arterial	201 (79)	192 (77)	0,525
Diabetes mellitus	79 (31)	86 (35)	0,447
Dislipidemia	139 (55)	147 (60)	0,325
Insuficiência renal	26 (11)	26 (11)	0,497
Tabagismo	34 (14)	38 (16)	0,735
DPOC	6 (2)	8 (3)	0,551
Angina instável	79 (31)	76 (31)	0,865
Infarto do miocárdio prévio	86 (34)	89 (36)	0,609
ICC classe funcional (NYHA) - n (%)			
I	8 (6)	8 (7)	0,501
II	42 (34)	48 (41)	
III	65 (52)	49 (42)	
IV	10 (8)	11 (10)	
Fração de ejeção (%) - n (%)			
30-39	32 (13)	37 (15)	0,754
40-59	76 (30)	75 (30)	
≥60	145 (57)	137 (55)	
Reoperação - n (%)	11 (4)	13 (5)	0,647
EuroSCORE	5 (0 - 16)	4 (0 - 17)	0,070
Avaliação laboratorial no pré-operatório			
Hemoglobina (g/dL)	13,1 ± 1,6	13,4 ± 1,8	0,178
Hematócrito (%)	39,5 ± 4,3	39,9 ± 5,2	0,651
Tempo de protrombina (s)	11,3 ± 1,1	11,3 ± 2,2	0,544
Plaquetas (1.000/mm ³)	222 ± 67	225 ± 66	0,826
Creatinina (mg/dL)	1,1 ± 0,4	1,1 ± 0,3	0,987
Contagem de leucócitos (1000/mm ³)	7,6 ± 2,1	7,7 ± 2,0	0,555
Fármacos pré-operatórios - n (%)			
Aspirina	103 (41)	94 (38)	0,520
Heparina	3 (1)	2 (1)	1,000

Testes qui-quadrado, exato de Fisher, t-Student, Mann-Whitney; P<0,05 foi considerado significante

Variáveis de distribuição normal são apresentadas como média ± desvio padrão

Variáveis que não têm distribuição normal são apresentadas como mediana, valor mínimo e máximo (em parênteses); n (%)=valor absoluto e percentual de pacientes

DPOC=Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; EuroSCORE="European System for Cardiac Operative Risk Evaluation"; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; NYHA="New York Heart Association"

Quanto às características intra-operatórias, não houve diferença entre os grupos liberal e restritivo quanto ao tipo de procedimento, número de enxertos, utilização da artéria torácica interna, tempo de CEC e tempo de pinçamento aórtico (Tabela 2). Quanto aos níveis de hemoglobina e hematócrito, os valores iniciais foram semelhantes entre o grupo liberal e restritivo ($12,5 \pm 1,7$ vs. $12,7 \pm 1,8$ g/dL, $P=0,153$ e $38,3 \pm 5$ vs. $39 \pm 5,4\%$, $P=0,151$). Também se observou que os níveis de hemoglobina e hematócrito em CEC foram semelhantes entre o grupo liberal e restritivo ($8,8 \pm 2,3$ vs. $8,7 \pm 2,6$ g/dL, $P=0,365$ e $26,8 \pm 5,1$ vs. $26,4 \pm 5,6\%$, $P=0,061$). Entretanto, no final da CEC, tanto a hemoglobina quanto o hematócrito foram significativamente mais altos no grupo liberal ($10,5 \pm 1,2$ vs. $9,5 \pm 1,4$ g/dL, $P<0,001$ e $32,5 \pm 3,6$ vs. $31 \pm 4,3\%$, $P<0,001$). Os dois grupos apresentaram valores semelhantes de lactato e $SvcO_2$ no início e no final da cirurgia. Em relação à reposição volêmica, não houve diferença entre os grupos, no que se refere a quantidade de fluidos administrados, na forma de cristalóides, albumina ou hidroxietilamido. (Tabela 2).

No intra-operatório, no grupo liberal, houve uma incidência estatisticamente maior de transfusão de hemácias comparado ao grupo restritivo (64% vs. 30%, $P<0,001$). (Tabela 2). Não foi observada diferença entre os grupos quanto à ocorrência de transfusão de outros componentes – plaquetas, plasma fresco e crioprecipitado.

Tabela 2 - Características intra-operatórias dos pacientes submetidos à estratégia liberal ou restritiva de transfusão de hemácias - 2.009 a 2.010

Variável	Estratégia Liberal (N=253)	Estratégia Restritiva (N=249)	P
Procedimento - n (%)			0,944
R M	155 (61)	152 (61)	
Cirurgia Valvar	79 (31)	80 (32)	
RM + Cirurgia Valvar	19 (8)	17 (7)	
Número de enxertos por paciente - n (%)			0,710
1	16 (9)	16 (9)	
2	53 (30)	46 (27)	
3	67 (39)	77 (46)	
4	32 (18)	26 (15)	
>4	6 (4)	4 (3)	
Artéria torácica interna - n (%)	152 (87)	157 (93)	0,064
Tempo de circulação extracorpórea (min)	92,9 ± 29,1	95,6 ± 30,5	0,290
Tempo de pinçamento aórtico (min)	42 (20-45)	42 (22-45)	0,996
Hemoglobina (g/dL) - Inicial	12,5 ± 1,7	12,7 ± 1,8	0,153
- Em CEC	8,8 ± 2,3	8,7 ± 2,6	0,365
- Final	10,5 ± 1,2	9,5 ± 1,4	<0,001
Hematócrito (%) - Inicial	38,3 ± 5	39 ± 5,4	0,151
- Em CEC	26,8 ± 5,1	26,4 ± 5,6	0,061
- Final	32,5 ± 3,6	31 ± 4,3	<0,001
Lactato (mmol/L) - Inicial	1,7 ± 1,3	1,6 ± 0,6	0,671
- Final	4,1 ± 2,6	4 ± 2,4	0,755
SvcO ₂ (%) - Inicial	73,7 ± 8,3	74,1 ± 9,2	0,765
- Final	81,3 ± 7,5	81,3 ± 8	0,900
Fluidos (mL)	3000 (500 - 6000)	3000 (1000 - 6000)	0,050
Cristalóides (mL)	2500 (500 - 6000)	2500 (300 - 6000)	0,136
Albumina - n(%)	2 (1)	2 (1)	1,000
Hidroxietilamido 6% (130/0.4) - n (%)	100 (40)	117 (47)	0,092
Transfusão de hemácias - n(%)	162 (64)	74 (30)	<0,001
Unidades de hemácias transfundidas- n (%)			<0,001
0	91 (36)	175 (70)	
1	72 (28)	36 (14)	
2	57 (23)	30 (12)	
3	26 (10)	4 (2)	
4	3 (1)	1 (1)	
>4	4 (2)	3 (1)	
Transfusão de plaquetas - n (%)	16 (6)	17 (7)	0,820
Transfusão de plasma fresco - n (%)	54 (21)	43 (17)	0,248
Transfusão de crioprecipitados - n (%)	6 (2)	5 (2)	0,781

Testes qui-quadrado, exato de Fisher, t-Student, Mann-Whitney; P<0,05 foi considerado significante

Variáveis de distribuição normal são apresentadas como média ± desvio padrão

Variáveis que não têm distribuição normal são apresentadas como mediana, valor mínimo e máximo (em parênteses); n(%)=valor absoluto e percentual de pacientes

CEC= amostras coletadas durante a circulação extracorpórea; Final= amostras coletadas no final da cirurgia; Inicial=amostras coletadas após indução da anestesia; RM=Revascularização do miocárdio; SvcO₂= saturação venosa central de oxigênio

5.2 Intervenção

Como já acima descrito, os dois grupos apresentaram níveis semelhantes de hemoglobina no pré-operatório. A partir do intra-operatório (IO), os níveis de hemoglobina foram maiores no grupo liberal comparado com o restritivo (IO $10,5 \pm 1,2$ vs. $9,5 \pm 1,4$ g/dL, $P < 0,001$; D0 $10,8 \pm 1,4$ vs. $9,6 \pm 1,5$ g/dL, $P < 0,001$; D1 $10,2 \pm 1,3$ vs. $9,4 \pm 1,7$ g/dL, $P < 0,001$; D2 $10,0 \pm 1,3$ vs. $9,1 \pm 1,4$ g/dL, $P < 0,001$; D3 $10,1 \pm 1,3$ vs. $8,7 \pm 1,4$ g/dL, $P < 0,001$; D7 $10,6 \pm 1,3$ vs. $9,0 \pm 1,3$ g/dL, $P < 0,001$). (Figure 2). Os valores médios de hemoglobina foram $10,5 \pm 0,9$ g/dL no grupo liberal e $9,2 \pm 1,2$ g/dL no grupo restritivo do intra-operatório até a alta da UTI ($P < 0,001$).

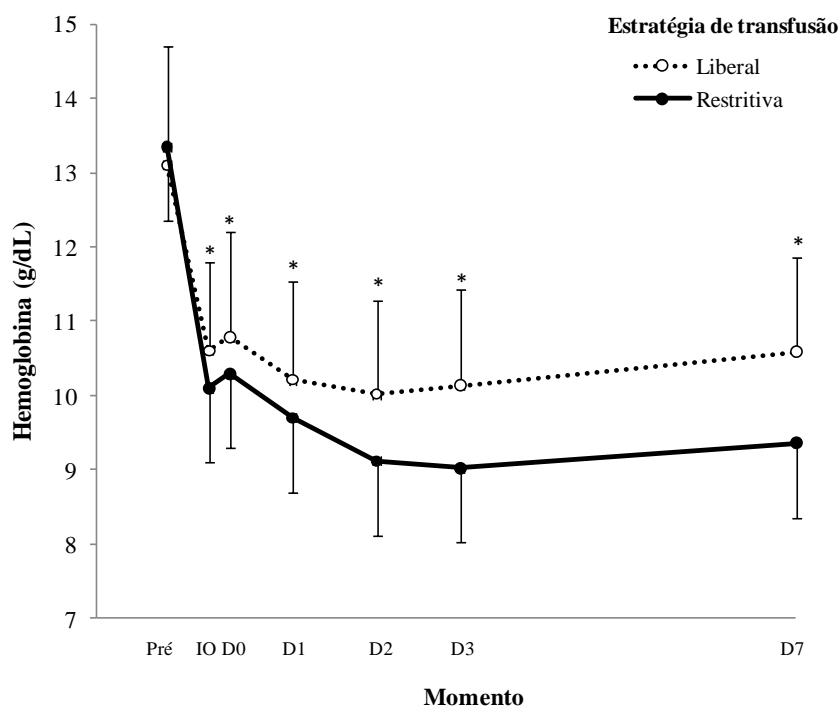


Figura 2. Níveis de hemoglobina dos pacientes submetidos à estratégia liberal ou restritiva de transfusão de hemácias

Variável submetida à transformação logarítmica. Teste: Análise de variância para medidas repetidas; * $P < 0,05$ foi considerado significativo

Os níveis de hemoglobina são expressos como média e desvio padrão

Momento da observação - Pré: pré-operatório, IO: intra-operatório, D0: dia de admissão na unidade de terapia intensiva (UTI), D1-D7: dias de internação na UTI

A concentração do hematócrito manteve-se no limiar ou acima em mais de 95% das observações. Durante a internação na UTI, a média dos valores do hematócrito foram $31,8 \pm 2,8\%$ no grupo liberal e $28,4 \pm 3,7\%$ no grupo restritivo ($P < 0,001$).

A incidência de transfusão de hemácias foi maior no grupo liberal (78%) do que no grupo restritivo (47%) ($P < 0,001$). A quantidade total de unidades de hemácias transfundidas foi de 613 no grupo liberal e de 258 no grupo restritivo ($P < 0,001$). A

maior parte das transfusões foi administrada no intra-operatório ou nos primeiros três dias de UTI (D0 a D3). A partir do D4 de UTI, não houve diferença entre os grupos em relação à incidência de transfusão de hemácias (Figura 3).

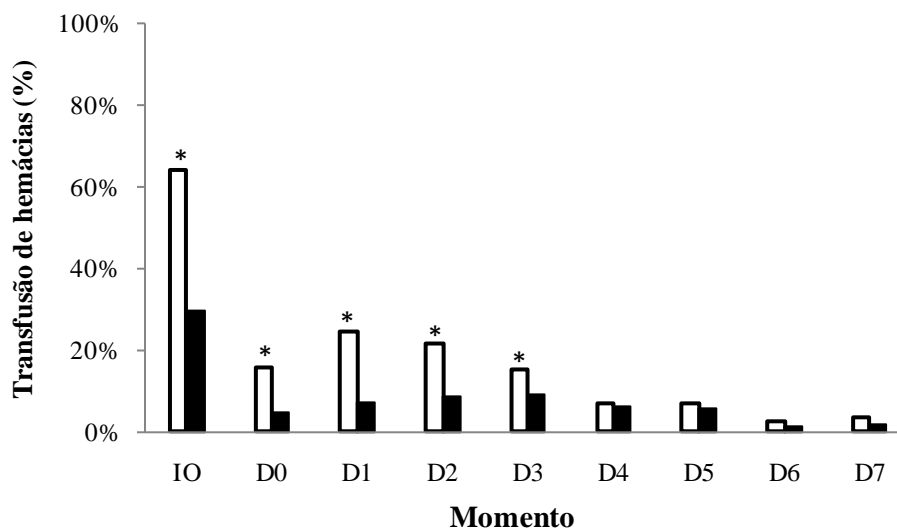


Figura 3. Incidência de transfusão de hemácias no intra-operatório e na unidade de terapia intensiva nos pacientes submetidos à estratégia liberal (□) ou restritiva (■) de transfusão de hemácias

Teste qui-quadrado, *P<0,05 foi considerado significativo

Momento da observação - IO: intra-operatório, D0: dia de admissão na unidade de terapia intensiva (UTI), D1-D7: dias de internação na UTI

O grupo estratégia liberal recebeu uma mediana de duas unidades de hemácias (0-19) enquanto o grupo estratégia restritiva recebeu uma mediana de zero unidades (0-9), $P < 0,001$. (Figura 4).

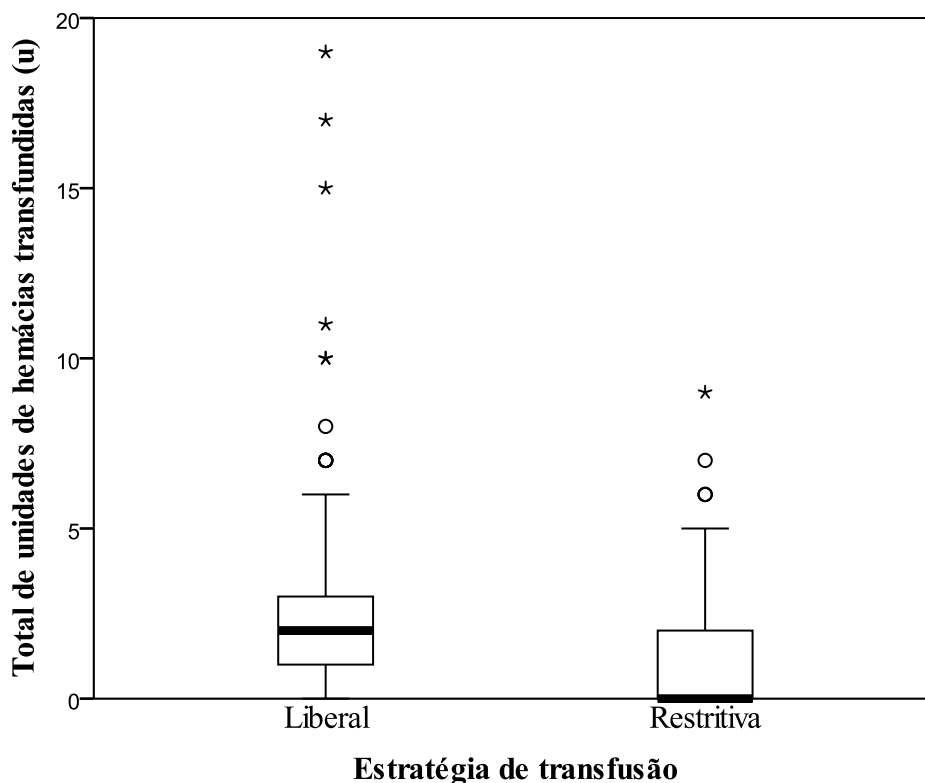


Figura 4. Distribuição do total de unidades de hemácias transfundidas nos pacientes submetidos à estratégia liberal ou restritiva de transfusão de hemácias

Valores expressos em mediana, percentis 25 e 75, valores soltos (o) e valores extremos (*)
 Teste Mann-Whitney, * $P < 0,05$ foi considerado significante

Não houve diferença em relação à mediana dos dias de estocagem das bolsas de hemácias entre os grupos liberal e restritivo, respectivamente: 3 (1-5) vs. 3 (1-5) ($P = 0,284$). Durante a internação hospitalar, não houve diferença nas taxas de

transusão de plasma fresco (27 vs. 21%, $P=0,113$), de plaquetas (10 vs. 9%, $P=0,924$) e de crioprecipitado (4 vs. 4%, $P=0,971$) entre os grupos liberal e restritivo, respectivamente.

5.3 Desfechos

O desfecho primário – mortalidade por todas as causas em 30 dias e morbidade grave (choque cardiogênico, síndrome do desconforto respiratório ou insuficiência renal com necessidade de diálise) durante a internação hospitalar ocorreu em 10% dos pacientes do grupo liberal e em 11% dos pacientes do grupo restritivo ($P=0,518$) (Figura 5). Não houve diferenças significativas entre os grupos liberal e restritivo respectivamente, em relação à ocorrência de síndrome do desconforto respiratório agudo (1 vs. 2%, $P=0,245$), insuficiência renal requerendo diálise (5 vs. 4%, $P=0,548$), choque cardiogênico (5 vs. 9%, $P=0,068$) e óbito em 30 dias (5 vs. 6%, $P=0,525$) (Figura 5).

Em relação às complicações secundárias, também não houve diferença entre o grupo liberal e restritivo: respiratórias (11 vs. 11%, $P=0,837$), cardíacas (21 vs. 24%, $P=0,460$), neurológicas (6 vs. 6%, $P=0,964$), infecciosas (10 vs. 12%, $P=0,523$), inflamatórias (15 vs. 16%, $P=0,356$) e sangramento com necessidade de reoperação (4 vs. 5%, $P=0,647$). (Figura 5). Na tabela 3, observamos o número absoluto e os percentuais dos eventos e complicações de acordo com o grupo.

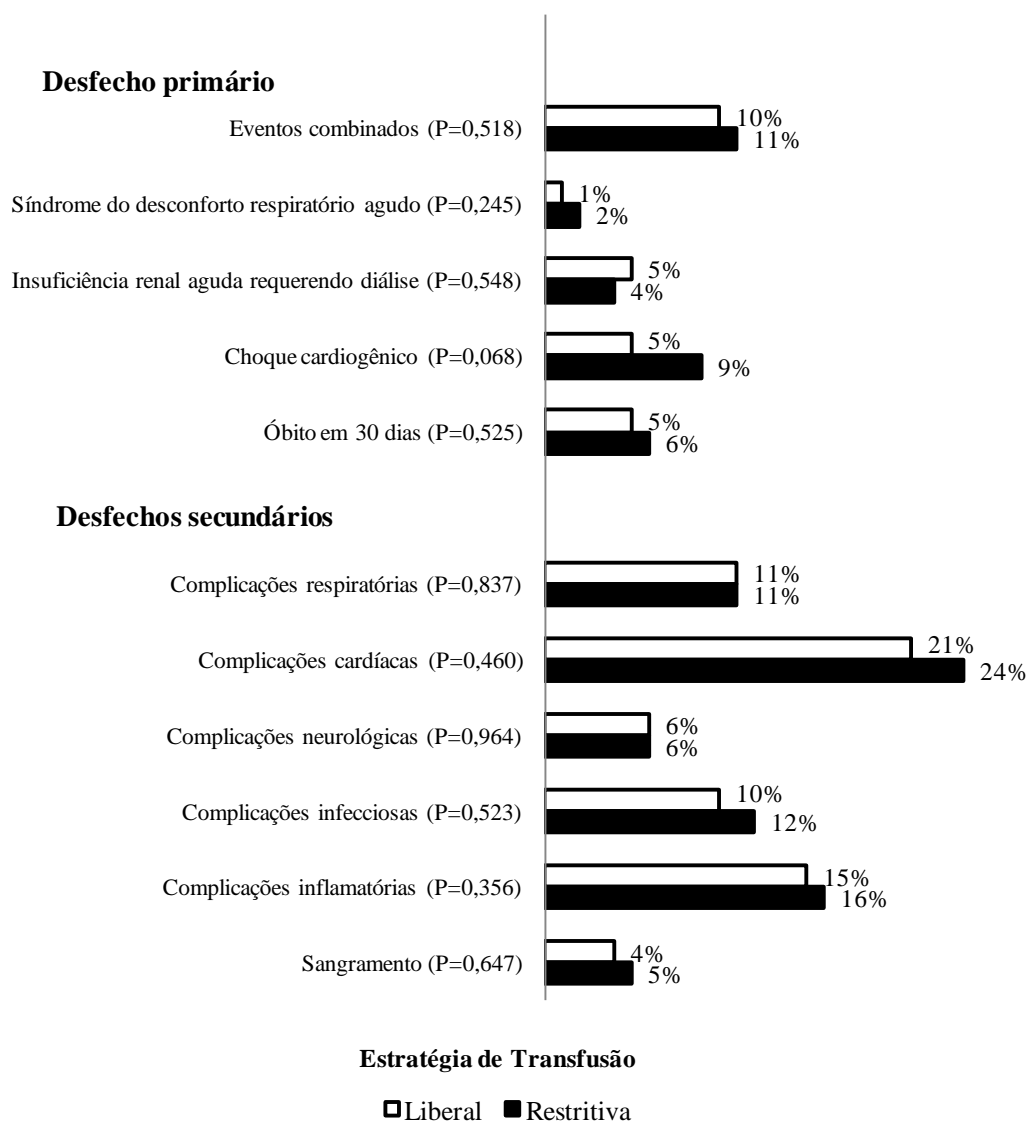


Figura 5. Incidência dos desfechos primário e secundários nos pacientes submetidos à estratégia liberal ou restritiva de transfusão de hemácias

Teste qui-quadrado, $P < 0,05$ foi considerado significativo

Desfecho primário refere-se a eventos combinados (síndrome do desconforto respiratório, insuficiência renal aguda requerendo diálise, choque cardiogênico ou óbito em 30 dias). Desfechos secundários referem-se a complicações cardíacas, respiratórias, neurológicas, infecciosas, inflamatórias e sangramento.

Tabela 3 - Incidência dos desfechos primário e secundários nos pacientes submetidos à estratégia liberal ou restritiva de transfusão de hemácias - 2.009 a 2.010

Complicações	Estratégia liberal (N=253)	Estratégia restritiva (N=249)	P
Eventos combinados	24 (10)	28 (11)	0,518
Síndrome do desconforto respiratório agudo	2 (1)	5 (2)	0,245
Insuficiência renal aguda com necessidade de diálise	13 (5)	10 (4)	0,548
Choque cardiogênico	12 (5)	22 (9)	0,068
Óbito em 30 dias	12 (5)	15 (6)	0,525
Cardíacas	53 (21)	59 (24)	0,460
Choque cardiogênico	12 (5)	22 (9)	0,068
Taquiarritmia	44 (17)	49 (20)	0,510
Isquemia miocárdica perioperatória	7 (3)	10 (4)	0,439
Respiratórias	27 (11)	28 (11)	0,837
Neurológicas	15 (6)	15 (6)	0,964
Infecciosas	25 (10)	29 (12)	0,523
Inflamatórias	39 (15)	39 (16)	0,356
Sangramento	11 (4)	13 (5)	0,647

NOTA: Desfecho primário refere-se a eventos combinados (síndrome do desconforto respiratório, Insuficiência renal aguda requerendo diálise, choque cardiogênico ou óbito em 30 dias). Desfechos secundários referem-se a complicações cardíacas, respiratórias, neurológicas, infecciosas, inflamatórias e sangramento.

As curvas de sobrevida ao longo de 30 dias foram semelhantes entre os grupos (P=0,524).(Figura 6).

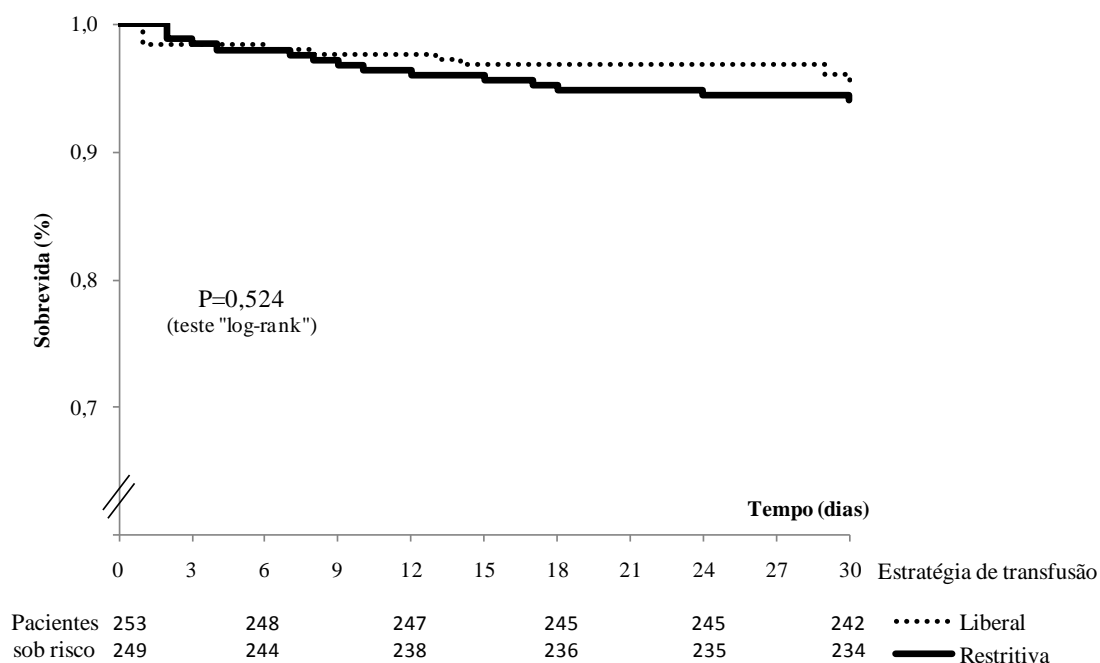


Figura 6. Estimativas por Kaplan-Meier da sobrevida em 30 dias dos pacientes submetidos à estratégia liberal ou restritiva de transfusão de hemácias

Durante a internação na UTI, não houve diferença entre os grupos liberal e restritiva na média diária do lactato ($2,6 \pm 1,1$ vs. $2,6 \pm 1$ mmol/L, P=0,487) e em outros parâmetros laboratoriais (creatinina, contagem de leucócitos, contagem de plaquetas, tempo de protrombina, bilirrubina, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase), respectivamente.

Também não se observou diferença entre os grupos liberal e restritivo quanto ao tempo de internação na UTI - 3 (0-50) vs. 3 (0-49) dias (P=0,943), e no tempo total de internação hospitalar 9 (0-53) vs. 9 (0-67) dias (P=0,445).

5.4 Transfusão de hemácias: fatores preditores e impacto no prognóstico

Independente da estratégia de tratamento, um total de 316 (63%) pacientes recebeu transfusão de hemácias (Tabela 4). No grupo de pacientes transfundidos, a idade era mais avançada (61 ± 13 vs. $57,5 \pm 11,4$, $P=0,003$), a porcentagem de pacientes do sexo feminino era maior (48 vs. 22%, $P<0,001$), e o índice de massa corpórea era menor ($25,8 \pm 4,4$ vs. $27 \pm 4,2$, $P=0,004$). Também, apresentavam maior incidência de insuficiência renal (13 vs. 7%, $P=0,044$) e menor porcentual de tabagismo (39 vs. 56%, $P<0,001$). (Tabela 4).

O grupo de pacientes que recebeu transfusão em comparação com o grupo que não recebeu apresentava EuroSCORE maior (5 (0-17) vs. 3 (0-14), $P<0,001$), maior incidência de reoperação (7 vs. 1%, $P<0,001$), menores níveis pré-operatórios de hemoglobina e de hematócrito ($12,7 \pm 1,5$ vs. $14,2 \pm 1,6$ g/dL, $P<0,001$ e $38,3 \pm 4,4$ vs. $42,2 \pm 4,3\%$, $P<0,001$), menor número de leucócitos ($7,5 \pm 2,1$ vs. $7,9 \pm 2,0 \times 1000/\text{mm}^3$, $P=0,021$). (Tabela 4)

Tabela 4 - Características pré-operatórias (demográficas, clínicas e laboratoriais) dos pacientes segundo a exposição à transfusão de hemácias - 2.009 a 2.010

Variável	Transfusão de hemácias		P
	Não (N=186) (37%)	Sim (N=316) (63%)	
Idade (anos)	57,5 ± 11,4	61 ± 13	0,003
Sexo (Masculino) - n (%)	145 (78)	165 (52)	<0,001
Índice de Massa Corpórea (kg/m ²)	27 ± 4,2	25,8 ± 4,4	0,004
Co-morbidades - n (%)			
Hipertensão	149 (80)	244 (77)	0,448
Diabetes	59 (32)	106 (34)	0,622
Dislipidemia	106 (58)	180 (57)	0,919
Insuficiência renal	13 (7)	39 (13)	0,044
Tabagismo	105 (56)	124 (39)	<0,001
DPOC	7 (4)	7 (2)	0,288
Angina instável	56 (30)	99 (31)	0,775
Infarto do miocárdio prévio	71 (38)	104 (33)	0,263
ICC Classe funcional (NYHA) - n (%)			0,932
I	6 (8)	10 (6)	
II	28 (37)	62 (37)	
III	34 (45)	80 (48)	
IV	7 (9)	14 (8)	
Fração de ejeção (%) - n (%)			0,477
30-39	26 (14)	43 (14)	
40-59	50 (27)	101 (32)	
≥60	110 (59)	172 (54)	
Reoperação - n (%)	1 (1)	23 (7)	0,001
EuroSCORE	3 (0 - 14)	5 (0 - 17)	<0,001
Avaliação laboratorial no pré-operatório			
Hemoglobina (g/dL)	14,2 ± 1,6	12,7 ± 1,5	<0,001
Hematócrito (%)	42,2 ± 4,3	38,3 ± 4,4	<0,001
Tempo de protrombina (s)	1,1 ± 0,1	1,1 ± 0,2	0,688
Plaquetas (1000/mm ³)	224 ± 66	223 ± 67	0,657
Creatinina (mg/dL)	1,1 ± 0,3	1,1 ± 0,4	0,790
Contagem de leucócitos (1000/mm ³)	7,9 ± 2	7,5 ± 2,1	0,021
Fármacos pré-operatórias - n (%)			
Aspirina	65 (35)	132 (42)	0,142
Heparina	4 (2)	1 (0)	0,065

Testes qui-quadrado, exato de Fisher, t-Student, Mann-Whitney; P<0,05 foi considerado significante

Variáveis de distribuição normal são apresentadas como média ± desvio padrão

Variáveis que não têm distribuição normal são apresentadas como mediana, valor mínimo e máximo (em parênteses); n(%)=valor absoluto e percentual de pacientes

DPOC=Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; EuroSCORE="European System for Cardiac Operative Risk Evaluation"; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; NYHA="New York Heart Association"

O grupo que recebeu transfusão de hemácias comparado com o grupo que não recebeu, apresentou tempo maior de CEC ($96,4 \pm 30,9$ vs. $90,5 \pm 27,5$, $P=0,034$), valores menores de hemoglobina e hematócrito iniciais ($12 \pm 1,5$ vs. $13,6 \pm 1,5$ g/dL, $P<0,001$ e $31 \pm 3,8$ vs. $33,5 \pm 4,2\%$, $P<0,001$), durante a CEC ($8,2 \pm 1,4$ vs. $10,1 \pm 3,1$ g/dL, $P<0,001$ e $25,7 \pm 4,4$ vs. $29,8 \pm 5,5\%$, $P<0,001$), e no final da cirurgia ($10 \pm 1,3$ vs. $10,9 \pm 1,4$ g/dL, $P<0,001$ e $31 \pm 3,8$ vs. $33,5 \pm 4,2\%$, $P<0,001$), valores mais elevados de lactato no final da cirurgia ($4,8 \pm 3,0$ vs. $4,1 \pm 2,4$ mmol/L, $P=0,006$) e receberam uma quantidade maior de transfusão de plasma no intra-operatório (24 vs. 11%, $P<0,001$) (Tabela 5).

Tabela 5 - Características intra-operatórias dos pacientes segundo a exposição à transfusão de hemácias - 2.009 a 2.010

Variável	Transfusão de hemácias		P
	Não (n=186) (37%)	Sim (n=316) (63%)	
Procedimento - n (%)			0,165
RM	122 (66)	185 (59)	
Cirurgia valvar	55 (30)	104 (33)	
RM + valvar	9 (5)	27 (9)	
Número de enxertos por paciente - n (%)			0,078
1	15 (11)	17 (8)	
2	45 (34)	54 (25)	
3	54 (41)	90 (42)	
4	14 (11)	44 (21)	
>4	3 (2)	7 (3)	
Artéria torácica interna - n (%)	123 (94)	186 (88)	0,064
Tempo de circulação extracorpórea (min)	90,5 ± 27,5	96,4 ± 30,9	0,034
Tempo de pinçamento aórtico (min)	40,8 ± 4,9	40,8 ± 4,6	0,597
Hemoglobina (g/dL) - Inicial	13,6 ± 1,5	12 ± 1,5	<0,001
- Em CEC	10,1 ± 3,1	8,2 ± 1,4	<0,001
- Final	10,9 ± 1,4	10 ± 1,3	<0,001
Hematócrito (%) - Inicial	41,8 ± 4,5	36,8 ± 4,7	<0,001
- Em CEC	29,8 ± 5,5	25,7 ± 4,4	<0,001
- Final	33,5 ± 4,2	31 ± 3,8	<0,001
Lactato (mmol/L) - Inicial	1,9 ± 0,7	1,8 ± 1,4	0,466
- Final	4,1 ± 2,4	4,8 ± 3,0	0,006
SvcO ₂ (%) - Inicial	74,5 ± 8,9	73,6 ± 8,7	0,318
- Final	81,9 ± 6,6	80,9 ± 8,3	0,177
Fluidos (mL)	3.000 (1.500 – 5.500)	3.000 (500 – 6.000)	0,263
Cristalóides (mL)	2.500 (300 – 5.500)	2.500 (500 – 6.000)	0,417
Albumina - n (%)	2 (1)	2 (1)	0,629
Hidroxietilamido 6% (130/0.4) - n (%)	79 (42)	138 (44)	0,794
Transfusão de plasma - n (%)	20 (11)	77 (24)	<0,001

Testes qui-quadrado, exato de Fisher, t-Student, Mann-Whitney; P<0,05 foi considerado significante

Variáveis de distribuição normal são apresentadas como média ± desvio padrão

Variáveis que não têm distribuição normal são apresentadas como mediana, valor mínimo e máximo (em parênteses); n(%)=valor absoluto e percentual de pacientes

CEC= amostras coletadas durante a circulação extracorpórea; Final= amostras coletadas no final da cirurgia; Inicial=amostras coletadas após indução da anestesia; RM=revascularização do miocárdio; SvcO₂= saturação venosa central de oxigênio

Após a admissão na UTI, os pacientes que receberam transfusão de hemácias apresentaram escore APACHE II e SAPS II (mais elevados que o grupo que não recebeu transfusão, respectivamente $9 \pm 4,5$ vs. $7,4 \pm 3,6$, $P < 0,001$ e $21,7 \pm 10,9$ vs. $18,6 \pm 10$, $P < 0,001$).

Também se observou que os pacientes que receberam transfusão apresentavam tempo maior de internação na UTI (4 (0-50) vs. 3 (0-25) dias, $P < 0,001$), e no hospital (10 (0-67) vs. 8 (0-53) dias, $P < 0,001$) comparados aos pacientes não transfundidos.

Em um modelo multivariado, os seguintes fatores foram preditores de transfusão de hemácias: reoperação (OR = 8,92; IC 95% = 1,046-76,097, $P = 0,045$), sexo feminino (OR = 1,81; IC 95% = 1,033-3,181, $P = 0,038$), maior nível de lactato no final do procedimento (OR = 1,024; IC 95% = 1,010-1,038, $P = 0,001$), tempo maior de CEC (OR = 1,011; IC 95% = 1,001-1,021, $P = 0,025$) e menor nível de hemoglobina no pré-operatório (OR = 0,513; IC 95% = 0,426-0,618, $P < 0,001$) (Tabela 6).

Tabela 6 - Fatores preditores de transfusão de hemácias após cirurgia cardíaca - 2.009 a 2.010

Variável	Parâmetro estimado	Erro padrão	OR	Intervalo de confiança (95%)		P
Reoperação (Sim/Não)	2,188	1,094	8,921	1,046	76,097	0,045
Sexo (Feminino/Masculino)	0,595	0,287	1,813	1,033	3,181	0,038
Lactato no final do procedimento (mmol/L)	0,023	0,007	1,024	1,010	1,038	0,001
Tempo de circulação extracorpórea (min)	0,011	0,005	1,011	1,001	1,021	0,025
Hemoglobina no pré-operatório (g/dL)	-0,667	0,095	0,513	0,426	0,618	<0,001
Constante	7,399	1,333				

Regressão logística múltipla, $P < 0,05$ foi considerado significativo

OR= "odds ratio" (razão de chances)

Sensibilidade do modelo=75%, especificidade do modelo =74%

Para determinar o impacto do número de unidades de hemácias transfundidas na ocorrência de complicações clínicas, foi feita uma análise de regressão logística múltipla. Neste modelo, o número de unidades transfundidas foi um fator de risco independente para a ocorrência de várias complicações clínicas.

Para cada unidade transfundida, o risco da ocorrência das complicações aumentava (Tabela 7): respiratórias (OR 1,273; IC 95% = 1,118-1,449, P<0,001), cardíacas (OR 1,288; IC 95% = 1,133-1,464, P<0,001), renais (OR 1,255; IC 95% = 1,076-1,463, P=0,004), infecciosas (OR 1,197; IC 95% = 1,049-1,365, P=0,007), óbito em 30 dias (OR 1,180; IC 95% = 1,013-1,376, P=0,034) e eventos combinados (OR 1,245; IC 95% = 1,088-1,423, P<0,001).

Tabela 7 - Efeito do número de unidades de hemácias transfundidas nas ocorrências clínicas

Complicações	OR	IC (95%)		P	Sensibilidade	Especificidade
Respiratórias	1,273	1,118	1,449	<0,001	69	68
Cardíacas	1,288	1,133	1,464	<0,001	65	65
Renais	1,255	1,076	1,463	0,004	74	70
Neurológicas	-	-	-	-	64	63
Infecciosas	1,197	1,049	1,365	0,007	61	61
Inflamatórias	1,434	1,267	1,623	<0,001	65	60
Óbito em 30 dias	1,180	1,013	1,376	0,034	70	70
Evento composto*	1,245	1,088	1,423	0,001	73	72

Regressão logística múltipla, P<0,05 foi considerado significante

OR= "odds ratio" (razão de chances)

IC = intervalo de confiança

A transfusão de 5 ou mais unidades de hemácias mostrou-se estar associada à maior mortalidade ($P=0,034$) (Figura 7).

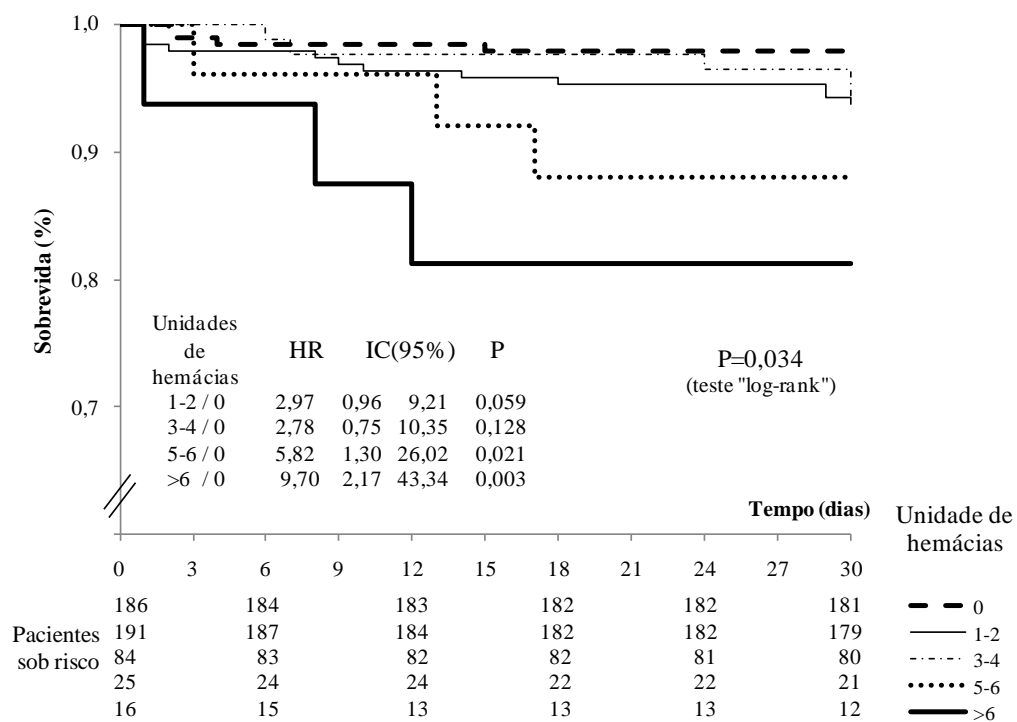


Figura 7. Estimativas por Kaplan-Meier da sobrevida em 30 dias segundo o número de unidades de hemácias transfundidas.

HR = "Hazzard ratio", IC = intervalo de confiança

5.5 Fatores de risco e preditores de complicações clínicas após a cirurgia cardíaca

Abaixo, são demonstradas respectivamente para cada complicação as variáveis identificadas como fatores de risco na análise univariada e como fatores preditores na análise multivariada. As variáveis que não demonstraram significância estatística estão apresentadas como apêndice.

5.5.1 Complicações respiratórias

Quanto às complicações respiratórias, foram identificados como fatores de risco: idade, sexo feminino, insuficiência renal, fração de ejeção reduzida, EuroSCORE elevado, níveis menores de hemoglobina e hematócrito, tempo de protrombina prolongado, creatinina elevada, cirurgia valvar e combinada (RM e valvar), tempo de CEC longo, SvcO₂ baixo no final do procedimento, transfusão de hemácias no intra-operatório, unidades de hemácias transfundidas no intra-operatório e o número total de unidades de hemácias transfundidas. (Tabela 8).

Tabela 8 - Fatores de risco para complicações respiratórias após cirurgia cardíaca - 2.009 a 2.010

Variável	OR (IC95%)	P
Idade (anos)	1,04 (1,02 - 1,07)	0,002
Sexo (Masculino/Feminino) - n (%)	0,56 (0,32 - 0,98)	0,043
Co-morbidades - n (%)		
Insuficiência renal	2,26 (1,06 - 4,82)	0,036
Fração de ejeção - n (%)		<0,001
30-39 / ≥60	4,06 (2,01 - 8,23)	0,000
40-59 / ≥60	1,58 (0,80 - 3,09)	0,184
EuroSCORE	1,24 (1,13 - 1,35)	<0,001
Avaliação laboratorial no pré-operatório		
Hemoglobina (g/dL)	0,78 (0,65 - 0,94)	0,009
Hematócrito (%)	0,94 (0,89 - 1,00)	0,040
Tempo de protrombina (s)	3,78 (1,42 - 10,09)	0,008
Creatinina (mg/dL)	2,34 (1,16 - 4,71)	0,017
Procedimento - n (%)		<0,001
Cirurgia Valvar / RM	2,42 (1,30 - 4,50)	0,005
RM + Cirurgia Valvar / RM	5,24 (2,23 - 12,3)	<0,001
Tempo de circulação extracorpórea (min)	1,01 (1,001 - 1,02)	0,003
Hemoglobina (g/dL) - Inicial	0,84 (0,71 - 1,00)	0,045
Hematócrito (%) - Inicial	0,94 (0,89 - 1,00)	0,036
SvcO ₂ (%) - Final	0,94 (0,91 - 0,97)	<0,001
Transfusão de hemácias no intraoperatório- n (%)	1,96 (1,10 - 3,49)	0,021
Unidades de hemácias transfundidas no intraoperatório - n (%)		0,001
1 /0	1,06 (0,47 - 2,4)	0,887
2 /0	1,87 (0,88 - 3,97)	0,105
3 /0	5 (2,03 - 12,29)	<0,001
4 /0	11,67 (1,56 - 87,07)	0,017
>4 /0	4,67 (0,85 - 25,53)	0,076
Total de unidades de hemácias transfundidas	1,28 (1,15 - 1,43)	<0,001

Regressão logística univariada, P<0,05 foi considerado significante

OR= "odds ratio" (razão de chances)

CEC= amostras coletadas durante a circulação extracorpórea; EuroSCORE="European System for Cardiac Operative Risk Evaluation"; Final= amostras coletadas no final da cirurgia; IC=Intervalo de Confiança; Inicial=amostras coletadas após indução da anestesia; RM=revascularização do miocárdio; SvcO₂= saturação venosa central de oxigênio

Total de unidades de hemácias transfundidas: refere-se ao total de hemácias transfundidas desde o intra-operatório até o D7 de internação na unidade de terapia intensiva.

Foram identificados como fatores preditores de complicações respiratórias o total de unidades de hemácias transfundidas (OR 1,273; IC 95% 1,118-1,449, $P < 0,001$) e a idade (OR 1,033; IC 95% 1,002-1,065, $P < 0,034$). (Tabela 9).

Tabela 9 - Fatores preditores de complicações respiratórias após cirurgia cardíaca - 2.009 a 2.010

Variável	OR	Intervalo de confiança (95%)		P	sensibilidade do modelo	especificidade do modelo
Unidades de hemácias	1,273	1,118	1,449	<0,001	69	68
Idade (anos)	1,033	1,002	1,065	0,034		

Regressão logística múltipla, $P < 0,05$ foi considerado significante
OR= "odds ratio" (razão de chances)

5.5.2 Complicações cardíacas

Quanto às complicações cardíacas, foram identificados como fatores de risco a idade, sexo feminino, fração de ejeção reduzida, reoperação, EuroSCORE elevado, níveis menores de hemoglobina e hematócrito pré-operatório, procedimento valvar ou combinado, tempo de CEC longo, níveis menores de hemoglobina e hematócrito no início do procedimento, SvcO₂ baixo no final do procedimento, transfusão de hemácias no intra-operatório, unidades de hemácias transfundidas no intra-operatório, e o total de unidades de hemácias transfundidas e transfusão de plasma fresco. (Tabela 10).

Tabela 10 - Fatores de risco para complicações cardíacas após cirurgia cardíaca - 2.009 a 2.010

Variável	OR (IC95%)	P
Idade (anos)	1,03 (1,01 - 1,05)	0,002
Sexo (Masculino/Feminino) - n (%)	0,49 (0,32 - 0,75)	0,001
Fração de ejeção - n (%)		0,005
30-39 / ≥ 60	2,42 (1,35 - 4,32)	0,003
40-59 / ≥ 60	1,17 (0,71 - 1,93)	0,536
Reoperação - n (%)	6,55 (2,78 - 15,41)	<0,001
EuroSCORE	1,16 (1,08 - 1,25)	<0,001
Avaliação laboratorial no pré-operatório		
Hemoglobina (g/dL)	0,83 (0,72 - 0,95)	0,007
Hematócrito (%)	0,95 (0,91 - 0,99)	0,024
Procedimento - n (%)		<0,001
Cirurgia Valvar / RM	1,82 (1,15 - 2,88)	0,011
RM + Cirurgia Valvar / RM	4,39 (2,14 - 9,01)	<0,001
Tempo de circulação extracorpórea (min)	1,01 (1,00 - 1,02)	0,006
Hemoglobina (g/dL) - Inicial	0,84 (0,73 - 0,95)	0,006
Hematócrito (%) - Inicial	0,94 (0,9 - 0,98)	0,004
SvcO ₂ (%) - Final	0,96 (0,93 - 0,99)	0,003
Transfusão de hemácias no intra-operatório- n (%)	1,54 (1,01 - 2,35)	0,045
Unidades de hemácias transfundidas no intra-operatório - n (%)		0,002
1 /0	0,98 (0,55 - 1,74)	0,950
2 /0	1,46 (0,82 - 2,59)	0,194
3 /0	3,30 (1,51 - 7,24)	0,003
4 /0	4,32 (0,59 - 31,41)	0,148
>4 /0	10,8 (2,04 - 57,28)	0,005
Transfusão de plasma fresco - n (%)	1,88 (1,15 - 3,07)	0,012
Total de unidades de hemácias transfundidas	1,35 (1,21 - 1,50)	<0,001

Regressão logística univariada, P<0,05 foi considerado significante

OR= "odds ratio" (razão de chances)

EuroSCORE="European System for Cardiac Operative Risk Evaluation"; Final= amostras coletadas no final da cirurgia; IC=Intervalo de Confiança; Inicial=amostras coletadas após indução da anestesia; RM=revascularização do miocárdio; SvcO₂= saturação venosa central de oxigênio

Total de unidades de hemácias transfundidas: refere-se ao total de hemácias transfundidas desde o intra-operatório até o D7 de internação na unidade de terapia intensiva.

Foram identificados como fatores preditores de complicações cardíacas o número total de unidades de hemácias (OR 1,284; IC 95% 1,137-1,450, P<0,001), a idade (OR 1,030; IC 95% 1,007-1,053, P=0,009) e o sexo feminino (OR 2,024; IC 95% 1,209-3,390, P=0,007). (Tabela 11).

Tabela 11 - Fatores preditores de complicações cardíacas após cirurgia cardíaca - 2.009 a 2.010

Variável	OR	Intervalo de confiança (95%)		P	sensibilidade do modelo	especificidade do modelo
Unidades de hemácias	1,284	1,137	1,450	<0,001		
Idade (anos)	1,030	1,007	1,053	0,009	65	65
Sexo (Feminino/Masculino)	2,024	1,209	3,390	0,007		

Regressão logística múltipla, P<0,05 foi considerado significativo
OR= "odds ratio" (razão de chances)

5.5.3 Complicações neurológicas

Quanto às complicações neurológicas, foram identificados como fatores de risco a idade, o índice de massa corpórea, a presença de diabetes, insuficiência renal, fração de ejeção baixa, EuroSCORE elevado, níveis menores de hemoglobina no pré-operatório, procedimento valvar ou combinado, tempo de CEC longo, níveis menores de hemoglobina e hematócrito no início e no final do procedimento e o total de unidades de hemácias transfundidas (Tabela 12).

Tabela 12 - Fatores de risco para complicações neurológicas após cirurgia cardíaca
- 2.009 a 2.010

Variável	OR (IC95%)	P
Idade (anos)	1,06 (1,02 - 1,1)	0,001
Índice de Massa Corpórea (kg/m ²)	0,9 (0,82 - 0,99)	0,042
Co-morbidades - n (%)		
Diabetes	2,13 (1,01 - 4,46)	0,046
Insuficiência renal	3,1 (1,25 - 7,7)	0,015
Fração de ejeção - n (%)		0,002
30-39 / ≥60	3,92 (1,67 - 9,2)	0,002
40-59 / ≥60	0,86 (0,32 - 2,3)	0,758
EuroSCORE	1,24 (1,11 - 1,39)	<0,001
Avaliação laboratorial no pré-operatório		
Hemoglobina (g/dL)	0,78 (0,61 - 0,99)	0,043
Creatinina (mg/dL)	3,56 (1,57 - 8,06)	0,002
Procedimento - n (%)		0,029
Cirurgia Valvar / RM	1,17 (0,50 - 2,73)	0,720
RM + Cirurgia Valvar / RM	3,89 (1,41 - 10,78)	0,009
Hemoglobina (g/dL) - Inicial	0,74 (0,59 - 0,93)	0,011
- Final	0,69 (0,51 - 0,93)	0,015
Hematócrito (%) - Inicial	0,91 (0,84 - 0,98)	0,013
- Final	0,88 (0,8 - 0,97)	0,011
Total de unidades de hemácias transfundidas	1,15 (1,02 - 1,29)	0,019

Regressão logística univariada, P<0,05 foi considerado significante

OR= "odds ratio" (razão de chances)

EuroSCORE="European System for Cardiac Operative Risk Evaluation"; Final= amostras coletadas no final da cirurgia; IC=Intervalo de Confiança; Inicial=amostras coletadas após indução da anestesia; RM=revascularização do miocárdio

Total de unidades de hemácias transfundidas: refere-se ao total de hemácias transfundidas desde o intra-operatório até o D7 de internação na unidade de terapia intensiva.

Foi identificado como fator preditor de complicações neurológicas a idade (OR 1,047; IC 95% 1,007-1,089, P=0,02). (Tabela 13).

Tabela 13 - Fatores preditores de complicações neurológicas após cirurgia cardíaca - 2.009 a 2.010

Variável	OR	Intervalo de confiança (95%)		P	sensibilidade do modelo	especificidade do modelo
Idade (anos)	1,047	1,007	1,089	0,020	64	63

Regressão logística múltipla, P<0,05 foi considerado significante
OR= "odds ratio" (razão de chances)

5.5.4 Complicações infecciosas

Quanto às complicações infecciosas, foram identificados como fatores de risco a idade, insuficiência renal, fração de ejeção, EuroSCORE, níveis reduzidos de hemoglobina e hematócrito no pré-operatório, tempo de protrombina aumentado, creatinina elevada, procedimento valvar ou combinado, tempo de CEC longo, nível reduzido de SvcO₂ final, unidades de hemácias transfundidas no intra-operatório e o total de unidades de hemácias transfundidas (Tabela 14).

Tabela 14 - Fatores de risco para complicações infecciosas após cirurgia cardíaca - 2.009 a 2.010

Variável	OR (IC95%)	P
Idade (anos)	1,04 (1,02 - 1,07)	0,002
Co-morbidades - n (%)		
Insuficiência renal	2,32 (1,08 - 4,96)	0,030
Fração de ejeção - n (%)		<0,001
30-39 / ≥60	5,57 (2,73 - 11,36)	<0,001
40-59 / ≥60	1,86 (0,93 - 3,73)	0,080
EuroSCORE	1,25 (1,14 - 1,36)	<0,001
Avaliação laboratorial no pré-operatório		
Hemoglobina (g/dL)	0,73 (0,61 - 0,89)	0,001
Hematócrito (%)	0,92 (0,87 - 0,98)	0,006
Tempo de protrombina (s)	3,47 (1,29 - 9,31)	0,014
Creatinina (mg/dL)	2,29 (1,14 - 4,62)	0,020
Procedimento - n (%)		0,001
Cirurgia Valvar / RM	1,88 (1,01 - 3,51)	0,048
RM + Cirurgia Valvar / RM	4,75 (2,04 - 11,05)	<0,001
Tempo de circulação extracorpórea (min)	1,01 (1,001 - 1,02)	0,007
Hemoglobina (g/dL) - Inicial	0,81 (0,68 - 0,97)	0,020
Hematócrito (%) - Inicial	0,93 (0,88 - 0,99)	0,017
SvcO ₂ (%) - Final	0,95 (0,92 - 0,98)	0,004
Unidades de hemácias transfundidas no intra-operatório - n (%)		0,003
1 /0	0,73 (0,30 - 1,76)	0,486
2 /0	1,69 (0,80 - 3,56)	0,167
3 /0	4,53 (1,86 - 11,03)	0,001
4 /0	10,57 (1,42 - 78,54)	0,021
>4 /0	1,76 (0,20 - 15,26)	0,608
Total de unidades de hemácias transfundidas	1,20 (1,09 - 1,33)	<0,001

Regressão logística univariada, P<0,05 foi considerado significante

OR= "odds ratio" (razão de chances)

CEC= amostras coletadas durante a circulação extracorpórea; EuroSCORE="European System for Cardiac Operative Risk Evaluation"; Final= amostras coletadas no final da cirurgia; IC=Intervalo de Confiança; Inicial=amostras coletadas após indução da anestesia; RM=revascularização do miocárdio; SvcO₂= saturação venosa central de oxigênio

Total de unidades de hemácias transfundidas: refere-se ao total de hemácias transfundidas desde o intra-operatório até o D7 de internação na unidade de terapia intensiva.

Foram identificados como fatores preditores de complicações infecciosas o número total de unidades de hemácias (OR 1,197; IC 95% 1,049-1,365, P=0,007) e o nível reduzido de hemoglobina no pré-operatório (OR 0,781; IC 95% 0,621-0,983, P=0,035). (Tabela 15).

Tabela 15 - Fatores preditores de complicações infecciosas após cirurgia cardíaca - 2.009 a 2.010

Variável	OR	Intervalo de confiança (95%)		P	sensibilidade do modelo	especificidade do modelo
Unidades de hemácias	1,197	1,049	1,365	0,007		
Hb pré-operatório (g/dL)	0,781	0,621	0,983	0,035	61	61

Regressão logística múltipla, P<0,05 foi considerado significante

OR= "odds ratio" (razão de chances)

Hb=hemoglobina

5.5.5 Complicações inflamatórias

Quanto às complicações inflamatórias, foram identificados como fatores de risco a idade, o sexo feminino, fração de ejeção reduzida, reoperação, EuroSCORE elevado, nível reduzido de hemoglobina no pré-operatório, procedimento valvar ou combinado, tempo de CEC longo, nível reduzido de SvcO₂ inicial e final, unidades de hemácias transfundidas no intra-operatório e o total de unidades de hemácias transfundidas. (Tabela 16).

Tabela 16 - Fatores de risco para complicações inflamatórias após cirurgia cardíaca - 2.009 a 2.010

Variável	OR (IC95%)	P
Idade (anos)	1,05 (1,02 - 1,07)	<0,001
Sexo (Masculino/Feminino) - n (%)	0,60 (0,37 - 0,98)	0,040
Fração de ejeção - n (%)		0,007
30-39 / ≥60	2,77 (1,46 - 5,25)	0,002
40-59 / ≥60	1,45 (0,83 - 2,53)	0,195
Reoperação - n (%)	10,98 (4,61 - 26,15)	<0,001
EuroSCORE	1,18 (1,09 - 1,28)	<0,001
Avaliação laboratorial no pré-operatório		
Hemoglobina (g/dL)	0,85 (0,73 - 0,99)	0,033
Procedimento - n (%)		0,003
Cirurgia Valvar / RM	1,07 (0,62 - 1,85)	0,817
RM + Cirurgia Valvar / RM	3,57 (1,68 - 7,58)	0,001
Tempo de circulação extracorpórea (min)	1,01 (1,01 - 1,02)	0,001
Hematócrito (%) - Em CEC	0,94 (0,9 - 0,99)	0,017
SvcO ₂ (%) - Inicial	0,96 (0,94 - 0,99)	0,013
- Final	0,96 (0,93 - 0,99)	0,015
Unidades de hemácias transfundidas no intra-operatório - n (%)		0,005
1 /0	0,83 (0,41 - 1,66)	0,589
2 /0	1,49 (0,78 - 2,84)	0,230
3 /0	2,83 (1,2 - 6,67)	0,018
4 /0	19,8 (2 - 195,7)	0,011
>4 /0	4,95 (1,06 - 23,06)	0,042
Total de unidades de hemácias transfundidas (u)	1,42 (1,27 - 1,6)	<0,001

Regressão logística univariada, P<0,05 foi considerado significante

OR= "odds ratio" (razão de chances)

CEC= amostras coletadas durante a circulação extracorpórea; EuroSCORE="European System for Cardiac Operative Risk Evaluation"; Final= amostras coletadas no final da cirurgia; IC=Intervalo de Confiança; Inicial=amostras coletadas após indução da anestesia; RM=revascularização do miocárdio; SvcO₂= saturação venosa central de oxigênio

Total de unidades de hemácias transfundidas: refere-se ao total de hemácias transfundidas desde o intra-operatório até o D7 de internação na unidade de terapia intensiva.

Foi identificado como fator preditor de complicações inflamatórias o número total de unidades de hemácias (OR 1,434; IC 95% 1,267-1,623, P<0,001) (Tabela 17).

Tabela 17 - Fatores preditores de complicações inflamatórias após cirurgia cardíaca - 2.009 a 2.010

Variável	OR	Intervalo de confiança (95%)		P	sensibilidade do modelo	especificidade do modelo
Unidades de hemácias	1,434	1,267	1,623	<0,001	65	60

Regressão logística múltipla, P<0,05 foi considerado significativo
OR= "odds ratio" (razão de chances)

5.5.6 Sangramento com necessidade de reoperação

Quanto à ocorrência de sangramento com necessidade de reoperação, os fatores de risco foram EuroSCORE elevado, tempo de protrombina aumentado, contagem de plaquetas reduzida e uso da artéria torácica interna (Tabela 18).

Tabela 18 - Fatores de risco para sangramento após cirurgia cardíaca - 2.009 a 2.010

Variável	OR (IC95%)	P
EuroSCORE	1,16 (1,03 - 1,31)	0,015
Avaliação laboratorial no pré-operatório		
Tempo de protrombina (s)	4,37 (1,35 - 14,08)	0,014
Plaquetas (1000/mm ³)	0,99 (0,98 - 1,00)	0,033
Artéria torácica interna - n (%)	5,75 (1,59 - 20,78)	0,008

Regressão logística univariada, P<0,05 foi considerado significativo

OR= "odds ratio" (razão de chances); IC=Intervalo de Confiança

Total de unidades de hemácias transfundidas: refere-se ao total de hemácias transfundidas desde o intra-operatório até o D7 de internação na unidade de terapia intensiva.

Na análise multivariada, nenhuma variável foi selecionada como preditora de sangramento.

5.5.7 Eventos combinados

Quanto à ocorrência de eventos combinados, os fatores de risco foram idade, sexo feminino, insuficiência renal, fração de ejeção reduzida, EuroSCORE, reoperação, nível reduzido de hemoglobina no pré-operatório, tempo de protrombina aumentado, procedimento valvar e combinado, tempo prolongado de CEC, hematócrito reduzido em CEC, lactato final aumentado, SvcO₂ inicial e final reduzidos, número total de unidades de hemácias, unidades de hemácias transfundidas no intra-operatório, transfusão de plasma fresco e o total de unidades de hemácias transfundidas (Tabela 19).

Tabela 19 - Fatores de risco para eventos combinados* após cirurgia cardíaca - 2.009 a 2.010

Variável	OR (IC95%)	P
Idade (anos)	1,07 (1,04 - 1,10)	<0,001
Sexo (Masculino/Feminino) - n (%)	0,41 (0,23 - 0,74)	0,003
Co-morbidades - n (%)		
Insuficiência renal	2,84 (1,35 - 5,97)	0,006
Fração de ejeção - n (%)		0,001
30-39 / ≥60	3,57 (1,76 - 7,25)	<0,001
40-59 / ≥60	1,21 (0,6 - 2,44)	0,598
Reoperação - n (%)	4,93 (2,00 - 12,17)	0,001
EuroSCORE	1,32 (1,20 - 1,45)	<0,001
Avaliação laboratorial no pré-operatório		
Hemoglobina (g/dL)	0,77 (0,64 - 0,94)	0,010
Tempo de protrombina (s)	3,45 (1,27 - 9,37)	0,015
Procedimento - n (%)		<0,001
Cirurgia Valvar / RM	1,76 (0,92 - 3,36)	0,087
RM + Cirurgia Valvar / RM	5,7 (2,48 - 13,09)	<0,001
Tempo de circulação extracorpórea (min)	1,02 (1,01 - 1,02)	<0,001
Lactato (mmol/L) - Final	1,02 (1,01 - 1,03)	0,001
SvcO ₂ (%) - Inicial	0,97 (0,93 - 1,00)	0,046
- Final	0,90 (0,86 - 0,93)	<0,001
Transfusão de hemácias no intra-operatório - n (%)	1,93 (1,07 - 3,48)	0,029
Unidades de hemácias transfundidas no intra-operatório - n (%)		0,004
1 /0	1,12 (0,49 - 2,54)	0,790
2 /0	1,97 (0,92 - 4,21)	0,081
3 /0	3,07 (1,13 - 8,39)	0,028
4 /0	12,3 (1,64 - 92,01)	0,015
>4 /0	9,22 (1,93 - 44,11)	0,005
Transfusão de plasma fresco - n (%)	3,33 (1,82 - 6,11)	<0,001
Total de unidades de hemácias transfundidas (u)	1,26 (1,13 - 1,41)	<0,001

Regressão logística univariada, P<0,05 foi considerado significante

OR= "odds ratio" (razão de chances)

CEC= amostras coletadas durante a circulação extracorpórea; EuroSCORE="European System for Cardiac Operative Risk Evaluation"; Final= amostras coletadas no final da cirurgia; IC=Intervalo de Confiança; Inicial=amostras coletadas após indução da anestesia; RM=revascularização do miocárdio; SvcO₂= saturação venosa central de oxigênio

*Eventos combinados referem-se à síndrome do desconforto respiratório, Insuficiência renal aguda requerendo diálise, choque cardiogênico ou óbito em 30 dias.

Total de unidades de hemácias transfundidas: refere-se ao total de hemácias transfundidas desde o intra-operatório até o D7 de internação na unidade de terapia intensiva.

Foram identificados como fatores preditores de eventos combinados o número total de unidades de hemácias (OR 1,245; IC 95% 1,088-1,423, P<0,001) e a idade (OR 1,057; IC 95% 1,021-1,094, P<0,002) (Tabela 20).

Tabela 20 - Fatores preditores de eventos combinados* após cirurgia cardíaca - 2.009 a 2.010

Variável	OR	Intervalo de confiança (95%)		P	sensibilidade do modelo	especificidade do modelo
Unidades de hemácias	1,245	1,088	1,423	<0,001	73	72
Idade (anos)	1,057	1,021	1,094	0,002		

Regressão logística múltipla, P<0,05 foi considerado significativo

OR= "odds ratio" (razão de chances)

*Eventos combinados referem-se à síndrome do desconforto respiratório, Insuficiência renal aguda requerendo diálise, choque cardiogênico ou óbito em 30 dias.

5.5.8 Óbito

Os fatores de risco para óbito em 30 dias foram idade, insuficiência renal, fração de ejeção reduzida, reoperação, EuroSCORE, procedimento valvar e combinado, tempo prolongado de CEC, nível reduzido de hematócrito na CEC, nível elevado de lactato final, níveis reduzidos de ScvO₂ inicial e final, número total de unidades de hemácias, unidades de hemácias transfundidas no intra-operatório, transfusão de plasma fresco e o total de unidades de hemácias transfundidas. (Tabela 21).

Tabela 21 - Fatores de risco para óbito em 30 dias após cirurgia cardíaca - 2.009 a 2.010

Variável	HR (IC95%)	P
Idade (anos)	1,055 (1,017 - 1,094)	0,005
Co-morbidades - n (%)		
Insuficiência renal	4,452 (1,905 - 10,403)	0,001
Fração de ejeção - n (%)		0,001
30-39 / ≥ 60	4,31 (1,87 - 9,95)	0,001
40-59 / ≥ 60	0,85 (0,29 - 2,44)	0,759
Reoperação - n (%)	1,607 (0,381 - 6,785)	0,519
EuroSCORE	1,288 (1,166 - 1,422)	<0,001
Procedimento - n (%)		0,002
Cirurgia Valvar / RM	2,643 (1,114 - 6,273)	0,028
RM + Cirurgia Valvar / RM	6,132 (2,182 - 17,232)	0,001
Tempo de circulação extracorpórea (min)	1,018 (1,008 - 1,027)	<0,001
Hematócrito (%) - Em CEC	0,898 (0,832 - 0,969)	0,005
Lactato (mmol/L) - Final	1,027 (1,016 - 1,039)	<0,001
SvcO ₂ (%) - Inicial	0,948 (0,909 - 0,989)	0,014
- Final	0,906 (0,878 - 0,935)	<0,001
Transfusão de hemácias no intra-operatório - n (%)	2,305 (1,036 - 5,131)	0,041
Unidades de hemácias transfundidas no intra-operatório - n (%)		0,004
1 /0	0,821 (0,222 - 3,031)	0,767
2 /0	3,523 (1,432 - 8,671)	0,006
3 /0	1,983 (0,428 - 9,178)	0,381
4 /0	8,393 (1,063 - 66,289)	0,044
>4 /0	10,732 (2,317 - 49,707)	0,002
Transfusão de plasma fresco - n (%)	4,126 (1,939 - 8,779)	<0,001
Total de unidades de hemácias transfundidas (u)	1,195 (1,097 - 1,302)	<0,001

Riscos proporcionais de Cox univariado, P<0,05 foi considerado significativo

HR = "Hazard ratio"

CEC= amostras coletadas durante a circulação extracorpórea; EuroSCORE="European System for Cardiac Operative Risk Evaluation"; Final= amostras coletadas no final da cirurgia; IC=Intervalo de Confiança; Inicial=amostras coletadas após indução da anestesia; RM=revascularização do miocárdio; SvcO₂= saturação venosa central de oxigênio

Total de unidades de hemácias transfundidas: refere-se ao total de hemácias transfundidas desde o intra-operatório até o D7 de internação na unidade de terapia intensiva

Foram identificados como fatores preditores de óbito a idade (HR 1,071; IC 95% 1,030-1,115, P<0,001), procedimento valvar (HR 3,393; IC 95% 1,284-8,965, P=0,014), fração de ejeção < 40% (HR 6,145; IC 95% 2,196-17,193, P=0,001), níveis elevados de lactato final (HR 1,030; IC 95% 1,016-1,044, P<0,001), níveis reduzidos de SvcO₂ inicial (HR 0,937; IC 95% 0,892-0,984, P=0,010) e SvcO₂ final (HR 0,912; IC 95% 0,877-0,947, P<0,001) e o número total de unidades de hemácias transfundidas (HR 1,207; IC 95% 1,071-1,360, P=0,002).

Tabela 22 - Fatores preditores de óbito em 30 dias após cirurgia cardíaca - 2.009 a 2.010

Variável	HR	Intervalo de confiança (95%)		P
Idade (anos)	1,071	1,030	1,115	0,001
Tipo de cirurgia				0,019
Valvar / RM	3,393	1,284	8,965	0,014
RM + Valvar / RM	0,801	0,210	3,060	0,746
Fração de ejeção do VE (%)				0,001
30-39/ ≥60	6,145	2,196	17,193	0,001
40-59/ ≥60	0,950	0,277	3,261	0,935
Lactato (mmol/L) final	1,030	1,016	1,044	<0,001
SvcO ₂ (%) inicial	0,937	0,892	0,984	0,010
SvcO ₂ (%) final	0,912	0,877	0,947	<0,001
Total de Unidades de hemácias (u)	1,207	1,071	1,360	0,002

Riscos proporcionais de Cox, P<0,05 foi considerado significante

HR= "Hazard ratio"; Final= amostras coletadas no final da cirurgia; Inicial=amostras coletadas após indução da anestesia; RM=revascularização do miocárdio; SvcO₂= saturação venosa central de oxigênio

Total de unidades de hemácias transfundidas: refere-se ao total de hemácias transfundidas desde o intra-operatório até o D7 de internação na unidade de terapia intensiva.

6. DISCUSSÃO

Este estudo é o primeiro ensaio clínico, randomizado, prospectivo e controlado que compara uma estratégia restritiva com uma estratégia liberal de transfusão de hemácias em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. Nossos dados mostram que uma estratégia restritiva de transfusão de hemácias é tão segura quanto uma estratégia liberal, resultando em taxas semelhantes de mortalidade em 30 dias e morbidade grave (síndrome do desconforto respiratório agudo, choque cardiogênico ou insuficiência renal aguda com necessidade de diálise). Também avaliamos comparativamente a ocorrência de complicações respiratórias, cardíacas, neurológicas, infecciosas, inflamatórias, e de sangramento com necessidade de reoperação e não houve diferenças entre as estratégias.

A implementação de uma estratégia restritiva em cirurgia cardíaca reduziu o número de transfusões de hemácias em 31%, reduzindo assim o número total de unidades transfundidas de 613 no grupo liberal para 258 no grupo restritivo. Pacientes do grupo restritivo foram menos expostos à transfusão de hemácias que pacientes de outras séries relatadas, como os estudos de Koch et al.¹⁶ e Murphy et al.¹⁸

A comparação de uma estratégia restritiva com uma estratégia liberal não havia sido empregada prospectivamente em cirurgia cardíaca até a presente data. Bracey et al.⁷⁰ em 1999 demonstraram em um seguimento longitudinal que reduzir o gatilho transfusional da hemoglobina de 9 para 8 g/dL no pós-operatório de cirurgia cardíaca não resulta em aumento dos eventos adversos. Hébert et al.²⁶, em um estudo

com 838 pacientes, demonstraram que em pacientes críticos gerais, não contemplando pacientes no pós-operatório de cirurgia cardíaca, a estratégia restritiva é tão ou mais segura do que a estratégia liberal de transfusão de hemácias. Nesse estudo, os autores descreveram que pacientes menos graves e mais jovens apresentaram menor mortalidade se submetidos à estratégia restritiva.

Nosso estudo refere-se a uma população específica incluindo pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com CEC. Foram analisados pacientes candidatos a revascularização do miocárdio, cirurgia valvar ou combinação de ambas, de risco intermediário e com graus variados de disfunção ventricular. Corroborando os achados de estudos retrospectivos anteriores^{16,18}, concluímos que uma estratégia restritiva de transfusão não está relacionada a aumento de morbi-mortalidade após cirurgia cardíaca.

A população estudada refere-se a um grupo de pacientes com predomínio do sexo masculino, e idade média em torno de 60 anos. O grupo caracteriza-se por ser de médio risco para complicações em cirurgia cardíaca, apresentando EuroSCORE de 5 no grupo liberal e 4 no grupo restritivo. Além disso, o grupo apresenta elevada prevalência de co-morbidades que aumentam o risco cardiovascular, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes, insuficiência cardíaca e disfunção ventricular esquerda. Esses fatores pré-operatórios podem justificar em parte as taxas de complicações pós-operatórias. Além disso, 39% dos pacientes foram submetidos à cirurgia valvar ou a procedimentos complexos, o que pode estar associado a aumento do risco. Outro fator que deve ser considerado também responsável pela gravidade dos pacientes é o fato de o Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo ser hospital de referência para cirurgia cardíaca em nível

nacional. Os estudos retrospectivos anteriores, na sua maioria, avaliaram apenas pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio^{16,22}. Murphy et al.¹⁸ publicaram uma das únicas séries que incluíam procedimentos valvares ou complexos, assim mesmo, em uma menor prevalência. Neste estudo, foram avaliados retrospectivamente 8598 pacientes, dos quais 57% foram expostos a transfusão de hemácias. Os pacientes apresentavam menor risco cardiovascular, 24% foram submetidos à cirurgia sem CEC e apenas em 22,3% dos casos tratava-se de cirurgia valvar ou complexa.¹⁸

Na população avaliada, avaliamos a ocorrência de complicações clínicas intra-hospitalares e de mortalidade em 30 dias. As taxas de mortalidade em 30 dias, e de complicações clínicas foi semelhante entre os grupos. Observamos que o grupo tratado com uma estratégia restritiva de transfusão desde o intra-operatório apresentou desde então uma redução significativa do nível de hemoglobina até a alta da UTI, foi exposto à menor quantidade de hemocomponentes, e isto não resultou em comprometimento de suas funções orgânicas ou em mortalidade.

Há décadas, a estratégia de transfusão em cirurgia cardíaca é liberal, dados os resultados de estudos que sugeriam que pacientes cardiopatas necessitavam de valores mais elevados de hemoglobina e de hematócrito, considerando que os mesmos possuem reserva cardiovascular limitada.^{28,146} Wu et al., em um estudo retrospectiva, sugeriram associação de menores níveis de hematócrito e mortalidade em pacientes com infarto agudo do miocárdio.²⁸ Outro argumento favorável a uma estratégia liberal é a descrição por alguns autores de mais eventos cardiovasculares, renais e neurológicos em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca expostos a menores níveis de hematócrito em CEC.^{59,60,61} Alguns autores sugerem ser 28% o

limite de segurança, entretanto estudos mais recentes demonstram que a oferta de oxigênio é adequada mesmo com hematócrito de 20% durante a CEC em pacientes de baixo risco.¹³¹

Atualmente, as taxas de transfusão em cirurgia cardíaca ainda são bastante elevadas e variáveis de acordo com características da população, protocolos locais e argumentos individuais, em alguns centros alcançando taxas de 70 a 80%.^{2,16,18,89}

Nos últimos 20 anos, a preocupação com efeitos adversos da transfusão de sangue é crescente, na medida em que se identificam mais relatos de transmissão de agentes infecciosos, reações hemolíticas e não-hemolíticas, imunodepressão e aumento na ocorrência de infecção bacteriana, além de injúria pulmonar relacionada à transfusão.^{108,110-112} Uma estratégia restritiva de transfusão, antes de ser implementada como base no tratamento de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, tem que se mostrar segura, ou seja, não deve resultar em aumento de complicações clínicas.

Por outro lado, apesar dos riscos associados à transfusão, alguns estudos sugerem que pacientes anêmicos que apresentam infarto do miocárdio podem se beneficiar da transfusão de hemácias, demonstrando redução de mortalidade. Defoe et al.¹⁴⁷ avaliaram 7.000 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio, e descreveram associação de eventos adversos com níveis reduzidos de hematócrito no intra-operatório. Neste estudo, foi demonstrado que quanto menor o nível de hematócrito, maior era a taxa de eventos adversos. Estudos observacionais como este, aliados a suposição da redução da oferta crítica de oxigênio observada na anemia, por anos sustentam a prática transfusional.²⁸ Entretanto, não há

demonstrações que sustentem que transfundir esses pacientes reverta o risco associado à anemia, pelo contrário, sugere-se aumento do risco.

Durante o estudo, os níveis de hemoglobina do grupo liberal foram significativamente maiores que do grupo restritivo em todos os momentos da avaliação, desde o início da cirurgia até a alta da UTI. Apesar da diferença no nível de hemoglobina, independente da estratégia de transfusão, os pacientes apresentaram níveis semelhantes de lactato arterial e de saturação venosa central de oxigênio no intra-operatório, sugerindo ausência de comprometimento da perfusão tecidual pela adoção da estratégia restritiva.

Na população estudada, anemia pré-operatória, reoperação, sexo feminino, tempo maior de CEC e hiperlactatemia foram preditores de transfusão de hemácias. Esses fatores já foram descritos anteriormente como associados a maiores taxas de transfusão em estudos retrospectivos.^{16,18,148} Os fatores de risco para transfusão de sangue demonstrados no estudo são características dos pacientes e ocorrências intra-operatórias que determinam risco cirúrgico.

Dois estudos retrospectivos em cirurgia cardíaca sugeriram associação entre transfusão de hemácias e aumento da morbi-mortalidade, sendo esta relação dose-dependente, ou seja, quanto maior o número de bolsas de hemácias transfundidas maior a ocorrência de complicações clínicas, incluindo mortalidade.^{16,18} Os estudos de Koch al.^{16,24} sugeriram associação da transfusão de hemácias com maiores taxas de complicações cardíacas, neurológicas, insuficiência renal, infecção, tempo prolongado de ventilação mecânica e aumento da mortalidade hospitalar e a longo prazo. Murphy et al.¹⁸ demonstraram associação da transfusão de hemácias com complicações isquêmicas, maior tempo de internação hospitalar, custos mais

elevados e maior taxa de mortalidade. Nosso estudo demonstra relação causal entre transfusão de hemácias e aumento da morbi-mortalidade após cirurgia cardíaca, e a mortalidade também apresentou relação dose-dependente com o número de bolsas de hemácias transfundidas. Assim, nossos achados confirmam prospectivamente a relação causal entre transfusão e morbi-mortalidade, apontada nos estudos retrospectivos iniciais. A transfusão de hemácias mostrou-se fator independente de complicações graves incluindo óbito, e de complicações respiratórias, cardíacas, renais, infecciosas, inflamatórias e sangramento. A transfusão de uma única unidade de hemácias aumenta o risco de óbito em 30 dias em 20%. Analisando a mortalidade em 30 dias da população estudada, os fatores preditores foram idade, cirurgia valvar, disfunção ventricular esquerda, níveis reduzidos de $SvcO_2$ e elevados de lactato no fim da cirurgia, e o número de unidades de hemácias transfundidas, o que já havia sido sugerido em estudos retrospectivos anteriores.^{16,18,149} Como já apontado por Koch et al.¹⁶ em pacientes adultos submetidos à cirurgia cardíaca e por Gauvin et al.¹⁴⁹ em cirurgia pediátrica, quanto maior o número de unidades de hemácias transfundidas, maior a mortalidade.

Nesse estudo, o efeito da transfusão de hemácias na sobrevida dos pacientes em 30 dias mostrou-se dose dependente. A partir de cinco unidades transfundidas, o risco de mortalidade elevou-se progressivamente. Para cada complicação clínica pós-operatória, foram identificados fatores de risco e preditores, e esses dados confirmam suposições feitas por estudos retrospectivos: idade, sexo feminino, anemia pré-operatória, cirurgia valvar ou combinada, tempo de CEC longo, exposição à transfusão e o número progressivamente maior de unidades transfundidas são preditores das complicações clínicas dos pacientes no pós-operatório de cirurgia

cardíaca.^{16,18} Portanto, uma vez que demonstramos aumento do risco quando os pacientes são transfundidos, e identificamos subgrupos de maior risco cirúrgico, torna-se fundamental a adoção nestes de estratégia que reduza a exposição á transfusão, como a implementação de protocolo restritivo de transfusão.

Independente da estratégia, transfundir uma única unidade de hemácias foi fator de risco para morbi-mortalidade pós-operatória. Então, o objetivo imediato seria evitar transfundir para apenas corrigir os níveis baixo de hemoglobina, uma prática que estudos recentes mostram não estar associada a melhora de morbi-mortalidade. Além disso, ao transfundir os pacientes críticos, recomenda-se administrar cada unidade por vez e reavaliar a manutenção da indicação entre as unidades, pois isso pode resultar em menor exposição com resultados semelhantes.⁹⁰

Dada a ausência de estudos prospectivos e randomizados até o momento, a recomendação da Sociedade de Cirurgiões Torácicos e dos Anestesiologistas Cardiovasculares enfatiza a ausência de evidência que sustente determinado gatilho transfusional ou estratégia terapêutica relacionada à transfusão de hemácias em cirurgia cardíaca.³¹

A cirurgia cardíaca é uma das maiores responsáveis pelo consumo de hemoderivados do mundo, e atualmente muito se discute sobre estratégias para reduzir a exposição dos pacientes à transfusão.^{2,89} Com o objetivo de reduzir as taxas de transfusão de hemácias, vem sendo utilizados no perioperatório a eritropoietina, doação autóloga, “cell-saver”, antifibrinolíticos e o fator VII ativado.^{35,94-97} Estas medidas terapêuticas são em sua maioria de alto custo, não demonstram eficácia em estudos randomizados e não reduzem significativamente a exposição à transfusão alogênica, em alguns estudos poupam apenas entre 1 e 2 unidades de hemácias.^{95,96}

Além disso, tais alternativas ainda podem estar associadas a riscos como trombose relacionada ao uso dos antifibrinolíticos e do fator VII ativado e a coagulopatia e inflamação relacionadas ao uso do “cell-saver”.⁹⁷ No nosso estudo, uma intervenção simples e de baixo custo – a implementação de uma estratégia restritiva para transfusão de hemácias – resultou em significativa redução da taxa de transfusão, sem impacto negativo na evolução clínica dos pacientes.

Limitações do nosso estudo incluem o fato de ser um estudo unicêntrico, realizado em um centro de referência para cirurgia cardíaca, o que poderia comprometer a generalização dos resultados. Outra limitação do estudo é o fato de o sangue não ser leucodepletado, refletindo a prática atual no Brasil e na maior parte dos países. Alguns estudos demonstram menor número de complicações em pacientes que receberam sangue leucodepletado. Entretanto, outros autores não confirmam este achado. O maior risco supostamente relacionado ao sangue não leucodepletado do nosso estudo poderia estar compensado pela utilização de hemácias jovens, não estocadas por mais de três dias, na maior parte dos casos. Outro aspecto que deve ser discutido é a possível exposição dos pacientes da estratégia restritiva a menor número de transfusões se o hematócrito alvo previamente definido fosse menor; a preocupação com a segurança devido a ausência de dados prospectivos limitou o alvo em 24%. Outra limitação é o não “cegamento” dos médicos anesthesiologistas e intensivistas, devido à inviabilidade de se ocultar os protocolos. É improvável, no entanto, que o conhecimento da estratégia terapêutica alocada para cada paciente tenha influenciado no tratamento.

Este estudo confirma que uma estratégia restritiva de transfusão é tão segura quanto uma estratégia liberal em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com

circulação extracorpórea. Nossos achados recomendam uma estratégia mais restritiva de transfusão de hemácias em cirurgia cardíaca, por causa da ausência de benefício e aumento da morbi-mortalidade associada à transfusão.

6.1 Considerações

Esse estudo prospectivo demonstra pela primeira vez em cirurgia cardíaca, que uma estratégia bem definida de transfusão, visando reduzir o gatilho transfusional e por conseqüência o número de transfusões, é tão segura quanto uma estratégia liberal. O emprego do gatilho de 24% resultou em menor taxa de transfusão e em exposição à menor número de unidades de hemácias. O acompanhamento destes pacientes permitiu avaliar no intra-operatório, durante a internação na UTI e na enfermaria e 30 dias após a cirurgia, a tolerância destes ao tratamento restritivo, sem prejuízo de suas funções orgânicas.

Esse estudo confirma suposições anteriores advindas de estudos retrospectivos, demonstrando os fatores preditores de transfusão e de cada complicação clínica. A estratégia restritiva resultou em uma média menor na hemoglobina dos pacientes, em um número menor de transfusões, e por conseqüência pode estar associada com um benefício de morbi-mortalidade a longo prazo, que ainda não pudemos detectar.

Nossos resultados apontam para a necessidade de tratarmos a anemia no pré-operatório e otimizar a hemodinâmica perioperatória, no sentido de reduzir a morbi-mortalidade. Também resulta deste estudo a perspectiva de se reduzir ainda mais a

exposição do paciente à transfusão, simplesmente por não transfundir para se alcançar um gatilho, e sim quando há elementos que sugiram necessidade tecidual da otimização da hemoglobina.

A importância desse estudo também se alicerça ao fato do mesmo ter sido realizado com 512 pacientes, com diversos graus de comprometimento cardiovascular, submetidos tanto a cirurgia de revascularização do miocárdio, procedimento valvar e combinado. Ainda assim, uma estratégia restritiva de transfusão mostrou-se segura.

7. CONCLUSÕES

- A. Em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, uma estratégia restritiva de transfusão de hemácias foi tão segura quanto uma estratégia liberal, resultando em taxas semelhantes de mortalidade em 30 dias, morbidade grave (síndrome do desconforto respiratório agudo, choque cardiogênico ou insuficiência renal aguda com necessidade de diálise) e outras complicações clínicas durante a internação hospitalar.
- B. Reoperação, sexo feminino, níveis elevados de lactato no final da cirurgia, tempo maior de CEC e anemia pré-operatória foram fatores preditores de transfusão de hemácias em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com CEC.
- C. Idade elevada foi fator preditor de complicações respiratórias, cardíacas, neurológicas e de eventos combinados. Sexo feminino foi fator preditor de complicações cardíacas. Maior número de unidades de hemácias transfundidas foram fatores preditores de complicações cardíacas, respiratórias, inflamatórias, infecciosas e de eventos combinados. Anemia prévia foi fator preditor de complicações infecciosas. Nenhuma variável independente foi selecionada como preditora de sangramento após cirurgia cardíaca.
- D. Em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com CEC, foram fatores preditores de óbito o número de bolsas de hemácias transfundidas, a idade, o

tipo de cirurgia, a fração de ejeção, os níveis elevados de lactato no final da cirurgia, e SvcO₂ no início e no final da cirurgia.

- E. A transfusão de hemácias, independente da estratégia de tratamento, foi fator preditor de complicações clínicas e mortalidade em 30 dias em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS

1. Starr D. Blood an epic history of medicine and commerce. New York: Harper Collins; 2002.
2. Spiess BD. Red cell transfusions and guidelines: a work in progress. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007; 21(1):185-200.
3. Lundy JS. Clinical anesthesia – a manual of clinical anesthesiology. Philadelphia: WB. Saunders; 1942.
4. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Abraham E, MacIntyre NR, Shabot MM, Duh MS, Shapiro MJ. The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill – current clinical practice in the United States. *Crit Care Med.* 2004; 32(1):39-52.
5. Goodnough LT, Brecker ME, Kanter MH, AuBuchon JP. Transfusion medicine: Second of two parts--blood conservation. *N Engl J Med.* 1999; 340(7):525-33.
6. Wise MW, O’Leary JP. The origins of blood transfusion: The later phase. *Am Surg.* 2001; 67(10):1011-3.
7. Gocke DJ, Kavey NB. Hepatitis antigen: correlation with disease and infectivity of blood-donors. *Lancet.* 1969; 1(7605):1055-9.
8. Grady GF, Bennett AJ. Risk of posttransfusion hepatitis in the United States. A prospective cooperative study. *JAMA.* 1972; 220(5):692-701.
9. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, Meier-Hellmann A, Nollet G, Peres-Bota D, ABC (Anemia and Blood Transfusion

- in Critical Care) Investigators. Anemia and blood transfusion in critically patients. *JAMA*. 2002; 288(12):1499-507.
10. Spahn DR, Dettori N, Kocian R, Chassot PG. Transfusion in the cardiac patient. *Crit Care Clin*.2004; 20(2):269-79.
 11. Yoshikawa A, Gotanda Y, Itabashi M, Minegishi K, Kanemitsu K, Nishioka K; Japanese Red Cross NAT Screening Research Group. HBV NAT positive [corrected] blood donors in the early and late stages of HBV infection: analyses of the window period and kinetics of HBV DNA. *Vox Sang*. 2005; 88(2):77-86.
 12. Despotis GJ, Zhang L, Lublin DM. Transfusion risks and transfusion-related pro-inflammatory responses. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007;21(1):147-61.
 13. Hajjar LA, Auler Junior JOC, Santos L, Galas F. Blood transfusion in critically ill patients: state of the art. *Clinics*. 2007; 62(4):507-24.
 14. Marik PE, Sibbald WJ. Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA*. 1993; 269(23):3024-9.
 15. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related immunomodulation (TRIM): An update. *Blood Rev*. 2007; 21(6):327-48.
 16. Koch CG, Li L, Duncan AI, Mihaljevic T, Loop FD, Starr NJ, Blackstone EH. Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med*. 2006; 34(6):1608-16.

17. Prato BS, Cox PM Jr., O'Connor GT, Morton JR. Association of bacterial infection and red blood cell transfusion after coronary bypass surgery. *Ann Thorac Surg.* 2002; 73(1):138-42.
18. Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SIA, Culliford L, Angelini GD, Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation.* 2007; 116(22):2544-52.
19. Shander A, Hofmann A, Gombotz H, Spahn DR. Estimating the cost of blood: past, present, and future directions. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2007; 21(2):271-89.
20. Leal-Noval SR, Rincón-Ferrari MD, García-Curiel A, Herruzo-Avilés A, Camacho-Laraña P, Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R. Transfusion of blood components and postoperative infection in patients undergoing cardiac surgery. *Chest.* 2001; 119(5):1461-8.
21. Koch CG, Li L, Van Wagoner DR, Duncan AI, Gillinov AM, Blackstone EH. Red cell transfusion is associated with an increased risk for postoperative atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 2006; 82(5):1747-56.
22. Surgenor SD, DeFoe, GR; Fillinger MP, Likosky DS, Groom RC, Clark C, Helm RE, Kramer RS, Leavitt BJ, Klemperer JD, Krumholz CF, Westbrook BM, Galatis DJ, Frumiento C, Ross CS, Olmstead EM, O'Connor GT. Intraoperative red blood cell transfusion during coronary artery bypass graft surgery increases the risk of postoperative low-output heart failure. *Circulation.* 2006; 114(suppl I):I-43–I-48.

23. Koch C, Li L, Figueroa P, Mihaljevic T, Svensson L, Blackstone EH. Transfusion and pulmonary morbidity after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2009; 88(5):1410-8.
24. Koch CG, Li L, Duncan AI, Mihaljevic T, Loop FD, Starr NJ, Blackstone EH. Transfusion in coronary artery bypass grafting is associated with reduced long-term survival. *Ann Thorac Surg.* 2006; 81(5):1650-7.
25. Engoren MC, Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ. Effect of blood transfusion on long-term survival after cardiac operation. *Ann Thorac Surg.* 2002; 74(4):1180-6.
26. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetisir E. The Transfusion Requirements in Critical Care Investigators (TRICC) for the Canadian Critical Care Trials Group. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med.* 1999; 340(6):409-17.
27. Hébert PC, Yetisir E, Martin C, Blajchman MA, Wells G, Marshall J, Tweeddale M, Pagliarello G, Schweitzer I. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group. Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases? *Crit Care Med.* 2001; 29(2):227-34.
28. Wu WC, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2001; 345(17):1230-6.
29. Yang X, Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Brindis RG, Rao SV, Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED; CRUSADE Investigators. The implications of

- blood transfusions for patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46(8):1490-5.
30. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, Granger CB, Newby LK, Armstrong PW, Moliterno DJ, Lindblad L, Pieper K, Topol EJ, Stamler JS, Califf RM. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA*. 2004; 292(13):1555-62.
 31. Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force, Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP, Hessel EA 2nd, Haan CK, Royston BD, Bridges CR, Higgins RS, Despotis G, Brown JR; Society of Cardiovascular Anesthesiologists Special Task Force on Blood Transfusion, Spiess BD, Shore-Lesserson L, Stafford-Smith M, Mazer CD, Bennett-Guerrero E, Hill SE, Body S. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline. *Ann Thorac Surg*. 2007; 83(5 Suppl):S27-86.
 32. Madjdpour C, Spahn DR, Weiskopf R. Anemia and perioperative red blood cell transfusion: a matter of tolerance. *Crit Care Med*. 2006; 34(5 Suppl):S102-8.
 33. An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies. *Anesthesiology*. 2006; 105(1):198-208.

34. Hébert PC, Van der Linden P, Biro G, Hu LQ. Physiologic aspects of anemia. *Crit Care Clin.* 2004; 20(2):187-212.
35. Spahn DR, Leone BJ, Reves JG, Pasch T. Cardiovascular and coronary physiology of acute isovolemic hemodilution: a review of non-oxygen carrying and oxygen-carrying solutions. *Anesth Analg.* 1994; 78(5):1000-21.
36. Hovav T, Yedgar S, Manny N, Barshtein G. Alteration of red cell aggregability and shape during blood storage. *Transfusion.* 1999; 39(3):277-81.
37. Fitzgerald RD, Martin CM, Dietz GE, Doig GS, Potter RF, Sibbald WJ. Transfusing red blood cells stored in citrate phosphate dextrose adenine – 1 for 28 days fails to improve tissue oxygenation in rats. *Crit Care Med.* 1997; 25(5):726-32.
38. Cain SM. Appearance of excess lactate in anesthetized dogs during anemic and hypoxic hypoxia. *Am J Physiol.* 1965; 209(3):604-10.
39. Torres Filho IP, Spiess B, Pittman RN. Experimental analysis of critical oxygen delivery. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; 288(3):H1071-9.
40. Vincent JL, De Backer D. Oxygen uptake/oxygen supply dependence: fact or fiction? *Acta Anaesthesiol Scand Suppl.* 1995; 107:229.
41. Winslow RM. Potential clinical applications for blood substitutes. *Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol.* 1992; 20(2-4):205-17.
42. Winslow RM. Blood status. Current status. *Transfusion.* 1999; 29(9):753-4.
43. Högman CF, Knutson F, Löf H. Storage of whole blood before separation: the effect of temperature on red cell 2,3 DPG and the accumulation of lactate. *Transfusion.* 1999; 39(5):492-7.

44. Gonzalez AM, Yazici I, Kusza K, Siemionow M. Effects of fresh versus banked blood transfusions on microcirculatory hemodynamics and tissue oxygenation in the rat cremaster model. *Surgery*. 2007; 141(5):630-9.
45. Anniss AM, Sparrow RL. Storage duration and white blood cell content of red blood cell (RBC) products increases adhesion of stored RBCs to endothelium under flow conditions. *Transfusion*. 2006; 46(9):1561-7.
46. Arslan E, Sierko E, Waters JH, Siemionow M. Microcirculatory hemodynamics after acute blood loss followed by fresh and banked blood transfusion. *Am J Surg*. 2005; 190(3):456-62.
47. van Woerkens EC, Trouwborst A, van Lanschot JJ. Profound hemodilution: what is the critical level of hemodilution at which oxygen delivery-dependent oxygen consumption starts in an anesthetized human ? *Anesth Analg*. 1992; 75(5):818-21.
48. d'Almeida MS, Gray D, Martin C, Ellis CG, Chin-Yee IH. Effect of prophylactic transfusion of stored RBC's on oxygen reserve in response to acute isovolemic hemorrhage in a rodent model. *Transfusion*. 2001; 41(7):950-6.
49. Tsai A, Cabrales P, Intaglietta M. Microvascular perfusion upon exchange transfusion with stored red blood cells in normovolemic anemic conditions. *Transfusion*. 2004; 44(11):1626-34.
50. Suttner S, Piper SN, Kumle B, Lang K, Röhm KD, Isgro F, Boldt J. The influence of allogeneic red blood cell transfusion compared with 100% oxygen ventilation on systemic oxygen transport and skeletal muscle oxygen tension after cardiac surgery. *Anesth Analg*. 2004; 99(1):2-11.

51. Morisaki H, Sibbald WJ. Tissue oxygen delivery and the microcirculation. *Crit Care Clin.* 2004; 20(2):213-23.
52. Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, Kelley S, Lieberman J, Noorani M, Leung JM, Fisher DM, Murray WR, Toy P, Moore MA. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA.* 1998; 279(3):217-21.
53. Spahn DR, Schmid ER, Seifert B, Pasch T. Hemodilution tolerance in patients with coronary artery disease who are receiving chronic beta-adrenergic blocker therapy. *Anesth Analg.* 1996; 82(4):687-94.
54. Licker M, Ellenberger C, Sierra J, Christenson J, Diaper J, Morel D. Cardiovascular response to acute normovolemic hemodilution in patients with coronary artery diseases: assessment with transesophageal echocardiography. *Crit Care Med.* 2005; 33(3):591-7.
55. Licker M, Ellenberger C, Sierra J, Kalangos A, Diaper J, Morel D. Cardioprotective effects of acute normovolemic hemodilution in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Chest.* 2005; 128(2):838-47.
56. Licker M, Mariethoz E, Costa MJ, Morel D. Cardioprotective effects of acute normovolemic hemodilution in a rat model of transient coronary occlusion. *Crit Care Med.* 2005; 33(10):2302-8.
57. Licker M, Ellenberger C, Murith N, Tassaux D, Sierra J, Diaper J, Morel DR. Cardiovascular response to acute normovolemic haemodilution in patients with severe aortic stenosis: assessment with transoesophageal echocardiography. *Anaesthesia.* 2004; 59(12):1170-7.

58. Spahn DR, Smith LR, Veronee CD, McRae RL, Hu WC, Menius AJ, Lowe JEM, Leone BJ. Acute isovolemic hemodilution and blood transfusion. Effects on regional function and metabolism in myocardium with compromised coronary blood flow. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993; 105(4):694-704.
59. Weiskopf RB, Kramer JH, Viele M, Neumann M, Feiner JR, Watson JJ, Hopf HW, Toy P. Acute severe isovolemic anemia impairs cognitive function and memory in humans. *Anesthesiology.* 2000; 92(6):1646-52.
60. Weiskopf RB, Feiner J, Hopf HW, Viele MK, Watson JJ, Kramer JH, Ho R, Toy P. Oxygen reverses deficits of cognitive function and memory and increased heart rate induced by acute severe isovolemic anemia. *Anesthesiology.* 2002; 96(4):871-7.
61. Weiskopf RB, Toy P, Hopf HW, Feiner J, Finlay HE, Takahashi M, Bostrom A, Songster C, Aminoff MJ. Acute isovolemic anemia impairs central processing as determined by P300 latency. *Clin Neurophysiol.* 2005;116(5):1028-32.
62. Deem S, Hedges RG, McKinney S, Polissar NL, Alberts MK, Swenson ER. Mechanisms of improvement in pulmonary gas exchange during isovolemic hemodilution. *J Appl Physiol.* 1999; 87(1):132-41.
63. Borst MM, Leschke M, König U, Worth H. Repetitive hemodilution in chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension: effects on pulmonary hemodynamics, gas exchange, and exercise capacity. *Respiration.* 1999; 66(3):225-32.

64. Habler O, Kleen M, Hutter J, Podtschaske A, Tiede M, Kemming G, Corso C, Batra S, Keipert P, Faithfull S, Messmer K. Effects of hemodilution on splanchnic perfusion and hepatorenal function. II. Renal perfusion and hepatorenal function. *Eur J Med Res.* 1997; 2(10):419-24.
65. Meier J, Pape A, Kleen M, Hutter J, Kemming G, Habler O. Regional blood flow during hyperoxic haemodilution. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2005; 25(3):158-65.
66. Murphy GJ, Angelini GD. Indications for blood transfusion in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2006; 82(6):2323-34.
67. Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah A. Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult: should current practice be changed? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003; 125(6):1438-50.
68. Ranucci M, Romitti F, Isgrò G, Cotza M, Brozzi S, Boncilli A, Ditta A. Oxygen delivery during cardiopulmonary bypass and acute renal renal failure after coronary operations. *Ann Thorac Surg.* 2005; 80(6):2213-20.
69. Casutt M, Seifert B, Pasch T, Schmid ER, Turina MI, Spahn DR. Factors influencing the individual effects of blood transfusion on oxygen delivery and oxygen consumption. *Crit Care Med.* 1999; 27(10):2194-200.
70. Bracey AW, Radovancevic R, Riggs SA, Houston S, Cozart H, Vaughn WK, Radovancevic B, McAllister HA Jr, Cooley DA. Lowering the hemoglobin threshold for transfusion in coronary artery bypass procedures: effect on patient outcome. *Transfusion.* 1999; 39(10):1070-7.

71. Utoh J, Goto H, Obayashi H, Hirata T, Miyauchi Y. Oxygen metabolism after cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Surg.* 1996; 37(6 Suppl 1):119-20.
72. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, Burton PB, Murphy SA, McCabe CH, Gibson CM, Braunwald E. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation.* 2005; 111(16):2042-9.
73. Vincent JL, Sakr Y, Sprung C, Harboe S, Damas P; Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Investigators. Are blood transfusion associated with greater mortality rates ? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. *Anesthesiology.* 2008; 108(1):31-9.
74. Hardy JF. Current status of transfusion triggers for red blood cell concentrates. *Transfus Apher Sci.* 2004; 31(1):55-66.
75. Vincent JL, Piagnerelli M. Transfusion in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2006;34(5 Suppl):S96-101.
76. Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Crit Care Med.* 2008;36(9):2667-74.
77. Gerber D. Transfusion of packed red blood cells in patients with ischemic heart disease. *Crit Care Med.* 2008; 36(4):1068-74.
78. Spahn DR, Marcucci C. Blood management in intensive care medicine: CRIT and ABC – what can we learn? *Crit Care.* 2004; 8:89-90.
79. Levy PS, Kim SJ, Eckel PK, Chavez R, Ismail EF, Gould SA, Ramez Salem M, Crystal GJ. Limit to cardiac compensation during acute isovolemic

- hemodilution: influence of coronary stenosis. *Am J Physiol.* 1993; 265(1Pt2):H340-9.
80. Carson JL, Hill S, Carless P, Hébert P, Henry D. Transfusion triggers: a systematic review of the literature. *Transfus Med Rev.* 2002; 16(3):187-99.
81. Hughes DB, Ullery BW, Barie PS. The contemporary approach to the care of Jehovah's witnesses. *J Trauma.* 2008; 65(1):237-47.
82. Seifert PE, Auer JE, Hohensee P. Myocardial revascularization in Jehovah Witnesses. *Wis Med J.* 1989; 88(4):19-20.
83. Carson JL, Noveck H, Berlin JA, Gould SA. Mortality and morbidity in patients with very low postoperative Hb levels who declined blood transfusion. *Transfusion.* 2002; 42(7):812-8.
84. Carson JL, Duff A, Poses RM, Berlin JA, Spence RK, Trout R, Noveck H, Strom BL. Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet.* 1996; 348(9034):1055-60.
85. Ling FC, Hoelscher AH, Vallböhmer D, Schmidt D, Picker S, Gathof BS, Bollschweiler E, Schneider PM. Leukocyte depletion in allogeneic blood transfusion does not change the negative influence on survival following transthoracic resection for esophageal cancer. *J Gastrointest Surg.* 2009; 13(4):581-6.
86. Rouette J, Trottier H, Ducruet T, Beaunoyer M, Lacroix J, Tucci M; Canadian Critical Care Trials Group; PALISI Network. Red blood cell transfusion threshold in postsurgical pediatric intensive care patients. *Am Surg.* 2010; 251(3):421-7.

87. Lacroix J, Hébert PC, Hutchison JS, Hume HA, Tucci M, Ducruet T, Gauvin F, Collet JP, Toledano BJ, Robillard P, Joffe A, Biarent D, Meert K, Peters MD, for the TRIPICU Investigators, the Canadian Critical Care Trials Group, and the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network. *N Engl J Med.* 2007; 356(16):1609-19.
88. Goodnough LT. Transfusion triggers. *Surgery.* 2007; 142:S67-S70.
89. Spiess BD. Blood transfusion: the silent epidemic. *Ann Thorac Surg.* 2001; 72(5):S1832-7.
90. Napolitano LM, Kurek S, Luchette FA, Corwin HL, Barie PS, Tisherman SA, Hébert PC, Anderson GL, Bard MR, Bromberg W, Chiu WC, Cipolle MD, Clancy KD, Diebel L, Hoff WS, Hughes M, Munshi I, Nayduch D, Sandhu R, Yelon JA, for the American College of Critical Care Medicine of the Society of Critical Care Medicine and the Eastern Association for the Surgery of Trauma Practice Management Workgroup. *Crit Care Med.* 2009; 37(12):3124-57.
91. Goodnough LT, Johnston MF, Toy PT. The variability of transfusion practice in coronary artery bypass surgery. Transfusion Medicine Academic Award Group. *JAMA.* 1991; 265(1):86-90.
92. Stover EP, Siegel LC, Parks R, Levin J, Body SC, Maddi R, D'Ambra MN, Mangano DT, Spiess BD. Variability in transfusion practice for coronary artery bypass surgery persists despite national consensus guidelines. *Anesthesiology.* 1998; 88(2):327-33.

93. Hutton B, Fergusson D, Timmouth A, McIntyre L, Kmetz A, Hébert PC. Transfusion rates vary significantly amongst Canadian medical centers. *Can J Anesth.* 2005; 52(6):581-90.
94. McGill N, O'Shaughnessy D, Pickering R, Hebertson M, Gill RS. Mechanical methods of reducing blood transfusion in cardiac surgery: randomized controlled clinical trial. *BMJ.* 2002; 324(7349):1299-306.
95. Van der Linden P, Dierick A. Blood conservation strategies in cardiac surgery. *Vox Sang.* 2007(2); 92:103-12.
96. Steiner ME, Despotis GJ. Transfusion algorithms and how they apply to blood conservation: the high-risk cardiac surgical patient. *Hematol Oncol Clin M Am.* 2007; 21(1):177-84.
97. Despotis GJ, Filos KS, Zoys TN, Hogue CW Jr, Splitznagel E, Lappas DG. Factors associated with excessive postoperative blood loss and hemostatic transfusion requirements: multivariate analysis in cardiac surgical patients. *Anesth Analg.* 1996; 82(1):13-21.
98. Moulton ML, Creswell LL, Mackey ME, Cox JL, Rosenbloom M. Reexploration for bleeding is a risk factor for adverse outcomes after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996; 111(5):1037-46.
99. Munoz JJ, Birkmeyer NJ, Dacey LJ, Birkmeyer JD, Charlesworth DC, Johnson ER, Lahey SJ, Norotsky M, Quinn RD, Westbrook BM, O'Connor GT. Trends in rates of reexploration for hemorrhage after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg.* 1999; 68(4):1321-5.
100. Goodnough LT. Risks of blood transfusion. *Crit Care Med.* 2003; 31(12 Suppl):S678-86.

101. Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Engoren M, Durham SJ, Shah A. Role of hemodilutional anemia and transfusion during cardiopulmonary bypass in renal injury after coronary revascularization: implications on operative outcome. *Crit Care Med.* 2005; 33(8):1749-56.
102. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, Beattie WS, Abdelnaem E, McCluskey SA, Ghannam M, Yeo E, Djaiani G, Karski J. The independent association of massive blood loss with mortality in cardiac surgery. *Transfusion.* 2004; 44(10):1453-62.
103. Karkouti K, Djaiani G, Borger MA, Beattie WS, Fedorko L, Wijeyesundera D, Ivanov J, Karski J. Low hematocrit during cardiopulmonary bypass is associated with increased risk of perioperative stroke in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2005; 80(4):1381-7.
104. Banbury MK, Brizzio ME, Rajeswaran J, Lytle BW, Blackstone EH. Transfusion increases the risk of postoperative infection after cardiovascular surgery. *J Am Coll Surg.* 2006; 202(1):131-8.
105. Sreeram GM, Welsby IJ, Sharma AD, Phillips-Bute B, Smith PK, Slaughter TF. Infectious complications after cardiac surgery: lack of association with fresh frozen plasma or platelet transfusions. *J Cardiothoracic Vasc Anesth.* 2005; 19(4):430-4.
106. Kuduvalli M, Oo AY, Newall N, Grayson AD, Jackson M, Desmond MJ, Fabri BM, Rashid A. Effect of perioperative red blood cell transfusion on 30-day and 1-year mortality following coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothoracic Surg.* 2005; 27(4):592-8.

107. Talbot TR, D'Agata EM, Brinsko V, Lee B, Speroff T, Schaffner W. Perioperative blood transfusion is predictive of poststernotomy surgical site infection: marker for morbidity or true immunosuppressant? *Clin Infect Dis*. 2004; 38(10):1378-82.
108. Bucerus J, Gummert JF, Walther T, Schmitt DV, Doll N, Falk V, Mohr FW. On-pump versus off-pump coronary artery bypass grafting: impact on postoperative renal failure requiring renal replacement therapy. *Ann Thorac Surg*. 2004; 77(4):1250-6.
109. Sharma AD, Slaughter TF, Clements FM, Sreeram G, Newman MF, Phillips-Bute B, Bredehoeft SJ, Smith PK, Stafford-Smith M. Association of leucocyte-depleted blood transfusions with infectious complications after cardiac surgery. *Surg Infect*. 2002; 3(2):127-33.
110. Chelemer SB, Prato BS, Cox PM Jr, O'Connor GT, Morton JR. Association of bacterial infection and red blood cell transfusion after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg*. 2002; 73(1):138-42.
111. Vamvakas EC, Carven JH. Allogeneic blood transfusion and postoperative duration of mechanical ventilation: effects of red cell supernatant, platelet supernatant, plasma components and total transfused fluid. *Vox Sang*. 2002; 82(3):141-9.
112. Vamvakas EC, Carven JH. RBC transfusion and postoperative length of stay in the hospital or the intensive care unit among patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: the effects of confounding factors. *Transfusion*. 2000; 40(7):832-9.

113. Leal-Noval SR, Marquez-Vácaro JA, García-Curiel A, Camacho-Laraña P, Rincón-Ferrari MD, Ordoñez-Fernández A, Flores-Cordero JM, Loscertales-Abril J. Nosocomial pneumonia in patients undergoing heart surgery. *Crit Care Med.* 2000; 28(4):935-40.
114. Michalopoulos A, Tzelepis G, Dafni U, Geroulanos S. Determinants of hospital mortality after coronary artery bypass grafting. *Chest.* 1999; 115(6):1598-603.
115. Ryan T, Mc Carthy JF, Rady MY, Serkey J, Gordon S, Starr NJ, Cosgrove DM. Early bloodstream infection after cardiopulmonary bypass: frequency rate, risk factors and implications. *Crit Care Med.* 1997; 25(12):2009-14.
116. Habib RH, Zacharias A, Engoren M. Determinants of prolonged mechanical ventilation after coronary bypass artery grafting. *Ann Thorac Surg.* 1996; 62(4):1164-71.
117. Klein HG. Immunomodulatory aspects of transfusion: a once and future risk? *Anesthesiology.* 1999; 91(3):861-5.
118. Blajchman MA. Immunomodulation and blood transfusion. *Am J Ther.* 2002; 9(5):389-95.
119. d'Almeida MS, Jagger J, Duggan M, White M, Ellis C, Chin-Yee IH. A comparison of biochemical and functional alterations of rat and human erythrocytes stored in CPDA-1 for 29 days: implications for animal models of transfusion. *Transfus Med.* 2000; 10(4):291-303.
120. Fransen E, Maessen J, Dentener M, Senden N, Buurman W. Impact of blood transfusions on inflammatory mediator release in patients undergoing cardiac surgery. *Chest.* 1999; 116(5):1233-9.

121. Vamvakas EC. Possible mechanisms of allogeneic blood transfusion-associated postoperative infection. *Transf Med Rev.* 2002; 16(2):144-60.
122. Fergusson D, Khanna MP, Tinmouth A, Hébert PC. Transfusion of leukoreduced red blood cells may decrease postoperative infections: two meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anesth.* 2004; 51(5):417-24.
123. Vamvakas EC. WBC-containing allogeneic blood transfusion and mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Transfusion.* 2003; 43(7):963-73.
124. Walsh TS, McArdle F, McLellan SA, Maciver C, Maginnis M, Prescott RJ, McClelland DB. Does the storage time of transfused red blood cells influence regional or global indexes of tissue oxygenation in anemic critically ill patients? *Crit Care Med.* 2004; 32(2):364-71.
125. Sehgal LR, Zebala LP, Takagi I, Curran RD, Votapka TV, Caprini JA. Evaluation of oxygen extraction ratio as a physiologic transfusion trigger in coronary artery bypass graft surgery patients. *Transfusion.* 2001; 41(5):591-5.
126. Vamvakas EC, Blajchman MA. Blood still kills: six strategies to further reduce allogeneic blood transfusion-related mortality. *Transfus Med Rev.* 2010; 24(2):77-124.
127. Pape A, Habler O. Alternatives to allogeneic blood transfusion. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2007; 21(2):221-39.
128. Wong JC, Torella F, Haynes SL, Dalrymple K, Mortimer AJ, McCollum CN; ATIS Investigators. Autologous versus allogeneic transfusion in aortic

- surgery: a multicenter randomized clinical trial. *Annals of Surgery*. 2002; 235(1):145-51.
129. Huët C, Salmi LR, Fergusson D, Koopman-van Gemert AW, Rubens F, Laupacis A. A meta-analysis of the effectiveness of cell salvage to minimize perioperative allogeneic blood transfusion in cardiac and orthopedic surgery. International Study of Perioperative Transfusion (SPOT) investigators. *Anesth Analg*. 1999; 89(4):861-9.
130. Karkouti K, Beattie S, Arellano R, Aye T, Bussieres JS, Callum JL, Cheng D, Heinrich L, Kent B, Lee TWR, MacAdams C, Mazer D, Muirhead B, Rochon AG, Rubens FD, Sawchuk C, Wang S, MD; Waters T, Wong BI, Yau TM. Comprehensive Canadian review of the off-label use of recombinant activated factor VII in cardiac surgery. *Circulation*. 2008; 118(4):331-8.
131. von Heymann C, Sander M, Foer A, Heinemann A, Spiess B, Braun J, Krämer M, Grosse J, Dohmen P, Dushe S, Halle J, Konertz WF, Wernecke KD, Spies C. The impact of an hematocrit of 20% during normothermic cardiopulmonary bypass for elective low risk coronary artery bypass graft surgery on oxygen delivery and clinical outcome--a randomized controlled study. *Crit Care*. 2006; 10(2):R58.
132. Nashef SAM, Roques F, Michel P, Gauducheau S, Lemeshow S, Salamon R, the EuroSCORE study group. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999; 16(1):9-13.
133. Le Gall J-R, Lemeshow S, Saulnier F. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993; 270(24):2957-63

134. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE . APACHE II : A severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985; 13(10):818-29.
135. Groeneveld A, Jansen E, Verheij J. Mechanisms of pulmonary dysfunction after on-pump and off-pump cardiac surgery: a prospective cohort study. *J Cardiothorac Surg.* 2007; 2:11:1–7.
136. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R. The American-European consensus conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 149(3 Pt 1):818–24.
137. Croce MA. Postoperative pneumonia. *Am Surg.* 2000; 66(2):133-7.
138. Massé L, Antonacci M. Low cardiac output syndrome: identification and management. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2005; 17(4):375-83.
139. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50(22):2173-95.
140. Haase M, Bellomo R, Matalanis G, Calzavacca P, Dragun D, Haase-Fielitz A. A comparison of the RIFLE and Acute Kidney Injury Network classifications for cardiac surgery-associated acute kidney injury: a prospective cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009; 138(6):1370-6.
141. Klugkist M, Sedemund-Adib B, Schmidtke C, Schmucker P, Sievers HH, Hüppe M. Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-

- ICU): diagnosis of postoperative delirium in cardiac surgery. *Anaesthetist*. 2008; 57(5):464-74.
142. ACCP-SCCM Consensus Conference: Definitions of sepsis and multiple organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 1992; 20(6):864-74.
143. Levin MA, Lin HM, Castillo JG, Adams DH, Reich DL, Fischer GW. Early on-cardiopulmonary bypass hypotension and other factors associated with vasoplegic syndrome. *Circulation*. 2009; 120(17):1664-71.
144. Despotis GJ, Skubas NJ, Goodnough LT. Optimal management of bleeding and transfusion in patients undergoing cardiac surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 1999; 11(2):84-104.
145. Rosner B. Fundamentals of biostatistics, 6th ed. Belmont, CA : Thomson-Brooks/Cole; 2006.
146. Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Ann Intern Med*. 2010; 152(11):1-7.
147. DeFoe GR, Ross CS, Olmstead EA, Surgenor SD, Fillinger MP, Groom RC, Forest RJ, Pieroni JW, Warren CS, Bogosian ME, Krumholz CF, Clark C, Clough RA, Weldner PW, Lahey SJ, Leavitt BJ, Marrin CA, Charlesworth DC, Marshall P, O'Connor GT. Lowest hematocrit on bypass and adverse outcomes associated with coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2001; 71(3):769-76.
148. van Straten AK, Kats S, Bekker MW, Verstappen F, Ter Woorst JF, van Zundert AJ, Soliman Hamad MA. Risk Factors for red blood cell transfusion

after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010

Mar 13. [Epub ahead of print]

149. Gauvin F, Champagne MA, Robillard P, Le Cruguel JP, Lapointe H, Hume H. Long-term survival rate of pediatric patients after blood transfusion. *Transfusion.* 2008; 48(5):801-8.

Apêndice A Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

MODELO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M F
- DATA NASCIMENTO:/...../.....
- ENDEREÇO Nº APTO:
- BAIRRO: CIDADE:
- CEP: TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
- NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M F
- DATA NASCIMENTO:/...../.....
- ENDEREÇO: Nº APTO:
- BAIRRO: CIDADE:
- CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **ESTRATÉGIA LIBERAL E RESTRITIVA DE TRANSFUÇÃO SANGÜÍNEA NO PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA CARDÍACA: ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO**

2. PESQUISADOR : **Prof. José Otávio C. Auler Junior**
CARGO/FUNÇÃO: **Professor Titular da Disciplina de Anestesiologia**
INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº .
UNIDADE DO HCFMUSP: **UTI CIRURGICA -InCor - HC**

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
- | | | | |
|--------------|-------------------------------------|-------------|--------------------------|
| RISCO MÍNIMO | <input checked="" type="checkbox"/> | RISCO MÉDIO | <input type="checkbox"/> |
| RISCO BAIXO | <input type="checkbox"/> | RISCO MAIOR | <input type="checkbox"/> |

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 30 meses.

(continuação)

Apêndice A Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Pacientes que são operados do coração muitas vezes necessitam receber sangue no pós-operatório para aliviar sintomas de cansaço, falta de ar, fraqueza e queda da pressão arterial. Mas, em muitos casos, o sangue pode causar problemas como alergia e infecção. Ainda não sabemos se realmente vale a pena dar sangue para todos os pacientes no pós-operatório. Com este estudo pretendemos avaliar se a anemia no pós-operatório deve ser tratada com sangue. Um grupo de pacientes com anemia receberá sangue apenas se a anemia for grave. O outro grupo receberá sangue ao apresentar graus mais leves de anemia. O resultado da administração do sangue será medido através da melhora do paciente e de resultados de exames de sangue que serão coletados na rotina da unidade. Esperamos encontrar qual o melhor tratamento para reduzir infecção, infarto e arritmias no pós-operatório, diminuição no tempo de internação e do risco de morte. Você não estará em risco em qualquer um dos grupos de estudo. Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os principais investigadores são o Prof.Dr. José Otávio C. Auler Junior e a Dra Ludhmila Abrahão Hajjar que podem ser encontrados no endereço Avenida Enéas de Carvalho Aguiar numero 44 InCor – HC-FMUSP CEP 05403-000 Telefone(s) 3069 5456 ou 3069-5232.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hconet.usp.br

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO CONTROLADO COMPARATIVO ENTRE ESTRATÉGIA LIBERAL E RESTRITIVA DE TRANSFUSÃO SANGUÍNEA NO PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA CARDÍACA".

Eu discuti com a Dra Ludhmila Abrahão Hajjar sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha Data ____ / ____ / ____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

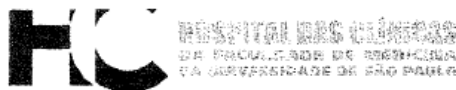
(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____ / ____ / ____

(conclusão)

Apêndice B Aprovação pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq)



APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 22/10/2008, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0625/08**, intitulado: "**ESTRATÉGIA LIBERAL E RESTRITIVA DE TRANSFUSÃO SANGUÍNEA NO PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA CARDÍACA: ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO**" apresentado pela **COMISSÃO CIENTÍFICA DO INCOR**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Professor Jose Otavio Costa Auler Junior**

Pesquisador (a) Executante: **Ludhmila Abrahao Hajjar**

CAPPesq, 23 de Outubro de 2008

PROF. DR. CLAUDIO LEONE
Vice - Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

COMISSÃO CIENTÍFICA
RECEBIDO

22/10/08
[Handwritten signature]

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovídio Pires de Campos, 255, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo - SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492 e-mail: cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnet.usp.br

Apêndice C Instrumento de coleta de dados

CRITÉRIOS DE RANDOMIZAÇÃO

() PO de cirurgia cardíaca até 48 horas

() Hemoglobina ≤ 9 g/dL

() Assinar o termo de consentimento

Exclusão:

() Idade < 18 anos

() Infarto agudo com instabilidade hemodinâmica

() Instabilidade hemodinâmica grave (uso de vasopressor $> 1,0$ $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$)

() Sangramento ativo ou choque hemorrágico

() Morte iminente

() Gravidez

() Cardiopatia congênita cianótica

() IRC dialítica

() Anemia pré-operatória (HB ≤ 9 g/dL)

() Recusa para receber hemocomponentes

() Não assinar o termo de consentimento

(continuação)

Apêndice C Instrumento de coleta de dados

Dados intra-operatórios:

Tipo de cirurgia: (1) RVM (2) TVMi (3) TVAO (4) TVAO + TV Mitral (5) Plástica mitral
(6) Plástica aórtica (7) Cirurgia da aorta (8) RVM + troca valvar (9) Reconstrução VE
(10) outra _____

Reoperação: (1) Sim (2) Não há qto tempo _____ ANOS

Tipo de procedimento: (1) Eletivo (2) Emergência

Cirurgia com CEC (1) Sim (2) Não Tempo de CEC: _____ min

Transfusão intra-operatória (1) Sim (2) Não

Hemácias _____ u Plasma _____ u Plaquetas _____ u

Crioprecipitado _____ u

Antifibrinolíticos (1) Sim (2) Não

Tipo: (1) Y (2) Ácido tranexâmico dose _____

Reposição volêmica intra-operatória:

Total de fluidos: _____ ml

_____ ml cristalóide

Albumina (1) Sim (2) Não _____ ml de albumina

Voluven (1) Sim (2) Não _____ ml de voluven

Valores de hemoglobina e hematócrito na sala:

HB 1 _____ HT 1 _____ (pre-CEC)

HB 2 _____ HT 2 _____ (CEC – valor mais baixo)

HB 3 _____ HT 3 _____ (pos-CEC)

Valores de lactato plasmático e SVO2 na sala:

Lactato 1 _____ SVO2 inicial _____

Lactato 2 _____ SVO2 interm _____

Lactato 3 _____ SVO2 final _____

(continuação)

Apêndice C Instrumento de coleta de dados

Fármacos vasoativos na sala:

Dobutamina (1) Sim (2) Não

Dopamina (1) Sim (2) Não

Nitroglicerina (1) Sim (2) Não

Nitroprussiato (1) Sim (2) Não

Norepinefrina (1) Sim (2) Não

Epinefrina (1) Sim (2) Não

BIA na sala (1) Sim (2) Não

Dados pós-operatórios:

Data da randomização: (POi) (1PO) (2PO)

HB que indicou a randomização: _____ mg/dL

Valores de hemoglobina:

Pré-op	POi	1PO	2PO	3PO	4PO	5PO	6PO	7PO	D alta UTI	D alta hospital	6 meses

(continuação)

Apêndice C Instrumento de coleta de dados

	Transfusão (1) Sim (2) Não	Motivo (1) Trigger (2) Instabilidade (3) Micro-hemodinamica (4) Sangramento (5) Outro	Quantidade em numero de bolsas
POi			
1PO			
2PO			
3PO			
4PO			
5PO			
6PO			
7PO			
8 PO até alta da UTI			
Até alta do hospital			
Após alta			
Total			

(continuação)

Apêndice C Instrumento de coleta de dados

Evolução pós-operatória:

Tempo de ventilação mecânica: _____ min

Drenagem em 24 horas: _____ ml

Sangramento: (1) Sim (2) Não

Reoperação: (1) Sim (2) Não

Hipoxemia (PO₂/FIO₂ < 200): (1) Sim (2) Não

SARA: (1) Sim (2) Não TRALI: (1) Sim (2) Não

Baixo débito cardíaco: (1) Sim (2) Não

Tempo de uso de inotrópico: _____ horas

SIRS: (1) Sim (2) Não

Vasoplegia: (1) Sim (2) Não

Tempo de uso de vasopressor: _____ horas

Febre: (1) Sim (2) Não

Insuficiência renal: (1) Sim (2) Não Diálise: (1) Sim (2) Não

Delirium: (1) Sim (2) Não

Arritmia supraventricular: (1) Sim (2) Não

Arritmia ventricular: (1) Sim (2) Não

Isquemia perioperatória (CKMB > 10, TROPO > 5, ALT. ECG, DÉFICIT SEGMENTAR):

(1) Sim (2) Não

SCA: (1) Sim (2) Não _____

Choque cardiogênico: (1) Sim (2) Não

AVC: (1) Sim (2) Não _____

Infecção: (1) Sim (2) Não TIPO: _____

Sepse: (1) Sim (2) Não

Choque séptico: (1) Sim (2) Não

Disfunção orgânica múltipla: (1) Sim (2) Não

(continuação)

Apêndice C Instrumento de coleta de dados

Outra complicação: (1) Sim (2) Não _____

Recebeu transfusão de outro fator: (1) Sim (2) Não _____

Plasma (1) Sim (2) Não Crio (1) Sim (2) Não Plaquetas (1) Sim (2) Não

Tempo de UTI: _____ dias

Tempo de enfermaria: _____ dias

Retorno para UTI: (1) Sim (2) Não

Óbito na UTI: (1) Sim (2) Não _____ dia

Óbito na enfermaria: (1) Sim (2) Não _____ dia

Óbito em 6 meses: (1) Sim (2) Não _____ dia

Reinternação após alta hospitalar: (1) Sim (2) Não _____ dia pós-op

Terminou o protocolo: (1) Sim (2) Não Por quê não? _____

(continuação)

Apêndice C Instrumento de coleta de dados

	Pré-op	Poi	1PO	2PO	3PO	4PO	5PO	6PO	7PO	D alta UTI	D alta
Lactato mmol/L											
Creat											
Uréia											
Svo2											
Bic arterial											
Dco2											
Bic venoso											
BE arterial											
Plaqueta											
Leucogr											
INR											
R TTPa											
Bilirrub											
SOFA											
MODS											
SAPS II											

(conclusão)

Apêndice D - Níveis de hemoglobina dos pacientes submetidos à estratégia liberal ou restritiva de transfusão de hemácias

Momento	Estratégia de transfusão		P
	Liberal	Restritiva	
Pré	13,1 ± 1,6	13,4 ± 1,8	0,125
IO	10,5 ± 1,2	9,5 ± 1,4	<0,001
D0	10,8 ± 1,4	9,6 ± 1,5	<0,001
D1	10,2 ± 1,3	9,4 ± 1,7	<0,001
D2	10,0 ± 1,3	9,1 ± 1,4	<0,001
D3	10,1 ± 1,3	8,7 ± 1,4	<0,001
D7	10,6 ± 1,3	9,0 ± 1,3	<0,001

Variável submetida à transformação logarítmica, Teste t-Student; *P<0,05 foi considerado significativo

Os níveis de hemoglobina são expressos como média e desvio padrão

Momento da observação - Pré: pré-operatório, IO: intra-operatório, D0: dia de admissão na unidade de terapia intensiva (UTI), D1-D7: dias de internação na UTI

Apêndice E - Incidência de transfusão de hemácias no intra-operatório e na unidade de terapia intensiva nos pacientes submetidos à estratégia liberal ou restritiva de transfusão de hemácias

Momento	Estratégia de transfusão		P
	Liberal (%)	Restritiva (%)	
IO	64	30	<0,001
D0	16	5	<0,001
D1	24	7	<0,001
D2	21	9	<0,001
D3	15	9	0,047
D4	7	6	0,769
D5	7	6	0,715
D6	3	1	0,337
D7	4	2	0,242

Teste qui-quadrado, *P<0,05 foi considerado significativo

Momento da observação - IO: intra-operatório, D0: dia de admissão na unidade de terapia intensiva (UTI), D1-D7: dias de internação na UTI

Apêndice F - Análise univariada das variáveis basais, intra e pós-operatórias observadas durante a internação em relação às complicações respiratórias - 2.009 a 2.010

Variável	OR (IC95%)	P
Índice de Massa Corpórea (kg/m ²)	1,00 (0,94 - 1,07)	0,939
Co-morbidades - n (%)		
Hipertensão	2,03 (0,89 - 4,62)	0,092
Diabetes	1,29 (0,72 - 2,30)	0,393
Dislipidemia	1,19 (0,67 - 2,13)	0,551
DPOC	1,43 (0,31 - 6,57)	0,646
Angina instável	0,82 (0,44 - 1,54)	0,540
Infarto do miocárdio prévio	0,86 (0,48 - 1,53)	0,608
Classe funcional (NYHA) - n (%)		0,228
II / I	0,75 (0,22 - 2,60)	
III / I	0,45 (0,13 - 1,59)	
IV / I	0,15 (0,01 - 1,50)	
Reoperação - n (%)	2,25 (0,81 - 6,30)	0,121
Avaliação laboratorial no pré-operatório		
Plaquetas (1000/mm ³)	1,00 (1,00 - 1,00)	0,517
Contagem de leucócitos (1000/mm ³)	1,00 (1,00 - 1,00)	0,573
Fármacos pré-operatórias - n (%)		
Aspirina	1,44 (0,82 - 2,53)	0,202
Heparina	2,05 (0,22 - 18,64)	0,525
Número de enxertos por paciente - n (%)		0,699
2 / 1	0,47 (0,14 - 1,57)	
3 / 1	0,45 (0,14 - 1,39)	
4 / 1	0,62 (0,17 - 2,23)	
>4 / 1	0,60 (0,06 - 5,84)	
Artéria torácica interna - n (%)	0,41 (0,16 - 1,09)	0,073
Tempo de pinçamento aórtico (min)	1,02 (0,95 - 1,09)	0,621
Hemoglobina (g/dL) - Em CEC	0,95 (0,82 - 1,10)	0,477
- Final	0,89 (0,72 - 1,10)	0,296
Lactato (mmol/L) - Inicial	1,00 (0,97 - 1,03)	0,934
- Final	1,01 (1,00 - 1,02)	0,114
Hematócrito (%) - Final	0,96 (0,89 - 1,03)	0,220
SvcO ₂ (%) - Inicial	0,98 (0,95 - 1,01)	0,260
Fluidos (mL)	1,00 (1,00 - 1,00)	0,651
Cristalóides (mL)	1,00 (1,00 - 1,00)	0,843
Albumina - n (%)	2,74 (0,28 - 26,81)	0,386
Hidroxietilamido 6% (130/0.4) - n (%)	0,94 (0,53 - 1,65)	0,823
Transfusão de plaquetas - n (%)	1,50 (0,55 - 4,05)	0,428
Transfusão de plasma fresco - n (%)	1,85 (0,99 - 3,48)	0,055

Regressão logística univariada

NYHA="New York Heart Association"; Inicial=amostras coletadas após indução da anestesia; Final=amostras coletadas no final da cirurgia; IC=Intervalo de Confiança; OR="odds ratio" (razão de chances); SvcO₂= saturação venosa central de oxigênio

Apêndice G - Análise univariada das variáveis basais, intra e peri-operatórias e observadas durante a internação em relação às complicações cardíacas - 2.009 a 2.010

Variável	OR (IC95%)	P
Índice de Massa Corpórea (kg/m ²)	0,97 (0,93 - 1,03)	0,328
Co-morbidades - n (%)		
Hipertensão	0,79 (0,48 - 1,29)	0,339
Diabetes	1,13 (0,72 - 1,76)	0,599
Insuficiência renal	1,06 (0,54 - 2,10)	0,866
DPOC	0,96 (0,26 - 3,50)	0,950
Infarto do miocárdio prévio	1,29 (0,82 - 2,03)	0,267
Classe funcional (NYHA) - n (%)		0,795
II / I	0,57 (0,19 - 1,75)	
III / I	0,60 (0,20 - 1,78)	
IV / I	0,67 (0,17 - 2,67)	
Tempo de protrombina (s)	1,43 (0,59 - 3,45)	0,431
Plaquetas (1000/mm ³)	1,00 (1,00 - 1,00)	0,225
Creatinina (mg/dL)	1,70 (0,96 - 3,02)	0,069
Contagem de leucócitos (1000/mm ³)	1,00 (1,00 - 1,00)	0,514
Fármacos pré-operatórias - n (%)		
Aspirina	0,88 (0,57 - 1,36)	0,560
Heparina	0,88 (0,10 - 7,93)	0,907
Número de enxertos por paciente - n (%)		0,407
2 / 1	0,42 (0,17 - 1,06)	0,067
3 / 1	0,58 (0,25 - 1,35)	
4 / 1	0,57 (0,22 - 1,53)	
>4 / 1	0,24 (0,03 - 2,20)	
Artéria torácica interna - n (%)	0,67 (0,30 - 1,51)	0,333
Tempo de pinçamento aórtico (min)	1,01 (0,97 - 1,06)	0,579
Hemoglobina (g/dL) - Em CEC	0,95 (0,86 - 1,06)	0,353
- Final	0,91 (0,78 - 1,07)	0,241
Hematócrito (%) - Em CEC	0,97 (0,93 - 1,01)	0,122
- Final	0,96 (0,91 - 1,01)	0,143
SvcO ₂ (%) - Inicial	0,98 (0,95 - 1,01)	0,133
Lactato (mmol/L) - Inicial	1,00 (0,98 - 1,02)	0,987
- Final	1,01 (1,00 - 1,02)	0,062
Fluidos (mL)	1,00 (1,00 - 1,00)	0,640
Cristalóides (mL)	1,00 (1,00 - 1,00)	0,474
Albumina - n (%)	3,53 (0,49 - 25,33)	0,210
Hidroxietilamido 6% (130/0.4) - n (%)	1,30 (0,85 - 1,98)	0,227
Transfusão de plaquetas - n (%)	1,56 (0,72 - 3,39)	0,257
Transfusão de crioprecipitados - n (%)	2,03 (0,58 - 7,05)	0,267

Regressão logística univariada

NYHA="New York Heart Association"; Inicial=amostras coletadas após indução da anestesia; Final=amostras coletadas no final da cirurgia; IC=Intervalo de Confiança; OR="odds ratio" (razão de chances); SvcO₂= saturação venosa central de oxigênio

Apêndice H - Análise univariada das variáveis basais, intra e peri-operatórias e observadas durante a internação em relação às complicações neurológicas - 2.009 a 2.010

Variável	OR (IC95%)	P
Sexo (Masculino/Feminino) - n (%)	0,69 (0,33 - 1,45)	0,330
Co-morbidades - n (%)		
Hipertensão	1,86 (0,63 - 5,45)	0,258
Dislipidemia	0,97 (0,46 - 2,05)	0,941
Tabagismo	0,49 (0,22 - 1,09)	0,082
DPOC	0 (0 - 0)	0,999
Angina instável	1,13 (0,51 - 2,47)	0,764
Infarto do miocárdio prévio	0,80 (0,38 - 1,7)	0,560
Classe funcional (NYHA) - n (%)		0,789
II / I	1,88 (0,22 - 15,75)	
III / I	1,44 (0,17 - 12,08)	
IV / I	0,75 (0,04 - 12,99)	
Hematócrito (%)	0,94 (0,87 - 1,02)	0,141
Tempo de protrombina (s)	1,31 (0,25 - 6,8)	0,745
Plaquetas (1000/mm ³)	1,00 (1,00 - 1,00)	0,705
Reoperação - n (%)	1,46 (0,33 - 6,53)	0,620
Avaliação laboratorial no pré-operatório		
Contagem de leucócitos (1000/mm ³)	1,00 (1,00 - 1,00)	0,463
Fármacos pré-operatórias - n (%)		
Aspirina	1,03 (0,49 - 2,19)	0,937
Heparina	0 (0 - 0)	0,999
Número de enxertos por paciente - n (%)		0,291
2 / 1	0,47 (0,07 - 2,94)	0,418
3 / 1	1,62 (0,35 - 7,49)	
4 / 1	0,54 (0,07 - 4,00)	
>4 / 1	0 (0 - 0)	
Artéria torácica interna - n (%)	0,64 (0,18 - 2,29)	0,492
Tempo de CEC (min)	1,01 (1,00 - 1,02)	0,164
Tempo de pinçamento aórtico (min)	1,06 (0,95 - 1,17)	0,307
Lactato (mmol/L)		
- Inicial	1,00 (0,96 - 1,04)	0,939
- Final	1,01 (0,99 - 1,02)	0,382
Hemoglobina (g/dL)	0,79 (0,62 - 1,00)	0,052
Hematócrito (%)	0,94 (0,87 - 1,01)	0,092
SvcO ₂ (%)		
- Inicial	1,00 (0,95 - 1,04)	0,844
- Final	0,99 (0,94 - 1,04)	0,670
Fluidos (mL)	1,00 (1,00 - 1,00)	0,266
Cristalóides (mL)	1,00 (1,00 - 1,00)	0,323
Albumina - n (%)	0 (0 - 0)	0,999
Hidroxietilamido 6% (130/0.4) - n (%)	0,87 (0,41 - 1,84)	0,713
Transfusão de hemácias - n (%)	1,51 (0,72 - 3,18)	0,277
Unidades de hemácias transfundidas - n (%)		0,185
1 / 0	1,14 (0,42 - 3,09)	
2 / 0	1,44 (0,53 - 3,92)	
3 / 0	1,39 (0,3 - 6,48)	
4 / 0	6,49 (0,63 - 66,73)	
>4 / 0	7,78 (1,38 - 44,00)	
Transfusão de plaquetas - n (%)	1,02 (0,23 - 4,46)	0,983
Transfusão de plasma fresco - n (%)	0,83 (0,31 - 2,22)	0,704
Transfusão de crioprecipitados - n (%)	1,59 (0,20 - 12,87)	0,662

Regressão logística univariada

NYHA="New York Heart Association"; Inicial=amostras coletadas após indução da anestesia; Final=amostras coletadas no final da cirurgia; IC=Intervalo de Confiança; OR="odds ratio" (razão de chances); SvcO₂= saturação venosa central de oxigênio

Apêndice I - Análise univariada das variáveis basais, intra e peri-operatórias e observadas durante a internação em relação às complicações renais - 2.009 a 2.010

Variável	OR (IC95%)	p
Sexo (Masculino/Feminino) - n (%)	0,96 (0,41 - 2,27)	0,929
Índice de Massa Corpórea (kg/m ²)	0,95 (0,86 - 1,06)	0,392
Co-morbidades - n (%)		
Hipertensão	1,33 (0,44 - 4,01)	0,608
Diabetes	1,32 (0,56 - 3,11)	0,528
Dislipidemia	1,74 (0,7 - 4,32)	0,229
Insuficiência renal	2,82 (0,99 - 8,04)	0,053
Tabagismo	0,51 (0,2 - 1,25)	0,141
DPOC	0 (0 - 0)	0,999
Angina instável	0,61 (0,22 - 1,67)	0,336
Infarto do miocárdio prévio	1,01 (0,42 - 2,44)	0,976
Classe funcional (NYHA) - n (%)		0,313
II / I	0,31 (0,07 - 1,39)	
III / I	0,24 (0,05 - 1,08)	
IV / I	0 (0 - 0)	
Reoperação - n (%)	3,27 (0,9 - 11,88)	0,072
Tempo de protrombina (s)	3,57 (1 - 12,7)	0,050
Plaquetas (1000/mm ³)	1,00 (1,00 - 1,00)	0,448
Creatinina (mg/dL)	1,77 (0,62 - 5,05)	0,284
Contagem de leucócitos (1000/mm ³)	1,00 (1,00 - 1,00)	0,371
Fármacos pré-operatórias - n (%)		
Aspirina	1,44 (0,62 - 3,33)	0,395
Heparina	0 (0 - 0)	0,999
Procedimento - n (%)		0,052
Cirurgia Valvar / RM	2,22 (0,88 - 5,59)	
RM + Cirurgia Valvar / RM	4,14 (1,21 - 14,2)	
Número de enxertos por paciente - n (%)		0,286
2 / 1	0,15 (0,01 - 1,75)	
3 / 1	0,54 (0,1 - 2,91)	
4 / 1	1,42 (0,26 - 7,75)	
>4 / 1	0 (0 - 0)	
Artéria torácica interna - n (%)	2,89 (0,76 - 11,07)	0,121
Tempo de pinçamento aórtico (min)	1,09 (0,95 - 1,24)	0,220
Hemoglobina (g/dL) - Inicial	0,87 (0,68 - 1,12)	0,291
- Em CEC	1,02 (0,86 - 1,2)	0,834
- Final	0,85 (0,62 - 1,17)	0,327
Hematócrito (%) - Inicial	0,95 (0,88 - 1,04)	0,260
- Final	0,95 (0,85 - 1,05)	0,328
Lactato (mmol/L) - Inicial	0,97 (0,89 - 1,06)	0,479
- Final	1 (0,98 - 1,02)	0,981
SvcO ₂ (%) - Inicial	0,98 (0,93 - 1,03)	0,443
Fluidos (mL)	1,00 (1,00 - 1,00)	0,471
Cristalóides (mL)	1,00 (1,00 - 1,00)	0,245
Albumina - n (%)	0,14 (0,01 - 1,39)	0,093
Hidroxietilamido 6% (130/0.4) - n (%)	0,57 (0,25 - 1,33)	0,193
Transfusão de hemácias - n (%)	1,49 (0,64 - 3,47)	0,352
Transfusão de plaquetas - n (%)	2,24 (0,63 - 7,98)	0,211

Regressão logística univariada, P<0,05 foi considerado significativo

OR= "odds ratio" (razão de chances);CEC= amostras coletadas durante a circulação extracorpórea; Final= amostras coletadas no final da cirurgia; IC=Intervalo de Confiança; Inicial=amostras coletadas após indução da anestesia; NYHA="New York Heart Association"; SvcO₂= saturação venosa central de oxigênio; RM=Revascularização do miocárdio

Apêndice J - Análise univariada das variáveis basais, intra e peri-operatórias e observadas durante a internação em relação às complicações infecciosas - 2.009 a 2.010

Variável	OR (IC95%)	p
Sexo (Masculino/Feminino) - n (%)	0,69 (0,39 - 1,22)	0,199
Índice de Massa Corpórea (kg/m ²)	1,02 (0,95 - 1,08)	0,653
Co-morbidades - n (%)		
Hipertensão	1,98 (0,87 - 4,51)	0,104
Diabetes	1,45 (0,81 - 2,59)	0,206
Dislipidemia	1,06 (0,59 - 1,88)	0,855
Tabagismo	0,69 (0,37 - 1,27)	0,237
DPOC	1,46 (0,32 - 6,73)	0,625
Angina instável	0,61 (0,31 - 1,19)	0,148
Infarto do miocárdio prévio	0,83 (0,47 - 1,49)	0,534
Classe funcional (NYHA) - n (%)		0,197
II / I	1,16 (0,3 - 4,49)	
III / I	0,61 (0,15 - 2,4)	
IV / I	0,22 (0,02 - 2,31)	
Reoperação - n (%)	2,30 (0,82 - 6,44)	0,112
Plaquetas (1000/mm ³)	1,00 (1,00 - 1,00)	0,603
Contagem de leucócitos (1000/mm ³)	1,00 (1,00 - 1,00)	0,774
Fármacos pré-operatórios - n (%)		
Aspirina	1,27 (0,72 - 2,24)	0,415
Heparina	2,09 (0,23 - 19,04)	0,513
Número de enxertos por paciente - n (%)		0,373
2 / 1	0,33 (0,1 - 1,07)	
3 / 1	0,39 (0,14 - 1,14)	
4 / 1	0,59 (0,18 - 1,95)	
>4 / 1	0,48 (0,05 - 4,56)	
Artéria torácica interna - n (%)	0,45 (0,17 - 1,17)	0,102
Tempo de pinçamento aórtico (min)	1,01 (0,95 - 1,08)	0,734
Hemoglobina (g/dL) - Em CEC	0,88 (0,74 - 1,04)	0,129
- Final	0,86 (0,69 - 1,07)	0,167
Hematócrito (%) - Em CEC	0,97 (0,92 - 1,02)	0,256
- Final	0,94 (0,88 - 1,01)	0,117
SvcO ₂ (%) - Inicial	0,99 (0,96 - 1,03)	0,678
Lactato (mmol/L) - Inicial	1,00 (0,98 - 1,03)	0,730
- Final	1,01 (1,00 - 1,02)	0,207
Fluidos (mL)	1,00 (1,00 - 1,00)	0,961
Cristalóides (mL)	1,00 (1,00 - 1,00)	0,655
Albumina - n (%)	0 (0 - 0)	0,999
Hidroxietilamido 6% (130/0.4) - n (%)	0,89 (0,50 - 1,58)	0,696
Transfusão de hemácias - n (%)	1,60 (0,90 - 2,83)	0,107
Transfusão de plaquetas - n (%)	1,95 (0,77 - 4,96)	0,161
Transfusão de plasma fresco - n (%)	1,72 (0,90 - 3,26)	0,099
Transfusão de crioprecipitados - n (%)	3,24 (0,83 - 12,58)	0,090

Regressão logística univariada

NYHA="New York Heart Association"; Inicial=amostras coletadas após indução da anestesia; Final=amostras coletadas no final da cirurgia; IC=Intervalo de Confiança; OR="odds ratio" (razão de chances); SvcO₂= saturação venosa central de oxigênio

Apêndice K - Análise univariada das variáveis basais, intra e peri-operatórias e observadas durante a internação em relação às complicações inflamatórias - 2.009 a 2.010

Variável	OR (IC95%)	p
Índice de Massa Corpórea (kg/m ²)	0,97 (0,92 - 1,03)	0,329
Co-morbidades - n (%)		
Hipertensão	0,91 (0,51 - 1,62)	0,751
Diabetes	1,41 (0,86 - 2,32)	0,174
Dislipidemia	1,31 (0,80 - 2,16)	0,285
Insuficiência renal	1,37 (0,66 - 2,87)	0,399
DPOC	0,90 (0,20 - 4,09)	0,889
Angina instável	1,40 (0,85 - 2,32)	0,191
Infarto do miocárdio prévio	0,82 (0,50 - 1,35)	0,437
Avaliação laboratorial no pré-operatório		
Hematócrito (%)	0,96 (0,91 - 1,01)	0,106
Tempo de protrombina (s)	2,43 (0,97 - 6,08)	0,059
Plaquetas (1000/mm ³)	1,00 (1,00 - 1,00)	0,537
Creatinina (mg/dL)	1,53 (0,81 - 2,92)	0,192
Contagem de leucócitos (1000/mm ³)	1,00 (1,00 - 1,00)	0,804
Fármacos pré-operatórias - n (%)		
Heparina	1,36 (0,15 - 12,34)	0,784
Número de enxertos por paciente - n (%)		0,219
2 / 1	0,66 (0,23 - 1,89)	
3 / 1	0,66 (0,24 - 1,81)	
4 / 1	1,51 (0,52 - 4,38)	
>4 / 1	1,08 (0,18 - 6,46)	
Artéria torácica interna - n (%)	0,49 (0,21 - 1,11)	0,086
Tempo de pinçamento aórtico (min)	1,01 (0,96 - 1,07)	0,715
Hemoglobina (g/dL) - Inicial	0,91 (0,79 - 1,05)	0,193
- Em CEC	0,91 (0,79 - 1,04)	0,182
- Final	0,92 (0,77 - 1,11)	0,386
Hematócrito (%) - Inicial	0,97 (0,92 - 1,01)	0,170
- Final	0,97 (0,92 - 1,03)	0,350
Lactato (mmol/L) - Inicial	0,99 (0,96 - 1,03)	0,685
- Final	1,01 (1,00 - 1,02)	0,258
Fluidos (mL)	1,00 (1,00 - 1,00)	0,307
Cristalóides (mL)	1,00 (1,00 - 1,00)	0,861
Albumina - n (%)	1,82 (0,19 - 17,75)	0,605
Hidroxietilamido 6% (130/0.4) - n (%)	1,47 (0,91 - 2,38)	0,120
Transfusão de hemácias - n (%)	1,47 (0,90 - 2,39)	0,120
Transfusão de plaquetas - n (%)	1,82 (0,79 - 4,21)	0,159
Transfusão de plasma fresco - n (%)	1,69 (0,97 - 2,95)	0,066
Transfusão de crioprecipitados - n (%)	3,22 (0,92 - 11,27)	0,067

Regressão logística univariada

CEC= amostras coletadas durante a circulação extracorpórea; NYHA="New York Heart Association";

Inicial=amostras coletadas após indução da anestesia; Final= amostras coletadas no final da cirurgia;

IC=Intervalo de Confiança; OR="odds ratio" (razão de chances)

Apêndice L - Análise univariada das variáveis basais, intra e peri-operatórias e observadas durante a internação em relação ao sangramento - 2.009 a 2.010

Variável	OR (IC95%)	p
Idade (anos)	1,02 (0,99 - 1,06)	0,229
Sexo (Masculino/Feminino) - n (%)	0,60 (0,27 - 1,37)	0,229
Índice de Massa Corpórea (kg/m ²)	0,99 (0,9 - 1,09)	0,825
Co-morbidades - n (%)		
Hipertensão	0,44 (0,19 - 1,04)	0,061
Diabetes	1,47 (0,64 - 3,39)	0,361
Dislipidemia	0,97 (0,42 - 2,25)	0,937
Insuficiência renal	0 (0 - 0)	0,997
DPOC	1,53 (0,19 - 12,17)	0,690
Angina instável	1,13 (0,47 - 2,69)	0,790
Infarto do miocárdio prévio	2,00 (0,73 - 5,48)	0,178
Classe funcional (NYHA) - n (%)		0,534
II / I	1,27 (0,14 - 11,04)	
III / I	0,83 (0,09 - 7,41)	
IV / I	2,50 (0,23 - 26,6)	
Fração de ejeção - n (%)		0,813
30-39 / ≥60	1,38 (0,43 - 4,43)	
40-59 / ≥60	1,26 (0,5 - 3,15)	
Reoperação - n (%)	0,58 (0,21 - 1,60)	0,291
Avaliação laboratorial no pré-operatório		
Hemoglobina (g/dL)	0,87 (0,68 - 1,12)	0,293
Hematócrito (%)	0,95 (0,88 - 1,03)	0,213
Creatinina (mg/dL)	0,63 (0,17 - 2,39)	0,499
Contagem de leucócitos (1000/mm ³)	0,82 (0,66 - 1,02)	0,076
Fármacos pré-operatórios - n (%)		
Aspirina	0,76 (0,32 - 1,82)	0,539
Heparina	0 (0 - 0)	0,999
Procedimento - n (%)		0,052
Cirurgia Valvar / RM	2,95 (1,23 - 7,06)	
RM + Cirurgia Valvar / RM	1,95 (0,40 - 9,39)	

Continuação

Apêndice L - Análise univariada das variáveis basais, intra e peri-operatórias e observadas durante a internação em relação ao sangramento - 2.009 a 2.010

Variável	OR (IC95%)	p
Número de enxertos por paciente - n (%)		0,101
2 / 1	0,07 (0,01 - 0,67)	
3 / 1	0,2 (0,05 - 0,85)	
4 / 1	0,25 (0,04 - 1,45)	
>4 / 1	0 (0 - 0)	
Tempo de circulação extracorpórea (min)	1,00 (0,99 - 1,02)	0,573
Tempo de pinçamento aórtico (min)	0,99 (0,91 - 1,08)	0,810
Hemoglobina (g/dL) - Inicial	1,00 (0,79 - 1,26)	0,979
- Em CEC	0,89 (0,7 - 1,14)	0,349
- Final	0,82 (0,6 - 1,13)	0,227
Hematócrito (%) - Inicial	0,99 (0,91 - 1,07)	0,806
- Em CEC	0,97 (0,90 - 1,05)	0,514
- Final	0,94 (0,85 - 1,04)	0,247
Lactato (mmol/L) - Inicial	0,96 (0,88 - 1,04)	0,310
- Final	1,00 (0,98 - 1,02)	0,830
SvcO ₂ (%) - Inicial	1,02 (0,97 - 1,07)	0,522
- Final	1,01 (0,95 - 1,07)	0,779
Fluidos (mL)	1,00 (1,00 - 1,00)	0,433
Cristalóides (mL)	1,00 (1,00 - 1,00)	0,159
Albumina - n (%)	0,15 (0,01 - 1,45)	0,100
Hidroxietilamido 6% (130/0.4) - n (%)	0,63 (0,28 - 1,43)	0,271
Transfusão de hemácias - n (%)	1,13 (0,50 - 2,57)	0,764
Unidades de hemácias transfundidas - n (%)		0,484
1 / 0	1,03 (0,35 - 2,99)	0,960
2 / 0	0,76 (0,21 - 2,74)	
3 / 0	1,51 (0,32 - 7,10)	
4 / 0	7,06 (0,68 - 72,96)	
>4 / 0	3,53 (0,39 - 31,67)	
Transfusão de plaquetas - n (%)	2,13 (0,60 - 7,56)	0,240
Transfusão de plasma fresco - n (%)	2,19 (0,91 - 5,27)	0,081
Transfusão de crioprecipitados - n (%)	2,03 (0,25 - 16,58)	0,507

Conclusão

Regressão logística univariada

CEC= amostras coletadas durante a circulação extracorpórea; NYHA="New York Heart Association"; Inicial=amostras coletadas após indução da anestesia; Final= amostras coletadas no final da cirurgia; IC=Intervalo de Confiança; OR="odds ratio" (razão de chances); SvcO₂= saturação venosa central de oxigênio

Apêndice M - Análise univariada das variáveis basais, intra e peri-operatórias e observadas durante a internação em relação aos eventos combinados - 2.009 a 2.010

Variável	OR (IC95%)	p
Índice de Massa Corpórea (kg/m ²)	1,00 (0,93 - 1,07)	0,967
Co-morbidades - n (%)		
Hipertensão	1,37 (0,64 - 2,90)	0,417
Diabetes	1,43 (0,79 - 2,57)	0,238
Dislipidemia	1,41 (0,77 - 2,58)	0,262
DPOC	0,66 (0,08 - 5,15)	0,692
Angina instável	0,90 (0,48 - 1,69)	0,738
Infarto do miocárdio prévio	1,09 (0,59 - 2,01)	0,784
Classe funcional (NYHA) - n (%)		0,277
II / I	0,41 (0,12 - 1,35)	
III / I	0,33 (0,10 - 1,09)	
IV / I	0,23 (0,04 - 1,40)	
Avaliação laboratorial no pré-operatório		
Hematócrito (%)	0,95 (0,89 - 1,00)	0,072
Plaquetas (1000/mm ³)	1,00 (1,00 - 1,00)	0,525
Creatinina (mg/dL)	1,95 (0,92 - 4,16)	0,083
Contagem de leucócitos (1000/mm ³)	1,00 (1,00 - 1,00)	0,888
Fármacos pré-operatórios - n (%)		
Aspirina	1,05 (0,59 - 1,89)	0,868
Heparina	0 (0 - 0)	0,999
Número de enxertos por paciente - n (%)		0,592
2 / 1	0,45 (0,12 - 1,71)	
3 / 1	0,81 (0,25 - 2,64)	
4 / 1	1,12 (0,31 - 4,05)	
>4 / 1	0 (0 - 0)	
Artéria torácica interna - n (%)	0,58 (0,21 - 1,61)	0,295
Tempo de pinçamento aórtico (min)	1,08 (0,99 - 1,17)	0,096
Hemoglobina (g/dL) - Inicial	0,93 (0,79 - 1,1)	0,407
- Em CEC	0,93 (0,80 - 1,09)	0,361
- Final	0,91 (0,73 - 1,12)	0,373
Hematócrito (%) - Inicial	0,97 (0,92 - 1,03)	0,372
- Final	0,96 (0,89 - 1,03)	0,239
Lactato (mmol/L) - Inicial	1,00 (0,97 - 1,03)	0,979
Fluidos (mL)	1,00 (1,00 - 1,00)	0,468
Cristalóides (mL)	1,00 (1,00 - 1,00)	0,776
Albumina - n (%)	2,92 (0,3 - 28,61)	0,357
Hidroxietilamido 6% (130/0.4) - n (%)	1,61 (0,91 - 2,87)	0,105
Transfusão de plaquetas - n (%)	2,04 (0,8 - 5,21)	0,134
Transfusão de crioprecipitados - n (%)	1,96 (0,41 - 9,33)	0,398

Regressão logística univariada

CEC= amostras coletadas durante a circulação extracorpórea; NYHA="New York Heart Association"; Inicial=amostras coletadas após indução da anestesia; Final= amostras coletadas no final da cirurgia; IC=Intervalo de Confiança; OR="odds ratio" (razão de chances)

Apêndice N - Análise univariada das variáveis basais, intra e peri-operatórias e observadas durante a internação em relação ao óbito em 30 dias - 2.009 a 2.010

Variável	HR (IC95%)	p
Sexo (Masculino) - n (%)	0,565 (0,266 - 1,203)	0,139
Índice de Massa Corpórea (kg/m ²)	1,001 (0,915 - 1,096)	0,975
Hipertensão	1,603 (0,554 - 4,635)	0,384
Diabetes	1,002 (0,450 - 2,229)	0,997
DPOC	0,048 (0 - 1263,8)	0,558
Angina instável	1,623 (0,760 - 3,466)	0,211
Infarto do miocárdio prévio	0,739 (0,339 - 1,608)	0,445
Classe funcional (NYHA) - n (%)		0,738
II / I	0,869 (0,19 - 3,968)	
III / I	0,617 (0,133 - 2,857)	
IV / I	0,358 (0,032 - 3,948)	
Hemoglobina (g/dL)	0,777 (0,601 - 1,004)	0,053
Hematócrito (%)	0,959 (0,889 - 1,034)	0,272
Tempo de protrombina (s)	2,358 (0,765 - 7,269)	0,135
Plaquetas (1000/mm ³)	1,000 (1,000 - 1,000)	0,170
Creatinina (mg/dL)	1,750 (0,660 - 4,641)	0,261
Contagem de leucócitos (1000/mm ³)	1,000 (1,000 - 1,000)	0,437
Fármacos pré-operatórios - n (%)		
Aspirina	1,245 (0,583 - 2,659)	0,572
Heparina	0,049 (0 - 930762,413)	0,724
Número de enxertos por paciente - n (%)		0,847
2 / 1	0,638 (0,117 - 3,486)	0,604
3 / 1	0,542 (0,105 - 2,791)	
4 / 1	1,100 (0,201 - 6,004)	
>4 / 1	0 (0 - 0)	
Artéria torácica interna - n (%)	1,426 (0,322 - 6,32)	0,640
Tempo de pinçamento aórtico (min)	1,011 (0,925 - 1,104)	0,811
Hemoglobina (g/dL) - Inicial	0,871 (0,695 - 1,092)	0,231
- Em CEC	0,952 (0,782 - 1,160)	0,627
- Final	0,905 (0,680 - 1,204)	0,492
Hematócrito (%) - Inicial	0,960 (0,891 - 1,033)	0,275
- Final	0,947 (0,859 - 1,043)	0,265
Lactato (mmol/L) - Inicial	0,937 (0,861 - 1,019)	0,127
Fluídos (mL)	1,000 (1,000 - 1,001)	0,594
Cristlóides (mL)	1,000 (1,000 - 1,001)	0,762
Albumina - n (%)	0,168 (0,023 - 1,239)	0,080
Hidroxietilamido 6% (130/0.4) - n (%)	0,606 (0,284 - 1,295)	0,196
Transfusão de plaquetas - n (%)	2,600 (0,899 - 7,519)	0,078
Transfusão de crioprecipitados - n (%)	3,991 (0,945 - 16,853)	0,060

Riscos proporcionais de Cox univariado

CEC= amostras coletadas durante a circulação extracorpórea; NYHA="New York Heart Association"; Inicial=amostras coletadas após indução da anestesia; Final= amostras coletadas no final da cirurgia; IC=Intervalo de Confiança; HR=hazard ratio

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)