SUELY PEREIRA ZEFERINO

**Impacto da transfusão alogênica perioperatória na
incidência de complicações em pacientes
submetidos à 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^a. Dr^a. Ludhmila Abrahão Hajjar

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

**SÃO PAULO
2016**

Aos meus pais, José e Gilda, educadores incansáveis e grandes incentivadores da minha formação moral e acadêmica.

Aos meus irmãos, Milton, Marcelo, Marco e André amigos e parceiros de todas as horas.

Aos meus sobrinhos pelo amor e alegria de todos os momentos.

À tia Gildete, minha segunda mãe, que sempre acreditou e esteve ao meu lado apoiando-me sempre.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por estar sempre presente na minha vida e por me dar força nos momentos mais difíceis desta jornada.

Aos pacientes sem os quais este trabalho não seria possível.

A Professora Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar, incansável na busca do conhecimento e da ciência para oferecer o melhor cuidado aos pacientes. O meu sincero agradecimento por toda dedicação e orientação nesta tese. Obrigada por sempre acreditar que poderia cumprir com êxito esta importante etapa da minha vida e pelo carinho e amizade solidificados ao longo dos anos.

Ao Professor Doutor José Otávio Costa Auler Júnior, grande mestre e incentivador da minha carreira. Obrigada por sempre acreditar em mim e pelo carinho e amizade solidificados ao longo dos anos.

À Professora Doutora Filomena Regina G. Galas, pelo carinho, compreensão e grande apoio durante as várias etapas desta tese. Obrigada pelo exemplo de força, profissionalismo e dedicação aos nossos pacientes.

À Doutora Marilde Albuquerque Piccioni, grande amiga e incentivadora da minha carreira. Obrigada pela dedicação aos pacientes e determinação em oferecer o melhor cuidado anestésico-cirúrgico ao paciente.

À Professora Doutora Maria José Carmona, por sempre acreditar em mim e incentivar minha formação acadêmica. Um agradecimento especial por acreditar que poderia cumprir com êxito o curso de pesquisa clínica de Harvard.

À Julia Fukushima, pelo trabalho estatístico e pela dedicação ao longo deste trabalho.

Aos assistentes de pesquisa, Toni Cleson Lopes dos Santos, Marian K. Froussard Lima, Maria Tereza Cavalcante, Erinéia Souza dos Santos e Roberta, meus sinceros agradecimentos. Obrigada pelo incentivo, pela colaboração na coleta dos dados e principalmente pela qualidade com que se dedicaram à execução deste trabalho.

Um agradecimento especial a minha amiga Marian K. Froussard Lima, por todo apoio, carinho e dedicação ao longo deste trabalho. Nenhuma palavra poderia exprimir a minha eterna gratidão.

Ao Doutor Juliano Almeida e Doutor Eduardo Osawa, pela amizade, suporte e colaboração fundamentais á excussão deste trabalho.

À Fonoaudióloga Caroline Marrafon, pela amizade, compreensão e apoio incondicional durante a execução deste trabalho.

Às Doutoras Cibeles Loroza e Livia Valentin, minha eterna gratidão pelos incentivos diários, apoio, carinho e amizade ao longo deste importante estudo.

Aos amigos Fisioterapeuta Alcino Leme e Farmacêutico Valter Santos, muito obrigada pelos ensinamentos e amizade.

À Enfermeira Ligia Câmara, pelo apoio e incentivo ao longo deste trabalho.

Aos amigos, Marco Antônio Santos, Ana Paula Cardoso, Vilma Fernandes Macedo, Rogério de Souza Lima Barros, Marcia Corradini e João Vitor de Souza, obrigada pela amizade e por fazerem parte desta importante conquista.

Aos amigos Claudia Pereira, Sandra Regina Marques da Silva, Alexandra Martins e Arlen Cleyton Cirino dos Santos, colaboradores do Programa de Pós-graduação da Disciplina de Anestesiologia da FMUSP, obrigada pelas orientações e suporte durante a elaboração da tese.

À Enfermeira Jaquelline Jardim e à Fonoaudióloga Heloisa Fernandes, pelo apoio e compreensão.

Aos meus tios, tias, primos e primas pelo amor e carinho presentes todos os dias nesta grande família.

Aos queridos Anestesiologistas e Intensivistas do Serviço de Anestesiologia e Terapia intensiva do InCor-HC-FMUSP, minha eterna gratidão por fazer parte deste grupo de excelência e pela amizade conquistada nestes anos.

À Equipe Multiprofissional desta instituição, meus sinceros agradecimentos pelos ensinamentos e por fazer parte destes profissionais de excelência.

Ao InCor, instituição que tenho imenso orgulho de fazer parte.

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

Referências: adaptado de *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 Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

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

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	OBJETIVOS.....	4
2.1	Objetivo Primário.....	5
2.2	Objetivos Secundários.....	5
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	7
3.1	História da Transfusão	8
3.2	Anemia e Cirurgia Cardíaca	9
3.2.1	Transporte de oxigênio.....	11
3.2.2	Adaptação fisiológica à anemia.....	13
3.2.3	Alterações relacionadas ao armazenamento do sangue e impacto na oferta do oxigênio	15
3.3	Cirurgia Cardíaca, Circulação Extracorpórea e Sangramento	18
3.4	Anemia Pré-Operatória e Desfechos	19
3.5	Anemia Intraoperatória e Riscos de Complicações Pós- operatórias	20
3.6	Anemia Pós-Operatória e Cirurgia Cardíaca	23
3.7	Anemia e Doenças Cardiovasculares.....	24
3.8	Objetivos da Transfusão de Hemácias	24
3.9	Transfusão e Cirurgia Cardíaca.....	27
3.10	Riscos Relacionados à Transfusão	33
3.10.1	Transfusão e mortalidade em cirurgia cardíaca.....	37
3.10.2	Transfusões e complicações cardiovasculares	39
3.10.3	Transfusão e complicações pulmonares	40
3.10.4	Transfusão e doença do enxerto versus hospedeiro	41
3.10.5	Vasoplegia e transfusão.....	41
3.10.6	Imunomodulação e transfusão	42
3.10.7	Sobrecarga circulatória e transfusão	43
4	MÉTODOS	45
4.1	Desenho do Estudo.....	46
4.2	Pacientes	48
4.3	Avaliação dos Dados Clínicos e Demográficos e Coleta de Dados.....	48
4.4	Técnica Anestésica	51
4.5	Técnica Cirúrgica	52
4.6	Pós-Operatório	53

4.7	Instrumento de Coleta de Dados e Assistentes de Pesquisa.....	53
4.8	Confiabilidade dos Dados.....	54
4.9	Definição das Complicações	55
4.10	Análise Estatística	56
5	RESULTADOS	58
5.1	População do Estudo	59
5.2	Procedimento Cirúrgico.....	67
5.3	Associação entre anemia, transfusão de hemácias ou ambos com complicações graves em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca	77
6	DISCUSSÃO.....	83
7	CONCLUSÕES.....	92
8	ANEXOS.....	94
9	REFERÊNCIAS	112

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2,3 DPG	- 2,3-difosfoglicerato
AKIN	- <i>Acute Kidney Injury Network</i>
ANVISA	- Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APACHE	- <i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score</i>
ATP	- Adenosina trifosfato
AVC -	Acidente vascular cerebral
BIA	- Balão intra-aórtico
CaO ₂	- Conteúdo arterial de oxigênio
CAPpesq	- Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CC-InCor	- Comissão Científica do Instituto do Coração
CEC	- Circulação extracorpórea
CH	- Concentrado de hemácias
CO ₂	- Dióxido de carbono
CP	- Concentrado de plaquetas
DAC	- Doença arterial coronária
DC	- Débito cardíaco
DEVH	- Doença do enxerto <i>versus</i> hospedeiro
DO ₂	- Oferta de oxigênio
DO ₂ crit	- Oferta crítica de oxigênio
FA	- Fibrilação atrial
FE	- Fração de ejeção
FiO ₂	- Fração inspirada de oxigênio
FOCUS	- <i>Functional Outcomes in Cardiovascular Patients Undergoing Surgical Hip Fracture Repair</i>
FvW	Fator de von Willebrand
H ⁺	- Hidrogênio
HB	- Hemoglobina
HC-FMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade São Paulo
HIV	- Vírus da imunodeficiência humana

HM	- Hemodiluição moderada
HP	- Hemodiluição profunda
HT	- Hematócrito
IC	- Intervalo de confiança
IM	- Infarto do miocárdio
InCor	- Instituto do Coração
INR	- Razão internacional normalizada
IRA	- Insuficiência renal aguda
mmHg	- Milímetros de mercúrio
O ₂	- Oxigênio
OMS	- Organização Mundial de Saúde
OR	- <i>Odds ratio</i> / razão de chances
P ₅₀	- Hemoglobina saturada 50%
P _{50st}	- P ₅₀ Padrão
PaCO ₂	- Pressão arterial de dióxido de carbono
PaO ₂	- Pressão arterial de oxigênio
PFC	- Plasma fresco congelado
pH	- Potencial de hidrogênio
PSAP	- Pressão sistólica da artéria pulmonar
RM	- Revascularização do miocárdio
SAME	- Serviço de Arquivo Médico
Sat O ₂	- Saturação percentual de oxigênio
SDRA	- Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
SVO ₂	- Saturação venosa de oxigênio
TACO	- Sobrecarga volêmica associada a transfusão
TCA	- Tempo de coagulação ativada
TCLE	- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TEO ₂	- Taxa de extração de oxigênio
TITRe2	- <i>Transfusion Indication Threshold Reduction Study</i>
TRALI	- Lesão pulmonar aguda relacionada a transfusão
UTI	- Unidade de Terapia Intensiva
VO ₂	- Consumo de oxigênio

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características basais e demográficas dos pacientes do estudo de acordo com transfusão de sangue durante o intraoperatório.....	62
Tabela 2 - Características basais e clínicas dos pacientes do estudo de acordo com transfusão de sangue intraoperatória (pareamento por escore de propensão)	66
Tabela 3 - Características cirúrgicas dos pacientes do estudo de acordo com transfusão de sangue durante o período intraoperatório.....	67
Tabela 4 - Características cirúrgicas dos pacientes do estudo de acordo com transfusão de sangue durante período intraoperatório (pareamento por escore de propensão)	68
Tabela 5 - Características hemodinâmicas dos pacientes do estudo de acordo com transfusão de sangue durante período intraoperatório.....	70
Tabela 6 - Características hemodinâmicas dos pacientes do estudo de acordo com transfusão de sangue durante período intraoperatório (pareamento por escore de propensão)	71
Tabela 7 - Incidência de complicações nos pacientes do estudo de acordo com transfusão de sangue no período intraoperatório.....	72
Tabela 8 - Incidência das complicações nos pacientes do estudo de acordo com transfusão de sangue no período intraoperatório (pareamento por escore de propensão)	73
Tabela 9 - Tempo de fármacos vasoativos, tempo de ventilação mecânica e tempo de internação nos pacientes do estudo de acordo com transfusão de sangue no intraoperatório.....	74
Tabela 10 - Tempo de fármacos vasoativos, tempo de ventilação mecânica e tempo de internação nos pacientes do estudo de acordo com transfusão de sangue no intraoperatório (escore de propensão)	75

Tabela 11 - Efeito da anemia, transfusão de hemácias ou ambas nos pacientes do estudo de acordo com transfusão de sangue no intraoperatório	79
Tabela 12 - Incidência de complicações nos pacientes do estudo de acordo com unidades de hemácias transfundidas no período intra e pós-operatório	80
Tabela 13 - Incidência de complicações nos pacientes do estudo de acordo com hemoglobina.....	82

RESUMO

Zeferino SP. Impacto da transfusão alogênica perioperatória na incidência de complicações em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca: um estudo de coorte retrospectivo [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

OBJETIVOS: O objetivo do estudo foi avaliar se a transfusão de hemácias no intraoperatório de cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea está associada a complicações clínicas incluindo choque cardiogênico, arritmia, insuficiência renal aguda, isquemia miocárdica, choque séptico, necessidade de reintubação orotraqueal, acidente vascular cerebral ou mortalidade durante a internação hospitalar. **DESENHO:** Estudo clínico de coorte retrospectivo e unicêntrico com escore de propensão, realizado no Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. **PACIENTES:** Pacientes adultos submetidos à cirurgia cardíaca eletiva com circulação extracorpórea no período de janeiro de 2004 a dezembro de 2008. **DESFECHO PRIMÁRIO:** Complicações clínicas durante a internação hospitalar (choque cardiogênico, arritmia, insuficiência renal aguda, isquemia miocárdica, choque séptico, necessidade de reintubação orotraqueal, acidente vascular cerebral ou mortalidade hospitalar). **DESFECHO SECUNDÁRIO:** 1- Avaliar o efeito da transfusão de hemácias no intraoperatório no tempo livre de inotrópicos e vasopressores, tempo de ventilação mecânica e tempo de permanência na UTI e internação hospitalar. 2- Avaliar o efeito do número das unidades de hemácias transfundidas no intraoperatório na ocorrência de mortalidade hospitalar, choque cardiogênico, arritmia, isquemia miocárdica, choque séptico, acidente vascular cerebral e reintubação orotraqueal. 3- Avaliar o efeito da anemia à admissão e durante internação hospitalar na ocorrência de complicações pós-operatórias. **INTERVENÇÃO:** Não houve intervenção.

RESULTADOS: Foram incluídos 2851 pacientes na análise final, dos quais 1471(51,6%) foram expostos a transfusão de hemácias e 1380 (48,4%) não receberam transfusão no intraoperatório. Os pacientes transfundidos apresentaram maior incidência das seguintes complicações: mortalidade (2,1% vs 0,4%, $P<0,001$), insuficiência renal aguda (9,1% vs 3,9%, $P<0,001$), reintubação orotraqueal (3,8% vs 1,4%, $P<0,001$) e choque séptico (2,2% vs 0,4%, $P<0,001$). Os pacientes transfundidos também apresentaram maior tempo de internação hospitalar [16 dias (12-23) vs 13 dias (9-18), $P<0,001$] e em unidade de terapia intensiva [3 dias (2-6) vs 2 dias (2-4), $P<0,001$]. A concentração da hemoglobina menor que 9 g/dL ocorreu em 1847 pacientes (64,7%) durante a internação hospitalar e foi associada a maior risco de insuficiência renal aguda e de acidente vascular cerebral. O escore de propensão identificou 588 pacientes pareados em relação à exposição à transfusão, e essa análise demonstrou que a transfusão intraoperatória de hemácias não aumentou a ocorrência de complicações no período de internação hospitalar. Contudo a transfusão de 4 ou mais unidades de hemácias está associada a maior ocorrência de mortalidade hospitalar, choque cardiogênico e IRA, maior incidência de reintubação orotraqueal, choque séptico e AVC. Além de uma relação direta entre as unidades de hemácias transfundidas e a ocorrência de morte.

CONCLUSÃO: Esse estudo observacional demonstrou que a anemia é frequentemente detectada no pós-operatório de cirurgia cardíaca, e está associada a maior incidência de complicações. Além disso, a transfusão de hemácias no intraoperatório não modifica a ocorrência das complicações pós-operatórias em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca. No entanto a transfusão de 4 ou mais hemácias está associada a maior incidência de complicações clínicas, além de uma relação dose-dependente. Estratégias como detecção precoce de anemia e emprego de técnicas alternativas à transfusão no manejo devem ser estimuladas no ambiente perioperatório.

Descritores: Cirurgia torácica. Transfusão de hemácias. Anemia. Circulação extracorpórea. Complicações pós-operatórias. Mortalidade. Estudo observacional.

ABSTRACT

Zeferino SP. *The impact of perioperative allogeneic blood transfusion on the incidence of complications in patients undergoing cardiac surgery: a retrospective cohort study [thesis].* São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2016.

OBJECTIVE: The objective of this study was to evaluate whether the transfusion of red blood cells in the intraoperative cardiac surgery with extracorporeal circulation is associated with complications after cardiac surgery. **DESIGN:** A retrospective cohort study with a propensity score analysis, performed at Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. **PATIENTS:** Adult patients undergoing elective cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in the period of January to 2008 December. **PRIMARY OUTCOME:** Clinical complications during hospital stay (cardiogenic shock, arrhythmia, cardiogenic shock, acute kidney injury, myocardial ischemia, septic shock, tracheal reintubation, stroke or hospital mortality). **SECONDARY OUTCOME:** 1- Evaluate the effect of intraoperative red blood cell transfusion in inotropic and vasopressor free time, mechanical ventilation time, length of ICU stay and hospital stay. 2- Evaluate the effect of the number of units of transfused red blood cells intraoperatively on the occurrence of hospital mortality, cardiogenic shock, arrhythmia, myocardial ischemia, septic shock, stroke and orotracheal reintubation. 3- Evaluate the effect of anemia on admission and during hospitalization in the occurrence of postoperative complications. **RESULTS:** In the final analysis, 2851 patients were included. Of these patients, 1471(51.6%) were exposed to red blood cell transfusion (RBC) and 1380 (48.4%) were not exposed to RBC during intraoperative. Transfused patients had higher incidence of the following complications: mortality (2.1% vs. 0.4%, $P<0.001$), acute kidney injury (9.1% vs. 3.9%,

P<0.001), tracheal reintubation (3.8% vs. 1.4%, P<0.001) and septic shock (2.2% vs. 0.4%, P<0.001). Transfused patients also had a longer length of hospital stay [16 days (12-23) vs. 13 days (9-18), P<0.001] and prolonged intensive care unit stay [3 days (2-6) vs. 2 days (2-4), P<0.001]. Hemoglobin lower than 9 g/dL was found in 1847 patients (64.7%) during hospital stay and was associated to a higher risk of acute kidney injury and stroke. The propensity score identified 588 paired patients in relation to transfusion exposure, and this analysis demonstrated that intraoperative transfusion of red blood cells did not increase the occurrence of complications during hospitalization. However, transfusion of 4 or more units of red blood cells is associated with a higher occurrence of hospital mortality, cardiogenic shock and acute renal failure, a higher incidence of orotracheal reintubation, septic shock and stroke. In addition to a direct relationship between the units of transfused red blood cells and the occurrence of death. **CONCLUSIONS:** This observational study demonstrated that anemia is frequently detected in the postoperative period of cardiac surgery, and is associated with a higher incidence of complications. In addition, red blood cell transfusion in the intraoperative does not modify the occurrence of postoperative complications in patients undergoing cardiac surgery. However, transfusion of 4 or more erythrocytes is associated with a higher incidence of clinical complications, in addition to a dose-dependent relationship. Strategies such as early detection of anemia and use of alternative techniques to transfusion in management should be stimulated in the perioperative environment.

Descriptors: Thoracic surgery. Red blood cell transfusion. Anemia. Cardiopulmonary bypass. Postoperative complications. Mortality. Observational studies.

1 INTRODUÇÃO

A cirurgia cardíaca é um procedimento complexo, cada vez mais realizado em todo o mundo. A anemia é evento frequente no perioperatório e a transfusão de sangue é o tratamento mais utilizado. Entretanto, nas últimas décadas, várias são as complicações descritas relacionadas à transfusão de sangue. Dentre elas citam-se a imunossupressão, reações hemolíticas e não-hemolíticas, ativação da resposta inflamatória sistêmica e complicações infecciosas¹.

Embora a frequência e os critérios para transfusão de hemácias não sejam uniformes entre os serviços de cirurgia cardíaca, cerca de 60% a 80% dos pacientes recebem transfusão²⁻⁴. A ocorrência de reintervenção por sangramento nestes tipos de procedimentos varia de 2% a 5%⁵; com taxas de mortalidade de 10% a 22%^{6,7}. Ambas, transfusão e reabordagem cirúrgica, estão associadas com aumento do tempo de internação na unidade de terapia intensiva (UTI) e no hospital e redução das taxas de sobrevida⁵. Dados atuais demonstram que a transfusão de hemácias no perioperatório de cirurgia cardíaca é responsável por considerável morbidade, mortalidade e elevação dos custos e está associada com piora dos resultados, incluindo aumento da ocorrência de insuficiência renal e infecção, assim como complicações respiratórias, cardíacas, neurológicas e mortalidade em 30 dias^{8,9}. Entretanto existe muita controvérsia em torno do

assunto. Enquanto alguns estudos apontam para risco aumentado de complicações relacionado às transfusões^{8,10-12}, outros questionam se após tratamento estatístico adequado, isto se deve à transfusão ou ao maior risco de complicações do paciente que recebe a transfusão de hemácias.

Desta forma, o presente estudo tem como objetivo avaliar o efeito da transfusão de hemácias no intraoperatório na ocorrência de complicações clínicas em uma grande coorte de pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

Avaliar o efeito da transfusão de hemácias no intraoperatório de cirurgia cardíaca na ocorrência de complicações clínicas durante o período de internação hospitalar incluindo mortalidade em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea.

2.2 Objetivos Secundários

Avaliar o efeito da transfusão de hemácias durante o intraoperatório de cirurgia cardíaca nos seguintes desfechos pós-operatórios:

- a) Tempo livre de inotrópico.
- b) Tempo livre de vasopressor.
- c) Tempo de ventilação mecânica.
- d) Tempo de internação na UTI.
- e) Tempo de internação hospitalar.

Avaliar o efeito do número das unidades de hemácias transfundidas nos seguintes desfechos pós-operatórios durante a internação hospitalar:

- a) Mortalidade.
- b) Choque cardiogênico.
- c) Arritmia.

- d) Isquemia miocárdica.
- e) Choque séptico.
- f) Acidente vascular cerebral.
- g) Reintubação traqueal.

Avaliar o efeito da anemia à admissão e durante a internação hospitalar na ocorrência de complicações pós-operatórias.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 História da Transfusão

A primeira transfusão de sangue ocorreu em 1667, tendo um paciente recebido transfusão de uma ovelha¹³. Após a morte do paciente, as pesquisas envolvendo transfusões sanguíneas ficaram suspensas por 150 anos. A primeira transfusão sanguínea bem sucedida entre humanos é atribuída a James Blundel e foi realizada em 1818¹⁴, mas somente no século XX com a descoberta do sistema de histocompatibilidade¹⁵ e a introdução dos anticoagulantes foi possível reduzir os eventos adversos relacionados à transfusão e o armazenamento do sangue para posterior aplicação prática¹⁶.

A evolução da terapia transfusional tem relação direta com as principais guerras do mundo, coincidindo com as descobertas da época. Entre a primeira e a segunda guerra mundial a descoberta do anticoagulante a base de citrato¹⁷ foi fundamental tanto para a conservação e armazenamento do sangue como para o desenvolvimento inicial dos bancos de sangue¹⁸. Notavelmente, este período foi caracterizado pelo aumento expressivo na utilização do sangue total e plasma¹⁹.

Mas foi durante a guerra civil espanhola que a transfusão sanguínea foi utilizada em grande escala e o sangue total conservado de maneira adequada com citrato²⁰. A separação dos componentes do sangue foi possível ainda durante a segunda guerra e neste período o procedimento

transfusional ocorria imediatamente à coleta, que em geral era obtido de voluntários, soldados e enfermeiras das proximidades¹⁹. A guerra coreana e do Vietnã foi o grande marco na coleta, armazenamento e transporte dos hemocomponentes e neste contexto houve a primeira descrição da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA)¹⁵.

O primeiro banco de sangue foi idealizado pelo anestesiológico John Lunde na Mayo Clinic com o objetivo de atender a demanda da expansão dos serviços cirúrgicos e de anestesia. Assim, com base em sua experiência, o mesmo estabeleceu que 10 g/dL seria o gatilho para indicar a transfusão sanguínea²¹.

Entretanto, na década de 80, após as epidemias dos vírus das hepatites B e C e do vírus da imunodeficiência humana (HIV), a segurança da terapia transfusional passou a ser questionada²². Assim, vários esforços foram realizados pela comunidade científica com objetivo de encontrar a melhor estratégia transfusional no tratamento das diversas populações de pacientes e nos diferentes cenários clínicos e cirúrgicos.

3.2 Anemia e Cirurgia Cardíaca

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define como anemia, valor da hemoglobina (HB) inferior a 13 g/dL em indivíduos do sexo masculino e inferior a 12 g/dL no sexo feminino. Nestas condições, a prevalência da anemia pré-operatória em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca varia de 16 a 54%²³.

A anemia é uma ocorrência comum em pacientes graves^{24,25} e quase 95% dos adultos admitidos em unidades de terapia intensiva apresentam

valores da HB abaixo do normal até o terceiro dia¹. Dentre as causas da anemia no paciente crítico, destacam-se as perdas sanguíneas associadas ao trauma e a grandes cirurgias, perdas por flebotomia e procedimentos menores, hemodiluição, inflamação e deficiência de ferro¹. Por esse fato, cerca de 40% a 45% dos pacientes graves recebem pelo menos uma unidade de hemácias durante o período de permanência na UTI^{26,27}. Em um estudo de coorte conduzido na Escócia 25% dos pacientes internados em UTI apresentavam níveis de HB < 9 g/dL²⁸. Estes achados foram semelhantes ao estudo conduzido por Vincent *et al.*²⁶ que observaram a ocorrência de anemia grave (HB<10 g/dL) em 29% dos pacientes admitidos na UTI.

A anemia perioperatória é reconhecidamente um fator de risco para piores resultados e adicionalmente resulta em maior ocorrência de transfusões de hemácias, que podem novamente comprometer de forma independente os resultados dos pacientes^{23,29}. Nos procedimentos cirúrgicos, as perdas sanguíneas agudas podem ser consideradas a causa mais prevalente das anemias, estando associada a complicações graves e maior ocorrência de mortalidade^{30,31}. Na cirurgia cardíaca, vários fatores contribuem para ocorrência da anemia, incluindo o volume da hemodiluição do circuito da circulação extracorpórea (CEC), hidratação com soluções cristaloides e a ocorrência de sangramento relacionada a fatores técnicos ou a presença de coagulopatia e disfunção plaquetária. Diante desse quadro, o tratamento mais habitualmente utilizado é a transfusão de hemácias, que embora em algumas situações possa gerar benefício ao aumentar a oferta de oxigênio aos tecidos, ainda está associada a várias complicações incluindo reações transfusionais, complicações imunológicas, não-imunológicas e infecções virais⁸.

Assim, faz-se necessário discutir os aspectos fisiopatológicos da anemia em pacientes portadores de cardiopatias, as complicações da anemia no período perioperatório e o tratamento e riscos associados ao uso do sangue e seus componentes.

3.2.1 Transporte de oxigênio

O metabolismo normal das células humanas ocorre em sua grande maioria na presença de ambientes aeróbicos. Desta forma, o oxigênio (O_2) é um componente vital para a manutenção das funções básicas das células. O oxigênio é transportado no sangue dissolvido no plasma (2%) e ligado à hemoglobina (98%) e as hemácias possuem papel fundamental neste processo, pois são responsáveis pelo transporte do O_2 ³². A eritropoietina é produzida principalmente pelo rim, sendo o componente-chave do sistema homeostático para regulação da massa de glóbulos vermelhos e entrega de O_2 aos tecidos³³. Esta regulação ocorre a partir da redução da capacidade de transporte de O_2 pelo sangue, estimulando assim a eritropoiese e deflagrando o sistema renal produtor da eritropoietina, acelerando desta forma o desenvolvimento dos pró-eritroblastos e resultando no aumento da síntese das hemácias³⁴.

O grau de associação ou dissociação do oxigênio com a hemoglobina é determinado pela pressão parcial do oxigênio no sangue (PaO_2) e a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio.³⁵ A dissociação do oxigênio com a HB pode ser representada por uma curva sigmoidal que relaciona a saturação percentual de O_2 ($Sat\ O_2$) com a pressão parcial de O_2 . O

deslocamento da curva pode ser mensurado pela medida da PaO_2 e a posição que indica o equilíbrio da curva é definida pela P_{50} na qual à temperatura de 37°C e pH de 7,40, encontrou 50% da hemoglobina saturada de oxigênio (P_{50})^{36,37}. Severinghaus³⁸ desenvolveu uma equação a partir de uma gasometria venosa para estimar a P_{50} padrão ($P_{50\text{st}}$) e assim corrigindo para a condição padrão (temperatura de 37° , pH de 7,4 e PaCO_2 de 40 mmHg) a $P_{50\text{st}}$ da curva normal será de 26,8 mmHg.

Quando a curva sofre desvio para direita, ocorre elevação da P_{50} , indicando redução da afinidade da hemoglobina pelo O_2 e facilitando a liberação do O_2 aos tecidos. A elevação do 2,3 DPG, temperatura corpórea, aumento da PCO_2 e acidose são exemplos da elevação da P_{50} . Quando ocorre queda da P_{50} , a curva é deslocada para esquerda, indicando aumento da afinidade da hemoglobina pelo O_2 , dificultando a liberação de O_2 tecidual³⁹. Situações onde ocorrem, diminuição do 2,3 DPG, queda da temperatura corpórea, diminuição da PCO_2 , e alcalose são característicos da queda da P_{50} . A afinidade da hemoglobina pelo oxigênio depende de cinco fatores: concentração dos íons hidrogênio (H^+), temperatura corporal, pH, pressão do dióxido de carbono (PaCO_2) e o 2,3-difosfoglicerato (2,3 DPG)⁴⁰.

Todo este processo de variação da afinidade do oxigênio é de fundamental importância, uma vez que representa o mecanismo fisiológico regulatório do corpo às necessidades metabólicas dos tecidos.

3.2.2 Adaptação fisiológica à anemia

A oferta de oxigênio (DO_2) é definida como o produto do débito cardíaco (DC) pelo conteúdo arterial de oxigênio (CaO_2)⁴¹. O CaO_2 ⁸ é o resultado da soma do oxigênio carregado pela hemoglobina com o O_2 dissolvido no plasma⁴².

Em perdas agudas de sangue como se observa em procedimentos cirúrgicos deve ser buscada a manutenção da normovolemia, uma vez que mecanismos adaptativos ocorrem mesmo na presença da redução da concentração da hemoglobina. Desta forma, um dos primeiros processos adaptativos é o aumento do DC, que ocorre por dois mecanismos: redução da viscosidade do sangue favorecendo o retorno venoso e com impacto tanto na pré-carga como na pós-carga pela redução da resistência vascular periférica⁴³. E o segundo mecanismo é a estimulação nervosa simpática que aumenta a contratilidade miocárdica e a frequência cardíaca do coração contribuindo ainda mais para o aumento do DC⁴⁴.

O 2,3-Difosfoglicerato é também um dos fatores que influencia a afinidade com que o oxigênio é carregado pela hemoglobina. Desta forma, na presença de anemia ocorre um aumento do 2,3 DPG nas hemácias com consequente desvio para direita da curva de dissociação da oxi-hemoglobina ocorrendo assim maior liberação de O_2 aos tecidos⁴⁵. Outro mecanismo adaptativo à anemia aguda é a redistribuição do fluxo regional dos órgãos não vitais para órgãos vitais como coração e cérebro. Com este processo ocorre maior extração tissular de O_2 de acordo com a demanda metabólica regional, além de melhor distribuição dos eritrócitos à rede de capilares através da microcirculação⁴⁶.

A taxa de extração de oxigênio (TEO_2) corresponde a relação entre o consumo (VO_2) e a DO_2 . Em condições normais a TEO_2 varia de 20% a 30% e isto ocorre porque a DO_2 (800 a 1200 mL/min) excede o consumo de O_2 (200 a 300 mL/min) de três a cinco vezes. Devido esta situação diminuições significativas tanto na hemoglobina quanto na oferta de oxigênio podem ocorrer sem impactos no VO_2 , uma vez que é DO_2 independente. Contudo abaixo de um limiar crítico da oferta de oxigênio (DO_{2crit})⁴⁷ e da concentração da HB a dependência da relação VO_2/DO_2 é atingida e a partir deste ponto qualquer redução na DO_2 haverá uma diminuição concomitante do VO_2 e consequentemente a instalação de um metabolismo anaeróbico.⁴⁸ O suprimento inadequado de O_2 aos tecidos promove a produção em excesso de lactato pelas células, sendo um importante marcador do balanço entre oferta e demanda de oxigênio.

Desta forma, quando todos estes mecanismos compensatórios são insuficientes para atender as necessidades metabólicas dos tecidos, ocorre a instalação de hipóxia tecidual com aumento dos níveis de lactato, glicólise anaeróbia e como desfecho final acidose metabólica, caracterizando assim o choque celular⁴⁹.

3.2.3 Alterações relacionadas ao armazenamento do sangue e impacto na oferta do oxigênio

Atualmente os componentes do sangue na sua grande maioria estão disponíveis para transfusão em torno de três a quatro dias da realização da coleta e com as modernas técnicas de conservação e a depender do tipo do hemocomponente e da solução conservadora utilizada, estes produtos podem ser administrados entre cinco e até 42 dias⁵⁰. Contudo, são relatados importantes efeitos adversos em pacientes graves que foram expostos principalmente a transfusão de hemácias estocadas^{51,52}. Sabe-se que com o passar do tempo os eritrócitos estocados desenvolvem uma série de alterações estruturais e funcionais conhecidas como “lesão de armazenamento”^{12,53}. Estas alterações podem ser classificadas em três categorias: bioquímica, biomecânica e imunológica.

As principais alterações bioquímicas com os eritrócitos armazenados estão relacionadas principalmente ao metabolismo energético do 2,3-DPG⁵⁴ e a redução da adenosina trifosfato (ATP)⁵⁵. O 2,3-DPG é uma molécula presente no interior dos eritrócitos e se liga à subunidade β da hemoglobina. Possui papel fundamental na entrega do oxigênio aos tecidos, influenciando a afinidade entre o oxigênio e a HB.

A PaO_2 como já citado é um importante fator para a liberação de oxigênio aos tecidos. Desta forma, a enzima 2,3-DPG possui a capacidade de enfraquecer a ligação oxigênio-hemoglobina, permitindo a liberação do oxigênio à medida que a pressão diminui. Assim, em situações onde ocorre hipóxia grave (menor PaO_2), níveis de 2,3-DPG são produzidos em grande escala com a finalidade de manter a oferta de oxigênio aos tecidos⁴⁰.

Almac *et al.*⁵⁶ demonstraram que durante o armazenamento dos eritrócitos ocorre uma rápida queda dos níveis da enzima 2,3-DPG, de forma que quase desaparecem em torno de duas semanas. Alterações macroscópicas graves também foram identificadas por Benett *et al.*⁵⁷ em hemácias estocadas como a ocorrência do aumento dos níveis de lactato, potássio, saturação de oxigênio na hemoglobina e diminuição concomitantemente do pH, 2,3-DPG e deformidades na estrutura da hemácia.

Outra importante alteração bioquímica nos eritrócitos armazenados é a redução tempo-dependente da adenosina trifosfato nas hemácias. A adenosina trifosfato é um nucleotídeo presente na célula e necessário no controle do balanço eletrolítico da bomba sódio-potássio. Participa ainda na manutenção da forma celular e no aumento da flexibilidade e com importante papel na produção de energia⁵⁸. Durante o período de armazenamento ocorre redução da ATP e do transporte de sódio e potássio através da membrana, aumento da rigidez celular e perda da membrana lipídica. São observados ainda redução dos níveis de 2-3DPG e formação de microvesículas, causando o aumento da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio. A queda do 2,3-DPG potencializa ainda mais a deficiência da ATP, pois na presença de pH ácido, esta molécula fixa-se preferencialmente à hemoglobina não ligada ao 2,3-DPG reduzindo assim a quantidade de ATP disponível nas membranas e diminuindo a capacidade das células fosforilarem a glicose⁵⁹. Portanto, todo este processo promove efeitos deletérios sobre os eritrócitos com importantes alterações que resultam no aumento da hemólise durante o processo de armazenamento e até mesmo após a terapia transfusional das hemácias⁶⁰.

Alterações biomecânicas também são descritas no sangue estocado e modificações no formato dos eritrócitos podem ter impacto na oferta de oxigênio aos tecidos. As principais alterações biomecânicas observadas nas hemácias durante o processo de estocagem incluem: mudanças na forma do corpúsculo, deformabilidade, fragilidade osmótica, agregabilidade e viscosidade intracelular⁵⁶.

Alguns autores demonstraram que estas alterações biomecânicas prejudicam diretamente a passagem dos eritrócitos através da microcirculação com importantes consequências na oxigenação tecidual^{61,62}. A dificuldade das hemácias atravessarem a microcirculação está relacionada as alterações morfológicas, uma vez que a forma normal dos eritrócitos de discos bicôncavos são modificadas devido o armazenamento. Assim inicialmente ocorre a transição de discos bicôncavos para equinócitos fracamente deformáveis com saliências e posteriormente esferoequinócitos não deformáveis^{59,63}. Karon *et al.*⁶⁴ demonstraram que os eritrócitos perdem sua função devido a alterações morfológicas irreversíveis que podem ocorrer durante o período de armazenamento, aparecendo no início do processo de estocagem e seguindo até o 12º dia.

Todo este processo de alterações morfológicas pelo processo de armazenamento das hemácias bioquimicamente ocorrem pela depleção do 2,3-DPG⁶⁵ e ATP⁵⁵, perda do fosfolípídeo da membrana⁶⁶, rearranjo da proteína⁶³ e oxidação lipídica⁶⁷.

3.3 Cirurgia Cardíaca, Circulação Extracorpórea e Sangramento

A cirurgia cardíaca é muitas vezes acompanhada de sangramento perioperatório e complicações associadas à transfusão de sangue e componentes. Em geral o sangramento pode ocorrer tanto por hemostasia cirúrgica inadequada ou anormalidade na coagulação em consequência da utilização da CEC resultando em maior sangramento.

A etiologia do sangramento em cirurgia cardíaca é multifatorial e relacionada à complexidade cirúrgica, uso de heparina, múltiplas alterações hemostáticas da CEC, dano vascular durante o ato cirúrgico, hipotermia, fibrinólise, hemodiluição, dano microvascular e a qualidade da hemostasia. Sangramento grave após cirurgia cardíaca ocorre em 3% a 11% dos pacientes e requer reexploração cirúrgica em aproximadamente 5% dos casos⁵. Destes, 50% a 60% identificam-se hemostasia cirúrgica inadequada e associa-se a aumento de três a quatro vezes na mortalidade⁸. Apesar dos avanços recentes em medicina perioperatória e de uma maior preocupação com os riscos e eventos adversos da transfusão de sangue, as taxas de transfusão em cirurgia cardíaca permanecem elevadas, variando de 8% a 92%⁶⁸.

Sangramento grave após a cirurgia cardíaca tem sido atribuído às alterações no sistema de coagulação como resultado do trauma cirúrgico e utilização da CEC⁶⁹. A CEC ativa uma variedade de processos hemostáticos, incluindo coagulação e fibrinólise, levando ao aumento do risco de hemorragia e trombose pós-operatória⁷⁰. Este procedimento não é isento de riscos e graves complicações podem ocorrer incluindo resposta inflamatória sistêmica, declínio neurocognitivo, disfunção renal, disfunção pulmonar, microembolia gasosa, falência múltipla de órgãos e morte. A

maioria destas complicações são atribuídas a hemodiluição grave, baixa pressão arterial e contato do sangue com a superfície artificial do circuito durante a CEC.

3.4 Anemia Pré-Operatória e Desfechos

A avaliação criteriosa do paciente no pré-operatório e adequação da hemostasia e das funções fisiológicas no intraoperatório são estratégias que podem ter importante impacto na evolução pós-operatória de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca⁷¹.

Anemia pré-operatória é reconhecidamente um fator de risco independente para aumento de morbidades e mortalidade tanto na cirurgia cardíaca^{72,73} como na não-cardíaca^{74,75}. No estudo conduzido por Zindrou *et al.*⁷² com 2059 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio (RM) os autores observaram que valores da HB no pré-operatório < 13 g/dL foram associados a aumento de complicações neurológicas, renais e gastrointestinais e na presença de valores da HB ≤ 10 g/dL o risco de mortalidade pós-operatória aumentava em cinco vezes. Em um estudo multicêntrico que incluiu 4.804 pacientes submetidos a cirurgias de revascularização do miocárdio, Kulier *et al.*⁷⁶ encontraram que menores concentrações da HB no pré-operatório foi um preditor independente para ocorrência de resultados adversos não cardíacos, incluindo eventos cerebrais e renais. Van Straten *et al.*⁷³ encontraram em uma população de 10.025 pacientes submetidos a RM com menores concentrações da HB pré-operatória foram independentemente associados com mortalidade precoce e

tardia (>30 dias). Em uma análise retrospectiva envolvendo 182.599 pacientes submetidos a RM, Williams *et al.*⁷⁷ observaram maior chance de mortalidade, falência renal, infecção de ferida operatória e aumento na permanência hospitalar a cada 5% de decréscimo no HT pré-operatório.

3.5 Anemia Intraoperatória e Riscos de Complicações Pós-operatórias

Estratégias de neuroproteção incluindo hipotermia e hemodiluição são práticas rotineiras desde o início da CEC. A hemodiluição intencional é uma prática padrão uma vez que se acredita que o aumento na viscosidade do sangue pode contribuir para efeitos adversos no fluxo da microcirculação.

A anemia hemodilucional é uma consequência inevitável da CEC quando são utilizados circuitos com volumes de perfusato convencionais. O grau de anemia dilucional está relacionado a massa de glóbulos vermelhos inicial do paciente (peso corporal e hematócrito) e o volume do perfusato do circuito de circulação extracorpórea. Existem potenciais vantagens associadas a hemodiluição durante a CEC incluindo redução da viscosidade do sangue, menor risco de hipertensão com altos fluxos durante o desvio, melhora do fluxo da microcirculação e redução da necessidade de transfusão intraoperatória⁷⁸. Contudo, a hemodiluição grave pode ser deletéria ao paciente podendo comprometer a DO₂ dos tecidos e contribuir para hipotensão durante a CEC. Embora a anemia hemodilucional grave possa induzir a isquemia dos órgãos, a transfusão de hemácias não se traduziu em melhor benefício, podendo estar associada a aumento da morbimortalidade em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca^{79,80}.

Algumas explicações para estes eventos incluem a injúria relacionada à anemia ou a transfusão intraoperatória de hemácias utilizada no tratamento da anemia. A anemia pode diminuir a oferta de oxigênio disponível aos tecidos para atender de forma adequada a demanda, levando a lesão tecidual isquêmica. Por outro lado, hematócrito baixo durante a CEC pode ser um marcador para iniciar o tratamento com transfusões. No entanto, transfusões de hemácias podem iniciar resposta inflamatória sistêmica, indução da imunossupressão e talvez ocluir a microcirculação local levando a hipóxia tecidual local⁸¹. Na contramão das principais diretrizes que apontam para transfusões restritivas no perioperatório de cirurgia cardíaca a tradição cirúrgica de transfusões agressivas ainda é uma prática comum⁸². Desta forma, a avaliação criteriosa dos riscos e benefícios tanto da anemia dilucional quanto da transfusão de hemácias é de vital importância na decisão médica de tratar qualquer uma das ocorrências.

Diversos ensaios avaliaram a associação entre a gravidade da anemia hemodilucional e os resultados após cirurgia cardíaca. DeFoe *et al.*⁸³ avaliaram esta associação em pacientes submetidos à RM e observaram que hematócritos menores que 19% durante a CEC foram associados ao dobro da mortalidade hospitalar quando comparados a pacientes que mantiveram o nadir de HT acima de 25%. Os autores ainda encontraram que menores hematócritos também estavam associados a aumento da necessidade de balão intra-aórtico no período intra ou pós-operatório e maior ocorrência de retorno ao desvio cardiopulmonar. Ensaios observacionais^{29,84} encontraram que a redução do nadir de hematócrito

durante a CEC foi um fator de risco independente para maior ocorrência de morbidades como injúria renal e neurológica. Na coorte de 10.949 pacientes submetidos a revascularização do miocárdio, Karkouti *et al.*⁸⁴ encontraram aumento de 10% na chance de ocorrer AVE em decorrência da diminuição gradativa dos valores do HT e ainda aumento de 230% no risco de desenvolver IRA em pacientes com nadir de $HT < 21\%$. Interessantemente quando avaliaram valores do HT superiores a 25% a chance de ocorrer o evento IRA também aumentava, sugerindo que valores do HT situando entre 21% e 25% seria o ideal no manejo deste desfecho.

A tolerância a hemodiluição profunda foi avaliada por Mathew *et al.*⁸⁵ em pacientes idosos submetidos à cirurgia de RM com objetivo de avaliar função cognitiva. Os pacientes foram randomicamente incluídos em dois grupos: hemodiluição moderada (HM) se $HT \text{ durante CEC} \geq 27\%$ ou grupo hemodiluição profunda (HP) se hematócrito entre 15% e 18%. O estudo foi encerrado precocemente pelo comitê de segurança, em função da significativa incidência de eventos adversos no grupo HM, com maior ocorrência de complicações pulmonares. Estudos em animais também demonstraram que a progressiva redução do HT e ainda da temperatura foram responsáveis por redução do fluxo cerebral. A oferta de oxigênio cerebral foi mais acentuada quando os valores do HT alcançavam níveis em torno de 18%, 15% e 12% e temperaturas de 38°C, 28°C e 18°C, respectivamente⁸⁶.

3.6 Anemia Pós-Operatória e Cirurgia Cardíaca

Estudos realizados em testemunhas de Jeová encontraram que a diminuição progressiva dos valores da hemoglobina no pós-operatório estava associada com aumento gradativo no risco da mortalidade. No estudo conduzido por Carson *et al.*⁸⁷ em pacientes que se recusaram a receber sangue por questões religiosas, os autores encontraram que pacientes mantinham valores de HB entre 7,1 e 8,0 g/dL no pós-operatório o risco de mortalidade foi menor, embora eventos mórbidos definidos como IM, arritmia, insuficiência cardíaca congestiva ou infecção ocorreram em 9,4% destes pacientes. Por outro lado, à medida que os valores da hemoglobina reduziam entre 4,1 g/dL e 5,0 g/dL o risco de morte e eventos mórbidos aumentavam progressivamente, atingindo 34,4% e 57,7%, respectivamente. Assim, os autores encontraram que quando os valores da hemoglobina eram ≤ 8 g/dL, o risco de morte aumentava 2,5 vezes para cada grama da hemoglobina que declinava no período pós-operatório. De maneira semelhante, Shander *et al.*⁸⁸ em recente atualização encontraram dados similares. Ao estudarem uma coorte retrospectiva com pacientes que também se recusaram a receber sangue e apresentavam valores de HB ≤ 8 g/dL, os autores encontraram que para cada decréscimo de 1g/dL no valor da HB pós-operatória a chance de morte era de 1,82 vezes após ajustes para fatores significantes.

3.7 Anemia e Doenças Cardiovasculares

Os pacientes com doença cardiovascular prévia devem ser avaliados com especial cuidado, uma vez que o miocárdio em condições fisiológicas extrai quase a totalidade do oxigênio ofertado, tornando-o mais susceptível a um evento isquêmico⁸⁹.

Em situações de anemia mecanismos fisiológicos são ativados e ⁸⁹ qualquer aumento na demanda de oxigênio é compensado por aumento do fluxo coronariano. Contudo, nos pacientes portadores de doença arterial coronária (DAC), estes mecanismos podem falhar, devido a obstrução mecânica do vaso, resultando em maior susceptibilidade a isquemia miocárdica como consequência do desequilíbrio entre oferta e consumo de O₂. Em geral pacientes com DAC apresentam quadro de anemia prévia devido ao uso frequente de anticoagulantes e da exposição a procedimentos invasivos, desta forma, quadros de anemias podem resultar em aumento das taxas de isquemia miocárdica e infarto³⁰.

3.8 Objetivos da Transfusão de Hemácias

Os valores da HB podem atingir níveis críticos com potencial impacto no conteúdo arterial de oxigênio e consequente queda na oferta de oxigênio aos tecidos. Assim, o desequilíbrio entre a DO₂ e o consumo de oxigênio resulta em hipóxia tecidual, disfunção orgânica e morte⁴⁸. As transfusões de hemácias são o tratamento de escolha para restaurar o equilíbrio entre a oferta e o consumo de O₂ e evitar a hipóxia tecidual¹⁹.

Idealmente o manejo do paciente no perioperatório deveria ser realizado de forma a não necessitar de transfusão, mas também é de fundamental importância reconhecer e evitar a ocorrência da hipóxia tecidual, que atualmente responde por altas taxas de mortalidade⁸⁹. Contudo, poucos ensaios clínicos confirmaram o real benefício das transfusões na oxigenação tecidual.

Shah *et al.*⁹⁰ avaliaram a oxigenação tecidual de oito pacientes graves vítimas de trauma. Foram realizadas medidas hemodinâmicas e de transporte de oxigênio antes e após a transfusão de hemácias. Os autores observaram que após uma unidade de sangue, a HB média aumentou de 9,2 ($\pm 0,3$ g/dL) para 10,1 ($\pm 0,3$ g/dL), mas sem impactos na oferta de oxigênio (490 ± 80 mL/min/m²) ou na VO₂ (210 ± 30 mL/min/m²) e ainda sem mudanças significativas na PO₂ venosa mista (37 ± 2 Torr). A P₅₀ padrão diminuiu em $4,2 \pm 2,4$ Torr após a transfusão de duas unidades de hemácias. Concluíram que a transfusão do eritrócito não foi suficiente para aumentar o consumo de O₂ apesar do aumento do conteúdo de oxigênio e assim sem repercussão na oxigenação tecidual.

Em outro estudo envolvendo pacientes não cirúrgicos⁹¹ os autores avaliaram a resposta cardiovascular e metabólica da transfusão de hemácias em pacientes com choque circulatório de diferentes etiologias após ressuscitação volêmica. Foram utilizadas 36 unidades de hemácias para tratar 32 pacientes com quadro de anemia moderada e grave e com média de HB 8,3 g/dL. Os autores observaram aumento no nível sérico da HB (27%) e na oferta de O₂ (28%), mas sem alterações significativas no consumo de oxigênio e nos valores do lactato. Na análise de subgrupos de acordo com os diagnósticos: HB

pré-transfusão, lactato ou níveis de VO_2 os pesquisadores também não observaram alterações significativas. Os autores concluíram que mesmo com aumento da oferta de oxigênio pelo aumento dos valores da HB e da capacidade de carrear O_2 , não houve melhoras no estado do choque independentemente da etiologia do mesmo. Hébert *et al*⁴⁵ avaliaram os efeitos da transfusão de sangue em variáveis específicas da oxigenação tecidual. Foram incluídos na análise 18 estudos e os autores encontraram aumento do consumo de oxigênio associado à transfusão apenas em cinco ensaios.

A falta de um efeito sobre o consumo de oxigênio talvez tenha falhado ou por ausência de hipóxia tecidual ou por ineficácia das hemácias estocadas em ofertar O_2 aos tecidos. Conforme citado acima durante o processo de armazenamento as hemácias passam por uma série de mudanças biológicas e bioquímicas⁹² que podem ter importante impacto na entrega de oxigênio aos tecidos. Alguns estudos em animais demonstraram que o armazenamento do sangue em comparação com eritrócitos frescos não melhorou o consumo tecidual de oxigênio^{93,94}.

Estudos clínicos retrospectivos também avaliaram a associação entre tempo de armazenamento de hemácias e resultados clínicos. Os autores encontraram aumento da mortalidade^{95,96}, pneumonia^{95,97}, infecções^{95,98} falência de múltiplos órgãos^{96,99} e maior tempo de permanência em UTI^{95,96} nos pacientes expostos a hemácias com maior tempo de estocagem. Em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, transfundidos com glóbulos vermelhos que foram estocados por mais de duas semanas, foi associado aumento significativo do risco de complicações pós-operatórias e redução da sobrevida a curto e longo prazo¹⁰⁰.

Em uma meta-análise Wang *et al.*⁵² incluíram 21 estudos no período de 2001 a 2011 com o objetivo de avaliar a associação de hemácias estocadas com mortalidade. A maioria dos estudos eram de cirurgia cardíaca (n=6) e trauma (n=6) e a idade das bolsas variou de 1,6 a ≤ 21 dias (Sangue novo) e de nove a 42 dias (sangue velho). Os autores encontraram que o sangue armazenado por maior tempo foi associado a aumento significativo do risco de morte (OR, 1,16; IC 95% (1,07 - 1,24). Sete estudos mostraram a ocorrência de um ou mais eventos adversos graves e em três ensaios foram identificados a ocorrência de pneumonia e disfunção múltipla de órgãos associadas a idade do eritrócito. O evento disfunção renal foi observado em três estudos, contudo dois ensaios apresentaram aumento significativo do evento associado ao tempo de armazenamento do eritrócito e o terceiro sem efeitos relacionados a idade da hemácia.

3.9 Transfusão e Cirurgia Cardíaca

Sangramento constitui um evento frequente e uma complicação grave em cirurgia cardíaca e em geral está associado com altas taxas de transfusões de hemácias e reabordagem cirúrgica.

Dos 30 milhões de unidades de sangue transfundidos no ano 2006 nos Estados Unidos, 16 milhões foram usados durante ou após procedimentos cirúrgicos e em torno de 15% a 20% foram utilizados em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. Esta fração tem aumentado em função do aumento da idade do paciente e a crescente complexidade dos procedimentos cardíacos cirúrgicos¹⁰¹. No Serviço Nacional de Sangue da

Inglaterra por ano são transfundidas em torno de 2,2 milhões de unidades de sangue, das quais 10% estão associadas à cirurgia cardíaca¹⁰⁰. No Brasil, em 2006 foram transfundidas três milhões de unidades de sangue¹⁰².

As taxas de transfusão de hemácias em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, incluindo RM, cirurgias de válvulas e procedimentos combinados (RM/cirurgia de válvula) são elevadas. No ano de 2007 na Austrália Daly *et al.*¹⁰³ encontraram uma taxa de transfusão de hemácias de 57% nesta população e Andreassen *et al.*¹⁰⁴ em um estudo conduzido na Dinamarca observaram que 38% a 64,2% dos pacientes submetidos a cirurgia cardíaca foram expostos à transfusão do hemocomponente.

Em função dos importantes efeitos adversos das transfusões, estudos retrospectivos foram conduzidos com objetivo de avaliar a associação do eritrócito com resultados clínicos e custos. Murphy *et al.*¹⁰ conduziram um estudo de coorte para avaliar o efeito das transfusões na morbimortalidade de 8598 pacientes submetidos a cirurgia cardíaca. Os autores demonstraram que a chance para infecção e eventos isquêmicos foi de 3,38 (IC 95% 2,60-4,40) e 3,35 (IC 95% 2,68-4,35), quando comparados pacientes transfundidos e não transfundidos, respectivamente. O tempo de permanência hospitalar e na unidade de terapia intensiva foi maior no grupo transfundido, com probabilidade menor que 30% (HR 0,69 [IC 95% 0,65-0,72] $P < 0,0001$) do paciente obter alta da UTI e menos de 35% (HR 0,63 [IC 95% 0,60-0,67] $P < 0,0001$) de sair de alta hospitalar. Foi demonstrado ainda que o grupo exposto à transfusão de hemácias foram os que apresentaram maior taxa de mortalidade nos seguintes tempos: 0-30 dias (HR 6,69 - IC 95% 3,66-15,1); 31 dias a um ano (HR 2,59 - IC 95% 1,68-4,17) e > um ano

(HR 1,32 - IC 95% 1,08-1,64). Os autores concluíram que transfusão de hemácias em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca foi fortemente associado a infecção e isquemia pós-operatória, aumento do tempo de internação hospitalar, mortalidade precoce e tardia, além de custos hospitalares.

Em outro estudo de coorte observacional Koch *et al.*¹¹ avaliaram 11.963 pacientes submetidos a RM. Destes, 5.814 (48,5%) pacientes foram expostos à transfusão. A transfusão de hemácias foi associada ao aumento do risco de eventos pós-operatório incluindo: mortalidade (OR 1,77 [IC 95% 1,67-1,87] $P<0,0001$), insuficiência renal (OR 2,06 [IC 95% 1,87-2,27] $P<0,0001$), prolongamento do suporte ventilatório (OR 1,79 [IC 95% 1,72-1,86] $P<0,0001$), infecção grave (OR 1,76 [IC 95% 1,68-1,84] $P<0,0001$), complicações cardíacas (OR 1,55 [IC 95% 1,47-1,63] $P<0,0001$), e eventos neurológicos (OR 1,37 [IC 95% 1,30-1,44] $P<0,0001$). Os autores observaram uma relação direta entre as unidades de hemácias transfundidas e maior risco de óbitos, além de ocorrer mesmo com um número menor de unidades de hemácia transfundidas. Os autores concluíram que a transfusão de hemácias no perioperatório foi o único fator associado com aumento do risco de eventos morbidos no pós-operatório de revascularização do miocárdio.

Embora a anemia esteja associada a aumento de complicações pós-operatórias, estudos prospectivos demonstraram que o uso das transfusões de hemácias para o tratamento das anemias não se traduziu em melhor prognóstico.

Hébert *et al.*¹⁰⁵ conduziram um estudo multicêntrico, randomizado e controlado com 838 pacientes criticamente graves para avaliar associação causal entre transfusão de hemácias e eventos adversos. Os autores dividiram os pacientes em dois grupos: estratégia restritiva com transfusões de hemácias realizadas na presença de HB menor que 7 g/dL e estratégia liberal onde a transfusão de hemácias era realizada se a HB reduzisse a valores menores que 10 g/dL. Durante o período de internação na UTI os autores observaram taxas semelhantes de mortalidade geral (18,7% vs 23,3%, $P=0,11$) em ambos os grupos, contudo pacientes com menor gravidade avaliados por índice *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score* (APACHE) ≤ 20 (8,7% vs 16,1%, $P=0,03$) e mais jovens com idade < 55 anos (5,7% vs 13,0%, $P=0,02$) apresentavam menores taxas de mortalidade quando tratados com transfusões restritivas comparados ao grupo liberal, respectivamente. De forma similar as taxas de mortalidade hospitalar foram menores no grupo restritivo (22,2% vs 28,1%, $P=0,05$), respectivamente. Além disso, complicações cardíacas como edema pulmonar e infarto do miocárdio foram mais frequentes no grupo liberal quando comparado ao grupo restritivo ($P<0,01$). Os autores concluíram que a estratégia restritiva de hemácias é pelo menos tão eficaz e possivelmente superior ao tratamento liberal em pacientes gravemente críticos.

Hajjar *et al.*⁸ conduziram um estudo prospectivo e randomizado envolvendo 502 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com objetivo de avaliar se uma estratégia restritiva de transfusão mantendo valores de HT $> 24\%$ resultaria em redução de complicações graves incluindo mortalidade quando comparada a uma estratégia liberal de transfusão com limiares de

HT acima de 30%. Os autores observaram que a estratégia restritiva de transfusão de hemácias resultou em taxas semelhantes de mortalidade em 30 dias, quando comparado ao grupo liberal. Observaram ainda, que independente da estratégia de transfusão utilizada, o número de unidades de hemácias transfundidas, foi um fator de risco independente para ocorrência de complicações graves ou morte em 30 dias. Concluíram que a estratégia restritiva foi tão segura quanto à estratégia liberal e cada unidade de hemácias administrada foi associada a um aumento de 1,2 vezes no risco de mortalidade em 30 dias.

O estudo randomizado *Functional Outcomes in Cardiovascular Patients Undergoing Surgical Hip Fracture Repair* (FOCUS) ¹⁰⁶ comparou estratégias restritiva e liberal de transfusão de hemácias em pacientes submetidos a abordagem cirúrgica de fratura quadril com história ou fatores de risco para doença cardiovascular. Foram incluídos 2016 pacientes alocados para tratamento restritivo se sinais clínicos de anemia ou HB < 8 g/dL e estratégia liberal se hemoglobina < 10 g/dL. Os autores observaram que as taxas de mortalidade ou incapacidade para andar sem assistência humana no seguimento de 60 dias foram similares em ambos os grupos. Não houve diferenças significativas entre os grupos quanto às taxas de IAM hospitalar, angina instável e mortalidade em 30 dias. Os autores concluíram que a comparação das estratégias de transfusão de hemácias não resultou em redução da mortalidade, incapacidade de deambulação sem assistência e morbidade hospitalar em pacientes com alto risco cardiovascular submetidos a cirurgias de fratura de quadril.

O estudo *Transfusion Indication Threshold Reduction Study* (TITRe2)¹⁰⁷ () foi um ensaio randomizado, controlado e multicêntrico, que envolveu 17 centros do Reino Unido com pacientes submetidos eletivamente a cirurgia cardíaca. O limiar transfusional restritivo foi definido com hemoglobina menor que 7,5 g/dL e o grupo liberal foi tratado com valores da hemoglobina menores que 9 g/dL em qualquer momento após a cirurgia¹⁰⁷. Foram incluídos 2007 pacientes e analisados 2003, o desfecho primário foi a ocorrência de infecção grave (septicemia ou infecção de ferida) ou um evento isquêmico incluindo AVE permanente, infarto do miocárdio, infarto do intestino ou lesão renal aguda dentro de três meses da data de randomização. Os autores avaliaram secundariamente tempo de permanência na UTI e no hospital, mortalidade por todas as causas e complicações pulmonares.

As taxas de transfusão de hemácias foram 53,4 e 92,2% nos grupos restritivo e liberal, respectivamente. O desfecho primário ocorreu em 35,1% dos pacientes alocados no grupo restritivo e 33% no grupo liberal (OR 1,11 [IC 95% 0,91 - 1,34] P=0,30). Não houve diferenças entre os grupos quanto ao tempo de permanência hospitalar, desfechos secundários e custos e as taxas de complicações pulmonares foram semelhantes nos dois grupos. Contudo, houve mais mortes no grupo restritivo quando comparado ao liberal (4,2% vs 2,6%) e o risco de morte foi de 1,64 vezes (HR 1,64 [IC 95% 1,00-2,67] P=0,045), além disso a mortalidade em 30 dias também ocorreu com maior frequência no grupo restritivo (2,6%) do que no grupo liberal (1,9%). Os autores concluíram que a estratégia restritiva de transfusão não foi superior a liberal quanto a morbidade e custos¹⁰⁷.

As atuais evidências demonstram que a implementação de estratégias restritivas de transfusões de hemácias, especialmente em pacientes submetidos a cirurgia de grande porte, reduzem as taxas de transfusão sem aumentarem as complicações^{8,106,107}.

3.10 Riscos Relacionados à Transfusão

Segundo o relatório de hemovigilância da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)¹⁰⁸, a ocorrência de reações transfusionais no ano de 2010 totalizaram 4597 eventos. A reação febril não hemolítica e as reações alérgicas representaram respectivamente 50,7% e 37,2% de todas as reações notificadas naquele ano. Não foram notificados casos de doenças transmissíveis e houveram seis casos de contaminação bacteriana e 38 de reações anafiláticas. O concentrado de hemácias (CH) é o hemocomponente com maior taxa de acometimento de reações transfusionais, seguido pelo concentrado de plaquetas (CP). Em 2009 das 1.761.352 transfusões de concentrados de hemácias ocorreram 3009 reações transfusionais enquanto que das 635.447 transfusões de concentrados de plaquetas, 880 apresentaram reações transfusionais¹⁰⁸.

Vários efeitos adversos da transfusão de hemácias tem sido descritos, dentre elas a ocorrência de infecções virais, que atualmente respondem por menores taxas de transmissão devido aos recentes avanços nos bancos de sangue e a implementação de testes sorológicos mais seguros¹⁰⁹. Contudo, o risco ainda existe e estimativas atuais mostram que o risco de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana é de (um em 2,3 milhões), hepatite B

(um em 300.000) e hepatite C (um em 1,8 milhões) de unidades transfundidas¹¹⁰. Além disso a transmissão do citomegalovírus pode causar morbidade significativa em receptores imunodeprimidos¹¹⁰.

Somados a isto, a ocorrência de patógenos emergentes tem preocupado as autoridades sanitárias de todo o mundo. Em agosto de 2009 a revista *Transfusion*¹¹¹ publicou um suplemento alertando a comunidade científica sobre a identificação de três agentes infecciosos e sugeriu à implantação de ações voltadas a segurança transfusional: o parasita *Babesia*, vírus da dengue e a variante da doença Creutzfeldt-Jakob.

A dengue é uma doença causada por um dos quatro sorotipos do vírus¹¹¹ designados como: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4, sendo transmitida ao homem através da picada do mosquito *Aedes aegypti*. Até a metade da década de 1990 o sudeste da Ásia era a região do mundo mais atingida pela doença¹¹², no entanto países da América central e do sul registraram altas incidências, sendo o Brasil responsável por aproximadamente 70% dos casos notificados na região das Américas^{113,114}.

Recentemente o Brasil vivencia uma importante epidemia da dengue, sendo registrados mais de 700.000 casos da doença entre janeiro e abril de 2015¹¹⁵. Ainda não existe uma vacina eficaz e segura, assim ações de prevenção da doença e erradicação dos vetores do mosquito são os mecanismos atualmente adotados, porém ainda sem grandes impactos na incidência da doença.

Como qualquer vírus transmissível por transfusão, a contaminação da Dengue ocorre por picada de agulha, exposição mucocutânea e contato sangue-sangue, sendo este último mais comum do que realmente é

documentado¹¹⁶. Dentre as ações para minimizar o risco da transmissão de doenças pela transfusão estão os testes sorológicos. No Brasil, a Portaria 1376/93, reforçada pela Resolução nº 343/01 do Ministério da Saúde, determina que sejam realizados em todo o território nacional testes para hepatite B e C, HIV, sífilis, HTLV I e II, malária e doença de chagas em zonas endêmicas.

Apesar de não haver obrigatoriedade no teste sorológico para identificação do vírus da Dengue, alguns estudos demonstraram a contaminação transfusional pelo vírus. O risco da Dengue transfusional em Porto Rico no ano de 2005 foi de um caso a cada 1000 doações¹¹⁶. Mais recentemente em um estudo de prevalência conduzido no mesmo estado (Porto Rico) no período de 1995-2010, os autores encontraram um aumento substancial da viremia, principalmente em surtos endêmicos. Foram encontrados estimativas de prevalência máxima e média diária de 45 e sete casos respectivamente, variando consideravelmente por ano e temporada¹¹⁷.

A contaminação bacteriana das hemácias é outro evento adverso que também pode ocorrer e as taxas de mortalidade variam em torno de 60% principalmente se o agente contaminante são organismos gram-negativos¹¹⁸. A contaminação das bolsas de hemácias ocorrem em aproximadamente um em 38.000 unidades, com taxas de reações sépticas de um em 250.000 unidades transfundidas¹¹⁹.

Além dos riscos da transmissão viral, outras complicações relacionadas às transfusões têm sido descritas, destacando-se a imunossupressão, reações hemolíticas e não hemolíticas e ativação da resposta inflamatória sistêmica, dentre outras (Quadro 1).

Quadro 1 - Complicações associadas a transfusão de sangue

Riscos Potenciais da transfusão de sangue	
1.	Agentes infecciosos
1.1.	Doenças transmitidas pela transfusão de sangue nas quais os doadores são testados:
1.1.1.	Vírus da Hepatite B
1.1.2.	Vírus da imunodeficiência humana (HIV)
1.1.3.	Vírus da Hepatite C
1.1.4.	Vírus T-linfotrófico humano (HTLV)
1.1.5.	Vírus do Nilo ocidental
1.1.6.	Bactérias (apenas em plaquetas)
1.1.7.	Trypanosoma cruzi
1.1.8.	Citomegalovirus
1.1.9.	Sífilis
1.2.	Doenças transmitidas pela transfusão de sangue nas quais os doares não são testados de rotina:
1.2.1.	Vírus da Hepatite A
1.2.2.	Parvovírus B19
1.2.3.	Vírus da Dengue
1.2.4.	Malaria
1.2.5.	Babesia spp
1.2.6.	Plasmodium spp
1.2.7.	Leishmania spp
1.2.8.	Brucella spp
1.2.9.	Nova variante da Doença de Creutzfeldt-Jakob
1.2.10.	Patógenos desconhecidos
2.	Reações transfusionais
3.	Aloimunização
4.	Latrogenias (sangue incompatível para o paciente por erro de rótulo ou identificação)
5.	Lesão pulmonar aguda relacionada a transfusão (TRALI)
6.	Sobrecarga volêmica associada a transfusão (TACO)
7.	Sobrecarga de ferro
8.	Imunomodulação
9.	Lesões de estocagem (duração, tempo, período do estoque)

Adaptado de Hajjar et al¹.

As reações hemolíticas podem ser classificadas em agudas ou tardias. O exemplo mais comum de reação hemolítica aguda é a reação de incompatibilidade ABO e a principal causa é a administração do sangue ao paciente errado que em geral está relacionado a falha humana¹²⁰.

A incidência das reações hemolíticas agudas decorrentes da incompatibilidade do sistema ABO é de aproximadamente um caso em 6.000 a 20.000 transfusões^{119,121}) e clinicamente cursa com náuseas, vômitos, febre, tremores, hipotensão, taquicardia, insuficiência renal e coagulação intravascular disseminada. É considerado um evento grave e com mortalidade elevada em torno de 40% dos casos. A redução deste importante evento adverso foi conseguido com a implantação de sistemas de códigos de barras que identificam a compatibilidade da bolsa de sangue com o receptor¹²².

As reações hemolíticas tardias ocorrem entre o terceiro e o 14º dia após a transfusão e a incidência situa-se em torno de 1:2000 a 1:9000 transfusões¹²³. São resultantes de hemólise extravascular mediada por anticorpo e clinicamente manifestam-se por dispneia, anemia, febre, calafrios e icterícia^{123,124}.

3.10.1 Transfusão e mortalidade em cirurgia cardíaca

A literatura tem demonstrado aumento na mortalidade de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca e expostos às transfusões de hemácias. O aumento na taxa de mortalidade parece ocorrer tanto na fase de hospitalização quanto a longo prazo confirmado por estudos de seguimento. Em um estudo envolvendo mais de 1900 pacientes Engoren *et al.*⁷⁹ demonstraram que a transfusão de hemácias foi associada a aumento de 70% na mortalidade em um período de cinco anos nos pacientes que foram expostos à transfusão do eritrócito. Em outro estudo conduzido por Koch *et al.*⁸⁰ onde foram incluídos mais de 10.000 pacientes submetidos a RM, os

autores observaram aumento da mortalidade associado à transfusão nos primeiros seis meses após o procedimento e ainda confirmaram o evento em uma segunda fase de acompanhamento que se estendia em torno de dez anos após a cirurgia. No entanto, Van Straten *et al.*¹²⁵ demonstraram em uma coorte de 10.425 pacientes submetidos a RM que o hemocomponente foi um fator de risco independente para mortalidade precoce, mas não para mortalidade tardia e ainda encontraram relação dose-dependente com o evento mortalidade.

Nos procedimentos cardíacos envolvendo válvula isoladamente ou em associação com RM, os autores observaram que as taxas de mortalidade foram maiores apenas no grupo do procedimento combinado expostos a transfusão de hemácias¹²⁶. Hajjar *et al.*⁸ em um estudo conduzido em pacientes submetidos à cirurgia de RM e procedimentos combinados demonstraram que o número de unidades de hemácias transfundidas foi um preditor de mortalidade em 30 dias, independente da estratégia de tratamento, restritiva ou liberal. No estudo TRICC¹⁰⁵ que comparou a ocorrência de mortalidade e gravidade das disfunções orgânicas em pacientes críticos, os autores observaram que as taxas de mortalidade em 30 dias, embora melhor no grupo restritivo, não resultaram em diferença estatística (18,7% vs 23,3%, $P=0,11$), quando comparado os grupos restritivo e liberal, respectivamente. Contudo na análise de subgrupo envolvendo pacientes jovens com idade inferior a 55 anos (5,7% vs 13%, $P=0,02$), e menos graves (8,7% vs 16,1%, $P=0,03$) avaliados pelo escore APACHE com pontuação < 20 as taxas de mortalidade foram significativamente menores no grupo tratado de forma restritiva.

3.10.2 Transfusões e complicações cardiovasculares

A transfusão de hemácias nos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca está associada a complicações cardíacas, incluindo fibrilação atrial (FA), infarto do miocárdio (IM) e insuficiência cardíaca.

O mecanismo preciso da FA após transfusão não está bem estabelecido, mas evidências indicam ser resultado da resposta inflamatória exacerbada após as transfusões, contribuindo para maior ocorrência de FA. Assim, possivelmente em decorrência da ativação leucocitária, haveria injúria do tecido atrial. Alguns estudos identificaram o processo inflamatório como um fator de risco para a ocorrência de FA, além de um aumento dos mediadores inflamatórios circulantes em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca^{127,128} e expostos a transfusão alogênica de hemácias¹²⁹. Choi *et al.*¹³⁰ observaram um aumento linear do risco de FA de acordo com o número de unidades transfundidas, sendo o risco 5,32 vezes maior no grupo transfusão.

A ocorrência de complicações isquêmicas e disfunção ventricular esquerda foram relatadas em pacientes de cirurgia cardíaca e expostos à transfusão de glóbulos vermelhos. Spiess *et al.*¹³¹ avaliaram o valor “ideal” do HT em pacientes submetidos à RM, estratificando os valores na entrada da UTI em três categorias: alto $\geq 34\%$, médio 25 - 33% e baixo $\leq 24\%$. Os autores observaram que altos valores de HT estavam associados a maior ocorrência de IM (8,3 vs 5,5 vs 3,6%; $p \leq 0,03$) e grave disfunção ventricular (11,7 vs 7,4 vs 5,7%; $p=0,006$) quando comparados as diferentes categorias do hematócrito alto, médio e baixo respectivamente. As taxas de mortalidade também foram maiores neste grupo e após análise multivariada o valor mais alto do HT permaneceu como fator de risco para piores resultados.

3.10.3 Transfusão e complicações pulmonares

A associação de transfusão de hemácias e eventos pulmonares está bem estabelecida. Vários estudos encontraram associação positiva da transfusão alogênica de hemácias com maior tempo de ventilação mecânica¹³²⁻¹³⁴.

A lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI) é a causa mais grave de morbimortalidade e ocorre por exagerada resposta inflamatória decorrente da transfusão de proteínas estranhas. É definida como um edema pulmonar não cardiogênico e manifesta-se com um quadro de insuficiência respiratória aguda, edema pulmonar bilateral e severa hipóxia sem comprometimento cardíaco, ocorrendo até seis horas após o início da transfusão^{135,136}. Devido a dificuldade de diagnóstico a incidência não é bem estabelecida, estimando-se que seja entre 0,014% e 0,08% por unidade do hemocomponente transfundido ou entre 0,04% e 0,16% por paciente transfundido^{136,137} e na população submetida a procedimentos cardíacos a ocorrência de novos casos seja em torno de 2,4%¹³⁸. Apesar da melhora clínica ocorrer dentro de 48 a 96 horas do início dos sintomas, a mortalidade é elevada, variando de 5% a 15%^{138,139}. Os fatores de riscos envolvidos na TRALI são: cirurgia recente, sepse, trauma, transfusões, doenças hematológicas e cardíacas. Outras condições são inerentes à origem do hemocomponente, contudo doações provenientes de mulheres multíparas estão relacionadas a maior ocorrência da TRALI¹⁴⁰⁻¹⁴².

3.10.4 Transfusão e doença do enxerto *versus* hospedeiro

A doença do enxerto versus hospedeiro (DEVH) associada à transfusão é uma consequência da proliferação dos linfócitos T do doador causando uma resposta imunológica contra órgãos e tecidos dos receptores susceptíveis¹²². Em geral ocorre uma semana após a transfusão e cursa rapidamente podendo levar a morte em torno de uma a três semanas do início dos sintomas¹¹⁹. É um evento raro com mortalidade elevada ocorrendo em mais de 90% dos casos¹²². A irradiação gama do hemocomponente a ser transfundido é o procedimento de escolha para prevenir a ocorrência desta grave complicação¹⁴³.

3.10.5 Vasoplegia e transfusão

Outra importante complicação das transfusões de hemácias é o aumento da morbidade associada à vasoplegia no perioperatório de cirurgia cardíaca, incluindo aumento do tempo de ventilação mecânica, prolongamento do tempo de internação em terapia intensiva, maior incidência de insuficiência renal, aumento da necessidade de transfusões¹⁴⁴ e morte¹⁴⁵. Aproximadamente 10% a 27% dos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca apresentam vasoplegia com nível de severidade de leve a grave após circulação extracorpórea. Alguns autores observaram que a vasoplegia tem múltiplas causas, como aumento da prevalência de fatores específicos perioperatórios incluindo: uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina, redução da fração de ejeção ($FE < 0,35$), longos tempos de CEC, hipotensão antes da circulação extracorpórea e hematócrito (HT) baixo. E outros associados à

resposta inflamatória sistêmica pela exposição à circulação extracorpórea. Além disso, a transfusão de células vermelhas aumenta as concentrações plasmáticas de mediadores inflamatórios, possivelmente contribuindo para o desenvolvimento da vasoplegia¹⁴⁶.

Recentemente em estudo retrospectivo envolvendo 25.960 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea, Alfievic *et al.*¹⁴⁶ avaliaram a prevalência da vasoplegia, fatores de riscos associados e o papel das transfusões dos glóbulos vermelhos na ocorrência da vasoplegia pós-operatória. Estes autores demonstraram que a transfusão de hemácias aumentou a chance da ocorrência de vasoplegia leve e grave. De forma similar, houve aumento significativo na ocorrência de vasoplegia leve e grave nos pacientes que foram transfundidos com plasma fresco congelado (PFC) e plaquetas. Os autores concluíram que a transfusão de PFC, hemácias e plaquetas aumentou a prevalência de vasoplegia. Além disso, os autores observaram que a transfusão de hemácias apresentava resposta dose-dependente para o desenvolvimento da vasoplegia, associada a cada unidade do hemocomponente transfundido.

3.10.6 Imunomodulação e transfusão

Os mecanismos que envolvem a imunomodulação não são bem conhecidos, mas algumas causas desta complicação associada à transfusão envolvem a presença de leucócitos imunologicamente ativos dos doadores, mediadores imunes do sangue estocado e peptídeos de antígenos dos leucócitos humanos circulantes no plasma alogênico¹⁴⁷. O conceito da

imunomodulação foi baseado inicialmente na melhora da sobrevida de pacientes transplantados renais expostos à transfusão antes do transplante¹⁴⁸. Contudo estudos observacionais demonstraram aumento do risco de infecções no pós-operatório e maior recorrência do câncer em pacientes submetidos à ressecção de tumores e que foram expostos à transfusão, desta forma, fortalecendo a hipótese que a transfusão induz a imunossupressão¹⁴⁹.

3.10.7 Sobrecarga circulatória e transfusão

A sobrecarga circulatória associada à transfusão ocorre por uma rápida transfusão de volumes de sangue maior que o sistema circulatório do receptor pode tolerar¹²². Os grupos com reconhecidos riscos são os pacientes com comprometimento cardiopulmonar, insuficiência renal, anemia crônica, crianças e pacientes idosos¹²². A instalação do quadro ocorre inferior a seis horas do início da transfusão e clinicamente apresenta-se com taquicardia, dispneia, hipertensão, tosse, pressão venosa central e pressão capilar pulmonar elevadas¹²².

Em 2007 a Sociedade Americana de Cirurgiões Torácicos e a Sociedade de Anestesia Cardiovascular chamaram a atenção da comunidade científica para os reais benefícios das transfusões¹⁵⁰. Em recente revisão nas diretrizes daquele ano, por meio das evidências atuais, reforçaram que os pacientes submetidos a procedimentos cardíacos têm igual risco de sangramento ou transfusão e faz parte do manejo terapêutico transfusional reconhecer ambos os riscos. A nova Diretriz recomenda que a

avaliação do risco pré-operatório deva ser o ponto de partida, com atenção para as anemias pré-operatórias. A redução do volume dos eritrócitos é uma importante medida para avaliar o risco relacionado a potenciais ocorrências de sangramento e transfusão em indivíduos com história prévia de anemia. Assim, sugerem otimizar medidas com o objetivo de reduzir a hemodiluição e manter o volume dos eritrócitos no pré-operatório incluindo: uso de eritropoietina, circuitos minimizados com volume de *prime* reduzido, hemodiluição normovolêmica, recuperação do sangue do circuito de CEC, ultrafiltração modificada e microplegia. As evidências ainda sugerem a utilização de diversas intervenções com o objetivo de preservar o perfil hemostático e assim reduzir a exposição às transfusões de sangue⁸².

Apesar das novas diretrizes apontarem para uma redução das transfusões de sangue, infelizmente este número permanece elevado, existindo um contraste entre os grupos de doadores, que em geral permanecem instáveis ou diminuem, a depender da época do ano. Existem ainda elevados custos envolvidos em todo o processo de obtenção, separação, estocagem e distribuição às áreas assistenciais. Além disso, os potenciais doadores estão tornando-se escassos, apesar das campanhas nacionais de conscientização.

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do Estudo

O protocolo de estudo foi submetido à Comissão Científica do Instituto do Coração (CC-InCor) e à Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPpesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade São Paulo (HC-FMUSP) tendo sido aprovado sob número 0924/09 em sessão de 16 de setembro de 2009 (Anexo A). Em sessão de 18 de dezembro de 2012, foi aprovada modificação dos objetivos assim como mudança do orientador (Anexo B). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi dispensado com anuência da Comissão de Ética, uma vez que a coleta de dados clínicos no prontuário não previa qualquer tipo de risco ou dano ao participante de pesquisa, sendo ainda observado o caráter sigiloso no manuseio das informações. Os resultados preliminares do estudo foram apresentados na forma de pôster no 34nd *International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine*.

Estudo clínico observacional de coorte retrospectiva, unicêntrico, realizado em um hospital público universitário com nível de atenção terciária em cardiologia no município de São Paulo - Capital. Entre janeiro de 2004 e dezembro de 2008, foram incluídos pacientes programados para cirurgia cardíaca eletiva ou de urgência com circulação extracorpórea, realizadas no Instituto do Coração (InCor) do HC-FMUSP).

O Instituto do Coração é um hospital público, universitário, de alta complexidade, especializado em cardiopneumologia. Dispõe de 75.000 m² de área construída em dois prédios, com 535 leitos distribuídos em sete alas de internação, sendo 157 leitos de UTIs de alta complexidade (UTI clínica para adultos, UTI neonatal e UTI cirúrgica). Conta com 14 salas de cirurgia, sete salas para estudos hemodinâmicos e eletrofisiológicos, 12 salas de diagnóstico de alta complexidade (tomografia, ressonância e medicina nuclear) e 60 consultórios médicos.

Foram incluídos consecutivamente pacientes com idade igual ou acima de 18 anos, submetidos eletivamente ou de urgência a cirurgia de RM, procedimentos valvares isolados ou em combinação com RM, procedimentos da aorta, cirurgias congênitas do adulto e transplante cardíaco com o uso de circulação extracorpórea. Foram excluídos pacientes submetidos a cirurgias cardíacas de emergência, procedimentos não cardíacos, implante de marca-passo e cirurgias torácicas não-cardíacas. Para garantir as exclusões dos pacientes submetidos à cirurgia de emergência não foram considerados pacientes provenientes da unidade de pronto socorro ou de outras instituições hospitalares. Também excluimos pacientes que foram expostos a transfusões no pré-operatório. Além disso, foram excluídos os pacientes testemunhas de Jeová e indivíduos que se recusavam a receber sangue por outros motivos que não os religiosos, como por exemplo, àqueles que tiveram reações no passado e agora não aceitavam a terapia transfusional. Pacientes com prontuários indisponíveis ou incompletos foram excluídos do estudo.

Os pacientes foram selecionados inicialmente de um banco de dados do Serviço de Apoio ao Paciente Cirúrgico. Os prontuários foram então providenciados junto ao Serviço de Arquivo Médico (SAME) e liberados ao pesquisador executante e assistentes de pesquisa.

4.2 Pacientes

Foram selecionados 3.006 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca eletiva ou de urgência com circulação extracorpórea no InCor-HC-FMUSP no período de 1 de janeiro de 2004 a 31 de dezembro de 2008 para inclusão no estudo.

4.3 Avaliação dos Dados Clínicos e Demográficos e Coleta de Dados

Foram obtidos dos prontuários médicos dados clínicos, demográficos e as principais comorbidades dos pacientes. Também foram coletadas variáveis da ecocardiografia, incluindo fração de ejeção e pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP), necessários ao cálculo dos escores de risco cirúrgico EuroSCORE e Parsonett. Foram ainda considerados o gradiente de pressão da válvula aórtica e a PSAP para as abordagens realizadas na valva aórtica e mitral, respectivamente. Estes dados foram obtidos pela ecocardiografia ou cateterismo cardíaco e foram utilizados nos cálculos do Parsonett e EuroSCORE. Ainda no período pré-operatório foram verificados o uso e o tempo de suspensão dos antiagregantes plaquetários assim como anticoagulantes.

Ao término da cirurgia foram obtidas informações sobre tipo de procedimento cirúrgico, duração da CEC, tempo da cirurgia, uso de hemácias

e/ou outros hemocomponentes, fármacos utilizados (inotrópicos, vasopressores, vasodilatadores, antifibrinolíticos) e eventos clinicamente significativos como sangramento, uso de balão intra-aórtico e instabilidade hemodinâmica. No intraoperatório ainda foram registrados: hemoglobina, hematócrito, saturação venosa de oxigênio (SVO₂), lactato, tempo de coagulação ativada (TCA), relação normatizada internacional (INR) e plaquetas. Como forma de padronização da coleta de dados, foram consideradas amostras sanguíneas do início da cirurgia e os piores valores ao fim da CEC. Os dados dos hemocomponentes no momento intraoperatório foram registrados a partir das fichas da anestesia e da perfusão, somando-se as unidades de hemácias utilizadas no preenchimento do circuito de circulação extracorpórea (*prime*), com as bolsas de hemácias administradas durante o desvio cardiopulmonar assim como demais componentes utilizados no tratamento dos distúrbios da coagulação após a saída de CEC. Os valores das somas destas unidades de sangue foram então conferidos por meio da ficha de balanço da perfusão, para confirmar a exatidão do dado.

A ficha de balanço da perfusão é o documento que centraliza todos os volumes administrados ao paciente durante a cirurgia cardíaca incluindo: ringer lactato, solução de cardioplegia, unidades de hemácias, hemocomponentes (plasma fresco congelado, plaquetas e crioprecipitado) e hemoderivados (albumina e quando aplicável concentrado de fatores da coagulação como FXIII, FVII, FvW). Além disso, são registradas as perdas do paciente na forma de diurese, perdas no campo operatório e compressas cirúrgicas e a partir destes dados é realizado o balanço hídrico e sanguíneo do paciente. As transfusões realizadas durante o procedimento de

reabordagem cirúrgica também foram registrados da mesma forma que o acima exposto. A indicação, o uso e o alvo considerado para iniciar a transfusão de hemácias dependeu da necessidade do paciente ficando a critério médico.

No pós-operatório dados clínicos foram coletados diariamente, assim como uso de drogas vasoativas, tempo livre de vasopressores e inotrópicos, necessidade de reoperação, tempo de ventilação mecânica, necessidade de transfusões, uso e tempo de terapia dialítica, tempo do balão intra-aórtico (BIA), e tempo de permanência na unidade de terapia intensiva. Após admissão na UTI a ocorrência de sangramento foi verificada diariamente pela soma do débito de todos os drenos (mediastinal e pleural) e consideradas relevantes se excedessem 100/200 mL/hora. As transfusões sanguíneas foram registradas todos os dias somando-se as unidades de hemácias e demais hemocomponentes transfundidos durante todo o período de permanência na UTI. O evento reabordagem cirúrgica foi considerado até 72 horas da cirurgia primária e se houvesse relato no prontuário, ficha cirúrgica e quando aplicável ficha de CEC, além do motivo da reoperação. Também foram registrados valores da hemoglobina do pós-operatório imediato até o sétimo dia após o procedimento cirúrgico.

Durante todo o período de internação hospitalar foram obtidos dados de complicações clínicas: cardiovasculares, infecciosas, renais, respiratórias e neurológicas. Os pacientes foram seguidos até a alta hospitalar, com objetivo de avaliarmos os desfechos secundários de morte, tempo de internação hospitalar, eventos tromboembólicos e infecção.

4.4 Técnica Anestésica

Os pacientes foram monitorados com cardioscópio contínuo de cinco derivações, oximetria de pulso, analisador de gases, sonda vesical de demora, pressão arterial invasiva em artéria radial e cateter venoso central ou cateter de artéria pulmonar inserido pela veia jugular interna ou pela veia subclávia, quando aplicável.

A medicação pré-anestésica padronizada foi bromazepan 3 mg, por via oral, 30 minutos antes da cirurgia. A técnica anestésica realizada foi geral balanceada e consistia na desnitrogenação com oxigênio a 100% e a seguir, a indução anestésica foi realizada com etomidato (2 mg/kg), midazolan (0,05 mg/kg), sulfentanil (0,5 µg/kg) ou fentanil (5 µg/kg) e pancurônio (0,1 mg/kg) como bloqueador neuromuscular. O paciente foi entubado e mantido em assistência ventilatória mecânica com fração inspirada de oxigênio (FiO₂) de 60% em sistema circulatório valvular com absorvedor de CO₂, modalidade de ventilação controlada a volume e limitada a pressão (25 mm/Hg), volume corrente em torno de 6 mL/kg a 8 mL/kg, frequência respiratória de 12 ciclos por minuto, pressão positiva no final da expiração de 5 mmHg e fluxo de gases 1,0 L/min (aparelho de anestesia Cícero EM - Dräger, Lübeck, Alemanha). A manutenção da anestesia foi realizada com concentrações variáveis de isoflurano (0,5% a 1%) conforme plano anestésico e doses intermitentes de sulfentanil ou fentanil e pancurônio. Antes da CEC foi administrado nova alíquota de midazolan e bloqueador neuromuscular.

A hidratação no período operatório foi realizada com ringer lactato e albumina como expansor, quando necessário. O uso de drogas vasoativas e a transfusão de hemácias dependeram da necessidade do paciente ficando

a critério médico. A transfusão de plasma fresco congelado, crioprecipitado e plaquetas foram realizadas de acordo com evidências clínicas e laboratoriais de coagulopatia e após reversão dos efeitos da heparina.

O antibiótico utilizado foi a cefuroxima na dose de 1,5 g no início da cirurgia e 1,5 g após a saída de CEC conforme padronização do hospital, assim como a administração de metilprednisolona 30 mg/kg e ranitidina 2,5 mg/kg. O uso de antifibrinolíticos seguiu o protocolo institucional.

4.5 Técnica Cirúrgica

As cirurgias foram realizadas com esternotomia mediana e a utilização da CEC dependeu do plano cirúrgico adotado por cada cirurgião. Nas cirurgias realizadas com CEC os pacientes foram anticoagulados com heparina na dose de 500 U/kg para manutenção do tempo de coagulação ativado maior que 480 segundos, suplementada com doses de 5000 a 10000 U quando era necessário ($TCA < 480$ segundos). Ao final da CEC a anticoagulação foi revertida com cloridrato de protamina na proporção de 1:1 da dose inicial. Em todos os pacientes foram utilizados oxigenadores de membrana durante a CEC. A técnica de proteção miocárdica utilizada foi a cardioplegia sanguínea hipotérmica anterógrada intermitente e a temperatura durante a CEC foi mantida entre 32°C e 34°C. O manejo do equilíbrio ácido-básico durante a CEC foi realizado com o método alfa stat. A perfusão foi mantida com fluxo não pulsátil, em torno de 2,2 L/min/m² a 2,4 L/min/m² a fim de se manter uma pressão arterial média em torno de 60 mm/Hg. Soluções cristaloides (ringer lactato) e/ou concentrados de

hemácias foram administradas quando necessário, a fim de manter a pressão arterial média em torno de 60 mm/Hg e hematócrito maior que 21%.

Para a saída de CEC fármacos vasoativos e inotrópicos foram utilizados conforme a necessidade de paciente, ficando a critério do anestesiolologista.

4.6 Pós-Operatório

Após a cirurgia os pacientes foram encaminhados à unidade de terapia intensiva cirúrgica intubados e sedados sob efeito residual de anestésicos. Os critérios de introdução ou desmame das medicações inotrópicas e vasoativas foram realizados de acordo com a rotina da unidade, assim como a reposição volêmica e o uso de expansores plasmáticos. Os pacientes foram extubados após recuperação completa da anestesia, estáveis do ponto de vista hemodinâmico e com temperatura e gases arteriais dentro da normalidade. Os pacientes receberam alta da UTI quando apresentavam condições clínicas favoráveis e de acordo com protocolo específico da unidade.

4.7 Instrumento de Coleta de Dados e Assistentes de Pesquisa

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

A obtenção dos dados foi realizada pela pesquisadora executante e por um grupo de cinco assistentes de pesquisa (enfermeiros da Instituição). A uniformização da coleta dos dados foi obtida por meio de um treinamento prévio, com apresentação e explicação do instrumento de coleta, assim como a forma de captura e preenchimento da ficha de coleta.

Foi disponibilizado aos assistentes de pesquisa, uma ferramenta de apoio, denominada *template* com instruções e informações para o preenchimento correto da ficha de coleta de dados e também com o objetivo de garantir a padronização da coleta dos dados. As dúvidas foram sanadas diariamente com o pesquisador executante (Anexo D).

Um glossário estava disponível ao grupo de pesquisa para auxiliar no levantamento dos dados (Anexo E). Este formulário continha as siglas mais comumente utilizadas no documento fonte (prontuário). Ainda por meio de uma ficha de triagem ter-se-ia o controle da quantidade de prontuários descartados e o motivo da exclusão (Anexo F).

4.8 Confiabilidade dos Dados

Com o objetivo de assegurar a confiabilidade dos dados um subgrupo de formulários, 10% do total de prontuários foi submetido a auditoria pelo pesquisador executante e sub-investigador do estudo, confrontando os dados obtidos na coleta com o documento fonte dos participantes de pesquisa. Cada assistente de pesquisa tinha uma ficha individual de coleta que facilitava o controle da auditoria. Diariamente as fichas de coleta de dados eram avaliadas no sentido de verificar dados ausentes ou erros de preenchimento.

Após a auditoria o resultado da monitoria era discutido individualmente com cada assistente de pesquisa, com a finalidade de elucidar eventuais dúvidas, assim como retorno de suas atividades e manter o padrão de qualidade da pesquisa.

4.9 Definição das Complicações

As complicações clínicas foram definidas como:

a) Choque séptico: definido por forma mais grave de infecção associada à resposta inflamatória sistêmica e hipotensão com necessidade de uso de vasopressores após ressuscitação fluida adequada¹⁵¹.

b) Complicações cardiovasculares: Incluíam isquemia perioperatória, taquiarritmias e choque cardiogênico. Isquemia perioperatória foi classificada como aumento dos marcadores cardíacos - CKMB (maior que 10 vezes acima do percentil 99 do valor de referência), acompanhado de um dos seguintes achados: a) presença de nova onda Q patológica ou novo bloqueio de ramo esquerdo, ou b) angiografia documentando nova oclusão do enxerto ou de nova artéria coronária nativa, ou c) imagem evidenciando nova perda de miocárdio viável ou nova anormalidade na motilidade regional do miocárdio. Estes achados deveriam ocorrer até 48 horas do procedimento cirúrgico¹⁵². A ocorrência de taquiarritmias foi avaliada diariamente e por meio da eletrocardiografia de 12 derivações foram classificadas em supraventriculares ou ventriculares. O choque cardiogênico no perioperatório de cirurgia cardíaca foi definido como instabilidade hemodinâmica associada a hipoperfusão tecidual de causa cardiovascular¹⁵³.

c) Insuficiência renal aguda (IRA): A lesão renal aguda foi avaliada diariamente utilizando-se a classificação de *Acute Kidney Injury Network* (AKIN). Foram incluídos pacientes com aumento percentual na creatinina maior ou igual a 50% dos valores basais durante todo o período de internação hospitalar¹⁵⁴. A necessidade de terapia dialítica foi baseada na indicação clínica e exames laboratoriais diários.

d) Acidente vascular cerebral: Na literatura é definido como um infarto cerebral de origem isquêmica ou hemorrágica, que ocorre durante ou após a cirurgia, com o período de tempo pós-operatório, por vezes definida como um máximo de 30 dias¹⁵⁵. Para este estudo foi definido por qualquer novo déficit focal persistindo por mais de 24 horas, confirmado por presença de quadro clínico, associado a imagem cerebral compatível (tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética), ou estupor ou coma até alta hospitalar.

e) Reintubação orotraqueal: definido como falência do desmame da ventilação mecânica, sendo necessária re-intubação em até 48 horas após a extubação.

f) Mortalidade hospitalar: Foi considerado como óbito por todas as causas ocorrendo durante o período de internação hospitalar.

4.10 Análise Estatística

A análise estatística foi realizada utilizando-se o *The Statistical Package For Social Sciences* (SPSS) para Windows versão 18,0 (SPSS Inc., Chigago, IL, USA).

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para verificar a distribuição normal das variáveis contínuas. A diferença entre os grupos foi avaliada utilizando-se o teste t bi-caudal, através do teste t-Student para variáveis com distribuição normal ou o teste não paramétrico de Mann-Whitney quando apropriado. As variáveis categóricas foram analisadas utilizando-se o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher quando apropriado. O EuroSCORE e o número de unidades transfundidas foram

comparados pelo teste de Kruskal-Wallis. Comparações múltiplas foram feitas, quando apropriadas, utilizando-se o procedimento de comparação de Dunn. Uma estimativa de sobrevida de Kaplan-Meier foi calculada, separando os pacientes de acordo com a exposição ou não à transfusão.

Escores de propensão foram obtidos por meio de regressão logística, considerando-se as características dos pacientes, sendo a transfusão intraoperatórias de hemácias o fator dependente. Técnica de pareamento foi utilizada para parar pacientes individualmente que receberam ou não transfusão intraoperatória. O melhor escore de propensão foi idêntico aos quatro dígitos. Uma vez um par tendo sido selecionado, o paciente controle era removido. Esse processo foi então repetido utilizando três dígitos, então dois dígitos e um dígito sequencialmente. Se um par não era obtido nesse ponto, o paciente que havia recebido uma transfusão era excluído.

A análise estatística foi bi-caudal e os valores de $p < 0,05$ foram considerados significantes.

5 RESULTADOS

5.1 População do Estudo

Dos 3006 pacientes incluídos, 2851 pacientes preencheram os critérios de inclusão, não apresentaram nenhum critério de exclusão e foram considerados elegíveis ao estudo (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma do estudo

Dos 2851 pacientes que foram incluídos no estudo, 1471 (51,6%) não receberam transfusão durante o período intraoperatório. Do total da amostra, 1380 (48,4%) pacientes foram expostos à transfusão de hemácias no cenário intraoperatório.

Comparando os pacientes que receberam transfusão (1380-48,4%) com os que não receberam (1471-51,6%), pode-se observar que os pacientes do primeiro grupo eram mais velhos (64 anos [IQ 25-75%: 53-71] vs 57 anos [IQ 25-75%: 48-66], $P<0,001$) e apresentaram menor IMC (25 kg/m^2 [IQ 25-75%: 23-29] vs 27 kg/m^2 [IQ 25-75%: 24-30], $P<0,001$). No grupo não transfundido, havia um predomínio de pacientes do sexo masculino (1066 [72,5%] vs 666 [48,3%], $P<0,001$), e maior fração de ejeção do ventrículo esquerdo (61% [IQ 25-75%: 48-68] vs 59% [IQ 25-75%: 43-68], $P=0,003$). Além disso, eram mais obesos (322 [21,9%] vs 247 [17,9%], $P=0,008$) e faziam mais uso de tabaco (204 [13,9%] vs 147 [10,7%], $P=0,010$).

Em relação às comorbidades, o grupo dos pacientes transfundidos tinha maior prevalência de infarto agudo do miocárdio (460 [33,3%] vs 440 [29,9%], $P=0,049$), insuficiência renal crônica (187 [13,6%] vs 114 [7,8%], $P<0,001$), acidente vascular cerebral (AVC) (104 [7,5%] vs 81 [5,5%], $P=0,028$), angina instável (383 [27,8%] vs 354 [24,1%] $P=0,025$), diabetes mellitus (418 [30,3%] vs 390 [26,5%], $P=0,025$), insuficiência cardíaca congestiva (508 [36,8%] vs 447 [30,4%], $P<0,001$), hipertensão pulmonar (237 [17,9%] vs 182 [13%], $P<0,001$) e disfunção do ventrículo direito (101 [7,6%] vs 68 [4,9%] $P=0,003$). Além disso, eram mais hipertensos (1135

[82,2%] vs 1120 [76,1%], $P<0,001$), faziam mais uso de ácido acetilsalicílico (701 [50,9%] vs 684 [46,8%], $P=0,027$) e de heparina (91 [6,6%] vs 57 [3,9%], $P=0,001$). Também eram pacientes de maior risco cirúrgico de acordo com os escores Parsonnet (13 [8-19] vs 9 [6-14], $P<0,001$) e EuroSCORE (6 [4-7] vs 3 [2-5], $P<0,001$) e com maior histórico de reoperação (238 [17,2%] vs 155 [10,5%], $P<0,001$).

Em algumas características demográficas e clínicas o grupo dos pacientes transfundidos foi semelhante ao dos não transfundidos, são elas: predomínio da raça branca (1194 [87,9%] vs 1312 [90,4%], $P=0,153$), presença de Insuficiência coronariana (881 [63,9%] vs 895 [60,9%], $P=0,103$), angina estável (402 [29,1%] vs 424 [28,8%], $P=0,857$), dislipidemia (731 [53%] vs 736 [50%], $P=0,117$), doença pulmonar obstrutiva crônica (73 [5,3%] vs 57 [3,9%] $P=0,070$), doença hepática (33 [2,4%] vs 23 [1,6%], $P=0,111$), doença reumática (237 [17,2%] vs 279 [19%], $P=0,214$), uso de clopidogrel (28 [2%] vs 34 [2,3%] $P=0,596$) e uso de dicumarínicos (97 [7%] vs 100 [6,8%] $P=0,827$) (Tabela 1).

Tabela 1 - Características basais e demográficas dos pacientes do estudo de acordo com transfusão de sangue durante o intraoperatório

Variável	Transfusão Intraoperatória		P
	Não n=1471 (51,6%)	Sim n=1380 (48,4%)	
Idade	57 (48 - 66)	64 (53 - 71)	<0,001 ^{&}
Sexo (M) [n (%)]	1066 (72,5%)	666 (48,3%)	<0,001 [*]
IMC	27 (24 - 30)	25 (23 - 29)	<0,001 ^{&}
Função ventricular	61 (48 - 68)	59 (43 - 68)	0,003 ^{&}
Infarto agudo do miocárdio [n (%)]	440 (29,9%)	460 (33,3%)	0,049 [*]
Hipertensão arterial [n (%)] [n (%)]	1120 (76,1%)	1135 (82,2%)	<0,001 [*]
Insuficiência coronariana [n (%)]	895 (60,9%)	881 (63,9%)	0,103 [*]
Diabetes mellitus [n (%)]	390 (26,5%)	418 (30,3%)	0,025 [*]
Angina estável [n (%)]	424 (28,8%)	402 (29,1%)	0,857 [*]
Angina instável [n (%)]	354 (24,1%)	383 (27,8%)	0,025 [*]
Dislipidemia [n (%)]	736 (50%)	731 (53%)	0,117 [*]
Insuficiência renal crônica [n (%)]	114 (7,8%)	187 (13,6%)	<0,001 [*]
DPOC [n (%)]	57 (3,9%)	73 (5,3%)	0,070 [*]
Doença hepática [n (%)]	23 (1,6%)	33 (2,4%)	0,111 [*]
Obesidade [n (%)]	322 (21,9%)	247 (17,9%)	0,008 [*]
Acidente vascular cerebral [n (%)]	81 (5,5%)	104 (7,5%)	0,028 [*]
ICC [n (%)]	447 (30,4%)	508 (36,8%)	<0,001 [*]
Doença reumática [n (%)]	279 (19%)	237 (17,2%)	0,214 [*]
Ácido acetilsalicílico [n (%)]	684 (46,8%)	701 (50,9%)	0,027 [*]
Clopidogrel [n (%)]	34 (2,3%)	28 (2%)	0,596 [*]
Dicumarínicos [n (%)]	100 (6,8%)	97 (7%)	0,827 [*]
Heparina [n (%)]	57 (3,9%)	91 (6,6%)	0,001 [*]
Tabagismo [n (%)]	204 (13,9%)	147 (10,7%)	0,010 [*]
Disfunção do VD [n (%)]	68 (4,9%)	101 (7,6%)	0,003 [*]
Hipertensão Pulmonar [n (%)]	182 (13%)	237 (17,9%)	<0,001 [*]
Reoperação [n (%)]	155 (10,5%)	238 (17,2%)	<0,001 [*]
EuroSCORE	3 (2 - 5)	6 (4 - 7)	<0,001 ^{&}
Parsonnet	9 (6 - 14)	13 (8 - 19)	<0,001 ^{&}

*Qui-quadrado; &Mann-Whitney.

P<0,05 foi considerado significativo.

Variáveis quantitativas são apresentadas com mediana e intervalo interquartilico.

M= Masculino; IMC= Índice de Massa Corpórea; DPOC= Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; ICC= Insuficiência Cardíaca Congestiva; EuroSCORE= "European System for Cardiac Operative Risk Evaluation".

Os grupos foram homogêneos no que se refere às características pré-operatórias, demográficas e clínicas após pareamento por escore de propensão. Um total de 294 pares foram combinados de acordo com seu escore de propensão (Figura 2).

Figura 2 - Fluxograma do estudo (escore de propensão)

Os pacientes com escore de propensão combinado tinham uma mediana de idade de 61 anos (IQ 25-75%: 50-69) no grupo transfundido e 61 anos (IQ 25-75%: 50-68) no grupo não-transfundido de pares combinados ($P= 0,892$), e houve predomínio de pacientes do sexo masculino (61,9 vs 60,5%, $P=0,735$), em ambos os grupos, respectivamente. Em relação ao IMC os grupos foram semelhantes (26 kg/m² [IQ 25-75%: 24-29] vs 26 kg/m²

[IQ 25-75%: 23-29], $P=0,942$), respectivamente no grupo transfusão e grupo não-transfusão de pares combinados.

Dentre as comorbidades, as mais frequentes foram hipertensão arterial (80,6% vs 79,6%, $P=0,757$), dislipidemia (54,1% vs 52%, $P= 0,620$), diabetes mellitus (29,3% vs 25,2%, $P= 0,266$), obesidade (18,4% vs 20,7%, $P= 0,467$) e doença renal crônica (9,9% vs 12,9%, $P= 0,243$), respectivamente nos grupos transfusão e grupo não-transfusão de pares combinados. A prevalência de pacientes tabagistas ativos foi 13,3% no grupo transfundido e 12,2% no grupo não-transfundido de pares combinados ($P= 0,711$) e a de doença pulmonar obstrutiva crônica foi de 6,8% no grupo exposto a hemácias e 5,4% no grupo que não recebeu transfusão e com pontuação da propensão combinada ($P= 0,491$). Entre as doenças cardiovasculares a mais frequente foi insuficiência coronariana (58,5% vs 61,9%, $P= 0,399$), seguida de insuficiência cardíaca congestiva (39,5% vs 38,8%, $P= 0,866$), infarto agudo do miocárdio prévio (34,4% vs 36,4%, $P= 0,605$), angina estável (31,6% vs 28,6%, $P= 0,418$), angina instável (23,5% vs 26,2%, $P= 0,445$) e acidente vascular cerebral (6,8% vs 6,5%, $P= 0,868$), respectivamente nos grupos transfusão e não-transfusão de pares combinados. A prevalência de doença reumática foi 21,8% no grupo transfundido e 21,1% no grupo não-transfundido de pares combinados ($P= 0,841$) e a de doença hepática foi de 2,4% no grupo transfusão e 1% no grupo de pares combinados sem transfusão ($P=0,202$). Em ambos os grupos houve predomínio de pacientes com função ventricular normal 61% (IQ 25-75%: 45-68) vs 60% (IQ 25-75%: 44-68, $P=0,322$), disfunção do ventrículo

direito (4,1% vs 7,5%, $P= 0,077$) e hipertensão pulmonar (15% vs 16,7%, $P=0,572$), respectivamente no grupo transfusão e não-transfusão de pares combinados.

A utilização de antiagregantes plaquetários, anticoagulantes e dicumarínicos foi semelhante entre os grupos. A incidência de pacientes que faziam uso de aspirina no pré-operatório foi (48% vs 46,3%, $P= 0,680$), seguida do uso de dicumarínicos (5,8% vs 7,1%, $P=0,502$), heparina (5,4% vs 6,1%, $P= 0,724$) e clopidogrel (2% vs 1,7%, $P= 0,761$), respectivamente no grupo transfusão e não-transfusão de pares combinados. Em ambos os grupos houve predomínio de pacientes com maior histórico de reoperação e a incidência foi de 15% no grupo transfusão e 13,9% no grupo não-transfundido e pareado por propensão ($P= 0,725$).

A análise por escore de propensão mostra resultados semelhantes quanto ao risco cirúrgico. A mediana do EuroSCORE foi (5 [IQ 25-75%: 3-6] vs 4 [IQ 25-75%: 3-6] $P=0,664$) e do escore Parsonnet (11 [IQ 25-75%: 7-16] vs 11 [IQ 25-75%: 6-17] $P=0,628$), respectivamente nos grupos transfusão e não-transfusão de pares combinados (Tabela 2).

Tabela 2 - Características basais e clínicas dos pacientes do estudo de acordo com transfusão de sangue intraoperatória (pareamento por escore de propensão)

Variável	Transfusão Intraoperatória		P
	Não n=294	Sim n=294	
Idade	61 (50 - 68)	61 (50 - 69)	0,892 ^{&}
Sexo (M) - n (%)	178 (60,5%)	182 (61,9%)	0,735 [*]
IMC (m/kg ²)	26 (23 - 29)	26 (24 - 29)	0,942 ^{&}
Função ventricular (%)	60 (44 - 68)	61 (45 - 68)	0,322 [*]
Infarto agudo do miocárdio [n (%)]	107 (36,4%)	101 (34,4%)	0,605 [*]
Hipertensão arterial [n (%)]	234 (79,6%)	237 (80,6%)	0,757 [*]
Insuficiência coronariana [n (%)]	182 (61,9%)	172 (58,5%)	0,399 [*]
Diabetes mellitus [n (%)]	74 (25,2%)	86 (29,3%)	0,266 [*]
Angina estável [n (%)]	84 (28,6%)	93 (31,6%)	0,418 [*]
Angina instável [n (%)]	77 (26,2%)	69 (23,5%)	0,445 [*]
Dislipidemia [n (%)]	153 (52%)	159 (54,1%)	0,620 [*]
Insuficiência renal crônica [n (%)]	38 (12,9%)	29 (9,9%)	0,243 [*]
DPOC [n (%)]	16 (5,4%)	20 (6,8%)	0,491 [*]
Doença hepática [n (%)]	3 (1%)	7 (2,4%)	0,202 [*]
Obesidade [n (%)]	61 (20,7%)	54 (18,4%)	0,467 [*]
Acidente vascular cerebral [n (%)]	19 (6,5%)	20 (6,8%)	0,868 [*]
ICC [n (%)]	114 (38,8%)	116 (39,5%)	0,866 [*]
Doença reumática [n (%)]	62 (21,1%)	64 (21,8%)	0,841 [*]
Ácido acetilsalicílico [n (%)]	136 (46,3%)	141 (48%)	0,680 [*]
Clopidogrel [n (%)]	5 (1,7%)	6 (2%)	0,761 [*]
Dicumarínicos [n (%)]	21 (7,1%)	17 (5,8%)	0,502 [*]
Heparina [n (%)]	18 (6,1%)	16 (5,4%)	0,724 [*]
Tabagismo [n (%)]	36 (12,2%)	39 (13,3%)	0,711 [*]
Disfunção do VD [n (%)]	22 (7,5%)	12 (4,1%)	0,077 [*]
Hipertensão Pulmonar [n (%)]	49 (16,7%)	44 (15%)	0,572 [*]
Reoperação [n (%)]	41 (13,9%)	44 (15%)	0,725 ^{&}
EuroSCORE	4 (3 - 6)	5 (3 - 6)	0,664 ^{&}
Parsonnet	11 (6 - 17)	11 (7 - 16)	0,628 ^{&}

*Qui-quadrado; **Teste exato de Fisher; &Mann-Whitney.

P<0,05 foi considerado significativo.

Variáveis quantitativas são apresentadas com mediana e intervalo interquartil.

M= Masculino; IMC= Índice de Massa Corpórea; DPOC= Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; ICC= Insuficiência Cardíaca Congestiva; EuroSCORE= "European System for Cardiac Operative Risk Evaluation".

5.2 Procedimento Cirúrgico

A maior parte dos pacientes avaliados foi submetido à cirurgia de revascularização do miocárdio, seguido de cirurgia valvar e cirurgia combinada de revascularização e válvula. A necessidade de CEC foi maior no grupo dos transfundidos (1165 [84,4%] vs 1078 [73,3%] $P<0,001$). Também se observou que os tempos de cirurgia (275 min [240-325] vs 250 min [210-293] $P<0,001$), e de CEC (90 min [62-115] vs 72 min [0-97] $P<0,001$) foram maiores nos pacientes que receberam transfusão de hemácias (Tabela 3).

Tabela 3 - Características cirúrgicas dos pacientes do estudo de acordo com transfusão de sangue durante o período intraoperatório

Variável	Transfusão Intraoperatória		P
	Não n=1471 (51,6%)	Sim n=1380 (48,4%)	
Tipo de cirurgia			<0,001*
RM [n (%)]	856 (58,2%)	740 (53,7%)	
RM+Válvula [n (%)]	34 (2,3%)	109 (7,9%)	
Válvula [n (%)]	466 (31,7%)	415 (30,1%)	
Aorta [n (%)]	41 (2,8%)	86 (6,2%)	
Congênitos [n (%)]	63 (4,3%)	23 (1,7%)	
Transplante [n (%)]	3 (0,2%)	1 (0,1%)	
Aneurismectomia [n (%)]	8 (0,5%)	5 (0,4%)	
CEC	1078 (73,3%)	1165 (84,4%)	<0,001*
Tempo de CEC	72 (0 - 97)	90 (62 - 115)	<0,001&
Tempo de cirurgia	250 (210 - 293)	275 (240 - 325)	<0,001&

#Razão de verossimilhança; *Qui-quadrado; &Mann-Whitney.

Testes de qui-quadrado, Razão de verossimilhança; $P<0,05$ foi considerado significativo.

Variáveis que não tem distribuição normal são apresentadas como mediana e intervalo interquartil.

RM = Revascularização do miocárdio; CEC = Circulação extracorpórea.

Quanto às características intraoperatórias não houve diferenças entre o grupo exposto à transfusão e pacientes que não receberam transfusão e foram combinados por escore de propensão quanto ao tipo de procedimento cirúrgico. Os grupos ainda foram semelhantes quanto a necessidade de circulação extracorpórea, tempo de cirurgia e de circulação extracorpórea (Tabela 4).

Tabela 4 - Características cirúrgicas dos pacientes do estudo de acordo com transfusão de sangue durante período intraoperatório (pareamento por escore de propensão)

Variável	Transfusão Intraoperatória		P
	Não n=294	Sim n=294	
Tipo de cirurgia [n (%)]			0,878***
RM	157 (53.4%)	152 (51.7%)	
RM+Válvula	13 (4.4%)	10 (3.4%)	
Válvula	107 (36.4%)	113 (38.4%)	
Aorta	11 (3.7%)	12 (4.1%)	
Congênitos	4 (1.4%)	3 (1%)	
Transplante	0 (0%)	1 (0.3%)	
Aneurismectomia [n (%)]	2 (0.7%)	3 (1%)	
CEC	238 (81%)	250 (85%)	0,188*
Tempo de CEC (min)	80 (51 - 105)	80 (55 - 106)	0,476&
Tempo de cirurgia (min)	255 (215 - 310)	255 (215 - 301)	0,768&

*Qui-quadrado; ***Razão de verossimilhança; &Mann-Whitney.

P<0,05 foi considerado significativo.

Variáveis quantitativas são apresentadas com mediana e intervalo interquartilico.

RM = Revascularização do miocárdio; CEC = Circulação extracorpórea.

No cenário intraoperatório, observou-se que o grupo dos pacientes que receberam transfusão de hemácias necessitou de mais drogas vasoativas como dobutamina (1221 [88,5%] vs 1155 [78,5%] P<0,001) e milrinone (150 [10,9%] vs 60 [4,1%] P<0,001). Observou-se ainda que este grupo utilizou mais antifibrinolíticos (718 [52%] vs 677 [46%] P=0,001),

quando comparados ao grupo sem exposição a transfusão de hemácias. Também foi observado que os pacientes transfundidos tinham um valor de hemoglobina menor tanto no início (11,8 mg/dL [IQ 25-75%: 10,8-12,9] vs 13,3 mg/dL [IQ 25-75%: 12,38-14,3] $P<0,001$) quanto no final da CEC (8 mg/dL [IQ 25-75%: 7,2-8,8] vs 9,6 mg/dL [IQ 25-75%: 8,6-10,5] $P<0,001$), um menor valor de hematócrito no início (36% [IQ 25-75%: 33-39] vs 41% [IQ 25-75%: 38-44] $P<0,001$) e no final de CEC (24,5% [IQ 25-75%: 22-27] vs 29% [IQ 25-75%: 26-32] $P<0,001$). Contudo, a SVO_2 foi apenas menor no início da CEC (75% [IQ 25-75%: 70-81] vs 77% [IQ 25-75%: 72-82] $P=0,016$) e nos pacientes expostos a transfusão de hemácias, quando comparados ao final da CEC e no grupo dos não transfundidos (80% [IQ 25-75%: 74-85] vs 81% [IQ 25-75%: 75-85] $P=0,154$). Em relação ao lactato, apenas o lactato de saída de CEC foi maior no grupo que recebeu transfusão, quando comparado ao grupo que não recebeu (34 mmol/L [IQ 25-75%: 24-48] vs 30 mmol/L [IQ 25-75%: 22-41] $P<0,001$) (Tabela 5).

Tabela 5 - Características hemodinâmicas dos pacientes do estudo de acordo com transfusão de sangue durante período intraoperatório

Variável	Transfusão Intraoperatória		P
	Não n=1471 (51,6%)	Sim n=1380 (48,4%)	
Antifibrinolítico	677 (46,0%)	718 (52,0%)	0,001*
Dobutamina	1155 (78,5%)	1221 (88,5%)	<0,001*
Drogas vasopressoras	214 (14,5%)	353 (25,6%)	<0,001*
Milrinone	60 (4,1%)	150 (10,9%)	<0,001*
HB (g/dL)			
- início de CEC	13,3 (12,38 - 14,3)	11,8 (10,8 - 12,9)	<0,001&
- final de CEC	9,6 (8,6 - 10,5)	8 (7,2 - 8,8)	<0,001&
HT (%)			
- início de CEC	41 (38 - 44)	36 (33 - 39)	<0,001&
- final de CEC	29 (26 - 32)	24,5 (22 - 27)	<0,001&
Lactato(mmol/L)			
- início de CEC	14 (11 - 18)	13 (10 - 18)	0,141&
- final de CEC	30 (22 - 41)	34 (24 - 48)	<0,001&
SVO ₂ (%)			
- início de CEC	77 (72 - 82)	75 (70 - 81)	0,016&
- final de CEC	81 (75 - 85)	80 (74 - 85)	0,154&

*Qui-quadrado; &Mann-Whitney.

P<0,05 foi considerado significativo.

Variáveis quantitativas são apresentadas com mediana e intervalo interquartilico.

HB= hemoglobina; HT= hematócrito; SVO₂= saturação venosa de oxigênio.

Comparando os pacientes transfundidos com os pacientes não-transfundidos e pareados por escore de propensão observou-se que não houve diferenças entre os grupos em relação a utilização de dobutamina (251 [85,4%] vs 240 [81,6%], P=0,222), milrinone (33 [11,2%] vs 21 [7,1%], P=0,087) e antifibrinolíticos (146 [49,7%] vs 143 [48,6%], P=0,805). Também não foram encontradas diferenças entre os grupos em relação aos parâmetros hemodinâmicos da SvO₂ e lactato. Contudo, pode-se observar que os valores da hemoglobina (8 mg/dL [IQ 25-75%: 7-9,0] vs 9 mg/dL [IQ 25-75%: 8-10], P<0,001) e do hematócrito (24% [IQ 25-75%: 22-28] vs 26%

[IQ 25-75%: 24-30], $P<0,001$) foram menores ao final da CEC quando comparado os grupos transfusão e não-transfusão pareados por propensão, respectivamente (Tabela 6).

Tabela 6 - Características hemodinâmicas dos pacientes do estudo de acordo com transfusão de sangue durante período intraoperatório (pareamento por escore de propensão)

Variável	Transfusão Intraoperatória		P
	Não n= 294	Sim n=294	
Antifibrinolítico	143 (48,6%)	146 (49,7%)	0,805*
Dobutamina	240 (81,6%)	251 (85,4%)	0,222*
Drogas vasopressoras	60 (20,4%)	80 (27,2%)	0,053*
Milrinone	21 (7,1%)	33 (11,2%)	0,087*
HB (g/dL)			
- início de CEC	12 (11 - 13)	12 (11 - 14)	0,814 ^{&}
- final de CEC	9 (8 - 10)	8 (7 - 9)	<0,001 ^{&}
HT (%)			
- início de CEC	38 (35 - 40)	37,5 (34 - 42)	0,960 ^{&}
- final de CEC	26 (24 - 30)	24 (22 - 28)	<0,001 ^{&}
Lactato(mmol/L)			
- início de CEC	13 (10 - 18)	14 (11 - 18)	0,392 ^{&}
- final de CEC	29 (19 - 40)	36 (26 - 50)	0,256 ^{&}
SVO ₂ (%)			
- início de CEC	75 (70 - 79)	73 (70 - 79)	0,884 ^{&}
- final de CEC	82 (73 - 85)	78 (74 - 82)	0,770 ^{&}

*Qui-quadrado; [&]Mann-Whitney.

$P<0,05$ foi considerado significativo.

Variáveis quantitativas são apresentadas com mediana e intervalo interquartil.

HB= hemoglobina; HT= hematócrito; CEC=Circulação extracorpórea; SVO₂= saturação venosa de oxigênio.

Na análise realizada na população geral, observou-se que o grupo transfusão teve maior mortalidade (29 [2,1%] vs 6 [0,4%], $P<0,001$), maior incidência insuficiência renal aguda (126 [9,1%] vs 58 [3,9%], $P<0,001$), maior ocorrência de reintubação orotraqueal (53 [3,8%] vs 21 [1,4%], $P<0,001$) e choque séptico (31 [2,2%] vs 6 [0,4%], $P<0,001$). Em relação a

incidência de arritmia, choque cardiogênico, isquemia miocárdica e acidente vascular cerebral houve semelhança entre os grupos (Tabela 7).

Tabela 7 - Incidência de complicações nos pacientes do estudo de acordo com transfusão de sangue no período intraoperatório

Variável	Transfusão Intraoperatória		P
	Não n=1471 (51,6%)	Sim n=1380 (48,4%)	
Isquemia miocárdica	58 (3,9%)	69 (5%)	0,172*
Insuficiência renal aguda	58 (3,9%)	126 (9,1%)	<0,001*
Arritmia	57 (3,9%)	57 (4,1%)	0,728*
Acidente vascular cerebral	23 (1,6%)	29 (2,1%)	0,283*
Reintubação orotraqueal	21 (1,4%)	53 (3,8%)	<0,001*
Choque séptico	6 (0,4%)	31 (2,2%)	<0,001*
Mortalidade	6 (0,4%)	29 (2,1%)	<0,001*
Choque cardiogênico	2 (0,1%)	4 (0,3%)	0,439**

*Qui-quadrado; **Teste exato de Fisher.

P<0,05 foi considerado significativo.

Variáveis quantitativas são apresentadas com mediana e intervalo interquartilico.

A análise de complicações graves comparando o grupo transfusão com o grupo não exposto à transfusão e pareado com seus respectivos propensos mostra que não houve diferenças significativas quanto ao risco de isquemia miocárdica, IRA, arritmia, acidente vascular cerebral, choque séptico, reintubação orotraqueal, choque séptico, choque cardiogênico e mortalidade (Tabela 8).

Tabela 8 - Incidência das complicações nos pacientes do estudo de acordo com transfusão de sangue no período intraoperatório (pareamento por escore de propensão)

Variável [n (%)]	Transfusão Intraoperatória		P
	Não n=294	Sim n=294	
Isquemia miocárdica	13 (4,4%)	12 (4,1%)	0,838*
Insuficiência renal aguda	19 (6,5%)	30 (10,2%)	0,101*
Arritmia	12 (4,1%)	17 (5,8%)	0,341*
Acidente vascular cerebral	11 (3,7%)	8 (2,7%)	0,484*
Reintubação orotraqueal	7 (2,4%)	12 (4,1%)	0,244*
Choque séptico	2 (0,7%)	6 (2%)	0,286**
Mortalidade	2 (0,7%)	5 (1,7%)	0,450**
Choque cardiogênico	1 (0,3%)	2 (0,7%)	1,000**

*Qui-quadrado; **Teste exato de Fisher.
P<0,05 foi considerado significativo.

Na análise da população geral observou-se que a proporção de pacientes que não utilizaram vasopressores durante a internação foi maior no grupo não-transfundido quando comparado aos pacientes expostos a transfusão (1189 [80,8%] vs 1011 [73,4%], $P<0,001$). Além disso, dos pacientes não transfundidos que necessitaram de terapia com vasopressores, uma menor proporção necessitou de vasopressores por mais de 48h (44 [3%] vs 90 [6,5%], $P<0,001$). O mesmo aconteceu com a necessidade de terapia com inotrópicos, sendo maior a proporção de pacientes não-transfundidos e não expostos a inotrópicos (305 [20,7%] vs 147 [10,7%] $P<0,001$), assim como uma menor proporção necessitou por mais de 48h (277 [18,8%] vs 442 [32,1%], $P<0,001$). No que se refere ao tempo de ventilação mecânica pode-se observar que o grupo não transfundido, necessitou de menor tempo quando comparado ao grupo exposto à transfusão, respectivamente (330 min [221-480] vs 435 min [280-680], $P<0,001$). Com relação ao tempo de internação, os pacientes não

transfundidos apresentaram menor tempo de permanência na UTI (dois dias [2-4] vs três dias [2-6] $P<0,001$) e hospitalar (13 dias [9-18] vs 16 dias [12-23] $P<0,001$) quando comparado ao grupo de pacientes transfundidos. Contudo o tempo de enfermaria foi maior nos pacientes expostos à transfusão (12 dias [8-18] vs 10 dias [6-14], $P<0,001$) quando comparados ao grupo não-transfundido (Tabela 9).

Tabela 9 - Tempo de fármacos vasoativos, tempo de ventilação mecânica e tempo de internação nos pacientes do estudo de acordo com transfusão de sangue no intraoperatório

Variável	Transfusão Intraoperatória		P
	Não n=1471 (51,6%)	Sim n=1380 (48,4%)	
Tempo de VM (min)	330 (221 - 480)	435 (280 - 680)	$<0,001^{\&}$
Tempo de vasopressor			$<0,001^*$
não usou	1189 (80,8%)	1011 (73,4%)	
uso <48 h	238 (16,2%)	277 (20,1%)	
uso >48 h	44 (3,0%)	90 (6,5%)	
Tempo de inotrópico			$<0,001^*$
não usou	305 (20,7%)	147 (10,7%)	
uso <48 h	889 (60,4%)	790 (57,3%)	
uso >48 h	277 (18,8%)	442 (32,1%)	
Tempo de UTI (dias)	2 (2 - 4)	3 (2 - 6)	$<0,001^{\&}$
Tempo de enfermaria (dias)	10 (6 - 14)	12 (8 - 18)	$<0,001^{\&}$
Tempo total internação (dias)	13 (9 - 18)	16 (12 - 23)	$<0,001^{\&}$

*Qui-quadrado; $\&$ Mann-Whitney.

$P<0,05$ foi considerado significativo.

Variáveis quantitativas são apresentadas com mediana e intervalo interquartilico.

VM= Ventilação mecânica; UTI= Unidade de terapia intensiva.

Após o pareamento dos pacientes transfundidos com os não transfundidos de acordo com os respectivos propensos escores, não houve diferenças entre os grupos em relação a necessidade de vasopressores, inotrópicos, permanência na unidade de terapia intensiva e internação

hospitalar. Contudo, o tempo de VM permaneceu menor no grupo de pacientes não transfundidos quando pareado por escore de propensão e comparado ao grupo de pacientes expostos à transfusão, respectivamente (375 [245-540] vs. 410 [260-615], $P=0,033$). (Tabela 10).

Tabela 10 - Tempo de fármacos vasoativos, tempo de ventilação mecânica e tempo de internação nos pacientes do estudo de acordo com transfusão de sangue no intraoperatório (escore de propensão)

Variável	Transfusão Intraoperatória		P
	Não n=294	Sim n=294	
Tempo de VM (min)	375 (245 - 540)	410 (260 - 615)	0,033 ^{&}
Tempo de vasopressor			0,232 [*]
não usou	214 (72,8%)	218 (74,1%)	
uso <48 h	71 (24,1%)	60 (20,4%)	
uso >48 h	9 (3,1%)	16 (5,4%)	
Tempo de inotrópico			0,641 [*]
não usou	42 (14,3%)	40 (13,6%)	
uso <48 h	164 (55,8%)	175 (59,5%)	
uso >48 h	88 (29,9%)	79 (26,9%)	
Tempo de UTI (dias)	3 (2 - 5)	3 (2 - 5)	0,459 ^{&}
Tempo de enfermaria (dias)	10 (7 - 15)	12 (7 - 16)	0,075 ^{&}
Tempo total internação (dias)	14 (10 - 21)	15 (11 - 22)	0,287 ^{&}

*Qui-quadrado; [&]Mann-Whitney.

$P<0,05$ foi considerado significativo.

Variáveis quantitativas são apresentadas com mediana e intervalo interquartilico.

VM= Ventilação mecânica; UTI= Unidade de terapia intensiva.

Por meio de uma curva de Kaplan-Meier, foi estimada a probabilidade de sobrevida dos pacientes. Na análise da população geral o grupo não transfundido no intraoperatório apresentou maior sobrevida em 60 dias quando comparado ao grupo transfundido. ($P=0,014$) (Gráfico 3).

Gráfico 1 - Estimativa por Kaplan-Meier da sobrevida em 60 dias dos pacientes do estudo

A análise da população do estudo utilizando o modelo de pareamento dos respectivos propensos do grupo não-transfundido comparado ao grupo transfundido mostrou que não houve diferenças na estimativa da probabilidade de sobrevida dos pacientes do estudo. ($P=0,348$) (Gráfico 4).

Gráfico 2 - Estimativa por Kaplan-Meier da sobrevida em 60 dias dos pacientes do estudo (escore de propensão)

5.3 Associação entre anemia, transfusão de hemácias ou ambos com complicações graves em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca

Ao dividir os pacientes em quatro grupos - nadir do hematócrito intraoperatório > 25% sem exposição à transfusão (grupo 1), nadir do hematócrito > 25% com exposição a transfusão (grupo 2), nadir do hematócrito < 25% sem exposição a transfusão (grupo 3) e nadir do hematócrito < 25% com exposição a transfusão (grupo 4) – Pode-se perceber que o grupo 4 apresentou maior proporção de pacientes que desenvolveram IRA, re-intubação orotraqueal, isquemia miocárdica, AVC, e maior mortalidade. O grupo 2 apresentou maior proporção de pacientes que desenvolveram arritmias, isquemia miocárdica e necessidade de re-

intubação. Quando se compara isoladamente os grupos 2, 3 e 4 ao de menor risco (grupo 1) observou-se que o grupo 2 tem sete vezes mais chance de morrer que o grupo 1 (OR 7,76 [IC 95% 1,76-34,03] $P=0,003$), três vezes mais chance de desenvolver IRA (OR 3,08 [IC95% 1,95-4,86] $P<0,001$), 13 vezes mais chance de ser re-intubado (OR 13,08 [IC 95% 4,02-42,60] $P<0,001$) e quase quatro vezes mais chance de sofrer um acidente vascular cerebral (OR 3,72 [IC 95% 1,38-10,08] $P=0,002$). Já o grupo 4, quando comparado com o grupo 1, apresentou oito vezes mais chance de morrer (OR 8,2 [IC95% 1,90-35,47] $P=0,003$), três vezes mais chance de desenvolver IRA (OR 2,96 [IC95% 1,88-4,65] $P<0,001$), 10 vezes mais chance de ser re-intubado (OR 10,18 [IC 95% 3,11-33,31] $P<0,001$), quase cinco vezes mais chance de evolui com acidente vascular cerebral (OR 4,76 [IC 95% 1,82-12,46] $P=0,002$). Quando comparado o grupo 3 ao grupo 1 não foram observadas diferenças significantes (Tabela 11).

Tabela 11 - Efeito da anemia, transfusão de hemácias ou ambas nos pacientes do estudo de acordo com transfusão de sangue no intraoperatório

Desfecho	Ht>25		Ht>25		Ht<25		P
	Transfusão=não	Transfusão=sim	Transfusão=não	Transfusão=sim	Transfusão=não	Transfusão=sim	
	n=871 (30,6%)	n=855 (30,0%)	n=152 (5,3%)	n=971 (34,1%)			
Mortalidade	2 (0,2%)	15 (1,8%)	0 (0%)	18 (1,9%)			0,003*
OR (IC95%)	Referência	7,76 (1,76-34,03)	-	8,2 (1,90-35,47)			
Arritmia ^a	34 (3,9%)	42 (4,9%)	4 (2,6%)	34 (3,5%)			0,356*
Choque cardiogênico ^a	1 (0,1%)	2 (0,2%)	0 (0%)	3 (0,3%)			0,680 [#]
IRA	82 (9,4%)	151 (17,7%)	19 (12,5%)	185 (19,1%)			<0,001*
OR (IC95%)	Referência	3,08 (1,95-4,86)	0,65 (0,19-2,18)	2,96 (1,88-4,65)			
Re-IOT	26 (3%)	74 (8,7%)	3 (2%)	81 (8,3%)			<0,001*
OR (IC95%)	Referência	13,08 (4,02-42,60)	1,91 (0,20-18,54)	10,18 (3,11-33,31)			
Isquemia miocárdica	3 (0,3%)	37 (4,3%)	1 (0,7%)	33 (3,4%)			<0,001*
OR (IC95%)	Referência	1,14 (0,71-1,84)	0,33 (0,8-1,38)	1,42 (0,91-2,20)			
Choque séptico ^a	34 (3,9%)	38 (4,4%)	2 (1,3%)	53 (5,5%)			0,092*
AVC	2 (0,2%)	16 (1,9%)	0 (0%)	19 (2,0%)			0,002*
OR (IC95%)	Referência	3,72 (1,38-10,08)	3,5 (0,82-14,74)	4,76 (1,82-12,46)			

^aFrequências baixas - não foram calculados riscos.
*Qui-quadrado; [#]Razão de verossimilhança. P<0,05 foi considerado significante.
IRA: Insuficiência renal aguda; IOT: intubação orotraqueal; AVC: Acidente vascular cerebral; OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confiança.

Na análise da população geral de acordo com o número de unidades de hemácias transfundidas pode-se observar que a transfusão de quatro ou mais unidades de hemácias foi associada a maior mortalidade, maior incidência de choque cardiogênico e IRA, maior ocorrência de reintubação orotraqueal, choque séptico e AVC. Além disso, observou-se uma relação direta entre as unidades de hemácias transfundidas e maior risco de óbitos, além do evento ocorrer mesmo com um número menor de unidades de hemácia transfundidas (1-2 unidades) (Tabela 12).

Tabela 12 - Incidência de complicações nos pacientes do estudo de acordo com unidades de hemácias transfundidas no período intra e pós-operatório

Variável	Número de bolsas transfundidas (intra e pós)				P
	0 n=1024	1-2 n=992	3-4 n=514	>4 n=321	
EuroSCORE	3 (2 - 5)	5 (3 - 6)	6 (4 - 8)	6 (4 - 8)	<0,001 [†]
Mortalidade	2 (0,2%)	5 (0,5%)	6 (1,2%)	22 (6,9%)	<0,001*
Arritmia	38 (3,7%)	47 (4,7%)	21 (4,1%)	8 (2,5%)	0,315*
Choque cardiogênico	1 (0,1%)	0 (0%)	2 (0,4%)	3 (0,9%)	0,020***
IRA	29 (2,8%)	46 (4,6%)	45 (8,8%)	64 (19,9%)	<0,001*
Reintubação orotraqueal	4 (0,4%)	16 (1,6%)	15 (2,9%)	39 (12,1%)	<0,001*
Isquemia miocárdica	36 (3,5%)	41 (4,1%)	32 (6,2%)	18 (5,6%)	0,067*
Choque séptico	2 (0,2%)	5 (0,5%)	10 (1,9%)	20 (6,2%)	<0,001*
AVC	8 (0,8%)	16 (1,6%)	15 (2,9%)	13 (4%)	<0,001*

*Qui-quadrado; [†]Kruskal-Wallis.

P<0,05 foi considerado significativo.

Variáveis quantitativas são apresentadas com mediana e intervalo interquartilico.

IRA: Insuficiência renal aguda; IOT: intubação orotraqueal; AVC: Acidente vascular cerebral.

Na avaliação da população geral em relação à hemoglobina da admissão do paciente e desfechos clínicos pode-se observar que $HB < 9$ g/dL está associada a maior ocorrência de mortalidade e insuficiência renal aguda. De maneira similar quando foi avaliada a hemoglobina da admissão com valor menor que 7 g/dL pode-se observar maior ocorrência de eventos incluindo IRA, isquemia miocárdica e AVC durante o período de internação hospitalar (Tabela 13).

Tabela 13 - Incidência de complicações nos pacientes do estudo de acordo com hemoglobina

Variável	Mortalidade	Arritmia	Choque cardiogênico	IRA	Re-IOT	Isquemia miocárdica	Choque séptico	AVC
HB (g/dL) - Admissão								
<9 (n=93)	3 (3,2%)	2 (2,2%)	0 (0%)	10 (10,8%)	5 (5,4%)	6 (6,5%)	2 (2,2%)	3 (3,2%)
9-11 (n=434)	8 (1,8%)	17 (3,9%)	1 (0,2%)	44 (10,1%)	14 (3,2%)	17 (3,9%)	7 (1,6%)	12 (2,8%)
>11 (n=2307)	22 (1%)	95 (4,1%)	5 (0,2%)	129 (5,6%)	53 (2,3%)	103 (4,5%)	27 (1,2%)	37 (1,6%)
P	0,048*	0,634*	0,817***	<0,001*	0,111*	0,558*	0,559*	0,152*
Menor HB (g/dL)								
<7 (n=390)	7 (1,8%)	14 (3,6%)	0 (0%)	29 (7,4%)	14 (3,6%)	28 (7,2%)	5 (1,3%)	12 (3,1%)
7-9 (n=1457)	18 (1,2%)	52 (3,6%)	4 (0,3%)	106 (7,3%)	38 (2,6%)	59 (4%)	23 (1,6%)	29 (2%)
>9 (n=996)	8 (0,8%)	48 (4,8%)	2 (0,2%)	48 (4,8%)	20 (2%)	40 (4%)	8 (0,8%)	11 (1,1%)
P	0,280*	0,271*	0,385***	0,036*	0,233*	0,020*	0,241*	0,039*

*Qui-quadrado; ***Razão de verossimilhança.
P<0,05 foi considerado significante.
Hb= Hemoglobina; IRA: Insuficiência renal aguda; IOT: intubação orotraqueal; AVC: Acidente vascular cerebral.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo refere-se a uma análise retrospectiva de uma base de dados de 2851 pacientes submetidos a cirurgia cardíaca, dos quais 588 foram pareados. Os resultados demonstram que a transfusão acima de 4 unidades de hemácias e a anemia pós-operatória estão associadas ao aumento de complicações e que a transfusão de hemácias não modifica desfechos no contexto da cirurgia cardíaca.

Nesta coorte de pacientes observa-se que a ocorrência da anemia foi comum no cenário intraoperatório e ainda associado a piores resultados. Os dados do presente estudo são consistentes tanto em estudos da população cirúrgica que sugerem que anemia pré-operatória está associada a resultados adversos após a cirurgia^{73,76}, como em ensaios de diferentes populações e cirurgias não cardíacas que também apontaram associação entre anemia pré-operatória e piores resultados⁷⁴. Estudos conduzidos em pacientes testemunhas de Jeová e pacientes com doença arterial coronária demonstram os efeitos deletérios dos menores valores da hemoglobina no intraoperatório^{30,83}. Além disso, contribui para este cenário a anemia pré-operatória que de acordo com evidências atuais está presente em aproximadamente 25% a 30% dos pacientes antes do procedimento cardíaco, sendo reconhecidamente um fator de risco para aumento da morbimortalidade^{72,76}. A avaliação dos efeitos da anemia sem o confundidor

da transfusão foi estudada por Loor *et al.*²⁹ em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca e que não receberam transfusão durante o procedimento. Os autores encontraram significativa associação dos baixos valores do HT com piora da função renal, maior ocorrência de injúria miocárdica, maior tempo de VM e internação hospitalar, além de maior ocorrência de mortalidade.

Os dados deste estudo reforçam a necessidade tanto de maior investigação clínica pré-operatória na busca de evidências da anemia quanto a otimização do paciente antes do procedimento cirúrgico. As diretrizes atuais do manejo do paciente no peri-operatório de cirurgia cardíaca recomendam ações voltadas a identificação e tratamento das anemias com o objetivo de reduzir os efeitos adversos deste evento e mais importante à exposição as transfusões que contribuem ainda mais para pior prognóstico pós-operatório⁸². Straten *et al.*⁷³ encontraram em uma população de pacientes submetidos a RM que concentrações da HB situando dentro dos valores normais preconizados pela OMS estavam associado a sobrevida de 88% em oito anos, contudo valores abaixo de 12 g/dL em homens e < 11 g/dL em mulheres reduziram a sobrevida para 55% de acordo com o mesmo tempo de seguimento. Desta forma a anemia pré-operatória expõe o paciente a maior risco de morte e eventos mórbidos e a magnitude do dano está diretamente relacionado ao grau da anemia.

A associação entre transfusão de hemácias e complicações no pós-operatório de cirurgia cardíaca é bastante descrita na literatura. Achados de coortes observacionais identificaram a transfusão de hemácia associada a piores resultados como aumento da mortalidade hospitalar, pneumonias, disfunção múltiplas de órgãos e infecções^{95,97,156-158}. Contudo, evidências

recentes da literatura, encontraram em estudos prospectivos utilizando estratégias restritivas de hemácias, menores efeitos deletérios nos resultados clínicos dos pacientes, além de menor comprometimento das funções orgânicas^{8,105,106,159}. O presente estudo está de acordo com estes achados, uma vez que não encontrou associação entre transfusão e aumento de resultados adversos no pós-operatório. Atualmente cinco estudos controlados avaliaram especificamente a transfusão de hemácias com foco na anemia. O estudo TRICS¹⁰⁵ não encontrou diferença na sobrevida geral de pacientes graves tratados com *trigger* de HB < 7 g/dL em comparação a pacientes do grupo liberal que foram expostos à transfusão com valores da HB < 10 g/dL. De maneira similar o estudo FOCUS¹⁰⁶ não encontrou diferenças na mortalidade em pacientes submetidos a cirurgia de fratura quadril, tratados com transfusão restritiva (HB < 8g/dL) e comparados a estratégia liberal (HB < 10g/dL). O estudo TRACS⁸, único ensaio randomizado conduzido na população de cirurgia cardíaca, utilizou alvo restritivo do HT acima de 24% em comparação ao tratamento liberal com valores do HT > 30% e os autores também encontraram taxas semelhantes de mortalidade. Apesar destes estudos não encontrarem diferenças nas taxas de mortalidade, a comparação dos tratamentos não resultou em aumento das complicações clínicas e reduziu significativamente as taxas de transfusão.

Por outro lado dois estudos que também avaliaram o impacto das transfusões na morbimortalidade, encontraram resultados conflitantes com redução da taxa de mortalidade no grupo tratado de forma restritiva^{107,160}. Especificamente o estudo TITRe2¹⁰⁷ foi desenhado para avaliar o efeito das

duas estratégias de transfusões (grupo restritivo $HB < 7,5$ vs grupo liberal $HB < 9$ g/dL) especificamente em um desfecho composto de infecções e/ou eventos isquêmicos, desta forma não tinha poder suficiente para inferir sobre mortalidade, sendo este último avaliado como desfecho secundário do ensaio. Desta forma, o benefício apontado pelos autores referente a redução da mortalidade no grupo restritivo decorreu do desfecho secundário. Além disso, a não aderência ao protocolo foi um fator importante no estudo (25%), fortalecendo talvez a hipótese nula do ensaio e talvez confundindo o achado de mortalidade no grupo restritivo, uma vez que os autores assumiram que o grupo restritivo era mais doente por receber transfusões acima do limiar estabelecido e o grupo liberal mais saudável por não receberem transfusões abaixo do limiar proposto pelo estudo.

O presente trabalho refere-se a uma população específica incluindo pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea. Foram analisados pacientes submetidos a revascularização do miocárdio, cirurgia valvar isoladamente ou em combinação com RM, cirurgias da aorta torácica, cirurgias congênitas do adulto e transplante cardíaco. A amostra estudada caracteriza-se por médio risco cirúrgico e maior histórico de reoperações. Além disso, o grupo apresenta elevada prevalência de comorbidades como: infarto agudo do miocárdio, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, insuficiência cardíaca congestiva e insuficiência renal crônica, podendo desta forma justificar em parte as taxas de complicações pós-operatórias. No entanto, foi realizado o controle das variáveis demográficas, cirúrgicas e comorbidades e após o controle, os grupos tornaram-se homogêneos em suas características basais e cirúrgicas

e as comparações foram conduzidas a partir desta nova amostra demonstrando que a exposição a transfusão de hemácias não resultou em maior ocorrência de complicações graves.

O objetivo do estudo é avaliar a associação entre transfusão alogênica intraoperatória de hemácias e a ocorrência de maiores complicações pós-operatórias, utilizando-se para isso pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com CEC e expostos à transfusão de hemácias. Neste estudo utilizou-se uma coorte de pacientes transfundidos e comparou-se à outra coorte de pacientes que não foram expostos à transfusão de hemácias. Assim a transfusão de hemácias foi utilizada como um fator dependente para a ocorrência de eventos morbidos e mortalidade.

No presente estudo pode-se observar que o alvo utilizado para a decisão de transfundir foi elevado, sendo quase metade (48,4%) dos pacientes transfundidos no período intraoperatório com valores da HB situando entre 11,8 g/dL no início da CEC e 8 g/dL ao término da circulação extracorpórea. Apesar das evidências apontarem que estratégias restritivas são seguras e eficazes e além de fazerem parte das recomendações dos principais programas de manejo sanguíneo, o valor da HB dessa coorte foi determinante para iniciar o tratamento com hemácias, confirmando os achados de Corwin *et al.*²⁷ que encontraram em uma amostra de pacientes críticos que a principal indicação para transfusão foi o gatilho transfusional (HB < 8.6 g/dL) e não a condição clínica do paciente. A identificação da tolerância do paciente à anemia, assim como o quadro clínico são fundamentais na decisão de transfundir e na avaliação dos riscos e benefícios associados a ambos os eventos. No estudo conduzido por Habib

*et al.*¹⁶¹ em pacientes submetidos à RM os autores encontraram associação entre HT intraoperatório inferior a 24% e aumento da incidência de insuficiência renal, além do evento ocorrer de maneira mais exacerbada após transfusão e maior tempo de CEC.

De fato, encontrar o equilíbrio entre transfundir e não transfundir pacientes anêmicos no perioperatório ainda permanece um grande desafio. Tanto a anemia quanto a transfusão são reconhecidamente fatores independentes de piores resultados, desta forma a anemia deve ser considerada e tratada com o objetivo de reduzir a exposição perioperatória aos hemocomponentes que contribuem para o aumento de eventos morbidos e mortalidade. Em nosso meio ainda existem anemias pré-operatórias pouco diagnosticadas e consequentemente não tratadas de tal forma que se pode estar expondo os pacientes a um risco maior imposto pela transfusão de hemácias.

Assim o paciente deve ser visto de forma individualizada, cabendo ao médico avaliar e ponderar riscos e benefícios da terapia transfusional. Contudo, as evidências atuais são suficientes para assegurar que pacientes que apresentam valores da hemoglobina acima de 10 g/dL raramente são beneficiados pelas transfusões. Além disso, estratégias transfusionais restritivas na ausência de perdas sanguíneas agudas, são tão eficazes ou supostamente superiores ao tratamento liberal, quando indicadas a pacientes críticos e estáveis sob o ponto de vista hemodinâmico.

A avaliação individual de cada paciente associada à estratificação dos grupos de maior risco para transfusões, deve ser o ponto de partida para implementação de intervenções perioperatórias que possam reduzir a

exposição aos hemocomponentes e consequentemente os riscos das complicações pós-operatórias. Além disso, a otimização dos níveis de hemoglobina antes da cirurgia associados às medidas que possam evitar a transfusão, incluindo o uso de *cell-saver*, ultrafiltração modificada, uso de minicirculação extracorpórea, assim como medidas protetoras da homeostase intraoperatória e protocolos de transfusão, podem contribuir de maneira significativa na exposição do paciente a este escasso recurso terapêutico.

Na análise geral retrospectiva dos 2851 pacientes, a transfusão de hemácias no intraoperatório foi associada ao aumento de complicações hospitalares incluindo mortalidade. Entretanto, a discussão a respeito desses achados gira em torno do fato desse tipo de análise não permitir compreender quais as variáveis responsáveis pelos desfechos. Ou seja, os pacientes transfundidos são submetidos a esse procedimento porque são mais graves, têm maior prevalência de anemia e de outras comorbidades que por si já conferem aumento de complicações.

Entretanto, o escore de propensão propicia entendimento da associação causal uma vez que pareia indivíduos com semelhança entre as variáveis de risco, ficando a transfusão como variável dependente. Assim, nesse estudo, por meio do escore de propensão, pode-se demonstrar que a transfusão de hemácias no intraoperatório não tem impacto na evolução clínica dos pacientes submetidos a cirurgia cardíaca.

Desse modo, demonstra-se que a anemia aumenta o risco de complicações no paciente submetido a cirurgia cardíaca, porém a transfusão não minimiza o risco. Assim, deve-se estimular a prática da detecção

precoce da anemia, implementar algoritmos de tratamento com o objetivo concomitante de reduzir a prevalência de transfusão.

As limitações do presente estudo incluem a análise ser realizada a partir de dados retrospectivos, sendo capaz de mostrar associação entre variáveis e resultados, mas sem possibilidades de demonstrar causa e efeito. O estudo foi conduzido em único centro especializado em cardiologia, podendo impactar na generalização dos resultados. Outra limitação que deve ser considerada é a utilização do EuroSCORE I, uma vez que na época da condução do estudo ainda se utilizava este modelo de risco sendo atualmente atualizado e substituído pelo EuroSCORE II¹⁶². Nesta coorte não foi possível obter a idade das hemácias, o que pode afetar a associação com infecção e outras morbidades. Finalmente não se teve acesso ao perfil dos doadores, sendo assim não houve a possibilidade de afirmar se as hemácias foram provenientes de homens ou mulheres.

7 CONCLUSÕES

a) A transfusão de hemácias no intraoperatório de cirurgia cardíaca com CEC não teve impacto na ocorrência de complicações clínicas incluindo AVC, choque cardiogênico, arritmia, isquemia miocárdica, reintubação orotraqueal, insuficiência renal aguda e choque séptico durante a internação hospitalar.

b) A mortalidade hospitalar não foi diferente entre pacientes transfundidos e não transfundidos.

c) A transfusão de hemácias aumentou o tempo de ventilação mecânica e não teve impacto no tempo livre de inotrópicos, vasopressores, permanência na UTI, enfermaria e internação hospitalar.

d) A transfusão de 4 ou mais unidades de hemácias resultou em maior ocorrência de mortalidade, choque cardiogênico, IRA, reintubação orotraqueal, choque séptico e AVC.

e) A anemia pós-operatória ($Hb < 9$ g/dL) resultou em maior ocorrência de insuficiência renal e mortalidade no pós-operatório de cirurgia cardíaca.

f) A anemia pós-operatória ($Hb < 7$ g/dL) resultou em maior incidência de insuficiência renal, isquemia miocárdica e acidente vascular cerebral.

Anexo A - Aprovação do estudo pelo Comitê de Ética

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 16/09/2009, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0924/09**, intitulado: **"IMPACTO DO USO DE ANTIFIBRINOLÍTICOS NA REDUÇÃO DE SANGRAMENTOS E TRANSFUSÃO SANGUÍNEA EM PACIENTES SUBMETIDOS A CIRURGIA CARDÍACA."** 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: **Prof. Dr. José Otávio Costa Auler Júnior**

Pesquisador (a) Executante: **Enfa Suely Pereira Zeferino**

CAPPesq, 17 de Setembro de 2009

PROF. DR. CLAUDIO LEONE

Vice - Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

COMISSÃO CIENTÍFICA
RECEBIDO

21/09/09

Edaine

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, 225, 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

Anexo B - Alteração do nome do projeto e troca dos objetivos

Foi solicitado autorização a Comissão de Ética (CAPesq) para troca do objetivo secundário pelo primário, devido aos achados encontrados durante a primeira análise dos dados do estudo. Nesta análise preliminar envolvendo 750 pacientes, observamos que não houve diferenças entre o grupo tratado com ácido aminocaproico comparado aos pacientes que não receberam o fármaco, quando analisamos a ocorrência de complicações clínicas. Além disso, as taxas de sobrevida foram semelhantes entre os grupos. Contudo, o fármaco mostrou-se efetivo no controle do sangramento quando comparamos o grupo que recebeu o antifibrinolítico e àqueles que não receberam a medicação.

Frente aos achados, entendemos que a troca dos objetivos poderia trazer maior contribuição científica, uma vez que a exposição de pacientes a transfusão de hemácias e submetidos à cirurgia cardíaca continua na maioria dos estudos associadas a piores resultados clínicos, mas ainda necessitando avaliar grupos específicos. Além disso, existem poucos estudos brasileiros avaliando morbimortalidade em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca, desta forma com importantes impactos nos fatores de risco que podem sofrer influências regionais. Sendo assim, ainda como parte dos objetivos secundários, continuamos avaliando nesta coorte o efeito do uso dos antifibrinolíticos em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca e os resultados finais foram apresentados no 34th *International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine* e publicados nos anais da revista do congresso como segue:

34th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine

Brussels, Belgium, 18-21 March 2014

Published: 17 March 2014

Publication of this supplement has been supported by ISICEM.

P104

ε-Aminocaproic acid does not increase adverse effects in cardiac surgery: an analysis of 2,852 cases

S Zefferino¹, L Camara¹, J Almeida², F Galas¹, L Camara¹, J Auler Jr¹, J Fukushima¹, A Leme¹, L Hajjar¹

¹Heart Institute, São Paulo, Brazil; ²Instituto do Cancer do Estado de São Paulo, Brazil
Critical Care 2014, 18(Suppl 1):P104 (doi: 10.1186/cc13294)

Introduction Antifibrinolytic drugs recently have been associated with adverse outcomes in patients undergoing cardiac surgery. We reviewed our experience with prophylactic ε-aminocaproic acid in patients undergoing cardiac surgery at InCor – Heart Institute.

Methods We retrieved data on 2,852 consecutive patients undergoing cardiac surgery at revascularization at Duke between 1 January 2004 and 31 December 2008. We compared patients receiving or not prophylactic ε-aminocaproic acid in coronary artery bypass graft surgery, or valve procedures or combined ones. We evaluated baseline characteristics, intraoperative data and severe clinical endpoints during 30 days. **Results** A total of 2,852 patients were included in the analysis and 1,389 (48.7%) received prophylactic ε-aminocaproic acid. The others did not receive any antifibrinolytic. In the risk-adjusted model, survival was similar among patients treated with aminocaproic acid or not treated (1.9 vs 1.6%, $P = 0.48$). Bleeding in 24 hours was reduced in the treated group as compared with the nontreated (391 vs 472 mL, $P = 0.012$).

There were no differences regarding acute renal failure, stroke and infection in 30 days.

Conclusion In cardiac surgery, prophylactic use of aminocaproic acid reduces bleeding and does not result in higher incidence of acute complications.

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: 0924/09

Título: IMPACTO DO USO DE ANTIFIBRINOLÍTICOS NA REDUÇÃO DE SANGRAMENTOS E TRANSFUSÃO SANGUÍNEA EM PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA CARDÍACA.

Pesquisador Responsável: Prof. Dr. José Otávio Costa Auler Júnior

Pesquisador Executante: Suely Pereira Zeferino

Departamento: COMISSÃO CIENTÍFICA DO INCOR

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU / TOMOU CIÊNCIA** na sessão datada de 09/05/2012, do(s) documento(s) abaixo mencionado(s):

- Memo Anest: 056/2012 datado de 02.04.12 – Comunicado que a Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar passou a ser a pesquisadora responsável do estudo.
- Memo Anest: 057/12 - datada de 02/04/12 – Comunicado que a Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar passou a ser a pesquisadora responsável do sub-estudo intitulado "Avaliação do prognóstico dos pacientes associado ao número de componentes sanguíneos transfundidos"

A CAPPesq em obediência à Resolução CNS 196/96, solicita ao pesquisador (a) s elaboração de relatório parcial e final.

No caso de relatório parcial é necessário informar o tempo previsto para a conclusão do protocolo e breve resumo dos resultados obtidos.

CAPPesq, 15 de Maio de 2012

COMISSÃO CIENTÍFICA
RECEBIDO

19/09/12
Carvalho

PROF. DR. LUIZ EUGÊNIO GARCEZ LEME
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

3312/09/063

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: 0924/09

Título: IMPACTO DO USO DE ANTIFIBRINOLÍTICOS NA REDUÇÃO DE SANGRAMENTOS E TRANSFUSÃO SANGÜÍNEA EM PACIENTES SUBMETIDOS A CIRURGIA CARDÍACA

Pesquisador Responsável: Ludhmila Abrahão Hajjar

Pesquisador Executante: Suely Pereira Zeferino

Finalidade Acadêmica: Doutorado

Departamento: COMISSÃO CIENTÍFICA DO INCOR

O Vice-Coordenador da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU / TOMOU CIÊNCIA ad referendum** em 18/12/2012, do(s) documento(s) abaixo mencionado(s):

•PG/MAI/054/2012 datado de 04.10.12 - Solicitação de alteração no nome do projeto para "Impacto da transfusão alogênica perioperatória na incidência de complicações em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca", como doutorado sob a orientação de Ludhmila Abrahão Hajjar e Suely Pereira Zeferino como pesquisadora executante; Envio do projeto e de ofício de justificativa

A CAPPesq em obediência à Resolução CNS 196/96, solicita ao pesquisador (a) s elaboração de relatório parcial e final.

No caso de relatório parcial é necessário informar o tempo previsto para a conclusão do protocolo e breve resumo dos resultados obtidos.

Andressa
COMISSÃO CIENTÍFICA
RECEBIDO
03 / 01 / 2013

CAPPesq, 18 de Dezembro de 2012

PROF. DR. ALFREDO JOSÉ MANSUR
Vice-Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Anexo C - Ficha de coleta de dados

NÚMERO DO CASO: _____

RESPONSÁVEL PELA COLETA DE DADOS: _____

1 IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

Nome do paciente: _____

RGHC: _____ Telefone _____

Endereço: _____

_____

_____

Data Nascimento: _____ Idade: _____ anos

(obs.: colocar a idade da época da cirurgia)

Gênero: (1) F (2) M

Cor: (1) Branca (2) Parda (3) Negra (4) Amarela

Peso: _____ kg

Altura: _____ m

IMC: _____

2 DADOS PRÉ-OPERATÓRIO

2.1 HISTÓRIA PRÉVIA

DIAGNÓSTICO

IAM: Sim ( ) Não ( )

Menor que 6 meses ( ) Maior que 6 meses ( )

HAS: Sim ( ) Não ( )

ICO: Sim ( ) Não ( )

DM: Sim ( ) Não ( )

Doença valvar Sim ( ) Não ( )

Mitral ( ) Aórtica ( ) Tricúspide ( )

Dissecção Aorta Sim ( ) Não ( )

Dissecção aguda ( ) Dissecção crônica ( )

Angina estável Sim ( ) Não ( )

Angina instável Sim ( ) Não ( )

Congênito Sim ( ) Não ( )

CIA ( ) CIV ( ) Fallot ( )

Outras: _____

DLP: Sim ( ) Não ( )

IRA: ($Cr \geq 1,5$)	Sim ( )	Não ( )
DPOC:	Sim ( )	Não ( )
Doença hepática:	Sim ( )	Não ( )
Obesidade ($IMC > 30$)	Sim ( )	Não ( )
AVC:	Sim ( )	Não ( )
ICC:	Sim ( )	Não ( )
Valvopatia reumática	Sim ( )	Não ( )
Uso de anticoagulantes/ antiagregantes:		
	Sim ( )	Não ( ) Ne ( )
Aspirina ( )	Clopidogrel ( )	Ticlid ( )
Dicumarínicos ( )	Heparina ( )	
Suspensão	Menor 7 dias ( )	Maior 7 dias ( )
Tabagismo	Sim ( )	Não ( )
ex-tabagista	Sim ( )	Não ( )
Ex-tabagista	< 6 meses ( )	> 6 meses ( )
Outras	Sim ( )	Não ( )

2.2 ECOCARDIOGRAFIA PRÉ-OPERATÓRIA

Função ventricular: _____ % FE   ou   CATE _____ %

Disfunção do VD: (só se documentada!)   Sim ( )   Não ( )

Hipertensão Pulmonar (PAPM > 30mmhg):   Sim ( )   Não ( )

3 DADOS INTRAOPERATÓRIO

Data da cirurgia: _____

Eletiva   Sim ( )   Não ( )   Urgência   Sim ( )   Não ( )

Tipo de cirurgia: ( ) Revascularização do miocárdio

(1) Mamária   (2) Ponte safena   (3) Radial   (4) Outra

( ) Abordagem valvar

( ) RM + válvula (combinada)

( ) Abordagem aorta

( ) Cirurgia congênita

( ) Transplante cardíaco

Reoperação de outra internação   Sim ( )   Não ( )

Há quanto tempo? _____ meses

Tempo de cirurgia _____ min

Com CEC: Sim ( )   Não ( )

Tempo de CEC _____ min

3.1 TRANSFUSÃO INTRAOPERATÓRIA CIRURGIA PRINCIPAL

Houve transfusão durante a cirurgia principal? Sim ( ) Não ( )

Plasma: _____ U Plaquetas _____ U

Hemáceas: _____ U Crio _____ U

Plaquetas por aferese _____ U

Autotransfusão Sim ( ) Não ( ) _____ ML

3.1.1 TRANSFUSÃO PARA REOPERAÇÃO

Plasma: _____ U Plaquetas _____ U

Hemáceas: _____ U CRIO _____ U

Plaquetas por aferese _____ U

Autotransfusão Sim ( ) Não ( ) _____ ML

3.2 ANTIFIBRINOLÍTICOS INTRAOPERATÓRIO

Sim ( ) Não ( )

Ypsilon ( ) Ácido tranexâmico ( ) Aprotinina/Trasylol ( )

Dose total: _____

3.3 EXAMES LABORATÓRIAS INTRAOPERATÓRIO**TEMPO 1: Início da cirurgia/TEMPO 2: Final da CEC**

HB (1): _____ HB (2): _____

HT (1): _____ HT (2): _____

Lactato (1): _____ Lactato (2): _____

SVO₂(1): _____ SVO₂(2): _____

INR final: _____ TCA final: _____

Plaquetas final: _____

3.4 USO DE DROGAS INTRAOPERATÓRIO

Vasoativas (1) Sim (2) Não

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

Óxido nítrico (1) Sim (2) Não

Levosimendan (1) Sim (2) Não

Milrinone (1) Sim (2) Não

Outras (Isuprel/Prostin) (1) Sim (2) Não

Intercorrências: ( ) Sim ( ) Não

Qual: _____

Uso de BIA (CC): ( ) Sim ( ) Não

4 DADOS PÓS OPERATÓRIO

Tempo de Ventilação Mecânica _____ minutos

Hora chegada na REC: _____ Hora extubação: _____

Uso de BIA na REC ( ) Sim ( ) Não

Se sim: Menor que 48 horas ( ) Maior que 48 horas ( )

Uso de vasopressor ( ) Sim ( ) Não

Se sim: Menor que 48 horas ( ) Maior que 48 horas ( )

Uso de inotrópico: ( ) Sim ( ) Não

Se sim: Menor que 48 horas ( ) Maior que 48 horas ( )

Sangramento $\geq$ 100/200 mL/Hr: ( ) Sim ( ) Não

Drenagem: Volume 24 horas: _____

Reoperação em até 72 horas: ( ) Sim ( ) Não

Causa: Sangramento ( ) Tamponamento ( )

Baixo débito até 72 horas ( ) Sim ( ) Não

SIRS até 72 horas ( ) Sim ( ) Não

Fator VII (uso de Novoseven) ( ) Sim ( ) Não

IRA: (aumento da creatinina em 50%) ( ) Sim ( ) Não

Diálise: ( ) Sim ( ) Não

Por quanto ao tempo: _____ Sessões ou _____ dias

Transfusão: ( ) Sim ( ) Não

Hemácias: _____ U Plasma _____ U

Plaquetas: _____ U CRIO _____ U

Exames laboratoriais pós-operatório

Hemoglobina e hematócrito nos primeiros 7 dias de pós-operatório								
Exames	POi	1º PO	2º PO	3º PO	4º PO	5º PO	6º PO	7º PO
HB								
HT								

Isquemia pós-operatória ( ) Sim ( ) Não

Arritmia supraventricular ( ) Sim ( ) Não

Arritmia ventricular ( ) Sim ( ) Não

Insuficiência respiratória ( ) Sim ( ) Não

PCR ( ) Sim ( ) Não

Choque séptico ( ) Sim ( ) Não
AVC ( ) Sim ( ) Não
Infecção ( ) Sim ( ) Não
Local da infecção: _____
Retorno para UTI (**Considerar a mesma internação**) ( ) Sim _____ ( ) Não
Causa _____
Tempo de enfermaria: _____ dias
Tempo de UTI: _____ dias
Alta hospitalar: ( ) Sim ( ) Não
Data: _____
Óbito: ( ) Sim ( ) Não
Data do óbito: _____
Local do Óbito: UTI ( ) Enfermaria ( ) Hemod ( )
Centro cirúrgico ( ) Outros ( )
Causa: IAM ( ) Sepses ( ) Falência múltiplos órgãos ( )
TEP ( ) Baixo débito ( ) Súbita ( ) Outro ( )
Risco absoluto
Euroscore: _____
Parsonett: _____

Anexo D - Template para preenchimento instrumento de coleta de dados

Protocolo "Tranfusão de hemácias em cirurgia cardíaca"

(versão 4.0 modificada em 16/08/10)

Instruções para preenchimento ficha de coleta de dados

1. Identificação do paciente

- Todos os dados de identificação do paciente devem ser levantados pela ficha da internação (endereço, nascimento, raça, etc.).
- Colocar na data de nascimento a idade em anos e da época da cirurgia.

2. Dados Pré-operatório

- História prévia: considerar doenças pré-existentes.
- Função ventricular: Considerar eco ou cate pré-cirurgia (o mais próximo à cirurgia).
- EUROscore: <http://www.euroscore.org/calcold.html>.
- Parsonnetscore: <http://www.liverpoolctanaesthesia.com/resources/ParsonnetCriteria.pdf>.

3. Dados intraoperatório

- Dados da cirurgia: verificar no relatório de cirurgia preenchido pelo cirurgião;
- Tempo de cirurgia: Verificar na ficha de enf. CC.
- Tempo de CEC: Verificar apenas na ficha de perfusão.
- Transfusão no intraoperatória: Verificar na ficha de perfusão e anestesia e somar as unidades administradas no prime da CEC com as bolsas de sangue infundidas durante a CEC e hemácias e componentes utilizados pós-CEC, a seguir conferir com a ficha balanço da perfusão. Se houver reoperação da mesma cirurgia contabilizar sangue da cirurgia de REOPERAÇÃO da mesma forma.
- Reoperação: Nas reoperações considerar o evento dentro das 72 horas após a cirurgia primária.
- Intercorrências: Verificar na ficha da anestesia, cirurgia e anotação de enfermagem CC.

ATENÇÃO:

Autotransfusão (cell-saver): Considerar na ficha própria do cell saver e apenas volume total recuperado (ML) e não considerar como transfusão sanguínea. Colocar apenas este dado em mL.

- Verificar sempre no prime da CEC se foi administrado sangue.
- Antifibrinolíticos: Somar dose de ataque com dose de manutenção. Este dado pode ser encontrado na ficha de anestesia, ficha de enfermagem CC ou evolução médica do POi.
- Exames laboratoriais:

Verificar no próprio exame impresso ou no SI3 ou ficha da perfusão ou ficha da anestesia

Tempo 1: Início da cirurgia e

Tempo 2: Fim da CEC (anotar os piores valores do tempo 2).

- Fármacos vasoativos: Buscar na ficha de anestesia. Não contabilizar fármacos da ficha de anestesia indicados como “diluídos” (geralmente estão na última linha ou na lateral da ficha de anestesia e são usados para o transporte do paciente).

4. Dados pós-operatório

- Os dados devem ser levantados da evolução médica, anotação de enfermagem da REC, ficha multiprofissional, quando aplicável;
- Tempo de VM: Somar desde a intubação do início da anestesia até extubação do paciente (verificar ficha da fisioterapia) e colocar em minutos. **ATENÇÃO:** Contabilizar apenas até 1º extubação!

Complicações pós-operatórias

SIRS: Deverá constar na evolução médica, observar a definição abaixo. Este evento deve ser considerado até 72 horas da cirurgia primária.

Presença de três ou mais dos achados a seguir associados a hipotensão com necessidade de vasopressor: 1) Temperatura corporal $< 36^{\circ}\text{C}$ ou $> 38^{\circ}\text{C}$, 2) Frequência cardíaca > 90 bpm, 3) Frequência respiratória > 20 respirações por minuto ou $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg (4,3 kPa) na gasometria, 4) Contagem de Leucócitos < 4.000 células/mm³ ou > 12.000 células/mm³ ou $> 10\%$ de formas imaturas

Insuficiência renal aguda(AKIN): Deverá constar na evolução médica, observar a definição abaixo.

Aumento percentual na creatinina maior ou igual a 50% dos valores basais durante todo o período de internação hospitalar. Verificar ocorrência de necessidade de terapia dialítica.

Isquemia peri-operatória: Deverá constar na evolução médica, observar a definição abaixo. Este evento deve ser considerado até 48 horas da cirurgia primária.

Deteção de aumento do CKMB, (maior que 10 vezes acima do percentil 99 do valor de referência), acompanhado de um dos seguintes achados: 1) presença de nova onda Q patológica ou novo bloqueio de ramo esquerdo ou, 2) angiografia documentando nova oclusão do enxerto ou de nova artéria coronária nativa ou, 3) imagem evidenciando nova perda de miocárdio viável ou nova anormalidade na motilidade regional do miocárdio.

Taquiarritmias: Deverá constar na evolução médica, observar a definição abaixo.

Verificar diariamente nas evoluções médicas e verificar se há informação se são supraventriculares ou ventriculares. Em geral no eletrocardiograma estão classificadas com laudos.

Choque séptico: Deverá constar na evolução médica, observar a definição abaixo.

Ocorrência de uma forma mais grave de infecção associada a resposta inflamatória sistêmica e hipotensão com necessidade de uso de vasopressores após ressuscitação fluída adequada.

Acidente vascular cerebral perioperatório (AVC): Deverá constar na evolução médica, observar a definição abaixo.

Ocorrência de qualquer novo déficit focal persistindo por mais de 24 horas, confirmado por presença de quadro clínico, associado a imagem cerebral compatível (tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética), ou estupor ou coma no momento da alta.

Baixo débito cardíaco perioperatório: Deverá constar na evolução médica, observar a definição abaixo.

Necessidade de inotrópico > 48h ou IC < 2.2 L/min/m² ou falha no desmame de inotrópico na rotina da unidade ou necessidade de outro inotrópico. Ou necessidade de balão intra-aórtico.

Sangramento: Deverá constar na evolução médica, observar a definição abaixo.

Ocorrência de sangramento após admissão na UTI com perdas de 100/200 mL/hora. Considerar a soma de todos os drenos torácicos (medianos e pleurais).

Reabordagem cirúrgica: Deverá constar na evolução médica, ficha cirúrgica e ficha de anestesia, observar a definição abaixo.

Ocorrência de sangramento refratário às medidas clínicas, associado à instabilidade hemodinâmica ou evidência de tamponamento cardíaco. Esta complicação deve ser considerada até 72 horas do procedimento cirúrgico.

Reintubação orotraqueal: Deverá constar na evolução médica, observar a definição abaixo.

Definido como falência do desmame da ventilação mecânica, sendo necessária reintubação em até 48 horas após a extubação.

Choque cardiogênico: Deverá constar na evolução médica, observar a definição abaixo.

Definido como instabilidade hemodinâmica associada a hipoperfusão tecidual de causa cardiovascular.

Mortalidade hospitalar: Deverá constar na evolução médica, observar a definição abaixo.

Ocorrência de óbito por todas as causas durante o período de internação hospitalar.

5. Observações

- Qualquer dado solicitado e não encontrado no prontuário, colocar na ficha de coleta de dados não encontrado (sigla: NE).
- Dado que não se aplica - utilizar sigla NA.
- Não deixar espaços em branco.
- Dado não encontrado no prontuário, buscar no SI3.
- Qualquer dúvida anotar a pergunta e separar o prontuário para discutir com Suely/ Profa. Ludhmila.
- Caso haja duas cirurgias ou mais no mesmo prontuário (2004 – 2008), fazer dois instrumentos e informar Suely para dar baixa no controle de cirurgias.
- Informar no prontuário se o mesmo pode ser devolvido ao SAME.
- **ATENÇÃO:** Não deve haver rasuras!! - Quando escrever algo errado, circular a palavra errada e escrever **desconsiderar, colocar a data e as iniciais do seu nome**. Os dados devem ser fidedignos com os achados nos prontuários.

HEMODERIVADOS EQUIVALÊNCIA EM UNIDADES (verificado com banco de sangue):

- 1 U de concentrado de HE: 250 mL.
- 1U de papa de HE: 250 mL.
- 1 U de plaquetas: 50 mL.
- 1 U de plasma: 200 mL.
- 1 U de crioprecipitado: entre 10 e 15 mL.
- Aferese de plaquetas: 5 U equivale mais ou menos a 250 mL.
- Cell saver: Considerar o concentrado de HE, ou seja, 1 U: 250 mL.

6. Critérios de exclusão

- Cirurgias de emergência.
- Cirurgias de marca-passo.
- Cirurgias pulmonares.
- Cirurgias torácicas.
- Transplante pulmonar.
- Recusa em receber sangue (testemunhas de Jeová).
- Ausência de documentação.
- Dados incompletos.

7. Critérios de inclusão

- Indivíduos acima de 18 anos.
- Cirurgias cardíacas no período 2004 a 2008 com e sem CEC.
- Cirurgias com uso ou não de hemácias e ou hemocomponentes.
- Cirurgias de RM, valvares, combinadas.
- Cirurgias de urgência.
- Cirurgias eletivas.
- Cirurgias de transplante cardíaco.
- Cirurgias da aorta.
- Cirurgias congênitas.

8. Considerações finais

Os seguintes prontuários serão descartados por falta de dados:

- Falta de ficha de anestesia.
- Falta de resultados de exames (HB, HT, TCA, etc.).
- Falta de evolução médica e enfermagem REC.
- Falta de prescrição médica.

9. Dados Prioritários para o projeto ser executável

- Hemocomponentes.
- Resultados de exames laboratoriais.
- Uso de fármacos vasoativos, Antifibrinolíticos.
- Complicações clínicas (morte, sangramento, IRA, AVE, etc.).

Anexo E - Glossário com principais siglas do prontuário

1. IMC: Índice de massa corpórea
2. RM: Revascularização do miocárdio
3. TVmi: Troca de válvula mitral
4. TVao: Troca de válvula aórtica
5. VE: Ventrículo esquerdo
6. CEC: Circulação extracorpórea
7. PS: Ponte safena
8. He: Hemácias
9. Pl: Plasma
10. Plq: Plaquetas
11. Crio: Crioprecipitado
12. Alb: Albumina
13. Hb: Hemoglobina
14. Ht: Hematócrito
15. Svo₂: Saturação venosa de oxigênio
16. FE: Fração de ejeção
17. DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica
18. HAS: Hipertensão arterial sistêmica
19. DM: Diabetes mellitus
20. Dlp: Dislipidemia
21. IRA: Insuficiência renal aguda
22. Tbg: Tabagismo
23. IC: Índice cardíaco
24. DC: Débito cardíaco
25. PAP: Pressão artéria pulmonar
26. PCP: Pressão capilar pulmonar
27. BIA: balão intra-aórtico

- 28. Sirs: Síndrome de resposta inflamatória sistêmica
- 29. Cr: Creatinina
- 30. U: Uréia
- 31. TPSV: Taquicardia paroxística supraventricular
- 32. TPV: Taquicardia paroxística ventricular
- 33. TV: Taquicardia ventricular
- 34. Tropo: Troponina
- 35. AVC: Acidente vascular cerebral
- 36. ECG: Eletrocardiograma
- 37. EOT: Entubação oro-traqueal
- 38. VM: Ventilação mecânica
- 39. Fio₂: Fração inspirada de oxigênio
- 40. VC: Volume corrente
- 41. Dlao: Dupla lesão aórtica
- 42. AIT: Acidente isquêmico transitório

GLOSSÁRIO DE MEDICAÇÕES:

- 1. Y ou AECA: Epsilon ou ácido epsilon aminocapróico (aeac)
- 2. Acido tranexâmico ou transamim
- 3. Aprotinina ou trasilol
- 4. Voluven ou amido
- 5. NTG: Nitroglicerina
- 6. NPS: Nitroprussiato de sódio

ANEXO 4

[illegible]

9 REFERÊNCIAS

1. Hajjar LA, Auler Junior JO, Santos L, Galas F. Blood transfusion in critically ill patients: state of the art. *Clinics (Sao Paulo)*. 2007; 62(4):507-24.
2. Karkouti K, O'Farrell R, Yau TM, Beattie WS. Prediction of massive blood transfusion in cardiac surgery. *Can J Anaesth*. 2006; 53(8):781-94.
3. Ovrum E, Holen EA, Abdelnoor M, Oystese R. Conventional blood conservation techniques in 500 consecutive coronary artery bypass operations. *Ann Thorac Med*. 1991; 52(3):500-5.
4. Bidstrup BP, Royston D, Sapsford RN, Taylor KM. Reduction in blood loss and blood use after cardiopulmonary bypass with high dose aprotinin (Trasylol). *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1989; 97(3):364-72.
5. Gill R, Herbertson M, Vuylsteke A, Olsen PS, von Heymann C, Mythen M, Sellke F, Booth F, Schmidt TA. Safety and efficacy of recombinant activated factor VII: a randomized placebo-controlled trial in the setting of bleeding after cardiac surgery. *Circulation*. 2009; 120(1):21-7.
6. DelRossi AJ, Cernaianu AC, Botros S, Lemole GM, Moore R. Prophylactic treatment of postperfusion bleeding using EACA. *Chest*. 1989; 96(1):27-30.

7. Salzman EW, Weinstein MJ, Weintraub RM, Ware JA, Thurer RL, Robertson L, Donovan A, Gaffney T, Bertele V, Troll J, et al. Treatment with desmopressin acetate to reduce blood loss after cardiac surgery. A double-blind randomized trial. *N Engl J Med*. 1986; 314(22):1402-6.
8. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, Nakamura RE, Silva CM, Santos MH, Santos MH, Fukushima J, Kalil Filho R, Sierra DB, Lopes NH, Mauad T, Roquim AC, Sundin MR, Leão WC, Almeida JP, Pomerantzeff PM, Dallan LO, Jatene FB, Stolf NA, Auler JO Jr. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA*. 2010; 304(14):1559-67.
9. Aryeh Shander ea. Proceedings from the National Summit on Overuse, 2012. Disponível em: <http://jointcomission.org/overuse_summit/>. Acesso em 31 jan 2015.
10. Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SI, 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.
11. Koch CG, Li L, Duncan AI, Mihaljevic T, Cosgrove DM, 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.

12. Koch CG, Li L, Sessler DI, Figueroa P, Hoeltge GA, Mihaljevic T, Blackstone EH. Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2008;358(12):1229-39.
13. Learoyd P. The history of blood transfusion prior to the 20th century-- part 2. *Transfus Med*. 2012; 22(6):372-6.
14. Pelis K. Moving blood. *Vox Sang*. 1997; 73(4):201-6.
15. Kantha SS. The blood revolution initiated by the famous footnote of Karl Landsteiner's 1900 paper. *Ceylon Med J*. 1995; 40(3):123-5.
16. Dantas M. *O poder do sangue: o apelo, as experiências e os relatos de um doador*. Brasília: Thesaurus, 2002. 143 p p.
17. Mollison PL. The introduction of citrate as an anticoagulant for transfusion and of glucose as a red cell preservative. *Br J Haematol*. 2000; 108(1):13-8.
18. Hess JR, Schmidt PJ. The first blood banker: Oswald Hope Robertson. *Transfusion*. 2000; 40(1):110-3.
19. Spiess BD. Red cell transfusions and guidelines: a work in progress. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007; 21(1):185-200.
20. Wise MW, O'Leary JP. The origins of blood transfusion: the later phase. *Am Surg*. 2001; 67(10):1011-3.

21. Lundy JS. *Clinical anesthesia: a manual of clinical anesthesiology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1942.
22. Jaffe HW, Choi K, Thomas PA, Haverkos HW, Auerbach DM, Guinan ME, Rogers MF, Spira TJ, Darrow WW, Kramer MA, Friedman SM, Monroe JM, Friedman-Kien AE, Laubenstein LJ, Marmor M, Safai B, Dritz SK, Crispi SJ, Fannin SL, Orkwis JP, Kelter A, Rushing WR, Thacker SB, Curran JW. National case-control study of Kaposi's sarcoma and Pneumocystis carinii pneumonia in homosexual men: Part 1. Epidemiologic results. *An Intern Med*. 1983; 99(2):145-51
23. Hung M, Besser M, Sharples LD, Nair SK, Klein AA. The prevalence and association with transfusion, intensive care unit stay and mortality of pre-operative anaemia in a cohort of cardiac surgery patients. *Anaesthesia*. 2011; 66(9):812-8.
24. Lobo SM, Vieira SR, Knibel MF, Grion CM, Friedman G, Valiatti JL, Machado FR, Chiavone PA, Paciência LE, Paula Jd, Guimarães SM, Costa JL, Costa Filho RC, Borges Ga, Gama HC, Grillo MG, Torres KP, Franco RS, Pinto JE, David CM. Transfusion practices in brazilian Intensive Care Units (pelo FUNDO-AMIB). *Rev Bras Ter Intensiva*. 2006; 18(3):234-41.
25. Corwin HL, Surgenor SD, Gettinger A. Transfusion practice in the critically ill. *Crit Care Med*. 2003; 31(12 Suppl):S668-71.

26. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, Nolle G, Peres-Bota D; ABC (Anemia and Blood Transfusion in CriticalCare) Investigators. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA*. 2002; 288(12):1499-507.
27. 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.
28. Walsh TS, Lee RJ, Maciver CR, Garrioch M, Mackirdy F, Binning AR, Cole S, McClelland DB. Anemia during and at discharge from intensive care: the impact of restrictive blood transfusion practice. *Intensive Care Med*. 2006; 32(1):100-9.
29. Loo G, Li L, Sabik JF, 3rd, Rajeswaran J, Blackstone EH, Koch CG. Nadir hematocrit during cardiopulmonary bypass: end-organ dysfunction and mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012; 144(3):654-62 e4.
30. 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.
31. Shander A, Knight K, Thurer R, Adamson J, Spence R. Prevalence and outcomes of anemia in surgery: a systematic review of the literature. *Am J Med*. 2004; 116 Suppl 7A:58S-69S.

32. Costa F, Sonati M, Covas D, Langhi Júnior D, Bordin J. *Hemoglobina: estrutura, síntese e transporte de oxigênio*. 2007. 27-33 p.
33. Cardoso J, Brito MI, Ochiai ME, Novaes M, Berganin F, Thicon T, Ferreira EC, Regina K, Reis CM, Barretto AC. Anemia in patients with advanced heart failure. *Arc Bras Cardiol*. 2010; 95(4):524-8.
34. Jacobs K, Shoemaker C, Rudersdorf R, Neill SD, Kaufman RJ, Mufson A , Seehra J, Jones SS, Hewick R, Fritsch EF, et al. Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. *Nature*. 1985; 313(6005):806-10.
35. Guyton AaH JE. *Transport of oxygen and carbon dioxide in the blood and body fluids*. 10^a ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000.
36. Shappell SD, Lenfant CJ. Adaptive, genetic, and iatrogenic alterations of the oxyhemoglobin-dissociation curve. *Anesthesiology*. 1972; 37(2):127-39.
37. Thomas HM, 3rd, Lefrak SS, Irwin RS, Fritts HW, Jr., Caldwell PR. The oxyhemoglobin dissociation curve in health and disease. Role of 2,3-diphosphoglycerate. *Am J Med*. 1974; 57(3):331-48.
38. Severinghaus JW. Acid-base balance nomogram--a Boston-Copenhagen detente. *Anesthesiology*. 1976; 45(5):539-41.
39. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de fisiologia médica*. 9^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 1997.

-
40. Brewer GJ. 2,3-DPG and erythrocyte oxygen affinity. *Annu Rev Med.* 1974; 25:29-38.
  41. Madjdpour C, Spahn DR, Weiskopf RB. Anemia and perioperative red blood cell transfusion: a matter of tolerance. *Crit Care Med.* 2006; 34(5 Suppl):S102-8.
  42. Bartlett RH. *Oxygen kinetics: integrating hemodynamics, respiratory, and metabolic physiology.* Boston: Little, Brown and Company, 1996.
  43. Doss DN, Estafanous FG, Ferrario CM, Brum JM, Murray PA. Mechanism of systemic vasodilation during normovolemic hemodilution. *Anesth Analg.* 1995; 81(1):30-4.
  44. Weiskopf RB, Feiner J, Hopf H, Viele MK, Watson JJ, Lieberman J, Kelley S, Toy P. Heart rate increases linearly in response to acute isovolemic anemia. *Transfusion.* 2003; 43(2):235-40.
  45. Hebert PC, Van der Linden P, Biro G, Hu LQ. Physiologic aspects of anemia. *Crit Care Med.* 2004; 20(2):187-212.
  46. Ickx BE, Rigolet M, Van Der Linden PJ. Cardiovascular and metabolic response to acute normovolemic anemia. Effects of anesthesia. *Anesthesiology.* 2000; 93(4):1011-6.
  47. van Bommel J, Siegemund M, Henny CP, Trouwborst A, Ince C. Critical hematocrit in intestinal tissue oxygenation during severe normovolemic hemodilution. *Anesthesiology.* 2001; 94(1):152-60.

48. Guyton AC. Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac response curves. *Physiol Rev.* 1955; 35(1):123-9.
49. Cain SM. Appearance of excess lactate in anesthetized dogs during anemic and hypoxic hypoxia. *Am J Physiol.* 1965; 209(3):604-10.
50. Brecher ME, Banks AAoB. *Technical manual*. 15^a ed. ed. United States: Bethesda, Md: American Association of Blood Banks, 2005.
51. Ho J, Sibbald WJ, Chin-Yee IH. Effects of storage on efficacy of red cell transfusion: when is it not safe? *Crit Care Med.* 2003; 31(12 Suppl):S687-97.
52. Wang D, Sun J, Solomon SB, Klein HG, Natanson C. Transfusion of older stored blood and risk of death: a meta-analysis. *Transfusion.* 2012; 52(6):1184-95.
53. Tinmouth A, Fergusson D, Yee IC, Hebert PC. Clinical consequences of red cell storage in the critically ill. *Transfusion.* 2006; 46(11):2014-27.
54. Valeri CR, Hirsch NM. Restoration in vivo of erythrocyte adenosine triphosphate, 2,3-diphosphoglycerate, potassium ion, and sodium ion concentrations following the transfusion of acid-citrate-dextrose-stored human red blood cells. *J Lab Clin Med.* 1969; 73(5):722-33.
55. Dern RJ, Brewer GJ, Wiorkowski JJ. Studies on the preservation of human blood. II. The relationship of erythrocyte adenosine triphosphate levels and other in vitro measures to red cell storageability. *J Lab Clin Med* 1967; 69(6):968-78.

-
56. Almac E, Ince C. The impact of storage on red cell function in blood transfusion. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2007; 21(2):195-208.
  57. Bennett-Guerrero E, Veldman TH, Doctor A, Telen MJ, Ortel TL, Reid TS, Mulherin MA, Zhu H, Buck RD, Califf RM, McMahon TJ. Evolution of adverse changes in stored RBCs. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007; 104(43):17063-8.
  58. Scott KL, Lecak J, Acker JP. Biopreservation of red blood cells: past, present, and future. *Transfus Med Rev.* 2005; 19(2):127-42.
  59. Hess JR, Greenwalt TG. Storage of red blood cells: new approaches. *Transfus Med Rev.* 2002; 16(4):283-95.
  60. Hogman CF, Knutson F, Loof H, Payrat JM. Improved maintenance of 2,3 DPG and ATP in RBCs stored in a modified additive solution. *Transfusion.* 2002; 42(7):824-9.
  61. Marik PE, Sibbald WJ. Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA.* 1993; 269(23):3024-9.
  62. Luk CS, Gray-Statchuk LA, Cepinkas G, Chin-Yee IH. WBC reduction reduces storage-associated RBC adhesion to human vascular endothelial cells under conditions of continuous flow in vitro. *Transfusion.* 2003; 43(2):151-6.
  63. Wolfe LC. The membrane and the lesions of storage in preserved red cells. *Transfusion.* 1985; 25(3):185-203.

-
64. Karon BS, Hoyer JD, Stubbs JR, Thomas DD. Changes in Band 3 oligomeric state precede cell membrane phospholipid loss during blood bank storage of red blood cells. *Transfusion*. 2009; 49(7):1435-42.
  65. Valtis DJ. Defective gas-transport function of stored red blood-cells. *Lancet*. 1954; 266(6803):119-24.
  66. Nakao M, Nakao T, Yamazoe S. Adenosine triphosphate and maintenance of shape of the human red cells. *Nature*. 1960; 187:945-6.
  67. Racek J, Herynkova R, Holecek V, Jerabek Z, Slama V. Influence of antioxidants on the quality of stored blood. *Vox Sang*. 1997; 72(1):16-9.
  68. Bennett-Guerrero E, Zhao Y, O'Brien SM, Ferguson TB, Jr., Peterson ED, Gammie JS, Song HK. Variation in use of blood transfusion in coronary artery bypass graft surgery. *JAMA*. 2010; 304(14):1568-75.
  69. Milas BL, Jobes DR, Gorman RC. Management of bleeding and coagulopathy after heart surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2000; 12(4):326-36.
  70. Eisses MJ, Seidel K, Aldea GS, Chandler WL. Reducing hemostatic activation during cardiopulmonary bypass: a combined approach. *Anesth Analg*. 2004; 98(5):1208-16.
  71. Laizo A, Delgado FE, Rocha GM. Complications that increase the time of hospitalization at ICU of patients submitted to cardiac surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2010; 25(2):166-71.

-
72. Zindrou D, Taylor KM, Bagger JP. Preoperative haemoglobin concentration and mortality rate after coronary artery bypass surgery. *Lancet*. 2002; 359(9319):1747-8.
  73. van Straten AH, Hamad MA, van Zundert AJ, Martens EJ, Schonberger JP, de Wolf AM. Preoperative hemoglobin level as a predictor of survival after coronary artery bypass grafting: a comparison with the matched general population. *Circulation*. 2009; 120(2):118-25.
  74. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, Spahn DR, Rosendaal FR, Habbal A, Khreiss M, Dahdaleh FS, Khavandi K, Sfeir PM, Soweid A, Hoballah JJ, Taher AT, Jamali FR. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2011; 378(9800):1396-407.
  75. Baron DM, Hochrieser H, Posch M, Metnitz B, Rhodes A, Moreno RP, et al. Preoperative anaemia is associated with poor clinical outcome in non-cardiac surgery patients. *Br J Anaesth*. 2014; 113(3):416-23.
  76. Kulier A, Levin J, Moser R, Rumpold-Seitlinger G, Tudor IC, Snyder-Ramos SA, Moehnle P, Mangano DT; Investigators of the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group; Ischemia Research and Education Foundation. Impact of preoperative anemia on outcome in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 2007; 116(5):471-9.

77. Williams ML, He X, Rankin JS, Slaughter MS, Gammie JS. Preoperative hematocrit is a powerful predictor of adverse outcomes in coronary artery bypass graft surgery: a report from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database. *Ann Cardiothorac Surg.* 2013; 96(5):1628-34.
78. Oriani G, Pavesi M, Oriani A, Bollina I. Acute normovolemic hemodilution. *Transfus Apher Sci.* 2011; 45(3):269-74.
79. Engoren MC, Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ. Effect of blood transfusion on long-term survival after cardiac operation. *Ann Cardiothorac Surg.* 2002; 74(4):1180-6.
80. Koch CG, Li L, Duncan AI, Mihaljevic T, Loop FD, Starr NJ, Blackstone E. Transfusion in coronary artery bypass grafting is associated with reduced long-term survival. *Ann Cardiothorac Surg.* 2006; 81(5):1650-7.
81. Blumberg N. Deleterious clinical effects of transfusion immunomodulation: proven beyond a reasonable doubt. *Transfusion.* 2005; 45(2 Suppl):33S-9S.

-
82. Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, Hammon JW, Reece TB, Saha SP, Song HK, Clough ER; Society of Cardiovascular Anesthesiologists Special Task Force on Blood Transfusion, Shore-Lesserson LJ, Goodnough LT, Mazer CD, Shander A, Stafford-Smith M, Waters J; International Consortium for Evidence Based Perfusion, Baker RA, Dickinson TA, FitzGerald DJ, Likosky DS, Shann KG. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *Ann Cardiothorac Surg.* 2011; 91(3):944-82.
83. DeFoe GR, Ross CS, Olmstead EM, 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. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Ann Cardiothorac Surg.* 2001; 71(3):769-76.
84. Karkouti K, Beattie WS, Wijeyesundera DN, Rao V, Chan C, Dattilo KM, Djainani G, Ivanov J, Karski J, David TE. Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2005; 129(2):391-400.

85. Mathew JP, Mackensen GB, Phillips-Bute B, Stafford-Smith M, Podgoreanu MV, Grocott HP, Hill SE, Smith PK, Blumenthal JA, Reves JG, Newman MF; Neurologic Outcome Research Group (NORG) of the Duke Heart Center. Effects of extreme hemodilution during cardiac surgery on cognitive function in the elderly. *Anesthesiology*. 2007; 107(4):577-84.
86. Cook DJ, Orszulak TA, Daly RC. Minimum hematocrit at differing cardiopulmonary bypass temperatures in dogs. *Circulation*. 1998; 98(19 Suppl):II170-4.
87. Carson JL, Noveck H, Berlin JA, Gould SA. Mortality and morbidity in patients with very low postoperative Hb levels who decline blood transfusion. *Transfusion*. 2002; 42(7):812-8.
88. Shander A, Javidroozi M, Naqvi S, Aregbeyen O, Caylan M, Demir S, Juhl A. An update on mortality and morbidity in patients with very low postoperative hemoglobin levels who decline blood transfusion (CME). *Transfusion*. 2014; 54(10 Pt 2):2688-95; quiz 7.
89. Shander A, Javidroozi M, Ozawa S, Hare GM. What is really dangerous: anaemia or transfusion? *Br J Anaesth*. 2011; 107 Suppl 1:i41-59.
90. Shah DM, Gottlieb ME, Rahm RL, Stratton HH, Barie PS, Paloski WH, Newell JC. Failure of red blood cell transfusion to increase oxygen transport or mixed venous PO₂ in injured patients. *J Trauma*. 1982; 22(9):741-6.

91. Dietrich KA, Conrad SA, Hebert CA, Levy GL, Romero MD. Cardiovascular and metabolic response to red blood cell transfusion in critically ill volume-resuscitated nonsurgical patients. *Crit Care Med*. 1990; 18(9):940-4.
92. Lelubre C, Piagnerelli M, Vincent JL. Association between duration of storage of transfused red blood cells and morbidity and mortality in adult patients: myth or reality? *Transfusion*. 2009; 49(7):1384-94.
93. Raat NJ, Ince C. Oxygenating the microcirculation: the perspective from blood transfusion and blood storage. *Vox Sang*. 2007; 93(1):12-8.
94. Sielenkamper AW, Chin-Yee IH, Martin CM, Sibbald WJ. Diaspirin crosslinked hemoglobin improves systemic oxygen uptake in oxygen supply-dependent septic rats. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 156(4 Pt 1):1066-72.
95. Leal-Noval SR, Rincon-Ferrari MD, Garcia-Curiel A, Herruzo-Aviles A, Camacho-Larana 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.
96. Basran S, Frumento RJ, Cohen A, Lee S, Du Y, Nishanian E, Kaplan HS, Stafford-Smith M, Bennett-Guerrero E. The association between duration of storage of transfused red blood cells and morbidity and mortality after reoperative cardiac surgery. *Anesth Analg*. 2006; 103(1):15-20.

97. Vamvakas EC, Carven JH. Transfusion and postoperative pneumonia in coronary artery bypass graft surgery: effect of the length of storage of transfused red cells. *Transfusion*. 1999; 39(7):701-10.
98. Offner PJ, Moore EE, Biffl WL, Johnson JL, Silliman CC. Increased rate of infection associated with transfusion of old blood after severe injury. *Arch Surg*. 2002; 137(6):711-6.
99. Zallen G, Offner PJ, Moore EE, Blackwell J, Ciesla DJ, Gabriel J, Danny C, Silliman CC. Age of transfused blood is an independent risk factor for postinjury multiple organ failure. *Am J Surg*. 1999; 178(6):570-2.
100. Elmistekawy EM, Errett L, Fawzy HF. Predictors of packed red cell transfusion after isolated primary coronary artery bypass grafting--the experience of a single cardiac center: a prospective observational study. *J Cardiothorac Surg*. 2009; 4:20.
101. Xydas S, Magovern CJ, Slater JP, Brown JM, 3rd, Bustami R, Parr GV, Thurer RL. Implementation of a comprehensive blood conservation program can reduce blood use in a community cardiac surgery program. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2012; 143(4):926-35.
- 10Brasil, Ministério da Saúde. *Caderno de informações Sangue e Hemoderivados - Rede Física, Produção, Gastos Públicos com Hemoterapia e Consumo de Hemoderivados*. Brasília - Brasil, 2007. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/editora>>. Acesso em: 13 fev 2015.

103. Daly DJ, Myles PS, Smith JA, Knight JL, Clavisi O, Bain DL, Glew DL, Glew R, Gibbs NM, Merry AE, ANZCA Trials Group. Anticoagulation, bleeding and blood transfusion practices in Australasian cardiac surgical practice. *Anaesth Intensive Care*. 2007; 35(5):760-8.
104. Andreassen JJ, Westen M, Pallesen PA, Jensen S, Gorst-Rasmussen A, Johnsen SP. Transfusion practice in coronary artery bypass surgery in Denmark: a multicenter audit. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2007; 6(5):623-7.
105. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetisir E. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*. 1999; 340(6):409-17.
106. Carson JL, Terrin ML, Noveck H, Sanders DW, Chaitman BR, Rhoads GG, Nemo G, Dragert K, Beaupre L, Hildebrand K, Macaulay W, Lewis C, Cook DR, Dobbin G, Zakriya KJ, Apple FS, Horney RA, Magaziner J; FOCUS Investigators. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. *N Engl J Med*. 2011; 365(26):2453-62.
107. Murphy GJ, Pike K, Rogers CA, Wordsworth S, Stokes EA, Angelini GD; Reeves BC; TITRe2 Investigators. Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2015; 372(11):997-1008.

-
108. ANVISA ANdVS. *Relatório de hemovigilância*. Brasília - DF - Brasil, 2010. Disponível em:<www.anvisa.gov.br>. Acesso em: 29 nov 2014.
109. Yoshikawa A, Gotanda Y, Itabashi M, Minegishi K, Kanemitsu K, Nishioka K. 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.
110. Lindholm PF, Annen K, Ramsey G. Approaches to minimize infection risk in blood banking and transfusion practice. *Infect Disord Drug Targets*. 2011; 11(1):45-56.
111. Stramer SL, Hollinger FB, Katz LM, Kleinman S, Metzel PS, Gregory KR, Dodd RY. Emerging infectious disease agents and their potential threat to transfusion safety. *Transfusion*. 2009; 49 Suppl 2:1S-29S.
112. Teixeira MG, Costa MC, Coelho G, Barreto ML. Recent shift in age pattern of dengue hemorrhagic fever, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2008; 14(10):1663.
113. Siqueira JB, Jr., Martelli CM, Coelho GE, Simplicio AC, Hatch DL. Dengue and dengue hemorrhagic fever, Brazil, 1981-2002. *Emerg Infect Dis*. 2005; 11(1):48-53.
114. Teixeira MdG, Costa MdCN, Barreto ML, Mota E. Dengue and dengue hemorrhagic fever epidemics in Brazil: what research is needed based on trends, surveillance, and control experiences? *Cad Saúde Pública*. 2005; 21:1307-15.

-
115. Saude Md. *Boletim Epidemiológico*. Secretaria de Vigilância em Saúde. 2015; 46(14):1-7.
116. Mohammed H, Linnen JM, Munoz-Jordan JL, Tomashek K, Foster G, Broulik AS, Petersen L, Stramer SL. Dengue virus in blood donations, Puerto Rico, 2005. *Transfusion*. 2008; 48(7):1348-54.
117. Petersen LR, Tomashek KM, Biggerstaff BJ. Estimated prevalence of dengue viremia in Puerto Rican blood donations, 1995 through 2010. *Transfusion*. 2012; 52(8):1647-51.
118. Kuehnert MJ, Roth VR, Haley NR, Gregory KR, Elder KV, Schreiber GB, Arduino MJ, Holt SC, Carson LA, Benerjee SN, Jarvis WR. Transfusion-transmitted bacterial infection in the United States, 1998 through 2000. *Transfusion*. 2001; 41(12):1493-9.
119. Squires JE. Risks of transfusion. *South Med J*. 2011; 104(11):762-9.
120. Jensen NJ, Crosson JT. An automated system for bedside verification of the match between patient identification and blood unit identification. *Transfusion*. 1996; 36(3):216-21.
121. Linden JV, Wagner K, Voytovich AE, Sheehan J. Transfusion errors in New York State: an analysis of 10 years' experience. *Transfusion*. 2000; 40(10):1207-13.
122. Sharma S, Sharma P, Tyler LN. Transfusion of blood and blood products: indications and complications. *Ann Fam Med*. 2011; 83(6):719-24.

123. Kleinman S, Chan P, Robillard P. Risks associated with transfusion of cellular blood components in Canada. *Transfus Med Rev.* 2003; 17(2):120-62.
124. Perrotta PL, Snyder EL. Non-infectious complications of transfusion therapy. *Blood Rev.* 15(2):69-83.
125. van Straten AH, Bekker MW, Soliman Hamad MA, van Zundert AA, Martens EJ, Schonberger JP, de Wolf AM. Transfusion of red blood cells: the impact on short-term and long-term survival after coronary artery bypass grafting, a ten-year follow-up. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010; 10(1):37-42.
126. Engoren M, Habib RH, Hadaway J, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah A. The effect on long-term survival of erythrocyte transfusion given for cardiac valve operations. *Ann Cardiothorac Surg.* 2009; 88(1):95-100, e1-3.
127. Sood N, Coleman CI, Kluger J, White CM, Padala A, Baker WL. The association among blood transfusions, white blood cell count, and the frequency of post-cardiothoracic surgery atrial fibrillation: a nested cohort study from the Atrial Fibrillation Suppression Trials I, II, and III. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009; 23(1):22-7.
128. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation.* 2003; 108(24):3006-10.

-
129. 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.
130. Choi YS, Shim JK, Hong SW, Kim DH, Kim JC, Kwak YL. Risk factors of atrial fibrillation following off-pump coronary artery bypass graft surgery: predictive value of C-reactive protein and transfusion requirement. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009; 36(5):838-43.
131. Spiess BD, Ley C, Body SC, Siegel LC, Stover EP, Maddi R, D'Ambra M, Jain U, Liu F, Herskowitz A, Mangano Dt, Levin J. Hematocrit value on intensive care unit entry influences the frequency of Q-wave myocardial infarction after coronary artery bypass grafting. The Institutions of the Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1998; 116(3):460-7.
132. 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.
133. Cislighi F, Condemi AM, Corona A. Predictors of prolonged mechanical ventilation in a cohort of 5123 cardiac surgical patients. *Eur J Anaesthesiol*. 2009; 26(5):396-403.
134. Koch C, Li L, Figueroa P, Mihaljevic T, Svensson L, Blackstone EH. Transfusion and pulmonary morbidity after cardiac surgery. *Ann Cardiothorac Surg*. 2009; 88(5):1410-8.

-
135. Bux J. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): a serious adverse event of blood transfusion. *Vox Sang*. 2005; 89(1):1-10.
136. Sachs UJ, Kauschat D, Bein G. White blood cell-reactive antibodies are undetectable in solvent/detergent plasma. *Transfusion*. 2005; 45(10):1628-31.
137. Webert KE, Blajchman MA. Transfusion-related acute lung injury. *Curr Opin Hematol*. 2005; 12(6):480-7.
138. Vlaar AP, Hofstra JJ, Determann RM, Veelo DP, Paulus F, Kulik W, Korevaar J, de Mol BA, Koopman MM, Porcelijn L, Binnekade JM, Vroom MB, Schultz MJ, Juffermans NP. The incidence, risk factors, and outcome of transfusion-related acute lung injury in a cohort of cardiac surgery patients: a prospective nested case-control study. *Blood*. 2011; 117(16):4218-25.
139. Popovsky MA, Chaplin HC, Jr., Moore SB. Transfusion-related acute lung injury: a neglected, serious complication of hemotherapy. *Transfusion*. 1992; 32(6):589-92.
140. Pepe PE, Potkin RT, Reus DH, Hudson LD, Carrico CJ. Clinical predictors of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Surg*. 1982; 144(1):124-30.
141. Fowler AA, Hamman RF, Good JT, Benson KN, Baird M, Eberle DJ, Petty TL, Hyers TM. Adult respiratory distress syndrome: risk with common predispositions. *Ann Intern Med*. 1983;98(5 Pt 1):593-7.

-
142. Looney MR, Gropper MA, Matthay MA. Transfusion-related acute lung injury: a review. *Chest*. 2004; 126(1):249-58.
143. Schroeder ML. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Br J Haematol*. 2002; 117(2):275-87.
144. Weis F, Kilger E, Beiras-Fernandez A, Nassau K, Reuter D, Goetz A, Lamm P, Reindl L, Briegel J. Association between vasopressor dependence and early outcome in patients after cardiac surgery. *Anaesthesia*. 2006; 61(10):938-42.
145. 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.
146. Alfievic A, Xu M, Johnston D, Figueroa P, Koch CG. Transfusion increases the risk for vasoplegia after cardiac operations. *Ann Cardiothorac Surg*. 2011; 92(3):812-9.
147. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related immunomodulation (TRIM): an update. *Blood Rev*. 2007; 21(6):327-48.
148. Opelz G, Vanrenterghem Y, Kirste G, Gray DW, Horsburgh T, Lachance JG, Largiader F, Lange H, Vujaklija-Stipanovic K, Alvarez-Grande J, Schott W, Hoyer J, Schnuelle P, Descoeudres C, Ruder H, Wujciak T, Schwarz V. Prospective evaluation of pretransplant blood transfusions in cadaver kidney recipients. *Transplantation*. 1997; 63(7):964-7.

-
149. Blumberg N, Heal JM. Effects of transfusion on immune function. Cancer recurrence and infection. *Arch Pathol Lab Med.* 1994; 118(4):371-9.
150. 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 Cardiothorac Surg.* 2007; 83(5 Suppl):S27-86.
151. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013; 41(2):580-637.

152. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction, Katus HA, Lindahl B, Morrow DA, Clemmensen PM, Johanson P, Hod H, Underwood R, Bax JJ, Bonow RO, Pinto F, Gibbons RJ, Fox KA, Atar D, Newby LK, Galvani M, Hamm CW, Uretsky BF, Steg PG, Wijns W, Bassand JP, Menasché P, Ravkilde J, Ohman EM, Antman EM, Wallentin LC, Armstrong PW, Simoons ML, Januzzi JL, Nieminen MS, Gheorghiade M, Filippatos G, Luepker RV, Fortmann SP, Rosamond WD, Levy D, Wood D, Smith SC, Hu D, Lopez-Sendon JL, Robertson RM, Weaver D, Tendera M, Bove AA, Parkhomenko AN, Vasilieva EJ, Mendis S. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2012; 126(16):2020-35.
153. Maganti M, Badiwala M, Sheikh A, Scully H, Feindel C, David TE, Rao V. Predictors of low cardiac output syndrome after isolated mitral valve surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2010; 140(4):790-6.
154. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A, Acute \Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007; 11(2):R31.
155. Mashour GA, Woodrum DT, Avidan MS. Neurological complications of surgery and anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2015; 114(2):194-203.

-
156. Bochicchio GV, Napolitano L, Joshi M, Bochicchio K, Shih D, Meyer W, Scalea TM. Blood product transfusion and ventilator-associated pneumonia in trauma patients. *Surg infect (Larchmt)*. 2008; 9(4):415-22.
157. Chang H, Hall GA, Geerts WH, Greenwood C, McLeod RS, Sher GD. Allogeneic red blood cell transfusion is an independent risk factor for the development of postoperative bacterial infection. *Vox Sang*. 2000; 78(1):13-8.
158. Moore FA, Moore EE, Sauaia A. Blood transfusion. An independent risk factor for postinjury multiple organ failure. *Arch Surg*. 1997; 132(6):620-4.
159. 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.
160. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepcion M, Hernandez-Gea V, Aracil C, Graupera I, Poca M, Alvarez-Urturi C, Gordillo J, Guarner-Argente C, Santaló M, Muñoz E, Guarner C. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2013; 368(1):11-21.
161. 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.

162. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, Lockowandt U. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012; 41(4):734-44.