**FABRÍCIO SANCHEZ BERGAMIN**

# Estratégia liberal de transfusão de hemácias *versus* estratégia restritiva em pacientes oncológicos com choque séptico: estudo controlado e randomizado

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

Programa de Anestesiologia

Orientadora: Profª. Drª. Ludhmila Abrahão Hajjar

**SÃO PAULO**
**2016**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Bergamin, Fabrício Sanchez
Estratégia liberal de transfusão de hemácias *versus* estratégia restritiva em pacientes oncológicos com choque séptico : estudo controlado e randomizado / Fabrício Sanchez Bergamin. -- São Paulo, 2016.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Anestesiologia.
Orientadora: Ludhmila Abrahão Hajjar.

Descritores: 1.Transfusão de hemácias 2.Choque séptico 3.Unidades de terapia intensiva 4.Neoplasias 5.Anemia 6.Ensaio clínico controlado aleatório

USP/FM/DBD-463/16

Aos meus pais, Jussara Sanchez Bergamin e Luiz Carlos Bergamin, pelo amor, dedicação e participação ativa desde a infância, ensinando os valores que determinaram a formação do meu caráter e minha formação profissional.

À Professora Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar, minha orientadora, pela confiança e oportunidade, e sobretudo por ter me ensinado o amor aos pacientes e a ética na medicina.

À minha amada esposa, Amanda Ribeiro Prist, pela compreensão, incentivo e apoio nos momentos difíceis.

À minha irmã, Carla Sanchez Bergamin, sempre ao meu lado, pelo incentivo e amizade que foram essenciais para manter a minha motivação.

## AGRADECIMENTOS

À minha grande amiga, Dra. Clarice Hyesuk Lee Park, por todo suporte e lealdade construídos nesse longo período de companheirismo e amizade, desde a nossa infância.

Ao Dr. Juliano Pinheiro de Almeida, pela amizade, apoio e orientação durante toda elaboração e condução da tese, sendo fundamental para a realização do trabalho.

À Julia Tizue Fukushima, pelo brilhante trabalho estatístico, e, sobretudo por toda ajuda e suporte oferecidos durante a condução do estudo clinico.

Aos amigos, Dr. Eduardo Atsushi Osawa, Dra. Rosana Ely Nakamura e Dra. Gisele Queiroz de Oliveira, pela compreensão, incentivo e apoio nos momentos difíceis.

À Professora Dra. Filomena Regina Barbosa Gomes Galas, pelo carinho e pelos conselhos, sendo para mim um grande exemplo de amor e dedicação à Medicina.

À enfermeira Joseane Alves, pela dedicação ímpar na coleta de dados.

À Márcia França, pelo auxilio pelo apoio e competência no auxílio administrativo necessário para a finalização do trabalho.

Aos colegas profissionais das equipes médica, Enfermagem, Nutrição e Fisioterapia da Unidade de Terapia Intensiva, do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo - ICESP, que contribuem no dia a dia e tornam o serviço modelo e referência em qualidade na assistência à saúde.

Ao InCor-HC FMUSP, instituição que me acolheu desde o início da minha especialização médica e teve papel fundamental na minha formação para o exercício da Medicina de uma forma digna.

Aos pacientes, principal finalidade deste estudo e razão para prosseguir o sacerdócio de cuidar do próximo.

A Deus, por ter me dado saúde e força de vontade para buscar e superar os desafios de minha vida.

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
Lista de gráficos
Resumo
Abstract

1 INTRODUÇÃO .....1

2 OBJETIVOS .....7

3 REVISÃO DA LITERATURA .....9
3.1 Anemia nos Pacientes Críticos com Câncer .....11
3.2 Anemia e Sepse .....12
3.3 Fisiopatologia e tratamento .....14
3.4 Transfusão de Hemácias em Pacientes Críticos .....15
3.4.1 Estudos retrospectivos .....15
3.4.2 Estudos prospectivos .....17

4 MÉTODOS .....23
4.1 Desenho do Estudo e Protocolo de Tratamento .....24
4.2 Critérios de Inclusão .....27
4.3 Critérios de Exclusão .....27
4.4 Desfechos .....28
4.5 Dados Clínicos e Demográficos e Coleta de Dados .....28
4.6 Definição das Complicações Clínicas .....30
4.7 Análise Estatística .....31
4.8 Protocolo de Tratamento - Fluxograma .....32

5 RESULTADOS .....33
5.1 Pacientes .....34
5.2 Intervenção .....39
5.3 Desfechos .....48
5.3.1 Desfecho primário .....48
5.3.2 Desfechos secundários .....48

6 DISCUSSÃO .....51

7 CONCLUSÕES .....59

8 ANEXOS .....61

9 REFERÊNCIAS .....82

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|---|---|
| ABC | - *Anemia and Blood Transfusion in Critical Ill* |
| CEP | - Comitê de Ética em Pesquisa |
| $CO_2$ | - Dióxido de carbono |
| $DO_2$ crítico | - Transporte crítico de oxigênio |
| $DO_2$ | - Oxigênio para os tecidos dos órgãos |
| ECOG | - *Eastern Cooperative Oncology Group* |
| FMUSP | - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo |
| FOCUS | - *Functional Outcomes in Cardiovascular Patients Undergoing Surgical Hip Fracture Repair* |
| Hb | - Hemoglobina |
| IC 95% | - Intervalo de confiança de 95% |
| ICESP | - Instituto do Câncer do Estado de São Paulo |
| NO | - Óxido nítrico |
| $O_2$ | - Oxigênio |
| OR | - *Odds Ratio* ou razão de chances |
| P | - Probabilidade de significância |
| PCR | - Proteína C-reativa |
| RR | - Risco relativo |
| SAPS 3 | - *Simplified Acute Physiologic Score* |
| $ScVO_2$ | - Saturação venosa central de oxigênio |
| SOFA | - *Sequential Organ Failure Assessment* |
| SPSS | - *The Statistical Package for Social Sciences* |
| TACO | - Sobrecarga cardiovascular associada à transfusão |
| TCLE | - Termo de consentimento livre e esclarecido |
| TRALI | - Lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão |
| TRICC TRIAL | - *Transfusion requirements in critical care* |
| TRIM | - Imunomodulação relacionada à transfusão |
| TRIPICU | - *Transfusion Requirements in Pediatric Intensive Care Unit* |

| | |
|---|---|
| TRISS | - *Transfusion Requirements in Septic Shock* |
| UTI | - Unidade de Terapia intensiva |
| $VO_2$ | - Consumo de oxigênio |

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas segundo as estratégias de transfusão. São Paulo, 2014 .....37

Tabela 2 - Características clínicas à admissão na unidade de terapia intensiva segundo as estratégias de transfusão. São Paulo, 2014 .....39

Tabela 3 - Concentrações de hemoglobina e transfusões de hemácias segundo os grupos liberal e restritivo. São Paulo, 2014.....40

Tabela 4 - Concentrações de hemoglobina durante a internação na unidade de terapia intensiva segundo os grupos liberal e restritivo. São Paulo, 2014.....41

Tabela 5 - Concentrações de lactato durante a internação na unidade de terapia intensiva segundo os grupos liberal e restritivo. São Paulo, 2014.....42

Tabela 6 - Níveis séricos de bilirrubina total durante a internação na unidade de terapia intensiva segundo os grupos liberal e restritivo. São Paulo, 2014.....43

Tabela 7 - Níveis séricos de creatinina durante a internação na unidade de terapia intensiva segundo os grupos liberal e restritivo. São Paulo, 2014.....44

Tabela 8 - Níveis séricos de proteína C-reativa (PCR) durante a internação na unidade de terapia intensiva segundo os grupos liberal e restritivo. São Paulo, 2014 .....45

Tabela 9 - Contagem de plaquetas durante a internação na unidade de terapia intensiva segundo os grupos liberal e restritivo. São Paulo, 2014.....46

Tabela 10 - Saturação venosa central de oxigênio ($ScVO_2$) durante a internação na unidade de terapia intensiva segundo os grupos liberal e restritivo. São Paulo, 2014 .....47

Tabela 11 Desfechos segundo os grupos liberal e restritivo. São Paulo, 2015.....49

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Médias e erros padrão das concentrações de hemoglobina durante a internação na unidade de terapia intensiva segundo os grupos liberal e restritivo .....41

Gráfico 2 - Médias e erros padrão das concentrações de lactato durante a internação na unidade de terapia intensiva segundo os grupos liberal e restritivo .....42

Gráfico 3 - Médias e erros padrão dos níveis séricos de bilirrubina total durante a internação na unidade de terapia intensiva segundo os grupos liberal e restritivo .....43

Gráfico 4 - Médias e erros padrão dos níveis séricos de creatinina durante a internação na unidade de terapia intensiva segundo os grupos liberal e restritivo .....44

Gráfico 5 - Médias e erros padrão dos níveis séricos de proteína C-reativa durante a internação na unidade de terapia intensiva segundo os grupos liberal e restritivo .....45

Gráfico 6 - Médias e erros padrão da contagem de plaquetas durante a internação na unidade de terapia intensiva segundo os grupos liberal e restritivo .....46

Gráfico 7 - Médias e erros padrão da $ScVO_2$ durante a internação na unidade de terapia intensiva segundo os grupos liberal e restritivo.....47

Gráfico 8 - Curva de sobrevida - Kaplan-Meier .....50

## RESUMO

Bergamin FS. *Estratégia liberal de transfusão de hemácias versus estratégia restritiva em pacientes oncológicos com choque séptico: estudo controlado e randomizado* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

**Objetivos**: O objetivo do estudo foi avaliar se uma estratégia restritiva de transfusão de hemácias era superior a uma estratégia liberal na redução de mortalidade em 28 dias de pacientes oncológicos críticos com choque séptico. **Desenho**: unicêntrico, randomizado, duplo cego e controlado. **Local**: Unidade de Terapia Intensiva do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. **Pacientes**: Pacientes adultos com neoplasia admitidos na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) nas primeiras 6 horas do diagnóstico de choque séptico. **Intervenção**: Os pacientes foram randomizados para uma estratégia liberal (transfusão de hemácias se hemoglobina < 9 g/dL) ou para uma estratégia restritiva (transfusão de hemácias se hemoglobina < 7 g/dL) durante a permanência na Unidade de Terapia Intensiva. **Desfecho primário**: Mortalidade por todas as causas após 28 dias. **Resultados**: O estudo foi realizado no período de junho de 2012 a maio de 2014. Foram randomizados 300 pacientes para as estratégias de transfusão liberal (n = 149) ou restritiva (n = 151). A mortalidade após 28 dias da randomização ocorreu em 67 pacientes do grupo liberal (45%) e em 84 pacientes do grupo restritivo (56%) (RR 1,53; intervalo de confiança 95%, 0,97-2,52, P=0,07). A mortalidade 90 dias após a randomização foi de 59% no grupo liberal e 70% no grupo restritivo (RR 1,63; intervalo de confiança 95%, 1,01-2,63; P=0,044). Os pacientes do grupo liberal receberam mais unidades de transfusão de hemácias quando comparados aos pacientes do grupo restritivo (1 [0-3] unidade *vs* 0 [0-2] unidade, P<0,001). **Conclusões**: O estudo confirmou que uma estratégia restritiva de transfusão de hemácias quando comparada a uma estratégia liberal, não reduziu a mortalidade em 28 dias de pacientes oncológicos com choque séptico. **Registro**: www.clinicaltrials.gov, NCT01648946.



Descritores: Transfusão de hemácias. Choque séptico Unidades de Terapia Intensiva. Neoplasias. Anemia. Ensaio clínico controlado aleatório.

## ABSTRACT

Bergamin FS. *Liberal strategy of red blood cell transfusion versus restrictive strategy in oncologic patients with septic shock: a randomized controlled clinical trial* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2016.

**Objective**: To assess whether a restrictive strategy of red blood cell (RBC) transfusion reduces 28-day mortality when compared to a liberal strategy in cancer patients with septic shock. **Design**: Single center, randomized, double-blind controlled trial. **Setting**: Teaching hospital. **Patients**: Adult cancer patients with septic shock in the first 6 hours of Intensive Care Unit (ICU) admission. **Interventions**: Patients were randomized to a liberal (hemoglobin threshold < 9 g/dL) or to a restrictive strategy (hemoglobin threshold < 7 g/dL) of red blood cell transfusion during ICU stay. **Measurements and Main Results**: The primary outcome was 28-day all-cause mortality after randomization. Between June 2012 and May 2014, 300 patients were randomized to the liberal transfusion strategy (n=149) or to the restrictive transfusion strategy (n=151) strategy. At 28 days after randomization, mortality rate in the liberal group was 45% (67 patients) compared with 56% (84 patients) in the restrictive group (hazard ratio, 1.53; 95% confidence interval, 0.97 to 2.52; P=0.07). At 90 days after randomization, mortality rate in the liberal group was 59% compared with 70% in the restrictive group (hazard ratio, 1.63; 95% confidence interval, 1.01 to 2.63; P=0.044). Patients in the liberal group received more RBC units than patients in the restrictive group (1 [0-3] unit vs. 0 [0-2] unit, P<0.001). **Conclusions**: A restrictive strategy of RBC transfusion did not decrease 28-day mortality rate of patients admitted to ICU due to septic shock when compared to a liberal strategy. **Trial registration**: www.clinicaltrials.gov, NCT01648946.



Descriptors: Red blood cell unit. Septic shock. Intensive care unit. Cancer. Anemia. Randomised controlled trial.

# 1 INTRODUÇÃO

Avanços recentes no diagnóstico e na terapêutica do câncer resultaram em aumento considerável da sobrevida dos pacientes e por consequência, estes são mais expostos a procedimentos cirúrgicos, e aos efeitos da quimioterapia e radioterapia[1]. Outra consequência é o aumento significativo das admissões em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) desse grupo de pacientes com câncer, por descompensações agudas cuja eficácia terapêutica terá implicações na sobrevida, qualidade de vida e no retorno desses pacientes ao tratamento oncológico.

O paciente com câncer admitido na UTI representa um desafio ao intensivista e ao oncologista por diversos aspectos. Merecem destaque os poucos dados existentes na literatura nessa população, a maior mortalidade desse grupo de pacientes e a falta de recomendações específicas principalmente no que se refere a condutas intensivas como reposição volêmica, suporte hemodinâmico, ventilatório e estratégias transfusionais[2].

O choque séptico é afecção extremamente grave e prevalente nos pacientes com câncer, representando uma das principais causas de admissão em UTI resultando em mortalidade em torno de 50 a 70%[3]. Sua apresentação clínica é extremamente variável, uma vez que resulta de uma resposta aberrante imunológica à infecção. Assim, o status imunológico variável dos pacientes com câncer, de acordo com o tipo da doença,

resposta do organismo e multiplicidade terapêutica, é um dos responsáveis pelas manifestações clínicas diversas assim como pelas diferentes respostas às intervenções. Os pacientes com câncer apresentam um maior risco de choque séptico devido ao comprometimento da imunidade, à exposição à medicamentos quimioterápicos, uso extenso da antibioticoterapia e aos fatores de risco adicionais de infecções[3-9].

Anemia e a transfusão de sangue podem piorar os resultados e aumentar a morbidade e a mortalidade em pacientes com câncer que desenvolvem choque séptico. Nesse contexto, a anemia é condição extremamente comum em pacientes críticos com câncer, e a maioria dos pacientes internados na UTI apresenta anemia durante a internação[10]. Entre 70% e 100% dos pacientes com câncer admitidos na UTI com choque séptico apresentam anemia durante sua evolução[5]. Vários são os fatores que contribuem para sua ocorrência: doença crônica, sangramento, desnutrição, insuficiência renal, disfunção dos eritrócitos, alteração na medulopoiese, hemólise, reduzida produção de eritropoietina e coletas frequentes de sangue[11]. É sabido que no contexto da doença crítica, a anemia é um marcador de pior prognóstico, estando associada a maior incidência de complicações e mortalidade. O tratamento mais utilizado da anemia no paciente crítico é a transfusão de hemácias[8]. Este visa corrigir o pressuposto déficit de oxigênio associado ao estado de anemia, contribuindo para a adequação da oferta e consumo de oxigênio do organismo. Entretanto, já se provou que tanto a anemia quanto a transfusão de hemácias no paciente crítico sem câncer podem ter efeitos adversos

indesejáveis cujo risco-benefício deve ser ponderado considerando as invidualidades do paciente e as circunstâncias clínicas.

Em um estado de choque, por exemplo, se por um lado a anemia pode contribuir para a redução da oferta de oxigênio para os tecidos, por outro lado a transfusão de hemácias pode resultar em disfunção imunológica, imunodepressão, inflamação, acidose e comprometimento do fluxo sanguíneo tecidual. Sabe-se que a transfusão de hemácias está associada a complicações graves, como a imunomodulação relacionada à transfusão (TRIM), sobrecarga cardiovascular associada à transfusão (TACO) e lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI). Há também uma preocupação adicional da associação da transfusão com a progressão ou reincidência do câncer[12-17].

Dentre as recomendações do *Surviving Sepsis Campaign,* um consenso internacional do tratamento da sepse, a transfusão de hemácias nos pacientes com choque séptico visa manter a concentração de hemoglobina entre 7 e 9 g/dL na presença de hipoperfusão tecidual nas primeiras seis horas[18].

Transfusões de sangue são frequentemente administradas em pacientes críticos. Historicamente, a decisão de transfusão do paciente crítico tem sido baseada no valor da concentração da hemoglobina, o gatilho transfusinal. Porém por muitos anos e com reflexo na atualidade, a transfusão de sangue tornou-se prática clínica rotineira sem evidência científica[19,20]. Devido à descoberta das complicações relacionadas às transfusões, observamos o aumento crescente das pesquisas sobre essa

prática em pacientes críticos, e uma associação de piores desfechos clínicos relacionadas à transfusão[10,19]. Dessa forma, nos últimos anos, a transfusão de hemácias tornou-se alvo de estudos a fim de se estabelecer o nível ideal hemoglobina para indicar a transfusão em pacientes críticos, tanto devido aos riscos que esta prática oferece quanto à dúvida em relação ao benefício em se corrigir a anemia[21].

A transfusão de hemácias é associada com aumento da mortalidade em alguns subgrupos de pacientes críticos, como apontado por alguns estudos randomizados[12-14,17,22], mas em algumas coortes, tal prática esteve associada a maior sobrevida[23,24]. Em nosso meio, Almeida *et al.*[25] demonstraram que pacientes com câncer submetidos a grandes ressecções abdominais, têm aumento da sobrevida se expostos a estratégia liberal de transfusão de hemácias. Em uma análise de um banco de dados observacional prospectivo de 1.054 pacientes com sepse grave e choque séptico, Park *et al.*[24] observaram que a transfusão de hemácias esteve associada a menor mortalidade intra-hospitalar. Por outro lado, em um estudo conduzido por Vincent *et al.*[23], sobre a ocorrência da sepse e necessidade de transfusão, observou-se uma maior taxa de sobrevida no grupo de pacientes transfundidos. Entretanto, em todos os estudos citados, a incidência de pacientes portadores de neoplasia foi de aproximadamente 15%.

Mais recentemente, o estudo multicêntrico internacional TRISS[26] comparou duas estratégias transfusionais em pacientes com choque séptico - restritiva e liberal, com gatilhos transfusionais de 7 g/dL e 9 g/dL, respectivamente. Não houve diferença quanto à mortalidade entre os

grupos, demonstrando que a prática restritiva é tão eficaz quanto à prática liberal. Entretanto, esse estudo excluiu pacientes com neoplasias sólidas, tendo em cada grupo aproximadamente 7% de pacientes com neoplasias hematológicas.

Desta forma, nos últimos anos, a prática transfusional tem se dirigido de modo gradual para uma abordagem mais restritiva, não somente devido a dados de ensaios clínicos emergentes que apoiam os “gatilhos” transfusionais ainda com níveis mais baixos de hemoglobina para a transfusão de hemácias, como também devido a orientações clínicas subsequentes e revisadas[27].

No grupo de pacientes sépticos com câncer, a transfusão de hemácias é controversa porque ainda faltam dados de ensaios clínicos randomizados específicos a esta população[28]. Se por um lado, dada a extrema gravidade desse subgrupo de pacientes, a anemia pode piorar o fluxo de sangue e oxigênio para os tecidos, por outro lado, a transfusão sem uma precisa indicação pode gerar efeitos adversos como complicações inflamatórias, infecciosas e até aumento da recorrência da doença.

# 2 OBJETIVOS

O objetivo deste estudo foi avaliar se uma estratégia restritiva de transfusão de hemácias era superior a uma estratégia liberal na redução de mortalidade em 28 dias em pacientes oncológicos críticos com choque séptico.

# 3 REVISÃO DA LITERATURA

A transfusão de sangue é um dos cinco procedimentos mais realizados no mundo, sendo prescrita para 10% de todos os pacientes internados[29]. A hemácia é o componente sanguíneo mais amplamente transfundido em todo o mundo e sua história está diretamente relacionada com a história da transfusão na medicina e com as mudanças na coleta e no armazenamento dos compenetres sanguíneos[30]. A primeira transfusão em humanos descrita na literatura foi realizada utilizando-se sangue de ovelhas, em 1.667[31]. Já as transfusões entre seres humanos se iniciaram no Século XIX, porém somente após a descoberta do sistema ABO no Século XX, pode-se observar a ampliação na prática transfusional alógena. Entre os anos de 1914 a 1945, durante as I e II Guerras Mundiais a transfusão foi utilizada para tratar as vítimas, como um procedimento seguro e capaz de salvar vidas.

As primeiras transfusões foram feitas como doações de sangue inteiro fresco, e mais tarde, foram desenvolvidos os produtos sanguíneos fracionados a partir do sangue inteiro, sendo separados em subprodutos derivados do sangue como as hemácias, plasma e plaquetas. Atualmente, as hemácias ficam suspensas em meios de citrato-dextrose-fosfato ou solução salina de glicose-adenina-manitol e armazenadas em sacos de plástico em baixas temperaturas para sua utilização em até 42 dias[30,32].

No intuito de reduzir as complicações relacionadas à anemia, a transfusão de hemácias é prescrita para corrigir os níveis reduzidos de hemoglobina. Entretanto, a transfusão está sujeita a complicações como a incompatibilidade transfusional, complicações imunológicas, não-imunológicas e infecciosas. A seguir, discutiremos os detalhes a respeito da fisiopatologia da anemia em pacientes críticos com câncer, a relação da anemia no choque séptico, e as evidencias cientificas a respeito da transfusão de hemácias em pacientes críticos.

## 3.1 Anemia nos Pacientes Críticos com Câncer

A anemia é comum em doentes críticos e resulta em um grande número de transfusões de hemácias. Sabe-se que o número de unidades transfundidas é um preditor independente de pior evolução clínica[19]. Vincent *et al*.[10], em um estudo observacional multicêntrico revelou a ocorrência comum de anemia e a alta taxa de transfusão de sangue em pacientes críticos. Além disso, este estudo epidemiológico forneceu evidências de uma associação entre transfusões e disfunção múltipla de órgãos, e também entre transfusões e aumento da mortalidade.

A anemia é um achado frequente em pacientes com câncer, ocorrendo em aproximadamente 40% dos casos[33]. Em pacientes tratados com quimioterapia, a incidência de anemia pode subir a 90%[34]. A anemia exerce uma influência negativa sobre a qualidade de vida dos pacientes com câncer, levando ao sintoma de fadiga, e também é considerado um fator prognóstico para desfecho desfavorável[35].

No contexto dos pacientes portadores de neoplasias, a anemia apresenta-se com etiologia multifatorial e complexa, sendo os seguintes mecanismos envolvidos: distúrbios da coagulação, hemólise, doenças hereditárias, insuficiência renal, desnutrição e inflamação sistêmica[36].

### 3.2 Anemia e Sepse

Assim como nos pacientes com câncer, a anemia mostra-se altamente prevalente nos pacientes criticamente doentes diagnosticados com choque séptico. Há evidencias de que 45% dos pacientes com choque séptico são transfundidos durante o choque e que esses pacientes apresentam mais episódios de sangramento e pior prognóstico[37].

A sepse é considerada uma condição comum e frequentemente fatal, sendo uma das principais causas de morte em todo o mundo, responsável por 8% a 9% de todas as mortes, o que representa um problema de saúde pública em escala global[38]. A fisiopatologia da sepse, em última análise, pode resultar em hipovolemia relativa e absoluta, levando à hipoperfusão do órgão e comprometimento cardiovascular manifestado por meio da redução do fornecimento de oxigênio e da diminuição da oxigenação tecidual não revertida após fluidoterapia inicial[18,39]. Se o choque persistir apesar da terapêutica estabelecida, o resultado é a falência de múltiplos órgãos, e taxas de mortalidade próximas a 50%, e em alguns subgrupos de pacientes de até 75%[40].

A principal função das hemácias é transportar o oxigênio ($O_2$) dos capilares pulmonares para os periféricos, e retornar o dióxido de carbono ($CO_2$)

da microcirculação para os pulmões[10]. A hemoglobina é a molécula de ligação do oxigênio encapsulado nos glóbulos vermelhos do sangue e é desta forma que se transporta a maior parte do oxigênio para os tecidos dos órgãos ($DO_2$).

A hipóxia celular se desenvolve quando o consumo de oxigênio ($VO_2$) nos tecidos excede a $DO_2$ (transporte de oxigênio), e abaixo deste limiar do transporte crítico de oxigênio ($DO_2$ crítico) há uma captação de oxigênio para prover a sua dependência, ou seja, a sua necessidade. Em seres humanos saudáveis e em repouso, é possível tolerar níveis de hemoglobina abaixo de 5g/dL em casos de anemia aguda, por meio de mecanismos compensatórios, como o aumento do débito cardíaco e a alteração da taxa de extração do oxigênio das hemácias[41].

Entretanto, em pacientes em estado de choque séptico nota-se uma menor tolerância a anemia devido à uma hipovolemia relativa e à microcirculação danificada. Além disso, esses pacientes muitas vezes são portadores de comorbidades graves e por fim tornam-se menos capazes de neutralizar os efeitos deletérios da anemia. Caso não sejam estabelecidas medidas de ressuscitação, inclusive a transfusão de hemácias, a consequência é a hipóxia tecidual e, consequentemente, o choque e a disfunção múltipla de órgãos[42,43].

A sepse é uma das principais causas de morte em todo o mundo e representa um problema de saúde global. Nos países desenvolvidos representa a causa da morte em 8% a 9% dos casos. O choque séptico é um dos maiores desafios da medicina intensiva atual. Aproximadamente 10% a 15% dos pacientes internados em UTIs podem desenvolvê-lo. A

mortalidade brasileira por causa do choque séptico é umas das maiores do mundo; encontra-se acima de 50%[38].

### 3.3 Fisiopatologia e tratamento

Após o contato com o agente infeccioso, há liberação de uma série de moléculas de superfície como lipoproteínas, flagelinas, peptideoglicanos, além de endotoxinas como lipopolissacarídeos. Essas moléculas entram em contato com receptores específicos (*toll-like*, NOD1 e NOD2), induzindo a liberação de citocinas (IL1B, IL6, IL8, TNF e INF) e também a ativação do sistema complemento e da coagulação. Inicia-se, a partir daí a migração de leucócitos ativados para o foco infeccioso. Ocorrerá um aumento na produção de células imaturas pela medula óssea e aumento na produção local de óxido nítrico (NO). Este é um dos principais responsáveis pelas alterações vasculares com hiporreatividade e aumento da permeabilidade vascular. Consequentemente observa-se má distribuição do fluxo sanguíneo regional que associada aos fenômenos trombóticos da microvasculatura, leva a uma redução significativa da oferta celular de oxigênio[18,44].

Se o choque persistir, o resultado é a disfunção múltipla de órgãos e consequentemente o óbito. As taxas de mortalidade são próximas a 50%, e em alguns subgrupos de pacientes, atinge até 75%[40].

A evolução do quadro depende do organismo causador da infecção, da constituição genética e do estado de saúde do paciente hospedeiro. Porém o tempo de identificação do diagnóstico e o início da intervenção terapêutica também são fundamentais para o desfecho prognóstico[39].

O tratamento de pacientes com choque séptico deve ser iniciado assim que diagnosticado, independente da unidade em que o paciente se encontra. Sabe-se que as primeiras horas após o diagnóstico são cruciais. O principal objetivo é a avaliação hemodinâmica inicial, a fim de detectar o comprometimento da perfusão e da oxigenação de órgãos e tecidos, e permitir a instituição precoce de intervenções que reduzam ou previnam a disfunção de órgãos e sistemas[46].

Os objetivos principais do tratamento consistem em controlar a infecção e reverter os efeitos prejudiciais do choque, e ainda sustentar a oxigenação dos tecidos. Para isso, utilizam-se os seguintes mecanismos: os fluídos que restauram o volume intravascular, os vasopressores que restauraram o tônus vascular e a transfusão de hemácias que aumenta a oferta de oxigênio.

## 3.4 Transfusão de Hemácias em Pacientes Críticos

### 3.4.1 Estudos retrospectivos

Historicamente a decisão de se transfundir um paciente foi por muito tempo guiada por um valor de hemoglobina, conhecido como gatilho transfusional ou *trigger* de hemoglobina[47]. Entretanto, nos últimos anos, observamos um aumento importante de evidência científica relacionada a essa prática em pacientes críticos, e como consequência uma reavaliação constante e cada vez mais focada na individualização de determinados grupos populacionais de estudo.

O estudo "*Anemia and Blood Transfusion in Critical Ill* (ABC)" avaliou 3.534 pacientes em 146 UTIs Europeias (n = 3534 e 146 UTIs). Foi um

estudo observacional no qual se constatou que a taxa de transfusão de hemácias, que foi de 37%, aumenta de acordo com o tempo de permanência da UTI. Demonstrou-se também que dos pacientes que morreram, 57,1% receberam transfusão, contra 42% que não receberam[10].

Realizado em 284 UTIs nos Estados Unidos, o estudo CRIT, incluiu para análise prospectiva e observacional 4892 pacientes. Foi utilizada uma metodologia estatística, com a finalidade de analisar a relação entre transfusão e mortalidade, ajustando a diferença entre os grupos, chamada escore de propensão, indicando um maior risco de morte àqueles pacientes transfundidos. Após ajuste das características de base e gravidade, dos 1059 pacientes (44,8%) transfundidos contra os 1059 pacientes (44,8%) não transfundidos, o risco de morte foi significantemente maior para os transfundidos[19].

De fato, tanto o estudo CRIT quanto o estudo ABC, tiveram papel fundamental ao levantar questionamentos relativos aos possíveis benefícios transfusionais que os pacientes críticos com anemia poderiam obter. Na época, o hábito transfusional baseava-se em parâmetros pouco fundamentados. Acreditava-se, de forma geral que os limiares hemoglobina de 10 g/dL e hematócrito de 30% seriam adequados para indicar a transfusão, baseados em uma obsoleta regra de 10/30, sugerida empiricamente por Adams e Lundy, em 1942[48].

### 3.4.2 Estudos prospectivos

O primeiro ensaio clínico prospectivo e multicêntrico que avaliou a necessidade de transfusão de hemácias em terapia intensiva, de Hébert *et al*.[12], foi publicado em 1999 (*Transfusion Requirements in Critical Care - TRICC Study*). No estudo, 838 pacientes críticos normovolêmicos foram randomizados para duas estratégias de transfusão: restritiva (com um gatilho transfusional de 7 g/dL) e liberal (com um gatilho transfusional de 10 g/dL). O objetivo do estudo foi estabelecer a associação entre transfusão de sangue e evolução adversa em pacientes críticos. Os resultados mostraram que não houve diferença estatisticamente significativa na mortalidade em 30 dias, em relação ao desfecho primário, entre os dois grupos (23,3% para o grupo de estratégia liberal contra 18,7% para o grupo de estratégia restritiva, sendo p = 0.11). A análise de subgrupos evidenciou uma taxa de mortalidade significativamente menor no grupo restritivo para transfusão de hemácias, para a população mais jovem (idade maior que 55 anos) e em pacientes de menor gravidade (APACHE II escore menor que 20).

Os resultados do estudo TRICC foram repetidos posteriormente na população pediátrica na pesquisa *Transfusion Requirements in Pediatric Intensive Care Unit* (TRIPICU). Nesse estudo, 637 crianças críticas, porém estáveis hemodinamicamente, foram distribuídas aleatoriamente para receber transfusão de hemácias abaixo de 7 g/dL (estratégia restritiva) ou 9,5 g/dL (estratégia liberal). Não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa no desfecho primário (disfunção múltipla de órgãos), ou em qualquer um dos desfechos secundários (mortalidade, eventos adversos,

infecções hospitalares ou tempo de permanência na UTI), o que permite concluir que a estratégia restritiva em pacientes pediátricos internados em unidades de terapia intensiva é segura, além de reduzir o número de transfusões[49].

Hajjar *et al*.[13], em estudo clinico, prospectivo e randomizado, publicado em 2010 (*Transfusion requirements after cardiac surgery: the* TRACS *randomized controlled Trial*), evidenciou pela primeira vez em um estudo prospectivo e randomizado em cirurgia cardíaca com 502 pacientes incluídos, a segurança de uma estratégia restritiva de hemácias (gatilho transfusional de 24%), em comparação com estratégia liberal (gatilho de 28%).

No estudo *Functional Outcomes in Cardiovascular Patients Undergoing Surgical Hip Fracture Repair* (FOCUS) foram incluídos 2016 pacientes, com 50 anos ou mais, submetidos à cirurgia de quadril, que tivessem doença cardiovascular (insuficiência coronariana, insuficiência cardíaca, doença cerebrovascular ou vascular periférica) ou fatores de risco para doença cardiovascular (hipertensão, diabetes, hipercolesterolemia [colesterol total > 200 mg/dL ou LDL > 130 mg/dL], tabagismo ou creatinina maior que 2 mg/dL) e que tivessem uma hemoglobina (Hb) menor que 10 g/dL em até três dias após a cirurgia. Os pacientes foram divididos em dois grupos: estratégia transfusional liberal (Hb limiar para transfusão menor que 10 g/dL) ou restritiva (Hb limiar para transfusão menor que 8 g/dL ou transfusão na presença de sintomas de anemia. O desfecho primário foi morte ou incapacidade em deambulação sem auxílio em 60 dias. Neste estudo, não houve benefício da estratégia liberal em relação à restritiva tanto

em relação à mortalidade (35,2% no grupo estratégia liberal *versus* 34,7% no grupo estratégia restritiva, p=0,90) quanto na redução de complicações cardiovasculares (7,6 *vs* 6,6%)[50].

As recomendações atuais da *"Surviving Sepsis Campaign"* sobre transfusão de sangue em pacientes com choque séptico são de manter um hematócrito acima a 30% na presença de hipoperfusão nas primeiras seis horas, evidência que foi derivada do estudo publicado em 2001, "Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock"[51]. O estudo de Rivers *et al*.[51] foi realizado em um único centro, investigando o efeito da ressuscitação com base no protocolo - alvo controlado. Envolveu 263 pacientes com sepse grave ou choque séptico, e avaliou a intervenção nas primeiras seis horas após a admissão em um serviço de emergência. Os pacientes foram randomizados, ou para o grupo controle (tratamento usual), ou para o protocolo, aí incluindo uma série de intervenções, tais como fluídos de ressuscitação, agentes inotrópicos e inclusive a transfusão de sangue com hematócritos acima de 30%, se a hipoperfusão persistisse ($ScvO_2$ < 70%). Os resultados da pesquisa mostraram uma redução significativa na mortalidade (risco relativo [RR]) de 0,58, IC de 95% 0,38 a 0,87) com a utilização do protocolo. Entretanto, por ter sido um protocolo complexo e não desenhado com esse propósito, não se pode compreender os benefícios clínicos de cada uma das intervenções de forma individualizada, como a transfusão sanguínea na sepse.

Nesse contexto, questiona-se também, a utilização de gatilhos e a generalização da indicação transfusional. O entendimento nos últimos anos da

prática transfusional busca a evidência individualizada de cada grupo de pacientes, levando-se em conta fatores como comorbidades e a situação clínica no momento. Diante da controvérsia sobre o uso de transfusão de hemácias em pacientes com choque séptico foi planejado em 2011 o estudo *Transfusion Requirements in Septic Shock* (TRISS). Nenhum estudo prévio havia avaliado até o momento, os efeitos e a segurança da transfusão de hemácias em pacientes com choque séptico. As evidências científicas baseavam-se principalmente no estudo TRICC, que incluía pacientes criticamente doentes de uma forma geral, além de já ressuscitados. Além disso, os pacientes foram transfundidos com hemácias não leucodepletadas, o que tornaria difícil a adaptação dos resultados para a prática clínica da época.

O estudo *Lower versus Higher Hemoglobin Threshold* TRISS[26], publicado em 2014, foi um estudo multicêntrico, de grupos paralelos de pacientes na unidade de terapia intensiva com diagnóstico de choque séptico. Os pacientes foram randomizados e receberam transfusão de hemácias com redução de leucócitos quando o nível de hemoglobina foi menor ou igual a 7 g/dL (grupo restritivo) ou quando o nível foi menor ou igual a 9 g/dL (grupo liberal) durante a internação na UTI. O desfecho primário foi óbito em 90 dias após a randomização. Foram analisados dados de 998 de 1005 pacientes (99,3%) que foram submetidos à randomização. Na UTI, o grupo restritivo recebeu uma mediana de uma unidade de sangue (intervalo interquartil de 0-3) e o grupo liberal recebeu uma mediana de quatro unidades (intervalo interquartil de 2-7). Após 90 dias da randomização, 216 de 502 pacientes (43,0%) alocados no grupo do

restritivo, em comparação com 223 de 496 (45,0%) alocados no grupo liberal, evoluíram para óbito (risco relativo: 0,94; IC95%: 0,78-1,09, P = 0,44). Os resultados mostraram que não houve diferença estatisticamente significante na análise dos grupos ajustada para fatores de risco no início do estudo. Além disso, também não se observou diferença entre os grupos de gatilhos transfusionais quanto aos desfechos secundários (eventos isquêmicos, reações adversas graves, que precisaram de suporte de vida). Dessa forma, o estudo de Holst *et al*.[26], demonstrou maior consistência para a adoção de um baixo limiar para transfusão numa população de pacientes sépticos. Deve-se destacar que, nesse ensaio clínico, somente 7% dos pacientes tiveram diagnóstico de neoplasias hematológicas e foram excluídos pacientes com neoplasia sólida.

Almeida *et al*.[25] publicaram, em 2015, estudo envolvendo 198 pacientes que foram admitidos em uma UTI cirúrgica após uma cirurgia abdominal de grande porte para tratamento do câncer. A estratégia de transfusão de hemácias baseada em uma concentração de hemoglobina de 9 g/dL (liberal) foi superior a uma estratégia de transfusão de hemácias baseada em uma concentração de hemoglobina de 7 g/dL (restritiva) em relação ao desfecho primário composto de mortalidade em 30 dias e complicações clínicas graves. A estratégia restritiva também foi associada com um aumento da taxa de complicações graves, entre elas a infecção intra-abdominal, complicações cardiovasculares e mortalidade em 60 dias, quando comparada ao grupo liberal. Os pacientes que participaram deste estudo eram pacientes com doença neoplásica ativa e que apresentavam

um alto risco para complicações pós-operatórias. O objetivo do estudo era avaliar, através de duas estratégias diferentes de transfusão de hemácias, o balanço entre os riscos de complicações da anemia pós-operatória e os riscos da transfusão de hemácias, utilizando para isso um desfecho composto de eventos cardiovasculares, complicações cirúrgicas graves, infecção, disfunção orgânica e morte. A hipótese para os achados deste estudo é que os pacientes com câncer submetidos a uma estratégia restritiva de transfusão de hemácias estariam mais susceptíveis a alterações na oferta de oxigênio e deteriorações da oxigenação tecidual durante o período pós-operatório, levando a taxas maiores de complicações e morte.

# 4 MÉTODOS

## 4.1 Desenho do Estudo e Protocolo de Tratamento

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e o protocolo do estudo (Anexos A e B) foram submetidos à Comissão Científica do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) e ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Foram aprovados sob número 002/11 em sessão de 30 de março de 2011 e em 3 de maio de 2012 foi aprovada mudança de pesquisador executante (Anexo C). Foram obtidas as anuências no TCLE de todos pacientes participantes ou de seus familiares mais próximos, quando os pacientes estavam incapacitados de fornecê-la. O estudo foi registrado no *ClinicalTrials.gov* sob o identificador NCT01648946. Os resultados preliminares do estudo foram apresentados em forma de pôster no *34rd International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine*[52].

Trata-se de um estudo prospectivo, randomizado, controlado, de superioridade. Pacientes consecutivos portadores de câncer admitidos na UTI com diagnóstico de choque séptico foram randomizados para uma das duas estratégias de transfusão de hemácias: liberal ou restritiva. A sequência das estratégias foi gerada a partir de uma tabela de números randômicos e cada tratamento foi colocado em um envelope opaco. O envelope era aberto no momento de inclusão do paciente no estudo. O

pesquisador avaliava diariamente a elegibilidade no estudo dos pacientes admitidos na UTI. Em seguida, esclarecia ao paciente ou familiar responsável os detalhes do estudo e, após assinatura do termo de consentimento, o mesmo era incluído. Somente após o consentimento e inclusão no estudo, o pesquisador tinha acesso ao grupo de tratamento alocado para o paciente cadastrado, desta forma não havia como o investigador influenciar na seleção dos pacientes.

O estudo foi parcialmente “cego”, já que não era viável fazê-lo totalmente cego, pois as estratégias de tratamento impossibilitam o cegamento. Entretanto, tanto os pacientes quanto os investigadores que analisaram os desfechos, foram mascarados (“cegados”) para a intervenção, ou seja, os mesmos não foram informados em qual grupo o paciente estava alocado.

O estudo foi realizado no ICESP do Hospital das Clínicas da FMUSP.

As estratégias de transfusão empregadas no estudo foram derivadas de estudos anteriores realizados em pacientes críticos que mostravam segurança com níveis de hemoglobina de até 7 g/Dl[12,13].

**Estratégia liberal**: pacientes randomizados para o grupo estratégia liberal recebiam transfusão de hemácias se a concentração de hemoglobina fosse menor que 9 g/dL, desde a sua admissão na UTI até o momento da sua alta para enfermaria.

**Estratégia restritiva**: pacientes randomizados para o grupo estratégia restritiva recebiam transfusão de hemácias se a concentração de hemoglobina fosse menor que 7 g/dL, desde a sua admissão na UTI até o momento da sua alta para enfermaria.

Os médicos foram instruídos a administrar a transfusão de hemácias de uma em uma bolsa e colher a hemoglobina após cada unidade de hemácias transfundida. Em ambos os grupos não eram administradas mais unidades se a concentração de hemoglobina alvo fosse alcançada - 9 g/dL no grupo liberal e 7 g/dL no grupo restritivo. As concentrações dos níveis de hemoglobina eram monitoradas pelo menos duas vezes ao dia na UTI.

Os médicos que assistiram os pacientes na UTI poderiam administrar transfusões de hemácias não previstas pelo protocolo do estudo se considerassem imprescindível ao paciente, como no choque hemorrágico ou choque circulatório de outra natureza, e tal evento foi considerado desvio de protocolo. A análise final foi realizada de acordo com o princípio da intenção de tratar, ou seja, os pacientes foram analisados de acordo com seus respectivos grupos na randomização.

No ICESP, o concentrado de hemácias é armazenado em solução de citrato. O volume de uma unidade de concentrado de hemácias varia de 250 a 350 mL, com um hematócrito em torno de 70%. A leucorredução foi realizada em todas as transfusões pós-estocagem, com filtro beira-leito.

Após a alta para a enfermaria, as transfusões de hemácias eram feitas a critério dos médicos responsáveis pelos pacientes, sendo recomendada pelos autores do estudo a avaliação individualizada do paciente.

## 4.2 Critérios de Inclusão

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

a) Pacientes com diagnóstico prévio confirmado de neoplasia sólida.

b) Diagnóstico de choque séptico na admissão da UTI.

c) Idade maior ou igual a 18 anos.

d) Termo de consentimento assinado.

## 4.3 Critérios de Exclusão

a) Neoplasias hematológicas.

b) Expectativa de vida ou permanência prevista na UTI menor quer 24 horas.

c) Doença renal crônica em terapia de substituição renal previamente à admissão na UTI.

d) Escore de Karnosfsky inferior a 50.

e) Distúrbios de coagulação ou uso de anticoagulantes.

f) Tumor com sangramento ativo ou choque hemorrágico.

g) Recusa em receber hemoderivados.

h) Recusa em participar do estudo ou retirada do termo de consentimento pelo paciente em qualquer momento do estudo.

i) Pós-operatório imediato de cirurgia oncológica.

j) Participação do paciente em outros estudos.

## 4.4 Desfechos

**A. Desfecho primário**

Mortalidade em 28 dias após a randomização.

**B. Desfechos secundários**

Mortalidade em 60 e 90 dias.

Tempo de internação hospitalar.

Tempo de internação na UTI.

Taxa de readmissão na UTI.

A necessidade de ventilação mecânica invasiva em 28 dias.

A necessidade de terapia de substituição renal em 28 dias.

A necessidade de vasopressores em 28 dias.

A necessidade de inotrópicos em 28 dias.

A incidência em 28 dias de delirium, arritmias, convulsão, choque cardiogênico e acidente vascular cerebral.

## 4.5 Dados Clínicos e Demográficos e Coleta de Dados

Um instrumento de coleta foi elaborado para auxiliar na obtenção das informações requeridas no estudo (Anexo D).

No momento da randomização, eram obtidos dados clínicos e demográficos, informações sobre a neoplasia, estado funcional e tratamento oncológico. Também eram coletadas do prontuário do paciente as principais comorbidades para o cálculo do escore de comorbidade de Charlson. Os dados clínicos e laboratoriais colhidos nas primeiras 24 horas após a admissão do paciente na UTI eram utilizados para a avaliação de gravidade

de acordo com o escore *Simplified Acute Physiologic Score* (SAPS 3)[53] e escore de disfunção multiorgânica *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA)[54] após 24 horas. Foram registrados durante a internação os valores de hemoglobina e hematócrito, leucograma e contagem de plaquetas, albumina sérica, proteína C-reativa, níveis plasmáticos de ureia, creatinina, bilirrubinas totais, CK-MB e troponina, saturação venosa central de oxigênio, pH, lactato arterial, uso de hemoderivados, quantidade e tipo de fluidos administrados, necessidade de ventilação mecânica e necessidade de vasopressores.

Os pacientes internados na UTI incluídos no estudo eram avaliados diariamente pela manhã e à tarde para verificar os níveis de hemoglobina, a utilização de hemoderivados, os valores de hemoglobina antes da transfusão e se havia ocorrido ou não desvio de protocolo. Durante a permanência hospitalar, o investigador principal foi responsável pela anotação do uso de hemoderivados na enfermaria, porém a decisão sobre a transfusão sanguínea após a alta da UTI ficou sob a decisão da equipe assistencial do setor de internação.

Houve cegamento dos pacientes e dos investigadores que analisaram os desfechos. A análise dos desfechos foi realizada por três investigadores que não foram informados a qual grupo o paciente estava alocado. O acompanhamento do status vital dos pacientes durante os primeiros 90 dias de observação do estudo foi realizado através de contato telefônico.

Todas as planilhas dos pacientes eram atualizadas e enviadas semanalmente para a estatística do estudo através de correio eletrônico.

## 4.6 Definição das Complicações Clínicas

**a) Complicações cardíacas**

Foram definidos como complicações cardíacas os seguintes eventos: arritmia cardíaca e choque cardiogênico.

Choque cardiogênico foi definido como estado de hipoperfusão tecidual de causa cardiovascular, caracterizado por redução da saturação venosa central de oxigênio, hiperlactatemia e sinais de falência orgânica[55].

**b) Complicações neurológicas**

Foram definidos como complicações neurológicas os eventos: delirium, crise convulsiva e acidente vascular cerebral.

O diagnóstico de delirium foi realizado por meio da escala CAM-ICU aplicada diariamente e o diagnóstico de acidente vascular cerebral isquêmico ou ataque isquêmico transitório foi definido pela presença de déficit neurológico novo, reversível ou não, acompanhado de alteração compatível em exame de imagem (tomografia de crânio ou ressonância magnética)[56,57].

**c) Complicações renais**

O parâmetro de disfunção renal utilizado foi o critério de RIFLE[58]. Foram registrados os pacientes que necessitaram de terapia de substituição renal.

**d) Readmissão na UTI**

Foi caracterizada como readmissão na UTI a reinternação do paciente no intervalo menor que 48 h da alta.

## 4.7 Análise Estatística

O tamanho amostral foi baseado em um estudo prévio que registrou mortalidade de 50% em pacientes com câncer e choque séptico[3].

Considerando um erro alfa de 5% e poder do teste de 80%, foram necessários 300 pacientes para detectar a redução de mortalidade em 28 dias em 16%.

As variáveis classificatórias foram apresentadas em tabelas de contingência contendo frequências absolutas (n) e relativas (%). A associação entre elas foi avaliada pelo teste qui-quadrado ou teste da razão de verossimilhança ou teste exato de Fisher.

As variáveis quantitativas foram apresentadas por meio de média, desvio padrão ou mediana e intervalo interquartílico. Para a comparação de tais variáveis, foram utilizados o teste t-Student ou Mann-Whitney.

Os níveis de hemoglobina foram comparados entre os grupos por meio de uma ANOVA de modelo misto. O modelo foi construído utilizando-se o nadir diário da hemoglobina diário durante os primeiros oito dias de internação na UTI.

A análise do desfecho primário foi realizada com o modelo de regressão logística, apresentado como risco relativo (RR) e os desfechos secundários como razão de chances (OR) com intervalo de confiança de 95%.

A análise foi realizada por meio da intenção de tratar comparando-se os dois grupos pela análise de regressão logística.

As curvas de sobrevida foram construídas a partir do método de Kaplan-Meier e foram comparadas pelo teste de log-rank. Os valores de $p<0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

Os dados foram submetidos à análise utilizando o *The Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) para Windows, versão 17 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

## 4.8 Protocolo de Tratamento - Fluxograma

O fluxograma do protocolo de tratamento encontra-se na Figura 1.

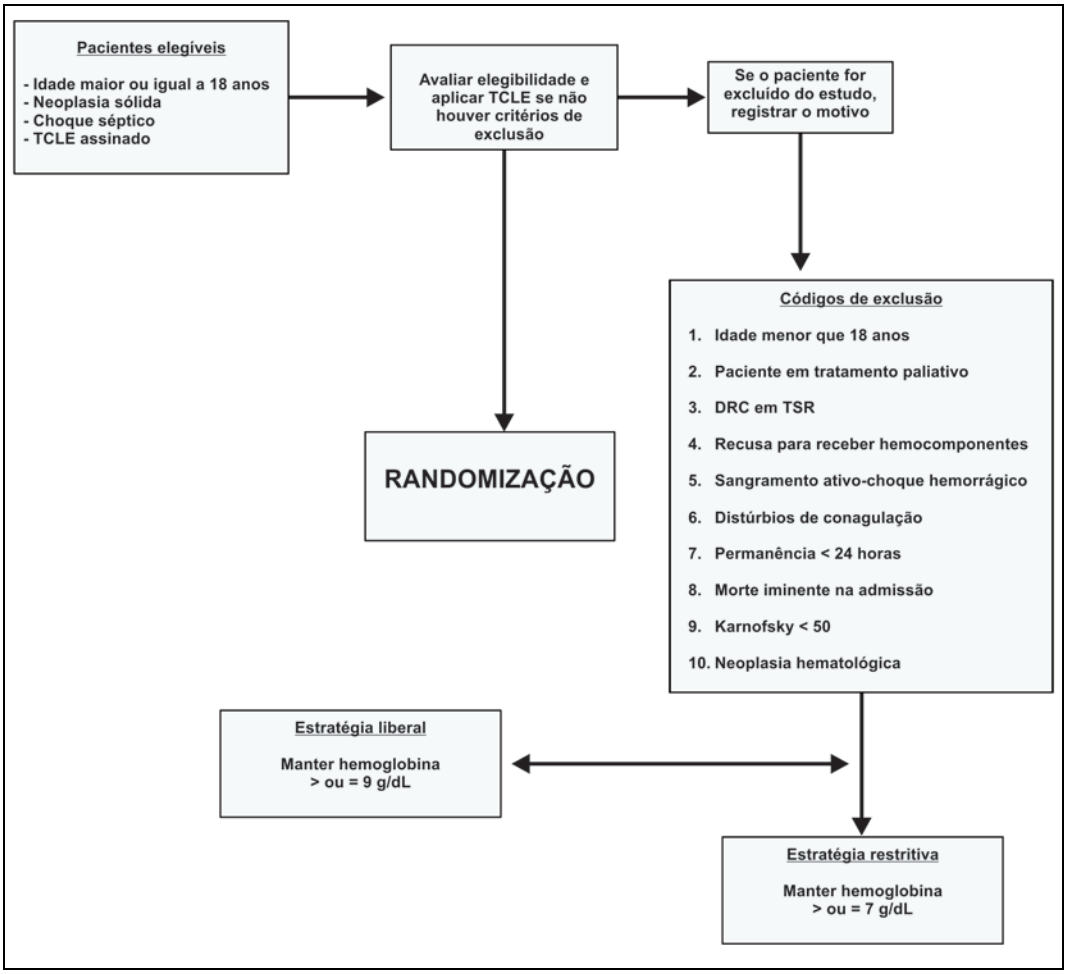



**Figura 1 - Fluxograma do protocolo de tratamento**

# 5 RESULTADOS

## 5.1 Pacientes

Neste estudo, de um total de 1658 pacientes admitidos na UTI do ICESP no período de 16 de junho de 2012 a 29 de maio de 2014, 300 pacientes preencheram os critérios de inclusão, não apresentaram nenhum critério de exclusão, assinaram o termo de consentimento e foram incluídos no estudo (Figura 2). Destes, 149 pacientes foram alocados no grupo estratégia liberal e 151 pacientes foram alocados no grupo estratégia restritiva. Todos os pacientes completaram o estudo sem retirar o termo de consentimento.

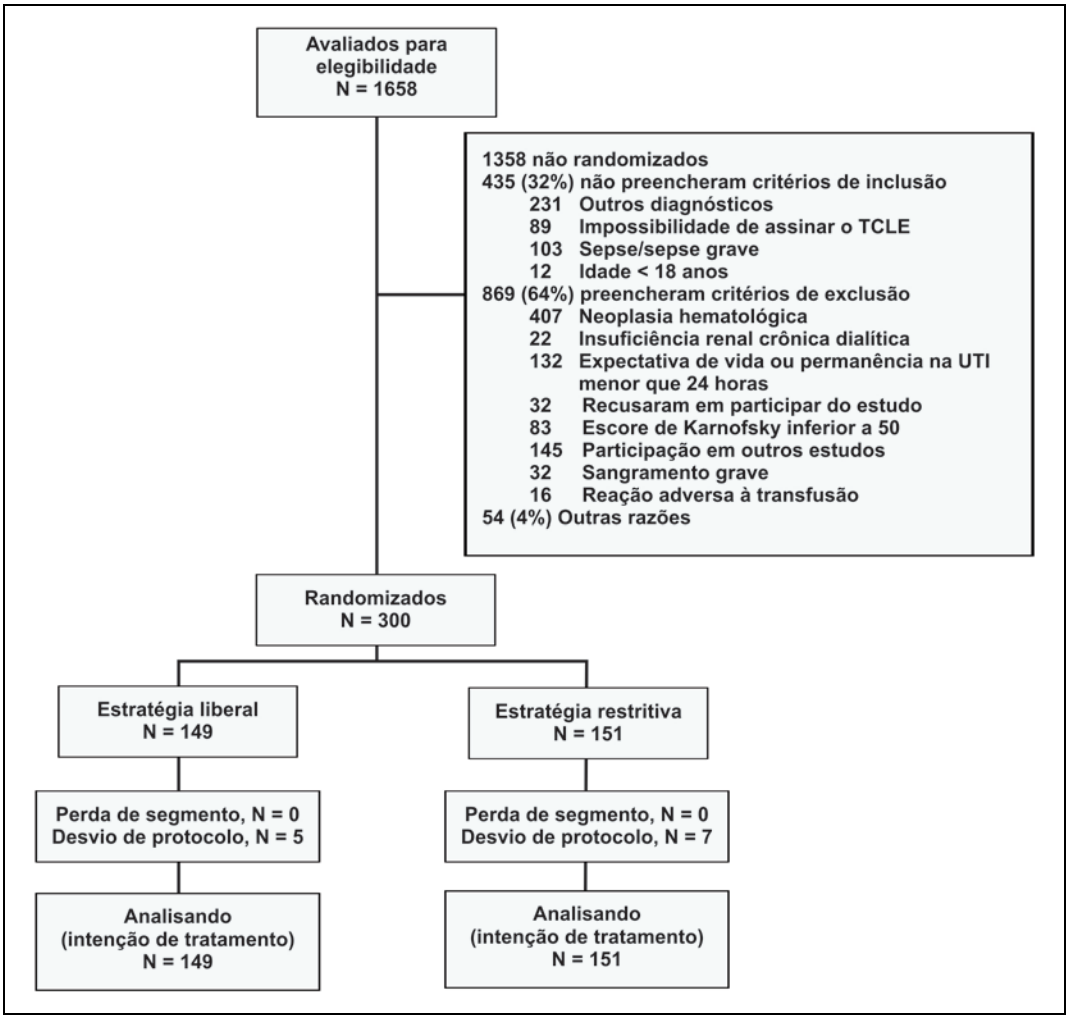



**Figura 2 - Fluxograma do estudo**

Os grupos apresentaram características demográficas e clínicas semelhantes. A média de idade foi de 62 ± 13 anos no grupo liberal e 61 ± 14 anos no grupo restritivo e a proporção do sexo masculino foi semelhante em ambos os grupos (47,0% e 55,6%, respectivamente nos grupos liberal e restritivo). A mediana e intervalo interquartílico (IIQ) do índice de massa corpórea foram similares entre os grupos [23 (20 - 27) *vs* 22 (20 - 27) kg/m$^2$].

A comorbidade mais prevalente foi a hipertensão arterial (42,3% *vs* 43,7%), seguida por diabetes (20,1% *vs* 28,0%), fibrilação atrial (14,8% *vs* 11,3%), doença pulmonar obstrutiva crônica (8,7 *vs* 6,0%), hipotireoidismo

(8,1% *vs* 4,0%), insuficiência cardíaca congestiva (7,4% *vs* 5,3%), infarto agudo do miocárdio (3,4% *vs* 4,6%), doença hepática (3,4% *vs* 2,7%), acidente vascular cerebral (2,7% *vs* 2,7%), doença vascular periférica (2,0% *vs* 0,7%), creatinina basal > 1,5 mg/dL (0 *vs* 2,0%), respectivamente nos grupos liberal e restritivo. A prevalência de tabagismo ativo foi de 13,6% e 14,2%, nos grupos liberal e restritivo. A neoplasia mais frequente foi a do trato gastrointestinal (52,3% *vs* 58,9%), seguida de pulmão (15,4% *vs* 13,2%), trato gênito-urinário (11,4% *vs* 7,3%), cabeça e pescoço (8,1% *vs* 7,9%), mama (6,0% *vs* 2,0%), neurológico (2,7% *vs* 1,3%) e outros (4,0% *vs* 9,3%), respectivamente nos grupos liberal e restritivo. Os pacientes foram classificados segundo estado funcional *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) e um percentual baixo encontrava-se acima da classe 2 (13,6% e 19,1%, respectivamente nos grupos liberal e restritivo) (Tabela 1).

**Tabela 1 - Características demográficas e clínicas segundo as estratégias de transfusão. São Paulo, 2014**

| Variável | Estratégia de transfusão | |
|---|---|---|
| | LIBERAL (N=149) | RESTRITIVA (N=151) |
| Idade (anos), média (DP) | 62 ± 13 | 61 ± 14 |
| Sexo masculino (%) | 70 (47,0%) | 84 (55,6%) |
| Índice de massa corpórea, mediana (IIQ) | 23 (20 - 27) | 22 (20 - 27) |
| Comorbidades | | |
| Hipertensão arterial sistêmica (%) | 63 (42,3%) | 66 (43,7%) |
| Diabetes (%) | 30 (20,1%) | 28 (18,7%) |
| Fibrilação atrial (%) | 22 (14,8%) | 17 (11,3%) |
| Doença pulmonar obstrutiva crônica (%) | 13 (8,7%) | 9 (6,0%) |
| Hipotireoidismo (%) | 12 (8,1%) | 6 (4,0%) |
| Insuficiência cardíaca congestiva (%) | 11 (7,4%) | 8 (5,3%) |
| Infarto agudo do miocárdio (%) | 5 (3,4%) | 7 (4,6%) |
| Doença hepática (%) | 5 (3,4%) | 4 (2,7%) |
| Acidente vascular cerebral (%) | 4 (2,7%) | 4 (2,7%) |
| Doença vascular periférica (%) | 3 (2,0%) | 1 (0,7%) |
| Creatinina basal > 1,5 mg/dL (%) | 0 (0%) | 3 (2,0%) |
| Tabagismo (%) | 20 (13,6%) | 21 (14,2%) |
| Índice de comorbidade de Charlson | 9 (6 - 11) | 9 (7 - 11) |
| Tipo de neoplasia (%) | | |
| Trato gastrointestinal | 78 (52,3%) | 89 (58,9%) |
| Pulmão | 23 (15,4%) | 20 (13,2%) |
| Geniturinário | 17 (11,4%) | 11 (7,3%) |
| Cabeça e pescoço | 12 (8,1%) | 12 (7,9%) |
| Mama | 9 (6,0%) | 3 (2,0%) |
| Neurológico | 4 (2,7%) | 2 (1,3%) |
| Outros | 6 (4%) | 14 (9,3%) |
| Quimioterapia prévia | 39 (26,2%) | 33 (22,0%) |
| Radioterapia prévia | 7 (4,8%) | 6 (4,0%) |
| ECOG | | |
| 0 | 31 (21,8%) | 14 (9,5%) |
| 1 | 44 (29,9%) | 45 (30,6%) |
| 2 | 51 (34,7%) | 60 (40,8%) |
| 3 | 17 (11,6%) | 24 (16,3%) |
| 4 | 3 (2,0%) | 4 (2,7%) |

DP: desvio padrão, IIQ: intervalo interquartílico. ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*, UTI: Unidade de terapia intensiva. Quimioterapia e radioterapia prévia = quatro semanas anteriores. Índice de Charlson (mediana e intervalo interquartílico)

A caracterização do choque séptico foi semelhante entre os grupos. O foco do choque séptico mais prevalente foi o pulmão (68,5% *vs* 60,9%), seguido do abdome (12,8% *vs* 17,2%), urina (9,4 *vs* 4,6%), sítio tumoral (2% *vs* 0,7%), corrente sanguínea (0 *vs* 0,7%), sistema nervoso central (0,7% *vs* 0,7%), indeterminado (3,4% *vs* 9,9%) e outros (3,4% *vs* 5,3%), respectivamente nos grupos liberal e restritivo.

O grupo de pacientes estudado é uma população com choque séptico de alta gravidade, o que pode ser avaliado pelos elevados escores prognósticos. O grupo liberal apresentou SAPS 3 de 55 (47 - 65) e o grupo restritivo apresentou SAPS 3 de 59 (50 - 72). O SOFA escore foi 4 (2 - 7) no grupo liberal e 5 (3 - 8) no grupo restritivo. A disfunção orgânica mais prevalente foi a respiratória (54,4% *vs* 51,7%), seguida da cardiovascular (46,3% *vs* 51,7%), renal (33,6% *vs* 36,4%), neurológica (21,5% *vs* 23,2%), hematológica (8,1% *vs* 11,9%) e hepática (4,7% *vs* 3,3%), com mediana e IIQ do número de disfunções orgânicas de [1 (1 - 3) *vs* 2 (1 - 3)], respectivamente para os grupos liberal e restritivo (Tabela 2).

**Tabela 2 - Características clínicas à admissão na unidade de terapia intensiva segundo as estratégias de transfusão. São Paulo, 2014**

| Variável | Estratégia de transfusão | |
|---|---|---|
| | LIBERAL (N=149) | RESTRITIVA (N=151) |
| Foco do choque séptico (%) | | |
| Pulmão | 102 (68,5%) | 92 (60,9%) |
| Abdome | 19 (12,8%) | 26 (17,2%) |
| Urina | 14 (9,4%) | 7 (4,6%) |
| Sítio tumoral | 3 (2%) | 1 (0,7%) |
| Corrente Sanguínea | 0 (0%) | 1 (0,7%) |
| Sistema Nervoso Central | 1 (0,7%) | 1 (0,7%) |
| Indeterminado | 5 (3,4%) | 15 (9,9%) |
| Outros | 5 (3,4%) | 8 (5,3%) |
| SAPS3, mediana (IIQ) | 55 (47 - 65) | 59 (50 - 72) |
| Escore SOFA, mediana (IIQ) | 4 (2 - 7) | 5 (3 - 8) |
| Disfunção orgânica | | |
| Respiratória (%) | 81 (54,4%) | 78 (51,7%) |
| Cardiovascular (%) | 69 (46,3%) | 78 (51,7%) |
| Renal (%) | 50 (33,6%) | 55 (36,4%) |
| Neurológica (%) | 32 (21,5%) | 35 (23,2%) |
| Hematológica (%) | 12 (8,1%) | 18 (11,9%) |
| Hepática (%) | 7 (4,7%) | 5 (3,3%) |
| Número de disfunções orgânicas, mediana (IIQ) | 1 (1 - 3) | 2 (1 - 3) |

IIQ: intervalo interquartílico.SAPS: *Simplified Acute Physiology Score*, SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*.

## 5.2 Intervenção

As médias das concentrações de hemoglobina à admissão do paciente na UTI foram semelhantes nos grupos liberal e restritivo (10,1 ± 1,7 *vs* 10,1 ± 6,4 g/dL, p= 0,881), respectivamente. O grupo liberal foi mais exposto à transfusão de hemácias durante a intervenção na UTI (61,1%) em relação ao grupo restritivo (41,1%), p=0,001. A distribuição por unidades de transfusão de hemácias também foi diferente (38,9% *vs* 58,9%; 18,1% *vs* 12,6%; 14,1% *vs*

7,3%; 10,1% *vs* 7,9%; 18,8% *vs* 13,2% respectivamente para 0, 1, 2, 3 e ≥ 4 unidades de transfusão de hemácias), p=0,013. Nos pacientes que foram expostos à transfusão de hemácias, a mediana do número de unidades transfundidas foi semelhante em ambos os grupos [2 (1 - 5) *vs* 3 (1 - 4)], respectivamente para os grupos liberal e restritivo, p=0,914. A distribuição de transfusão de plaquetas, plasma e crioprecipitado foi semelhante nos grupos (p=0,554, 0,750 e 0,498, respectivamente) (Tabela 3).

**Tabela 3 - Concentrações de hemoglobina e transfusões de hemácias segundo os grupos liberal e restritivo. São Paulo, 2014**

| Variável | Estratégia de transfusão | | P |
|---|---|---|---|
| | LIBERAL (N=149) | RESTRITIVA (N=151) | |
| Hemoglobina na admissão da UTI (g/dL) | 10,1 ± 1,7 | 10,1 ± 6,4 | 0,881* |
| Transfusão de concentrado de hemácias na UTI (%) | 91 (61,1%) | 62 (41,1%) | 0,001** |
| Unidades de concentrados de hemácias na UTI (%) | | | 0,013** |
| 0 | 58 (38,9%) | 89 (58,9%) | |
| 1 | 27 (18,1%) | 19 (12,6%) | |
| 2 | 21 (14,1%) | 11 (7,3%) | |
| 3 | 15 (10,1%) | 12 (7,9%) | |
| ≥4 | 28 (18,8%) | 20 (13,2%) | |
| Unidades de concentrados de hemácias na UTI, mediana (IIQ) | 2 (1 - 5) | 3 (1 - 4) | 0,914*** |
| Transfusão de plaquetas na UTI (%) | 11 (7,4%) | 14 (9,3%) | 0,554** |
| Transfusão de plasma na UTI (%) | 4 (2,7%) | 6 (4%) | 0,750**** |
| Transfusão de crioprecipitado na UTI (%) | 0 (0%) | 2 (1,3%) | 0,498**** |

*Teste t-Student, **Teste qui-quadrado, ***Teste de Mann-Whitney, ****Teste de exato de Fisher.
IIQ: intervalo interquartílico, UTI: Unidade de terapia intensiva.

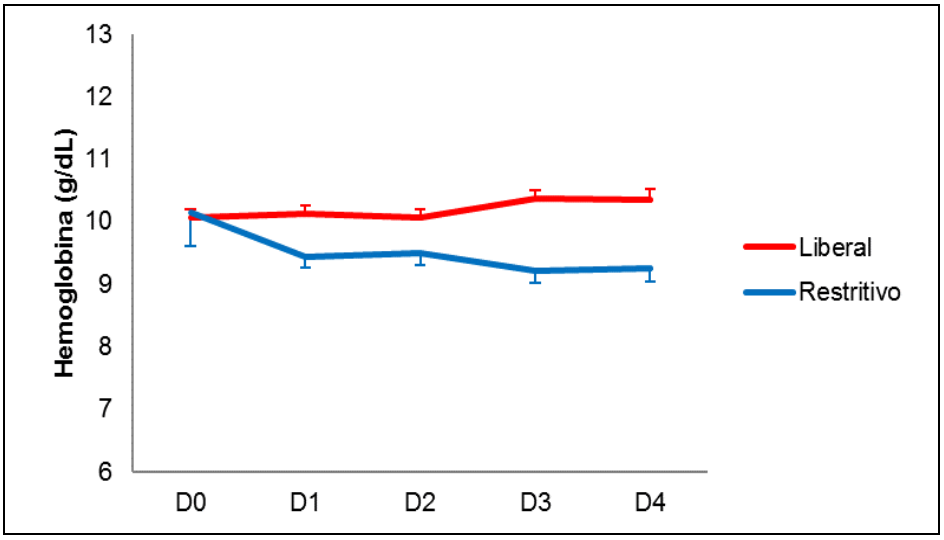
O perfil de médias das concentrações de hemoglobina do grupo liberal apresentou valores maiores em relação ao grupo restritivo (p< 0,001, modelo misto de curva de crescimento) (Tabela 4 e Gráfico 1).

**Tabela 4 - Concentrações de hemoglobina durante a internação na unidade de terapia intensiva segundo os grupos liberal e restritivo. São Paulo, 2014**

| Hemoglobina (g/dL) | Liberal | | | Restritivo | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Média | Desvio padrão | N | Média | Desvio padrão |
| Admissão | 148 | 10,1 | 1,7 | 150 | 10,1 | 6,4 |
| D1 | 147 | 10,1 | 1,5 | 144 | 9,4 | 2,0 |
| D2 | 130 | 10,1 | 1,5 | 131 | 9,5 | 2,3 |
| D3 | 114 | 10,4 | 1,5 | 112 | 9,2 | 1,9 |
| D4 | 97 | 10,3 | 1,7 | 95 | 9,2 | 1,9 |

D0: admissão; D1-D4: dias após randomização.

**Gráfico 1 - Médias e erros padrão das concentrações de hemoglobina durante a internação na unidade de terapia intensiva segundo os grupos liberal e restritivo**




D0: admissão; D1-D4: dias após randomização.

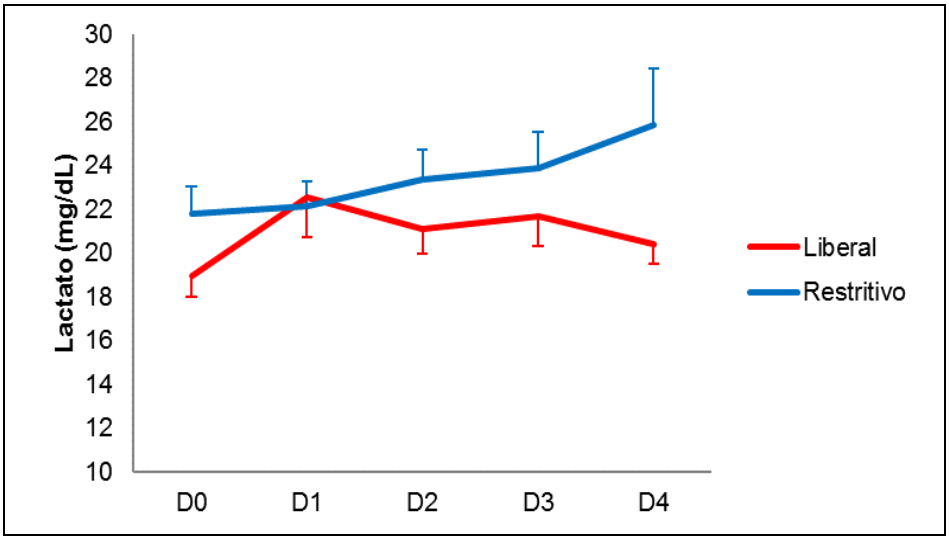
O perfil de médias das concentrações de lactato do grupo liberal apresentou valores menores em relação ao grupo restritivo (p=0,007, modelo misto de curva de crescimento) (Tabela 5 e Gráfico 2).

**Tabela 5 - Concentrações de lactato durante a internação na unidade de terapia intensiva segundo os grupos liberal e restritivo. São Paulo, 2014**

| Lactato (mg/dL) | Liberal | | | Restritivo | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Média | Desvio padrão | N | Média | Desvio padrão |
| D0 | 140 | 18,9 | 10,9 | 149 | 21,8 | 15,1 |
| D1 | 148 | 22,5 | 22,4 | 149 | 22,2 | 13,6 |
| D2 | 144 | 21,1 | 13,5 | 143 | 23,3 | 16,2 |
| D3 | 129 | 21,7 | 15,7 | 130 | 23,9 | 18,8 |
| D4 | 113 | 20,4 | 9,5 | 111 | 25,9 | 26,7 |

D0: admissão; D1-D4: dias após randomização.

**Gráfico 2 - Médias e erros padrão das concentrações de lactato durante a internação na unidade de terapia intensiva segundo os grupos liberal e restritivo**




D0: admissão; D1-D4: dias após randomização.

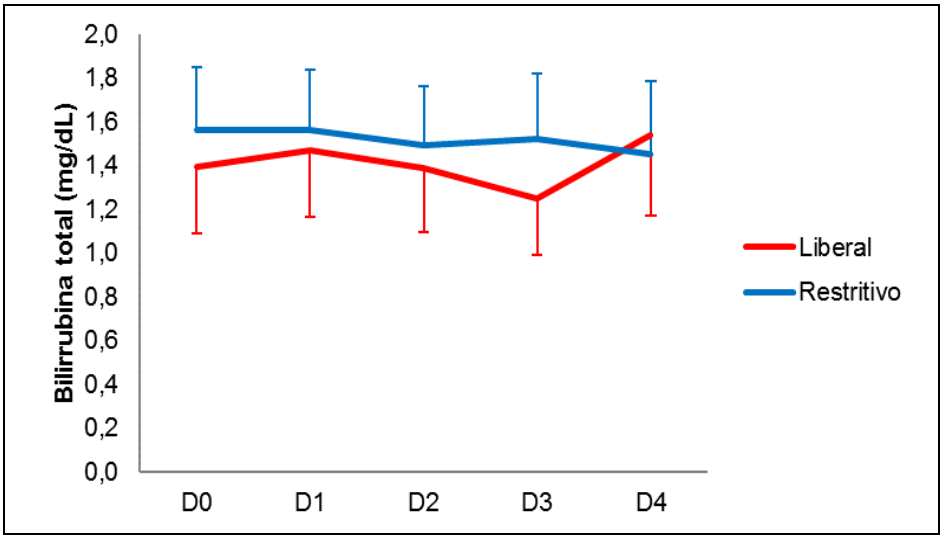
O perfil de médias dos níveis séricos de bilirrubina total do grupo liberal apresentou valores semelhantes em relação ao grupo restritivo (p= 0,560, modelo misto de curva de crescimento) (Tabela 6 e Gráfico 3).

**Tabela 6 - Níveis séricos de bilirrubina total durante a internação na unidade de terapia intensiva segundo os grupos liberal e restritivo. São Paulo, 2014**

| Bilirrubina total (mg/dL) | Liberal | | | Restritivo | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Média | Desvio padrão | N | Média | Desvio padrão |
| D0 | 137 | 1,4 | 3,5 | 143 | 1,6 | 3,5 |
| D1 | 143 | 1,5 | 3,6 | 143 | 1,6 | 3,3 |
| D2 | 139 | 1,4 | 3,4 | 141 | 1,5 | 3,2 |
| D3 | 126 | 1,2 | 2,9 | 125 | 1,5 | 3,3 |
| D4 | 112 | 1,5 | 3,9 | 106 | 1,5 | 3,5 |

D0: admissão; D1-D4: dias após randomização.

**Gráfico 3 - Médias e erros padrão dos níveis séricos de bilirrubina total durante a internação na unidade de terapia intensiva segundo os grupos liberal e restritivo**




D0: admissão; D1-D4: dias após randomização.

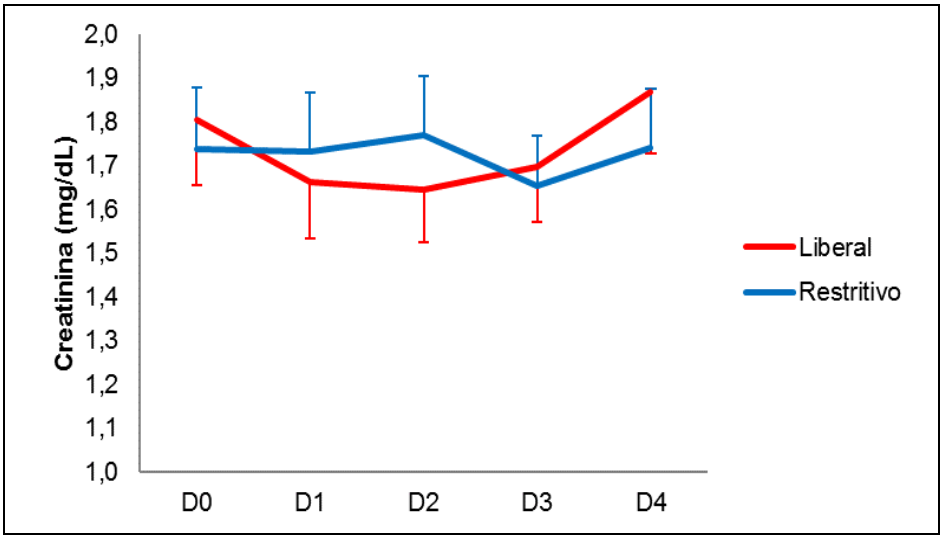
O perfil de médias dos níveis séricos de creatinina do grupo liberal apresentou valores semelhantes em relação ao grupo restritivo (p= 0,920, modelo misto de curva de crescimento) (Tabela 7 e Gráfico 4).

**Tabela 7 - Níveis séricos de creatinina durante a internação na unidade de terapia intensiva segundo os grupos liberal e restritivo. São Paulo, 2014**

| Creatinina (mg/dL) | Liberal | | | Restritivo | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Média | Desvio padrão | N | Média | Desvio padrão |
| D0 | 144 | 1,8 | 1,8 | 145 | 1,7 | 1,7 |
| D1 | 147 | 1,7 | 1,6 | 148 | 1,7 | 1,6 |
| D2 | 147 | 1,6 | 1,5 | 145 | 1,8 | 1,6 |
| D3 | 130 | 1,7 | 1,4 | 131 | 1,7 | 1,3 |
| D4 | 114 | 1,9 | 1,5 | 112 | 1,7 | 1,4 |

D0: admissão; D1-D4: dias após randomização.

**Gráfico 4 - Médias e erros padrão dos níveis séricos de creatinina durante a internação na unidade de terapia intensiva segundo os grupos liberal e restritivo**




D0: admissão; D1-D4: dias após randomização.

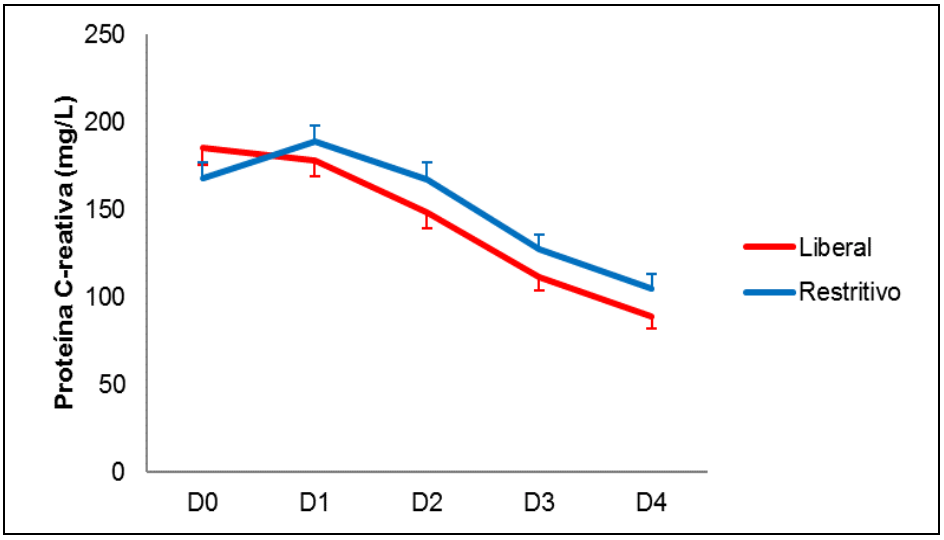
O perfil de médias dos níveis séricos de proteína C-reativa (PCR) do grupo liberal apresentou valores semelhantes em relação ao grupo restritivo (p=0,117, modelo misto de curva de crescimento) (Tabela 8 e Gráfico 5).

**Tabela 8 - Níveis séricos de proteína C-reativa (PCR) durante a internação na unidade de terapia intensiva segundo os grupos liberal e restritivo. São Paulo, 2014**

| PCR (mg/L) | Liberal | | | Restritivo | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Média | Desvio padrão | N | Média | Desvio padrão |
| D0 | 144 | 184,9 | 113,0 | 144 | 167,7 | 111,6 |
| D1 | 147 | 177,8 | 108,2 | 150 | 188,6 | 116,2 |
| D2 | 145 | 148,1 | 106,3 | 145 | 166,9 | 115,3 |
| D3 | 129 | 111,3 | 88,6 | 131 | 127,4 | 91,8 |
| D4 | 113 | 88,9 | 78,8 | 108 | 104,8 | 81,4 |

D0: admissão; D1-D4: dias após randomização.

**Gráfico 5 - Médias e erros padrão dos níveis séricos de proteína C-reativa durante a internação na unidade de terapia intensiva segundo os grupos liberal e restritivo**




D0: admissão; D1-D4: dias após randomização.

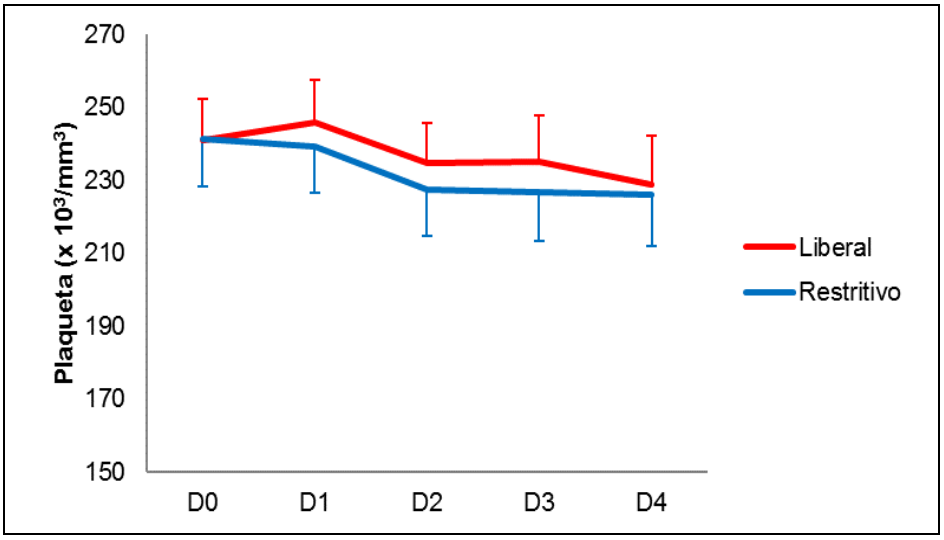
O perfil de médias da contagem de plaquetas do grupo liberal apresentou valores semelhantes em relação ao grupo restritivo (p= 0,529, modelo misto de curva de crescimento) (Tabela 9 e Gráfico 6).

**Tabela 9 - Contagem de plaquetas durante a internação na unidade de terapia intensiva segundo os grupos liberal e restritivo. São Paulo, 2014**

| PCR (mg/L) | Liberal | | | Restritivo | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Média | Desvio padrão | N | Média | Desvio padrão |
| D0 | 144 | 184,9 | 113,0 | 144 | 167,7 | 111,6 |
| D1 | 147 | 177,8 | 108,2 | 150 | 188,6 | 116,2 |
| D2 | 145 | 148,1 | 106,3 | 145 | 166,9 | 115,3 |
| D3 | 129 | 111,3 | 88,6 | 131 | 127,4 | 91,8 |
| D4 | 113 | 88,9 | 78,8 | 108 | 104,8 | 81,4 |

D0: admissão; D1-D4: dias após randomização.

**Gráfico 6 - Médias e erros padrão da contagem de plaquetas durante a internação na unidade de terapia intensiva segundo os grupos liberal e restritivo**




D0: admissão; D1-D4: dias após randomização.

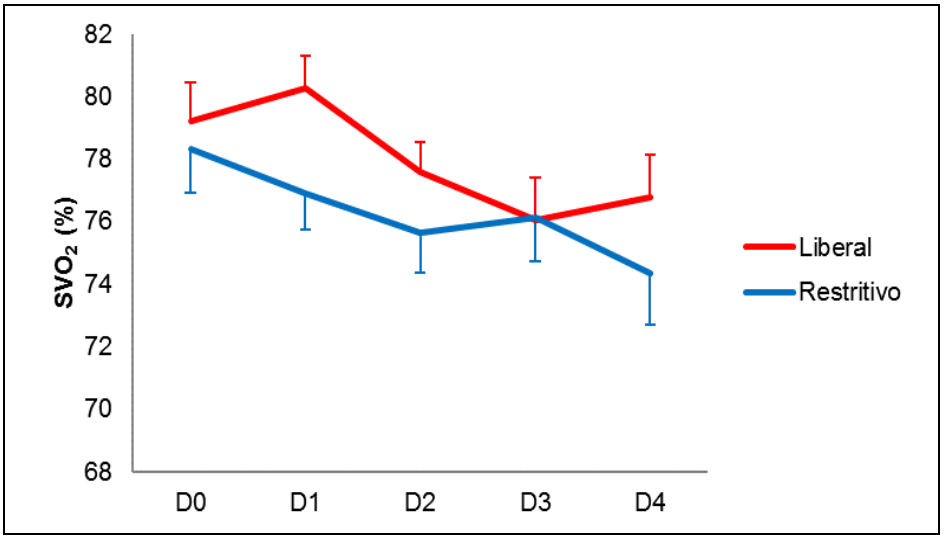
O perfil de médias da $ScVO_2$ do grupo liberal apresentou valores maiores em relação ao grupo restritivo (p= 0,036, modelo misto de curva de crescimento) (Tabela 10 e Gráfico 7).

**Tabela 10 - Saturação venosa central de oxigênio ($ScVO_2$) durante a internação na unidade de terapia intensiva segundo os grupos liberal e restritivo. São Paulo, 2014**

| $SVO_2$ (%) | Liberal | | | Restritivo | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Média | Desvio padrão | N | Média | Desvio padrão |
| D0 | 143 | 79,2 | 14,8 | 148 | 78,3 | 16,7 |
| D1 | 149 | 80,3 | 12,9 | 149 | 76,9 | 14,2 |
| D2 | 147 | 77,6 | 12,0 | 145 | 75,6 | 15,3 |
| D3 | 130 | 76,0 | 15,7 | 131 | 76,1 | 15,8 |
| D4 | 114 | 76,8 | 14,6 | 112 | 74,4 | 17,3 |

D0: admissão; D1-D4: dias após randomização.

**Gráfico 7 - Médias e erros padrão da $ScVO_2$ durante a internação na unidade de terapia intensiva segundo os grupos liberal e restritivo**




D0: admissão; D1-D4: dias após randomização.

## 5.3 Desfechos

### 5.3.1 Desfecho primário

A mortalidade em 28 dias após a randomização foi semelhante nos dois grupos; 45% no grupo liberal e 55,6% no grupo restritivo, p=0,065 (Tabela 11).

### 5.3.2 Desfechos secundários

A mortalidade em 60 dias nos grupos liberal e restritivo foi semelhante (56,4% *vs* 65,6%), respectivamente. Porém, a mortalidade em 90 dias foi maior no grupo restritivo em relação ao grupo liberal (70,2 *vs* 59,1%), p=0,044. A distribuição por causa do óbito foi semelhante, sendo a causa mais frequente o choque séptico (79,5 *vs* 77,4%), respectivamente nos grupos liberal e restritivo.

Não se observou diferença entre os grupos liberal e restritivo respectivamente em relação à necessidade de ventilação mecânica (30,9% *vs* 38,7%) e terapia substitutiva renal (8,7% *vs* 12%). Não houve diferença entre os grupos durante os 28 dias na ocorrência de delírio (16,8% *vs* 17,3%), arritmia (6,7% *vs* 10,7%), convulsão (6% *vs* 5,3%), choque cardiogênico (2% *vs* 4,7%) e acidente vascular cerebral (1,3% *vs* 2%). O percentual de pacientes que necessitou de dobutamina e norepinefrina na UTI foi semelhante nos dois grupos de estratégia de transfusão de hemácias liberal e restritiva (16,2% *vs* 22,1%) e (52,7% *vs* 62,4%), respectivamente. A proporção de reinternações na UTI foi semelhante nos dois grupos (4% *vs* 5,3%), respectivamente nos grupos liberal e restritivo. Não houve diferenças

entre os dois grupos no tempo de internação na UTI e no hospital assim como na taxa de readmissão na UTI (Tabela 11).

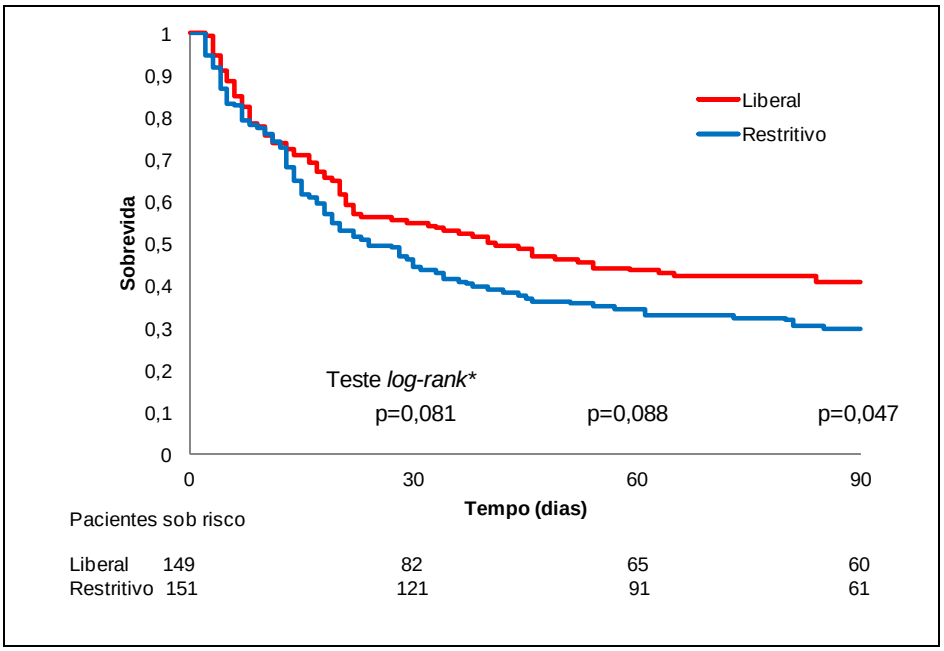
**Tabela 11 Desfechos segundo os grupos liberal e restritivo. São Paulo, 2015**

| Variável | Estratégia de transfusão | | P |
|---|---|---|---|
| | LIBERAL (N=149) | RESTRITIVO (N=151) | |
| Desfecho primário | | | |
| Mortalidade em 28 dias | 67 (45%) | 84 (55,6%) | 0,065* |
| Desfechos secundários | | | |
| Ventilação mecânica (%) | 46 (30,9%) | 58 (38,7%) | 0,157* |
| Delirium (%) | 25 (16,8%) | 26 (17,3%) | 0,899* |
| Arritmia (%) | 10 (6,7%) | 16 (10,7%) | 0,225* |
| Terapia substitutiva renal (%) | 13 (8,7%) | 18 (12%) | 0,353* |
| Convulsão (%) | 9 (6%) | 8 (5,3%) | 0,792* |
| Choque cardiogênico (%) | 3 (2%) | 7 (4,7%) | 0,335** |
| Acidente vascular cerebral (%) | 2 (1,3%) | 3 (2%) | 1,000** |
| Uso de dobutamina (%) | 24 (16,2%) | 33 (22,1%) | 0,194* |
| Uso de norepinefrina (%) | 78 (52,7%) | 93 (62,4%) | 0,090* |
| Tempo de internação UTI | 7 (4-14) | 7 (4-14) | 0,734 |
| Tempo de internação hospitalalar | 15 (8-23) | 13 (8-20) | 0,226 |
| Readmissão na UTI | 6 (4%) | 8 (5,3%) | 0,602* |
| Mortalidade em 60 dias | 84 (56,4%) | 99 (65,6%) | 0,103* |
| Mortalidade em 90 dias | 88 (59,1%) | 106 (70,2%) | 0,044* |
| Causa do óbito em 90 dias | | | 0,485*** |
| Choque séptico | 70 (79,5%) | 82 (77,4%) | |
| Fim de vida | 18 (20,5%) | 22 (20,8%) | |
| Choque hemorrágico | 0 (0%) | 1 (0,9%) | |
| Indeterminado | 0 (0%) | 1 (0,9%) | |

UTI: unidade de terapia intensiva.

Abaixo, estão representadas as curvas de Kaplan-Meier mostrando a probabilidade de sobrevida nos pacientes randomizados para estratégia liberal ou restritiva de transfusão de hemácias (Gráfico 8).

## Gráfico 8 - Curva de sobrevida - Kaplan-Meier




*Probabilidade de significância comparando as curvas até os momentos 30, 60 e 90 dias

# 6 DISCUSSÃO

Neste estudo clínico randomizado e controlado com pacientes portadores de câncer com o diagnóstico de choque séptico, uma estratégia restritiva de transfusão de hemácias utilizando um gatilho transfusional de 7 g/dL de hemoglobina foi tão segura e eficaz quanto uma estratégia liberal com um gatilho transfusional de 9 g/dL. Não houve diferença nas taxas de mortalidade em 28 dias entre as diferentes estratégias. Este é o primeiro estudo clínico prospectivo, randomizado e controlado que comparou diferentes estratégias de transfusão de hemácias em pacientes portadores de câncer com o diagnóstico de choque séptico.

A população incluída no estudo não estava bem representados em estudos randomizados prévios[19,59]. Nossa hipótese era de que a estratégia restritiva de transfusão de hemácias reduziria a taxa de mortalidade em 28 dias devido à redução da exposição a complicações relacionadas à transfusão. Observou-se que a maioria dos pacientes desenvolveu anemia durante a internação na UTI e a administração de transfusão de hemácias foi diferente entre os grupos, com mais unidades de sendo administradas ao grupo liberal do que ao grupo restritivo. Houve poucos desvios de protocolo, sem diferença estatística entre os grupos liberal e restritivo.

Nossos resultados são semelhantes aos de uma meta-análise recente de estudos randomizados envolvendo pacientes criticamente doentes[60]: os

desfechos em pacientes que receberam transfusões com limiares de hemoglobina restritivos foram semelhantes aos dos pacientes que receberam transfusão com limiares liberais. Consequentemente, prefere-se uma estratégia restritiva para a transfusão hemácias por ser menor a exposição ao hemocomponente.

No entanto, em nosso estudo, ao se analisar os desfechos secundários, observamos maior número de óbitos no grupo restritivo na avaliação da mortalidade em 90 dias. O resultado desse desfecho secundário, cria uma preocupação quanto à segurança de uma estratégia restritiva de transfusão de hemácias em pacientes com câncer e choque séptico. Entretanto, devemos ser cautelosos na interpretação desse resultado porque se trata de análise de desfecho secundário e também porque este achado tinha um índice de fragilidade (o número de óbitos do qual a significância estatística é dependente) de apenas 1[61]. A hipótese é que menores níveis de hemoglobina praticadas no grupo de pacientes com limiar restritivo pode ter levado a um número aumentado de mortes. No entanto, não foi possível estabelecer uma relação de causa e efeito analisando as mortes, podendo ter sido ao acaso. Esta hipótese poderá ser testada em ensaios futuros.

Nossos resultados são consistentes com estudos anteriores, realizados em pacientes críticos. Destaca-se o estudo pioneiro de Hébert *et al*.[12] *Transfusion requirements in critical care* (TRICC TRIAL), que pela primeira vez questionou a prática transfusional em pacientes críticos. Este foi um ensaio clinico, multicêntrico, prospectivo e randomizado, que comparou

as estratégias transfusionais restritiva (limiar de 7 g/dL) e liberal (10 g/dL) em pacientes admitidos em unidade de terapia intensiva. Não houve diferença na mortalidade em 30 dias e, além disso, os pacientes menos graves tiveram maior benefício da estratégia restritiva. Nesse estudo, pacientes com câncer não foram incluídos e menos de 20% da amostra tinha o diagnóstico de choque séptico. Ressalta-se também, o fato de que o estudo TRICC além de não ter avaliado especificamente pacientes com choque séptico, utilizou sangue não leucodepletado e incluiu apenas 13% de toda a amostra, o que pode ter contribuído para a não generalização dos resultados. Nos últimos anos, na era da leucodepleção e com uma estratégia mais individualizada de transfusão, os resultados desse estudo são questionados, e busca-se tratamento individualizado para populações específicas.

Apesar das diretrizes atuais sugerirem uma estratégia restritiva para a transfusão de hemácias[16,60], ensaios randomizados recentes sugeriram um aumento da mortalidade com esta estratégia. Embora não haja evidência de ensaios clínicos prévios de que uma estratégia liberal de transfusão de hemácias reduza a mortalidade em pacientes com choque séptico, alguns estudos recentes sugerem um potencial benefício da transfusão de hemácias nesta população[24,25]. Esses achados podem ser atribuídos a subgrupos específicos de pacientes que podem apresentar danos quando expostos à anemia (por exemplo, os pacientes perioperatórios e oncológicos podem ter mais complicações diante de uma estratégia restritiva).

Estudos observacionais com um número substancial de pacientes já haviam sugerido que pacientes com choque séptico poderiam se beneficiar

de transfusão de sangue. O estudo de Park *et al.*[24], publicado em 2012, analisou 1054 pacientes com sepse grave e choque séptico resultantes de infecções comunitárias, e após realizar escore de propensão, demonstrou que a transfusão de hemácias foi independentemente associada com menor risco de morte em sete dias, em 28 dias e morte intra-hospitalar.

Até o momento, apenas um estudo prospectivo de limiar transfusional em choques sépticos foi publicado - o estudo TRISS[26]. Foi um ensaio multicêntrico, de grupos paralelos de pacientes na unidade de terapia intensiva com diagnóstico de choque séptico. Os pacientes receberam transfusão de hemácias leucorreduzidas quando o nível de hemoglobina foi menor ou igual a 7 g/dL (grupo restritivo) ou quando o nível foi menor ou igual a 9 g/dL (grupo liberal) durante a internação na UTI. O desfecho primário foi óbito em 90 dias após a randomização. Foram analisados dados de 998 pacientes submetidos à randomização. Na UTI, o grupo restritivo recebeu uma mediana de uma unidade de sangue (intervalo interquartil de 0-3) e o grupo liberal recebeu uma mediana de quatro unidades (intervalo interquartil de 2-7). Após 90 dias da randomização, 216 de 502 pacientes (43,0%) alocados no grupo do restritivo, em comparação com 223 de 496 (45,0%) alocados no grupo liberal, evoluíram para óbito (risco relativo: 0,94; IC95%: 0,78-1,09, P = 0,44). Os resultados mostraram que não houve diferença estatisticamente significante na análise dos grupos ajustada para fatores de risco no início do estudo. Além disso, também não se observou diferença entre os grupos de gatilhos transfusionais quanto aos desfechos secundários (eventos isquêmicos, reações adversas graves, que precisaram

de suporte de vida). Entretendo, é difícil transferir os resultados do estudo TRICC para uma população com câncer e choque séptico, uma vez que apenas um quarto dos participantes teve infecção e o número de pacientes com câncer não foi mencionado. Além disso, esse estudo não incluiu pacientes com neoplasia sólida e apenas 7% dos pacientes do estudo apresentaram o diagnóstico de neoplasia hematológica.

Nosso estudo avaliou uma população específica com câncer sólido e choque séptico. Esses dois diagnósticos aumentam exponencialmente o risco de vida desses pacientes. O grupo caracterizava-se por ser de alto risco, demonstrado pelo alto SAPS3. Foram incluídos pacientes com neoplasia gastrointestinal, de pulmão e do trato geniturinário, dentre outras. Em consonância com os dados do estudo TRISS, o choque séptico nos pacientes com câncer, não apresentou evolução diferente de acordo com diferentes estratégias transfusionais.

Almeida *et al.*[25], em 2015, demonstraram que pacientes cirúrgicos com câncer apresentavam menor mortalidade quando expostos a estratégia liberal de transfusão de hemácias. Isto deve-se possivelmente a menor reserva orgânica desses pacientes e ao potencial benefício de uma otimização de oxigênio perioperatório com um sangue mais seguro. Não observamos o mesmo resultado nos pacientes portadores de câncer com o diagnóstico de choque séptico. Possivelmente, esse subgrupo de pacientes frente ao tratamento hemodinâmico das primeiras horas (ressuscitação volêmica, suporte hemodinâmico e antibioticoterapia) alcança as metas de oxigenação adequadas sem um benefício significante de um nível maior de

hemoglobina. O estudo de Rivers *et al.*[51] há mais de 15 anos, demonstrou que uma ressuscitação baseada em metas que incluíam reposição volêmica mais efetiva e um porcentual maior de uso de inotrópico e de transfusão de hemácias reduz a mortalidade no choque séptico. Entretanto, na atualidade, os estudos de otimização hemodinâmica no choque séptico - PROCESS[62], PROMISE[63] e ARISE[64] – não demonstraram benefícios de uma estratégia hemodinâmica baseada em metas. Esses estudos utilizaram protocolos com um número muito menor de transfusão de hemácias e não demonstraram redução da sobrevida. Provavelmente, a identificação precoce do paciente séptico e a instituição de medidas efetivas como antibioticoterapia, fluidos e vasopressores, sejam eficientes para alcançar as taxas atuais de sobrevida. Na população de pacientes com choques séptico e câncer, temos poucos dados de literatura. Entretanto, conhecemos um comportamento hemodinâmico semelhante, apesar de taxas maiores de mortalidade. Nosso estudo reforça a semelhança na resposta do paciente com choque séptico e câncer em comparação aos pacientes com choque séptico sem câncer no que se refere ao comportamento clínico frente a diferentes níveis de hemoglobina.

Nosso estudo tem as limitações de ser realizado em um único centro, e ser em um hospital de referência para o tratamento do câncer da América Latina. Entretanto, avaliamos uma população específica e grave, e de uma maneira prospectiva e randomizada, demonstramos pioneiramente a segurança e eficácia de uma estratégia restritiva de transfusão de hemácias quando compara a uma estratégia liberal, com taxas semelhantes de

mortalidade em 28 dias. Além disso, o não cegamento dos médicos intensivistas envolvidos no estudo, pode ser considerado uma possível limitação. Porém esse fato ocorreu pela inviabilidade de se ocultar os protocolos. Também, não acreditamos que o conhecimento da estratégia transfusional terapêutica adotada para cada paciente possa influenciar a intervenção do estudo.

Os pacientes no grupo restritivo foram submetidos a uma menor taxa de transfusão de sangue (41,1%), em relação ao grupo liberal (61,1%). Isso não resultou em diferença na taxa de mortalidade em 28 dias nem tampouco em pior evolução do grupo menos transfundido. Observou-se, então, ao final do estudo que uma estratégia restritiva de transfusão de hemácias, baseada em uma concentração de hemoglobina de 7g/dL, é segura no tratamento do choque séptico do paciente com câncer.

# 7 CONCLUSÕES

a) Em pacientes com câncer admitidos na unidade de terapia intensiva por choque séptico, não houve diferença em relação ao desfecho primário (mortalidade 28 dias após a randomização) quando se comparou uma estratégia de transfusão de hemácias baseada em uma concentração de hemoglobina de 9 g/dL (liberal) com uma estratégia de transfusão de hemácias baseada em uma concentração de hemoglobina de 7 g/dL (restritiva).

b) Independente da estratégia transfusional adotada, não houve diferença em relação aos seguintes desfechos secundários: necessidade de ventilação mecânica, incidência em 28 dias de delirium, arritmia, terapia substitutiva renal, convulsão, choque cardiogênico, acidente vascular cerebral e necessidade de uso de dobutamina e norepinefrina na UTI.

c) Não houve diferença na mortalidade entre os grupos restritivo e liberal com 60 dias após a randomização, porém na avaliação da mortalidade em 90 dias, observamos um número maior de óbitos no grupo restritivo comparado ao grupo liberal.

# 8 ANEXOS

## Anexo A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

---

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME: .....
   DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: ..... SEXO: .M□ F□
   DATA NASCIMENTO: ...../...../.....
   ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....
   BAIRRO:..... CIDADE .....
   CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) .....

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

---

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: *ESTUDO PROSPECTIVO E RANDOMIZADO DA TRANSFUSÃO DE HEMÁCIAS EM PACIENTES CRÍTICOS CLÍNICOS COM CÂNCER: ESTRATÉGIA LIBERAL VS. RESTRITIVA*
   PESQUISADOR: FABRICIO SANCHEZ BERGAMIN
   CARGO/FUNÇÃO: MÉDICO
   INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL MEDICINA Nº 127034
   UNIDADE DO ICESP: UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DO ICESP

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
   RISCO MÍNIMO X RISCO MÉDIO □
   RISCO BAIXO □ RISCO MAIOR □

3. DURAÇÃO DA PESQUISA: 24 MESES

**INSTITUTO DO CANCER DO ESTADO DE SAO PAULO**

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que visa estudar o efeito da transfusão sanguínea em pacientes críticos com câncer. O objetivo deste estudo é avaliar se uma estratégia restritiva de transfusão de hemácias é tão segura quanto à uma estratégia liberal para correção da anemia. Um grupo de pacientes com anemia receberá sangue somente se a anemia for grave. O outro grupo receberá sangue com níveis mais leves de anemia. O resultado da administração de sangue será medido através da melhora do paciente e de resultados de exames de sangue que serão coletados na rotina da unidade.

Para realização do estudo apenas vamos precisar de uma amostra de sangue (colhida em conjunto com os demais exames de rotina da UTI, sem necessitar que o paciente seja mais vezes puncionado do que o habitual).

Os demais procedimentos são os rotineiros para qualquer paciente internado na UTI. Coleta de exames laboratoriais, radiografia de tórax, controle de sinais vitais.

O paciente não estará exposto a nenhum risco em qualquer grupo. Também não existe um desconforto além da coleta de sangue por punção, já que está presente independente da participação do estudo pois todos os pacientes admitidos na UTI necessitam de coleta de exames pelo menos 1x ao dia.

Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Fabricio Sanchez Bergamin, que pode ser encontrado no endereço avenida Dr. Arnaldo, nº 251 - UTI - décimo ou nono andar.

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

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente.

O participante possui o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas conhecidos pelos pesquisadores.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “ESTUDO PROSPECTIVO E RANDOMIZADO DA TRANSFUSÃO DE HEMÁCIAS EM PACIENTES CRÍTICOS CLÍNICOS COM CÂNCER: ESTRATÉGIA LIBERAL VS. RESTRITIVA”. Eu discuti com a Dr. Fabricio Sanchez Bergamin sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a

tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

---

Assinatura do paciente/representante legal Data _____/_____/_____

---

Assinatura da testemunha Data _____/_____/_____

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

(Somente para o responsável do projeto)

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

---

Assinatura do responsável pelo estudo Data _____/_____/_____

## Anexo B - Aprovação do estudo pelo Comitê de Ética (CAPPesq)

MEDICINA
USP
**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

# APROVAÇÃO

**O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de** 30/03/2011, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **002/11** intitulado: **"ESTUDO PROSPECTIVO E RANDOMIZADO DA TRANSFUSÃO DE HEMÁCIAS EM PACIENTES COM CÂNCER: ESTRATÉGIA LIBERAL VS. RESTRITIVA."** apresentado pelo **Departamento de CIRURGIA**

**Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, 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: Ludhmila Abrahão Hajjar**
**Pesquisador (a) Executante: Rosana Ely Nakamura**

**CEP-FMUSP, 30 de março de 2011.**

Pós-Graduação em Anestesiologia - FMUSP
RECEBIDO
Nome Legível e Data, / /

**Prof. Dr. Roger Chammas**
**Coordenador**
**Comitê de Ética em Pesquisa**

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina
e-mail: cep.fmusp@hcnet.usp.br

## Anexo C - Mudança de pesquisador executante

MEDICINA
USP

**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

**CIÊNCIA**

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 03 de Maio de 2012, **TOMOU CIÊNCIA do(s) documento(s)** abaixo mencionado(s) no Protocolo de Pesquisa nº **002/11**, intitulado: **"ESTUDO PROSPECTIVO E RANDOMIZADO DA TRANSFUSÃO DE HEMÁCIAS EM PACIENTES COM CÂNCER: ESTRATÉGIA LIBERAL VS. RESTRITIVA."** apresentado pelo **Departamento de CIRURGIA.**

- **Inclusão: Dr. Fabrício Sanchez Bergamin como pesquisador executante.**

Pesquisador (a) Responsável: **Ludhmila Abrahão Hajjar**

CEP-FMUSP, 03 de Maio de 2012.

**Prof. Dr. Roger Chammas**
**Coordenador**
**Comitê de Ética em Pesquisa**

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina
e-mail: cep.fmusp@hcnet.usp.br

## Anexo D - Ficha de coleta de dados

**ESTUDO PROSPECTIVO E RANDOMIZADO DA TRANSFUSÃO DE HEMÁCIAS EM PACIENTES CRÍTICOS CLÍNICOS COM CÂNCER: ESTRATÉGIA LIBERAL VS. RESTRITIVA**

DADOS DEMOGRÁFICOS

Número do paciente: _____

Nome do paciente _____

GHC: _____

Data de nascimento: _____/_____/ _____

Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino

Raça: ☐ Branco ☐ Negro ☐ Oriental

Peso (kg):_____

Altura (cm):_____

Data da randomização: ___/____/ _____

Para inclusão no estudo, o paciente deve preencher TODOS os critérios de inclusão e NENHUM critério de exclusão.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Assinou termo de consentimento? ☐ Sim ☐ Não

Paciente é portador de câncer? ☐ Sim ☐ Não

Diagnóstico sepse grave ou choque séptico? ☐Sim ☐ Não

Neoplasia solida? ☐Sim ☐ Não

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Paciente com idade menor que 18 anos? ☐ Sim ☐ Não

Paciente em tratamento paliativo? ☐ Sim ☐ Não

Doença renal crônica em terapia de substituição renal? ☐ Sim ☐ Não

Recusa para receber hemocomponentes? ☐ Sim ☐ Não

Tumor com sangramento ativo ou choque hemorrágico? ☐ Sim ☐ Não

Permanência em UTI menor que 24horas? ☐ Sim ☐ Não

Karnofsky menor que 50? ☐ Sim ☐ Não

Neoplasia Hematológica? ☐Sim ☐ Não

Retirada do termo de consentimento pelo paciente? ☐Sim ☐ Não

Pós-operatório imediato de cirurgia oncológica? ☐ Sim ☐ Não

Participação do paciente em outros estudos? ☐Sim ☐ Não

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Neoplasia primária:

☐ Pulmão ☐ SNC ☐ Linfoma ☐ Pele ☐ Cabeça e Pescoço ☐ Esôfago ☐ Estômago ☐ Pâncreas ☐ Fígado e vias biliares ☐ Intestino Delgado ☐ Retroperitôneo ☐ Cólon ☐ Retossigmoide ☐ Canal anal ☐ Bexiga ☐ Útero ☐ Ovário ☐ Tireoide ☐ Outros: _____

Karnofsky: _____

ECOG: _____

Quimioterapia nas últimas 4 semanas: ☐ Sim ☐ Não

Radioterapia das últimas 4 semanas: ☐ Sim ☐ Não

FEVE: _____ %

IC: ☐ Sim ☐ Não

NYHA: ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV

IAM prévio: ☐ Sim ☐ Não

Escore de Comorbidade de Charlson: _____

Hipertensão arterial: ☐ Sim ☐ Não

Doença vascular periférica: ☐ Sim ☐ Não

DPOC: ☐ Sim ☐ Não

Dislipidemia: ☐ Sim ☐ Não

Tabagista atual: ☐ Sim ☐ Não

Tabagista prévio (> 6 meses): ☐ Sim ☐ Não

Creatinina > 1.5mg/dL ☐ Sim ☐ Não

História de FA: ☐ Sim ☐ Não

Diabetes: ☐ Sim ☐ Não

Doença hepática: ☐ Sim ☐ Não

Hipotireoidismo: ☐ Sim ☐ Não

AVC prévio: ☐ Sim ☐ Não

**DADOS CLINICOS DA ADMISSÃO NA UTI**

Data da admissão: _____/_____/ _____

Diagnóstico da Admissão:

☐ Sepse

☐ Sepse Grave

☐ Choque Séptico

**Foco da Sepse:**

☐ Pulmonar

☐ Corrente sangüínea

☐ Urinário/Renal

☐ TGI

☐ Sítio Tumoral

☐ Neurológico

Outros: _____

**Disfunção orgânica na admissão:**

☐ Cardiovascular

☐ Respiratória

☐ Renal

☐ Metabólica

☐ Hepática

☐ Neurológica

☐ TGI

☐ Hematológica

☐ Outras: _____

**Drogas vasoativas:**

Dobutamina: ☐ Sim ☐ Não

Dose: _____ mcg/kg

Dopamina: ☐ Sim ☐ Não

Dose: _____ mcg/kg

Norepinefrina: ☐ Sim ☐ Não

Dose: _____ mcg/kg

Epinefrina: ☐ Sim ☐ Não

Dose: _____ mcg/kg

Vasopressina: ☐ Sim ☐ Não

Dose: _____ mcg/kg

**Avaliação hemodinâmica inicial:**

Lactato inicial: _____

$SvO_2$ inicial: _____

## DESFECHOS – EVOLUÇÃO NA UTI

Transfusão durante permanência na UTI: ☐ Sim ☐ Não
Concentrado de hemácias: _____ unidades
Plasma fresco congelado: _____ unidades
Concentrado de plaquetas: _____ unidades
Crioprecipitado: _____ unidades

Disfunção orgânica na evolução: ☐ Sim ☐ Não
☐ Cardiovascular
☐ Respiratória
☐ Renal
☐ Metabólica
☐ Hepática
☐ Neurológica
☐ TGI
☐ Hematológica
☐ Outras: _____

**Drogas vasoativas**
Dobutamina: ☐ Sim ☐ Não
Dopamina: ☐ Sim ☐ Não
Norepinefrina: ☐ Sim ☐ Não
Epinefrina: ☐ Sim ☐ Não
Vasopressina: ☐ Sim ☐ Não
Óbito: ☐ Sim ☐ Não
Data: ____/____/_____

**Tempo de internação na UTI:**
Data da alta da UTI: ____/____/_____
Reinternação na UTI ☐ Sim ☐ Não
Data da reinternação na UTI: ____/____/_____
Data da alta hospitalar: ____/____/_____

Houve Desvio de Protocolo? ☐ Sim ☐ Não
Motivo: _____

## SAPS 3 / CHARLSON SCORE

## BOX 1

Idade: _____

☐ < 40 anos (0 Pontos) ☐ ≥ 40<60 anos (5 Pontos) ☐ ≥ 60 < 70 anos (9 Pontos)

☐ ≥ 70 < 75 anos (13 Pontos) ☐ ≥ 75<80 anos (15 Pontos) ☐ ≥ 80anos (18 Pontos)

Tempo de internação antes da admissão na UTI: _____

☐ ≥ 28 dias (7 Pontos) ☐ ≥ 14<28 dias (6 Pontos) ☐ < 14 dias (0 Pontos)

Origem da admissão: _____

☐ Enfermaria (8 Pontos) ☐ Pronto-Socorro (5 Pontos) ☐ Outra UTI (7 Pontos)

☐ Outros (8 Pontos) ☐ Centro Cirúrgico (0 pontos)

Drogas Vasoativas: ☐ Sim (3 Pontos) ☐ Não (0 Pontos) _____

Comorbidades:

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Câncer Metastático | ☐ Sim | (11 Pontos) | ☐ Não | _____ |
| Terapia antineoplásica | ☐ Sim | (3 Pontos) | ☐ Não | _____ |
| Câncer Hematológico | ☐ Sim | (6 Pontos) | ☐ Não | _____ |
| ICC NYHA IV | ☐ Sim | (6 Pontos) | ☐ Não | _____ |
| Doença de Chron | ☐ Sim | (6 Pontos) | ☐ Não | _____ |
| Cirrose | ☐ Sim | (8 Pontos) | ☐ Não | _____ |
| AIDS | ☐ Sim | (8 Pontos) | ☐ Não | _____ |

## BOX 2

Admissão na UTI (16 Pontos): _____ 16 + 3 _____

☐ Planejado (0 Pontos) ☐ Não-planejado (3 Pontos)

Motivo de internação na UTI:

☐ Neurológicas:

| | | |
|---|---|---|
| a. Convulsões | (- 4 Pontos) | _____ |
| b. Coma, confusão, agitação | (4 Pontos) | _____ |
| c. Déficit Focal | (7 Pontos) | _____ |
| d. Efeito de massa intracraniana | (11 Pontos) | _____ |

☐ Cardiológicas

| | | |
|---|---|---|
| a. Arritmias | (-5 Pontos) | _____ |
| b. Choque Hemorrágico | (3 Pontos) | _____ |
| c. Choque Hipovolêmico não hemorrágico | (3 Pontos) | _____ |
| d. Choque Distributivo | (5 Pontos) | _____ |

☐ Abdômen

| | | |
|---|---|---|
| a. Abdômen Agudo | (3 Pontos) | _____ |
| b. Pancreatite grave | (9 Pontos) | _____ |
| c. Falência Hepática | (6 Pontos) | _____ |
| d. Outras | (0 Pontos) | _____ |

☐ Infecção

| | | |
|---|---|---|
| a. | 4 Pontos) | _____ |
| b. Respiratória | (5 Pontos) | _____ |
| c. Outras | (0 Pontos) | _____ |

# BOX 3

Glasgow:

☐ ≥ 13(0 Pontos) ☐ 12 - 7 (2 Pontos) ☐ 6 (7 Pontos)

☐ 5 (10 Pontos) ☐ 3 - 4 (15 Pontos) _____

Bilirrubina: _____

☐ < 2mg/dL (0 Pontos) ☐ 2 - 6 mg/dL (4 Pontos) ☐ >6mg/dL( 5 Pontos)

Temperatura:

☐ ≥ 34,5 (0 Pontos) ☐ < 34,5 (7 Pontos) _____

Creatinina: _____

☐ <1,2 (0 Pontos) ☐ ≥1,2 - <2,0 (2 Pontos)

☐ ≥ 2,0 - < 3,5(7 Pontos) ☐ ≥ 3,5 (8 Pontos) _____

Frequência cardíaca: _____

☐ < 120 (0 Pontos) ☐ ≥ 120 - < 160 (5 Pontos) ☐ ≥160(7 Pontos)

Leucócitos: ☐ <15000 (0 Pontos) ☐ ≥ 15000 (2 Pontos) _____

pH: ☐ ≥ 7,25 (0 Pontos) ☐ < 7,25 (3 Pontos) _____

Plaquetas: _____

☐ ≥ 100mil (0 Pontos) ☐ < 100 -≥ 50mil (5 Pontos)

☐ < 50 - ≥ 20mil (8 Pontos) ☐ < 20mil (13 Pontos)

Pressão arterial Sistólica: _____

☐ ≥ 120 mmHg (0 Pontos) ☐ < 120 - ≥ 70 (3 Pontos)

☐ <70 - ≥ 40 (8 Pontos) ☐ < 40mmHg (11 Pontos)

Oxigenação: _____

☐ $PaO_2$ > 60 mmHg e sem VM (0 Pontos) ☐ $PaO_2$ < 60 e sem VM (5 Pontos)

☐ $PaO_2/FiO_2$ ≥ 100 em VM (7 Pontos) ☐ PaO2/$FiO_2$ < 100 em VM(11 Pontos)

➔TOTAL DE PONTOS _____

# CHARLSON SCORE = _____

| Condição | Pontos | Condição | Pontos |
|---|---|---|---|
| Infarto do Miocárdio (1 Ponto) | | Hemiplegia (2 Pontos) | |
| ICC (1 Ponto) | | Insuficiência Renal Crônica (2 Pontos) | |
| Doença cerebrovascular (1 Ponto) | | Diabetes com lesão de órgão alvo (2 Pontos) | |
| Doença vascular periférica (1 Ponto) | | Neoplasia últimos 5 anos (2 Pontos) | 2 |
| Demência (1 Ponto) | | Linfoma (2 Pontos) | |
| DPOC (1 Ponto) | | Leucemia (2 Pontos) | X |
| Doença do tecido conjuntivo (1 Ponto) | | Doença Hepática Child B ou C (3 Pontos) | |
| Doença ulcerosa péptica (1 Ponto) | | Metástases (6 Pontos) | |
| Doença Hepática Child A (1 Ponto) | | AIDS (6 Pontos) | |
| Diabetes (1 Ponto) | | Total sem Ajuste para Idade (Índice de Charlson) | |

AJUSTE PARA IDADE:

0-49 ANOS: 0 PONTO

50-59 ANOS: +1 PONTO

60-69 ANOS: + 2 PONTOS

70-79 ANOS: +3 PONTOS

80-89 ANOS: + 4 PONTOS

90-99 ANOS: + 5 PONTOS

MAIS 100 ANOS: + 6 PONTOS

**FORMULÁRIO DIÁRIO (DIAS 0 - 7)**

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Data do estudo | ___/___/____ | ___/___/____ | ___/___/____ | ___/___/____ | ___/___/____ | ___/___/____ | ___/___/____ | ___/___/____ |
| | Dia do estudo | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| **INFORMAÇÕES GERAIS** | | | | | | | | | |
| 1. | Hb/Ht | ___/___ | ___/___ | ___/___ | ___/___ | ___/___ | ___/___ | ___/___ | ___/___ |
| 2. | Diálise | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não |
| 3. | FC (bpm) | | | | | | | | |
| 4. | PAM (mmHg) | | | | | | | | |
| 5. | pH (mmHg) | | | | | | | | |
| 6. | Stvc (%) | | | | | | | | |
| 7. | Lactato (mg/dL) | | | | | | | | |
| 8. | BE (mmol/L) | | | | | | | | |
| **INFUSÃO DE FLUIDOS** | | | | | | | | | |
| 9. | Ringer (ml) | | | | | | | | |
| 10. | Voluven (ml) | | | | | | | | |
| 11. | Albumina (ml) | | | | | | | | |
| 12. | CH | | | | | | | | |
| 13. | PFC | | | | | | | | |
| 14. | Plaquetas | | | | | | | | |
| **SAÍDA DE LÍQUIDOS** | | | | | | | | | |
| 15. | Diurese | | | | | | | | |
| 16. | Balanço Hidrico | | | | | | | | |
| **CRITÉRIOS DE SOFA** | | | | | | | | | |
| 17. | Menor relação $PaO_2/FiO_2$ | | | | | | | | |
| 18. | Suporte respiratório? | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não |
| 19. | Maior BT | | | | | | | | |
| 20. | Menor plaqueta ($x10^9$/L) | | | | | | | | |
| 21. | Maior creatinina | | | | | | | | |
| 22. | Glasgow | | | | | | | | |

**FORMULÁRIO DIÁRIO (DIAS 0 - 7)**

| | Dia do estudo | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS** | | | | | | | | | |
| 23. | AVC | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não |
| 24. | Delirium | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não |
| 25. | Convulsão | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não |
| **COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES** | | | | | | | | | |
| 26. | Arritmias | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não |
| 27. | Isquemia | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não |
| 28. | Choque cardiogênico | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não |
| 29. | Maior CKMB | | | | | | | | |
| 30. | Maior troponina | | | | | | | | |
| 31. | Dobut (mcg/kg) | | | | | | | | |
| 32. | Norad (mcg/kg) | | | | | | | | |
| 33. | Vasopressina (ml/h) | | | | | | | | |
| **COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS** | | | | | | | | | |
| 34. | Infecção | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não |
| 35. | Sítio de infecção | | | | | | | | |
| 36. | Infecção de ferida profunda | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não |
| 37. | PCR | | | | | | | | |

**FORMULÁRIO DIÁRIO (DIAS 8 - 15)**

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Data do estudo | ___/___/____ | ___/___/____ | ___/___/____ | ___/___/____ | ___/___/____ | ___/___/____ | ___/___/____ | ___/___/____ |
| | Dia do estudo | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 |
| **INFORMAÇÕES GERAIS** | | | | | | | | | |
| 1. | Hb/Ht | ___/___ | ___/___ | ___/___ | ___/___ | ___/___ | ___/___ | ___/___ | ___/___ |
| 2. | Diálise | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não |
| 3. | FC (bpm) | | | | | | | | |
| 4. | PAM (mmHg) | | | | | | | | |
| 5. | pH (mmHg) | | | | | | | | |
| 6. | Stvc (%) | | | | | | | | |
| 7. | Lactato (mg/dL) | | | | | | | | |
| 8. | BE (mmol/L) | | | | | | | | |
| **INFUSÃO DE FLUIDOS** | | | | | | | | | |
| 9. | Ringer (ml) | | | | | | | | |
| 10. | Voluven (ml) | | | | | | | | |
| 11. | Albumina (ml) | | | | | | | | |
| 12. | CH | | | | | | | | |
| 13. | PFC | | | | | | | | |
| 14. | Plaquetas | | | | | | | | |
| **SAÍDA DE LÍQUIDOS** | | | | | | | | | |
| 15. | Diurese | | | | | | | | |
| 16. | Balanço Hidrico | | | | | | | | |
| **CRITÉRIOS DE SOFA** | | | | | | | | | |
| 17. | Menor relação $PaO_2/FiO_2$ | | | | | | | | |
| 18. | Suporte respiratório? | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não |
| 19. | Maior BT | | | | | | | | |
| 20. | Menor plaqueta ($x10^9$/L) | | | | | | | | |
| 21. | Maior creatinina | | | | | | | | |
| 22. | Glasgow | | | | | | | | |

**FORMULÁRIO DIÁRIO (DIAS 8 - 15)**

| | Dia do estudo | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS** | | | | | | | | | |
| 23. | AVC | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não |
| 24. | Delirium | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não |
| 25. | Convulsão | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não |
| **COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES** | | | | | | | | | |
| 26. | Arritmias | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não |
| 27. | Isquemia | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não |
| 28. | Choque cardiogênico | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não |
| 29. | Maior CKMB | | | | | | | | |
| 30. | Maior troponina | | | | | | | | |
| 31. | Dobut (mcg/kg) | | | | | | | | |
| 32. | Norad (mcg/kg) | | | | | | | | |
| 33. | Vasopressina (ml/h) | | | | | | | | |
| **COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS** | | | | | | | | | |
| 34. | Infecção | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não |
| 35. | Sítio de infecção | | | | | | | | |
| 36. | Infecção de ferida profunda | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não |
| 37. | PCR | | | | | | | | |

**FORMULÁRIO DIÁRIO (DIAS 16 - 23)**

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Data do estudo | ___/___/____ | ___/___/____ | ___/___/____ | ___/___/____ | ___/___/____ | ___/___/____ | ___/___/____ | ___/___/____ |
| | Dia do estudo | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 |
| **INFORMAÇÕES GERAIS** | | | | | | | | | |
| 1. | Hb/Ht | ___/___ | ___/___ | ___/___ | ___/___ | ___/___ | ___/___ | ___/___ | ___/___ |
| 2. | Diálise | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não |
| 3. | FC (bpm) | | | | | | | | |
| 4. | PAM (mmHg) | | | | | | | | |
| 5. | pH (mmHg) | | | | | | | | |
| 6. | Stvc (%) | | | | | | | | |
| 7. | Lactato (mg/dL) | | | | | | | | |
| 8. | BE (mmol/L) | | | | | | | | |
| **INFUSÃO DE FLUIDOS** | | | | | | | | | |
| 9. | Ringer (ml) | | | | | | | | |
| 10. | Voluven (ml) | | | | | | | | |
| 11. | Albumina (ml) | | | | | | | | |
| 12. | CH | | | | | | | | |
| 13. | PFC | | | | | | | | |
| 14. | Plaquetas | | | | | | | | |
| **SAÍDA DE LÍQUIDOS** | | | | | | | | | |
| 15. | Diurese | | | | | | | | |
| 16. | Balanço Hidrico | | | | | | | | |
| **CRITÉRIOS DE SOFA** | | | | | | | | | |
| 17. | Menor relação $PaO_2/FiO_2$ | | | | | | | | |
| 18. | Suporte respiratório? | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não |
| 19. | Maior BT | | | | | | | | |
| 20. | Menor plaqueta ($x10^9$/L) | | | | | | | | |
| 21. | Maior creatinina | | | | | | | | |
| 22. | Glasgow | | | | | | | | |

**FORMULÁRIO DIÁRIO (DIAS 16 - 23)**

| | Dia do estudo | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS** | | | | | | | | | |
| 23. | AVC | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não |
| 24. | Delirium | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não |
| 25. | Convulsão | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não |
| **COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES** | | | | | | | | | |
| 26. | Arritmias | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não |
| 27. | Isquemia | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não |
| 28. | Choque cardiogênico | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não |
| 29. | Maior CKMB | | | | | | | | |
| 30. | Maior troponina | | | | | | | | |
| 31. | Dobut (mcg/kg) | | | | | | | | |
| 32. | Norad (mcg/kg) | | | | | | | | |
| 33. | Vasopressina (ml/h) | | | | | | | | |
| **COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS** | | | | | | | | | |
| 34. | Infecção | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não |
| 35. | Sítio de infecção | | | | | | | | |
| 36. | Infecção de ferida profunda | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não |
| 37. | PCR | | | | | | | | |

**FORMULÁRIO DIÁRIO (DIAS 24 - 28)**

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Data do estudo | ___/___/____ | ___/___/____ | ___/___/____ | ___/___/____ | ___/___/____ |
| | Dia do estudo | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 |
| **INFORMAÇÕES GERAIS** | | | | | | |
| 1. | Hb/Ht | ___/___ | ___/___ | ___/___ | ___/___ | ___/___ |
| 2. | Diálise | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não |
| 3. | FC (bpm) | | | | | |
| 4. | PAM (mmHg) | | | | | |
| 5. | pH (mmHg) | | | | | |
| 6. | Stvc (%) | | | | | |
| 7. | Lactato (mg/dL) | | | | | |
| 8. | BE (mmol/L) | | | | | |
| **INFUSÃO DE FLUIDOS** | | | | | | |
| 9. | Ringer (ml) | | | | | |
| 10. | Voluven (ml) | | | | | |
| 11. | Albumina (ml) | | | | | |
| 12. | CH | | | | | |
| 13. | PFC | | | | | |
| 14. | Plaquetas | | | | | |
| **SAÍDA DE LÍQUIDOS** | | | | | | |
| 15. | Diurese | | | | | |
| 16. | Balanço Hidrico | | | | | |
| **CRITÉRIOS DE SOFA** | | | | | | |
| 17. | Menor relação $PaO_2/FiO_2$ | | | | | |
| 18. | Suporte respiratório? | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não |
| 19. | Maior BT | | | | | |
| 20. | Menor plaqueta ($x10^9$/L) | | | | | |
| 21. | Maior creatinina | | | | | |
| 22. | Glasgow | | | | | |

**FORMULÁRIO DIÁRIO (DIAS 24 - 28)**

| | Dia do estudo | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS** | | | | | | |
| 23. | AVC | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não |
| 24. | Delirium | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não |
| 25. | Convulsão | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não |
| **COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES** | | | | | | |
| 26. | Arritmias | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não |
| 27. | Isquemia | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não |
| 28. | Choque cardiogênico | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não |
| 29. | Maior CKMB | | | | | |
| 30. | Maior troponina | | | | | |
| 31. | Dobut (mcg/kg) | | | | | |
| 32. | Norad (mcg/kg) | | | | | |
| 33. | Vasopressina (ml/h) | | | | | |
| **COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS** | | | | | | |
| 34. | Infecção | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não |
| 35. | Sítio de infecção | | | | | |
| 36. | Infecção de ferida profunda | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não | ☐ Sim ☐ Não |
| 37. | PCR | | | | | |

# 9 REFERÊNCIAS

1. Azoulay E, Afessa B. The intensive care support of patients with malignancy: do everything that can be done. *Intensive Care Med*. 2006; 32(1):3-5.

2. Larche J, Azoulay E, Fieux F, Mesnard L, Moreau D, Thiery G, Darmon M, Le Gall JR, Schlemmer B. Improved survival of critically ill cancer patients with septic shock. *Intensive Care Med*. 2003; 29(10):1688-95.

3. Rosolem MM, Rabello LS, Lisboa T, Caruso P, Costa RT, Leal JV, Salluh JI, Soares M. Critically ill patients with cancer and sepsis: clinical course and prognostic factors. *J Crit Care*. 2012; 27(3):301-7.

4. de Montmollin E, Tandjaoui-Lambiotte Y, Legrand M, Lambert J, Mokart D, Kouatchet A, Lemiale V, Pène F, Bruneel F, Vincent F, Mayaux J, Chevret S, Azoulay E. Outcomes in critically ill cancer patients with septic shock of pulmonary origin. *Shock*. 2013; 39(3):250-4.

5. Pène F, Percheron S, Lemiale V, Viallon V, Claessens YE, Marqué S, Charpentier J, Angus DC, Cariou A, Chiche JD, Mira JP. Temporal changes in management and outcome of septic shock in patients with malignancies in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2008; 36(3):690-6.

6. Regazzoni CJ, Irrazabal C, Luna CM, Poderoso JJ. Cancer patients with septic shock: mortality predictors and neutropenia. *Support Care Cancer*. 2004; 12(12):833-9.

7. Danai PA, Moss M, Mannino DM, Martin GS. The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. *Chest*. 2006; 129(6):1432-40.

8. Staudinger T, Pene F. Current insights into severe sepsis in cancer patients. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2014; 26(4):335-8.

9. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. Virulence. 2014; 5(1):4-11.

10. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, Meier-Hellmann A, Nollet G, Peres-Bota D; ABC (Anemia and Blood Transfusion in Critical Care) Investigators. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA*. 2002; 288(12):1499-507.

11. Scharte M, Fink MP. Red blood cell physiology in critical illness. *Crit Care Med*. 2003; 31(12 Suppl):S651-7.

12. Hébert 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.

13. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, Nakamura RE, Silva CM, 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.

14. 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, Muñiz E, Guarner C. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2013; 368(1):11-21.

15. Vincent JL. Indications for blood transfusions: too complex to base on a single number? *Ann Intern Med*. 2012; 157(1):71-2.

16. Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(4):CD002042.

17. Chatterjee S, Wetterslev J, Sharma A, Lichstein E, Mukherjee D. Association of blood transfusion with increased mortality in myocardial infarction: a meta-analysis and diversity-adjusted study sequential analysis. *JAMA Intern Med*. 2013; 173(2):132-9.

18. 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.

19. 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.

20. Wise MW, O'Leary JP. The origins of blood transfusion: the later phase. *Am Surg*. 2001; 67(10):1011-3.

21. Corwin HL, Parsonnet KC, Gettinger A. RBC transfusion in the ICU. Is there a reason? *Chest*. 1995; 108(3):767-71.

22. Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Crit Care Med*. 2008; 36(9):2667-74.

23. Vincent JL, Sakr Y, Sprung C, Harboe S, Damas P, Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients I. Are blood transfusions associated with greater mortality rates? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients study. *Anesthesiology*. 2008; 108(1):31-9.

24. Park DW, Chun BC, Kwon SS, Yoon YK, Choi WS, Sohn JW, Peck KR, Kim YS, Choi YH, Choi JY, Kim SI, Eom JS, Kim HY, Cheong HJ, Song YG, Choi HJ, Kim JM, Kim MJ. Red blood cell transfusions are associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock: a propensity-matched analysis*. *Crit Care Med*. 2012; 40(12):3140-5.

25. de Almeida JP, Vincent JL, Galas FR, de Almeida EP, Fukushima JT, Osawa EA, Bergamin F, Park CL, Nakamura RE, Fonseca SM, Cutait G, Alves JI, Bazan M, Vieira S, Sandrini AC, Palomba H, Ribeiro U Jr, Crippa A, Dalloglio M, Diz Mdel P, Kalil Filho R, Auler JO Jr, Rhodes A, Hajjar LA. Transfusion requirements in surgical oncology patients: a prospective, randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2015; 122(1):29-38.

26. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, Wernerman J, Guttormsen AB, Karlsson S, Johansson PI, Aneman A, Vang ML, Winding R, Nebrich L, Nibro HL, Rasmussen BS, Lauridsen JR, Nielsen JS, Oldner A, Pettilä V, Cronhjort MB, Andersen LH, Pedersen UG, Reiter N, Wiis J, White JO, Russell L, Thornberg KJ, Hjortrup PB, Müller RG, Møller MH, Steensen M, Tjäder I, Kilsand K, Odeberg-Wernerman S, Sjøbø B, Bundgaard H, Thyø MA, Lodahl D, Mærkedahl R, Albeck C, Illum D, Kruse M, Winkel P, Perner A; TRISS Trial Group.; Scandinavian Critical Care Trials Group. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med*. 2014; 371(15):1381-91.

27. Waters JH, Ness PM. Patient blood management: a growing challenge and opportunity. *Transfusion*. 2011; 51(5):902-3.

28. Napolitano LM, Kurek S, Luchette FA, Corwin HL, Barie PS, Tisherman SA, Hebert PC, Anderson GL, Bard MR, Bromberg W, Chiu WC, Cipolle MD, Clancy KD, Diebel L, Hoff WS, Hughes KM, Munshi I, Nayduch D, Sandhu R, Yelon JA; American College of Critical Care Medicine of the Society of Critical Care Medicine.; Eastern Association for the Surgery of Trauma Practice Management Workgroup. Clinical practice guideline: red blood cell transfusion in adult trauma and critical care. *Crit Care Med*. 2009; 37(12):3124-57.

29. Proceedings from the National Summit on Overuse, 2013. The Joint Comission. Disponível em: <http://jointcomission.org/overuse_summit/>. Acesso em 13 mai 2014.

30. D'Alessandro A, Liumbruno G, Grazzini G, Zolla L. Red blood cell storage: the story so far. *Blood Transfus*. 2010; 8(2):82-8.

31. Starr D. Blood: *An epic history of medicine and commerce*. New York: Harper Collins; 2002.

32. Giangrande PL. The history of blood transfusion. *Br J Haematol*. 2000; 110(4):758-67.

33. Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. *Am J Med*. 2004; 116 Suppl 7A:11S-26S.

34. Tas F, Eralp Y, Basaran M, Sakar B, Alici S, Argon A, Bulutlar G, Camlica H, Aydiner A, Topuz E. Anemia in oncology practice: relation to diseases and their therapies. *Am J Clin Oncol*. 2002; 25(4):371-9.

35. Stasi R, Abriani L, Beccaglia P, Terzoli E, Amadori S. Cancer-related fatigue: evolving concepts in evaluation and treatment. *Cancer*. 2003; 98(9):1786-801.

36. Al-Refaie WB, Parsons HM, Markin A, Abrams J, Habermann EB. Blood transfusion and cancer surgery outcomes: a continued reason for concern. *Surgery*. 2012; 152(3):344-54.

37. Rosland RG, Hagen MU, Haase N, Holst LB, Plambech M, Madsen KR, Søe-Jensen P, Poulsen LM, Bestle M, Perner A. Red blood cell transfusion in septic shock - clinical characteristics and outcome of unselected patients in a prospective, multicentre cohort. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2014; 22:14.

38. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001; 29(7):1303-10.

39. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2013; 369(9):840-51.

40. Perner A, Haase N, Wetterslev J, Aneman A, Tenhunen J, Guttormsen AB, Klemenzson G, Pott F, Bødker KD, Bådstøløkken PM, Bendtsen A, Søe-Jensen P, Tousi H, Bestle M, Pawlowicz M, Winding R, Bülow HH, Kancir C, Steensen M, Nielsen J, Fogh B, Madsen KR, Larsen NH, Carlsson M, Wiis J, Petersen JA, Iversen S, Schøidt O, Leivdal S, Berezowicz P, Pettilä V, Ruokonen E, Klepstad P, Karlsson S, Kaukonen M, Rutanen J, Karason S, Kjældgaard AL, Holst LB, Wernerman J; Scandinavian Critical Care Trials Group. Comparing the effect of hydroxyethyl starch 130/0.4 with balanced crystalloid solution on mortality and kidney failure in patients with severe sepsis (6S--Scandinavian Starch for Severe Sepsis/Septic Shock trial): study protocol, design and rationale for a double-blinded, randomised clinical trial. *Trials*. 2011; 12:24.

41. Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, Kelley S, Lieberman J, Noorani M, Leung JM, Fisher DM, Murray WR, Toy P, Moore MA. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA*. 1998; 279(3):217-21.

42. Morisaki H, Sibbald WJ. Tissue oxygen delivery and the microcirculation. *Crit Care Clin*. 2004; 20(2):213-23.

43. 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.

44. Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B, Network CU-R. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168(2):165-72.

45. Singer M. Mitochondrial function in sepsis: acute phase versus multiple organ failure. *Crit Care Med*. 2007; 35(9 Suppl):S441-8.

46. Otero RM, Nguyen HB, Huang DT, Gaieski DF, Goyal M, Gunnerson KJ, Trzeciak S, Sherwin R, Holthaus CV, Osborn T, Rivers EP. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock revisited: concepts, controversies, and contemporary findings. *Chest*. 2006; 130(5):1579-95.

47. Hardy JF. Current status of transfusion triggers for red blood cell concentrates. *Transfus Apher Sci*. 2004; 31(1):55-66.

48. Adams RCL, Lundy JS. Anesthesia in cases of poor surgical risk: some suggestions for decreasing the risk. *Anesthesiology*. 1942; 3:603-7.

49. Lacroix J, Hebert PC, Hutchison JS, Hume HA, Tucci M, Ducruet T, Gauvin F, Collet JP, Toledano BJ, Robillard P, Joffe A, Biarent D, Meert K, Peters MJ; TRIPICU Investigators.; Canadian Critical Care Trials Group.; Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Networ. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med*. 2007; 356(16):1609-19.

50. 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.

51. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001; 345(19):1368-77.

52. Bergamin F. Transfusion requirements in septic shock patients: a randomized controlled trial. In: J Almeida CPEO, J Silva, F Galas, D Nagaoka, J Fukushima, S Vieira, L Candido, CO Oshiro, JL Vincent and L Hajjar, editor. Critical Care2014. p. P112.

53. Moreno RP, Metnitz PG, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, Iapichino G, Edbrooke D, Capuzzo M, Le Gall JR; SAPS 3 Investigators. SAPS 3--From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med*. 2005; 31(10):1345-55.

54. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med*. 1998; 26(11):1793-800.

55. Gheorghiade M, Zannad F, Sopko G, Klein L, Pina IL, Konstam MA, Massie BM, Roland E, Targum S, Collins SP, Filippatos G, Tavazzi L; International Working Group on Acute Heart Failure Syndromes. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. *Circulation*. 2005; 112(25):3958-68.

56. Saver JL. Proposal for a universal definition of cerebral infarction. *Stroke*. 2008; 39(11):3110-5.

57. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, Speroff T, Gautam S, Bernard GR, Inouye SK. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med*. 2001; 29(7):1370-9.

58. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004; 8(4):R204-12.

59. Soares M, Caruso P, Silva E, Teles JM, Lobo SM, Friedman G, Dal Pizzol F, Mello PV, Bozza FA, Silva UV, Torelly AP, Knibel MF, Rezende E, Netto JJ, Piras C, Castro A, Ferreira BS, Réa-Neto A, Olmedo PB, Salluh JI; Brazilian Research in Intensive Care Network (BRICNet). Characteristics and outcomes of patients with cancer requiring admission to intensive care units: a prospective multicenter study. *Crit Care Med*. 2010; 38(1):9-15.

60. Holst LB, Petersen MW, Haase N, Perner A, Wetterslev J. Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion: systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ*. 2015; 350:h1354.

61. Ridgeon EE, Young PJ, Bellomo R, Mucchetti M, Lembo R, Landoni G. The Fragility Index in Multicenter Randomized Controlled Critical Care Trials. *Crit Care Med*. 2016; 44(7):1278-84.

62. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, Terndrup T, Wang HE, Hou PC, LoVecchio F, Filbin MR, Shapiro NI, Angus DC. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 2014; 370(18):1683-93.

63. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, Jahan R, Harvey SE, Bell D, Bion JF, Coats TJ, Singer M, Young JD, Rowan KM; ProMISe Trial Investigators. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med*. 2015; 372(14):1301-11.

64. Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ, Higgins AM, Holdgate A, Howe BD, Webb SA, Williams P. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med*. 2014; 371(16):1496-506.