



MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM AVALIAÇÃO
DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

MARCIA BARBOSA DE FREITAS

IMPACTO DA TRANSFUÇÃO DE CONCENTRADO DE HEMÁCIAS SOBRE
A MORTALIDADE EM PACIENTES SUBMETIDOS A CIRURGIA CARDÍACA

RIO DE JANEIRO
2017

MARCIA BARBOSA DE FREITAS

**IMPACTO DA TRANSFUSÃO DE CONCENTRADO DE HEMÁCIAS SOBRE
A MORTALIDADE EM PACIENTES SUBMETIDOS A CIRURGIA CARDÍACA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Avaliação de Tecnologias em Saúde, do Instituto Nacional de Cardiologia, como pré-requisito à obtenção do título de Mestre em Avaliação de Tecnologias em Saúde

Orientadores: Prof^a. Dra. Luciana Tarbes Mattana Saturnino
Instituto Nacional de Cardiologia

Dr. Bráulio dos Santos Junior
Instituto Nacional de Cardiologia

RIO DE JANEIRO
2017

FICHA CATALOGRÁFICA

F Freitas, Marcia Barbosa de.

Impacto da Transfusão de Concentrado de Hemácias sobre a Mortalidade em Pacientes Submetidos a Cirurgia Cardíaca / Marcia Barbosa de Freitas. - 2017.

64 f.

Orientadores: Luciana Tarbes Mattana Saturnino
e Bráulio dos Santos Junior

Dissertação (Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde) - Instituto Nacional de Cardiologia – INC

1. . 2. .
3. Título.

CDU

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

MARCIA BARBOSA DE FREITAS

IMPACTO DA TRANSFUSÃO DE CONCENTRADO DE HEMÁCIAS SOBRE A MORTALIDADE EM PACIENTES SUBMETIDOS A CIRURGIA CARDÍACA

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Avaliação de Tecnologias em Saúde, do Instituto Nacional de Cardiologia, como pré-requisito à obtenção do título de Mestre em Avaliação de Tecnologias em Saúde

Aprovada em: 27/01/2017

Orientadores:

Prof^a. Dra. Luciana Tarbes Mattana Saturnino
Instituto Nacional de Cardiologia

Dr. Braulio dos Santos Junior
Instituto Nacional de Cardiologia

Banca Examinadora:

Prof^a. Dra. Marisa da Silva Santos
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof. Dr. Alexandre Siciliano Colafranceschi
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof. Dr. André Miguel Japiassú
Instituto Nacional de Infectologia, Fiocruz

RIO DE JANEIRO
2017

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, mestre, amigo e modelo de pensamento científico, Dr. Braulio dos Santos Junior, pelos ensinamentos, pelo tempo dedicado, por aturar momentos de mau humor e sem o qual eu não teria alcançado o objetivo de concluir este projeto.

À minha orientadora, Dra. Luciana Tarbes Mattana Saturnino, que sempre me ouviu e confortou em momentos espinhosos.

À equipe multidisciplinar da Unidade de Terapia Cardiointensiva Cirúrgica do Instituto Nacional de Cardiologia, em especial aos maravilhosos amigos que tenho: Ronaldo Vegni, Felipe Miranda e Luisa Alves.

À equipe multidisciplinar do Instituto Nacional de Cardiologia.

Aos professores do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde, em especial à Prof^a. Marisa da Silva Santos.

À Prof^a. Maria Lucia Brandão, pela revisão excepcional e a Fernando Coimbra Bueno, pela diagramação.

Aos residentes e especializandos do Instituto Nacional de Cardiologia, pois foi a convivência com vocês que estimulou o meu apreço pela ciência.

Aos amigos da turma ATS III, em especial à Dominique Teixeira e Jessica Baldissara.

Às pessoas muito especiais, que muito contribuíram para o desenvolvimento deste projeto, em todas as suas fases, sem as quais este projeto não seria possível: Alexandre Rouge, Sergio Olival, Roberta Teixeira, Marcos Antônio Silveira, Francijane Oliveira, Cyntia Aguiar, Guilherme Weigert e Christine Rutherford.

Aos amigos Claudia Almeida, Mauricio Assed e Leandro Xavier pelo apoio durante o curso do mestrado e confecção do manuscrito.

Aos amigos Viviane Belídio, Leonardo Fonseca, Rodrigo Segalote, Maria Augusta M. Segalote, Rafaela Nascimento e Silvana Xavier por estarem sempre ao meu lado, mesmo nos momentos difíceis.

Aos meus pais, Jacyra e Ciro (in memoriam), que foram os verdadeiros responsáveis por tudo o que conquistei na vida, especialmente na minha profissão.

Ao meu marido, Eduardo, cujo amor, companheirismo e paciência foram essenciais para que eu persistisse neste projeto.

Às minhas irmãs, Luciana e Monique e ao meu sobrinho João Paulo, tesouros que guardo em minha vida.

All scientific work is incomplete whether it be observational or experimental. All scientific work is liable to be upset or modified by advancing knowledge. This does not confer upon us a freedom to ignore the knowledge we already have, or to postpone the action that it appears to demand at a given time.

Sir Bradford Hill, 1965

RESUMO

FREITAS, Marcia Barbosa de. **Impacto da transfusão de concentrado de hemácias sobre a mortalidade em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca.** 2017. 64 f. Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia, como pré-requisito à obtenção do título de Mestre em Avaliação de Tecnologias em Saúde, Rio de Janeiro, 2017.

Estudos observacionais demonstram forte associação entre a transfusão de concentrado de hemácias em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca e aumento na morbidade, custos, tempo de permanência hospitalar e morte. O objetivo primário deste estudo é avaliar o impacto da transfusão de concentrado de hemácias no período intraoperatório sobre a mortalidade hospitalar após cirurgia cardíaca. Foi realizado um estudo de coorte, retrospectivo, com pacientes maiores que 18 anos, submetidos a cirurgia cardíaca não emergencial. A população foi estratificada em dois grupos: os que receberam (grupo tratado) e os que não receberam (grupo não tratado) transfusão intraoperatória de concentrado de hemácias. Para equilibrar as covariáveis preditoras do desfecho entre os participantes do estudo e reduzir o risco de vieses, foi realizado cálculo de escore de propensão, através da regressão logística de 22 variáveis pré-operatórias. Para avaliar a diferença de risco entre os grupos tratados e não tratados, foi calculado o efeito médio da intervenção (ATE), usando pareamento pelo escore de propensão com proporção de 1:1 e método do vizinho mais próximo, com reposição. Também foram realizadas regressões logísticas com covariáveis pré-operatórias selecionadas pelo método de melhores subconjuntos. Essas regressões foram ponderadas com pesos baseados no escore de propensão para avaliação do efeito da transfusão na população total, na população tratada e na população não tratada. Foram incluídos na avaliação inicial 4452 pacientes (1379 tratados e 3073 não tratados), porém foram considerados para a análise final apenas os pacientes que se encontravam incluídos na área de suporte comum do escore de propensão. Encontrou-se aumento na diferença de risco de mortalidade hospitalar relacionado à transfusão de concentrado de hemácias no período intraoperatório de 6,8% na população estudada (ATE), com IC95% de 4-9% e razão de chances de 1,95 com IC95% de 1,52-2,52.

Palavras-chave: Cirurgia cardíaca; Mortalidade; Transfusão de sangue; Transfusão de eritrócitos ; Escore de propensão

ABSTRACT

FREITAS, Marcia Barbosa de. **Impact of packed red blood cells transfusion on the mortality in patients having cardiac**. 2017. 64 f. Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia, como pré-requisito à obtenção do título de Mestre em Avaliação de Tecnologias em Saúde, Rio de Janeiro, 2017.

Observational studies have shown a strong association between the transfusion of packed red blood cells (PRBC) for patients submitted to cardiac surgery (CS) and the increase of morbidity, costs, length of hospital stay and death. The primary aim of this study is to evaluate the impact of the RBC transfusion during intraoperative period on in-hospital mortality after CS. A cohort retrospective study was conducted, including patients over 18 years old, submitted to non urgent CS. Patients were divided into two groups, as follows: receiving intraoperative PRBC transfusion (treated group) and not receiving PRBC transfusion (untreated group). In order to balance predictive co-variables of the outcome amongst participants and to reduce the risk of biases, a propensity score was calculated by logistic regression of twenty-two pre-operative variables. To evaluate the risk difference between groups, the average treatment effect (ATE) was calculated, using the propensity score matching with 1:1 proportion and the nearest next neighbor method, with reposition. Logistic regression of pre-operative co-variables was performed with the best subsets method. These regressions were balanced based on propensity score for evaluating the effect of transfusion on overall population, treatment population and untreated population. Preliminary analysis have included 4452 patients (1379 treatment group and 3073 control group), however only patients included on the common support area of the propensity score were included for final analysis. We have found an augmentation of 6,8% on mortality risk amongst the studied population (ATE), with a confidence interval (CI) of 95% of 4-9% and odds ratio of 1,95 with CI of 95% of 1.52-2.52%.

Keywords: Cardiac surgery; Mortality; Transfusion; Red blood cell transfusion; Propensity score

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Escore de propensão	18
Figura 2 -	População estudada submetida a transfusão de concentrado de hemácias de acordo com o ano de realização da cirurgia	28
Figura 3 -	Unidades de concentrado de hemácias na população submetida a transfusão no período intraoperatório distribuídas por frequência	28
Figura 4 -	Distribuição gráfica do escore de propensão entre os grupos tratado e não tratado para os desfechos óbito e mediastinite	35
Figura 5 -	Distribuição gráfica do escore de propensão entre os grupos tratado e não tratado para o desfecho terapia dialítica	36
Quadro 1 -	Estudos observacionais sobre o impacto da transfusão de concentrado de hemácias em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca	15
Tabela 1 -	Eventos adversos relacionados à transfusão de sangue na Europa Ocidental e na América do Norte	12
Tabela 2 -	Características basais da população estudada, por grupo: variáveis numéricas	26
Tabela 3 -	Características basais da população estudada, por grupos: variáveis categóricas	27
Tabela 4 -	Taxas de transfusão de outros hemocomponentes no período intraoperatório, por grupos	29
Tabela 5 -	População estudada de acordo com a transfusão de hemocomponentes na UTI, por grupos	29
Tabela 6 -	Desfechos observados na população estudada, por grupos	30

Tabela 7 - Teste de balanceamento das covariáveis entre os grupos de pacientes tratados e não tratados antes e após o pareamento pelo escore de propensão para os desfechos óbito e mediastinite	31
Tabela 8 - Testes globais de balanceamento, antes e após o pareamento para os desfechos óbito e mediastinite	32
Tabela 9 - Teste de balanceamento das covariáveis entre os grupos tratado e não tratado antes e após o pareamento pelo escore de propensão para o desfecho terapia dialítica	33
Tabela 10 - Testes globais de balanceamento, antes e após o pareamento para o desfecho terapia dialítica	34
Tabela 11 - ATE, ATT e ATU na população analisada, com IC95%	36
Tabela 12 - Razão de chances para os desfechos óbito, mediastinite e terapia dialítica sem ajuste e ajustada para a ATE, ATT e ATU, com IC95%	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AE	Átrio esquerdo
AI	Angina instável
ATE	<i>Average treatment effect</i> Efeito médio da intervenção
ATT	<i>Average treatment effect on the treated</i> Efeito médio da intervenção nos tratados
ATU	<i>Average treatment effect on the untreated</i> Efeito médio da intervenção nos não tratados
CC	Cirurgias cardíacas
CEC	Circulação extracorpórea
CH	Concentrado de hemácias
CIA	Comunicação interatrial
CIV	Comunicação interventricular
CRM	Cirurgia de revascularização miocárdica
DM	Diabetes mellitus
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DVP	Doença vascular periférica
EI	Endocardite ativa
EP	Escore de propensão
HCV	Vírus da hepatite C
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Intervalo de confiança
INC	Instituto Nacional de Cardiologia
IMC	Índice de massa corpórea
NAT	<i>Nucleic acid amplification test</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NP	Não pareado
OMS	Organização Mundial da Saúde
P	Pareado
PSAP	Pressão sistólica da artéria pulmonar
RM	Revascularização miocárdica
Tubo Ao	Tubo aórtico
UTI	Unidade de terapia intensiva
VE	Ventrículo esquerdo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	OBJETIVOS	20
3	MÉTODOS	21
3.1	Caracterização do estudo	21
3.2	População estudada	21
3.3	Procedimentos de investigação	21
3.3.1	Variáveis estudadas	21
3.4	Análise estatística	24
4	RESULTADOS	26
5	DISCUSSÃO	38
5.1	Limitações do estudo	41
	CONCLUSÕES	43
	REFERÊNCIAS	44
	ANEXO A - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	50
	ANEXO B - Declaração para uso de prontuários	54
	ANEXO C - Recomendação para uso de hemocomponentes em cirurgia cardíaca no INC	55

1 INTRODUÇÃO

A transfusão de concentrado de hemácias (CH) é frequentemente utilizada em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca, visando a otimizar o transporte de oxigênio para os tecidos, nos cenários de anemia e/ou sangramento mediastinal, com a intenção de evitar a hipóxia tissular, morte celular e disfunção orgânica.¹

Mais de 50% dos pacientes submetidos a cirurgia cardíaca recebem transfusão de concentrado de hemácias,¹ entretanto a reexploração por sangramento, que é indicador de hemorragia e anemia aguda, ocorre em 3,0-10,0% da totalidade dos pacientes.² Assim, questionamentos sobre a real necessidade de transfusão têm sido feitos, uma vez que na maioria dos pacientes essa intervenção tem sido baseada principalmente na simples determinação laboratorial do hematócrito e hemoglobina, individualmente, sem considerar as repercussões fisiológicas, hemodinâmicas e clínicas dessas variáveis.

Desde a primeira transfusão de sangue realizada com sucesso em humanos, no ano de 1818, a descoberta dos grupos sanguíneos ABO em 1901, até os milhões de vidas salvas durante a segunda Guerra Mundial em indivíduos com trauma e hemorragia, inúmeros eventos adversos foram identificados e descritos, desde reações transfusionais alérgicas simples, reações hemolíticas agudas, contaminação bacteriana de concentrado de hemácias, transmissão de agentes infecciosos, imunomodulação, sobrecarga cardíaca por volume até injúria pulmonar aguda associada à transfusão.^{3,4}

Os avanços progressivos na qualidade da triagem realizada nas amostras de doadores empregadas nos hemocentros, no sentido de reduzir erros de compatibilidade e transmissão de agentes virais, têm ocasionado uma contínua redução desses eventos.³ Na atualidade, existe preocupação com novos agentes infecciosos potencialmente transmissíveis por transfusão e que não podem ser ignorados, tais como *Trypanosoma cruzi*, Leishmania, vírus Chikungunya, vírus da Dengue e uma nova variante da doença de Creutzfeldt-Jakob.⁵ No Brasil, estima-se que a implementação do NAT (*nucleic acid amplification test*) para pesquisa do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e do vírus da hepatite C (HCV) tenha reduzido o risco residual de transmissão desses vírus pela transfusão de sangue em 2,5 a três vezes, respectivamente.⁶

A incidência de lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão é estimada em 0,01%, sendo descrita como a principal causa de óbito relacionado a essa intervenção nos Estados Unidos da América. Já a incidência de sobrecarga cardíaca por volume relacionada à transfusão varia de 1,0-8,0%, embora relacionada com o número de concentrado de hemácias recebido e a sua velocidade de infusão.³

A Tabela 1 mostra a frequência de alguns dos principais eventos adversos relacionados à transfusão de sangue na Europa Ocidental e na América do Norte.

Tabela 1 - Eventos adversos relacionados à transfusão de sangue na Europa Ocidental e na América do Norte

Risco	Frequência	Óbitos por milhão de unidades
Reação febril não hemolítica	1:2.500-5.000	
Injúria pulmonar aguda associada à transfusão	1:5.000-150.000	0,2
Erro na transfusão	1:10.000-20.000	1,6-1,8
Contaminação bacteriana	1:50.000-500.000	0,1-0,7
Erro por incompatibilidade ABO	1:100.000-150.000	1,25
Reação hemolítica aguda	1:250.000-1.000.000	0,67-1,4
Infecção pelo vírus da hepatite B	1:50.000-250.000	0,0-0,14
Infecção pelo HCV	1:30.000-3.000.000	<0,5
Infecção pelo HIV	1:250.000-4.000.000	≤0,5

Fonte: Adaptado de Murphy e Angelini⁷

Legenda: HCV - vírus da hepatite C; HIV - vírus da imunodeficiência humana

No Brasil, dados coletados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária mostraram que foram notificadas 11 247 reações transfusionais no ano de 2014. Destas, 47,8% foram reações febris não hemolíticas, 40,2% reações alérgicas, 4,3% sobrecarga volêmica e 0,6% lesão pulmonar aguda associada à transfusão. Nesse mesmo ano, foi estimada taxa de 3,36 reações transfusionais por 1 000 concentrados de hemácias transfundidos.⁸

A descrição de imunomodulação relacionada à transfusão em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca está baseada em estudos observacionais, que demonstraram um risco aumentado de infecção bacteriana no pós-operatório, levando à hipótese de que essa intervenção induza imunossupressão, fenômeno que envolveria mecanismos relacionados à presença e atuação de leucócitos dos doadores.⁴ Outros fatores sugestivos de imunomodulação relacionada à transfusão seriam: (i) aumento na concentração de Interleucina 10; (ii) redução na concentração de fator de necrose tumoral alfa; (iii) estímulo à imunidade humoral; e (iv) redução na função da imunidade celular.⁹

Outro efeito adverso da transfusão de concentrado de hemácias está relacionado à transfusão de sangue, o qual permanece estocado em bolsas por mais de duas a três semanas, quando fica sujeito a mudanças bioquímicas, metabólicas e moleculares. Isto traz preocupação com contaminação por bactérias que crescem em temperaturas baixas, hiperpotassemia relacionada a altas concentrações de potássio extracelular nas bolsas mais antigas, células hemolisadas e lesão pulmonar aguda relacionada a dano aos fosfolípidos das membranas das hemácias por lise e oxidação e efeitos pró-inflamatórios e pró-coagulantes associados à infusão de microvesículas que expõem fosfolípidos derivados da parede celular

das hemácias.¹⁰ Além dessas alterações, ocorre depleção de 2,3-Difosfoglicerato, reduzindo a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, o que influenciaria a liberação adequada deste para os tecidos.¹¹

Alguns estudos observacionais têm demonstrado associação entre a transfusão de sangue estocado por mais de duas ou três semanas e risco de complicações, e aumento na mortalidade no pós-operatório de cirurgia cardíaca.¹² Ensaio clínico realizado entre 2010 e 2014, com 1 098 pacientes submetidos a cirurgia cardíaca e que receberam transfusão de concentrado de hemácias, usando sangue estocado por mediana de sete dias comparado a outro grupo que recebeu sangue estocado por mediana de 28 dias, mostrou que a duração do estoque não foi associada a diferenças significativas na ocorrência de disfunção orgânica múltipla no pós-operatório.¹³

O custo da transfusão de concentrado de hemácias é elevado, variando entre USD500 e USD1200 nos Estados Unidos desde a doação até a infusão no receptor³ e 878 euros no Reino Unido, considerando os custos diretos e indiretos.¹⁴ O alto custo é devido ao longo processo desde recrutamento do doador, coleta, triagem, processamento e transporte do sangue para o hemocentro. Leucodepleção por filtragem e lavagem para evitar aloimunização somam mais gastos a este processo. Embora os testes para avaliar potencial contaminação viral garantam maior segurança em evitar a transmissão de doenças pela hemotransfusão, também trazem maior custo agregado. Um aumento conciso nos custos vem sendo observado, no período entre meados de 1990 e meados dos anos 2000, no Canadá, Estados Unidos e Reino Unido, variando entre 26,0% e 170,0%.¹⁵

A conhecida escassez na disponibilidade dos hemocomponentes pode contribuir ainda mais para a elevação dos custos. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima a necessidade de que 1,0 a 3,0% da população seja doadora de sangue para manter os estoques de sangue adequados. Das 112,5 milhões de bolsas de sangue coletadas globalmente, cerca de 50,0% são coletadas em países desenvolvidos, onde vivem somente 19,0% da população mundial. A taxa de doação de sangue por 1 000 pessoas é 33,1 nos países desenvolvidos, 11,7 nos países em desenvolvimento e 4,6 nos países pobres. Muitos países em desenvolvimento falham em alcançar a taxa mínima de 1,0% de doação de sangue na população.¹⁶

A anemia no pré-operatório de cirurgia cardíaca (definida como hemoglobina <13 g/dL em homens e <12 g/dL em mulheres pela OMS) está presente numa faixa estimada entre 16,0-54,0%. Vários estudos observacionais sugerem que a presença de anemia no pré-operatório esteja associada com maior morbidade pulmonar, neurológica, renal e cardíaca, maior tempo de ventilação mecânica, maior incidência de mediastinite e reoperação e maior mortalidade após cirurgia cardíaca.¹⁷ A presença de anemia no intraoperatório também está associada a eventos adversos

envolvendo as funções neurológica, renal, cardíaca e pulmonar, bem como maior tempo de permanência hospitalar e possivelmente a maior mortalidade. Dados de estudos observacionais sugerem que a presença de hematócrito <20,0-24,0% nesse período aumente de forma considerável a morbidade e a mortalidade.¹⁷ O uso de antifibrinolíticos e técnicas de conservação de sangue em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca reduzem a necessidade de transfusão de concentrado de hemácias, porém sem evidência de que influenciem positivamente a morbidade ou a mortalidade no pós-operatório.¹⁷

Apesar do conhecimento acumulado sobre os riscos associados à transfusão e os custos elevados da intervenção, ainda se observa grande variabilidade no uso de concentrado de hemácias em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca. Em investigação no banco de dados da *Society of Thoracic Surgery*, Bennett-Guerrero et al.¹⁸ identificaram 82 446 pacientes submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) com circulação extracorpórea em 408 centros, nos quais se realizavam pelo menos 100 procedimentos por mês, nos Estados Unidos. Esse estudo observacional mostrou que a variabilidade nas frequências das taxas de transfusão de concentrado de hemácias nesses pacientes foi de 7,8% a 92,8%, mesmo após ajuste para fatores de risco dos pacientes e níveis dos centros, classificados por volume de cirurgias, regiões do país e *status* acadêmico da instituição.¹⁸

Estudos observacionais consistentemente demonstram forte associação entre a transfusão de concentrado de hemácias em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca e lesão pulmonar aguda, lesão renal aguda, infecção, morbidade isquêmica peroperatória (acidente vascular encefálico e infarto agudo do miocárdio), custos, aumento do tempo de permanência hospitalar e morte.¹ Tais estudos comparam transfusão vs. não transfusão e não estabelecem um nível tolerável de anemia que possa ser considerado seguro para o paciente. Além disso, o risco universal de viés não medido ou não controlado e os fatores de confundimento, nesses estudos, interferem negativamente na determinação de relação causa-efeito entre transfusão e efeitos adversos ou mortalidade. Na maioria dos casos a transfusão, como intervenção específica, seria meramente um marcador para doença mais grave.¹

O Quadro 1 apresenta alguns estudos observacionais que abordam o impacto da transfusão de hemocomponentes na mortalidade e na morbidade em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca.

Na impossibilidade, por motivos éticos, de conduzir ensaios clínicos nos quais seja avaliada a intervenção transfusão vs. não transfusão, alguns pesquisadores têm comparado as estratégias restritiva (tolera níveis menores de hemoglobina, habitualmente em torno de 7 g/dL) e liberal (tem como alvo níveis mais elevados de hemoglobina, habitualmente entre 9-10 g/dL).

Bracey et al.¹⁹ estudaram 428 pacientes submetidos a cirurgia de

revascularização miocárdica eletiva, randomizados para receber concentrado de hemácias no período pós-operatório, se hemoglobina <8 g/dL vs. hemoglobina <9 g/dL, tendo concluído que um limiar de hemoglobina de 8 g/dL não influenciava o desfechos dos pacientes negativamente.

Quadro 1 - Estudos observacionais sobre o impacto da transfusão de concentrado de hemácias em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca

Autor	Ano de publicação	Número de pacientes	Análise estatística	Desfecho estudado	Resultados
Kuduvalli et al. ²⁰	2005	3 024	Escore de propensão	Efeito da transfusão de CH na mortalidade em 30 dias e 1 ano no peroperatório de CRM	A transfusão foi associada com risco aumentado de mortalidade em 1 ano, com grande proporção dos óbitos ocorrendo dentro de 30 dias
Koch et al. ²¹	2006	11 963	Regressão logística Controle de confundimento com escore de balanceamento	Risco incremental associado da transfusão de hemocomponentes no peroperatório de CRM na morbidade no pós-operatório	A transfusão de CH foi associada com risco aumentado de morbidade. Cada unidade de CH transfundida foi associada com aumento no risco incremental de desfecho adverso
Koch et al. ²²	2006	10 289	Curva de sobrevivência Controle de confundimento com escore de balanceamento	Influência da transfusão de hemocomponentes na mortalidade em até 10 anos, em pacientes submetidos a CRM	A transfusão de CH foi associada com redução na sobrevida em 6 meses e 10 anos
Murphy et al. ²³	2007	8 598	Escore de propensão Regressão logística	Associação da transfusão de CH na morbidade, mortalidade e custos no pós-operatório de cirurgia cardíaca	A transfusão de CH foi fortemente associada com infecção, evento isquêmico, mortalidade e custos hospitalares no pós-operatório
van Straten et al. ²⁴	2009	10 425	Regressão logística Curva de sobrevivência	Impacto da transfusão de CH na sobrevida a curto e longo prazo de pacientes submetidos a CRM	Transfusão de CH foi fator de risco independente e dose dependente para mortalidade precoce (≤ 30 dias). Pacientes que receberam três ou mais CH tiveram redução significativa na sobrevida a longo termo (> 30 dias).
Schwann et al. ²⁵	2016	6 947	Escore de propensão	Efeito da transfusão de CH na mortalidade em 15 anos, em pacientes submetidos a CRM	Transfusão de CH foi associada com risco aumentado de mortalidade nos períodos pós-operatório intermediário e tardio

Fonte: O Autor, 2016.

Legenda: CH - concentrado de hemácias; CRM - cirurgia de revascularização miocárdica

Slight et al.²⁶ avaliaram 86 pacientes submetidos a cirurgia cardíaca eletiva em dois grupos: o primeiro recebeu transfusão baseado na hemoglobina e volume de células sanguíneas de acordo com o peso; no segundo foi mantida hemoglobina em 8 g/dL nas primeiras 4 horas de pós-operatório e 9 g/dL após esse período e concluíram que a concentração de hemoglobina isoladamente pode superestimar a necessidade de transfusão de concentrado de hemácias.

Hajjar et al.²⁷ estudaram 502 pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea, randomizados para estratégia liberal para manter hematócrito $\geq 30\%$ vs. estratégia restritiva para manter hematócrito $\geq 24\%$ e demonstraram resultado não inferior nos desfechos compostos de mortalidade por todas as causas em 30 dias ou na ocorrência de morbidade grave entre os grupos comparados. O número de concentrado de hemácias transfundido foi fator de risco independente para óbito na população estudada, em pacientes randomizados para ambas as estratégias.

Shehata et al.²⁸ estudaram 50 pacientes submetidos a cirurgia cardíaca para receber concentrado de hemácias se hemoglobina ≤ 70 g/L no intraoperatório ou ≤ 75 g/L no pós-operatório vs. estratégia liberal onde recebiam concentrado de hemácias se hemoglobina ≤ 95 g/L durante a circulação extracorpórea e < 100 g/L no pós-operatório. Não houve diferenças nos desfechos adversos individuais nos dois grupos, porém houve mais eventos adversos no grupo restritivo (reação transfusional, infecção, infarto do miocárdio, insuficiência renal, acidente vascular encefálico, falência orgânica múltipla, maior tempo de permanência na unidade de terapia intensiva ou no hospital).

Murphy et al.¹⁴ avaliaram 2 003 pacientes submetidos a cirurgia cardíaca, que recebiam transfusão de concentrado de hemácias se hemoglobina $< 7,5$ g/dL na estratégia restritiva ou se hemoglobina < 9 g/dL na estratégia liberal, no período pós-operatório. Os desfechos infecção grave ou evento isquêmico em três meses e os custos na estratégia restritiva não foram superiores aos daqueles da estratégia liberal.

Em revisão sistemática sobre o limiar para guiar a transfusão de concentrado de hemácias, publicada pela *Cochrane Library* em 2012, envolvendo 19 ensaios clínicos, com 6 264 pacientes submetidos a cirurgias cardíaca, vascular ou ortopédica, bem como pacientes críticos e pacientes com leucemia em quimioterapia ou transplante de células-tronco, Carson et al.²⁹ concluíram que “a evidência existente favorece o uso de limiar transfusional restritivo na maioria dos pacientes, incluindo aqueles com doença cardiovascular pré-existente” (p.2).

Recente revisão sistemática e meta-análise realizada por Curley et al.³⁰, publicada em 2014, envolveu sete ensaios clínicos que compararam limiar transfusional restritivo vs. liberal para guiar a transfusão de concentrado de hemácias em cirurgia cardiovascular, seis dos quais foram realizados em 1 262 pacientes submetidos

a cirurgia de revascularização miocárdica e/ou troca valvar, não demonstrou associação de cada uma das duas estratégias com mortalidade, infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico, insuficiência renal, infecção e tempo de permanência hospitalar. A meta-análise não estabeleceu a segurança da estratégia transfusional restritiva em pacientes submetidos a cirurgia cardiovascular de forma conclusiva e os autores descreveram que “são necessários estudos randomizados controlados adicionais para determinar a estratégia ótima em pacientes submetidos a cirurgia cardiovascular” (p.2611).

O *guideline* para a prática clínica de transfusão peroperatória em cirurgia cardíaca, elaborado por duas importantes sociedades médicas americanas — *The Society of Thoracic Surgeons* e *The Society of Cardiovascular Anesthesiologists* —, publicado em 2007, sugere que para níveis de hemoglobina <6 g/dL, a transfusão de concentrado de hemácias é razoável e pode salvar vidas. Para a maioria dos pacientes com níveis de hemoglobina <7 g/dL, a transfusão de concentrado de hemácias é razoável, porém sem nível de evidência elevado para suportar essa recomendação. Ambas as recomendações têm classe IIa, nível de evidência C.³¹

O *National Institute for Health and Care Excellence*³² lançou o *guideline* para transfusão sanguínea, em novembro de 2015, recomendando o uso de limiares restritivos de transfusão, em torno de 70 gramas por litro, para pacientes que não tenham hemorragia grave ou síndrome coronariana aguda e a transfusão de um único concentrado de hemácias para pacientes adultos sem sangramento ativo, com posterior reavaliação.³²

Mais recentemente, em 2016, o *guideline* da *American Association of Blood Banks* recomendou um limiar restritivo para a transfusão de concentrado de hemácias em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca, definido como 8 g/dL, com nível de recomendação forte e qualidade da evidência moderada.³³

Em revisão narrativa recente da literatura sobre estratégias restritivas e liberais de transfusão de concentrado de hemácias em pacientes clínicos, cirúrgicos ou críticos, publicada em 2015, Mirski et al.³ concluem que “até que futuros estudos definam o papel da transfusão de concentrado de hemácias em cenários específicos, a estratégia restritiva deve ser recomendada dentro de populações e condições clínicas bem estudadas e os clínicos devem continuar a usar sua experiência e julgamento clínico à beira do leito para guiar a melhor prática para seus pacientes” (p.10).

Estudos observacionais conduzidos em grandes amostras de pacientes, incluindo rigorosas técnicas estatísticas de ajuste para confundimento no seu desenho e na análise de resultados seriam mais adequados à pesquisa em medicina transfusional, permitindo generalização para populações semelhantes na prática clínica.³⁴

Alguns autores afirmam que os estudos observacionais conduzidos em grandes amostras de pacientes, incluindo rigorosas técnicas estatísticas de ajuste para confundimento no seu desenho e na análise de resultados, seriam mais adequados à pesquisa em medicina transfusional, permitindo generalização para populações semelhantes na prática clínica³⁴. Alguns exemplos dessas ferramentas bastante utilizadas em epidemiologia e estatística, capazes de medir e ajustar para confundidores conhecidos são: pareamento, estratificação, ajuste multivariável e escore de propensão.³⁵

O escore de propensão (EP), definido como a probabilidade condicional de alocação para um determinado tratamento dado um vetor de covariáveis observadas, é uma técnica analítica apropriada e comumente utilizada para controlar confundimento em estudos que utilizam bancos de dados para avaliar o efeito de uma intervenção.^{36,37} Sendo um escore de balanceamento, o EP pode ser usado para agrupar pacientes tratados e não tratados de forma a permitir comparações significativas entre eles (Figura 1). Assim, embora esses indivíduos tenham um padrão diferente de covariáveis a nível individual, as unidades com

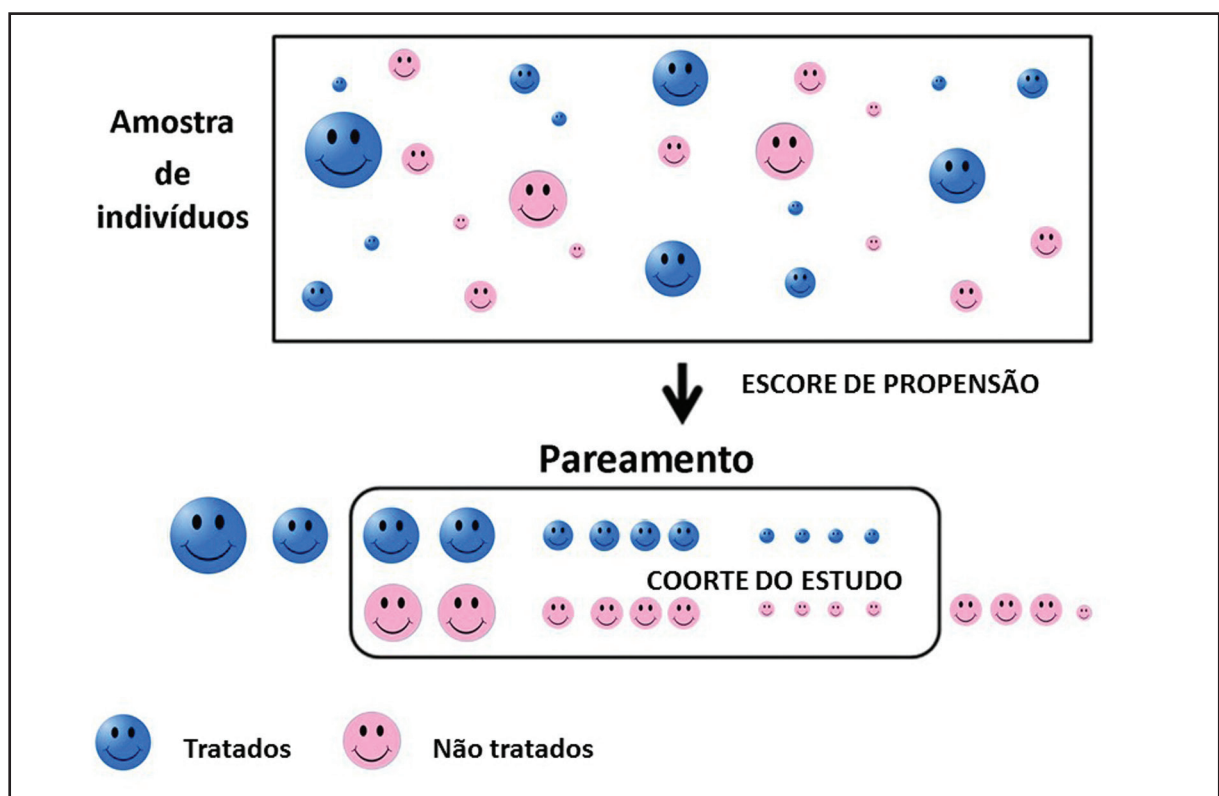


Figura 1 - Escore de propensão

O painel superior mostra toda a população de um estudo, composta por indivíduos com características clínicas variáveis. Para esta população foi calculado um escore de propensão para determinada intervenção. No painel inferior, observam-se indivíduos pareados por escore de propensão idêntico ou quase idêntico. Alguns indivíduos não podem ser pareados e são excluídos do estudo.

Fonte: Adaptado de Moss et al.³⁸

o mesmo EP terão em média chances semelhantes de receber a intervenção.³⁶ Este tipo de tratamento estatístico leva à interpretação do estudo que o emprega como “quase randomizado”. A área de sobreposição entre os indivíduos tratados e não tratados com EP comparáveis identifica aqueles que serão candidatos para a inclusão na análise comparativa. Entretanto, é necessário ter em mente que o EP é condicional a covariáveis medidas apenas e não pode excluir vieses não mensurados. Além disso, a seleção das covariáveis a serem usadas no modelo devem obedecer ao conhecimento destas, *a priori*, como sendo importantes na determinação do desfecho.

As evidências científicas sobre o impacto da transfusão de concentrado de hemácias sobre a mortalidade e a morbidade em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca ainda são alvo de controvérsia entre os pesquisadores e na prática clínica. Assim, o presente estudo busca avaliar o impacto da transfusão de concentrado de hemácias sobre a mortalidade, necessidade de terapia de substituição renal por diálise e mediastinite no pós-operatório de cirurgia cardíaca.

2 OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo são:

Objetivo primário

Avaliar o impacto da transfusão de concentrado de hemácias no período intraoperatório sobre a mortalidade hospitalar em pacientes adultos submetidos a cirurgia cardíaca com ou sem circulação extracorpórea.

Objetivo secundário

Avaliar o impacto da transfusão de concentrado de hemácias no período intraoperatório sobre os seguintes eventos adversos no período pós-operatório: mediastinite e necessidade de terapia dialítica.

3 MÉTODOS

3.1 Caracterização do estudo

Estudo de coorte, retrospectivo, realizado com pacientes submetidos a cirurgia cardíaca no Instituto Nacional de Cardiologia (INC), nos períodos de 2004-2005 e de 2008-2013, cujos registros encontravam-se em banco de dados, elaborado e executado na unidade de terapia cardiointensiva cirúrgica. Tal banco de dados utiliza o *software* Access e tem finalidade de registrar informações para a avaliação da qualidade dos cuidados e foi alimentado no primeiro período pela rotina médica da unidade e no segundo por funcionário treinado e dedicado a tal função. Os dados relacionados à transfusão no período entre 2006-2007 foram excluídos do estudo, devido ao fato de estarem incompletos.

O INC, localizado no Rio de Janeiro, Brasil, é uma instituição terciária, especializada em procedimentos cardiológicos de alta complexidade e também categorizada como hospital de ensino pelo Ministério da Educação e Cultura.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição sob o Parecer Consubstanciado nº 1 537 291 (Anexo A) com dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, sob declaração da manutenção da privacidade e confidencialidade no uso dos prontuários (Anexo B).

3.2 População estudada

Foi incluído um total de 4 731 pacientes maiores de 18 anos submetidos a cirurgia cardíaca com ou sem circulação extracorpórea. Destes foram excluídos aqueles submetidos a cirurgia em caráter de emergência; aqueles submetidos a transplante cardíaco, pois estes recebem transfusão de concentrado de hemácias leucodepletados e irradiados rotineiramente; e os pacientes com informações e valores incompletos no banco de dados.

3.3 Procedimentos de investigação

3.3.1 Variáveis estudadas

Foram analisadas as variáveis que precedem a intervenção estudada (transfusão de concentrado de hemácias no período intraoperatório).

As características basais disponíveis são: idade, peso, altura, índice de massa

corpórea (IMC), sexo, diabetes mellitus, doença vascular periférica, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência renal prévia, função do ventrículo esquerdo, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, diâmetro do átrio esquerdo, pressão arterial pulmonar, EuroSCORE aditivo, caráter de cirurgia (eletiva ou urgência), tipo de cirurgia (valvar, revascularização do miocárdio, tubo aórtico, correção de comunicação interventricular congênita, correção de comunicação interatrial, ressecção de mixoma atrial, ressecção de aneurisma do ventrículo esquerdo e outras), reoperação, angina instável, infarto agudo do miocárdio prévio, endocardite ativa e disfunção de prótese mitral e/ou aórtica, aneurisma do ventrículo esquerdo e comunicação interventricular pós-infarto do miocárdio.

As definições das variáveis são descritas a seguir:

- a) idade: calculada a partir da data de nascimento, em anos, no momento do procedimento;
- b) sexo: masculino ou feminino;
- c) índice de massa corpórea (IMC): peso (em kg) dividido pela altura (em m) elevada ao quadrado ($IMC=kg/m^2$);
- d) diabetes mellitus: diagnóstico prévio de diabetes mellitus;
- e) insuficiência renal prévia: pacientes com último valor de creatinina obtido antes da cirurgia ≥ 2 mg/dL ou em terapia dialítica prévia;
- f) doença vascular periférica: presença de claudicação, amputação por insuficiência vascular arterial, cirurgia ou revascularização percutânea por insuficiência arterial, aneurisma de aorta abdominal documentado, obstrução arterial $>60\%$ pela avaliação através de exames não invasivos;
- g) doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC): avaliada por espirometria prévia ou com história documentada em tratamento;
- h) angina instável: dor anginosa em repouso com duração >20 min, angina desencadeada por esforços progressivamente menores nos últimos dois meses, angina em até 14 dias após infarto do miocárdio;
- i) disfunção de prótese aórtica e/ou mitral: presença de disfunção de prótese mitral ou aórtica ao ecocardiograma;
- j) endocardite ativa: diagnóstico firmado de infecção de válvula nativa ou prótese cardíaca, na presença de dois sinais maiores ou cinco sinais menores ou um sinal maior e três menores listados nos critérios diagnósticos da Duke University: Critérios maiores: pelo menos duas amostras de hemocultura positivas com germes típicos; evidência de comprometimento endocárdico indicado por novo sopro ou sopro de maior intensidade ou intensidade modificada e/ou ecocardiograma demonstrando vegetação.
Critérios menores: condição cardíaca predisponente, abuso de drogas ilícitas intravenosas, temperatura $>38^\circ C$, fenômenos embólicos vasculares, nódulos

subcutâneos, ecocardiograma sugestivo de endocardite e uma hemocultura positiva;

- k) comunicação interventricular pós-infarto agudo do miocárdio: diagnosticada por ecocardiograma ou ventriculografia;
- l) infarto agudo do miocárdio há menos de seis meses: diagnóstico documentado de infarto do miocárdio que ocorreu há menos de 180 dias;
- m) função do ventrículo esquerdo: avaliada por ecocardiograma, classificada subjetivamente pelo examinador em: normal, disfunção leve, moderada ou grave;
- n) fração de ejeção do ventrículo esquerdo: medida pelo ecocardiograma, pelo método de Teichholz, em porcentagem;
- o) diâmetro do átrio esquerdo: medida pelo ecocardiograma, no modo M, em mm;
- p) pressão arterial pulmonar: pressão na artéria pulmonar estimada pelo Doppler e/ou medida pelo cateterismo cardíaco direito, em mmHg;
- q) reoperação: nova cirurgia cardíaca em qualquer tempo de evolução;
- r) caráter da cirurgia: urgência: a ser realizada antes da alta hospitalar ou eletiva;
- s) outras cirurgias cardíacas: cirurgias diferentes das principais cirurgias classificadas (revascularização miocárdica, correção de doença orovalvar, correção de doença da aorta através do implante de tubo aórtico, correção de comunicação interventricular congênita, correção de comunicação interatrial, ressecção de mixoma atrial e ressecção de aneurisma do ventrículo esquerdo);
- t) EuroSCORE aditivo: score realizado com objetivo de prever mortalidade em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca;³⁹
- u) período de realização da cirurgia, se entre 2004-2005 ou 2008-2013;
- v) nível sérico de hemoglobina.

Foram ainda estudados os seguintes desfechos primário e secundários:

Desfecho primário: óbito durante a internação hospitalar;

Desfechos secundários: ocorrência de mediastinite e insuficiência renal necessitando de terapia dialítica;

As definições adotadas para os desfechos são descritas a seguir:

- a) mediastinite: caracterizada por pelo menos um dos seguintes critérios, recomendados pelo *Center for Disease Control*, 1999:⁴⁰ 1) cultura positiva em líquido ou tecido mediastinal obtidos durante cirurgia; 2) evidência de mediastinite durante cirurgia; 3) drenagem purulenta através de dreno mediastinal.
- b) terapia dialítica: necessidade de diálise e/ou hemofiltração no período pós-operatório, em pacientes que previamente não necessitavam de terapia de substituição renal.
- c) óbito: óbito durante a internação hospitalar.

3.4 Análise estatística

As variáveis numéricas foram expressas em medianas (intervalo interquartil) e as categóricas em frequências (proporção).

Para equilibrar as 21 covariáveis disponíveis entre os dois grupos estudados (com e sem transfusão intraoperatória de concentrado de hemácias ou tratados e não tratados) e reduzir o risco de viés, foi calculado um escore de propensão por meio de regressão logística, incluindo: idade, peso, altura, IMC, sexo, diabetes mellitus, doença vascular periférica, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência renal prévia, função do ventrículo esquerdo, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, diâmetro do átrio esquerdo, pressão arterial pulmonar, EuroSCORE aditivo, caráter da cirurgia, tipo de cirurgia, reoperação, angina instável, infarto agudo do miocárdio prévio, endocardite ativa, disfunção de prótese mitral e/ou aórtica e comunicação interventricular pós-infarto do miocárdio.

Para a análise do desfecho terapia dialítica foi calculado um segundo escore de propensão, excluindo insuficiência renal prévia e incluindo as demais 20 covariáveis, pois uma parte dos pacientes estudados já poderia se encontrar em diálise.

O ajuste das regressões logísticas foi avaliado pelo teste de Hosmer-Lemeshow. Para a análise do balanceamento, foram usados testes t das diferenças entre as médias de cada covariável nos grupos tratado e não tratado, antes e após o pareamento. Como teste global de balanceamento, foram utilizadas as estatísticas B (valor absoluto da diferença padronizada entre as médias do índice linear do escore de propensão nos tratados e não tratados) e R (a razão entre as variâncias do índice linear do escore de propensão nos grupos tratado e não tratado) de Rubin, antes e após o pareamento. Rubin considera haver equilíbrio das covariáveis quando B é menor do que 25 e R se encontra entre 0,5 e 2.⁴¹ Foram incluídos na análise final apenas os pacientes que se encontravam na área de suporte comum do escore de propensão.

O efeito da transfusão intraoperatória de concentrado de hemácias foi avaliado pela estimativa da diferença de risco dos desfechos entre os grupos tratado e não tratado e pela razão de chances da intervenção.

Para avaliar a diferença de risco para os desfechos estudados entre os grupos tratado e não tratado, foram calculadas as estimativas do efeito médio da intervenção (*average treatment effect* = ATE), do efeito médio da intervenção no grupo não tratado (*average treatment effect on the untreated* = ATU) e do efeito médio da intervenção nos pacientes tratados (*average treatment effect on the treated* = ATT). Os participantes dos grupos tratado e não tratado foram pareados pelo método do vizinho mais próximo, na proporção de 1:1, com reposição.

Também foram realizadas regressões logísticas ponderadas para os desfechos óbito, mediastinite e terapia dialítica, usando como variáveis independentes a transfusão intraoperatória de concentrado de hemácias e outras covariáveis selecionadas pelo método dos melhores subconjuntos.^{42,43} Foram usados pesos baseados no escore de propensão para a estimativa da razão de chances do efeito médio da intervenção, da razão de chances da intervenção nos tratados e da razão de chances da intervenção nos não tratados.⁴⁴

Todas as medidas de efeito foram acompanhadas de intervalos de confiança de 95% (IC95%). Em todos os testes de hipótese, valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

A análise estatística foi realizada por meio do *software* Stata versão 14 (StataCorp. 2015. Stata Statistical Software: Release 14. College Station, TX: StataCorp LP).

4 RESULTADOS

Foram identificados 4731 pacientes elegíveis para o estudo. Após a aplicação dos critérios de exclusão, restaram 4452 pacientes para a análise, sendo 3073 (69,0%) integrando o grupo de pacientes não tratados e 1379 (31,0%) o grupo de pacientes tratados. As características basais da população estudada estão apresentadas nas Tabelas 2 e 3.

Tabela 2 - Características basais da população estudada, por grupo: variáveis numéricas

Variáveis	Grupo não tratado (n=3073)		Grupo tratado (n=1379)	
	Média e intervalo interquartil		Média e intervalo interquartil	
Idade (anos)	57	(48-65)	62	(53-70)
Peso (kg)	71	(62-81)	65	(56-74)
Altura (m)	1,65 (1,58-1,71)		1,60 (1,53-1,66)	
IMC (kg/m ²)	26,1	(23,3-29,3)	25,0	(22,1-28,2)
EuroSCORE aditivo	2	(1-4)	4	(2-6)
Fração de ejeção (%)	62	(51-70)	62	(51-71)
Pressão sistólica da artéria pulmonar (mmHg)	15	(15-31)	15	(15-40)
Diâmetro do átrio esquerdo (mm)	41	(36-48)	41	(36-48)
Tempo de circulação extracorpórea (min)	90	(65-117)	105	(80-142)

Fonte: O Autor, 2016.

Legenda: Grupo não tratado – pacientes que não receberam transfusão de concentrado de hemácias no período intraoperatório; Grupo tratado – pacientes que receberam transfusão de concentrado de hemácias no período intraoperatório; IMC - índice de massa corporal

Observa-se que o grupo tratado foi constituído por pacientes um pouco mais velhos e com maior EuroSCORE, com pequena predominância do sexo feminino, maior proporção de pacientes diabéticos e com doença vascular periférica, insuficiência renal prévia e DPOC, bem como disfunção de próteses aórtica e mitral, disfunção ventricular esquerda, endocardite ativa e angina instável, cirurgia de urgência e taxas de reoperação, maior número de procedimentos valvares, implante de tubo aórtico e aneurismectomia do ventrículo esquerdo (VE), fatores estes que permitem inferir que se tratavam de pacientes mais graves. A proporção de cirurgias sem circulação extracorpórea, cerca de 1,2% da população, foi menor no grupo tratado.

Foram comparadas as frequências de transfusão nos períodos entre 2004-2005 e 2008-2013. Em 2007, foi implantado um protocolo de conservação de sangue, com ampla disponibilização de recomendações para uso de

hemocomponentes em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca no INC pelo Comitê Transfusional da instituição (Anexo C). Após a implementação desse protocolo, observou-se significativa queda no número de transfusões entre os períodos comparados (Figura 2). Entre as medidas recomendadas por esse protocolo, no que diz respeito à transfusão de concentrados de hemácias no período peroperatório, destacam-se: realizar transfusão de concentrado de hemácias quase sempre se hemoglobina <6 g/dL e considerar em situações específicas, tais como idade >70 anos, doença cerebrovascular, disfunção ventricular esquerda, risco de isquemia miocárdica, sangramento maciço ou ativo, doença vascular periférica importante ou DPOC sintomático, se hemoglobina entre 6-10 g/dL.

Tabela 3 - Características basais da população estudada, por grupos: variáveis categóricas

Características	Grupo não tratado (n=3073) (%)	Grupo tratado (n=1379) (%)
Sexo feminino	35,0	54,0
Sexo masculino	65,0	46,0
Disfunção de prótese mitral	1,2	3,8
Disfunção de prótese aórtica	0,6	1,6
Diabetes mellitus	18,0	22,0
Doença vascular periférica	4,0	9,0
Creatinina ≥2 mg/dL	1,2	4,3
Doença pulmonar obstrutiva crônica	5,2	7,0
Infarto agudo do miocárdio prévio	11,0	11,0
Endocardite ativa	1,3	6,0
CIV pós-infarto	0,1	0,3
Angina instável	7,7	12,0
Cirurgia de urgência	12,0	22,0
Reoperação	9,0	14,0
Revascularização do miocárdio	57,0	58,0
Cirurgia valvar	37,0	45,0
Tubo aórtico	3,3	6,0
CIA	0,6	1,0
CIV	0,1	0,7
Ressecção de mixoma	0,7	0,5
Aneurismectomia do VE	1,6	3,2
Outras cirurgias cardíacas	9,1	7,0
Disfunção ventricular esquerda	27,0	31,6
Cirurgia sem CEC	5,2	1,2

Fonte: O Autor, 2016.

Legenda: Grupo não tratado – pacientes que não receberam transfusão de concentrado de hemácias no período intraoperatório; Grupo tratado – pacientes que receberam transfusão de concentrado de hemácias no período intraoperatório; CIV - comunicação interventricular; CIA - comunicação interatrial; VE - ventrículo esquerdo; CEC – circulação extracorpórea

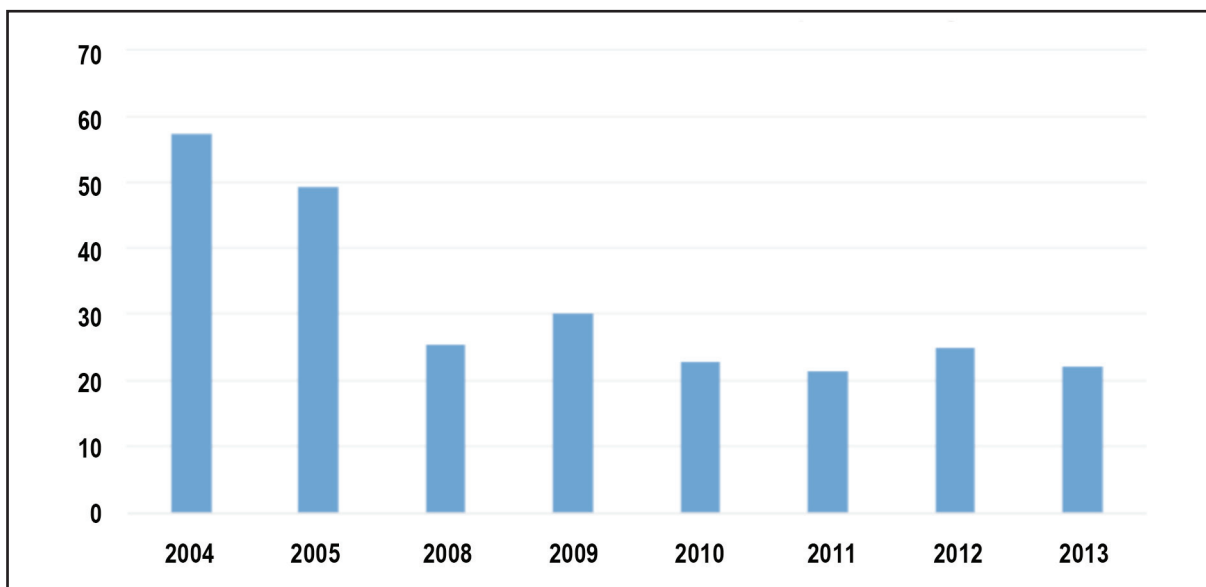


Figura 2 - População estudada submetida a transfusão de concentrado de hemácias de acordo com o ano de realização da cirurgia

Fonte: O Autor, 2016.

No grupo de pacientes tratados, 27,0% dos pacientes receberam uma unidade de concentrado de hemácias no período intraoperatório e 42,0% receberam duas unidades (Figura 3).

A proporção de pacientes que recebeu plasma fresco congelado, concentrado de plaquetas e unidades de crioprecipitado no período intraoperatório foi muito mais elevada no grupo de pacientes tratados (Tabela 4). A proporção de pacientes que recebeu transfusão de quaisquer hemocomponentes durante a internação na unidade

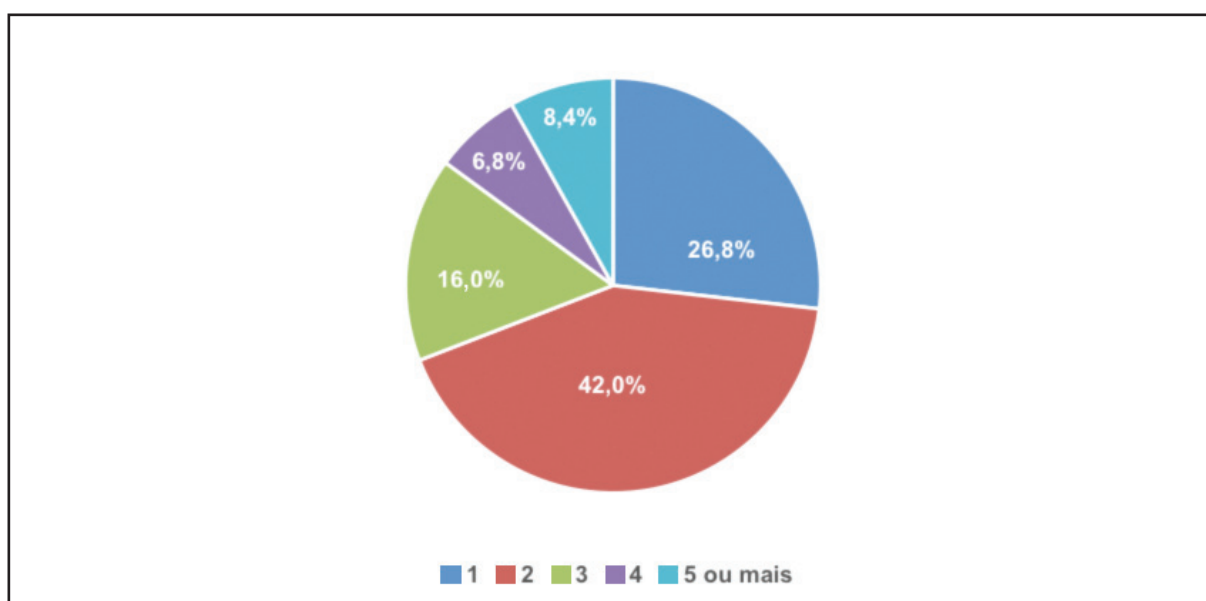


Figura 3 - Unidades de concentrado de hemácias na população submetida a transfusão no período intraoperatório distribuídas por frequência

Fonte: O Autor, 2016.

de terapia intensiva também foi mais elevada no grupo tratado (Tabela 5). Tais achados permitiriam inferir uma maior taxa de sangramento mediastinal neste grupo, corroborada por maiores taxas de reoperação por sangramento (Tabela 6).

Tabela 4 - Taxas de transfusão de outros hemocomponentes no período intraoperatório, por grupos

Hemocomponentes	Grupo não tratado (n=3073) (%)	Grupo tratado (n=1379) (%)
Plasma fresco congelado	6,3	41,0
Concentrado de plaquetas	5,2	29,9
Unidades de crioprecipitado	1,0	10,0

Fonte: O Autor, 2016.

Legenda: Grupo não tratado – pacientes que não receberam transfusão de concentrado de hemácias no período intraoperatório; Grupo tratado – pacientes que receberam transfusão de concentrado de hemácias no período intraoperatório

Tabela 5 - População estudada de acordo com a transfusão de hemocomponentes na UTI, por grupos

Hemocomponentes	Grupo não tratado (n=3073) (%)	Grupo tratado (n=1379) (%)
Concentrado de hemácias	9,7%	28,0%
Plasma fresco congelado	3,1%	9,6%
Concentrado de plaquetas	1,8%	5,7%
Unidades de crioprecipitado	0,5%	1,4%

Fonte: O Autor, 2016.

Legenda: Grupo não tratado – pacientes que não receberam transfusão de concentrado de hemácias no período intraoperatório; Grupo tratado – pacientes que receberam transfusão de concentrado de hemácias no período intraoperatório; UTI - Unidade de terapia intensiva

A Tabela 6 mostra as proporções para os desfechos: óbito, mediastinite, necessidade de tratamento dialítico no pós-operatório, choque no pós-operatório e reoperação por sangramento mediastinal em cada um dos dois grupos estudados. Para todos estes eventos adversos, a incidência foi mais elevada no grupo de pacientes tratados.

Tabela 6 - Desfechos observados na população estudada, por grupos

Desfechos	Grupo não tratado (n=3073) (%)	Grupo tratado (n=1379) (%)
Óbito	6,7	17,0
Mediastinite	1,5	3,2
Necessidade de terapia dialítica	1,4	5,8
Choque no pós-operatório	6,7	15,8
Reoperação por sangramento	5,7	12,4

Fonte: O Autor, 2016.

Legenda: Grupo não tratado – pacientes que não receberam transfusão de concentrado de hemácias no período intraoperatório; Grupo tratado – pacientes que receberam transfusão de concentrado de hemácias no período intraoperatório

A taxa de mortalidade geral da população estudada foi 10,0%. A mortalidade computada isoladamente para cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) foi 9,25%, para cirurgia valvar foi 13,5% e para tubo aórtico foi 13,7%. Do total de pacientes que evoluiu para óbito, 64,0% tinham >60 anos de idade. Dos pacientes submetidos à CRM que evoluíram para óbito, 81,0% tinham >60 anos de idade e dos pacientes submetidos à cirurgia por doença orovalvar, 55,0% tinham >60 anos de idade. A mediana de idade dos pacientes que evoluíram para óbito foi 65 anos.

O tempo de internação em unidade de terapia intensiva (UTI), em média, foi maior no grupo tratado (8 dias) em comparação ao grupo não tratado (5,6 dias).

Estavam disponíveis os valores da hemoglobina de 3218 pacientes, para o período de 2008-2013, nos quais foi observada uma incidência de anemia de 35,5% entre os sexos masculino e feminino, utilizando a definição da OMS.¹⁷

O modelo utilizado para o cálculo do escore de propensão nos desfechos óbito e mediastinite mostrou ajuste adequado ($p=0,57$ no teste de Hosmer-Lemeshow). O mesmo ocorreu para o escore de propensão para o desfecho terapia dialítica ($p=0,26$ no teste de Hosmer-Lemeshow).

Na análise do balanceamento, todas as variáveis, exceto a insuficiência renal pré-operatória, encontravam-se equilibradas entre os pacientes tratados e não tratados após o pareamento. As estatísticas B e R de Rubin apresentaram valores adequados após o pareamento (Tabelas 7 e 8).

Tabela 7 - Teste de balanceamento das covariáveis entre os grupos de pacientes tratados e não tratados antes e após o pareamento pelo escore de propensão para os desfechos óbito e mediastinite

Variáveis	Não pareado		Média		%viés	% redução viés	Teste t	
	Pareado	Tratados	Não tratados	t			p> t	
Sexo feminino	NP	0,54822	0,35242	40,1	82,6	12,48	0,000	
	P	0,54822	0,58231	-7,0		-1,81	0,071	
EuroSCORE	NP	4,0631	2,4029	70,6	95,9	22,96	0,000	
	P	4,0631	3,9949	2,9		0,71	0,480	
Idade	NP	59,901	55,626	30,8	94,5	9,54	0,000	
	P	59,901	59,664	1,7		0,44	0,659	
Fração de ejeção do VE	NP	60,294	59,713	4,2	-14,5	1,30	0,194	
	P	60,294	60,96	-4,8		-1,25	0,211	
Disfunção de prótese	NP	0,05221	0,0179	18,7	62,0	6,39	0,000	
	P	0,05221	0,06526	-7,1		-1,46	0,145	
PSAP	NP	28,418	25,281	16,5	61,1	5,24	0,000	
	P	28,418	29,639	-6,4		-1,57	0,115	
Diâmetro do AE	NP	42,187	42,631	-4,1	-37,8	-1,27	0,203	
	P	42,187	42,799	-5,6		-1,43	0,152	
DM	NP	0,2277	0,18679	10,1	78,7	3,16	0,002	
	P	0,2277	0,2364	-2,1		-0,54	0,588	
DVP	NP	0,08992	0,04328	18,8	93,8	6,19	0,000	
	P	0,08992	0,09282	-1,2		-0,26	0,792	
Peso	NP	65,494	72,115	-47,2	97,3	-14,27	0,000	
	P	65,494	65,317	1,3		0,35	0,727	
Altura	NP	1,6013	1,6453	-46,4	99,1	-14,29	0,000	
	P	1,6013	1,6009	0,4		0,10	0,917	
IMC	NP	25,506	26,574	-23,1	93,5	-7,08	0,000	
	P	25,506	25,437	1,5		0,40	0,690	
Insuficiência renal prévia	NP	0,04351	0,01204	19,2	44,7	6,68	0,000	
	P	0,04351	0,02611	10,6		2,50	0,013	
DPOC	NP	0,07179	0,05239	8,0	77,6	2,55	0,011	
	P	0,07179	0,06744	1,8		0,45	0,654	
IAM prévio	NP	0,11385	0,11227	0,5	-129,1	0,15	0,877	
	P	0,11385	0,11022	1,1		0,30	0,763	
EI ativa	NP	0,05946	0,01334	24,8	96,9	8,75	0,000	
	P	0,05946	0,05801	0,8		0,16	0,871	
AI	NP	0,124	0,07777	15,4	63,9	4,94	0,000	
	P	0,124	0,14068	-5,6		-1,29	0,196	
CIV pós IAM	NP	0,00363	0,0013 4	4,7	37,6	1,60	0,110	
	P	0,00363	0,00218	2,9		0,71	0,479	
Urgência	NP	0,22117	0,12854	24,6	92,2	7,90	0,000	
	P	0,22117	0,22843	-1,9		-0,46	0,648	
Reoperação	NP	0,14648	0,08884	18,0	87,4	5,78	0,000	
	P	0,14648	0,15373	-2,3		-0,53	0,594	
RM	NP	0,58013	0,5711	1,8	75,9	0,56	0,573	
	P	0,58013	0,57796	0,4		0,12	0,908	
Válvula	NP	0,4554	0,3739	16,6	84,0	5,15	0,000	
	P	0,4554	0,46846	-2,7		-0,69	0,492	

Tabela 7 - Teste de balanceamento das covariáveis entre os grupos de pacientes tratados e não tratados antes e após o pareamento pelo escore de propensão para os desfechos óbito e mediastinite (continuação)

Variável	Não pareado	Média		%viés	% redução viés	Teste t	
	Pareado	Tratados	Não tratados			t	p> t
Implante de tubo Ao	NP	0,06454	0,03319	14,6	65,3	4,78	0,000
	P	0,06454	0,05366	5,1		1,21	0,226
CIA	NP	0,01015	0,05597	-25,8	93,7	-7,10	0,000
	P	0,01015	0,00725	1,6		0,82	0,412
CIV	NP	0,00725	0,01204	-4,9	69,7	-1,45	0,148
	P	0,00725	0,0058	1,5		0,47	0,636
Mixoma	NP	0,00508	0,00748	-3,0	-50,5	-0,91	0,364
	P	0,00508	0,00145	4,6		1,67	0,095
Outras CC	NP	0,06889	0,09112	-8,2	90,2	-2,47	0,014
	P	0,06889	0,06672	0,8		0,23	0,820
Aneurismectomia do VE	NP	0,03263	0,0166	10,4	68,3	3,41	0,001
	P	0,03263	0,02756	3,3		0,78	0,435

Fonte: O Autor, 2016.

Legenda: NP - não pareado; P - pareado; VE - ventrículo esquerdo; PSAP - pressão sistólica da artéria pulmonar; AE - átrio esquerdo; DM - diabetes mellitus; DVP - doença vascular periférica; IMC - índice de massa corpórea; DPOC - doença pulmonar obstrutiva crônica; IAM - infarto agudo do miocárdio; EI - endocardite ativa; AI - angina instável; CIV - comunicação interventricular; RM - revascularização miocárdica; Tubo Ao - tubo aórtico; CIV - comunicação interventricular; CIA - comunicação interatrial; CC - cirurgias cardíacas; VE - ventrículo esquerdo

Tabela 8 - Testes globais de balanceamento, antes e após o pareamento para os desfechos óbito e mediastinite

Amostra	p>chi2	Viés média	Viés mediana	B	R
Não pareada	0,000	19,0	16,6	99,8	1,12
Pareada	0,446	3,2	2,2	20,2	1,37

Fonte: O Autor, 2016.

Na análise do balanceamento do escore de propensão para terapia dialítica, todas as variáveis se encontraram equilibradas entre os tratados e não tratados após o pareamento. As estatísticas B e R de Rubin apresentam valores adequados após o pareamento (Tabelas 9 e 10).

Tabela 9 - Teste de balanceamento das covariáveis entre os grupos tratado e não tratado antes e após o pareamento pelo escore de propensão para o desfecho terapia dialítica

Variáveis	Não pareado		Média		%viés	% redução viés	Teste t	
	Pareado	Tratado		Não tratado			t	p> t
Sexo feminino	NP	0,56027	0,35606		41,9	96,7	12,79	0,000
	P	0,56027	0,5671		-1,4		-0,35	0,724
EuroSCORE	NP	3,9227	2,3814		67,8	99,0	21,53	0,000
	P	3,9227	3,9067		0,7		0,17	0,867
Idade	NP	59,869	55,561		31,1	87,0	9,47	0,000
	P	59,869	60,428		-4,0		-1,03	0,304
Fração de ejeção do VE	NP	60,35	59,73		4,5	-35,6	1,36	0,173
	P	60,35	61,19		-6,1		-1,51	0,132
Disfunção de prótese	NP	0,05155	0,01779		18,5	100,0	6,23	0,000
	P	0,05155	0,05155		0,0		-0,00	1,000
PSAP	NP	28,314	25,286		16,0	88,8	4,98	0,000
	P	28,314	28,652		-1,8		-0,43	0,668
Diâmetro do AE	NP	42,061	42,67		-5,6	30,9	-1,71	0,087
	P	42,061	42,481		-3,8		-0,98	0,325
DM	NP	0,22517	0,18577		9,8	94,2	3,00	0,003
	P	0,22517	0,22745		-0,6		-0,14	0,889
DVP	NP	0,08415	0,04249		17,2	100,0	5,55	0,000
	P	0,08415	0,08415		0,0		0,00	1,000
Peso	NP	65,378	72,06		-47,6	98,7	-14,14	0,000
	P	65,378	65,466		-0,6		-0,17	0,864
Altura	NP	1,5995	1,6449		-48,0	98,9	-14,51	0,000
	P	1,5995	1,599		0,5		0,13	0,893
IMC	NP	25,521	26,564		-22,5	94,2	-6,78	0,000
	P	25,521	25,582		-1,3		-0,34	0,735
DPOC	NP	0,07127	0,05171		8,1	10,8	2,55	0,011
	P	0,07127	0,0887		-7,3		-1,65	0,099
IAM prévio	NP	0,11069	0,11199		-0,4	-775,1	-0,13	0,900
	P	0,11069	0,09932		3,6		0,95	0,341
EI ativa	NP	0,0508	0,01252		22,0	92,1	7,62	0,000
	P	0,0508	0,04776		1,7		0,36	0,719
AI	NP	0,12206	0,07675		15,2	68,2	4,80	0,000
	P	0,12206	0,13647		-4,8		-1,10	0,270
CIV pós IAM	NP	0,00303	0,00132		3,7	100,0	1,21	0,225
	P	0,00303	0,00303		0,0		0,00	1,000
Urgência	NP	0,21001	0,12714		22,3	97,3	7,03	0,000
	P	0,21001	0,20773		0,6		0,14	0,886
Reoperação	NP	0,14632	0,0886		18,0	82,9	5,70	0,000
	P	0,14632	0,13647		3,1		0,73	0,468
RM	NP	0,5815	0,56884		2,6	88,0	0,78	0,438
	P	0,5815	0,58302		-0,3		-0,08	0,937
Válvula	NP	0,45186	0,37549		15,5	77,2	4,74	0,000
	P	0,45186	0,43442		3,6		0,90	0,368
Implante de tubo Ao	NP	0,06596	0,0336		14,9	88,3	4,83	0,000
	P	0,06596	0,06217		1,7		0,40	0,691

Tabela 9 - Teste de balanceamento das covariáveis entre os grupos tratado e não tratado antes e após o pareamento pelo escore de propensão para o desfecho terapia dialítica (continuação)

Variáveis	Não pareado		Média		%viés	% redução viés	Teste t	
	Pareado	Tratado	Não tratado				t	p> t
CIA	NP	0,01061	0,05665		-25,7	95,1	-6,94	0,000
	P	0,01061	0,00834		1,3		0,60	0,547
CIV	NP	0,00758	0,01219		-4,7	100,0	-1,35	0,177
	P	0,00758	0,00758		0,0		0,00	1,000
Mixoma	NP	0,00531	0,00758		-2,8	-0,3	-0,83	0,406
	P	0,00531	0,00303		2,8		0,91	0,365
Outras CC	NP	0,06975	0,0919		-8,1	65,8	-2,41	0,016
	P	0,06975	0,07733		-2,8		-0,75	0,456
Aneurismectomia do VE	NP	0,0326	0,01647		10,4	100,0	3,39	0,001
	P	0,0326	0,0326		0,0		0,00	1,000

Fonte: O Autor, 2016.

Legenda: NP - não pareado; P - pareado; VE - ventrículo esquerdo; PSAP - pressão sistólica da artéria pulmonar; AE - átrio esquerdo; DM - diabetes mellitus; DVP - doença vascular periférica; IMC - índice de massa corpórea; DPOC - doença pulmonar obstrutiva crônica, CC - cirurgias cardíacas; VE-ventrículo esquerdo; IAM - infarto agudo do miocárdio; EI - endocardite ativa; AI - angina instável; CIV - comunicação interventricular; RM - revascularização miocárdica; Tubo Ao - tubo aórtico; CIV - comunicação interventricular; CIA - comunicação interatrial

Tabela 10 - Testes globais de balanceamento, antes e após o pareamento para o desfecho terapia dialítica

Amostra	Ps R2	LRchi2	p>chi2	Viés média	Viés mediana	B	R	%Var
Não pareada	0,150	799,54	0,000	18,7	15,5	98,0	1,01	50
Pareada	0,006	21,82	0,746	2,0	1,4	18,2	1,32	12

Fonte: O Autor, 2016.

Foram incluídos na análise estatística final para os desfechos óbito e mediastinite apenas os 4373 pacientes que se encontravam incluídos na área de suporte comum. A representação gráfica da distribuição do escore de propensão para os desfechos óbito e mediastinite e a área de suporte comum entre os grupos tratado e não tratado podem ser observadas na Figura 4.

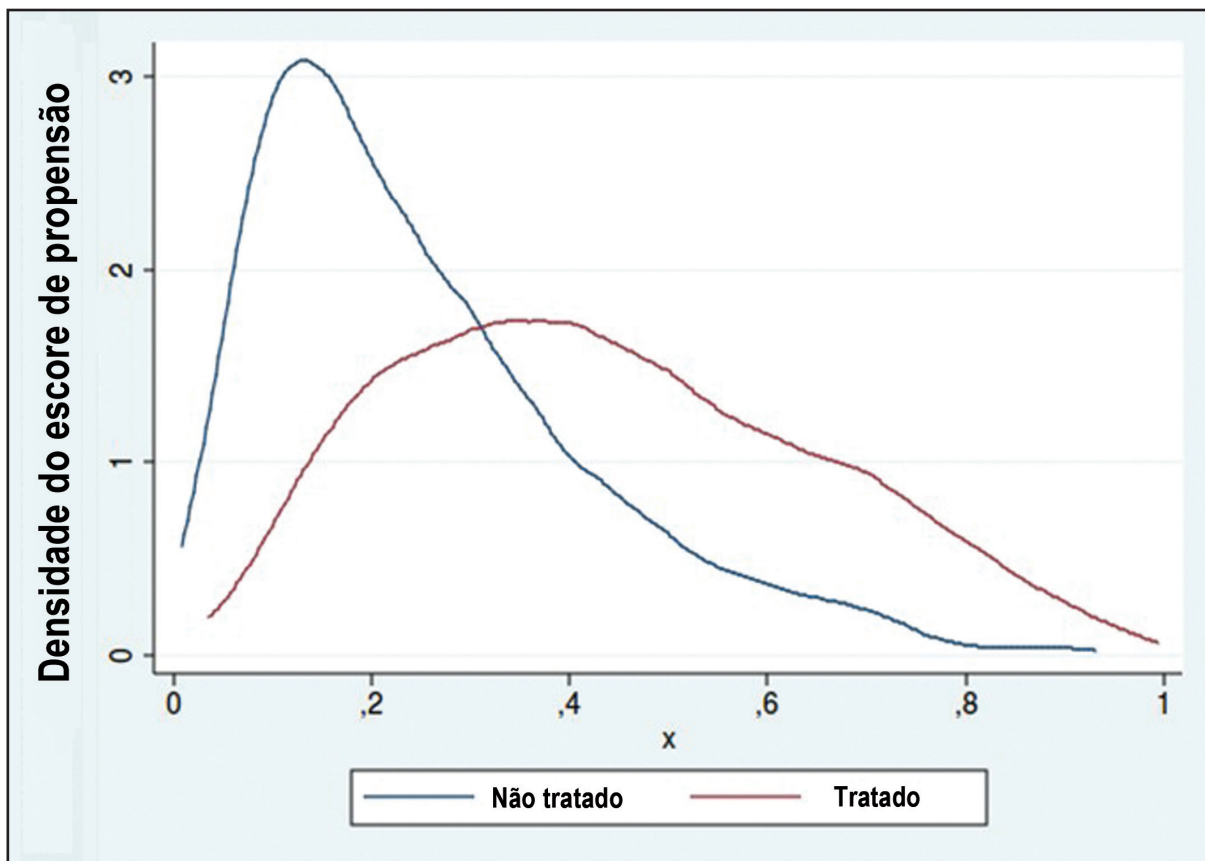


Figura 4 - Distribuição gráfica do escore de propensão entre os grupos tratado e não tratado para os desfechos óbito e mediastinite

Fonte: O Autor, 2016.

Foram incluídos na análise estatística final para o desfecho terapia dialítica apenas os 4355 pacientes que se encontravam incluídos na área de suporte comum. A representação gráfica da distribuição do escore de propensão e área de suporte comum para o desfecho terapia dialítica entre os grupos de pacientes tratados e não tratados podem ser observadas na Figura 5.

As estimativas das diferenças de risco entre os pacientes tratados e não tratados mensuradas pelas ATE, ATU e ATT, para os desfechos óbito, mediastinite e terapia dialítica estão demonstradas na Tabela 11. Encontrou-se aumento de 6,8% no risco de óbito relacionado à transfusão (ATE), bem como de 3,8% no grupo tratado e de 8,2% no grupo não tratado, caso estes pacientes recebessem concentrado de hemácias no período intraoperatório. Houve um aumento no risco de mediastinite de 1,5% (ATE), porém as estimativas para ATT e ATU não foram estatisticamente significativas. Para

o desfecho terapia dialítica no pós-operatório, encontrou-se aumento de risco de 2,3% relacionado à transfusão (ATE), porém o efeito médio da intervenção no grupo tratado foi maior do que no grupo não tratado, expresso por $ATT > ATU$.

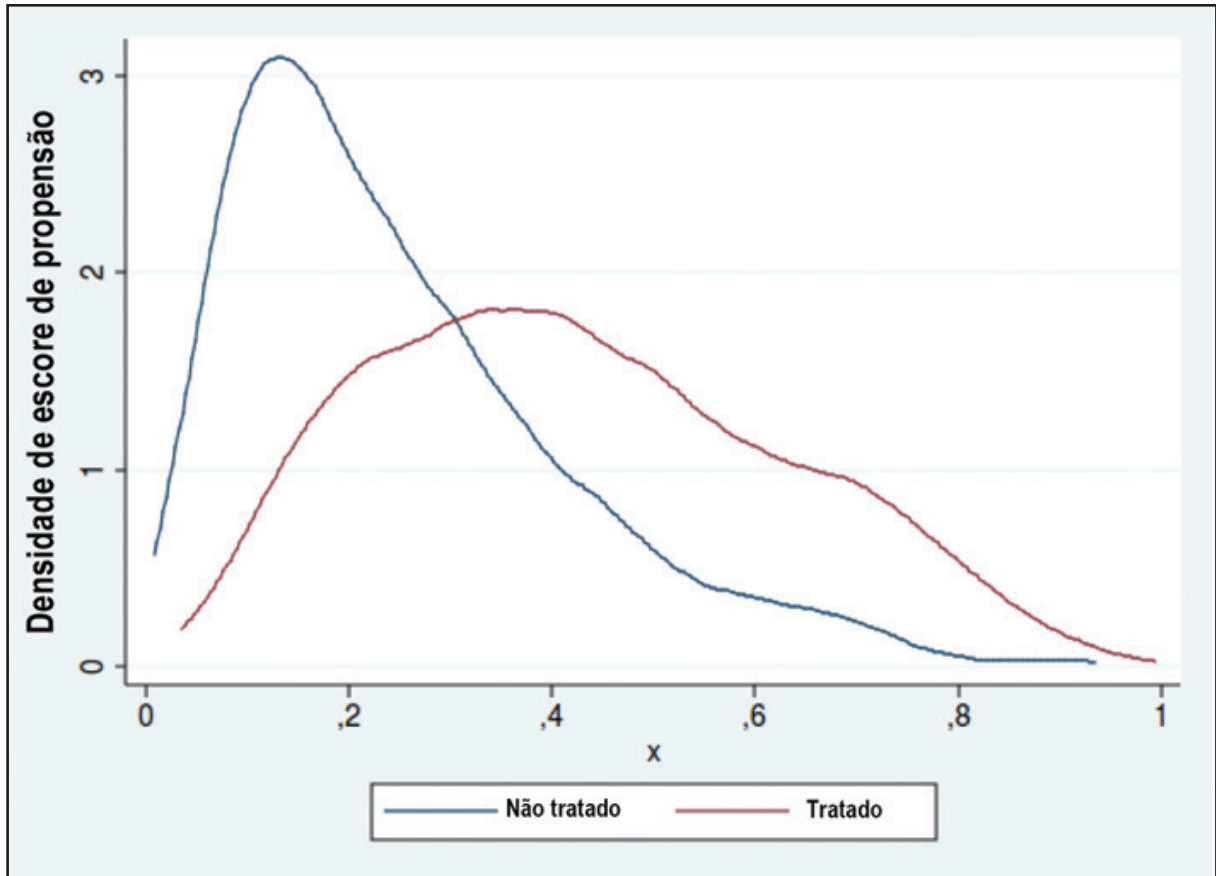


Figura 5 - Distribuição gráfica do escore de propensão entre os grupos tratado e não tratado para o desfecho terapia dialítica

Fonte: O Autor, 2016.

Tabela 11 - ATE, ATT e ATU na população analisada, com IC95%

Desfechos	ATE	ATT	ATU
Óbito	0,068 (0,04-0,09)	0,038 (0,001-0,07)	0,082 (0,02-0,14)
Mediastinite	0,015 (0,001-0,03)	0,013 (-0,002-0,028)	0,017 (-0,01-0,04)
Terapia dialítica	0,023 (0,011-0,035)	0,035 (0,02-0,05)	0,018 (-0,005-0,04)

Fonte: O Autor, 2016.

Legenda: ATE - efeito médio da intervenção na população; ATT - efeito médio da intervenção no grupo tratado; ATU - efeito médio da intervenção no grupo não tratado; IC - intervalo de confiança

A Tabela 12 apresenta a regressão logística ponderada com pesos baseados no escore de propensão para avaliação do efeito da transfusão de concentrado de

hemácias no período intraoperatório e o risco de óbito, mediastinite e necessidade de tratamento dialítico para ATE, ATU e ATT. As covariáveis das regressões logísticas para avaliar o desfecho óbito foram idade, pressão arterial pulmonar, cirurgia valvar e o EuroSCORE aditivo; e para avaliar o desfecho mediastinite foram o IMC e o EuroSCORE aditivo. Foi utilizado apenas o Euroscore para avaliar o desfecho terapia dialítica. Encontrou-se aumento na razão de chances para óbito relacionada à transfusão, com $ATU > ATT$. O achado de aumento do risco de mediastinite relacionado à transfusão não foi estatisticamente significativo para esta medida de efeito. Observou-se aumento na razão de chances para terapia dialítica relacionada à transfusão, porém também nesta medida de efeito encontrou-se $ATT > ATU$, com intervalos de confiança largos.

Tabela 12 - Razão de chances ajustadas para os desfechos óbito, mediastinite e terapia dialítica ponderadas para a ATE, ATT e ATU, com IC95%

Desfechos	ATE	ATT	ATU
Óbito	1,95 (1,52-2,52)	1,33 (1,01-1,75)	2,51 (1,90-3,31)
Mediastinite	1,45 (0,85-2,49)	1,16 (0,59-2,28)	1,71 (0,97-3,0)
Terapia dialítica	2,82 (1,82-4,37)	4,05 (2,38-6,88)	2,29 (1,43-3,66)

Fonte: O Autor, 2016.

Legenda: ATE - efeito médio da intervenção na população; ATT - efeito médio da intervenção no grupo tratado; ATU - efeito médio da intervenção no grupo não tratado; IC - intervalo de confiança

5 DISCUSSÃO

O principal achado deste estudo é de que haveria aumento no risco de óbito de 6,8% na população total, 3,8% para o grupo de pacientes tratados e 8,2% para o grupo de pacientes não tratados, caso estes pacientes recebessem concentrado de hemácias no período intraoperatório. Este achado de associação entre maior risco de óbito e a transfusão de concentrado de hemácias adiciona evidência a estudos prévios.

Kuduvalli et al.²⁰, em estudo de coorte retrospectivo, demonstraram risco aumentado de mortalidade em pacientes submetidos a CRM e que receberam concentrado de hemácias em até 72 horas de pós-operatório, em 30 dias (período em que ocorreu a maior parte dos óbitos) e um ano após a cirurgia. Semelhante ao presente estudo, a metodologia de cálculo do escore de propensão para equilibrar as covariáveis na coorte estudada também foi utilizada.

Koch et al.²¹ estudaram 11 963 pacientes submetidos a CRM, dos quais 48,6% receberam transfusão de concentrado de hemácias no perioperatório, usando regressão logística para ajuste das covariáveis e escore de balanceamento na coorte avaliada e concluíram que essa intervenção estava associada a aumento no risco ajustado, dose-dependente, de óbito, insuficiência renal, infecção grave e complicações cardíacas e neurológicas.

Murphy et al.²³ realizaram estudo retrospectivo em pacientes submetidos a CRM com ou sem circulação extracorpórea, cirurgia valvar e outras, no qual encontraram associação entre a transfusão de concentrado de hemácias e aumento da mortalidade em 30 dias, infecção, evento isquêmico e custos hospitalares. Esse estudo também se utilizou de escore de propensão para tratamento estatístico.

van Straten et al.²⁴ estudaram, de forma retrospectiva, 10 626 pacientes submetidos a CRM com ou sem circulação extracorpórea, dos quais 23% receberam transfusão de concentrado de hemácias. Foi realizada regressão logística para ajuste de covariáveis e observado que a transfusão de concentrado de hemácias foi fator de risco independente, dose-dependente, para mortalidade precoce (≤ 30 dias).

Schwann et al.²⁵ avaliaram o impacto da transfusão de concentrado de hemácias em 6 947 pacientes submetidos a CRM com ou sem circulação extracorpórea, em estudo retrospectivo. Os autores, que também utilizaram a metodologia de escore de propensão para equilibrar as covariáveis analisadas, encontraram risco aumentado e independente de óbito associado à transfusão.

Consistentemente com os números encontrados na literatura, a taxa de transfusão de concentrado de hemácias no período intraoperatório na população estudada foi 31,0%.¹⁸ Cerca de 69,0% dos pacientes do grupo de pacientes tratados

recebeu uma a duas unidades de concentrado de hemácias, que são quantidades não comumente associadas a sangramento intraoperatório. As taxas de transfusão de plasma fresco congelado, concentrado de plaquetas e unidades de crioprecipitado foram, respectivamente: 6,5, 5,75 e 10 vezes maior no grupo tratado. Se estas taxas são marcadoras de sangramento ativo e se houve impacto desses hemocomponentes sobre os desfechos, não se pôde determinar neste estudo.

Observou-se que o grupo de pacientes tratados apresentou maior gravidade na avaliação basal, representada por maiores taxas de insuficiência renal no período pré-operatório, reoperação e cirurgia de urgência e por maiores medianas de idade, EuroSCORE e tempo de circulação extracorpórea, o que pode ter influenciado na decisão de realizar transfusão de concentrado de hemácias, representando um viés de seleção. Pode-se questionar, então, se a transfusão tem real impacto na mortalidade por seus efeitos imunomodulatórios e pró-inflamatórios ou se esta intervenção sinaliza maior gravidade dos pacientes e, assim, maior risco. Contudo, supõe-se que o efetivo tratamento estatístico na construção do escore de propensão para equilibrar a distribuição do vetor de covariáveis entre os participantes do estudo possa ter reduzido o risco de vieses introduzidos pelas diferenças na população estudada.

Para o desfecho mediastinite, encontrou-se aumento no risco de 1,5% na população total, 1,3% para o grupo de pacientes tratados e 1,7% para o grupo de pacientes não tratados, se estes recebessem concentrado de hemácias no período intraoperatório, representando uma diferença de risco muito pequena entre os grupos, em termos de relevância clínica e estatisticamente não significativa. Neste estudo não foram avaliados outros fatores que poderiam ter importância na epidemiologia da mediastinite no pós-operatório de cirurgia cardíaca, como: necessidade de reoperação por sangramento mediastinal, necessidade de ressíntese de esterno por acometimento ósseo, controle glicêmico inadequado no pós-operatório, ocorrência de complicações infecciosas no período pós-operatório e adequação da profilaxia antimicrobiana. A incidência de mediastinite observada em ambos os grupos coincide com aquela relatada na literatura, que varia entre 0,4-5%.⁴⁵

Em revisão sistemática sobre a associação entre mediastinite e transfusão em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca, Ang et al.⁴⁵ afirmam que “são necessários estudos de coorte prospectiva bem desenhados para examinar a relação entre a transfusão de hemocomponentes, os quais devem estender o período de seguimento por até 30 dias após a alta hospitalar para avaliar tal evento no pós-operatório tardio, já que tal evento adverso pode ocorrer em até 20 dias após o procedimento cirúrgico” (p.262).

Para o desfecho terapia dialítica no pós-operatório, encontrou-se aumento no risco de 2,3% na população total, 3,5% para o grupo de pacientes tratados e

1,8% para o grupo de pacientes não tratados, se estes recebessem concentrado de hemácias no período intraoperatório. Não se obteve explicação para o achado de que a ATT foi maior que a ATU, no entanto, observou-se considerável superposição dos IC das estimativas de efeito nos grupos tratado e não tratado, de forma que não é possível excluir a possibilidade do efeito ser maior no grupo não tratado do que no tratado.

A insuficiência renal aguda ocorre em 5,0-20,0% dos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, dos quais 1,0-2,0% requerem diálise. Nesse cenário, a ocorrência de insuficiência renal está associada com morbidade e mortalidade, independentemente de outros fatores, e o risco de morte é aumentado em 7,9 vezes nos pacientes que evoluem para diálise. Dentre os fatores de risco estão o sexo feminino, DPOC, diabetes mellitus, insuficiência renal prévia, insuficiência cardíaca, fração de ejeção <35%, cirurgia de emergência, choque cardiogênico e tempo de circulação extracorpórea.⁴⁶

Muitos estudos demonstram que a transfusão é fator de risco independente para insuficiência renal aguda, entretanto encontram diferentes dimensões de efeito, dado que usam diferentes definições de insuficiência renal, controlam para diferentes covariáveis e analisam a intervenção de forma diferente e a relação de causalidade não pode ser determinada. Além disso, alguns fatores de risco que em muito influenciam para insuficiência renal aguda estão intrinsecamente relacionados à transfusão. Outro fator importante é que a anemia no período perioperatório também é descrita tendo uma relação independente com a ocorrência de insuficiência renal aguda, porém não foi avaliada neste estudo.⁴⁷

Ao contrário da maioria das publicações na área de medicina transfusional, decidiu-se utilizar ATE, ATT e ATU para avaliar as diferenças de risco se os pacientes estudados recebessem concentrado de hemácias no período intraoperatório. Em documento sobre os métodos para informar a estimativa de efeito de intervenções em avaliação de tecnologias em saúde a partir de estudos observacionais, publicado em 2015, a *Decision Support Unit da National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*⁴⁸ descreve as medidas de ATE e ATT como sendo tipicamente de interesse para esse fim.

Também de forma apropriada, este estudo tratou de observar o balanceamento adequado de covariáveis entre os grupos tratado e não tratado e de avaliar a diferença de risco entre os dois grupos, bem como descrever a significância estatística do efeito do tratamento. Austin⁴⁹ descreveu uma revisão sistemática em 2007, em que examinou a literatura em cirurgia cardiovascular que utilizava pareamento por escore de propensão em 60 artigos publicados nos periódicos: *Annals of Thoracic Surgery*, *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, *Journal of Cardiovascular Surgery*, and the *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* entre janeiro de 2004 e

dezembro de 2006. O autor observou que uma proporção de estudos não fornecia informação adequada e consistente sobre como foi realizado o pareamento baseado no escore de propensão, não relatava se o pareamento pelo escore de propensão balanceou características basais entre os indivíduos tratados e não tratados na amostra, não utilizou métodos estatísticos explicitamente apropriados para estimar o efeito do tratamento nos desfechos e não relatou os testes estatísticos utilizados para avaliar a significância estatística do efeito do tratamento.

Um outro diferencial do estudo foi respeitar a temporalidade entre a ocorrência dos desfechos e a inclusão apenas de pacientes que receberam concentrado de hemácias no período intraoperatório no grupo de pacientes tratados, enquanto muitos estudos não fazem distinção entre a transfusão de concentrado de hemácias nos períodos intraoperatório e pós-operatório.

Observou-se que a determinação dos níveis séricos de hemoglobina no pré-operatório disponíveis para 3 218 pacientes revelou uma incidência de anemia de 35,5%, utilizando a definição da OMS para os sexos masculino e feminino. Tal dado deveria chamar a atenção da equipe multiprofissional da instituição em otimizar a observação de estratégias de conservação de sangue no período pré-operatório, tais como as preconizadas pela denominada “*patient blood management*”⁵⁰ ao diagnosticar, avaliar e tratar a anemia, tratar a deficiência funcional ou absoluta de ferro, considerar a utilização de agentes estimuladores da eritropoiese e referenciar para avaliação complementar se necessário, visando a minimizar a necessidade de transfusão de concentrado de hemácias e riscos ou custos agregados a essa intervenção. Essa estratégia centrada no paciente é promissora para os indivíduos e para o sistema de saúde e deveria ser debatida, inclusive, no sistema de ensino na área da saúde e pelas agências reguladoras.⁵¹ A determinação dos níveis séricos de hemoglobina no período pré-operatório só estava disponível para os anos entre 2008-2013 e não foi utilizada na determinação do escore de propensão pois a inclusão dos pacientes operados no período entre 2004-2005, anterior à implantação do protocolo de conservação de sangue na instituição, presume uma superposição adequada do escore de propensão entre os grupos tratado e não tratado.

Acredita-se que a contribuição deste estudo esteja no fato de que foi avaliada uma grande coorte de pacientes com dados pré-operatórios de interesse e dados relacionados à transfusão no período intraoperatório completos.

5.1 Limitações do estudo

Este estudo apresenta as seguintes limitações: 1. Trata-se de estudo observacional, no qual há possibilidade de que fatores de confundimento derivados de vieses de

seleção não mensurados tenham contribuído para os eventos adversos associados à transfusão; 2. A associação entre transfusão e os desfechos analisados foi estudada somente para transfusão no período intraoperatório; 3. Houve introdução de um novo protocolo de conservação de sangue entre os períodos estudados, o que pode ter modificado as variáveis preditoras de transfusão; 4. Não havia informação disponível sobre o tempo de estoque das bolsas de concentrado de hemácias; 5. A correlação entre anemia no pré-operatório e a realização de transfusão de concentrado de hemácias não pôde ser estudada adequadamente por falta de dados relacionados aos níveis séricos de hemoglobina no período entre 2004-2005; 6. Não havia registro dos fatores que motivaram a equipe cirúrgica a indicar transfusão, incluindo os níveis de hematócrito e hemoglobina alcançados durante o *bypass* cardiopulmonar, que possam ter afetado a decisão de realizar a transfusão de concentrado de hemácias no período intraoperatório; 7. Trata-se de estudo realizado em um único centro, o que dificulta a generalização dos resultados.

CONCLUSÕES

As principais conclusões deste estudo são:

1. A transfusão de concentrado de hemácias no período intraoperatório em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca está associada a aumento da mortalidade.
2. O impacto da transfusão de concentrado de hemácias no período intraoperatório em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca sobre a incidência de mediastinite nos pacientes estudados não foi significativo.
3. Houve impacto da transfusão de concentrado de hemácias no período intraoperatório em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca sobre a necessidade de terapia dialítica.

Implicações

A transfusão de concentrado de hemácias no cenário de pacientes submetidos a cirurgia cardíaca está potencialmente associada com mortalidade, aumento nos custos em saúde e utilização desnecessária de um recurso escasso. Nesse cenário, a intervenção deve ser evitada, principalmente se indicada apenas por valores determinados de hemoglobina, sem considerar o real benefício clínico desejado ou alcançado.

Estratégias de conservação de sangue no período pré-operatório e de minimização das perdas sanguíneas no período intraoperatório devem fazer parte do protocolo institucional, visando a minimizar a necessidade da transfusão de concentrados de hemácias nessa população.

REFERÊNCIAS

1. Murphy GJ, Patel NN, Sterne JAC. Red blood cell transfusion trigger in cardiac surgery. In: Juffermans NP, Walsh TS, eds. *Transfusion in the Intensive Care Unit*. Amsterdam: Springer; 2015. p. 35-44.
2. Reeves BC, Murphy GJ. Increased mortality, morbidity, and cost associated with red blood cell transfusion after cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008;21(5):669-73.
3. Mirski MA, Frank SM, Kor DJ, Vincent JL, Holmes DR Jr. Restrictive and liberal red cell transfusion strategies in adult patients: reconciling clinical data with best practice. *Crit care*. 2015;19:202.
4. Kilic A, Whitman GJ. Blood transfusions in cardiac surgery: indications, risks, and conservation strategies. *Ann Thorac Surg*. 2014;97(2):726-34.
5. Hajjar LA, Fukushima JT, Almeida JP, Osawa EA, Galas FR. Strategies to reduce blood transfusion: a Latin-American perspective. *Curr Opin Anesthesiol*. 2015;28(1):81-8.
6. Kupek E, Petry A. Changes in the prevalence, incidence and residual risk for HIV and hepatitis C virus in Southern Brazilian blood donors since the implementation of NAT screening. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2014;47(4):418-25.
7. Murphy GJ, Angelini GD. Indications for blood transfusion in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2006;82(6):2323-34.
8. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. [Internet]. Boletim de Hemovigilância nº 7/2015. [acesso em 2016 nov. 13]. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br>>
9. Twomley KM, Rao SV, Becker RC. Proinflammatory, immunomodulating, and prothrombotic properties of anemia and red blood cell transfusions. *J Thromb Thrombolysis*. 2006;21(2):167-74.
10. Zimrin AB, Hess JR. Current issues relating to the transfusion of stored red blood cells. *Vox Sang*. 2009;96(2):93-103.

11. Klein HG, Spahn DR, Carson JL. Red blood cell transfusion in clinical practice. *Lancet*. 2007;370(9585):415-26.
12. 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;358(12):1229-39.
13. Steiner ME, Ness PM, Assmann SF, Triulzi DJ, Sloan SR, Delaney M, et al. Effects of red-cell storage duration on patients undergoing cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2015;372(15):1419-29.
14. Murphy GJ, Pike K, Rogers CA, Wordsworth S, Stokes EA, Angelini GD, et al; TITRe2 Investigators. Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2015;372(11):997-1008.
15. Custer B, Hoch JS. Cost-effectiveness analysis: what it really means for transfusion medicine decision making. *Transfus Med Rev*. 2009;23(1):1-12.
16. World Health Organization. [Internet]. World Blood Donor Day 21016: blood connects us all. [cited 2016 Nov. 13]. Available from: <<http://www.who.int/campaigns/world-blood-donor-day/2016/en>>
17. Loor G, Koch CG, Sabik JF 3rd, Li L, Blackstone EH. Implications and management of anemia in cardiac surgery: current state of knowledge. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144(3):538-46.
18. Bennett-Guerrero E, Zhao Y, O'Brien SM, Ferguson TB Jr, Peterson ED, Gammie JS, et al. Variation in use of blood transfusion in coronary artery bypass graft surgery. *JAMA*. 2010;304(14):1568-75.
19. Bracey AW, Radovancevic R, Riggs SA, Houston S, Cozart H, Vaughn WK, et al. Lowering the hemoglobin threshold for transfusion in coronary artery procedures: effect on patient outcome. *Transfusion*. 1999;39(10):1070-7.
20. Kuduvalli M, Oo AY, Newall N, Grayson AD, Jackson M, Desmond MJ, et al. Effect of peri-operative red blood cell transfusion on 30-day and 1-year mortality following coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;27(4):592-8.

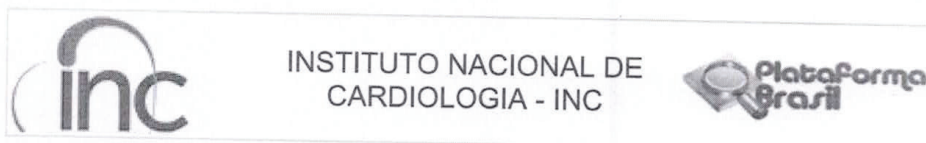
21. Koch CG, Li L, Duncan AI, Mihaljevic TM, Cosgrove DM, Loop FD, et al. Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med*. 2006;(34)6:1608-16.
22. Koch CG, Li L, Duncan AI, Mihaljevic TM, Loop FD, Starr NJ, et al. Transfusion in coronary artery bypass grafting is associated with reduced long-term survival. *Ann Thorac Surg*. 2006;81(5):1650-7.
23. Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SI, Culliford L, Angelini GD. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation*. 2007;116(22):2544-52.
24. van Straten AH, Bekker MW, Soliman Hamad MA, van Zundert AA, Martens EJ, Schönberger JP, et al. Transfusion of red blood cells: the impact on short-term and long-term survival after coronary artery bypass grafting, a ten-year follow-up. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010;10(1):37-42.
25. Schwann TA, Habib JR, Khalifeh JM, Nauffal V, Bonnell M, Clancy C, et al. Effects of blood transfusion on cause-specific late mortality after coronary artery bypass grafting - less is more. *Ann Thorac Surg*. 2016;102(2):465-73.
26. Slight RD, O'Donohoe P, Fung AK, Alonzi C, McClelland DB, Mankad PS. Rationalizing blood transfusion in cardiac surgery: the impact of a red blood cell volume-based guideline on blood usage and clinical outcome. *Vox Sang*. 2008;95(3):205-10.
27. 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;304(14):1559-67.
28. Shehata N, Burns LA, Nathan H, Hebert P, Hare GM, Fergusson D, et al. A randomized controlled pilot study of adherence to transfusion strategies in cardiac surgery. *Transfusion*. 2012;52(1):91-9.
29. 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.

30. Curley GF, Shehata N, Mazer CD, Hare GM, Friedrich JO. Transfusion triggers for guiding RBC transfusion for cardiovascular surgery: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2014;42(12):2611-24.
31. Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force, Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP, Hessel EA 2nd, Haan CK, Royston BD, et al; Society of Cardiovascular Anesthesiologists Special Task Force on Blood Transfusion, Spiess BD, Shore-Lesserson L, Stafford-Smith M, Mazer CD, Bennett-Guerrero E, Hill SE, et al. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: The Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline. *Ann Thorac Surg*. 2007;83(5 Suppl):S27-86.
32. NICE guideline. [Internet]. Blood transfusion. 2015 Nov. [cited 2016 Jan 24]. Available from: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ng24>>
33. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, Grossman BJ, Cohn CS, Fung MK, et al. Clinical practice guidelines from the AABB red blood cell transfusion thresholds and storage. *JAMA*. 2016;316(19):2025-35.
34. Vincent JL, Sakr Y, Lelubre C. The future of observational research and randomized controlled trials in red blood cell transfusion medicine. *Shock*. 2014;41(Suppl 1):98-101.
35. Wunsch H, Linde-Zwirble WT, Angus DC. Methods to adjust for bias and confounding in critical care health services research involving observational data. *J Crit Care*. 2006;21(1):1-7.
36. Patorno E, Grotta A, Bellocco R, Schneeweiss S. Propensity score methodology for confounding control in health care utilization databases. *Epidemiol Biostat Public Health* [online]. 2013;10(3):1-16. [cited 2016 Dec 1]. Available from: <<http://ebph.it/article/viewFile/8940/8121>>
37. Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika*. 1983;70(1):41-55.
38. Moss RR, Humphries KH, Gao M, Thompson CR, Abel JG, Fradet G, et al. Outcome of mitral valve repair or replacement: a comparison by propensity score analysis. *Circulation*. 2003;108(Suppl 1):II90-7.

39. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vicentiis C, Baudet E, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;15(6):816-22.
40. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999;20(4):250-78.
41. Rubin DB. Using propensity scores to help design observational studies: application to the tobacco litigation. *Health Services & Outcomes Research Methodology.* 2001;2(3):169-88.
42. Furnival GM, Wilson RW Jr. Regression by leaps and bounds. *Technometrics.* 1974;16(4):499-511.
43. Lawless JF, Singhal K. Efficient screening of nonnormal regression models. *Biometrics.* 1978;34(2):318-27.
44. Nichols A. Erratum and discussion of propensity-score reweighting. *Stata J.* 2008;8(4):532-9.
45. Ang LB, Veloria EN, Evanina EY, Smaldone A. Mediastinitis and blood transfusion in cardiac surgery: A systematic review. *Heart Lung.* 2012;41(3):255-63.
46. Gude D, Jha R. Acute kidney injury following cardiac surgery. *Ann Card Anaesth.* 2012;15(4):279-86.
47. Karkouti K. Transfusion and risk of acute kidney injury in cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2012;109(Suppl 1):i29-38.
48. Faria R, Hernandez-Alava M, Manca A, Wailoo AJ; National Institute for Health and Care Excellence. NICE Decision Support Unit. TSD 17: The use of observational data to inform estimates of treatment effectiveness in technology appraisal: methods for comparative individual patient data. 2015. [cited 2016 Oct 5]. Available from: <<http://www.nicedsu.org.uk>>

49. Austin PC. Propensity-score matching in the cardiovascular surgery literature from 2004 to 2006: a systematic review and suggestions for improvement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;134(5):1128-35.
50. Clevenger B, Mallett SV, Klein AA, Richards T. Patient blood management to reduce surgical risk. *Br J Surg.* 2015;102(11):1325-37.
51. Shander A, Isbister J, Gombotz H. Patient blood management: the global view. *Transfusion.* 2016;56(Suppl 1):S94-102.

ANEXO A - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa


PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Impacto da transfusão de concentrados de hemácias na mortalidade de pacientes submetidos a cirurgia cardíaca

Pesquisador: marcia barbosa de freitas

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 55129516.0.0000.5272

Instituição Proponente: Instituto Nacional de Cardiologia - INC

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.537.291

Apresentação do Projeto:

Este estudo busca avaliar o impacto da transfusão de concentrados de hemácias, no período intra-operatório, em uma coorte de pacientes submetidos a cirurgia cardíaca sobre a mortalidade e morbidade no período pós-operatório, definida como a ocorrência de mediastinite, insuficiência renal necessitando de terapia de substituição renal, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio per-operatório. Para minimizar a ocorrência de vieses próprios dos estudos observacionais, será aplicada a metodologia de escore de propensão para balancear as covariáveis analisadas na população, com a criação de cinco estratos para análise. Para cada valor de escore de propensão será estimado o efeito médio da exposição naquele estrato e assim o efeito global da intervenção.

Na técnica de ajuste, o escore de propensão é incluído como uma covariável em um modelo de regressão juntamente com a variável intervenção para ajustar a estimativa do efeito do tratamento. Ambos intervenção e escore de propensão são tratados como variáveis independentes na análise. O escore de propensão é uma variável útil em ajustes por regressão, uma vez que permite utilizar muitas covariáveis potenciais de forma que o modelo final de efeito inclua somente o escore de propensão como uma covariável para derivar estimativas ajustadas

Endereço: Rua das Laranjeiras 374 - 5º andar

Bairro: Laranjeiras

CEP: 22.240-006

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3037-2307

Fax: (21)3037-2307

E-mail: cepinclaranjeiras@gmail.com



INSTITUTO NACIONAL DE
CARDIOLOGIA - INC



Continuação do Parecer: 1.537.291

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo primário do estudo é determinar o efeito da transfusão de concentrados de hemácias sobre a mortalidade hospitalar em pacientes adultos submetidos a cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea. O objetivo secundário é avaliar o efeito da transfusão de concentrados de hemácias nos seguintes eventos adversos no período pós-operatório: mediastinite, insuficiência renal necessitando de terapia de substituição renal, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio per-operatório.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Segundo o autor não há riscos relacionados ao estudo, que é observacional e retrospectivo, cabe lembrar que qualquer situação envolve risco, concordamos que os riscos são mínimos.

Benefícios:

Contribuir para evidência sobre o impacto da transfusão de concentrados de hemácias em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

As evidências demonstradas revelam a inconsistência entre as conclusões dos diversos estudos, ainda restando dúvidas sobre a melhor estratégia transfusional nos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, gerando a necessidade de mais evidências. O objetivo de um estudo observacional que visa estabelecer relação causa-efeito para determinada intervenção é chegar o mais próximo possível da descrição de uma relação verdadeiramente consistente entre exposição e desfecho. Nos estudos de coorte, a ocorrência de vieses é potencializada pela exposição heterogênea (não controlada pelo investigador) dos indivíduos aos fatores de risco que podem ser determinantes do desfecho. Além disso, se algumas das covariáveis avaliadas no estudo também estiverem relacionadas ao desfecho em questão pode ocorrer confundimento na associação e avaliação de causalidade. O uso do escore de propensão para ajustar a estimativa do efeito da intervenção cria um experimento "quase randomizado", ou seja, se nós encontramos dois indivíduos submetidos a intervenções diferentes com o mesmo escore de propensão, poderíamos imaginar que estes foram randomicamente alocados no sentido de ser igualmente provável de pertencerem ao grupo intervenção ou controle.

As evidências demonstradas revelam a inconsistência entre as conclusões dos diversos estudos, ainda restando dúvidas sobre a melhor estratégia transfusional nos pacientes submetidos à

Endereço: Rua das Laranjeiras 374 - 5º andar
 Bairro: Laranjeiras CEP: 22.240-006
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)3037-2307 Fax: (21)3037-2307 E-mail: cepinclaranjeiras@gmail.com



INSTITUTO NACIONAL DE
CARDIOLOGIA - INC



Continuação do Parecer: 1.537.291

cirurgia cardíaca, gerando a necessidade de mais evidências.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os termos de apresentação obrigatória.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme Resolução CNS/MS 466/12 Capítulo XI Item 2.d cabe ao pesquisador responsável elaborar e apresentar os relatórios parciais e final ao Comitê de Ética em que foi submetido o projeto.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	Formulario_Ciencia_Chefia.pdf	13/04/2016 12:22:13	CARLA PEREIRA DE ALMEIDA	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_692932.pdf	12/04/2016 23:03:01		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.docx	12/04/2016 23:01:24	marcia barbosa de freitas	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Declaracao_Prontuarios.pdf	12/04/2016 22:55:19	marcia barbosa de freitas	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto.pdf	12/04/2016 22:48:21	marcia barbosa de freitas	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Avaliação da CONEP:

Não

Endereço: Rua das Laranjeiras 374 - 5º andar

Bairro: Laranjeiras

CEP: 22.240-006

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3037-2307

Fax: (21)3037-2307

E-mail: cepinclaranjeiras@gmail.com



INSTITUTO NACIONAL DE
CARDIOLOGIA - INC



Continuação do Parecer: 1.537.291

RIO DE JANEIRO, 10 de Maio de 2016

Assinado por:
monica moura de vasconcellos
(Coordenador)

Endereço: Rua das Laranjeiras 374 - 5º andar
Bairro: Laranjeiras **CEP:** 22.240-006
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3037-2307 **Fax:** (21)3037-2307 **E-mail:** cepinclaranjeiras@gmail.com

ANEXO B - Declaração para uso de prontuários

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO A SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA


DECLARAÇÃO PARA USO DE PRONTUÁRIOS

Título do Estudo: Impacto da transfusão de concentrados de hemácias na mortalidade de pacientes submetidos a cirurgia cardíaca.

Investigador Principal: Márcia Barbosa de Freitas

Declaro, para os devidos fins, que Márcia Barbosa de Freitas, Luciana Tarbes Mattana Saturnino e Bráulio Santos, teremos compromisso com a privacidade e a confidencialidade dos dados utilizados, preservando integralmente o anonimato dos pacientes, os dados obtidos somente poderão ser utilizados para o projeto Impacto da transfusão de concentrados de hemácias na mortalidade de pacientes submetidos a cirurgia cardíaca. Todo e qualquer outro uso que venha a ser planejado deverá ser objeto de novo projeto de pesquisa, que deverá ser submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa - CEP. Tenho ciência que o Serviço de Arquivo Médico somente poderão liberar dados para fins de pesquisa científica para projetos "aprovados", com a devida autorização pelo Membros do Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/INC.

Rio de Janeiro, 12 de Abril de 2016.


.....
Márcia Barbosa de Freitas

**ANEXO C - Recomendação para uso de hemocomponentes
em cirurgia cardíaca no INC**

**Recomendações para uso de hemocomponentes em
cirurgia cardíaca no INC**

O comitê transfusional realizou reuniões dias 30/07, 13/08 e 20/08 de 2007, tendo decidido que o documento “Recomendações para uso de hemocomponentes em cirurgia cardíaca no INC” apresentado nas sessões gerais do INC dias 27/06 e 25/07 de 2007 está de acordo com as estratégias que o comitê transfusional preconiza para uso racional de hemocomponentes em cirurgia cardíaca no INC. A recomendações listadas abaixo são padrões de condutas que tem objetivo de reduzir o sangramento, a transfusão e a re-operação por sangramento assim como as conseqüências sobre a morbi-mortalidade do paciente cirúrgico:

1. A história de discrasia sanguínea durante tratamento dentário ou acidentes tem importância superior ao coagulograma.

2. Hematócrito no pré- operatório.

Hematócrito deverá ser corrigido com Hidróxido ferroso e B12 e ac. Fólico para valor $\geq 30\%$. Se medidas anteriores ineficazes, aplicar Eritropoetina em regime ambulatorial no pré-operatório na dose de 40.000 U SC uma vez/semana por período de 4-8 semanas.

3. Contagem de Plaquetas no pré- operatório

Plaquetas < 100.000 deverá ser esclarecido e corrigido.

4. Manejo do cumarínico. Qual o nível de INR?

Pacientes sem uso de cumarínico há ≥ 5 dias com $\text{INR} \leq 1,5$ podem ser submetidos a cirurgia cardíaca.

5. Manejo da heparina pré-op.

- a. Heparina não fracionada EV deverá ser suspensa 4-6h antes da cirurgia cardíaca. (não suspender em caso de angina instável de alto risco)
- b. Heparina de baixo peso profilática deverá ser suspensa ≥ 12 h antes da cirurgia cardíaca.
- c. Heparina de baixo peso plena deverá ser suspensa ≥ 24 h antes da cirurgia cardíaca.

OBS: Lembrar a alteração do clearance em pacientes obesos e com insuficiência renal.

6. Manejo do Antiadesivo Plaquetário.

- a. Suspender o clopidogrel 7 dias antes do tratamento cirúrgico. Suspender o ticlopidina 10 dias antes do tratamento cirúrgico. No caso de uso de stent farmacológico, considerar uso de inibidores da glicoproteína (GP) IIa/IIIb antes do procedimento.
- b. Só suspender o ácido acetil salicílico em procedimentos exclusivamente eletivos (7 dias antes do tratamento cirúrgico).

7. Manejo do inibidor da GP IIb/IIIa

Suspender o tirofiban \geq 2h antes da cirurgia cardíaca.
Suspender o abciximab \geq 48h antes da cirurgia cardíaca.

8. Quando transfundir Hemácias no per-operatório.

- a. Quase sempre quando Hb $<$ 6g/dL.
- b. Hb 6-10g/dL: Considerar transfusão quando idade $>$ 70 anos, doença cérebro-vascular, disfunção VE, risco de isquemia miocárdica, quando sangramento maciço ou ativo, doença vascular periférica importante ou DPOC sintomático
- c. Nunca quando Hb $>$ 10g/dL.

OBS: Usar sistemas de CEC com redução do volume do “prime” a fim de evitar hemodiluição.

9. Como monitorar a coagulação no Per-operatório

- a. O TCA é o melhor método de controle da heparinização durante cirurgia cardíaca. Considerando o elevado nível de heparina no per-operatório, o PTT intra-operatório não é útil no controle da coagulação.
- b. O TCA deverá estar acima de 480 seg durante cirurgia cardíaca com CEC. Níveis mais elevados são recomendados em cirurgias mais prolongadas a fim de reduzir a taxa de transfusão.

Pacientes de alto risco de sangramento no pós-operatório.

Idade > 70 anos, coagulopatia pré-operatória, endocardite infecciosa; cirurgias de emergência; re-operações; cirurgias com ≥ 2 procedimentos valvares; combinadas; aorta ascendente.

Pacientes de sangue raro: Rh negativos

Portadores de anticorpos:

Múltiplos aloanticorpos, anticorpos contra antígenos de alta frequência na população e autoanticorpos.

Pós-CEC:

10. Protamina: (relação 1:1)

Administrar em veia periférica em 20-30min (70% da dose).

11. Qual é o nível ideal no pós-CEC em pacientes com sangramento ativo?

- a. Plaquetas >100.000
- b. Fibrinogênio > 100
- c. TAP(seg) até 1,5x
- d. PTT(seg) até 1,5x

12. Antifibrinolítico:

a. Ácido Tranexâmico: todos pacientes submetidos a cirurgia cardíaca que não utilizarem aprotinina.

b. Ácido Epsilon aminocapróico: na inexistência de ácido tranexâmico.

c. Aprotinina (dose alta):

Pacientes sem disfunção renal (creatinina $<1,5\text{mg/dL}$) no pré-operatório que serão submetidos a cirurgia com alto risco de sangramento, portadores de sangue raro, portadores de anticorpos, bem como testemunhas de Jeová (exceto idade > 70 anos).

13. Complexo protrombínico no pré-operatório de cirurgias de urgência: administrar em pacientes com $\text{INR} > 1,5$.

14. Fator VII ativado: no sangramento incontrolável, apesar de todas medidas habituais.

15. Concentrado liofilizado de fator XIII (não utilizar).

16. DDAVP: (não utilizar na revascularização miocárdica)

17. Tromboelastograma - análise de custo-efetividade
 - a. Não existe evidência de custo-efetividade do uso de tromboelastograma em cirurgia cardíaca.
 - b. Fazer uso em cirurgia com alto risco de sangramento, portadores de sangue raro, portadores de anticorpos, bem como testemunhas de Jeová.
 - c. Considerando a necessidade de reduzir as elevadas taxas de transfusão no INC e suas conseqüências clínicas, recomendamos realizar estudo de custo-efetividade do Tromboelastograma no INC.

18. Máquina salvadora de células ("Red-cell saving"): análise de custo-efetividade
 - a. O uso é útil em reduzir a transfusão em cirurgia cardíaca com CEC.
 - b. Fazer uso em cirurgia com alto risco de sangramento, portadores de sangue raro, portadores de anticorpos, bem como testemunhas de Jeová (exceto infecção e câncer).
 - c. Considerando a necessidade de reduzir as elevadas taxas de transfusão no INC e suas conseqüências clínicas, recomendamos realizar estudo de custo-efetividade no INC.

19. Quando transfundir Hemácias no pós-operatório.
- a. Sempre quando Hb < 6g/dL.

 - b. Hb < 7g/dL quando choque, idade > 70 anos, doença cerebrovascular, disfunção VE, risco de isquemia miocárdica, ou quando sangramento maciço ou ativo.

 - c. Nunca quando Hb > 10g/dL.

20. Sangramento e coagulação no pós-operatório:

- a. Algoritmo de transfusão

Sangramento > 150ml/h

Conduta :

- 1) **notificar cirurgião, protelar a extubação.** Aferir TAP, PTTa, contagem de plaquetas e fibrinogênio ⇒ Protamina 1amp EV (fazer ½ + ½) lentamente (10-15min), **controlar a HAS, sedação e analgesia.** Fazer dose suplementar de Cefazolina (Kefazol®) 1gr EV à cada 1000ml de sangramento.

- 2) Contagem de plaquetas > 100.000
 - TAP e PTTa normais ⇒ Concentrado de Plaquetas 1U/10Kg.
 - TAP e PTTa prolongados (>1,5x) e Fibrinogênio > 100 ⇒ plasma fresco congelado 10-15 ml/kg.
 - TAP e PTTa prolongados (>1,5x) e Fibrinogênio ≤ 100 ⇒ crioprecipitado 1U/10 Kg.

- 3) Contagem de plaquetas < 100.000 ⇒ concentrado de Plaquetas 1U/10Kg.

- 4) Persistindo sangramento:
- comunicar cirurgião.
 - DDAVP: 0,3-0,4mcg/Kg em 50ml de S. Fisiológica 0,9% em 15-30min. Utilizar em pacientes portadores de insuficiência renal no pré-operatório, estenose aórtica, doença de von Willebrand e hemofilia A.
 - Ac Tranexâmico.
 - Ac. Épsilon-aminocapróico: 4-8g EV em 10min. Manter 1g/h por 5-8h.
 - Fator VII ativado: na falha de condutas citadas acima.
 - Considerar PEEP

b. INDICAÇÃO DE REEXPLORAÇÃO CIRÚRGICA :

- ≥ 500ml/h
- ≥ 400ml/h por 2h
- ≥ 300ml/h por 3h
- ≥ 200ml/h por 4h
- ≥ 1500ml em 12h

OBS: **REEXPLORAÇÃO CIRÚRGICA** < 24h de PO manter Cefazolina (Kefazol[®]); ≥ 24h fazer Vancomicina 1g EV 12/12h + Ciprofloxacina 400mg EV 12/12h

OBS: Transusão de plasma fresco congelado não está indicado quando TAP e INR normais (mesmo com sangramento ativo).

21. Hipotensão permissiva (manter PAM 60 mmHg) é recomendada em pacientes com sangramento ativo e importante (> 100ml/h).
22. Complexo protrombínico no pós-operatório: administrar em pacientes em acidente cumarínico.

23. Concentrado liofilizado de fator XIII no pós-operatório: (não utilizar)

24. Cirurgia sem CEC:
 - a. Ateromatose aórtica importante ou insuficiência renal (creatinina > 2) no pré-operatório.

 - b. Considerando a necessidade de reduzir as elevadas taxas de transfusão no INC e suas conseqüências clínicas, recomendamos realizar estudo de custo-efetividade do uso da mini-CEC no INC.

Referências:

1. Recomendações de transfusão em cirurgia cardíaca no INC.
2. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. Practice Guidelines for Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiology* 2006; 105:198–208.
3. The Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force. Perioperative Blood Transfusion and Blood Conservation in Cardiac Surgery: The Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists Clinical Practice Guideline. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:S27-86
4. Análise de fatores associados à transfusão em cirurgia cardíaca no INC.
5. Olival S, Santos B, Alves L, Weksler A, Assis AF, Felipe AR, Vegni R, Homena W, Gomes RV. Conseqüências do uso da Aprotinina em Cirurgia Cardíaca. (fase de publicação)
6. [Eagle KA](#), [Guyton RA](#), [Davidoff R](#), [Edwards FH](#), [Ewy GA](#), [Gardner TJ](#) et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation.* 2004;110(14):e340-437.
7. [Mangano DT](#), [Tudor IC](#), [Dietzel C](#). The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2006;354(4):353-65.
8. [Karkouti K](#), [Beattie WS](#), [Dattilo KM](#) et al. A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high-transfusion-risk cardiac surgery. [Transfusion.](#) 2006;46(3):327-38.
9. Brown JR, Birkmeyer N, O'Connor GT. Meta-Analysis Comparing the Effectiveness and Adverse Outcomes of Antifibrinolytic Agents in Cardiac Surgery *Circulation.* 2007;115:2801-2813.

10. Whitlock R, Crowther MA, Ng JH. Bleeding in Cardiac Surgery: Its Prevention and Treatment - an Evidence-Based Review. *Crit Care Clin.* 2005;21:589– 610.
11. Coleman CI, Rigali VT, Hammond J, Kluger J, Jeleniowski KW, White M. Evaluating the safety implications of aprotinin use: The Retrospective Evaluation of Aprotinin in Cardio Thoracic Surgery (REACTS). *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2007;133(6):1547-52.
12. Mannucci PM, Levi M. Prevention and Treatment of Major Blood Loss. *N Engl J Med.* 2007;356(22):2301-11.
13. Mangano DT, Miao Y, Vuylsteke A, Tudor IC, Juneja R, Filipescu D et al. Mortality Associated With Aprotinin During 5 Years Following Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *JAMA.* 2007;297:471-479.
14. Nydegger U. Transfusion dependency in cardiac surgery – update 2006. *Swiss Med Wkly.* 2006;136:781–8
15. Rochon AG, Shore-Lesserson L. Coagulation Monitoring. *Anesthesiology Clin.* 2006;24:839–56.
16. William A. Baumgartner et al. *Manual de Cirurgia Cardíaca do Hospital Johns Hopkins.* 1996.
17. Dagi TF, The Management of Postoperative Bleeding. *Surg Clin N Am.* 2005;85:1191–213.
18. Auler, Oliveira et al. *Pós operatório de Cirurgia Torácica e Cardiovascular.* 1.ed, 2004.
19. Bishop CV, Renwick WEP, Hogan C, Haeusler M, Tuckfield A, Tatoulis J. Recombinant activated factor VII: Treating Postoperative Hemorrhage in Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg* 2006;81:875-9.
20. Shann KG, Likosky DS, Murkin JM, Baker RA, Baribeau YR, DeFoe GR, et al. An evidence-based review of the practice of cardiopulmonary bypass in adults: A focus on neurologic injury, glycemic control, hemodilution, and the inflammatory response. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:283-90.