JULIANO PINHEIRO DE ALMEIDA

**Estratégia liberal de transfusão de hemácias versus estratégia restritiva em
pacientes submetidos à cirurgia oncológica: 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
2014

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Almeida, Juliano Pinheiro de

Estratégia liberal de transfusão de hemácias versus estratégia restritiva em
pacientes submetidos à cirurgia oncológica : estudo controlado e randomizado /
Juliano Pinheiro de Almeida. -- São Paulo, 2014.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Anestesiologia.

Orientadora: Ludhmila Abrahão Hajjar.

Descritores: 1.Transfusão de eritrócitos 2.Complicações pós-operatórias
3.Terapia intensiva 4.Neoplasias abdominais/cirurgia 5.Anemia 6.Ensaio clínico
controlado aleatório

USP/FM/DBD-018/14

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

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

- Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão 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 Documentação; 2011.

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

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, pelo amor, pela educação e pelos valores ensinados, fundamentais para a construção do meu caráter.

À minha esposa Elisângela, por todo o amor, dedicação, paciência e apoio nos momentos importantes da minha vida.

Às minhas Irmãs, pelo amor, exemplo e incentivo, determinantes na minha escolha pela carreira de médico.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me dado força para seguir em frente nos momentos de dificuldade.

Aos Pacientes, que durante esse momento difícil de luta contra o câncer se doaram para realização deste estudo.

À professora Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar pelos ensinamentos, pelo incentivo e pela orientação que foram fundamentais na construção da minha vida profissional.

À professora Dra. Filomena Galas pelo exemplo de força, profissionalismo e determinação.

Ao professor Dr. Jean Louis Vincent pelo exemplo de vida e pelo apoio no desenvolvimento do estudo.

À Júlia Tizue Fukushima pela amizade, conselhos e apoio, além de importante colaboração intelectual no estudo.

Ao colegas Dra. Silvia Moulin, Dra. Clarice Park, Dr. Eduardo Osawa, Dra. Danielle Nagaoka e Dra. Rosana Nakamura pela amizade e companheirismo, e pela dedicação, não somente ao estudo, mas no dia-a-dia aos pacientes.

A enfermeira Joseane Alves pela dedicação e competência dada ao estudo, além de exemplo de assistência aos pacientes.

A senhorita Márcia França, pelo apoio e competência no auxílio administrativo necessário para o andamento do estudo

Ao professor Dr. Ulysses Ribeiro Júnior e aos colegas da equipe cirúrgica do ICESP pela amizade e parceria para realização deste trabalho.

Aos amigos e colegas da equipe médica, nutrição, enfermagem e fisioterapia pela dedicação e profissionalismo que tornaram a UTI do ICESP um exemplo de assistência de qualidade.

Ao ICESP, instituição da qual eu me orgulho em fazer parte.

Ao professor Dr. José Otávio Costa Auler Jr., à professora Dra. Maria José Carmona e ao disciplina de anestesiologia, que fazem da anestesiologia do HC-FMUSP um centro de excelência na assistência, no ensino e na pesquisa, onde fortaleci os alicerces para minha formação profissional.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	5
2.1. Objetivo Primário.....	5
2.2. Objetivos Secundários	5
3. REVISÃO DA LITERATURA	7
3.1 Anemia e câncer	7
3.1.1 Perda Sanguínea	8
3.1.2 Redução na eritropoiese	9
3.2 Anemia e risco perioperatório	11
3.2.1 Fisiopatologia da Anemia	12
3.2.2 Anemia e complicações cardiovasculares	14
3.2.3 Propósito e eficácia da transfusão de hemácias no perioperatório	14
3.2.4 Riscos da transfusão	17
4. MÉTODOS	23
4.1. Desenho do Estudo e Protocolo de Tratamento	23
4.2. Critérios de Inclusão	26
4.3. Critérios de Exclusão	26
4.4. Pacientes	27
4.5. Avaliações dos dados clínicos e demográficos e coleta de dados	28
4.6. Definição dos desfechos	30
4.6.1. Desfecho primário	30
4.6.2. Desfechos secundários	30
4.7. Análise Estatística	33
4.8. Protocolo de Tratamento	34
4.9. Desdobramento do trabalho	35
4.10. Estratégias de recrutamento, inclusão no estudo e aderência ao protocolo	36
5. RESULTADOS	38
5.1. Amostra do estudo	38
5.2. Intervenção	44
5.3. Desfechos	48
5.4. Fatores de risco e preditores de complicações graves após a cirurgia oncológica	51
5.4.1. Óbito	51
5.4.2. Eventos combinados	55

5.4.3. Choque Séptico.....	60
5.4.4. Complicações cardiovasculares	64
5.4.5. Insuficiência renal aguda.....	68
5.4.6. Reoperação	72
5.4.7. Transfusão de Hemácias	76
6. DISCUSSÃO	80
6.1. Considerações.....	85
7. CONCLUSÕES	86
Apêndice 1 – Protocolo do estudo	88
Apêndice 2 - Termo de consentimento livre e esclarecido	111
Apêndice 3 - Aprovação do estudo pelo Comitê de ética	113
Apêndice 4 – Mudança de pesquisador executante.....	114
Apêndice 5 – Ficha de coleta de dados	115

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Cm	Centímetros
dL	Decilitro
et al.	E outros
Hb	Hemoglobina
H ₂ O	Água
Ht	Hematócrito
Kg	Quilograma
m	Metro
mL	Mililitros
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
OR	<i>Odds Ratio</i> ou razão de chances
L	Litros
Min	Minutos
Mm	Milímetros
mmoL	Milimol
P	Probabilidade de significância
s	Segundos
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
u	Unidade
UTI	Unidade de Terapia intensiva
>	Maior
<	Menor
=	Igual

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Dados demográficos e características pré-operatórias dos pacientes – 2012.....	40
Tabela 2 -	Características relacionadas às neoplasias dos pacientes e tipos de procedimentos cirúrgicos - 2012.....	43
Tabela 3 -	Concentrações de Hemoglobina e Transfusões de Hemácias – 2012.....	46
Tabela 4 -	Desfechos do estudo – 2012.....	51
Tabela 5 -	Fatores associados à mortalidade em 30 dias - 2012.....	53
Tabela 6 -	Variáveis preditoras de mortalidade em 30 dias - 2012.....	54
Tabela 7 -	Fatores associados a ocorrência do evento composto (mortalidade, choque séptico, complicações cardiovasculares, insuficiência renal aguda com necessidade de diálise, síndrome do desconforto respiratório agudo e necessidade de reoperação) em 30 dias após a randomização - 2012	58
Tabela 8 -	Variáveis preditoras de evento composto (mortalidade, choque séptico, complicações cardiovasculares, insuficiência renal aguda com necessidade de diálise, síndrome do desconforto respiratório agudo e necessidade de reoperação) em 30 dias após a randomização – 2012.....	59
Tabela 9 –	Fatores de risco associados a choque séptico em 30 dias após a randomização - 2012	62
Tabela 10 -	Variáveis preditoras de choque séptico em 30 dias – 2012	63
Tabela 11 -	Fatores associados a complicações cardiovasculares em 30 dias após a randomização - 2012	66
Tabela 12 -	Variável preditora de complicações cardiovasculares - 2012...	67
Tabela 13 -	Fatores associados a insuficiência renal aguda em 30 dias – 2012.....	70
Tabela 14 -	Variáveis preditoras de insuficiência renal aguda em 30 dias – 2012.....	71
Tabela 15 -	Fatores de risco para reoperação em 30 dias após a randomização - 2012	74

Tabela 16 - Variáveis preditoras de reoperação - 2012.....	75
Tabela 17 - Fatores associados a transfusão na UTI - 2012	78
Tabela 18 - Variáveis preditoras de transfusão na UTI - 2012	79

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Relação entre oferta e consumo de oxigênio e os marcadores de perfusão tecidual	13
Figura 2 -	Fluxograma do estudo.....	27
Figura 3 -	Níveis de hemoglobina dos pacientes submetidos às estratégias liberal ou restritiva de hemácias	45
Figura 4 –	Desenho esquemático (<i>Boxplot</i>) do número de unidades de hemácias segundo o tipo de estratégia de transfusão (Liberal ou Restritiva)	47
Figura 5 -	A) Curva da regressão logística múltipla para estimar mortalidade em 30 dias. B) Curva ROC (<i>receiver operating characteristic</i>) do respectivo modelo de regressão logística múltipla	55
Figura 6 -	Curva de Kaplan-Meier.....	56
Figura 7 -	Curva da regressão logística múltipla para estimar evento composto: A) em pacientes do sexo feminino que não recebem transfusão no período intraoperatório; B) em pacientes do sexo feminino que recebem transfusão no período intraoperatório; C) em pacientes do sexo masculino que não recebem transfusão no período intraoperatório; D) em pacientes do sexo masculino que recebem transfusão no período intraoperatório e E) Curva ROC (<i>receiver operating characteristic</i>) do respectivo modelo de regressão logística múltipla	60
Figura 8 -	A) Curva da regressão logística múltipla para estimar choque séptico. B) Curva ROC (<i>receiver operating characteristic</i>) do respectivo modelo de regressão logística múltipla	64

Figura 9 -	A) Curva da regressão logística múltipla para estimar complicações cardiovasculares. B) Curva ROC (<i>receiver operating characteristic</i>) do respectivo modelo de regressão logística múltipla	68
Figura 10 -	Curva da regressão logística múltipla para estimar insuficiência renal aguda: A) em pacientes do sexo feminino; B) em pacientes do sexo masculino e C) Curva ROC (<i>receiver operating characteristic</i>) do respectivo modelo de regressão logística múltipla	72
Figura 11 -	A) Curva da regressão logística múltipla para estimar reoperação. B) Curva ROC (<i>receiver operating characteristic</i>) do respectivo modelo de regressão logística múltipla	76
Figura 12 -	A) Curva da regressão logística múltipla para estimar transfusão durante a internação na UTI. B) Curva ROC (<i>receiver operating characteristic</i>) do respectivo modelo de regressão logística múltipla.....	80

RESUMO

Almeida, J.P. Estratégia liberal de transfusão de hemácias versus estratégia restritiva em pacientes submetidos à cirurgia oncológica: estudo controlado e randomizado. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

Objetivos: O propósito do estudo foi avaliar se uma estratégia restritiva de transfusão de hemácias era superior a uma estratégia liberal em reduzir a incidência de morte ou complicações graves em 30 dias em pacientes submetidos à cirurgia abdominal de grande porte para tratamento do câncer.

Desenho: Estudo fase III de superioridade, unicêntrico, randomizado e controlado.

Local: Unidade de Terapia Intensiva do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Brasil.

Participantes: Pacientes adultos com câncer submetidos à cirurgia abdominal de grande porte que necessitaram de cuidados pós-operatórios na unidade de terapia intensiva imediatamente após a cirurgia.

Intervenção: Os pacientes foram aleatoriamente alocados durante a internação na unidade de terapia intensiva para uma estratégia liberal de transfusão de hemácias (eram transfundidos se a hemoglobina fosse inferior a 9 g/dL) ou para uma estratégia restritiva (eram transfundidos se a hemoglobina fosse inferior a 7 g/dL).

Desfecho primário: Desfecho composto de morte por qualquer causa ou complicações graves (cardiovasculares, síndrome do desconforto respiratório agudo, insuficiência renal com necessidade de diálise, choque séptico e reoperação) em 30 dias.

Resultados: Foram incluídos 198 pacientes na análise final; 101 alocados no grupo restritivo e 97 no grupo liberal. A concentração de hemoglobina foi maior nos pacientes do grupo liberal durante o período do estudo. Também houve uma maior incidência de transfusão de hemácias neste grupo. O desfecho primário ocorreu em 19,6% (95% Intervalo de confiança [IC] 12,9 a 28,6) dos pacientes da estratégia liberal e em 35,6% (95% IC 27,0 a 45,4) dos pacientes da estratégia restritiva ($p= 0,012$). Comparada com a estratégia restritiva, a estratégia liberal resultou em redução do risco absoluto do desfecho primário em 16% (95% IC 3,8 a 28,1) e um número necessário para tratar de 6,2 (95% IC 3,5 a 26,0).

Conclusões: Uma estratégia liberal de transfusão de hemácias baseada em um gatilho transfusional de 9 g/dL de concentração de hemoglobina resultou em uma incidência menor de complicações pós-operatórias em pacientes submetidos à cirurgia abdominal de grande porte para tratamento do câncer quando comparada a uma estratégia restritiva.

Registro: www.clinicaltrials.gov: NCT01502215

Descritores: 1. Transfusão de eritrócitos 2. Complicações pós-operatórias 3. Terapia intensiva 4. Neoplasias abdominais/cirurgia 5. Anemia 6. Ensaio clínico controlado aleatório

ABSTRACT

Almeida, J.P. Liberal versus restrictive strategy of red blood cells transfusion in oncology surgery: a randomised controlled clinical trial. Sao Paulo, Brazil: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

Objectives: The purpose of this study was to evaluate whether a restrictive strategy of red blood cell (RBC) transfusion was superior to a liberal one for reducing mortality or severe clinical complications among patients undergoing major abdominal cancer surgery.

Design: Phase III, randomised, unicentric, controlled, parallel-group, superiority trial.

Setting: Intensive care unit (ICU) of Instituto do Cancer do Estado de Sao Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de Sao Paulo, a tertiary oncology university hospital in Sao Paulo, Brazil

Participants: All adult patients with cancer who were undergoing major abdominal surgery requiring postoperative care in the ICU were included.

Interventions: Patients were randomly allocated during intensive care unit stay to treatment with either a liberal RBC transfusion strategy (transfusion when haemoglobin concentration decreased below 9 g/dL) or a restrictive RBC transfusion strategy (transfusion when haemoglobin concentration decreased below 7 g/dL).

Main outcome measures: The primary outcome was a composite endpoint of all cause mortality or severe complications (cardiovascular complications, acute respiratory distress syndrome, acute kidney injury requiring renal replacement therapy, septic shock and reoperation) at 30 days.

Results: A total of 198 patients were included in the final analysis; 101 randomised to the restrictive group and 97 to the liberal group. Haemoglobin concentrations were higher during the study period in the liberal group with a greater use of RBC transfusions. The primary composite endpoint occurred in 19.6% (95% confidence interval [CI] 12.9 to 28.6) of patients in the liberal strategy group and in 35.6% (95%CI 27.0 to 45.4) of patients in the restrictive strategy group ($p=.012$). Compared to the restrictive strategy, the liberal transfusion strategy resulted in an absolute risk reduction for the composite outcome of 16% (95%CI 3.8 to 28.1) and a number needed to treat of 6.2 (95%CI 3.5 to 26.0).

Conclusions: A liberal RBC transfusion strategy with a haemoglobin trigger of 9g/dL resulted in fewer postoperative complications in patients undergoing major cancer surgery compared with a restrictive strategy.

Trial registration: NCT01502215

Keywords: 1. Erythrocyte transfusion 2. Postoperative complications 3. Intensive care 4. Abdominal neoplasms/surgery 5. Anemia 6. Randomized controlled trial

1. INTRODUÇÃO

Os países em desenvolvimento como o Brasil estão vivendo atualmente um período de transição epidemiológica, caracterizado pela maior prevalência de doenças crônicas, como as doenças cardiovasculares e o câncer.⁽¹⁾

No Brasil, a incidência de câncer vem aumentando progressivamente, e assim como é registrado maior número de casos novos anualmente, também observa-se maior sobrevida desses pacientes, relacionada a avanços no diagnóstico precoce e nas intervenções terapêuticas.⁽¹⁻⁴⁾ A cirurgia é a principal alternativa terapêutica para muitos pacientes com câncer e uma cirurgia livre de complicações é fundamental para maximizar as chances de um tratamento oncológico bem sucedido.⁽⁵⁾ As complicações pós-operatórias têm impacto na sobrevida dos pacientes em até 20 anos.⁽⁵⁾

O período perioperatório dos pacientes oncológicos que são submetidos a procedimentos cirúrgicos deve contemplar a aplicação de medidas redutoras de morbimortalidade.^(6, 7) Dentre elas, citam-se a terapia hemodinâmica perioperatória e a sistematização de cuidados como, por exemplo, a indicação adequada de unidade de terapia intensiva pós-operatória.⁽⁷⁾ Em especial, o cuidado perioperatório de pacientes cirúrgicos que se submetem às grandes ressecções

de tumores é desafiador devido às particularidades relacionadas a este tipo de procedimento, caracterizado freqüentemente por um tempo prolongado de cirurgia e perdas muitas vezes excessivas de fluidos e sangue, e ativação da resposta inflamatória sistêmica, resultando em uma alta incidência de complicações pós-operatórias.⁽⁸⁻¹¹⁾

Pacientes com câncer submetidos a ressecções abdominais extensas apresentam elevada incidência de anemia no pós-operatório, alcançando em alguns estudos a taxa de 75%.⁽¹²⁾ Sua ocorrência deve-se a múltiplos fatores. Dentre eles, destacam-se a maior prevalência de anemia prévia nesses pacientes, perdas excessivas durante procedimentos cirúrgicos complexos de longa duração e coleta de sangue no pós-operatório, além do consumo de hemoglobina pela resposta inflamatória do pós-operatório.^(13, 14)

O tratamento convencional da anemia é a transfusão alogênica de hemácias, indicada na maior parte dos pacientes baseado-se no gatilho transfusional.⁽¹⁵⁾ A estratégia de transfusão guiada no gatilho transfusional decorre de observação de décadas anteriores que pacientes críticos possivelmente teriam melhor evolução se apresentassem hemoglobina acima de 10 g/dL.⁽¹⁶⁾ Nas décadas de 80 e 90, com o descobrimento do vírus da imunodeficiência humana e a eclosão de epidemias de hepatites B e C, eventos adversos da transfusão passaram a ser considerados em relação ao seu real benefício.^(17, 18)

Nos últimos anos, vêm sendo descritas progressivamente mais complicações da transfusão, destacando-se reações imunológicas, imunossupressão, ativação da resposta inflamatória sistêmica e complicações infecciosas.⁽⁸⁾ Assim, devido ao número elevado de complicações relacionadas à

transfusão, muito se tem discutido sobre a segurança e a eficácia de uma estratégia restritiva de transfusão de hemácias. Hèbert et al., em 1999, demonstraram a eficácia e a segurança da restrição de hemácias (gatilho transfusional de 7 g/dL) em pacientes críticos no estudo multicêntrico *Transfusion Requirements in Critical Care (TRICC)*.⁽¹⁹⁾ Um estudo prospectivo e randomizado recentemente publicado por Hajjar et al. (*Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled Trial*), reafirmou a eficácia e a segurança de uma estratégia restritiva de hemácias (gatilho transfusional de 24%) em 502 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca.⁽²⁰⁾ Em uma população de pacientes idosos e cardiopatas submetidos à cirurgia ortopédica, a estratégia restritiva de hemácias (gatilho transfusional de 8 g/dL) foi tão segura quanto à estratégia liberal (gatilho de 10 g/dL).⁽²¹⁾ Estudo recente em cirurgia cardíaca sugere que a subpopulação de pior evolução é a que desenvolve anemia e que recebe transfusão.⁽²²⁾ Assim, o ideal seria evitar tanto a ocorrência de anemia quanto a necessidade da transfusão.

No paciente cirúrgico portador de câncer, não há evidências que recomendem uma ou outra estratégia de transfusão no que se refere à redução de complicações pós-operatórias. Além disso, soma-se aos efeitos adversos já conhecidos da transfusão, a preocupação em especial nesse subgrupo de pacientes com suas possíveis consequências imunológicas, dentre elas a imunossupressão, a inflamação sistêmica e a maior incidência de recorrência da neoplasia.⁽⁸⁾

O objetivo do presente estudo é avaliar se uma estratégia restritiva de transfusão de hemácias em comparação a uma estratégia liberal reduz

mortalidade e complicações pós-operatórias em 30 dias em pacientes oncológicos submetidos à cirurgia abdominal de grande porte.

2. OBJETIVOS

O objetivo do estudo é avaliar se uma estratégia restritiva de transfusão de hemácias é superior a uma estratégia liberal na redução de mortalidade e complicações graves em 30 dias em pacientes oncológicos submetidos às cirurgias abdominais de grande porte.

2.1. Objetivo Primário

Avaliar o efeito de uma estratégia restritiva de transfusão de hemácias comparada a uma liberal na evolução clínica de pacientes submetidos à cirurgia oncológica abdominal de grande porte.

2.2. Objetivos Secundários

- a. Determinar se uma estratégia restritiva de transfusão de hemácias, quando comparada a uma estratégia liberal, reduz:
 - i. A mortalidade em 30 dias por todas as causas;

- ii. A incidência de complicações pós-operatórias graves em 30 dias, sendo elas necessidade de reoperação, complicações cardiovasculares, infecciosas, renais, respiratórias, e neurológicas;
 - iii. A permanência hospitalar;
 - iv. A permanência ou a necessidade de readmissão na UTI;
 - v. A necessidade de vasopressores ou ventilação mecânica invasiva;
 - vi. A mortalidade em 60 dias.
-
- b. Identificar os fatores preditores de mortalidade e complicações clínicas graves em pacientes submetidos à cirurgia abdominal de grande porte para tratamento do câncer;
 - c. Identificar os fatores preditores de transfusão pós-operatória nos pacientes submetidos à cirurgia abdominal de grande porte para tratamento do câncer

3. REVISÃO DA LITERATURA

Diversos fatores do período perioperatorio podem influenciar no desenvolvimento de anemia em pacientes com câncer.^(14, 23) Sabe-se que a anemia está associada com complicações graves e maior mortalidade em pacientes submetidos a um procedimento cirúrgico.⁽²⁴⁻²⁶⁾ No intuito de reduzir as complicações relacionadas a anemia, a transfusão de hemácias é prescrita para corrigir os níveis reduzidos de hemoglobina. Porém, a transfusão não é isenta de riscos e está sujeita a complicações como a incompatibilidade transfusional, complicações imunológicas, não-imunológicas e infecciosas.⁽²⁷⁾ A seguir discutiremos os detalhes a respeito da fisiopatologia da anemia em pacientes com câncer, as complicações relacionadas a anemia no perioperatório, o propósito da transfusão de hemácias no período perioperatório e os seus riscos.

3.1 Anemia e câncer

A anemia em pacientes com câncer é de origem multifatorial e os mecanismos podem ser complexos, envolvendo distúrbios da coagulação, hemólise, doenças hereditárias, insuficiência renal, desnutrição e inflamação

sistêmica.⁽²³⁾ Didaticamente pode ser decorrente de três origens: perda sanguínea, redução na eritropoiese e aumento na destruição das hemácias .

3.1.1 Perda Sanguínea

Perdas sanguíneas agudas podem ocorrer em pacientes com câncer levando a níveis reduzidos de hemoglobina. Exemplo frequente é a anemia secundária a perdas sanguíneas no intraoperatório de uma cirurgia oncológica, particularmente nos procedimentos mais complexos. Porém, outras situações de perdas sanguíneas podem ocorrer em pacientes com câncer. Rupturas espontâneas de tumores podem levar a hemorragias digestivas significante sem pacientes com neoplasias do trato digestivo, hematúrias maciças em pacientes com tumores do trato urinário, hemoptise volumosa em pacientes com tumores de pulmão ou sangramentos ginecológicos em pacientes com neoplasias do trato genital. Estes podem evoluir com anemia hipovolêmica e habitualmente apresentam-se sintomáticos.⁽¹³⁾

Em outras situações, as perdas sanguíneas são lentas e em pequenas quantidades, imperceptível aos pacientes. Como consequência, resultam em instalação lenta da anemia, com tempo hábil para ativar mecanismos fisiológicos de compensação. Estes pacientes se apresentam normovolêmicos e por vezes assintomáticos ou levemente sintomáticos, mesmo com níveis extremamente reduzidos de hemoglobina.⁽¹³⁾

3.1.2 Redução na eritropoiese

Outra forma de anemia induzida pelo câncer é a inibição da eritropoiese. Essa inibição pode ser decorrente da infiltração tumoral na medula óssea, pela produção de citocinas que interferem na hematopoiese, por mecanismos que interferem no metabolismo do ferro ou por toxicidade medular do tratamento quimioterápico.⁽¹³⁾

As principais citocinas envolvidas na fisiopatologia da inibição da eritropoiese pelo câncer são os fatores transcritores eritróides 1 e 2 (genes GATA-1 e GATA-2) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α).⁽²⁸⁾ Os genes GATA-1 e GATA-2 são fundamentais para a diferenciação e sobrevivência das células eritróides. A produção de TNF- α pelo tumor inibe a produção de hemácias através do *down-regulation* do gen GATA-1 e afeta também a resposta induzida pela eritropoetina. Além do mais, o TNF- α inibe indiretamente a produção de eritrócitos através da inibição da produção de eritropoetina através das vias do fator nuclear κ B e GATA-2.⁽²⁹⁾ Outras citocinas como interleucina 6 (IL-6), IL-1 e interferon- γ também desempenham papel importante na inibição da eritropoiese.

Outro mecanismo de interferência na produção de hemácias é decorrente do efeito da inflamação no metabolismo do ferro.⁽²⁹⁾ A produção de IL-6 direta ou indiretamente causada pela neoplasia leva a produção hepática de hepcidina. A hepcidina é um peptídeo hormonal que reduz a absorção de ferro pelo intestino e bloqueia a utilização pela medula óssea.⁽²⁹⁾ Essas alterações levam a uma deficiência de ferro e consequente anemia.

Alguns agentes quimioterápicos podem também interferir na hematopoiese, levando à anemia.^(30, 31) Os efeitos mielotóxicos dos agentes quimioterápicos podem levar a anemia, sendo mais exuberante após o quinto ciclo de quimioterapia.⁽³¹⁾ Isso se deve ao fato de que a toxicidade medular é cumulativa e potencializada com as sucessivas administrações. Os efeitos na medula óssea podem também ser indiretos como ocorre com os sais de platina, que reduzem a produção renal de eritropoietina como consequência da nefrotoxicidade, levando à anemia.⁽³¹⁾

Aumento na destruição das hemácias

O aumento da taxa de hemólise é um fator considerável da patogênese da anemia em pacientes com câncer.⁽¹³⁾ Em 1955, Hyman et al. observaram que hemácias de pacientes jovens saudáveis tinham o tempo de vida média reduzido quando infundidas em pacientes com neoplasia maligna avançada.⁽³²⁾ Os mecanismos fisiopatológicos ainda não são bem conhecidos mas há indícios que fatores humorais estão implicados na redução da sobrevivência das células eritróides.⁽³³⁾ Provavelmente, as citocinas inflamatórias produzidas diretamente ou indiretamente pelas células neoplásicas desempenham papel significativo nesta redução.⁽³³⁾

3.2 Anemia e risco perioperatório

A tolerância à anemia depende do estado da volemia dos pacientes, da reserva fisiológica e da dinâmica de instalação da anemia.⁽³⁴⁾ Pacientes normovolêmicos toleram melhor a anemia do que pacientes hipovolêmicos, nos quais o débito cardíaco agudamente diminui. Em pacientes previamente hígidos que evoluem com anemia normovolêmica, mecanismos fisiológicos de adaptação são responsáveis por manter o equilíbrio entre a oferta e consumo de oxigênio tecidual. Porém quando ocorre exarcebação dessa anemia, os mecanismos de compensação podem falhar e ocorre hipoxia tecidual, e como consequência desta surgem as disfunções orgânicas e em última instância a morte do paciente.⁽³⁵⁾

A anemia é um conhecido fator de risco para complicações pós-operatórias e mortalidade, particularmente em pacientes com doença cardiovascular prévia, idosos ou pacientes críticos.⁽²⁴⁻²⁶⁾ Quanto menores os níveis de hemoglobina no período pós-operatório, maiores são as chances de complicações graves como pneumonias, infecções de ferida operatória, eventos cardiovasculares e morte.⁽²⁴⁻²⁶⁾ Estudos recentes demonstram que pacientes que evoluem com complicações no pós-operatório de cirurgias de alto risco tem redução da sobrevida em curto prazo e até 15 anos de acompanhamento.⁽³⁶⁾ Portanto, em pacientes de alto risco cirúrgico, como os idosos, os portadores de câncer, de doenças crônicas cardiovasculares, renais ou pulmonares, ou submetidos a procedimentos de longa duração, estratégias redutoras de risco são essenciais para a obtenção de bons resultados imediatos e tardios.^(6, 7)

3.2.1 Fisiopatologia da Anemia

A oferta global de O_2 (DO_2) do coração para os tecidos é o produto da concentração arterial de O_2 (CaO_2) e do débito cardíaco (DC). O CaO_2 é calculado através da soma do O_2 carregado pela hemoglobina e do dissolvido no sangue.⁽³⁷⁾ Em indivíduos saudáveis, mais que 99% do conteúdo arterial de O_2 é transportado ligado à hemoglobina. A hipóxia tecidual pode ocorrer em pacientes críticos como consequência de problemas em qualquer ponto da cascata de transporte de O_2 , incluindo doenças que afetam as vias aéreas e pulmões, função cardíaca inadequada ou fluxo microvascular reduzido.⁽³⁸⁾ A anemia reduz a capacidade de transporte de O_2 e em algumas situações, pode acarretar hipóxia tecidual, especialmente quando a anemia resulta em redução significativa do DO_2 a ponto de alcançar o limiar crítico da dependência do consumo de O_2 (VO_2).

Quando a oferta tecidual de O_2 (DO_2) diminui, o consumo de O_2 (VO_2) é mantido através de mecanismos compensatórios que aumentam a extração de O_2 (VO_2 independente). Todavia, existe um nível crítico de DO_2 no qual estes mecanismos compensatórios são superados e o transporte de O_2 torna-se diretamente proporcional ao VO_2 (ou VO_2 dependente) (Figura 1).⁽³⁹⁾ Em tais circunstâncias, hipóxia tecidual grave é mais provável de ocorrer. Estudos usando hemodiluição normovolêmica indicam que pacientes jovens podem manter um VO_2 independente com níveis de hemoglobina tão baixo quanto 4-5 g/dL através de aumento no débito cardíaco e aumento da extração de O_2 .⁽⁴⁰⁾ Entretanto, em

pacientes críticos, o consumo global de O_2 está aumentado e assim níveis nem tão reduzidos de hemoglobina podem ser mal tolerados nestes pacientes. No grupo de pacientes com câncer, não se conhece especificamente se dado o estado nutricional muitas vezes inadequado, a inflamação crônica pelo tumor e a resposta inadequada ao trauma cirúrgico, os pacientes apresentam menor tolerância à anemia.

Figura 1 - Mecanismos fisiológicos de adaptação à anemia: relação entre oferta e consumo de oxigênio e os marcadores de perfusão tecidual (adaptado de Guyton).⁽³⁹⁾

3.2.2 Anemia e complicações cardiovasculares

A extração de oxigênio do miocárdio em repouso é próxima da máxima, o que o torna extremamente sensível a um evento isquêmico.⁽³⁵⁾ Em situações de anemia, onde há ativação de mecanismos fisiológicos compensatórios em resposta a queda do CaO_2 , a estimulação simpática cardiovascular promove aumento do débito cardíaco e consequente aumento da oferta de O_2 .⁽³⁵⁾ O aumento do trabalho cardíaco leva a um maior consumo de O_2 pelo miocárdio, que por sua vez, depende do aumento do fluxo sanguíneo coronariano. Pacientes coronariopatas apresentam limitações na reserva coronariana e se a demanda for excessiva, pode ocorrer desbalanço entre a oferta e o consumo de O_2 e consequente isquemia miocárdica. Além disso, em pacientes com infarto agudo do miocárdio, a anemia pode piorar a isquemia, gerar arritmias e aumentar a área de infarto. Portanto, pacientes com doenças cardiovasculares submetidos à cirurgia de grande porte e que desenvolvem anemia apresentam maior chance de apresentar um evento cardíaco grave como infarto do miocárdio ou morte súbita.^(24, 25, 27)

3.2.3 Propósito e eficácia da transfusão de hemácias no perioperatório

A concentração de hemoglobina pode atingir níveis críticos a ponto de acarretar comprometimento do conteúdo arterial de oxigênio (CaO_2) e consequentemente queda na oferta de oxigênio (DO_2) para os tecidos.

Desbalanço entre a DO_2 e o consumo de oxigênio (VO_2) resulta em hipóxia tecidual e em disfunção orgânica e morte.^(38, 39)

Assim, a transfusão de hemácias pode ser utilizada em pacientes com anemia normovolêmica com o objetivo de restaurar o equilíbrio entre a oferta e o consumo tecidual de O_2 , evitando a hipóxia tecidual.⁽⁴¹⁾ Todavia, somente poucos estudos conseguiram demonstrar um efeito positivo da transfusão de hemácias na VO_2 .⁽⁴⁰⁻⁴²⁾ Hèbert et al. identificaram 18 estudos avaliando o efeito da transfusão de hemácias nas variáveis de oxigenação.⁽⁴²⁾ Todos os estudos demonstraram um aumento na concentração de hemoglobina. Porém, somente 14 estudos demonstraram um aumento no DO_2 . Apenas cinco estudos detectaram um aumento paralelo da VO_2 .⁽⁴²⁾ Esta falta de incremento na VO_2 após a transfusão poderia ser explicada ou por uma ausência de hipóxia tecidual nos pacientes ou por uma ineficácia das hemácias estocadas em ofertar oxigênio aos tecidos.

Considerando o fato de que o paciente em circunstâncias diferentes apresenta-se em pontos distintos do acoplamento DO_2/VO_2 , à beira-leito atualmente recomenda-se individualizar a terapia transfusional avaliando-se dados clínicos, hemodinâmicos e marcadores de perfusão tecidual.⁽⁴³⁾

Apesar de a anemia estar associada com o aumento de complicações pós-operatórias, a utilização da transfusão de hemácias para correção da anemia não se traduziu em melhor prognóstico em uma série de estudos randomizados.⁽¹⁹⁻²¹⁾ Desde a publicação do *TRICC Trial*,⁽¹⁹⁾ vários estudos demonstraram que a implementação de uma estratégia restritiva de transfusão de hemácias em pacientes submetidos à cirurgia de grande porte como cirurgia cardíaca e ortopédica reduz as taxas transfusão sem aumentar complicações.^(20, 21)

Em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, o estudo *TRACS* incluiu 502 pacientes submetidos à cirurgia eletiva e demonstrou que uma estratégia restritiva (baseada em manter um hematócrito > 24%) é segura quando comparada a uma liberal (manter um hematócrito >30%) no que se refere a complicações graves incluindo mortalidade em 30 dias.⁽²⁰⁾ Em uma análise do estudo *TRACS*, ficou demonstrado que na avaliação geral dos pacientes, a transfusão de hemácias é fator de risco independente para complicações clínicas e morte em 30 dias.⁽²⁰⁾

O estudo *FOCUS* (*Functional Outcomes in Cardiovascular Patients Undergoing Surgical Hip Fracture Repair*) incluiu 2016 pacientes, que iriam se submeter a uma cirurgia para correção de fratura de quadril e que apresentavam fatores de risco ou história de doença cardiovascular. Os pacientes foram divididos em dois grupos: estratégia liberal (eram transfundidos sempre que a concentração de hemoglobina fosse inferior a 10 g/dL) ou estratégia restritiva (eram transfundidos apenas se a concentração de hemoglobina fosse inferior a 8 g/dL ou se o paciente apresentasse sintomas de anemia).⁽²¹⁾ Neste estudo, não houve benefício da estratégia liberal em relação a restritiva na redução de complicações cardiovasculares ou mortalidade.

Carson et al. publicaram uma meta-análise que reuniu 19 estudos randomizados e comparou os efeitos de estratégias liberal e restritiva em mais de 4000 pacientes cirúrgicos.⁽⁴⁴⁾ Nesta análise, a estratégia restritiva reduziu a mortalidade hospitalar, mas não a mortalidade em 30 dias.⁽⁴⁴⁾ Também ficou demonstrado que a estratégia restritiva não resultou em aumento do tempo de permanência hospitalar, e no aumento da incidência de eventos adversos como pneumonia e edema pulmonar. Assim, recentemente, uma estratégia restritiva de

transusão de hemácias, definida como manter os níveis de hemoglobina maiores que 7-8g/dL, é recomendada na maioria dos pacientes cirúrgicos.^(44, 45)

3.2.4 Riscos da transfusão

A transfusão de hemácias esta associada a vários eventos adversos. Especificamente complicações infecciosas como as hepatites A, B, C e o vírus da imunodeficiência humana, com a modernização dos bancos de sangue, vem sendo reduzidas nos últimos anos.^(46, 47) Entretanto, novos agentes infecciosos vêm sendo identificados e reações transfusionais e imunomodulação continuam sendo problemas comuns decorrentes da transfusão alogênica.⁽⁴⁶⁾

Sobrecarga circulatória relacionada à transfusão (*Transfusion Associated Circulatory Overload*)

A sobrecarga circulatória relacionada à transfusão, conhecida mundialmente como *TACO*, ocorre em torno de 4% dos pacientes transfundidos e é definida como um desconforto pulmonar agudo associado com edema pulmonar, taquicardia, hipertensão e hipervolemia após uma transfusão de hemácias.⁽⁴⁸⁾ O tempo de instalação da transfusão até o início dos sintomas é habitualmente inferior a 6 horas e a apresentação clínica consiste em hipoxemia, infiltrado bilateral na radiografia de tórax e hipertensão atrial esquerda.

Lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (*Transfusion Related Acute Lung Injury*)

A lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (*TRALI*) é definida como uma injúria pulmonar aguda que ocorre após a transfusão de hemocomponentes, caracterizada por hipoxemia, infiltrado bilateral na radiografia de tórax e ausência de hipertensão atrial esquerda.⁽⁴⁸⁾ A instalação do quadro ocorre em até 6 horas após o início da transfusão. A incidência de *TRALI* é de 8,1:100.000 e é mais comum quando os hemocomponentes vêm de doadoras mulheres e múltiparas.⁽⁴⁹⁾

O mecanismo da *TRALI* não é totalmente compreendido, mas parece resultar de lesão vascular pulmonar por leucócitos resultando em aumento da permeabilidade e edema. A identificação e o tratamento imediato de pacientes com *TRALI* é importante para minimizar o risco de óbito e melhorar o prognóstico em longo prazo.⁽⁴⁸⁾

Doença do enxerto versus hospedeiro (*DEVH*)

A *DEVH* relacionada à transfusão de hemácias é rara, mas fatal em aproximadamente 90% dos casos.⁽⁵⁰⁾ Ocorre em uma proporção de 1 a cada 1.000.000 de pacientes transfundidos. É causada pela proliferação de linfócitos T em pacientes susceptíveis. Linfócitos T transfundidos não reconhecem o HLA do hospedeiro e orquestram uma resposta imune contra o receptor. Clinicamente se manifesta como febre, erupções cutâneas, diarreia e anormalidades na função hepática uma semana após a transfusão. Casos fatais evoluem habitualmente em 3-4 semanas.⁽⁵⁰⁾

Lesão de reserva

Durante a estocagem, ocorre uma série de alterações estruturais e bioquímicas nas hemácias que coletivamente é denominada lesão de reserva.⁽⁵¹⁾ Esta lesão é caracterizada por um conjunto de alterações que resultam em menor oferta de oxigênio aos tecidos. São elas: redução progressiva na concentração de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), aumento da afinidade da hemácia por O₂, alterações das membranas das hemácias (vesiculação, peroxidação lipídica, deformação em esferoequinócitos, aumento da expressão de fosfatidilisina e redução da deformabilidade), e alteração do meio de estocagem (diminuição do pH, aumento do potássio, liberação de citocinas pró-inflamatórias), sendo mais evidentes estas alterações após 2 semanas de estocagem.⁽⁵²⁾ Estas hemácias apresentam uma tendência maior a aderir ao endotélio o que pode promover vasoconstrição através do consumo local de óxido nítrico.⁽⁵³⁾ Alguns estudos em animais demonstraram efeitos deletérios de hemácias com maior tempo de estocagem na microcirculação, podendo levar à hipóxia tecidual e disfunção orgânica.⁽⁵⁴⁾

No entanto, os resultados dos estudos em humanos são controversos.⁽⁵¹⁾ Alguns estudos têm demonstrado uma relação do tempo de estocagem com a ocorrência de isquemia e mortalidade em pacientes com sepse e, infecção pós-operatória e mortalidade em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica.⁽⁵⁵⁾ Porém, outros estudos não conseguiram demonstrar qualquer aumento de complicações em pacientes submetidos à transfusão de hemácias com mais de 20 dias de estocagem comparado com aqueles que receberam

hemácias com menos de 5 dias.⁽⁵⁶⁾ Ainda falta uma evidência definitiva proveniente de estudos randomizados para avaliar a influência do tempo de estocagem no prognóstico dos pacientes submetidos à transfusão de hemácias.

Reações hemolíticas relacionadas à transfusão

As reações hemolíticas podem ser classificadas em agudas ou tardias. O exemplo mais clássico de reação hemolítica aguda é a reação de incompatibilidade ABO. A reação de incompatibilidade ABO é grave e apresenta mortalidade elevada, em torno de 40% dos casos.⁽⁵⁰⁾ Estima-se que mais da metade dos óbitos relacionados à transfusão estejam relacionados à reação de incompatibilidade aguda grave. Clinicamente, elas se apresentam com febre, tremores, dor, náusea, vômitos, hipotensão, taquicardia, insuficiência renal e coagulação intravascular disseminada. Felizmente, a incidência é baixa, ocorrendo em 1 caso a cada 12.000 a 19.000 pacientes, sendo a principal causa o erro na administração do hemoderivado.⁽⁵⁷⁾

As reações hemolíticas tardias são mais comuns que as reações hemolíticas agudas, incidência gira em torno de 1:2.000 a 1:9.000.⁽⁵⁸⁾ Ocorrem entre 3º e o 14º dia após a transfusão e manifesta-se por anemia, febre, calafrios, dispneia e icterícia. Resultam de hemólise extravascular mediada por anticorpo e são menos graves que a incompatibilidade ABO, porém casos fatais podem ocorrer.^(50, 58, 59)

Imunomodulação relacionada à transfusão, risco de infecção e recorrência de metástases

A imunomodulação relacionada à transfusão foi uma ideia introduzida por Opel et al.⁽⁶⁰⁾ em 1973 quando o mesmo observou que pacientes submetidos à transplante renal com rim de cadáver que recebiam mais que 10 unidades de hemocomponentes tinham um melhor prognóstico relacionado ao enxerto. Os mecanismos por trás da imunomodulação relacionada à transfusão (IMRT) não estão completamente esclarecidos, mas a transfusão alogênica de leucócitos deve desempenhar um papel neste efeito.

Na década seguinte, levantou-se a preocupação se estes efeitos imunomoduladores poderiam aumentar o risco de recorrência do câncer em pacientes submetidos à ressecção de tumores. Mais de 150 estudos investigaram os efeitos da transfusão alogênica e recorrência do câncer ou infecção pós-operatória.⁽⁶¹⁾ Porém a maioria dos estudos é observacional e sua interpretação é limitada devido a inúmeras heterogeneidades metodológicas. Os estudos randomizados que abordaram o tema apresentaram resultados inconsistentes tanto com relação a recorrência de neoplasia quanto de infecção pós-operatória.^(62, 63) Talvez o pequeno número de pacientes nos estudos seja insuficiente para detectar o efeito da imunomodulação nesta população, estimado entre 5-10%.

Leucodepleção ou leucorredução universal

A leucodepleção tem sido sugerida como uma maneira de reduzir as lesões de reserva, minimizar a imunomodulação e a adesão de hemácias ao endotélio.⁽⁶⁴⁾ Os benefícios clínicos da leucodepleção são ainda controversos, particularmente em pacientes críticos. Um estudo observacional realizado com 14.786 pacientes que se submeteram à cirurgia cardíaca, cirurgia ortopédica de quadril ou que necessitaram de unidade de terapia intensiva (UTI) após qualquer cirurgia, demonstrou uma redução de 1% na mortalidade associada com a implementação de leucorredução universal.⁽⁶⁵⁾ Em uma recente meta-análise de nove estudos randomizados envolvendo pacientes cirúrgicos, o uso da leucoredução reduziu significativamente a infecção pós-operatória (*odds ratio* [OR] 0,522; 95% intervalo de confiança [IC] 0,332 – 0,821; $p=0,005$).⁽⁶⁶⁾ Porém existem outros estudos, incluindo uma meta-análise recente, que não confirmam estes achados.⁽⁶⁷⁾ Assim, são necessários estudos controlados randomizados antes da implementação geral da leucorredução universal ser recomendada.

4. MÉTODOS

4.1. Desenho do Estudo e Protocolo de Tratamento

O Protocolo do estudo (apêndice 1) e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (apêndice 2) 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) tendo sido aprovado sob número 002/2011 em sessão de 30 de março de 2011 e em 11 de abril de 2011 foi aprovada mudança de pesquisador executante (apêndices 3 e 4, respectivamente). 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 NCT01502215. Os resultados preliminares do estudo foram apresentados em forma de pôster no *33rd International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine*.⁽⁶⁸⁾

Estudo clínico, prospectivo, randomizado, controlado, de superioridade. Pacientes consecutivos admitidos na UTI no pós-operatório imediato de cirurgia abdominal oncológica de grande porte, foram randomizados para uma das duas

estratégias de tratamento: 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 mesmo era aberto no momento de inclusão do paciente no estudo. O pesquisador avaliava diariamente a elegibilidade no estudo dos pacientes admitidos na UTI. Esclarecia ao paciente ou familiar responsável os detalhes do estudo e, após assinatura do termo de consentimento, o mesmo era incluído no estudo. 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.

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

O estudo foi realizado no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

As estratégias de transfusão empregadas no estudo foram derivadas de estudos anteriores realizados em pacientes críticos no período pós-operatório após cirurgias de grande porte que mostravam segurança com níveis de hemoglobina de até 7 g/dL.⁽¹⁹⁻²¹⁾

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 o hematócrito 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 monitorados pelo menos duas vezes ao dia na UTI.

Os médicos que assistiam aos pacientes na UTI poderiam administrar transfusões de hemácias não previstas pelo protocolo do estudo se os mesmos considerassem imprescindível a prescrição da transfusão de hemácias 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 a intenção de tratamento, ou seja, os pacientes foram analisados de acordo com seus respectivos grupos originais de randomização.

No ICESP, o concentrado de hemácias é armazenado em solução de citrato, sem leucodepleção. O volume de uma unidade de concentrado de hemácias varia de 250 a 350 mL, com um hematócrito em torno de 70%.

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 submetidos à cirurgia abdominal de grande porte com necessidade de pós-operatório em UTI;
- b) Idade maior que 18 anos.

4.3. Critérios de Exclusão

- a) Neoplasias Hematológicas;
- b) Permanência na UTI menor que 24 horas;
- c) Insuficiência Renal Crônica em tratamento dialítico;
- d) Escore de Karnofsky inferior a 50;
- e) Anemia (Hemoglobina inferior a 9 g/dL);
- f) Plaquetopenia (Contagem de plaquetas inferior a $50.000/\text{mm}^3$)
- g) Coagulopatia (História prévia ou tempo de protrombina maior que 14,8 segundos nos exames pré-operatórios)
- h) Uso de anticoagulantes;
- i) Recusa em receber hemoderivados;
- j) Recusa em participar do estudo.

4.4. Pacientes

Nós avaliamos 1521 pacientes admitidos na UTI do Instituto do Câncer da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICESP-FMUSP) no período de 10.01.2012 a 01.07.2012 para a inclusão no estudo.

Destes, 198 pacientes preencheram os critérios de inclusão, não apresentaram nenhum critério de exclusão, assinaram o termo de consentimento e foram incluídos no estudo (Figura 2).

Figura 2. Fluxograma do estudo.

Abreviações: TCLE: Termo de consentimento livre e esclarecido.

4.5. Avaliações dos dados clínicos e demográficos e coleta de dados

Um instrumento de coleta de dados foi elaborado para auxiliar na obtenção das informações requeridas no estudo (apêndice 5).

No momento da randomização, eram obtidos dados clínicos e demográficos, informações sobre a neoplasia, status 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 SAPS 3 (*simplified acute physiologic score*)⁽⁶⁹⁾ e escore de disfunção multiorgânica (SOFA – *sequential organ failure assessment*)⁽⁷⁰⁾ após 24 horas. Eram registrados: 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 no intraoperatório, quantidade e tipo de fluidos administrados no intraoperatório, necessidade de ventilação mecânica, necessidade de vasopressores, tempo de sala operatória e técnica anestésica empregada.

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.

Houve cegamento dos pacientes e dos investigadores que analisaram os desfechos. Os mesmos não foram informados a qual grupo o pacientes estava alocado. Os avaliadores foram divididos da seguinte forma:

O perfil nutricional pré-operatório de todos os pacientes incluídos no estudo foi coletado pela nutricionista do estudo que ficou responsável em descrever as características nutricionais clínicas e laboratoriais, caracterizar o score de risco nutricional e se havia diagnóstico pré-operatório de caquexia.⁽⁷¹⁾

Um nefrologista designado pela organização do estudo ficou responsável pelo acompanhamento dos pacientes do estudo durante a permanência hospitalar para verificar a ocorrência de insuficiência renal aguda durante a internação, classificar a insuficiência renal utilizando o escore de RIFLE e destes quantos necessitaram de terapia de substituição renal.⁽⁷²⁾

Um cardiologista designado pela organização do estudo ficou responsável em fazer o acompanhamento cardiológico dos pacientes, relatando a ocorrências dos desfechos cardiovasculares, se houvesse, durante o tempo de permanência hospitalar.

Uma equipe multidisciplinar de médicos e fisioterapeutas fizeram a descrição dos eventos respiratórios como: tempo de ventilação mecânica invasiva e necessidade de ventilação não-invasiva, ocorrência de infecção respiratória ou injúria pulmonar/síndrome do desconforto respiratório durante o tempo de permanência hospitalar.

Uma equipe de cirurgiões designados pela organização do estudo fez o acompanhamento e a descrição das complicações cirúrgicas dos pacientes durante os 30 dias de observação.

Uma equipe multidisciplinar composta de um médico e um enfermeiro fez o acompanhamento das complicações infecciosas, sítios de infecção e o perfil microbiológico dos pacientes do estudo durante a internação hospitalar.

O acompanhamento do status vital dos pacientes durante os primeiros 60 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 dos desfechos

4.6.1. Desfecho primário

Incidência de um evento combinado de morte e complicações graves em 30 dias após a randomização nos os grupos submetidos às estratégias liberal e restritiva de transfusão de hemácias. Complicações clínicas graves incluem: choque séptico, complicações cardiovasculares, insuficiência renal aguda com necessidade de diálise, síndrome do desconforto respiratório agudo e necessidade de reoperação.

4.6.2. Desfechos secundários

a) Complicações cardiovasculares

Foram definidos como complicações cardiovasculares graves os seguintes eventos:

Infarto agudo do miocárdio que foi definido como pelo menos um dos seguintes achados associados com sintomas clínicos sugestivos de isquemia miocárdica: elevação de troponina I com pelo menos um valor acima do percentil 99 do limite superior, alterações eletrocardiográficas tais como onda Q nova, supradesnívelamento do seguimento ST-T ou novo bloqueio de ramo esquerdo; ou exame de imagem revelando perda nova de viabilidade miocárdica ou alteração segmentar de contratilidade.⁽⁷³⁾ Era realizado diariamente um eletrocardiograma de 12 derivações e dosagem de troponina I e CK-MB durante toda a permanência na UTI.

Insuficiência cardíaca descompensada foi definida como congestão nova associada a sinais e sintomas de baixo débito cardíaco (oligúria, queda na saturação venosa de oxigênio, alteração do nível de consciência, acidose metabólica, piora da perfusão periférica) com necessidade de terapia diurética, vasodilatador ou uso de inotrópicos.⁽⁷⁴⁾

Acidente vascular encefálico isquêmico ou ataque isquêmico transitório foi definido como déficit neurológico novo, reversível ou não, acompanhado de alteração nova compatível com o quadro clínico em exame de imagem (tomografia de crânio ou ressonância magnética).⁽⁷⁵⁾

Tromboembolismo pulmonar foi definido através de sinais clínicos como dispneia ou dor torácica súbita, hipotensão, hipoxemia, cianose ou taquicardia sinusal associado à disfunção nova do ventrículo direito no ecocardiograma ou visualização de trombo em angiotomografia de tórax ou *doppler* de membros inferiores confirmando trombose venosa profunda ou diagnóstico *pos mortem*.⁽⁷⁶⁾

Isquemia periférica aguda foi definida como uma redução aguda da perfusão de algum membro caracterizada por ausência de pulsos, palidez ou cianose, lesões cutâneas isquêmicas e ausência de fluxo no exame com ultrassom Doppler. Isquemia mesentérica foi definida como uma deterioração do fluxo sanguíneo intestinal por um fenômeno oclusivo ou não-oclusivo levando a isquemia de alça intestinal diagnosticado por arteriografia ou cirurgia.⁽⁷⁷⁾

b) Complicações respiratórias

Complicação respiratória grave foi definida como síndrome do desconforto respiratório do agudo - SDRA (relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inferior a 200 e infiltrado pulmonar bilateral na radiografia de tórax, com presença de fatores de risco para o desenvolvimento de SDRA sem outras causas que explicassem o quadro clínico).⁽⁷⁸⁾

Também foi coletado o tempo de permanência em ventilação mecânica invasiva.

c) Complicações renais

Foi considerada complicação renal grave a insuficiência renal aguda com necessidade de terapia de substituição renal.

Também foram registrados os pacientes que desenvolveram insuficiência renal aguda pelos critérios de RIFLE – *injury*.⁽⁷²⁾

d) Complicações infecciosas

Era definida como complicação infecciosa grave naqueles pacientes que desenvolveram choque séptico. O choque séptico foi definido como os pacientes que preencheram os critérios da síndrome da resposta inflamatória sistêmica, apresentaram um foco infeccioso suspeito ou confirmado e apresentassem hipotensão refratária com necessidade de vasopressor.⁽⁷⁹⁾

Foram registradas também todas as novas infecções que se desenvolveram após a randomização. Pneumonia foi definida como novo infiltrado pulmonar na radiografia de tórax associado à secreção endotraqueal purulenta e febre ou leucocitose; infecção de ferida operatória foi definida como ferida operatória com presença de hiperemia e secreção purulenta associada ou não a sinais de infecção sistêmica.⁽⁸⁰⁾

e) Complicações cirúrgicas

As complicações cirúrgicas graves foram definidas como: necessidade de reinternação para tratamento com medicação sistêmica ou nutrição, incapacidade crônica ou permanente, necessidade de reintervenção cirúrgica ou radiointervenção (drenagem de abscesso) e morte.⁽⁸¹⁾

4.7. Análise Estatística

Para um estudo de superioridade, o cálculo do tamanho da amostra foi de 164 pacientes esperando uma redução absoluta de 20% do evento combinado e assumindo que a incidência no grupo liberal será de 40%. O cálculo baseou-se

em um erro tipo alfa de 0,05 e um poder estatístico de 80%. Considerando uma possível perda de seguimento ou desistência do estudo de 20%, o número de pacientes necessários é de 197 pacientes no total.

Os dados foram submetidos à análise utilizando o *The Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) para Windows, versão 17 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para verificar a distribuição normal das variáveis contínuas. A diferença entre os grupos foi avaliada utilizando-se o teste t bi-caudal, teste U de Mann-Whitney, teste qui-quadrado e teste exato de Fisher quando apropriado. Para identificar os preditores de mortalidade, as variáveis foram incluídas na análise multivariada quando apresentassem um valor de $P < 0,1$ na análise univariada. *Odds ratio* com intervalo de confiança de 95% foram calculados. Utilizou-se análise de variância para medidas repetidas para variáveis mensuradas em mais de uma condição de avaliação. A curva de sobrevida foi construída com o procedimento de Kaplan-Meier. Um valor de $P < 0,05$ foi considerado significativo.

4.8. Protocolo de Tratamento

Foram incluídos 198 pacientes no estudo. Os mesmos foram randomizados numa proporção 1:1. Os pacientes eram randomizados para uma estratégia liberal ou restritiva de transfusão de hemácias após a admissão na unidade de terapia cirúrgica. A estratégia liberal consistiu em: alvo para concentração de hemoglobina (Hb) igual ou acima de 9 g/dL durante toda a permanência do paciente na UTI. O paciente deveria ser transfundido somente se Hb fosse menor que 9 g/dL. A

estratégia restritiva consistiu em: alvo para concentração de hemoglobina igual ou acima de 7 g/dL durante toda a permanência do paciente na UTI. O paciente era transfundido somente se o Hb fosse menor que 7 g/dL. Após a alta da UTI a transfusão de hemácias ficou a critério do médico responsável na enfermaria. Quebra de Protocolo: Os critérios para quebra do protocolo foram choque hemorrágico e instabilidade hemodinâmica grave não responsiva a ressuscitação volêmica e fármacos vasoativos.

4.9. Desdobramento do trabalho

O projeto sofreu modificação no seu desenho após estudo piloto devido a dificuldades de recrutamento, seguimento e aderência ao protocolo do estudo pela equipe médica que assistia o paciente no centro cirúrgico e na enfermaria. As principais modificações foram:

- Intervenção e Recrutamento: somente pacientes admitidos na UTI com necessidade de algum tipo de suporte avançado foram recrutados para o estudo ao invés de recrutarmos no dia anterior à cirurgia. A estratégia transfusional foi implementada somente no período pós-operatório, enquanto o paciente esteve na UTI e era novamente instituída se o paciente fosse readmitido na UTI em menos de 30 dias. Passaram a ser incluídos os pacientes submetidos a cirurgias de urgência ou emergência.
- Tamanho da amostra: novo cálculo de amostra foi necessário devido ao aumento esperado do desfecho primário.

Com as modificações realizadas, reduziram-se as perdas de pacientes e aumentou a aderência ao protocolo do estudo.

4.10. Estratégias de recrutamento, inclusão no estudo e aderência ao protocolo

O protocolo do estudo foi divulgado através do e-mail institucional para toda a equipe assistencial da UTI do ICESP através de uma comissão organizadora do estudo. Cartazes informativos sobre o protocolo do estudo foram disponibilizados pelo setor de comunicação do ICESP para serem expostos na UTI do ICESP com o intuito de garantir maior divulgação. No mês de dezembro de 2011, os médicos assistentes, as enfermeiras dos turnos diurnos e noturnos e os fisioterapeutas da UTI receberam treinamento do protocolo do estudo através de palestras apresentadas pela comissão organizadora do estudo.

Todos os pacientes admitidos do centro cirúrgico eram avaliados para inclusão no estudo. Se apresentassem critérios de inclusão e nenhum critério de exclusão, os responsáveis pelo estudo contatavam paciente ou familiar responsável para fornecer os detalhes do estudo e, após esclarecimento e assinatura do termo de consentimento, o mesmo era incluído no estudo. Somente após o consentimento e inclusão no estudo, o pesquisador teria acesso ao grupo de tratamento alocado para o paciente cadastrado, desta forma não houve como o investigador influenciar na seleção dos pacientes, caso o mesmo não acreditasse ser adequado determinado tratamento.

Uma equipe multidisciplinar formada por médicos e enfermeiros da UTI do ICESP fez busca ativa e o patrulhamento por pacientes admitidos nas últimas 24 horas que preenchiem os critérios de inclusão do estudo. Uma lista de pacientes admitidos nas últimas 24 horas era fornecida pela oficial administrativa da UTI, que era contatada por telefone a partir das 8h da manhã.

Diariamente pela manhã os pacientes eram avaliados pela equipe multidisciplinar do estudo para verificarmos quais os pacientes admitidos na UTI se submeteram a qualquer um dos seguintes procedimentos: esofagectomia, gastrectomia, hepatectomia ou ressecção de tumor de vias biliares, gastroduodenopancreatectomia, ressecção de tumores do retroperitônio, colectomia, exenteração pélvica, citorredução com ou sem quimioterapia hipertérmica, amputação abdominoperineal do reto, cistectomia radical e panhisterectomia. Os cirurgiões do aparelho digestivo designados pela organização do estudo eram os responsáveis por contatar o cirurgião do paciente sobre a inclusão do seu paciente no estudo, pela divulgação do estudo entre a equipe cirúrgica e pela adesão ao protocolo do estudo por parte dos cirurgiões.

5. RESULTADOS

5.1. Amostra do estudo

Foram incluídos 198 pacientes no estudo, dos quais 97 pacientes foram alocados para a estratégia liberal de transfusão de hemácias e 101 pacientes para a estratégia restritiva. Não houve perda de seguimento em nenhum dos grupos durante o período do estudo e nenhum paciente solicitou a retirada do termo de consentimento (Figura 2).

Os grupos foram homogêneos no que se referia às características pré-operatórias, demográficas, clínicas e laboratoriais (Tabela 1). A idade média foi de 64 ± 14 anos no grupo liberal e 64 ± 12 anos no grupo restritivo ($P= 0,871$) e houve um predomínio em ambos os grupos de pacientes do sexo masculino (56,7 vs. 54,5%, $P= 0,751$). O índice de massa corpórea foi similar entre os grupos (25 ± 5 vs. 25 ± 5 Kg/m², $P= 0,421$). Dentre as comorbidades, as mais frequentes foram hipertensão (53,1 vs. 45,5%, $P= 0,287$), diabetes (20,6 vs. 25,7%, $P= 0,393$), doença renal crônica (11,3 vs. 7,9%, $P= 0,414$) e dislipidemia (10,3 vs. 9,9%, $P= 0,924$), respectivamente nos grupos liberal e restritivo. A prevalência de pacientes tabagistas ativos foi de 43,3% no grupo liberal e 40,6% no grupo restritivo ($P= 0,700$) e a de doença pulmonar obstrutiva crônica de 5,2% no grupo liberal e 8,9% no grupo restritivo ($P= 0,303$). Entre as enfermidades cardiovasculares, a mais

frequente foi doença arterial coronária crônica (6,2 vs. 7,9%, $P= 0,634$), seguida de insuficiência cardíaca congestiva (3,1 vs. 5,9%, $P= 0,498$), doença cerebrovascular (2,1 vs 7,9%, $P= 0,101$) e doença arterial periférica (1 vs. 1%, $P= 1,000$), respectivamente nos grupos liberal e restritivo. Em ambos os grupos, a frequência de pacientes com história de demência foi baixa (1% no grupo liberal e 1% no grupo restritivo, $P= 1,000$).

Quanto à avaliação de risco pré-operatório, os grupos foram semelhantes. O valor da mediana do ASA foi de 2 em ambos os grupos ($P= 0,743$). A mediana do escore de comorbidade de Charlson ajustado para a idade foi de 6 e 7, respectivamente nos grupos liberal e restritivo ($P= 0,158$). Com relação a avaliação nutricional, a mediana do escore de risco nutricional NRS-2002 foi de 3 em ambos os grupos ($P= 0,276$) e as medianas do escore de caquexia foram de 2 e 1, respectivamente no grupos liberal e restritivo ($P= 0,238$). A média dos valores da concentração de hemoglobina pré-operatória foi similar entre os grupos ($12,4 \pm 1,7$ no grupo liberal vs. $12,6 \pm 1,8$ g/dL no grupo restritivo, $P= 0,549$), assim como a concentração sérica pré-operatória de albumina ($2,6 \pm 0,6$ no grupo liberal vs. $2,6 \pm 0,5$ g/dL no grupo restritivo, $P= 0,738$).

Tabela 1 - Dados demográficos e características pré-operatórias dos pacientes - 2012

Variável	Estratégia Liberal	Estratégia Restritiva
Número de pacientes	97	101
Idade (anos), média (DP)	64 (14)	64 (12)
Sexo masculino (%)	55 (56,7)	55 (54,5)
Índice de Massa Corpórea, média (DP)	25 (5)	25 (5)
Hipertensão (%)	51 (53,1)	46 (45,5)
Diabetes (%)	20 (20,6)	26 (25,7)
Dislipidemia (%)	10 (10,3)	10 (9,9)
Creatinina basal > 1,5mg/dL (%)	11 (11,3)	8 (7,9)
Tabagismo (%)	42 (43,3)	41 (40,6)
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (%)	5 (5,2)	9 (8,9)
Doença Arterial Periférica (%)	1 (1)	1 (1)
Doença Cerebrovascular (%)	2 (2,1)	8 (7,9)
Insuficiência Cardíaca Congestiva (%)	3 (3,1)	6 (5,9)
Doença Arterial Coronariana (%)	6 (6,2)	8 (8,7)
História de Demência (%)	1 (1)	1 (1)
Charlson, mediana (IIQ)	6 (4-9)	7 (5-9)
Score ASA (%)		
II	57 (58,8)	67 (66,3)
III	30 (30,9)	25 (24,8)
IV	9 (9,3)	8 (7,9)
V	1 (1)	1 (1)
Risco Nutricional (NRS 2002)		
1	20 (20,6)	18 (17,8)
2	21 (21,6)	25 (24,8)
3	21 (21,6)	33 (32,7)
4	23 (23,7)	17 (16,8)
5	8 (8,2)	3 (3)
6	4 (4,1)	5 (5)
Escore de Caquexia (%)		
1	47 (49)	52 (51,5)
2	11 (11,5)	5 (5)
3	38 (39,6)	44 (43,6)
Hemoglobina (g/dL), média (DP)	12,4 (1,7)	12,6 (1,8)
Albumina Sérica (g/dL), média (DP)	2,6 (0,6)	2,6 (0,5)
SAPS 3, mediana (IIQ)	34 (29-45)	37 (31-46)
Proteína C Reativa na admissão da UTI, mediana (IIQ)	79 (45-116)	73 (49-117)

Abreviações: Charlson: índice de comorbidade ajustado para a idade; ASA: Escore pré-operatório da Sociedade Americana de Anestesiologia; SAPS: escore fisiológico agudo simplificado; UTI: unidade de terapia intensiva; DP: desvio padrão; IIQ: Intervalo interquartilico, NRS: Escore de risco nutricional (*Nutritional risk screening*).

Quanto às características da doença neoplásica, as frequências dos tipos de tumores foram semelhantes entre os grupos (Tabela 2). O grupo de tumores mais prevalente foi do trato gastrointestinal inferior (34% no grupo liberal e 44,6% no grupo restritivo, $P=0,129$), representados principalmente pelos tumores de cólon (16,5% vs. 19,8%, $P=0,546$) e pelos tumores de retossigmoide (18,6 vs. 16,8%, $P=0,750$), respectivamente nos grupos liberal e restritivo. O segundo grupo de tumores mais prevalente foi o de tumores do trato urogenital (27,8 vs. 21,8%, $P=0,324$), seguidos pelos tumores do trato gastrointestinal superior (20,6 vs. 19,8%, $P=0,886$), tumor de pâncreas (6,2 vs. 5%, $P=0,704$) e fígado e vias biliares (1 vs. 3%, $P=0,332$) (Tabela 2). A maioria dos pacientes apresentava doença localizada (67% no grupo liberal e 61,4% no grupo restritivo, $P=0,490$) e um bom estado funcional pré-operatório, caracterizado por uma mediana do índice de desempenho de Karnofsky de 90 em ambos os grupos ($P=0,221$).

As características intraoperatórias relacionadas ao tipo de cirurgia, duração do procedimento e o tipo de anestesia realizada foram similares entre os grupos restritivo e liberal (Tabela 2). O procedimento mais frequente entre os grupos foi a colectomia para tratamento de câncer de cólon (23,7% no grupo liberal e 17,8% no grupo restritivo, $P=0,464$), seguido de cistectomia radical (17,5 vs. 8,9%, $P=0,073$), hepatectomia parcial (9,3 vs. 12,9%, $P=0,421$), laparotomia exploradora (9,3 vs. 12,9%, $P=0,421$) e gastrectomia parcial/total com linfadenectomia (12,4 vs. 7,9%, $P=0,299$), respectivamente nos grupos liberal e restritivo. O tipo de anestesia realizada mais frequente foi anestesia geral combinada com bloqueio do neuro-eixo através de um cateter peridural (64,9% no grupo liberal e 66,3% no grupo

restritivo, $P=0,837$). Não houve diferença entre a duração do procedimento entre os grupos (355 no grupo liberal e 323 minutos no grupo restritivo, $P=0,323$).

Tabela 2 – Características relacionadas às neoplasias dos pacientes e tipos de procedimentos cirúrgicos - 2012

Variável (%)	Estratégia Liberal (N=97)	Estratégia Restritiva (N=101)
Tipo de Tumor		
Gastrointestinal superior	20 (20,6)	20 (19,8)
Gastrointestinal inferior	33 (34,0)	45 (44,6)
Pâncreas	6 (6,2)	5 (5,0)
Fígado e Via biliar	1 (1,0)	1 (1,0)
Urogenital	27 (27,8)	22 (21,8)
Outro	11 (11,3)	7 (6,9)
Extensão do Câncer		
Localizado	65 (67,0)	62 (61,4)
Metastático	32 (33,0)	39 (38,6)
Karnofsky, mediana (IIQ)	90 (80-100)	90 (80-100)
ECOG		
0	38 (40,0)	45 (45)
1	41 (43,2)	41 (41)
2	7 (7,4)	10 (10)
3	7 (7,4)	4 (4)
4	2 (2,1)	0 (0)
Quimioterapia em 4 semanas antes admissão na UTI	6 (6,2)	8 (7,9)
Tipo de Procedimento		
Esofagectomia	5 (5,2)	7 (6,9)
Gastrectomia	12 (12,4)	8 (7,9)
Gastroduodenopancreatectomia	3 (3,1)	7 (6,9)
Ressecção Hepática	9 (9,3)	13 (12,9)
Ressecção do ducto biliar	2 (2,1)	2 (2,0)
Colectomia	23 (23,7)	18 (17,8)
Peritonectomia com quimioterapia intraperitoneal	2 (2,1)	7 (6,9)
Amputação Abdominoperineal do Reto	2 (2,1)	7 (6,9)
Ressecção de Tumor Retroperitoneal	3 (3,1)	2 (2,0)
Laparotomia de emergência	9 (9,3)	13 (12,9)
Exenteração Pélvica	1 (1,0)	1 (1,0)
Cistectomia Radical	17 (17,5)	9 (8,9)
Histerectomia Radical	9 (9,3)	7 (6,9)
Duração da Cirurgia (min), mediana (IIQ)	355 (250-493)	323 (188-476)
Tipo de Anestesia		
Geral	33 (34,0)	32 (31,7)
Espinal	1 (1,0)	2 (2,0)
Geral+ Espinal	63 (64,9)	67 (66,3)

Abreviações: Karnofsky: escala de desempenho de Karnofsky; UTI: unidade de terapia intensiva; ECOG: escala de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group*, IIQ: intervalo interquartilico; min:minutos.

5.2. Intervenção

As concentrações de hemoglobina dos pacientes no momento da randomização (D0) eram semelhantes nos dois grupos (11 g/dL no grupo liberal e 11,2 g/dL no grupo restritivo, $P=0,485$) (Figura 3). Não houve diferença entre os grupos do número de pacientes que receberam transfusão de hemácias no período intraoperatório (27,8% vs. 24,8%, $P=0,622$). Desde o momento da admissão do paciente na UTI até o segundo dia de internação, as concentrações de hemoglobina entre os grupos eram semelhantes (D1: 10,5 vs. 10,5 g/dL, $P=0,910$; D2 9,4 vs. 9,3 g/dL, $P=0,841$). A partir do terceiro (D3) dia de internação na unidade de terapia intensiva até o décimo dia (D10) de internação, as concentrações de hemoglobina foram maiores nos pacientes do grupo liberal quando comparadas aos pacientes do grupo restritivo (D3 9,3 vs. 8,8 g/dL, $P=0,049$; D4 9,5 vs. 8,9 g/dL, $P=0,036$; D5 10,1 vs. 8,8 g/dL, $P<0,001$; D6 10,1 vs. 8,7 g/dL, $P<0,001$; D7 10,2 vs. 8,8 g/dL, $P<0,001$; D8 9,8 vs. 8,7 g/dL, $P=0,002$; D9 9,7 vs. 8,5 g/dL, $P=0,003$; 9,5 vs. 8,2 g/dL, $P=0,045$) (Figura 3).

Figura 3. Níveis de hemoglobina dos pacientes submetidos às estratégias liberal ou restritiva de hemácias

Teste análise de variância para medidas repetidas. * $P < 0,05$ foi considerado significativo. Os níveis de hemoglobina são expressos como média e desvio padrão. Momento da observação: 0 admissão na unidade de terapia intensiva (UTI), 1 a 14 dias de internação na UTI.

A incidência de transfusão de hemácias foi maior no grupo liberal (42,3%) do que no grupo restritivo (20,8%) ($P=0,005$). A média das hemoglobinas imediatamente antes das transfusões durante a internação na UTI foi maior no grupo liberal ($7,9 \pm 0,5$ g/dL) comparado ao grupo restritivo ($6,8 \pm 0,5$ g/dL), $P<0,001$ (Tabela 3).

TABELA 3 - Concentrações de Hemoglobina e Transfusões de Hemácias - 2012

Variável	Estratégia Liberal (N=97)	Estratégia Restritiva (N=101)	P
Hemoglobina (g/dL) na admissão da UTI, média (DP)	11 (1,6)	11,2 (1,8)	0,458
Hemoglobina (g/dL) antes da transfusão, durante a internação na UTI, média (DP)	7,9 (0,5)	6,8 (0,5)	<0,001
Hemoglobina (g/dL) antes da transfusão, na enfermaria, média (DP)	7,5 (0,6)	7,5 (0,9)	0,990
Transfusão antes da randomização (%)			
0 unidades	70 (72,2)	76 (75,2)	0,622
1 ou mais unidades	27 (27,8)	25 (24,8)	
Número total de unidades de hemácias na UTI, mediana (IIQ)	2 (1-3)	1 (1-2)	0,167
Transfusão durante a internação na UTI (%)			0,005
0 unidades	56 (57,7)	80 (79,2)	
1 unidade	14 (14,4)	12 (11,9)	
2 unidades	8 (8,2)	3 (3)	
3 unidades	13 (13,4)	2 (2)	
4 ou mais unidades	6 (6,2)	4 (4)	
Transfusão durante a internação hospitalar (%)			0,024
0 unidades	50 (51,5)	68 (67,3)	
1 ou mais unidades	47 (48,5)	33 (32,7)	
Desvio do protocolo (%)	13 (13,4)	7 (6,9)	0,131
Idade das hemácias transfundidas (dias), mediana (IIQ)	10 (12-15)	13 (9-16)	0,743

Abreviações: UTI: unidade de terapia intensiva; DP: desvio padrão; IIQ: intervalo interquartilico.

Dentre os pacientes que receberam transfusão de hemácias, o número de unidades de hemácias recebidas pelo grupo liberal foi semelhante quando comparado ao grupo restritivo. Os pacientes do grupo liberal receberam uma mediana de 2 (1-3) unidades de hemácias enquanto os pacientes do grupo restritivo receberam uma mediana de 1 (1-3) unidade de hemácias ($P=0,167$) (Figura 4).

Figura 4 – Desenho esquemático (*Boxplot*) do número de unidades de hemácias segundo o tipo de estratégia de transfusão (Liberal ou Restritiva)
Valores expressos em mediana, percentis 25 e 75, valores soltos (o) e valores extremos (*). Teste Mann-Whitney ($p=0,167$).

Não houve diferença entre os tempos de estocagem das bolsas de hemácias entre os grupos liberais e restritivos, respectivamente: 10 dias (12-15) vs. 12 dias (9-16), $P=0,74$.

5.3. Desfechos

O desfecho primário, composto de mortalidade em 30 dias ou complicações graves (complicações cardiovasculares – infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico, descompensação da insuficiência cardíaca, tromboembolismo pulmonar, isquemia arterial periférica, isquemia mesentérica ou parada cardíaca não prevista, síndrome do desconforto respiratório agudo, choque séptico, insuficiência renal aguda com necessidade de diálise e reoperação), ocorreu em 19,6% dos pacientes do grupo liberal e em 35,6% dos pacientes do grupo restritivo ($P=0,012$) (Tabela 4). Houve também diferença significativa entre os grupos liberal e restritivo respectivamente em relação à mortalidade em 30 dias (8,2% vs. 22,8%, $P=0,005$) e à ocorrência de complicações cardiovasculares (5,2% vs. 13,9%, $P=0,038$). Não houve diferença significativa entre os grupos com relação à ocorrência de síndrome do desconforto respiratório agudo (0 vs. 2%, $P=0,498$), choque séptico (13,4% vs. 21,8%, $P=0,122$) e necessidade de reoperação (10,3% vs. 16,8%, $P=0,181$), respectivamente nos grupos liberal e restritivo (Tabela 4).

Em relação aos desfechos secundários, não houve diferença entre o grupo liberal e restritivo em relação à ocorrência de insuficiência renal aguda (45,4% vs. 43,6%, $P=0,799$), infecções de qualquer natureza adquiridas 30 dias após a

inclusão no estudo (21,6% vs. 30,7%, $P=0,148$), infecções pulmonares (7,2% vs. 7,9%, $P=0,851$), infecções do trato urinário (3,1% vs. 3%, $P=1,000$), infecções de ferida operatória (4,1% vs. 3%, $P=0,717$), mediastinite (1% vs. 2%, $P=1,000$) e infecções de corrente sanguínea (4,1% vs. 3%, $P=0,717$). No entanto, em relação à ocorrência de novas infecções intra-abdominais, os pacientes do grupo liberal tiveram uma menor incidência quando comparados com os pacientes do grupo restritivo (5,2% vs. 14,9%, $P=0,024$) (Tabela 4).

Durante a internação na UTI, não houve diferença entre os grupos liberal e restritivo em relação à necessidade de ventilação mecânica invasiva (30,9% vs. 39,6%, $P=0,202$). Entre os pacientes em ventilação mecânica invasiva, não houve diferença entre os grupos liberal e restritivo em relação ao tempo de ventilação mecânica (2 [1-3] vs. 2 dias [1-2], $P=0,803$).

Também não houve diferença entre os grupos liberal e restritivo da necessidade de vasopressores durante a permanência na UTI (58,8% vs. 56,4%, $P=0,740$). Entre os pacientes que necessitaram de terapia com vasopressores, não houve diferença entre os grupos liberal e restritivo em relação ao tempo de utilização de vasopressores (2 [2-4] vs. 2 dias [1-4], $P=0,476$).

O tempo de permanência na UTI foi semelhante entre os grupos liberal e restritivo (4 [3-7] vs. 4 dias [3-8], $P=0,758$). Não houve diferença também entre os grupos em relação à necessidade de readmissão na UTI (15,5% vs. 17,8%, $P=0,656$) e nem em relação ao tempo de permanência hospitalar (13 [10-20] vs. 14 dias [10-22], $P=0,005$) (Tabela 4).

A mortalidade em 60 dias foi menor entre os pacientes do grupo liberal (11,3%) quando comparada ao grupo restritivo (23,8%), $P=0,022$.

TABELA 4 - Desfechos do estudo - 2012

Variável, % (IC 95%)	Estratégia Liberal (N=97)	Estratégia Restritiva (N=101)	P
Desfecho Primário			
Morte ou complicação grave em 30 dias	19,6 (12,9-28,6)	35,6 (27,0-45,4)	0,012
Mortalidade por todas as causas em 30 dias	8,2 (4,2-15,4)	22,8 (15,7-31,9)	0,005
Síndrome da angústia respiratória aguda	0 (0-3,8)	2 (0,5-6,9)	0,498
Choque Séptico	13,4 (8-21,6)	21,8 (14,9-30,8)	0,122
Terapia de Substituição Renal	2,1 (0,6-7,2)	3 (1,0-8,4)	1,000
Complicações cardiovasculares	5,2 (2,2-11,5)	13,9 (8,4-21,9)	0,038
Infarto do Miocárdio	0 (0-3,8)	1 (0,2-5,4)	1,000
Acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório	0 (0-3,8)	3 (1,0-8,4)	0,247
Isquemia Mesentérica	0 (0-3,8)	1 (2,0-5,4)	1,000
Isquemia arterial periférica	1 (0,2-5,6)	2 (0,5-6,9)	1,000
Parada cardíaca súbita	1 (0,2-5,6)	4 (1,6-9,7)	0,369
Insuficiência Cardíaca Congestiva	2,1 (0,6-7,2)	5 (2,1-11,1)	0,445
Embolia Pulmonar	1 (0,2-5,6)	1 (2,0-5,4)	1,000
Reoperação	10,3 (5,7-18)	16,8 (10,8-25,3)	0,181
Desfechos Secundários			
Infecção	21,6 (14,6-30,8)	30,7 (22,5-40,3)	0,148
Local da infecção			
Abdome	5,2 (2,2-11,5)	14,9 (9,2-23,1)	0,024
Pulmão	7,2 (3,5-14,2)	7,9 (4,1-14,9)	0,851
Trato urinário	3,1 (1,1-8,7)	3 (1-8,4)	1,000
Ferida	4,1 (1,6-10,1)	3 (1-8,4)	0,717
Mediastino	1 (0,2-5,6)	2 (0,5-6,9)	1,000
Corrente sanguínea	4,1 (1,6-10,1)	3 (1,0-8,4)	0,717
Não identificado	1 (0,2-5,6)	0 (0-3,7)	0,490
Necessidade de ventilação mecânica durante UTI	30,9 (22,6-40,7)	39,6 (30,1-49,4)	0,202
Duração da ventilação mecânica (dias), mediana (IIQ)	2 (1-3)	2 (1-2)	0,803
Necessidade de vasopressor mecânica durante UTI	58,8 (48,8-68,0)	56,4 (46,7-65,7)	0,740
Duração do vasopressor (dias), mediana (IIQ)	2 (2-4)	2 (1-4)	0,476
Insuficiência Renal Aguda	45,4 (35,8-55,3)	43,6 (34,3-53,3)	0,799
Readmissão na UTI	15,5 (9,6-24)	17,8 (11,6-26,4)	0,656
Tempo de internação em UTI (dias), mediana (IIQ)	4 (3-7)	4 (3-8)	0,758
Tempo de internação hospitalar (dias), mediana (IIQ)	13 (10-20)	14 (10-22)	0,686
Mortalidade em 60 dias de todas as causas	11,3 (6,5-19,2)	23,8 (16,5-32,9)	0,022

Abreviações: IC: intervalo de confiança; UTI: unidade de terapia intensiva; IIQ: Intervalo interquartilico.

5.4. Fatores de risco e preditores de complicações graves após a cirurgia oncológica

Foram identificados os fatores associados e os preditores para cada uma das seguintes complicações pós-operatórias: óbito em 30 dias, eventos combinados, choque séptico, complicações cardiovasculares, insuficiência renal aguda, reoperação e transfusão de hemácias.

5.4.1. Óbito

Ocorreram no total 31 óbitos em 30 dias após a randomização. Foram identificados os seguintes fatores associados a óbito em 30 dias: câncer metastático, escala de estado de desempenho de Karnofsky inferior a 70, maiores escores na escala ECOG, caquexia, escore de comorbidade de Charlson, cirurgia de emergência, escore de risco ASA superior a 2, concentrações séricas menores de hemoglobina no pré-operatório, escore de gravidade SAPS 3, transfusão de hemácias no intraoperatório e pacientes submetidos a estratégia restritiva de transfusão de hemácias (Tabela 5).

Em um modelo multivariado, os fatores preditores de óbito foram: estratégia restritiva de transfusão de hemácias (OR 4,43; IC 95% 1,62-12,11; $P=0,004$), a escala de desempenho de Karnofsky (OR 0,94; IC 95% 0,91-0,97; $P<0,001$) e o escore de gravidade SAPS 3 (OR 1,08; IC 95% 1,04-1,13; $P<0,001$). (Tabela 6)

Tabela 5 – Fatores associados à mortalidade em 30 dias - 2012

Variável	Mortalidade em 30 dias		P
	Não (n=167)	Sim (n=31)	
Idade (anos), média (DP)	63 (13)	67 (11)	0,185
Sexo (Masculino)	89 (53,3%)	21 (67,7%)	0,137
IMC (kg/m ²), média (DP)	25 (5)	25 (4)	0,545
Albumina (g/dL), mediana (IIQ)	2,7 (2,2 - 3)	2,4 (2,2 - 2,8)	0,116
Hipertensão	80 (48,2%)	17 (54,8%)	0,497
Diabetes	36 (21,6%)	10 (32,3%)	0,195
Dislipidemia	18 (10,8%)	2 (6,5%)	0,745
Tabagismo	20 (12%)	3 (9,7%)	1,000
DPOC	10 (6%)	4 (12,9%)	0,241
Doença cerebrovascular	6 (3,6%)	3 (9,7%)	0,151
ICC	7 (4,2%)	2 (6,5%)	0,634
Infarto do Miocárdio	11 (6,6%)	2 (6,5%)	1,000
Demência	1 (0,6%)	1 (3,2%)	0,289
Metástase	55 (32,9%)	16 (51,6%)	0,046
Quimioterapia	11 (6,6%)	3 (9,7%)	0,464
Karnofsky			
50-60	12 (7,2%)	6 (19,4%)	<0,001
70	8 (4,8%)	9 (29%)	
80	41 (24,6%)	6 (19,4%)	
90	47 (28,1%)	7 (22,6%)	
100	59 (35,3%)	3 (9,7%)	
ECOG			
0	76 (46,1%)	7 (23,3%)	0,002
1	71 (43%)	11 (36,7%)	
2	10 (6,1%)	7 (23,3%)	
3 ou 4	8 (4,8%)	5 (16,7%)	
Caquexia	64 (38,6%)	18 (58,1%)	0,043
Charlson, mediana (IIQ)	6 (4 - 9)	8 (5 - 10)	0,007
Cirurgia de emergência	25 (15%)	13 (41,9%)	<0,001
ASA			
II	112 (67,1%)	12 (38,7%)	0,015
III	43 (25,7%)	12 (38,7%)	
IV	11 (6,6%)	6 (19,4%)	
V	1 (0,6%)	1 (3,2%)	
Creatinina (mg/dL) - pré-operatório, mediana (IIQ)	0,9 (0,74 - 1,14)	0,95 (0,79 - 1,24)	0,147
HB (g/dL) - pré-operatório, média (DP)	12,6 (1,8)	12 (1,5)	0,081
Estratégia de transfusão			
Liberal	89 (53,3%)	8 (25,8%)	0,005
Restritivo	78 (46,7%)	23 (74,2%)	
Transfusão intraoperatório	40 (24%)	12 (38,7%)	0,086
SAPS 3			
<30	46 (27,5%)	1 (3,2%)	<0,001
30-39	70 (41,9%)	8 (25,8%)	
40-49	33 (19,8%)	7 (22,6%)	
≥50	18 (10,8%)	15 (48,4%)	
HB (g/dL) - admissão na UTI, média (DP)	11,2 (1,7)	10,8 (1,6)	0,255

Abreviações: DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; Karnofsky: escala de desempenho de Karnofsky; ECOG: escala de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group*; ASA: Escore pré-operatório da Sociedade Americana de Anestesiologia; Hb: hemoglobina sérica; SAPS: escore fisiológico agudo simplificado; IC: intervalo de confiança; UTI: unidade de terapia intensiva; DP: desvio padrão; IIQ: Intervalo interquartilico.

Tabela 6 – Variáveis preditoras de mortalidade em 30 dias - 2012

Variável	Parâmetro Estimado	Erro padrão	Odds Ratio (IC95%)	P
Estratégia (Restritiva)	1,49	0,51	4,43 (1,62 - 12,11)	0,004
Karnofsky	-0,06	0,02	0,94 (0,91 - 0,97)	<0,001
SAPS3	0,08	0,02	1,08 (1,04 - 1,13)	<0,001
Constante	-0,99	1,67		

Abreviações: Karnofsky: escala de desempenho de Karnofsky SAPS: escore fisiológico agudo simplificado; IC: intervalo de confiança.

Em um modelo de regressão logística para mortalidade em 30 dias, podemos observar na figura 5-A que supondo que o paciente tenha Karnofsky 60 e tenha sido exposto a uma estratégia restritiva, o risco para óbito é aumentado a partir de SAPS 3 acima de 35. A sensibilidade e a especificidade do modelo são 74% e 69% respectivamente (Figura 5-B). Essas variáveis apresentaram uma boa acurácia no modelo, representado por área sob a curva de 0,82 e intervalo de confiança de 0,74 a 0,91.

Figura 5 – A) Curva da regressão logística múltipla para estimar mortalidade em 30 dias. B) Curva ROC (*receiver operating characteristic*) do respectivo modelo de regressão logística múltipla.

Abreviações: Karnofsky: escala de desempenho de Karnofsky; Liberal: estratégia de transfusão liberal (Hb<9g/dL); Restritiva: estratégia de transfusão restritiva (Hb<7g/dL); SAPS: escore fisiológico agudo simplificado; ASC: área sob a curva; IC: intervalo de confiança

Figura 6 – Kaplan-Meier segundo as estratégias.

5.4.2. Eventos combinados

Quanto aos eventos combinados, foram identificados como fatores associados: sexo masculino, baixas concentração de albumina sérica pré-operatória, história de demência, menores escores na escala de Karnofsky, maiores escores na escala ECOG, maiores valores no escore de Charlson, diagnóstico de caquexia pré-operatória, cirurgia de emergência, maior ASA, estratégia restritiva de transfusão de hemácias, menores níveis de hemoglobina pré-operatória e na admissão na UTI, transfusão de hemácias no intraoperatório,

maiores níveis de creatinina no pré-operatório e maiores valores do escore de gravidade SAPS 3 (Tabela 7).

Foram identificados como fatores preditores de evento combinado o escore de gravidade SAPS 3 (OR 1,09; IC 95% 1,05-1,14; $P < 0,001$), menores níveis de hemoglobina antes da admissão na UTI (OR 0,69; IC 95% 0,54-0,88; $P = 0,003$), transfusão no intraoperatório (OR 3,12; IC 95% 1,32-7,35; $P = 0,009$), estratégia restritiva de transfusão de hemácias (OR 2,5; IC 95% 1,09-5,7; $P = 0,030$) e sexo masculino (OR 3,17; IC 95% 1,36-7,42; $P = 0,008$) (Tabela 8).

Tabela 7 – Fatores associados à ocorrência do evento composto (mortalidade, choque séptico, complicações cardiovasculares, insuficiência renal aguda com necessidade de diálise, síndrome do desconforto respiratório agudo e necessidade de reoperação) em 30 dias após a randomização – 2012

Variável	Evento composto		P
	Não (n=143)	Sim (n=55)	
Idade (anos), média (DP)	63 (13)	66 (11)	0,177
Sexo (Masculino)	73 (51%)	37 (67,3%)	0,040
IMC (kg/m ²), média (DP)	25 (5)	25 (5)	0,528
Albumina (g/dL), mediana (IIQ)	2,7 (2,4 - 3)	2,4 (2,2 - 2,8)	0,001
Hipertensão	71 (50%)	26 (47,3%)	0,731
Diabetes	34 (23,8%)	12 (21,8%)	0,770
Dislipidemia	17 (11,9%)	3 (5,5%)	0,178
Tabagismo	17 (11,9%)	6 (10,9%)	0,847
DPOC	10 (7%)	4 (7,3%)	1,000
Doença cerebrovascular	4 (2,8%)	5 (9,1%)	0,119
ICC	6 (4,2%)	3 (5,5%)	0,710
Infarto do Miocárdio	9 (6,3%)	4 (7,3%)	0,757
Demência	0 (0%)	2 (3,6%)	0,076
Metástase	47 (32,9%)	24 (43,6%)	0,157
Quimioterapia	10 (7%)	4 (7,3%)	1,000
Karnofsky			
<70	11 (7,7%)	7 (12,7%)	0,029
70	8 (5,6%)	9 (16,4%)	
80	34 (23,8%)	13 (23,6%)	
90	38 (26,6%)	16 (29,1%)	
100	52 (36,4%)	10 (18,2%)	
ECOG			
0	67 (47,5%)	16 (29,6%)	0,070
1	57 (40,4%)	25 (46,3%)	
2	9 (6,4%)	8 (14,8%)	
3 ou 4	8 (5,7%)	5 (9,3%)	
Caquexia	52 (36,6%)	30 (54,5%)	0,022
Charlson, mediana (IIQ)	6 (4 - 9)	8 (5 - 10)	0,049
Cirurgia de emergência	21 (14,7%)	17 (30,9%)	0,009
ASA			
II	101 (70,6%)	23 (41,8%)	<0,001
III	35 (24,5%)	20 (36,4%)	
IV	7 (4,9%)	10 (18,2%)	
V	0 (0%)	2 (3,6%)	
Creatinina (mg/dL) - pré-operatório, mediana (IIQ)	0,89 (0,74 - 1,13)	0,94 (0,78 - 1,25)	0,083
Hb (g/dL) - pré-operatório, média (DP)	12,7 (1,8)	11,9 (1,4)	0,004
Estratégia de transfusão			
Liberal	78 (54,5%)	19 (34,5%)	0,012
Restritivo	65 (45,5%)	36 (65,5%)	
Transfusão intraoperatório	31 (21,7%)	21 (38,2%)	0,018
SAPS 3			
<30	45 (31,5%)	2 (3,6%)	<0,001
30-39	58 (40,6%)	20 (36,4%)	
40-49	29 (20,3%)	11 (20%)	
≥50	11 (7,7%)	22 (40%)	
Hb (g/dL) - admissão na UTI, média (DP)	11,3 (1,7)	10,6 (1,6)	0,003

Abreviações: DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; Karnofsky: escala de desempenho de Karnofsky; ECOG: escala de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group*; ASA: Escore pré-operatório da Sociedade Americana de Anestesiologia; Hb: hemoglobina sérica; SAPS: escore fisiológico agudo simplificado; IC: intervalo de confiança; UTI: unidade de terapia intensiva; DP: desvio padrão; IIQ: Intervalo interquartil.

Tabela 8 – Variáveis preditoras de evento composto (mortalidade, choque séptico, complicações cardiovasculares, insuficiência renal aguda com necessidade de diálise, síndrome do desconforto respiratório agudo e necessidade de reoperação) em 30 dias após a randomização - 2012

Variável	Parâmetro Estimado	Erro padrão	Odds Ratio (IC95%)	P
SAPS 3	0,09	0,02	1,09 (1,05 - 1,14)	<0,001
Hb (g/dL) - admissão na UTI	-0,37	0,13	0,69 (0,54 - 0,88)	0,003
Sexo (Masculino)	1,15	0,43	3,17 (1,36 - 7,42)	0,008
Estratégia (Restritiva)	0,92	0,42	2,5 (1,09 - 5,71)	0,030
Transfusão no intraoperatório	1,14	0,44	3,12 (1,32 - 7,35)	0,009
Constante	-2,10	1,60		

Abreviações: SAPS: escore fisiológico agudo simplificado; Hb: hemoglobina sérica; UTI: unidade de terapia intensiva; IC: intervalo de confiança.

Em um modelo de regressão logística para o evento composto em 30 dias, podemos observar na figura 7-A que supondo que um paciente do sexo feminino que não tenha recebido transfusão no intraoperatório que tenha na admissão 9 g dL de hemoglobina e que seja alocado para o grupo liberal tenha seu risco aumentado a partir de SAPS3=39. A sensibilidade e a especificidade do modelo são 73% e 69%, respectivamente (Figura 7-E). Essas variáveis apresentaram uma boa acurácia no modelo, representado por área sob a curva de 0,81 e intervalo de confiança de 0,74 a 0,87.

Figura 7 – Curva da regressão logística múltipla para estimar evento composto: A) em pacientes do sexo feminino sem transfusão no período intraoperatório; B) em pacientes do sexo feminino que recebem transfusão no período intraoperatório; C) em pacientes do sexo masculino sem transfusão no período intraoperatório; D) em pacientes do sexo masculino que recebem transfusão no período intraoperatório e E) Curva ROC (*receiver operating characteristic*) do respectivo modelo de regressão logística múltipla.

Abreviações: Hb: hemoglobina na admissão da unidade de terapia intensiva; SAPS: escore fisiológico agudo simplificado; Liberal: estratégia de transfusão liberal (Hb<9g/dL); Restritiva: estratégia de transfusão restritiva (Hb<7g/dL); ASC: área sob a curva; IC: intervalo de confiança.

5.4.3. Choque Séptico

Quanto ao choque séptico, foram identificados como fatores associados: idade, sexo masculino, baixas concentração de albumina sérica pré-operatória, história de demência, menores escores na escala de Karnofsky, maiores escores na escala ECOG, maiores valores no escore de Charlson, diagnóstico de caquexia pré-operatória, cirurgia de emergência, maior ASA, menores níveis de hemoglobina no pré-operatório e maiores valores do escore de gravidade SAPS 3 (Tabela 9).

Foram identificados como fatores preditores de choque séptico: o escore de gravidade o SAPS 3 (OR 1,09; IC 95% 1,05-1,14; $P < 0,001$), menores escores na escala de Karnofsky (OR 0,96; IC 95% 0,93-0,99; $P = 0,022$) e sexo masculino OR 3,72; IC 95% 1,3-10,66; $P = 0,014$) (Tabela 10).

Tabela 9 – Fatores de risco associados a choque séptico em 30 dias após a randomização - 2012

Variável	Choque séptico		P
	Não (n=163)	Sim (n=35)	
Idade (anos), média (DP)	63 (13)	67 (12)	0,089
Sexo (Masculino)	84 (51,5%)	26 (74,3%)	0,014
IMC (kg/m ²), média (DP)	25 (5)	25 (5)	0,780
Albumina (g/dL), mediana (IIQ)	2,7 (2,3 - 3)	2,4 (2,2 - 2,8)	0,058
Hipertensão	80 (49,4%)	17 (48,6%)	0,931
Diabetes	36 (22,1%)	10 (28,6%)	0,410
Dislipidemia	18 (11,0%)	2 (5,7%)	0,537
Tabagismo	20 (12,3%)	3 (8,6%)	0,772
DPOC	11 (6,7%)	3 (8,6%)	0,717
Doença cerebrovascular	6 (3,7%)	3 (8,6%)	0,199
ICC	6 (3,7%)	3 (8,6%)	0,199
Infarto do Miocárdio	9 (5,5%)	4 (11,4%)	0,251
Demência	0 (0%)	2 (5,7%)	0,031
Metástase	56 (34,4%)	15 (42,9%)	0,341
Quimioterapia	11 (6,7%)	3 (8,6%)	0,717
Karnofsky			
<70	12 (7,4%)	6 (17,1%)	0,005
70	10 (6,1%)	7 (20%)	
80	38 (23,3%)	9 (25,7%)	
90	45 (27,6%)	9 (25,7%)	
100	58 (35,6%)	4 (11,4%)	
ECOG			
0	73 (45,3%)	10 (29,4%)	0,097
1	68 (42,2%)	14 (41,2%)	
2	11 (6,8%)	6 (17,6%)	
3 ou 4	9 (5,6%)	4 (11,8%)	
Caquexia	63 (38,9%)	19 (54,3%)	0,094
Charlson, mediana (IIQ)	6 (4 - 9)	8 (5 - 10)	0,056
Cirurgia de emergência	25 (15,3%)	13 (37,1%)	0,003
ASA			
II	112 (68,7%)	12 (34,3%)	0,001
III	40 (24,5%)	15 (42,9%)	
IV	10 (6,1%)	7 (20,0%)	
V	1 (0,6%)	1 (2,9%)	
Creatinina (mg/dL) - pré-operatório, mediana (IIQ)	0,91 (0,74 - 1,14)	0,94 (0,78 - 1,18)	0,226
HB (g/dL) - pré-operatório, média (DP)	12,6 (1,8)	12 (1,4)	0,068
Estratégia de transfusão			
Liberal	84 (51,5%)	13 (37,1%)	0,122
Restritivo	79 (48,5%)	22 (62,9%)	
Transfusão intraoperatória	39 (23,9%)	13 (37,1%)	0,107
SAPS3			
<30	46 (28,2%)	1 (2,9%)	<0,001
30-39	68 (41,7%)	10 (28,6%)	
40-49	33 (20,2%)	7 (20,0%)	
≥50	16 (9,8%)	17 (48,6%)	
HB (g/dL) - admissão na UTI, média (DP)	11,2 (1,7)	10,8 (1,6)	0,177

Abreviações: DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; Karnofsky: escala de desempenho de Karnofsky; ECOG: escala de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group*; ASA: Escore pré-operatório da Sociedade Americana de Anestesiologia; Hb: hemoglobina sérica; SAPS: escore fisiológico agudo simplificado; IC: intervalo de confiança; UTI: unidade de terapia intensiva; DP: desvio padrão; IIQ: Intervalo interquartilico.

Tabela 10 – Variáveis preditoras de choque séptico em 30 dias – 2012

Variável	Parâmetro Estimado	Erro padrão	<i>Odds Ratio</i> (IC95%)	P
Karnofsky	-0,04	0,02	0,96 (0,93 - 0,99)	0,022
SAPS3	0,09	0,02	1,09 (1,05 - 1,14)	<0,001
Sexo (Masculino)	1,31	0,54	3,72 (1,3 - 10,66)	0,014
Constante	-2,88	1,77		

Abreviações: Karnofsky: escala de desempenho de Karnofsky SAPS: escore fisiológico agudo simplificado; IC: intervalo de confiança.

Em um modelo de regressão logística para choque séptico em 30 dias, podemos observar na figura 8-A que um paciente do sexo masculino com Karnofsky de 60 tenha seu risco aumentado a partir de SAPS 23. A sensibilidade e a especificidade do modelo são 71% e 72%, respectivamente (Figura 8-B). Essas variáveis apresentaram uma boa acurácia no modelo, representado por área sob a curva de 0,80 e intervalo de confiança de 0,72 a 0,87.

Figura 8 – A) Curva da regressão logística múltipla para estimar choque séptico. B) Curva ROC (*receiver operating characteristic*) do respectivo modelo de regressão logística múltipla.

Abreviações: F: Feminino; M: Masculino; SAPS: escore fisiológico agudo simplificado; ASC: área sob a curva; IC: intervalo de confiança

5.4.4. Complicações cardiovasculares

Em relação às complicações cardiovasculares, foram identificados como fatores associados: doença cerebrovascular, menores escores na escala de Karnofsky, maiores escores na escala ECOG, estratégia restritiva de transfusão de hemácias e maiores valores do escore de gravidade SAPS 3 (Tabela 11).

Foi identificado como fator preditor de complicações cardiovasculares o escore de gravidade o SAPS 3 (OR 1,05; IC 95% 1,01-1,09; P= 0,023) (Tabela 12).

Tabela 11 – Fatores associados a complicações cardiovasculares em 30 dias após a randomização - 2012

Variável	Evento cardiovascular		P
	Não (n=179)	Sim (n=19)	
Idade (anos), média (DP)	64 (13)	68 (9)	0,162
Sexo (Masculino)	101 (56,4%)	9 (47,4%)	0,450
IMC (kg/m ²), média (DP)	25 (5)	26 (6)	0,548
Albumina (g/dL), mediana (IIQ)	2,7 (2,3 - 3)	2,5 (2,1 - 2,8)	0,250
Hipertensão	87 (48,9%)	10 (52,6%)	0,756
Diabetes	43 (24%)	3 (15,8%)	0,572
Dislipidemia	18 (10,1%)	2 (10,5%)	1,000
Tabagismo	20 (11,2%)	3 (15,8%)	0,468
DPOC	12 (6,7%)	2 (10,5%)	0,629
Doença cerebrovascular	5 (2,8%)	4 (21,1%)	0,006
ICC	7 (3,9%)	2 (10,5%)	0,209
Infarto do Miocárdio	13 (7,3%)	0 (0%)	0,619
Demência	1 (0,6%)	1 (5,3%)	0,183
Metástase	64 (35,8%)	7 (36,8%)	0,925
Quimioterapia	14 (7,8%)	0 (0%)	0,369
Karnofsky			
<70	18 (10,1%)	0 (0%)	0,004
70	12 (6,7%)	5 (26,3%)	
80	45 (25,1%)	2 (10,5%)	
90	45 (25,1%)	9 (47,4%)	
100	59 (33%)	3 (15,8%)	
ECOG			
0	79 (44,9%)	4 (21,1%)	0,039
1	70 (39,8%)	12 (63,2%)	
2	14 (8%)	3 (15,8%)	
3 ou 4	13 (7,4%)	0 (0%)	
Caquexia	72 (40,4%)	10 (52,6%)	0,306
Charlson, mediana (IIQ)	6 (4 - 9)	7 (4 - 10)	0,527
Cirurgia de emergência	34 (19%)	4 (21,1%)	0,765
ASA			
II	116 (64,8%)	8 (42,1%)	0,222
III	47 (26,3%)	8 (42,1%)	
IV	14 (7,8%)	3 (15,8%)	
V	2 (1,1%)	0 (0%)	
Creatinina (mg/dL) - pré-operatório, mediana (IIQ)	0,9 (0,74 - 1,16)	0,98 (0,78 - 1,14)	0,442
HB (g/dL) - pré-operatório, média (DP)	12,5 (1,8)	12 (1,6)	0,170
Estratégia de transfusão			
Liberal	92 (51,4%)	5 (26,3%)	0,038
Restritivo	87 (48,6%)	14 (73,7%)	
Transfusão intraoperatório	45 (25,1%)	7 (36,8%)	0,280
SAPS3			
<30	47 (26,3%)	0 (0%)	0,003
30-39	69 (38,5%)	9 (47,4%)	
40-49	37 (20,7%)	3 (15,8%)	
≥50	26 (14,5%)	7 (36,8%)	
HB (g/dL) - admissão na UTI, média (DP)	11,1 (1,7)	11,1 (1,7)	0,854

Abreviações: DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; Karnofsky: escala de desempenho de Karnofsky; ECOG: escala de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group*; ASA: Escore pré-operatório da Sociedade Americana de Anestesiologia; Hb: hemoglobina sérica; SAPS: escore fisiológico agudo simplificado; IC: intervalo de confiança; UTI: unidade de terapia intensiva; DP: desvio padrão; IIQ: Intervalo interquartilico.

Tabela 12 – Variável preditora de complicações cardiovasculares - 2012

Variável	Parâmetro Estimado	Erro padrão	Odds Ratio (IC95%)	P
SAPS3	0,05	0,02	1,05 (1,01 - 1,09)	0,023
Constante	-4,10			

Abreviações: SAPS: escore fisiológico agudo simplificado; IC: intervalo de confiança.

Em um modelo de regressão logística para complicações cardiovasculares em 30 dias, podemos observar na figura 9-A que um paciente com SAPS acima de 38 tenha aumento significativo do risco. A sensibilidade e a especificidade do modelo são 63% e 59%, respectivamente (Figura 9-B). Essa variável apresentou uma boa acurácia no modelo, representado por área sob a curva de 0,69 e intervalo de confiança de 0,59 a 0,79.

Figura 9 – A) Curva da regressão logística múltipla para estimar complicações cardiovasculares. B) Curva ROC (*receiver operating characteristic*) do respectivo modelo de regressão logística múltipla.

Abreviações: SAPS: escore fisiológico agudo simplificado; ASC: área sob a curva; IC: intervalo de confiança.

5.4.5. Insuficiência renal aguda

Quanto à insuficiência renal aguda, foram identificados como fatores associados: idade, sexo masculino, doença cerebrovascular, menores escores na escala de Karnofsky, maiores escores na escala ECOG, cirurgia de emergência, menores níveis de hemoglobina na admissão na UTI, maiores níveis de creatinina e maiores valores do escore de gravidade SAPS 3 (Tabela 13).

Foram identificados como fatores preditores de insuficiência renal aguda o escore de gravidade o ASA (OR 1,93; IC 95% 1,18-3,15; $P=0,016$), menores escores na escala de Karnofsky (OR 0,97; IC 95% 0,95-1,01; $P=0,009$), maiores níveis de creatinina (OR 3,38; IC 95% 1,25-9,13; $P=0,357$) e sexo masculino (OR 2,3; IC 95% 1,22-4,59; $P=0,037$) (Tabela 14).

Tabela 13 – Fatores associados a insuficiência renal aguda em 30 dias - 2012

Variável	Insuficiência renal aguda		P
	Não (n=114)	Sim (n=84)	
Idade (anos), média (DP)	62 (13)	66 (13)	0,028
Sexo (Masculino)	53 (46,5%)	57 (67,9%)	0,003
IMC (kg/m ²), média (DP)	25 (5)	26 (5)	0,171
Albumina (g/dL), mediana (IIQ)	2,7 (2,3 - 2,9)	2,6 (2,2 - 3)	0,625
Hipertensão	50 (44,2%)	47 (56%)	0,104
Diabetes	31 (27,2%)	15 (17,9%)	0,124
Dislipidemia	12 (10,5%)	8 (9,5%)	0,817
Tabagismo	15 (13,2%)	8 (9,5%)	0,430
DPOC	8 (7%)	6 (7,1%)	0,973
Doença cerebrovascular	2 (1,8%)	7 (8,3%)	0,038
ICC	4 (3,5%)	5 (6%)	0,499
Infarto do Miocárdio	7 (6,1%)	6 (7,1%)	0,778
Demência	0 (0%)	2 (2,4%)	0,179
Metástase	46 (40,4%)	25 (29,8%)	0,125
Quimioterapia	9 (7,9%)	5 (6%)	0,598
Karnofsky			
<70	5 (4,4%)	13 (15,5%)	0,039
70	8 (7%)	9 (10,7%)	
80	28 (24,6%)	19 (22,6%)	
90	31 (27,2%)	23 (27,4%)	
100	42 (36,8%)	20 (23,8%)	
ECOG			
0	53 (46,9%)	30 (36,6%)	0,053
1	49 (43,4%)	33 (40,2%)	
2	5 (4,4%)	12 (14,6%)	
3 ou 4	6 (5,3%)	7 (8,5%)	
Caquexia	46 (40,4%)	36 (43,4%)	0,671
Charlson, mediana (IIQ)	6 (4 - 10)	6 (4 - 9)	0,546
Cirurgia de emergência	15 (13,2%)	23 (27,4%)	0,012
ASA			
II	83 (72,8%)	41 (48,8%)	0,002
III	26 (22,8%)	29 (34,5%)	
IV	4 (3,5%)	13 (15,5%)	
V	1 (0,9%)	1 (1,2%)	
Creatinina (mg/dL) - pré-operatório, mediana (IIQ)	0,86 (0,73 - 1,12)	0,99 (0,78 - 1,2)	0,017
HB (g/dL) - pré-operatório, média (DP)	12,6 (1,7)	12,4 (1,8)	0,341
Estratégia de transfusão			
Liberal	51 (44,7%)	46 (54,8%)	0,163
Restritivo	63 (55,3%)	38 (45,2%)	
Transfusão intraoperatório	26 (22,8%)	26 (31%)	0,198
SAPS3			
<30	37 (32,5%)	10 (11,9%)	0,000
30-39	40 (35,1%)	38 (45,2%)	
40-49	27 (23,7%)	13 (15,5%)	
≥50	10 (8,8%)	23 (27,4%)	
HB (g/dL) - admissão na UTI, média (DP)	11,3 (1,6)	10,9 (1,8)	0,083

Abreviações: DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; Karnofsky: escala de desempenho de Karnofsky; ECOG: escala de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group*; ASA: Escore pré-operatório da Sociedade Americana de Anestesiologia; Hb: hemoglobina sérica; SAPS: escore fisiológico agudo simplificado; IC: intervalo de confiança; UTI: unidade de terapia intensiva; DP: desvio padrão; IIQ: Intervalo interquartilico.

Tabela 14 – Variáveis preditoras de insuficiência renal aguda em 30 dias - 2012

Variável	Parâmetro Estimado	Erro padrão	Odds Ratio (IC95%)	P
Sexo (Masculino)	0,86	0,34	2,36 (1,22 - 4,59)	0,037
ASA	0,66	0,25	1,93 (1,18 - 3,15)	0,016
Karnofsky	-0,03	0,01	0,97 (0,95 - 1,01)	0,009
Creatinina basal (mg/dL)	1,22	0,51	3,38 (1,25 - 9,13)	0,357
Constante	-1,35			

Abreviações: ASA: Escore pré-operatório da Sociedade Americana de Anestesiologia; Karnofsky: escala de desempenho de Karnofsky; IC: intervalo de confiança.

Em um modelo de regressão logística para insuficiência renal em 30 dias, podemos observar na figura 10-A que um paciente feminino, ASA III com Karnofsky de 60 tem aumento significativo do risco a partir de creatinina de 1,4. Tanto a sensibilidade quanto a especificidade do modelo são 67% e 65% respectivamente (Figura 10-C). Essas variáveis apresentaram uma boa acurácia no modelo, representado por área sob a curva de 0,72 e intervalo de confiança de 0,65 a 0,79.

Figura 10 – Curva da regressão logística múltipla para estimar insuficiência renal aguda: A) em pacientes do sexo feminino; B) em pacientes do sexo masculino e C) Curva ROC (*receiver operating characteristic*) do respectivo modelo de regressão logística múltipla.

Abreviações: ASA: Escore pré-operatório da Sociedade Americana de Anestesiologia; Karnofsky: escala de desempenho de Karnofsky; ASC: área sob a curva; IC: intervalo de confiança

5.4.6. Reoperação

Quanto a ocorrência de reoperação, foram identificados como fatores de associados: sexo masculino, baixas concentração de albumina sérica pré-operatória, tabagismo, cirurgia de emergência, maior ASA e maiores valores do escore de gravidade SAPS 3 (Tabela 15).

Foi identificado como fator preditor de reoperação o escore de gravidade o SAPS 3 (OR 1,07; IC 95%; $P < 0,001$) (Tabela 16).

Tabela 15 – Fatores de risco para reoperação em 30 dias após a randomização - 2012

Variável	Reoperação		P
	Não (n=171)	Sim (n=27)	
Idade (anos), média (DP)	64 (13)	64 (13)	0,945
Sexo (Masculino)	90 (52,6%)	20 (74,1%)	0,037
IMC (kg/m ²), média (DP)	25 (5)	25 (6)	0,484
Albumina (g/dL), mediana (IIQ)	2,7 (2,3 - 3)	2,3 (2,1 - 2,8)	0,017
Hipertensão	86 (50,6%)	11 (40,7%)	0,342
Diabetes	41 (24%)	5 (18,5%)	0,533
Dislipidemia	19 (11,1%)	1 (3,7%)	0,321
Tabagismo	23 (13,5%)	0 (0%)	0,049
DPOC	12 (7%)	2 (7,4%)	1,000
Doença cerebrovascular	6 (3,5%)	3 (11,1%)	0,108
ICC	6 (3,5%)	3 (11,1%)	0,108
Infarto do Miocárdio	12 (7%)	1 (3,7%)	1,000
Demência	2 (1,2%)	0 (0%)	1,000
Metástase	59 (34,5%)	12 (44,4%)	0,317
Quimioterapia	11 (6,4%)	3 (11,1%)	0,413
Karnofsky			
<70	14 (8,2%)	4 (14,8%)	0,372
70	13 (7,6%)	4 (14,8%)	
80	40 (23,4%)	7 (25,9%)	
90	47 (27,5%)	7 (25,9%)	
100	57 (33,3%)	5 (18,5%)	
ECOG			
0	74 (44%)	9 (33,3%)	0,636
1	70 (41,7%)	12 (44,4%)	
2	14 (8,3%)	3 (11,1%)	
3 ou 4	10 (6%)	3 (11,1%)	
Caquexia	69 (40,6%)	13 (48,1%)	0,459
Charlson, mediana (IIQ)	6 (4 - 9)	8 (5 - 9)	0,420
Cirurgia de emergência	29 (17%)	9 (33,3%)	0,045
ASA			
II	115 (67,3%)	9 (33,3%)	0,004
III	44 (25,7%)	11 (40,7%)	
IV	11 (6,4%)	6 (22,2%)	
V	1 (0,6%)	1 (3,7%)	
Creatinina (mg/dL) - pré-operatório, mediana (IIQ)	0,91 (0,75 - 1,14)	0,92 (0,74 - 1,24)	0,622
HB (g/dL) - pré-operatório, média (DP)	12,5 (1,8)	12,5 (1,3)	0,928
Estratégia de transfusão			
Liberal	87 (50,9%)	10 (37%)	0,181
Restritivo	84 (49,1%)	17 (63%)	
Transfusão intraoperatório	42 (24,6%)	10 (37%)	0,171
SAPS3			
<30	45 (26,3%)	2 (7,4%)	0,000
30-39	69 (40,4%)	9 (33,3%)	
40-49	37 (21,6%)	3 (11,1%)	
≥50	20 (11,7%)	13 (48,1%)	
HB (g/dL) - admissão na UTI, média (DP)	11,2 (1,6)	10,8 (1,9)	0,233

Abreviações: DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; Karnofsky: escala de desempenho de Karnofsky; ECOG: escala de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group*; ASA: Escore pré-operatório da Sociedade Americana de Anestesiologia; Hb: hemoglobina sérica; SAPS: escore fisiológico agudo simplificado; IC: intervalo de confiança; UTI: unidade de terapia intensiva; DP: desvio padrão; IIQ: Intervalo interquartilico.

Tabela 16 – Variáveis preditoras de reoperação - 2012

Reoperação	Parâmetro Estimado	Erro padrão	Odds Ratio (IC95%)	P
SAPS3	0,07	0,02	1,07 (1,03 - 1,11)	<0,001
Constante	-4,79			

Abreviações: SAPS: escore fisiológico agudo simplificado; IC: intervalo de confiança.

Em um modelo de regressão logística para reoperação em 30 dias, podemos observar na figura 11-A que um paciente com SAPS 3 acima de 39 tem aumento significativo do risco. A sensibilidade e a especificidade do modelo são 70% e 63%, respectivamente (Figura 11-B). Essa variável apresentou uma boa acurácia no modelo, representado por área sob a curva de 0,72 e intervalo de confiança de 0,61 a 0,82.

Figura 11 – A) Curva da regressão logística múltipla para estimar reoperação. B) Curva ROC (*receiver operating characteristic*) do respectivo modelo de regressão logística múltipla.

Abreviações: SAPS: escore fisiológico agudo simplificado; ASC: área sob a curva; IC: intervalo de confiança

5.4.7. Transfusão de Hemácias

Quanto a transfusão de hemácias, foram identificados como fatores associados: baixas concentrações de albumina sérica pré-operatória, história de demência, menores escores na escala de Karnofsky, maior ASA, menores níveis de hemoglobina pré-operatória e na admissão na UTI, maiores níveis de creatinina e maiores valores do escore de gravidade SAPS 3 (Tabela 17).

Foram identificados como fatores preditores de transfusão de hemácias o escore de gravidade o SAPS 3 (OR 1,05; IC 95%; $P=0,005$), menores níveis de hemoglobina antes da admissão na UTI (OR 0,47; IC 95% 0,35-0,63; $P<0,001$) e maiores níveis de creatinina no pré-operatório (OR 5,71; IC 95% 1,78-18,32; $P=0,003$) (Tabela 18).

Tabela 17 – Fatores associados a transfusão na UTI - 2012

Variável	Transfusão		P
	Não (n=136)	Sim (n=62)	
Idade (anos), média (DP)	64 (13)	64 (12)	0,784
Sexo (Masculino)	71 (52,2%)	39 (62,9%)	0,160
IMC (kg/m ²), média (DP)	25 (5)	26 (5)	0,389
Albumina (g/dL), mediana (IIQ)	2,8 (2,4 - 3)	2,4 (2 - 2,8)	<0,001
Hipertensão	64 (47,4%)	33 (53,2%)	0,448
Diabetes	32 (23,5%)	14 (22,6%)	0,883
Dislipidemia	14 (10,3%)	6 (9,7%)	0,894
Tabagismo	17 (12,5%)	6 (9,7%)	0,565
DPOC	8 (5,9%)	6 (9,7%)	0,375
Doença cerebrovascular	5 (3,7%)	4 (6,5%)	0,465
ICC	7 (5,1%)	2 (3,2%)	0,723
Infarto do Miocárdio	10 (7,4%)	3 (4,8%)	0,758
Demência	0 (0%)	2 (3,2%)	0,097
Metástase	45 (33,1%)	26 (41,9%)	0,229
Quimioterapia	8 (5,9%)	6 (9,7%)	0,375
Karnofsky			
<70	10 (7,4%)	8 (12,9%)	0,036
70	10 (7,4%)	7 (11,3%)	
80	29 (21,3%)	18 (29%)	
90	35 (25,7%)	19 (30,6%)	
100	52 (38,2%)	10 (16,1%)	
ECOG			
0	62 (45,9%)	21 (35%)	0,202
1	56 (41,5%)	26 (43,3%)	
2	11 (8,1%)	6 (10%)	
3 ou 4	6 (4,4%)	7 (11,7%)	
Caquexia	52 (38,5%)	30 (48,4%)	0,192
Charlson, mediana (IIQ)	6 (4 - 9)	7 (5 - 10)	0,258
Cirurgia de emergência	23 (16,9%)	15 (24,2%)	0,228
ASA			
II	96 (70,6%)	28 (45,2%)	0,008
III	29 (21,3%)	26 (41,9%)	
IV	10 (7,4%)	7 (11,3%)	
V	1 (0,7%)	1 (1,6%)	
Creatinina (mg/dL) - pré-operatório, mediana (IIQ)	0,89 (0,72 - 1,14)	0,96 (0,79 - 1,26)	0,035
HB (g/dL) - pré-operatório, média (DP)	12,9 (1,7)	11,7 (1,5)	<0,001
SAPS3			
<30	38 (27,9%)	9 (14,5%)	0,001
30-39	58 (42,6%)	20 (32,3%)	
40-49	27 (19,9%)	13 (21%)	
≥50	13 (9,6%)	20 (32,3%)	
HB (g/dL) - admissão na UTI, média (DP)	11,6 (1,6)	10,2 (1,5)	<0,001

Abreviações: DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; Karnofsky: escala de desempenho de Karnofsky; ECOG: escala de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group*; ASA: Escore pré-operatório da Sociedade Americana de Anestesiologia; Hb: hemoglobina sérica; SAPS: escore fisiológico agudo simplificado; IC: intervalo de confiança; UTI: unidade de terapia intensiva; DP: desvio padrão; IIQ: Intervalo interquartilico.

Tabela 18 – Variáveis preditoras de transfusão na UTI - 2012

Variável	Parâmetro Estimado	Erro padrão	Odds Ratio (IC95%)	P
SAPS 3	0,05	0,02	1,05 (1,02 - 1,09)	0,005
Hb (g/dL) - admissão na UTI	-0,75	0,15	0,47 (0,35 - 0,63)	<0,001
Creatinina basal (mg/dL)	1,74	0,59	5,71 (1,78 - 18,32)	0,003
Constante	3,62	1,73		

Abreviações: UTI: unidade de terapia intensiva; Hb: hemoglobina na admissão da unidade de terapia intensiva; Creatinina: creatinina sérica basal; SAPS: escore fisiológico agudo simplificado; IC: intervalo de confiança.

Em um modelo de regressão logística para transfusão de hemácias na UTI, podemos observar na figura 11-A que um paciente com hemoglobina de 10 g dL, creatinina de 1,0 mg dL, com SAPS 3 acima de 22 tem aumento significativo do risco. Tanto a sensibilidade quanto a especificidade do modelo são 73% (Figura 11-B). Essas variáveis apresentaram uma boa acurácia no modelo, representado por área sob a curva de 0,79 e intervalo de confiança de 0,72 a 0,86.

Figura 12 – A) Curva da regressão logística múltipla para estimar transfusão durante a internação na UTI. B) Curva ROC (*receiver operating characteristic*) do respectivo modelo de regressão logística múltipla.

Abreviações: UTI: unidade de terapia intensiva; Hb: hemoglobina na admissão da unidade de terapia intensiva; Creatinina: creatinina sérica basal; SAPS: escore fisiológico agudo simplificado; ASC: área sob a curva; IC: intervalo de confiança

6. DISCUSSÃO

Neste 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.

O resultado encontrado foi que os pacientes que foram alocados em uma estratégia restritiva de transfusão de hemácias apresentaram uma maior probabilidade de alcançar o desfecho primário, particularmente em relação às complicações graves e morte. A relação entre a anemia pós-operatória e mortalidade em pacientes cirúrgicos já foi descrita anteriormente em outros estudos.^(24, 25, 82, 83) Carson et al.⁽²⁴⁾ demonstrou que a anemia pré- e pós-operatória foi independentemente associada com mortalidade em 30 dias, particularmente em pacientes com doença cardiovascular. Em um estudo retrospectivo utilizando uma análise pareada, Wu et al.⁽²⁶⁾ mostrou que a transfusão de hemácias em paciente com níveis de hematócrito inferiores a 24% (aproximadamente igual ou inferior a 8 g/dL) foi associado com redução da taxa de mortalidade em 30 dias em pacientes idosos submetidos à cirurgia não-cardíaca de grande porte. Achados similares foram relatados por Sakr et al.⁽⁸³⁾, que conduziram um grande estudo prospectivo com 5925 pacientes em um UTI cirúrgica. Neste estudo, a anemia, definida como concentração de hemoglobina < 9 g/dL, foi comum e foi associada com maior morbidade e mortalidade. Além disso, em uma avaliação mais detalhada utilizando uma análise pareada e ajustada para possíveis fatores de confusão, uma concentração de hemoglobina mais elevada e a transfusão de hemácias foram independentemente associadas com um menor risco de mortalidade hospitalar.⁽⁸³⁾

No entanto, a principal causa de mortalidade no presente estudo foi a falência de múltiplos órgão e sistemas secundária a um choque séptico,

particularmente naqueles pacientes que desenvolveram complicações cirúrgicas e infecção intra-abdominal. Embora não haja evidência de ensaios clínicos randomizados que sugiram que uma estratégia liberal de transfusão de hemácias reduza a mortalidade em pacientes com choque séptico, estudos recentes sugerem um potencial benefício da transfusão de hemácias nesta população. Park et al.⁽⁸⁴⁾ relataram em um estudo prospectivo, utilizando uma análise pareada e escore de propensão, que a transfusão de hemácias foi independentemente associada com menor risco de morte em 7 dias, em 28 dias e morte intra-hospitalar.⁽⁸³⁾ Resultados semelhantes foram encontrados no estudo de Sark et al. com pacientes no pós-operatório. A transfusão de hemácias foi independentemente associada com um menor risco de morte intra-hospitalar, especialmente em pacientes com idade de 66 a 80 anos, em pacientes admitidos na UTI após cirurgia não-cardíaca, em pacientes com escores de gravidade maiores e em pacientes com sepse grave ou choque séptico.⁽⁸³⁾

Todavia, no estudo TRICC⁽¹⁹⁾, o principal estudo randomizado que avaliou as estratégias de transfusão na terapia intensiva, havia 305 pacientes críticos cirúrgicos. Este estudo demonstrou que uma estratégia restritiva baseada em manter os níveis de hemoglobina entre 7,0 e 9,0 g/dL foi tão seguro quanto uma estratégia liberal de manter um nível de hemoglobina entre 10 e 12 g/dL. Os detalhes do procedimento cirúrgico no estudo original não foram divulgados, mas os pacientes que receberam transfusão de hemácias antes da admissão na UTI foram excluídos. Dessa forma, extrapolar os resultados do estudo TRICC para pacientes cirúrgicos ficou então limitado já que os pacientes que receberam transfusão no intraoperatório foram excluídos do estudo.

Em dois estudos controlados e randomizados prévios em pacientes cirúrgicos de alto-risco, um em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca (estudo *TRACS*)⁽²⁰⁾ e o outro em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica de grande porte (estudo *FOCUS*)⁽²¹⁾, nenhum benefício em termos de redução de complicações pós-operatórias graves ou mortalidade foi demonstrado quando comparadas as estratégias de transfusão liberal e restritiva. Todavia, existem muitas diferenças entre estes estudos e o presente estudo. Primeiro, o estudo *TRACS*⁽²⁰⁾ incluiu somente pacientes que foram submetidos à cirurgia cardíaca eletiva, enquanto no presente estudo foram incluídos pacientes submetidos tanto a cirurgia eletiva quanto a cirurgia de urgência. Segundo, no estudo *TRACS*⁽²⁰⁾ uma concentração de hemoglobina maior foi usada para definir o grupo restritivo (hematócrito de 24%, equivalente a uma concentração de hemoglobina de aproximadamente 8,0 g/dL), comparada aos níveis de 7,0 g/dL utilizado no presente estudo. No estudo *FOCUS*⁽²¹⁾, a hemoglobina utilizada para definir a estratégia restritiva foi, novamente, 8,0 g/dL ou sintomas de anemia. Como resultado desta estratégia menos restritiva, 41% dos pacientes do estudo alocados na estratégia restritiva receberam transfusão de hemácias, enquanto no grupo restritivo do presente estudo foram apenas 21%. Além do mais, somente 3% pacientes (aproximadamente 60 pacientes) no estudo *FOCUS*⁽²¹⁾ foram transferidos para a UTI, enquanto que no presente estudo, todos os pacientes eram críticos. A superioridade da estratégia liberal no presente estudo pode ser explicada, pelo menos em parte, pelos benefícios da transfusão de hemácias no grupo liberal, sobrepujando os riscos da anemia grave no grupo restritivo nesta população de pacientes críticos.

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. Jhanji et al.⁽⁸⁵⁾ demonstrou que pacientes submetidos a cirurgias abdominais de grande porte que apresentaram redução do fluxo microvascular, avaliado através capilaroscopia sublingual, no período pós-operatório apresentaram taxas maiores de complicações do que aqueles com fluxo microvascular normal. Anormalidades no fluxo microvascular podem ocorrer quando os níveis de hemoglobina estão abaixo de 8,0 g/dL. Em um estudo em pacientes vítimas de trauma que apresentavam anemia (concentração de hemoglobina de 7,5 g/dL) e anormalidades na perfusão capilar, Weinberg et al.⁽⁸⁶⁾ demonstrou que a transfusão de hemácias nestes pacientes melhorou o fluxo microvascular. Outros estudos demonstram também que estratégias baseadas em otimizar a oferta de oxigênio após cirurgias de grande porte pode reduzir o número de complicações pós-operatórias.⁽⁸⁷⁻⁹²⁾

Na análise multivariada para identificar outros fatores associados com mortalidade, foram identificados que o escore de gravidade SAPS 3 e a escala de desempenho de Karnofsky foram fatores preditores independentes de pior prognóstico na população estudada. Achados semelhantes foram relatados em estudo anteriores.^(2, 93) Em um estudo observacional, prospectivo e multicêntrico, Soares et al.⁽⁹³⁾ encontrou que o escore de SAPS 3 acuradamente prediz o prognóstico de pacientes com câncer que necessitam de UTI. O mesmo grupo de pesquisadores demonstrou também que um estado de desempenho baixo pela

escala de Karnofsky foi associado com maior mortalidade em um estudo observacional, prospectivo e multicêntrico com 717 pacientes com câncer.⁽²⁾

Limitações do nosso estudo incluem o fato de ser um estudo unicêntrico, realizado em um centro de referencia para tratamento oncológico, o que poderia comprometer a generalização dos resultados. Outra limitação é que a randomização foi realizada apenas na admissão na UTI, e não no início da cirurgia. Entretanto, não houve diferenças de tratamento no intraoperatório entre os grupos e as taxas de transfusão na sala cirúrgica foram bastante reduzidas, o que provavelmente não deve ter comprometido os resultados do estudo. O não-cegamento dos intensivistas deve ser mencionado como possível limitação, mas isto se deve a inviabilidade de se ocultar os protocolos. É improvável, no entanto, que o conhecimento da estratégia terapêutica alocada para cada paciente tenha influenciado no tratamento.

Este estudo confirma que uma estratégia liberal de transfusão de hemácias em pacientes com câncer submetidos a cirurgia abdominal é superior a uma estratégia restritiva no que se refere a redução de morte ou complicações graves em 30 dias.

6.1. Considerações

Neste ensaio clínico aleatório e controlado com pacientes admitidos na UTI após uma cirurgia abdominal de grande porte para tratamento do câncer, uma estratégia liberal de transfusão de hemácias utilizando um gatilho transfusional de

concentração de hemoglobina de 9 g/dL foi superior a uma estratégia restritiva com um gatilho transfusional de 7 g/dL.

Nossos achados são extremamente relevantes, a despeito das limitações, devido ao fato de que uma estratégia restritiva de transfusão de hemácias vem sendo defendida para pacientes cirúrgicos com câncer pela potencial associação entre a transfusão de hemocomponentes e a recorrência de metástases.

A associação de uma estratégia restritiva de transfusão de hemácias com complicações graves pós-operatória e aumento da mortalidade, mesmo em um estudo unicêntrico, deve alertar a comunidade médica e científica para a possibilidade de que uma estratégia restritiva de transfusão de hemácias baseada em uma concentração de hemoglobina de 7g/dL pode não ser tão segura quanto previamente descrito.

7. CONCLUSÕES

- A. Em pacientes submetidos à cirurgia abdominal de grande porte para tratamento do câncer, uma 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 (mortalidade em 30 dias, choque séptico, complicações cardiovasculares, insuficiência renal aguda com necessidade de diálise,

síndrome do desconforto respiratório agudo e necessidade de reoperação).

- B. A estratégia restritiva, o escore de gravidade SAPS 3, a escala de desempenho de Karnofsky foram fatores preditores independentes de mortalidade em 30 dias em pacientes submetidos a cirurgia abdominal de grande porte para tratamento do câncer.
- C. O escore de gravidade SAPS 3 foi fator preditor de choque séptico, complicações cardiovasculares, reoperação e eventos combinados. A escala de desempenho de Karnofsky foi fator preditor de insuficiência renal aguda. Os níveis de hemoglobina na admissão da UTI foram fatores preditores de eventos combinados. O sexo masculino foi fator preditor eventos combinados, choque séptico e insuficiência renal aguda. O escore de ASA foi fator preditor de insuficiência renal aguda. A creatinina basal foi fator preditor de insuficiência renal aguda. A transfusão de hemácias no intraoperatório foi fator preditor de evento combinado.
- D. Os fatores preditores de transfusão de hemácias em pacientes submetidos a cirurgia abdominal de grande porte para tratamento do câncer foram o escore de gravidade SAPS 3, a concentração de hemoglobina na admissão na UTI e a concentração sérica de creatinina pré-operatória.
- E. A estratégia restritiva foi fator preditor de complicações graves e mortalidade em 30 dias em pacientes submetidos a cirurgia abdominal de grande porte para tratamento do câncer.

Apêndice 1 – Protocolo do estudo

TRANSFUSION REQUIREMENTS IN SURGICAL
ONCOLOGY PATIENTS (TRISOP): A RANDOMISED,
CONTROLLED TRIAL

**A prospective and randomised study comparing
clinical outcomes between two strategies of
transfusion in major abdominal cancer surgery -
liberal or restrictive**

Study Coordinators:

Dr. Juliano Pinheiro de Almeida¹ – Sao Paulo, Brazil (Principal Investigator)

Prof. Dr. Ludhmila Abrahão Hajjar¹ – Sao Paulo, Brazil

Prof. Dr. Jean-Louis Vincent² - Brussels, Belgium

1- **Surgical Intensive Care Unit and Department of Anesthesiology, Cancer Institute (ICESP), Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil.**

2- **Department of Intensive Care, Erasme Hospital, Universita Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium**

Sponsor:

University of São Paulo

Study Site:

Instituto do Cancer do Estado de Sao Paulo

Faculty of Medicine, University of Sao Paulo

Av. Dr. Arnaldo, 251, Sao Paulo, Brazil - ZIP 01246-000

Phone: +55-11-3893-3267, FAX: +55-11-3893-3278

Title	Transfusion Requirements in Surgical Oncology Patients (TRISOP)
Design	Allocation: Randomized Endpoint Classification: Safety Study Intervention Model: Single Group Assignment Masking: Double Blind (Subject, Outcomes Assessor) Primary Purpose: Treatment
Primary Outcome	Composite end-point of mortality and severe complication. Severe complication included acute myocardial infarction, pulmonary embolism, congestive heart failure, cardiac arrest, acute mesenteric ischaemia, stroke (including transient ischaemic attack), and acute peripheral vascular ischaemia, septic shock, acute kidney injury requiring renal replacement therapy, acute respiratory distress syndrome and reoperation.
Eligibility Criteria	<u>Inclusion Criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> •Patients with cancer after major abdominal surgery requiring post-operative ICU admission •Adults patients <u>Exclusion Criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> •Age less than 18 year •Hematologic Malignancies •Intensive care unit permanence lower than 24 hours •Renal Chronic Failure in Renal Replacement Therapy •Karnofsky Status < 50 •Previous anemia (hemoglobin lower than 9 g/dL) •Previous thrombocytopenia (platelet number lower than 50.000/mm³) •Previous known coagulopathy •Anticoagulation therapy •Those unable to receive blood transfusion •Patients who refused participation in the study
Treatment Protocol	<ul style="list-style-type: none"> •Liberal Group: Red blood cell transfusion Red blood cell (RBC) transfusion will be given when hemoglobin fall below 9 g/dL since ICU admission until the discharge of intensive care unit. Following administration of the 1 RBC unit, a repeat hemoglobin levels is performed; if a patient's hemoglobin is 9 g/dL or higher, no additional transfusion is necessary. •Restrictive Group: Red blood cell transfusion Red blood cell (RBC) transfusion will be only given when hemoglobin fall below 7 g/dL since ICU admission until

	the discharge of intensive care unit. Following administration of the 1 RBC unit, a repeat hematocrit is performed; if a patient's hemoglobin 7 g/dL or higher, no additional transfusion is necessary
Follow-up	Thirty days (primary outcome), 60 days and 1 year
Sample Size	For a predicted 40% incidence of the primary outcome a minimum enrolment of 164 patients is required to provide 80% statistical power to detect a absolute difference of 20% with a 2-sided $\alpha=0.05$. We added 20% to the sample size to compensate for subject attrition, yielding a final requirement for 197 patients.
Statistical Analysis	Intention-to-treat analysis according to randomised study group assignment

STUDY FLOW

TABLE OF CONTENTS

	PAGES
1. INTRODUCTION.....	6
2. STUDY OBJECTIVES.....	8
2.1. Primary Outcome.....	8
2.2. Secondary Outcome.....	8
3. STUDY DESIGN AND METHODS.....	10
3.1. Study Population	11
3.2. Study Design	12
3.3. Treatment Protocol	12
3.4. Outcome Measures	13
3.4.1. Cardiovascular complications	13
3.4.2. Respiratory complications	14
3.4.3. Renal Complications	14
3.4.4. Neurological Complications	14
3.4.5. Surgical Complications	14
3.4.6. Infectious Complications	14
3.5. Sample Size and Data Analysis	15
3.6. Ethics Aspects	16
4. PATIENT ELIGIBILITY	17
4.1. Inclusion criteria	17
4.2. Exclusion criteria	17
4.3. Informed consent	17
4.4. identification of potential patients	18
5. TRANSFUSION STRATEGIES.....	19
5.1. Threshold transfusion	19
5.2. Monitoring hemoglobin levels	19
5.3. Blood transfusion	19
5.4. Protocol deviation	20
6. METHODS OF RANDOMIZATION.....	20
7. ENDPOINTS.....	20
7.1. Data Monitoring Committee	21
8. POST-DISCHARGE FOLLOW-UP	21

REFERENCES.....	22
APPENDIX 1	24
APPENDIX 2	26

ABBREVIATION LIST

ABT - Allogenic Blood Transfusion

RBC – Red Blood Cells

RRT - Renal Replacement Therapy

ARDS - Acute Respiratory Distress Syndrome

ICU – Intensive Care Unit

RIFLE – Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage

IQRs - Interquartile Ranges

TRISOP – Transfusion Requirements in Surgical Oncology Patients

1- INTRODUCTION

Patients with cancer undergoing to major surgery to cancer treatment are at high risk to receive allogenic blood transfusion (ABT). Clinical studies have reported that up to 85% of patients with cancer who undergoing major surgical procedure are exposed to blood components during their hospital stay. Preoperative anemia, chemotherapy, complex procedures for tumor resection and cancer related coagulopathy are known risk factors to blood transfusion in this subset of patients.^{1,2}

Despite substantial improvement in safety and quality of blood components transfusion, ABT is an independent predictive factor of poor outcome in surgical patients. Infections complications, prolonged length of hospital stay, cancer recurrence and increased mortality has been associated to transfusion of blood components in patients with cancer. Therefore perioperative guidelines have suggested the use of low hemoglobin-based transfusion triggers in order to decrease transfusion rates and improve postoperative outcome. The evidence for this recommendation comes from a few interventional and randomized studies in a population without cancer which reported that a restrictive strategy of RBC transfusion is as effective as a liberal strategy.³⁻¹¹

Nevertheless a restrictive strategy of blood transfusion may induce in some patients a mild or moderate degree of anemia in the post-operative period. Postoperative anemia also affect postoperative outcome adversely and was associated to cardiovascular events, severe infection complications, increased length of hospital stay and greater mortality.^{1,2} Cancer patients are often older and

present a higher number of severe comorbidities than general population and the best way to manage postoperative anemia in these patients remains unclear.

Nowadays physicians guide their clinical decisions of tolerate anemia or give RBC transfusion supported by evidences derived from clinical studies in general population or observational studies in cancer patients. There are no prospective interventional studies in cancer patients to assess whether a restrictive RBC transfusion strategy translates in better outcome than a liberal one. The aim of this study is compare the postoperative outcomes of a restrictive red blood cell transfusion strategy to a liberal transfusion strategy in patients with cancer undergoing to major abdominal surgery.

2- STUDY OBJECTIVES

The purpose of this study is to evaluate whether a restrictive strategy of red blood cell transfusion is superior to a liberal one for reducing mortality and several clinical complications among patients undergoing major cancer surgery.

2.1- Primary Outcome:

The primary outcome is a composite endpoint of death from all causes or severe clinical complications within 30 days after the randomization. Severe clinical complications include cardiovascular complications, septic shock, acute kidney injury requiring renal replacement therapy, acute respiratory distress syndrome and reoperation. Cardiovascular complications are defined as acute myocardial infarction, pulmonary embolism, congestive heart failure, unexpected cardiac arrest, acute mesenteric ischaemia, stroke (including transient ischaemic attack), and acute peripheral vascular ischaemia.

2.2- Secondary Outcome:

- a. To determine whether a 7 g/dL transfusion decreases mortality within 30 days compared to 9 g/dL transfusion strategy;
- b. To identify predictive factors of 30-day mortality after major abdominal surgery for cancer treatment;
- c. To determine whether a 7 g/dL transfusion decreases postoperative complications within 30 days compared to 9 g/dL transfusion strategy;
- d. To determine whether a 7 g/dL transfusion decreases the length of ICU stay within 30 days compared to 9 g/dL transfusion strategy;

- e. To determine whether a 7 g/dL transfusion decreases mortality within 60 days compared to 9 g/dL transfusion strategy;
- f. To determine whether a 7 g/dL transfusion decreases the length of hospital stay within 60 days compared to 9 g/dL transfusion strategy;
- g. To determine whether a 7 g/dL transfusion strategy decreases cancer recurrence within 1 year compared to 9 g/dL transfusion strategy.
- h. To determine whether a 7 g/dL transfusion increases survival after 1 year of randomization compared to 9 g/dL transfusion strategy;

3 – STUDY DESIGN AND METHODS

The Transfusion Requirements in Surgical Oncology Patients (TRISOP study) is a randomized clinical trial designed to test the hypothesis that to reduce blood transfusion threshold reduces morbidity and mortality. Patients who undergo extensive surgery included oesophagectomy, gastrectomy, gastroduodenopancreatectomy (Whipple's procedure), hepatectomy or bile duct resection, radical cystectomy, partial or total colectomy, retroperitoneal tumor resection, cytoreductive surgery with heated intraperitoneal chemotherapy, radical hysterectomy or emergency laparotomy for the treatment of cancer complications in patients with a reasonable chance of survival are eligible. Patients will be randomized to receive enough blood to raise the hemoglobin level above 9 g/dL any time the hemoglobin level is detected to be below 9 g/dL during the ICU

permanence or to raise the hemoglobin level above 7 g/dL any time the hemoglobin level is detected to be below 7 g/dL. After RBC transfusion a new measurement of hemoglobin levels will be performed and if it is equal or superior to select trigger no further unit of RBC will be transfused. ICU physicians could administer RBC transfusion if they judge necessary and every time this occur it will be recorded and register as protocol deviation. After ICU discharge, the decision of administer RBC transfusion will be according to the responsible physicians in the regular ward. During 30 days of follow-up, if patient return to ICU due to any cause, the allocated strategy of transfusion will be maintained. Patients will be analyzed in their originally assigned groups on an intention-to-treat basis. At the Cancer Institute, RBCs are separated from whole blood and stored in a citrate solution and are submitted to leukodepletion. The volume of an RBC unit ranges from 250 to 350mL, with a hematocrit of 70%. In our hospital, blood bank policy is to use blood with short-duration storage.

The primary outcome is a composite endpoint of severe postoperative complication and mortality for all-causes at 30 days. Major complications can be divided in cardiovascular events (acute myocardial infarction, acute heart failure, pulmonary thromboembolism, sudden death, acute peripheral ischemia and acute mesenteric ischemia), respiratory complications (acute respiratory distress syndrome), renal complications (acute renal failure requiring renal replacement therapy) neurological complications (stroke or transient ischemic attack), infectious complications (septic shock), surgical complications (reoperation in 48h, dehiscence). Medical records will be reviewed while the patient is in the hospital.

Patients will be telephoned at 30 and 60 days after entry into the study to determine vital status.

3.1- Study Population

All adult patients who undergo a major surgical procedure for abdominal cancer and require postoperative care in an ICU because of need for mechanical ventilation or vasopressor support or presence of physiological instability will be included. We will exclude all patients with any of the following characteristics: Age less than 18 years, haematological malignancy, a Karnofsky score less than 50, pre-existing anaemia (defined as a preoperative haemoglobin concentration less than 9 g/dL), pre-existing thrombocytopaenia (defined as a platelet count less than 50,000/mm³), pre-existing coagulopathy (defined as a prothrombin time greater than 14.8 seconds) or anticoagulation therapy, active or uncontrolled bleeding, a predicted ICU stay of less than 24 hours, terminal renal failure requiring renal replacement therapy (RRT), pregnancy, a do-not-resuscitate order, inability to receive the transfusion of blood components or refusal to participate in the study.

3.2- Study Design

We will conduct a phase III, randomized, double blinded (patient and outcome assessor), parallel, two group single center trial.

3.3- Treatment Protocol

Patients allocated in the restrictive strategy RBC transfusion group will receive one unit of RBC every time that hemoglobin levels are inferior to 7 g/dL

since ICU admission until ICU discharge. After RBC transfusion a new measurement of hemoglobin levels will be performed and if it is equal or superior to 7 g/dL no further unit of RBC will be transfused. Patients allocated in the liberal strategy of RBC group will receive one unit of RBC every time that hemoglobin levels be inferior to 9 g/dL since ICU admission until ICU discharge. After RBC transfusion a new measurement of hemoglobin levels will be performed and if it is equal or superior to 9 g/dL no further unit of RBC will be transfused. ICU physicians can administer RBC transfusion if they judge necessary and every time this occur it will be recorded and registered as protocol deviation. After ICU discharge, the decision of administer RBC transfusion will be left to the discretion of the physician in charge of the patient's clinical care. During 30 days of follow-up, if patient returns to ICU due to any cause, the allocated strategy of transfusion will be maintained.

3.4- Outcome Measures

During a 30 day follow-up period, we will evaluate the incidence of stroke (including transient ischaemic attack), acute myocardial infarction, pulmonary thromboembolism, congestive heart failure, cardiac arrest, septic shock, AKI needing RRT, ARDS, acute mesenteric ischaemia, acute peripheral vascular ischaemia and surgical complications. Other outcomes include the 30-day incidence of infection, development of AKI injury, need and duration of mechanical ventilation, duration of vasopressor therapy, ICU readmission rate, ICU and hospital lengths of stay and 60-day mortality, need for RBC transfusion and the number of units transfused.

3.4.1 - Cardiovascular Complications

Myocardial infarction will be defined as at least one of following findings associated with clinical symptoms suggestive of myocardial ischaemia: An increase or decrease in cardiac troponin I, with at least one value above the 99th percentile of the upper reference limit; electrocardiographic changes, such as new Q waves, ST-T elevation or a new left branch block; or image-based evidence of new loss of viable myocardium.

Congestive heart failure will be defined as pulmonary congestion and dyspnea requiring diuretic therapy, advanced respiratory support (invasive or non-invasive ventilation), vasodilator or inotropic therapy. Mesenteric arterial ischaemia will be defined as an occlusive or non-occlusive impairment of intestinal blood flow leading to bowel ischaemia diagnosed by arteriography or surgery. Peripheral vascular ischaemia will be defined as a sudden decrease in limb perfusion characterised as an absence of arterial pulses, pale extremities, cyanosis or ischaemic skin lesions, and absence of arterial blood flow on Doppler examination.

3.4.2 - Respiratory Complications

Respiratory complications were defined as acute respiratory distress syndrome (ARDS) defined by standard criteria.

3.4.3 - Renal Complications

Renal function was evaluated daily using the RIFLE criteria; patients who were classified as injury or more were defined as having acute kidney injury (AKI). Only patients in RRT will be considered in the primary outcome.

3.4.4 - Neurological Complications

Neurologic complications will be diagnosed if the patient presents with stroke or transient ischemic attack, which will be characterized by a new focal deficit with a compatible image on computed tomography.

3.4.5- Surgical Complications

Severe surgical complications will be defined as one of the following: hospital readmission, surgical intervention (or radiologic intervention), chronic disability, organ resection (or enteral diversion) or death.

3.4.6 - Infectious Complications

Infectious complications included new infection, sepsis, severe sepsis and septic shock, which was defined using standard criteria; wound infection with positive cultures; and pneumonia, including signs of sepsis associated with a new, persistent, or progressive lung infiltrate on a chest radiograph and purulent endotracheal secretions, with a Gram stain showing more than 25 neutrophils and fewer than 10 epithelial cells per field. Only patients in septic shock will be considered in the primary outcome.

3.5 - Sample Size and Data Analysis

This will be a superiority trial, and we predict a 40% incidence of the primary outcome based on a previous study showing rates of 40-60%. A minimum enrolment of 164 patients will be required to provide 80% statistical power to detect a difference of 20% with a 2-sided $\alpha=0.05$. We added 20% to the sample size to compensate for subject attrition, yielding a final requirement for 197 patients.

We will compare the baseline characteristics, follow-up measures, and clinical outcomes on an intention-to-treat basis according to randomised study

group assignment. Continuous variables will be compared using a t-test or the Mann-Whitney U test, and categorical variables will be compared using Pearson's chi-squared test, Fisher's exact test or a likelihood ratio test. Comparisons of haemoglobin concentrations over time will be performed using a repeated measures analysis of variance followed by a least-squares difference test to determine differences.

Results will be expressed as means with standard deviations or medians with interquartile ranges (IQRs). We will calculate unadjusted 30-day Kaplan-Meier survival estimates, dividing patients according to transfusion strategy and the number of transfused RBC units. To determine the risk of death at 30 days according to the RBC strategy used, we will generate a multivariate Cox proportional hazards model for the overall population. This model will include death as the dependent factor and variables that will be significant in the univariate model.

A 2-sided P value less than 0.05 will be considered to be statistically significant. The statistical analyses will be performed using SPSS version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

3.6. Ethics Aspects

This study was approved by the Ethics and Research Committee of the University of Sao Paulo (002/11) in 30 march, 2011 in Sao Paulo, Brazil. This study will be conducted according Helsinki Declaration.

4 – PATIENT ELIGIBILITY

4.1 – Inclusion Criteria

a) All adult patients who undergo a major surgical procedure for abdominal cancer and require postoperative care in an ICU because of need for mechanical ventilation or vasopressor support or presence of physiological instability will be included;

4.2 – Exclusion Criteria

We will exclude all patients with any of the following characteristics:

- a) Age less than 18 years
- b) haematological malignancy
- c) Karnofsky score less than 50
- d) Pre-existing anaemia (defined as a preoperative haemoglobin concentration less than 9 g/dL)
- e) Pre-existing thrombocytopaenia (defined as a platelet count less than 50,000/mm³)
- f) Pre-existing coagulopathy (defined as a prothrombin time greater than 14.8 seconds) or anticoagulation therapy
- g) Active or uncontrolled bleeding
- h) A predicted ICU stay of less than 24 hours
- i) Terminal renal failure requiring renal replacement therapy (RRT)
- j) A do-not-resuscitate order
- k) Inability to receive the transfusion of blood components or refusal to participate in the study.

4.3 – Informed Consent

Informed consent will be obtained by properly trained physicians and nurses within 24 hours after the patient be admitted to the ICU. The patient will be told

about the purpose of the study, the two transfusion strategies, that we will review patient charts at the time of discharge, and that the patients will be telephoned at 30 days and at 60 days after inclusion in the protocol. In patients who sign informed consent, a label will be placed on the cover of their charts and a note written in the progress note that identifies the patient as willing to participate in the trial. Patients will always have the option of withdrawing from the study.

Some patients may be too sick or not competent to give permission to enter the study, so we will attempt to recruit the patient by seeking permission of a responsible third party. The responsible third party will be identified through inquiry with the family. If no individual who can be responsible for the enrolling or declining to enroll the patient in TRISOP can be identified, the patient cannot be enrolled.

4.4 - Identification of potential patients.

We will perform a preparation course to the physicians and nurses from the ICU board in order to able them to identify and recruit patients after arrival in the ICU. The physicians will explain the study to the patient or familiar and obtain informed consent. The physician will then inform the coordination of the study about the patient. To be sure every surgical patient admitted to the ICU is identified; every morning a team of four researchers will check the list of patients admitted to the ICU in the last 24 hours and whether the patients fulfill the inclusion criteria of the study.

5 – TRANSFUSION STRATEGIES

5.1. - Threshold Transfusion

Patients assigned to the liberal-strategy group will receive RBC transfusions if the hemoglobin levels fall under to 9 g/dL at any time from the randomization until hospital discharge. Patients assigned to the restrictive strategy group will receive RBC transfusions if hemoglobin values are less than 7 g/dL.

5.2 – Monitoring hemoglobin levels

A daily hemoglobin level will be measured in all patients at least twice a day while the patient is in the ICU. After ICU discharge, all other hemoglobin levels are measured as clinically indicated. The assigned transfusion strategy must be followed until discharge ICU discharge or up to 30 days (whichever comes first). After ICU discharge, the decision to transfuse will be left to the discretion of the physician in charge of the patient's clinical care. During the 30-day follow-up period, if a patient returns to the ICU for any reason, the allocated transfusion strategy will be maintained

5.3 – Blood transfusion

Blood must be administered one unit at a time followed by a hemoglobin measurement. A patient in either group may be transfused at any time without a hemoglobin level if the patient is rapidly bleeding (e.g., brisk gastrointestinal bleeding) and the physician believes emergency transfusion is needed.

5.4 – Protocol Violation

Attending physicians could administer RBC transfusions outside the rules of the protocol if they considered the patient's status to be life threatening, as in

hemorrhagic or other forms of circulatory shock; such an event was considered a protocol deviation.

6- METHODS OF RANDOMIZATION

All patients will be assessed for eligibility at the time of ICU admission. After signing informed consent, patients will be randomised in a 1:1 ratio to two groups: One will be managed using a restrictive RBC transfusion strategy and one a liberal RBC transfusion strategy. The allocation numbers will be derived from a random number table prepared by the chief statistician and will be placed in opaque envelopes. The patients and the outcome assessors will be blinded to the group assignments.

7- DATA COLLECTION

During the hospital stay, all patients will be assessed daily by a team of investigators and clinical and laboratory data will be recorded. Haemoglobin concentrations will be assessed at least twice a day during ICU stay. During the hospital stay, data will be collected regarding the use of RBC transfusion and haemoglobin concentrations. During a 30 day follow-up period, we will evaluate the incidence of stroke (including transient ischaemic attack), acute myocardial infarction, pulmonary embolism, congestive heart failure, cardiac arrest, septic shock, acute kidney injury (AKI), RRT, acute respiratory distress syndrome (ARDS), mesenteric ischaemia, peripheral ischaemia and infectious complications.

We will also evaluate the hospital length of stay. Outcome assessors will be not aware of the transfusion strategy of patients.

7.1. Data Monitoring Committee

A data monitoring committee will be held by epidemiologists and intensive care physicians not participating directly of the study. This committee is responsible to advise the steering committee about continuing or stopping recruitment based on evidence whether one or other arm treatment presents higher mortality rates compared to historic control.

8 – POST-DISCHARGE FOLLOW-UP

Trained staff will telephone all study patients twice between 30 and 45 days and between 60 and 90 days after randomization to ascertain vital status.

REFERENCES

- 1- Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al: The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill – Current clinical practice in the United States. Crit Care Med,2004;32:39-52.
- 2- Vincent J L, Baron JF, Reinhart K, et al: Anemia and blood transfusion in critically ill patients. JAMA,2002;288:1499-1507.
- 3- Creteur J, Neves AP, Vincent JL: Near-infrared spectroscopy technique to evaluate the effects of red blood cell transfusion on tissue oxygenation. Crit Care 2009, 13(Suppl 5):S11.
- 4- Shah DM, Gottlieb ME, Rahm RL, Stratton HH, Barie PS, Paloski WH, Newell JC: Failure of red blood cell transfusion to increase oxygen transport or mixed venous PO₂ in injured patients. J Trauma 1982, 22:741-746.
- 5- Lelubre and Vincent: Red blood cell transfusion in the critically ill patient. Annals of Intensive Care 2011 1:43.
- 6- Hendrickson JE, Hillyer CD: Noninfectious serious hazards of transfusion. Anesth Analg 2009, 108:759-769. 54. Benson AB, Moss M, Silliman CC: Transfusion-related acute lung injury.

7- (TRALI): a clinical review with emphasis on the critically ill. Br J Haematol 2009, 147:431-443.

8- Tinmouth A, Fergusson D, Yee IC, Hebert PC: Clinical consequences of red cell storage in the critically ill. Transfusion 2006, 46:2014-2027.

9- Koch CG, Li L, Duncan AI, Mihaljevic T, Cosgrove DM, Loop FD, Starr NJ, Blackstone EH: Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. Crit Care Med 2006, 34:1608-1616.

10- Blumberg N, Heal JM. Effects of transfusion on immune function. Cancer recurrence and infection. Arch Pathol Lab Med. 1994 Apr;118(4):371-9.

11- Dellinger EP, Anaya DA. Infectious and immunologic consequences of blood transfusion. Crit Care. 2004;8 Suppl 2:S18-23.

Apêndice 2 - Termo de consentimento livre e esclarecido

1

INSTITUTO DO CANCER DO ESTADO DE SAO PAULO

MODELO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

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

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. **TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:** Estudo prospectivo e randomizado de transfusão de hemácias em pacientes cirúrgicos com câncer: estratégia liberal VS. restritiva
- PESQUISADOR : Juliano Pinheiro de Almeida
- CARGO/FUNÇÃO: MEDICO. INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 117895
- UNIDADE DO ICESP: Unidade de Terapia Intensiva
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
RISCO MÍNIMO ☒	RISCO MÉDIO ☐
RISCO BAIXO ☐	RISCO MAIOR ☐
4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 24 MESES

INSTITUTO DO CÂNCER DO ESTADO DE SÃO PAULO

1 – 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.

2 – 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 punccionado do que o habitual).

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

4 – 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.

5 – 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. Juliano Pinheiro de Almeida que pode ser encontrado no endereço avenida Dr. Arnaldo, nº 251 - UTI - décimo ou nono andar.

6 – 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.

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

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

9 – 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.

10 - 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 paciente crítico com câncer: estratégia Liberal vs. Restritiva”. Eu discuti com o Dr. Juliano Pinheiro de Almeida 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 de 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) 3276349

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 / /

Apêndice 3 - Aprovação do estudo pelo Comitê de ética

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, / /

R. Chammas

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

Apêndice 4 – Mudança de pesquisador executante

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em **11.04.12**, **APROVOU A MUDANÇA DE PESQUISADOR EXECUTANTE** referente ao Protocolo de Pesquisa nº **002/11** intitulado: **"Estudo prospectivo e randomizado da transfusão de hemácias em pacientes com câncer: Estratégia liberal vs. restritiva."** de: **Rosana Ely Nakamura** para **"Juliano Pinheiro de Almeida"**, apresentado pelo **Departamento de Cirurgia**, tendo como pesquisador responsável **Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar**

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa.

CEP-FMUSP, 12 de abril de 2012.

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

Apêndice 5 – Ficha de coleta de dados

FICHA DE COLETA DE DADOS - TRISOP

DADOS DEMOGRÁFICOS

1. Número do paciente: _____
2. Nome do paciente: _____
3. RGHC: _____
4. Data de nascimento: ____/____/____
5. Sexo: ☐ Masculino (0) ☐ Feminino (1)
6. Raça: ☐ Branco (0) ☐ Negro (1) ☐ Oriental (2)
7. Peso (kg): _____
8. Altura (cm): _____
9. Data da randomização: ____/____/____

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

1. Neoplasia primária:

☐ Esôfago ☐ Estômago ☐ Pâncreas ☐ Fígado e vias biliares ☐ Intestino Delgado ☐ Retroperitônio ☐ Cólon ☐ Retossigmoide ☐ Canal anal ☐ Bexiga ☐ Útero ☐ Ovário ☐ Outros: _____
2. Karnofsky: _____
3. ECOG: _____
4. Quimioterapia nas últimas 4 semanas: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
5. Radioterapia das últimas 4 semanas: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
6. FEVE: _____ %
7. IC: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)

 NYHA: ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV
8. IAM prévio: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
9. Escore de Comorbidade de Charlson: _____
10. Hipertensão arterial: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
11. Doença vascular periférica: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)

12. DPOC: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
13. Dislipidemia: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
14. Tabagista atual: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
15. Tabagista prévio (> 6 meses): ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
16. Creatinina > 1,5mg/dL ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
17. História de FA: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
18. Diabetes: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
19. Doença hepática: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
20. Hipotireoidismo: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
21. AVC prévio: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)

DADOS INTRAOPERATÓRIOS

22. Data da cirurgia: ____/____/____

23. Tipo de cirurgia

- a. ☐ Gastrectomia
- b. ☐ Cistectomia radical
- c. ☐ Histerectomia total ampliada
- d. ☐ Esofagectomia
- e. ☐ Hepatectomia
- f. ☐ Colectomia
- g. ☐ Amputação abdominoperineal do reto
- h. ☐ Peritonietomia
- i. ☐ Gastroduodenopancreatectomia
- j. ☐ Ressecção de Tumores de retroperitônio

24. Balanço hídrico (ml/kg): _____

25. Perdas Sanguíneas (ml): _____

26. Diurese (ml/kg/h): _____

27. Hemoglobina 1: _____ Hemoglobina 2: _____ Hemoglobina 3: _____

Lactato 1: _____ Lactato 2: _____ Lactato
3: _____

SvO2 1: _____ SvO2 2: _____ SvO2
3: _____

28. Transfusão: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)

Concentrado de hemácias: _____ unidades
 Plasma fresco congelado: _____ unidades
 Concentrado de plaquetas: _____ unidades
 Crioprecipitado: _____ unidades

29. Infusão de líquidos

Cristalóide: _____ mL
 Voluven: _____ mL
 Albumina: _____ mL

30. Drogas vasoativas

Dobutamina:	☐ Sim (1)	☐ Não (0)	Dose: _____ mcg/kg
Dopamina:	☐ Sim (1)	☐ Não (0)	Dose: _____ mcg/kg
Nitroglicerina:	☐ Sim (1)	☐ Não (0)	Dose: _____ mcg/kg
Nitroprussiato:	☐ Sim (1)	☐ Não (0)	Dose: _____ mcg/kg
Epinefrina:	☐ Sim (1)	☐ Não (0)	Dose: _____ mcg/kg
Noradrenalina:	☐ Sim (1)	☐ Não (0)	Dose: _____ mcg/kg
Milrinone:	☐ Sim (1)	☐ Não (0)	Dose: _____ mcg/kg

DESFECHOS PÓS-OPERATÓRIOS

31. Reoperação: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
☐ Fístula ☐ Deiscência de Anastomose ☐ Sangramento ☐ Ressutura de
 parede abdominal ☐ Outros: _____

32. LPA/SDRA: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)

33. Íleo Adinâmico: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)

34. Delirium: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)

35. Diálise: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)

36. Infecção: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)

37. Choque: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)

Se sim, qual?

☐ Vasoplégico (1) ☐ Cardiogênico (2) ☐ Séptico (3)

☐ Hipovolêmico (4) ☐ Outros (5): _____

38. Tempo de internação na UTI:

Data da alta da UTI: ____/____/____

Horário da alta da UTI: ____/____/____

39. Reinternação na UTI ☐ Sim (1) ☐ Não (0)

Data da reinternação na UTI: ____/____/____

Horário de reinternação na UTI: ____:____

40. Data da alta hospitalar: ____/____/____

41. Morte: ☐ Sim (1) ☐ Não (0) ____/____/____

SAPS 3**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 (7Pontos) ☐ >=14<28 dias (6 Pontos) ☐ < 14 dias(0 Pontos)

Origem da admissão:

- ☐ Centro cirúrgico (0 Pontos) ☐ Pronto-Socorro (5 Pontos) ☐ Outra UTI (7 Pontos)

Drogas Vasoativas:

- ☐ Sim (3 Pontos) ☐ Não (0 Pontos)

Co-morbidades:

Cancer Metastático	☐ Sim (11 Pontos)	☐
Não		
Terapia antineoplásica	☐ Sim (3 Pontos)	☐
Não		
Cancer Hematológico	☐ Sim (6 Pontos)	☐
Não		
ICC NYHA IV	☐ Sim (6 Pontos)	☐
Não		
Cirrose	☐ Sim (8 Pontos)	☐ Não
AIDS	☐ Sim (8 Pontos)	☐ Não

BOX 2**Admissão na UTI (16 Pontos):**

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

Cirurgia:

- ☐ Eletiva (0 Pontos) ☐ Emergência (6 Pontos)

Razão para admissão na UTI:

- ☐ Abdomen Agudo (3 Pontos) ☐ Choque hemorrágico (3 Pontos) ☐ Choque Distributivo (3 Pontos)

Infecção na admissão na UTI:

Nosocomial : ☐ Sim (4 Pontos) ☐ Não(0 Pontos)

Respiratória: ☐ Sim (5 Pontos) ☐ Não(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:

☐ ≥ 100 mil (0 Pontos) ☐ $< 100 - \geq 50$ mil (5 Pontos) ☐ $< 50 - \geq 20$ mil (8 Pontos) ☐ < 20 mil (13 Pontos)

Pressão arterial Sistólica:

☐ ≥ 120 mmHg (0 Pontos) ☐ $< 120 - \geq 70$ (3 Pontos) ☐ $< 70 - \geq 40$ (8 Pontos) ☐ < 40 mmHg (11 Pontos)

Oxigenação:

☐ $\text{PaO}_2 > 60$ mmHg e sem VM (0 Pontos) ☐ $\text{PaO}_2 < 60$ e sem VM (5 Pontos) ☐ $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 100$ em VM (7 Pontos) ☐ $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ em VM (11 Pontos)

Total :

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)	X
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

>=100 ANOS: +6 PONTOS

FORMULÁRIO DIÁRIO (DIAS 0 – 7)

Dia do estudo	0	1	2	3	4	5	6	7
Data do estudo	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___
Hemoglobina/Hematócrito								
Balanço (ml)								
Conc. Hemácias (unid)	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _
Diurese (ml/Kg em 24h)								
Creatinina (mg/dL)								
Plasma (unid)	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _
Diálise	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
VM	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg								
AVC	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Delirium	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Convulsão	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Glasgow								
pH (mmHg)								
Lactato (mg/dL)								

BE (mmol/L)								
SVO2 (%)								
Bilirrubina (mg/dL)								
Plaquetas (x 10 ³ /mm ³)								
Plaquetas (unid)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
CK-MB								
Dia do estudo	0	1	2	3	4	5	6	7
Troponina								
Dobutamina	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Dose dobuta (µg/Kg/min)								
Noradrenalina	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Dose Noradrenalina (µg/Kg/min)								
Vasopressina	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Dose Vasopressina (U/min)								
Infecção	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Sítio de infecção 1. Pulmão 2. Urina 3. Corrente 4. Ferida								

	operatória								
	5. Outros								
	Esteróides	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
	Isquemia miocárdica	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
	Taquiarritmias	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
	Choque cardiogênico	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
	Baixo débito cardíaco	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
	Isquemia cutânea	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
	Isquemia membros	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
	Isquemia mesentérica	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
	Glicemia (média mg/dL)								
	Insulina (dose total/diária)								

FORMULÁRIO DIÁRIO (DIAS 8 – 15)

Dia do estudo	8	9	10	11	12	13	14	15
Data do estudo	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___
Hemoglobina/Hematócrito								
Balanço (ml)								
Conc. Hemácias (unid)	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _
Diurese (ml/Kg em 24h)								
Creatinina (mg/dL)								
Plasma (unid)	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _
Diálise	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
VM	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg								
AVC	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Delirium	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Convulsão	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Glasgow								
pH (mmHg)								
Lactato (mg/dL)								

BE (mmol/L)								
SVO2 (%)								
Bilirrubina (mg/dL)								
Plaquetas (x 10 ³ /mm ³)								
Plaquetas (unid)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
CK-MB								
Dia do estudo	8	9	10	11	12	13	14	15
Troponina								
Dobutamina	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Dose dobuta (µg/Kg/min)								
Noradrenalina	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Dose Noradrenalina (µg/Kg/min)								
Vasopressina	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Dose Vasopressina (U/min)								
Infecção	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Sítio de infecção 1. Pulmão 2. Urina 3. Corrente 4. Ferida								

	operatória								
	5. Outros								
	Esteróides	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
	Isquemia miocárdica (alt ecg + Tropono > 10)	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
	Taquiarritmias	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
	Choque cardiogênico	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
	Baixo débito cardíaco	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
	Isquemia cutânea	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
	Isquemia membros	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
	Isquemia mesentérica	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
	Glicemia (média mg/dL)								
	Insulina (dose total/diária)								

FORMULÁRIO DIÁRIO (DIAS 16 – 23)

Dia do estudo	16	17	18	19	20	21	22	23
Data do estudo	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___
Hemoglobina/Hematócrito								
Balanço (ml)								
Conc. Hemácias (unid)	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _
Diurese (ml/Kg em 24h)								
Creatinina (mg/dL)								
Plasma (unid)	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _
Diálise	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
VM	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg								
AVC	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Delirium	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Convulsão	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Glasgow								
pH (mmHg)								
Lactato (mg/dL)								

BE (mmol/L)								
SVO2 (%)								
Bilirrubina (mg/dL)								
Plaquetas (x 10 ³ /mm ³)								
Plaquetas (unid)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
CK-MB								
Dia do estudo	16	17	18	19	20	21	22	23
Troponina								
Dobutamina	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Dose dobuta (µg/Kg/min)								
Noradrenalina	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Dose Noradrenalina (µg/Kg/min)								
Vasopressina	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Dose Vasopressina (U/min)								
Infecção	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Sítio de infecção 1. Pulmão 2. Urina 3. Corrente 4. Ferida								

	operatória								
	5. Outros								
	Esteróides	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
	Isquemia miocárdica (alt ecg + Tropono > 10)	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
	Taquiarritmias	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
	Choque cardiogênico	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
	Baixo débito cardíaco	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
	Isquemia cutânea	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
	Isquemia membros	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
	Isquemia mesentérica	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
	Glicemia (média mg/dL)								
	Insulina (dose total/diária)								

FORMULÁRIO DIÁRIO (DIAS 24 –30)

Dia do estudo	24	25	26	27	28	29	30
Data do estudo	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___
Hemoglobina/Hematócrito							
Balanço (ml)							
Conc. Hemácias (unid)	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _
Diurese (ml/Kg em 24h)							
Creatinina (mg/dL)							
Plasma (unid)	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _
Diálise	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
VM	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg							
AVC	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Delirium	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Convulsão	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Glasgow							
pH (mmHg)							
Lactato (mg/dL)							

BE (mmol/L)							
SVO2 (%)							
Bilirrubina (mg/dL)							
Plaquetas (x 10 ³ /mm ³)							
Plaquetas (unid)	____	____	____	____	____	____	____
CK-MB							
Dia do estudo	24	25	26	27	28	29	30
Troponina							
Dobutamina	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Dose dobuta (µg/Kg/min)							
Noradrenalina	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Dose Noradrenalina (µg/Kg/min)							
Vasopressina	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Dose Vasopressina (U/min)							
Infecção	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Sítio de infecção 1. Pulmão 2. Urina 3. Corrente 4. Ferida operatória							

5. Outros								
Esteróides	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Isquemia miocárdica (alt ecg + Tropono > 10)	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Taquiarritmias	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Choque cardiogênico	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Baixo débito cardíaco	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Isquemia cutânea	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Isquemia membros	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Isquemia mesentérica	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Glicemia (média mg/dL)								
Insulina (dose total/diária)								

REFERÊNCIAS

1. Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet*. 2011 Jun 4;377(9781):1949-61.
2. Soares M, Caruso P, Silva E, Teles JM, Lobo SM, Friedman G, et al. Characteristics and outcomes of patients with cancer requiring admission to intensive care units: a prospective multicenter study. *Crit Care Med*. 2010 Jan;38(1):9-15.
3. Darmon M, Azoulay E. Critical care management of cancer patients: cause for optimism and need for objectivity. *Curr Opin Oncol*. 2009 Jul;21(4):318-26.
4. Azoulay E, Soares M, Darmon M, Benoit D, Pastores S, Afessa B. Intensive care of the cancer patient: recent achievements and remaining challenges. *Ann Intensive Care*. 2011;1(1):5.
5. Ahmed S, Oropello JM. Critical care issues in oncological surgery patients. *Crit Care Clin*. 2010 Jan;26(1):93-106.
6. Pearse RM, Rhodes A, Grounds RM. Clinical review: how to optimize management of high-risk surgical patients. *Crit Care*. 2004 Dec;8(6):503-7.
7. Pearse RM, Harrison DA, James P, Watson D, Hinds C, Rhodes A, et al. Identification and characterisation of the high-risk surgical population in the United Kingdom. *Crit Care*. 2006;10(3):R81.
8. Cata JP, Wang H, Gottumukkala V, Reuben J, Sessler DI. Inflammatory response, immunosuppression, and cancer recurrence after perioperative blood transfusions. *Br J Anaesth*. 2013 May;110(5):690-701.
9. Krupp NL, Weinstein G, Chalian A, Berlin JA, Wolf P, Weber RS. Validation of a transfusion prediction model in head and neck cancer surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003 Dec;129(12):1297-302.
10. Benoist S, Panis Y, Pannegeon V, Alves A, Valleur P. Predictive factors for perioperative blood transfusions in rectal resection for cancer: A multivariate analysis of a group of 212 patients. *Surgery*. 2001 Apr;129(4):433-9.

11. Elias D, Raynard B, Boige V, Laplanche A, Estphan G, Malka D, et al. Impact of the extent and duration of cytoreductive surgery on postoperative hematological toxicity after intraperitoneal chemohyperthermia for peritoneal carcinomatosis. *J Surg Oncol*. 2005 Jun 15;90(4):220-5.
12. Shander A, Knight K, Thurer R, Adamson J, Spence R. Prevalence and outcomes of anemia in surgery: a systematic review of the literature. *Am J Med*. 2004 Apr 5;116 Suppl 7A:58S-69S.
13. Dicato M, Plawny L, Diederich M. Anemia in cancer. *Ann Oncol*. 2010 Oct;21 Suppl 7:vii167-72.
14. Weber RS, Jabbour N, Martin RC, 2nd. Anemia and transfusions in patients undergoing surgery for cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008 Jan;15(1):34-45.
15. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Abraham E, et al. The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill--current clinical practice in the United States. *Crit Care Med*. 2004 Jan;32(1):39-52.
16. Adams RC, Lundy JS. Anesthesia in cases of poor surgical risk: some suggestions for decreasing the risk. *Anesthesiology*. 1942;3(5):603-7.
17. Busch MP, Kleinman SH, Nemo GJ. Current and emerging infectious risks of blood transfusions. *Jama*. 2003 Feb 26;289(8):959-62.
18. Seed CR, Kiely P, Keller AJ. Residual risk of transfusion transmitted human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, hepatitis C virus and human T lymphotropic virus. *Intern Med J*. 2005 Oct;35(10):592-8.
19. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. 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 Feb 11;340(6):409-17.
20. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, Nakamura RE, Silva CM, Santos MH, et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA*. 2010 Oct 13;304(14):1559-67.

21. Carson JL, Terrin ML, Noveck H, Sanders DW, Chaitman BR, Rhoads GG, et al. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. *N Engl J Med*. 2011 Dec 29;365(26):2453-62.
22. Galas FR, Almeida JP, Fukushima JT, Osawa EA, Nakamura RE, Silva CM, et al. Blood transfusion in cardiac surgery is a risk factor for increased hospital length of stay in adult patients. *J Cardiothorac Surg*. 2013 Mar 26;8(1):54.
23. Al-Refaie WB, Parsons HM, Markin A, Abrams J, Habermann EB. Blood transfusion and cancer surgery outcomes: a continued reason for concern. *Surgery*. 2012 Sep;152(3):344-54.
24. Carson JL, Duff A, Poses RM, Berlin JA, Spence RK, Trout R, et al. Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet*. 1996 Oct 19;348(9034):1055-60.
25. Carson JL, Noveck H, Berlin JA, Gould SA. Mortality and morbidity in patients with very low postoperative Hb levels who decline blood transfusion. *Transfusion*. 2002 Jul;42(7):812-8.
26. Wu WC, Schiffner TL, Henderson WG, Eaton CB, Poses RM, Uttley G, et al. Preoperative hematocrit levels and postoperative outcomes in older patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA*. 2007 Jun 13;297(22):2481-8.
27. Madjdpour C, Spahn DR, Weiskopf RB. Anemia and perioperative red blood cell transfusion: a matter of tolerance. *Crit Care Med*. 2006 May;34(5 Suppl):S102-8.
28. Ohneda K, Yamamoto M. Roles of hematopoietic transcription factors GATA-1 and GATA-2 in the development of red blood cell lineage. *Acta Haematol*. 2002;108(4):237-45.
29. Morceau F, Dicato M, Diederich M. Pro-inflammatory cytokine-mediated anemia: regarding molecular mechanisms of erythropoiesis. *Mediators Inflamm*. 2009;2009:405016.
30. Wilson J, Yao GL, Raftery J, Bohlius J, Brunskill S, Sandercock J, et al. A systematic review and economic evaluation of epoetin alpha, epoetin beta and darbepoetin alpha in anaemia associated with cancer, especially that

- attributable to cancer treatment. *Health Technol Assess.* 2007 Apr;11(13):1-202, iii-iv.
31. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst.* 1999 Oct 6;91(19):1616-34.
 32. Hyman GA, Gellhorn A, Harvey JL. Studies on the anemia of disseminated malignant neoplastic disease. II. Study of the life span of the erythrocyte. *Blood.* 1956 Jul;11(7):618-31.
 33. Birgegard G, Aapro MS, Bokemeyer C, Dicato M, Drings P, Hornedo J, et al. Cancer-related anemia: pathogenesis, prevalence and treatment. *Oncology.* 2005;68 Suppl 1:3-11.
 34. Lelubre C, Vincent JL. Red blood cell transfusion in the critically ill patient. *Ann Intensive Care.* 2011;1:43.
 35. Shander A, Javidroozi M, Ozawa S, Hare GM. What is really dangerous: anaemia or transfusion? *Br J Anaesth.* 2011 Dec;107 Suppl 1:i41-59.
 36. Rhodes A, Moreno RP, Metnitz B, Hochrieser H, Bauer P, Metnitz P. Epidemiology and outcome following post-surgical admission to critical care. *Intensive Care Med.* 2011 Sep;37(9):1466-72.
 37. Barcroft J. On anoxaemia. *Lancet.* 1920;2(199):485.
 38. Levy PS, Kim SJ, Eckel PK, Chavez R, Ismail EF, Gould SA, et al. Limit to cardiac compensation during acute isovolemic hemodilution: influence of coronary stenosis. *Am J Physiol.* 1993 Jul;265(1 Pt 2):H340-9.
 39. Guyton AC. Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac response curves. *Physiol Rev.* 1955 Jan;35(1):123-9.
 40. Weiskopf RB, Feiner J, Hopf H, Lieberman J, Finlay HE, Quah C, et al. Fresh blood and aged stored blood are equally efficacious in immediately reversing anemia-induced brain oxygenation deficits in humans. *Anesthesiology.* 2006 May;104(5):911-20.
 41. Hogshire L, Carson JL. Red blood cell transfusion: what is the evidence when to transfuse? *Curr Opin Hematol.* 2013 Nov;20(6):546-51.
 42. Hebert PC, Van der Linden P, Biro G, Hu LQ. Physiologic aspects of anemia. *Crit Care Clin.* 2004 Apr;20(2):187-212.

43. Vincent JL, Hajjar LA. What's new in transfusion policies? *Intensive Care Med.* 2013 Jun;39(6):1002-4.
44. 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.
45. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Tinmouth AT, Marques MB, Fung MK, et al. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB*. *Ann Intern Med.* 2012 Jul 3;157(1):49-58.
46. Goodnough LT. Blood management: transfusion medicine comes of age. *Lancet.* 2013 May 25;381(9880):1791-2.
47. Goodnough LT, Levy JH, Murphy MF. Concepts of blood transfusion in adults. *Lancet.* 2013 May 25;381(9880):1845-54.
48. Rana R, Fernandez-Perez ER, Khan SA, Rana S, Winters JL, Lesnick TG, et al. Transfusion-related acute lung injury and pulmonary edema in critically ill patients: a retrospective study. *Transfusion.* 2006 Sep;46(9):1478-83.
49. Toy P, Gajic O, Bacchetti P, Looney MR, Gropper MA, Hubmayr R, et al. Transfusion-related acute lung injury: incidence and risk factors. *Blood.* 2012 Feb 16;119(7):1757-67.
50. Janatpour K, Holland PV. Noninfectious serious hazards of transfusion. *Curr Hematol Rep.* 2002 Nov;1(2):149-55.
51. Lelubre C, Piagnerelli M, Vincent JL. Association between duration of storage of transfused red blood cells and morbidity and mortality in adult patients: myth or reality? *Transfusion.* 2009 Jul;49(7):1384-94.
52. Tinmouth A, Fergusson D, Yee IC, Hebert PC. Clinical consequences of red cell storage in the critically ill. *Transfusion.* 2006 Nov;46(11):2014-27.
53. Bennett-Guerrero E, Veldman TH, Doctor A, Telen MJ, Ortel TL, Reid TS, et al. Evolution of adverse changes in stored RBCs. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 Oct 23;104(43):17063-8.
54. Raat NJ, Ince C. Oxygenating the microcirculation: the perspective from blood transfusion and blood storage. *Vox Sang.* 2007 Jul;93(1):12-8.

55. Koch CG, Li L, Sessler DI, Figueroa P, Hoeltge GA, Mihaljevic T, et al. Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2008 Mar 20;358(12):1229-39.
56. Hebert PC, Chin-Yee I, Fergusson D, Blajchman M, Martineau R, Clinch J, et al. A pilot trial evaluating the clinical effects of prolonged storage of red cells. *Anesth Analg*. 2005 May;100(5):1433-8, table of contents.
57. Sazama K. Transfusion errors: scope of the problem, consequences, and solutions. *Curr Hematol Rep*. 2003 Nov;2(6):518-21.
58. Kleinman S, Chan P, Robillard P. Risks associated with transfusion of cellular blood components in Canada. *Transfus Med Rev*. 2003 Apr;17(2):120-62.
59. Perrotta PL, Snyder EL. Non-infectious complications of transfusion therapy. *Blood Rev*. 2001 Jun;15(2):69-83.
60. Opelz G, Sengar DP, Mickey MR, Terasaki PI. Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants. *Transplant Proc*. 1973 Mar;5(1):253-9.
61. Vamvakas EC. Perioperative blood transfusion and cancer recurrence: meta-analysis for explanation. *Transfusion*. 1995 Sep;35(9):760-8.
62. Houbiers JG, Brand A, van de Watering LM, Hermans J, Verwey PJ, Bijnen AB, et al. Randomised controlled trial comparing transfusion of leucocyte-depleted or buffy-coat-depleted blood in surgery for colorectal cancer. *Lancet*. 1994 Aug 27;344(8922):573-8.
63. Busch OR, Hop WC, Hoynck van Papendrecht MA, Marquet RL, Jeekel J. Blood transfusions and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 1993 May 13;328(19):1372-6.
64. Shanwell A, Kristiansson M, Remberger M, Ringden O. Generation of cytokines in red cell concentrates during storage is prevented by prestorage white cell reduction. *Transfusion*. 1997 Jul;37(7):678-84.
65. Anniss AM, Sparrow RL. Storage duration and white blood cell content of red blood cell (RBC) products increases adhesion of stored RBCs to endothelium under flow conditions. *Transfusion*. 2006 Sep;46(9):1561-7.

66. Hebert PC, Fergusson D, Blajchman MA, Wells GA, Kmetz A, Coyle D, et al. Clinical outcomes following institution of the Canadian universal leukoreduction program for red blood cell transfusions. *Jama*. 2003 Apr 16;289(15):1941-9.
67. Blumberg N, Zhao H, Wang H, Messing S, Heal JM, Lyman GH. The intention-to-treat principle in clinical trials and meta-analyses of leukoreduced blood transfusions in surgical patients. *Transfusion*. 2007 Apr;47(4):573-81.
68. Almeida JP, Galas FR, Osawa EA, Fukushima J, Moulin S, Park C, et al. Transfusion Requirements in Surgical Oncology Patients (TRISOP): a randomized, controlled trial. *Critical Care*. 2013;17(Suppl 2):P364.
69. Moreno RP, Metnitz PG, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, et al. 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 Oct;31(10):1345-55.
70. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. 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.
71. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr*. 2003 Jun;22(3):321-36.
72. 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 Aug;8(4):R204-12.
73. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Nov 27;50(22):2173-95.
74. Gheorghiade M, Zannad F, Sopko G, Klein L, Pina IL, Konstam MA, et al. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. *Circulation*. 2005 Dec 20;112(25):3958-68.

75. Saver JL. Proposal for a universal definition of cerebral infarction. *Stroke*. 2008 Nov;39(11):3110-5.
76. Agnelli G, Becattini C. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2010 Jul 15;363(3):266-74.
77. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation*. 2006 Mar 21;113(11):e463-654.
78. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Mar;149(3 Pt 1):818-24.
79. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003 Apr;31(4):1250-6.
80. Calandra T, Cohen J. The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2005 Jul;33(7):1538-48.
81. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004 Aug;240(2):205-13.

82. Dunne JR, Malone D, Tracy JK, Gannon C, Napolitano LM. Perioperative anemia: an independent risk factor for infection, mortality, and resource utilization in surgery. *J Surg Res.* 2002 Feb;102(2):237-44.
83. Sakr Y, Lobo S, Knuepfer S, Esser E, Bauer M, Settmacher U, et al. Anemia and blood transfusion in a surgical intensive care unit. *Crit Care.* 2010;14(3):R92.
84. Park DW, Chun BC, Kwon SS, Yoon YK, Choi WS, Sohn JW, et al. 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 Dec;40(12):3140-5.
85. Jhanji S, Vivian-Smith A, Lucena-Amaro S, Watson D, Hinds CJ, Pearse RM. Haemodynamic optimisation improves tissue microvascular flow and oxygenation after major surgery: a randomised controlled trial. *Crit Care.* 2010;14(4):R151.
86. Weinberg JA, MacLennan PA, Vandromme-Cusick MJ, Angotti JM, Magnotti LJ, Kerby JD, et al. Microvascular response to red blood cell transfusion in trauma patients. *Shock.* 2012 Mar;37(3):276-81.
87. Pearse R, Dawson D, Fawcett J, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED. Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay. A randomised, controlled trial [ISRCTN38797445]. *Crit Care.* 2005;9(6):R687-93.
88. Flancbaum L, Ziegler DW, Choban PS. Preoperative intensive care unit admission and hemodynamic monitoring in patients scheduled for major elective noncardiac surgery: a retrospective review of 95 patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1998 Feb;12(1):3-9.
89. Lobo SM, Salgado PF, Castillo VG, Borim AA, Polachini CA, Palchetti JC, et al. Effects of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality in high-risk surgical patients. *Crit Care Med.* 2000 Oct;28(10):3396-404.
90. Pearse R, Dawson D, Fawcett J, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED. Changes in central venous saturation after major surgery, and association with outcome. *Crit Care.* 2005;9(6):R694-9.

91. Pearse RM, Belsey JD, Cole JN, Bennett ED. Effect of dopexamine infusion on mortality following major surgery: individual patient data meta-regression analysis of published clinical trials. *Crit Care Med*. 2008 Apr;36(4):1323-9.
92. Sakr Y, Chierago M, Piagnerelli M, Verdant C, Dubois MJ, Koch M, et al. Microvascular response to red blood cell transfusion in patients with severe sepsis. *Crit Care Med*. 2007 Jul;35(7):1639-44.
93. Soares M, Silva UV, Teles JM, Silva E, Caruso P, Lobo SM, et al. Validation of four prognostic scores in patients with cancer admitted to Brazilian intensive care units: results from a prospective multicenter study. *Intensive Care Med*. 2010 Jul;36(7):1188-95.