

**ROSANA ELY NAKAMURA**

**Estratégia liberal vs. restritiva de transfusão de hemácias em idosos: análise de estudos clínicos randomizados**

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof<sup>a</sup>. Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar

**SÃO PAULO  
2019**

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

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

©reprodução autorizada pelo autor

Nakamura, Rosana Ely

Estratégia liberal vs. restritiva de transfusão  
de hemácias em idosos : análise de estudos clínicos  
randomizados / Rosana Ely Nakamura. -- São Paulo,  
2019.

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

Programa de Cardiologia.

Orientadora: Ludhmila Abrahão Hajjar.

Descritores: 1.Transfusão de eritrócitos 2.Idoso  
3.Anemia 4.Complicações 5.Mortalidade 6.Ensaio  
clínicos

USP/FM/DBD-081/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

*A todos os profissionais que tentam de qualquer maneira amenizar a dor e tornar a vida dos doentes menos árdua na jornada pela cura.*

## **AGRADECIMENTOS**

A Professora Doutora Ludhmila Hajjar por mudar o rumo de minha vida profissional e ensinar a mim e a todos que a cercam, a amar e ter compaixão pelo doente.

Aos pacientes que são o cerne de nossa profissão.

Aos meus pais que me propiciaram a oportunidade de construir a carreira como médica.

Ao Jorge Mauricio Wengrat, meu esposo e companheiro de uma vida que nunca deixou de me apoiar, mesmo nos momentos mais adversos, sempre com paciência e amor imensuráveis.

Aos meus amigos que sempre toleraram as minhas intempéries e tiveram compreensão.

À Júlia Fukushima pela ajuda inestimável.

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.  
*Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.*

Elaborado por Aneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana,  
Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão  
de Biblioteca e Documentações; 2011.

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

## SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de tabelas	
Lista de gráficos	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO .....	1
2 OBJETIVO .....	8
3 REVISÃO DA LITERATURA .....	10
3.1 Oferta de Oxigênio versus Consumo de Oxigênio.....	11
3.2 Resposta Fisiológica a Anemia Aguda .....	14
3.4 Impacto da Transfusão de Hemácias nos Desfechos Clínicos de Pacientes Críticos.....	15
4 MÉTODOS .....	19
4.1 Desenhos dos Estudos e Estratégias de Tratamento.....	20
4.1.1 TRACS .....	20
4.1.2 TRISOP .....	23
4.1.3 TRICOP.....	26
4.2 Fluxograma do Estudo .....	27
4.3 Desfechos.....	28
4.3.1 Desfecho primário .....	28
4.3.2 Desfechos secundários .....	28
4.4 Definições de Complicações .....	28
4.5 Análise Estatística .....	29
5 RESULTADOS .....	31
5.1 População do Estudo .....	32
6 DISCUSSÃO .....	44
7 CONCLUSÕES.....	50
8 ANEXOS .....	52
9 REFERÊNCIAS .....	67
APÊNDICES .....	81

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2,3 DPG	- 2,3 difosfoglicerato
ABC	- <i>Anemia and Blood Transfusion in Critical Care</i>
AKIN	- <i>Acute Kidney Injury Network</i>
APACHE II	- <i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score</i>
CAM-ICU	- <i>Confusion assessment method in the intensive care unit</i>
CaO <sub>2</sub>	- Conteúdo arterial de oxigênio
CAPPesq	- Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CEC	- Circulação extracorpórea
CRIT	- <i>Anemia and blood transfusion in the critically ill – Current clinical practice in the United States</i>
DC	- Débito cardíaco
DO <sub>2</sub>	- Oferta de oxigênio
DO <sub>2crit</sub>	- Oferta crítica de oxigênio
FOCUS	- <i>Functional Outcomes in Cardiovascular Patients Undergoing Surgical Hip Fracture Repair</i>
HC-FMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HIV	- Vírus da imunodeficiência humana
IC 95%	- Intervalo de confiança de 95%
InCor	- Instituto do Coração
NAT	- Teste do ácido nucléico ( <i>Nucleic acid testing</i> )
O <sub>2</sub> ER	- Taxa de extração de oxigênio
OR	- <i>Odds Ratio</i> ou razão de chances
P	- Probabilidade de significância
PaO <sub>2</sub>	- Pressão arterial de oxigênio
SDRA	- Síndrome do desconforto respiratório agudo
TACO	- Sobrecarga circulatória associada a transfusão ( <i>Transfusion-associated circulatory overload</i> )
TCLE	- Termo de consentimento livre e esclarecido
Titre-2	- <i>Transfusion Indication Threshold Reduction</i>
TRACS	- <i>Transfusion Requirements After Cardiac Surgery</i>
TRALI	- Injúria pulmonar aguda relacionada à transfusão ( <i>Transfusion-related acute lung injury</i> )

- TRICC TRIAL - *Transfusion requirements in critical care*
- TRICOP - *Transfusion Requirements in Critically ill Oncologic Patients*
- TRISOP - *Requirements in Surgical Oncologic Patients*
- TRISS - *Transfusion Requirements in Septic Shock*
- UTI - Unidade de terapia intensiva
- VO<sub>2</sub> - Consumo de oxigênio



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características basais clínicas e demográficas entre pacientes estratificados por idade submetidos às estratégias liberal e restritiva de transfusão de hemácias nos estudos TRACS, TRICOP e TRISOP.....	33
Tabela 2 - Características clínicas entre pacientes estratificados por idade submetidos às estratégias liberal e restritiva de transfusão de hemácias nos estudos TRACS, TRICOP e TRISOP.....	37
Tabela 3 - Dados relacionados a transfusão de hemácias entre pacientes jovens e idosos submetidos às estratégias liberal e restritiva de transfusão de hemácias nos estudos TRACS, TRICOP e TRISOP .....	39
Tabela 4 - Desfechos em pacientes estratificados por idade submetidos a uma estratégia liberal e restritiva de transfusão de hemácias nos estudos TRACS, TRICOP e TRISOP.....	41
Tabela 5 - Regressão logística para choque cardiogênico, idade $\geq$ 60 anos .....	43

## LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1 - Média do nível de hemoglobina durante o estudo em pacientes com idade menor que 60 anos (A) e maiores ou iguais a 60 anos (B) de acordo com a estratégia de transfusão .....34
- Gráfico 2 - Número de transfusões após a randomização durante o estudo em pacientes com idade menor que 60 anos (A) e maiores ou iguais a 60 anos (B) de acordo com a estratégia de transfusão .....35

## RESUMO

Nakamura RE. *Estratégia liberal vs. restritiva de transfusão de hemácias em idosos: análise de estudos clínicos randomizados* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

**Objetivo:** Comparar a evolução clínica de pacientes críticos idosos ( $\geq 60$  anos) com pacientes mais jovens ( $< 60$  anos) após a implementação de uma estratégia liberal ou restritiva de transfusão de hemácias. **Métodos:** Trata-se de uma análise dos seguintes ensaios clínicos randomizados: *Transfusion Requirements After Cardiac Surgery* (TRACS), *Transfusion Requirements in Surgical Oncologic Patients* (TRISOP) e *Transfusion Requirements In Critically ill Oncologic Patients* (TRICOP). Nós estratificamos os pacientes em idade abaixo de 60 anos ou maior ou igual a 60 anos que foram randomizados para uma estratégia liberal ou restritiva de transfusão de hemácias. O desfecho composto foi um combinado de mortalidade em 30 dias e complicações graves. **Resultados:** Dos 1000 pacientes incluídos, 567 (57%) apresentavam 60 anos ou mais e 433 (43%) apresentavam menos de 60 anos e foram incluídos no estudo. O desfecho primário nos pacientes mais jovens ( $< 60$  anos) ocorreu em 57% dos pacientes do grupo liberal e em 48% dos pacientes do grupo restritivo ( $p=0,060$ ). O desfecho primário nos pacientes idosos foi alcançado em 63,3% dos pacientes no grupo liberal e em 69,4% dos pacientes no grupo restritivo ( $p=0,123$ ). Entretanto, nos pacientes mais idosos, o choque cardiogênico foi mais frequente nos pacientes no grupo submetido a estratégia restritiva (14,8% vs 6%,  $p=0,001$ ). **Conclusões:** Embora não tenha sido demonstrada nenhuma diferença no desfecho primário entre os grupos, a estratégia restritiva de transfusão foi associada a aumento da ocorrência de choque cardiogênico nos pacientes idosos críticos quando comparada a estratégia liberal. O risco cardiovascular da anemia pode ser mais deletério do que o risco da transfusão de sangue em pacientes idosos.

Descritores: transfusão de eritrócitos; idoso; anemia; complicações; mortalidade; ensaios clínicos.

## ABSTRACT

Nakamura RE. *Liberal vs. restrictive strategy of red blood cells transfusion in elderly: analysis of randomized clinical studies* [thesis]. “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2019.

**Objective:** The aim of this study was to compare outcomes in critically ill patients who are aged 60 years or more or less than 60 years after implementation of a restrictive or a liberal transfusion strategy. **Methods:** This is an analysis of the Transfusion Requirements After Cardiac Surgery (TRACS) randomized clinical trial of the Transfusion Requirements in Surgical Oncologic Patients (TRISOP) randomized clinical trial and of the Transfusion Requirements In Critically ill Oncologic Patients (TRICOP) randomized clinical trial. In this analysis, we separated patients into those aged 60 years or more (elderly) and those aged less than 60 years randomized to a restrictive or a liberal strategy of red blood cell transfusion. The primary outcome was a composite defined as a combination of 30-day all-cause mortality and severe morbidity. **Results:** Of the 1000 patients included in the studies, 567 (57%) were aged 60 years or more and 433 (43%) were aged less than 60 years and were included in this study. The primary outcome in younger patients (< 60 years-old) occurred in 56.9% of patients in the liberal strategy group and in 47.9% of patients in the restrictive strategy group ( $p=0.060$ ). The primary outcome in elderly patients ( $\geq 60$  years-old) occurred in 63.3% of patients in the liberal strategy group and in 69.4% of patients in the restrictive strategy group ( $p=0.123$ ). However, in the older patients, cardiogenic shock was more frequent in patients in the restrictive transfusion group (14.8% vs 6%,  $p=0.001$ ). **Conclusions:** Although there was no difference between groups regarding the primary outcome, a restrictive transfusion strategy was associated with an increased rate of cardiogenic shock in elderly critical patients compared with a more liberal strategy. Cardiovascular risk of anemia may be more harmful than the risk of blood transfusion in older patients.

Descriptors: elderly; anemia; complications; mortality; clinical study.

# **1 INTRODUÇÃO**

No início do século XIX, foram descritas transfusões de sangue entre humanos, entretanto apenas no século XX com a descoberta do sistema de histocompatibilidade ABO por Landsteiner que se iniciou a prática transfusional<sup>1</sup>. Em 1914, a adição de citrato ao sangue tornou possível sua conservação, facilitando seu transporte e assim tornou a transfusão procedimento possível de ser realizado em ampla escala<sup>2</sup>.

Durante a Primeira e a Segunda Guerra Mundiais, as transfusões eram feitas utilizando-se plasma e sangue total<sup>1,2</sup>. Durante a Segunda Guerra Mundial, tornou-se possível a separação dos hemocomponentes. De 1933 a 1947, John Lunde comandou a divisão de anestesia da Mayo Clinic. Uma de suas medidas de maior impacto foi a criação de um banco de sangue para dar suporte ao centro cirúrgico. Ele publicou em 1942 após acumular experiência, que 10 g/dL de hemoglobina seria o gatilho ideal para desencadear uma transfusão<sup>3</sup>. Assim, por vários anos e com reflexo na atualidade, a transfusão de sangue baseou-se em recomendações práticas, sem evidência científica<sup>4-10</sup>.

Em 1987, com o início da crise mundial decorrente da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), surgiu a preocupação com a transfusão de sangue e os riscos de infecção atribuídos a este procedimento<sup>2</sup>. Nos últimos anos, houve redução na infecção pelo HIV e pelos vírus das

hepatites B e C, especialmente após a implementação do teste do ácido nucléico (*nucleic acid testing* [NAT]) com a modernização dos bancos de sangue<sup>11</sup>. Mas, apesar disso, o risco de transmissão de agentes infecciosos pela transfusão de sangue não foi eliminado, ainda sendo observada incidência de aproximadamente um caso de hepatite B a cada 250.000 e de u a dois casos de infecção por HIV ou hepatite C para cada um milhão de unidades transfundidas, além de transmissão de encefalites virais e protozooses<sup>12</sup>.

Outros efeitos adversos comuns são observados na prática transfusional, como a imunodepressão induzida, infecções por vírus e bactérias, reações hemolíticas e não hemolíticas, a injúria pulmonar aguda relacionada à transfusão (*transfusion-related acute lung injury* [TRALI]) e a sobrecarga circulatória associada a transfusão (*transfusion-associated circulatory overload* [TACO])<sup>13-16</sup>.

A prática transfusional no paciente crítico foi pela primeira vez questionada pelo estudo clínico randomizado de Hébert *et al.*<sup>17</sup> - (*Transfusion requirements in critical care* [TRICC TRIAL]). Nesse estudo, 838 pacientes foram randomizados para estratégia liberal (limiar para transfusão - hemoglobina < 10g/dL), ou restritiva (limiar para transfusão - hemoglobina < 7g/dL) durante a internação na unidade de terapia intensiva. A mortalidade em 30 dias nos dois grupos foi semelhante (18,7% no grupo restritivo *versus* 23,3% no grupo liberal,  $p=0,11$ )<sup>16</sup>. A mortalidade foi ainda menor na estratégia restritiva em pacientes menos graves - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score* (APACHE II) menor ou igual a 20 e em pacientes com idade menor que 55 anos.

O argumento para a transfusão de sangue no paciente crítico inclui o benefício proposto de aumento da oferta de oxigênio. Apesar desse conceito, uma análise de subgrupo do “TRICC TRIAL” em pacientes com doença cardiovascular demonstrou piores desfechos no grupo liberal, que recebeu a maior taxa de transfusão: os pacientes apresentaram aumento da ocorrência de edema pulmonar e de disfunção orgânica<sup>18</sup>.

Recomendações anteriores sugerindo a manutenção de hemoglobina mais alta nos pacientes com mais de 65 anos e com doença cardiovascular foram resultado do estudo de Wu *et al.*<sup>19</sup>, que publicaram uma análise baseada em banco de dados sugerindo aumento de sobrevida em pacientes com infarto agudo do miocárdio se os mesmos eram submetidos à transfusão de hemácias para manter hematócrito acima de 30%.

Após o ensaio clínico TRICC<sup>17</sup>, outros estudos randomizados analisaram comparativamente as estratégias liberal e restritiva de transfusão de hemácias em pacientes críticos clínicos e cirúrgicos. Em 2010, Hajjar *et al.*<sup>20</sup>, publicaram um estudo randomizado *Transfusion requirements after cardiac surgery* (TRACS) analisando as duas estratégias em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea (idade média de 59,6 anos). A estratégia restritiva de hemácias foi tão segura e eficaz quanto a estratégia liberal na redução do desfecho composto de mortalidade e complicações clínicas em 30 dias. A transfusão de hemácias foi fator independente de mortalidade.

O estudo *Functional Outcomes in Cardiovascular Patients Undergoing Surgical Hip Fracture Repair* (FOCUS), publicado em 2011, demonstrou que



uma estratégia liberal de transfusão de hemácias não foi superior a uma estratégia restritiva em reduzir mortalidade e incapacidade funcional em idosos cardiopatas ou portadores de fatores de risco para doenças cardiovasculares submetidos à cirurgia ortopédica<sup>21</sup>.

O estudo *Transfusion Requirements in Septic Shock* (TRISS()), publicado em 2014, incluiu uma população de 998 pacientes com choque séptico e idade média de 67 anos em um protocolo transfusional liberal ou restritivo. O grupo restritivo resultou em taxa de mortalidade e desfechos em 90 dias similares ao grupo liberal<sup>22</sup>.

Em 2015, de Almeida *et al.*<sup>23</sup>, no estudo *Transfusion Requirements in Surgical Oncology Patients* (TRISOP), demonstraram que em população com câncer, com idade média de 64 anos, submetida a grandes ressecções abdominais, uma estratégia liberal de transfusão de hemácias foi superior a uma estratégia restritiva na redução de mortalidade e complicações em 30 dias.

Bergamin *et al.*<sup>24</sup>, em 2017, publicaram o estudo randomizado *Transfusion Requirements In Critically ill Oncologic Patients* (TRICOP) comparando as estratégias liberal e restritiva em população oncológica com idade média de 61,5 anos e diagnóstico de choque séptico. Nesse ensaio clínico, a estratégia restritiva demonstrou não ser inferior à estratégia liberal nas taxas de mortalidade e complicações clínicas em 28 dias.

O estudo *Transfusion Indication Threshold Reduction* (Titre-2), multicêntrico prospectivo e randomizado, confirmou os achados do estudo TRACS, mostrando a ausência de benefício de uma estratégia liberal em relação a restritiva em pacientes adultos com média de idade de 70 anos, submetidos a cirurgia cardíaca<sup>25</sup>.

Mazer *et al.*<sup>26</sup>, em 2017, em estudo recente, demonstraram em uma população de 5243 pacientes (idade média de 72 anos) submetidos a cirurgia cardíaca, que a estratégia restritiva foi não inferior a estratégia liberal na taxa de mortalidade e complicações pós-operatórias.

Após a realizações desses estudos, algumas metanálises e revisões sistemáticas das diferentes estratégias de transfusão foram publicadas. A maioria demonstra a não-inferioridade da estratégia restritiva em comparação a estratégia liberal na ocorrência de desfechos incluindo mortalidade<sup>27</sup>.

Entretanto, diferentemente dos estudos prévios, na população de idosos, uma revisão sistemática recente incluindo nove estudos randomizados e um total de 5780 pacientes, demonstrou que a estratégia liberal reduziu a mortalidade em 30 e 90 dias, comparada a estratégia restritiva de transfusão de hemácias<sup>28</sup>.

Os pacientes idosos apresentam comorbidades que alteram suas reservas fisiológicas e sua capacidade em reagir aos fatores estressores. As afecções do idoso com maiores implicações na decisão de transfusão são a doença isquêmica do coração, o acidente vascular cerebral e a doença pulmonar obstrutiva crônica<sup>29</sup>. Não está esclarecido se a idade per se cria circunstâncias de risco aumentado associado com anemia e transfusão<sup>30</sup>. A fragilidade do paciente idoso provavelmente exerça um papel mais importante que a idade cronológica no que se refere à resposta do organismo a um insulto agudo.

Dos oito estudos randomizados sobre estratégias de transfusão publicados entre 2001 e 2017, no grupo do Hospital das Clínicas da

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) foi responsável por três destes: o estudo TRACS<sup>20</sup> em cirurgia cardíaca, o estudo TRISOP<sup>23</sup> em cirurgia oncológica e o estudo TRICOP<sup>24</sup> em choque séptico.

Não está definido pela literatura o impacto das diferentes estratégias de transfusão de hemácias no paciente idoso crítico.

## **2 OBJETIVO**

Avaliar o efeito de uma estratégia restritiva de transfusão de hemácias comparada a uma estratégia liberal na evolução clínica de pacientes idosos críticos.

### **3 REVISÃO DA LITERATURA**

### 3.1 Oferta de Oxigênio versus Consumo de Oxigênio

A transfusão de hemácias é utilizada nos pacientes críticos com o objetivo de melhorar a oferta de oxigênio aos tecidos<sup>2</sup>. O conceito de oferta crítica de oxigênio ( $DO_{2crit}$ ) é importante para compreender o impacto da anemia na perfusão tecidual. A oferta de oxigênio ( $DO_2$ ) é definida como o produto do débito cardíaco (DC) pelo conteúdo arterial de oxigênio ( $CaO_2$ ). O  $CaO_2$  depende da saturação arterial de oxigênio, da capacidade da hemoglobina de transportar oxigênio e em menor proporção da pressão arterial de oxigênio ( $PaO_2$ )<sup>31</sup>. Se o débito cardíaco é mantido ou se o mesmo aumenta em resposta a anemia dilucional, e se a pré-carga é adequada, a anemia é bem tolerada<sup>31-33</sup>. Mecanismos compensatórios para anemia progressiva euvolêmica incluem não só aumento do débito cardíaco, mas também alteração na taxa de extração do oxigênio das hemácias. O fator induzido pela hipóxia é um fator transcricional, que ativa mecanismos compensatórios como vasodilatação, ativação dos barorreceptores e aumento do débito cardíaco.

O aumento do débito cardíaco compensa a redução na capacidade de carrear oxigênio resultante da queda da concentração de hemoglobina<sup>2,34</sup>. Com um hematócrito em torno de 30% a 33%, observa-se teoricamente maior oferta de oxigênio<sup>2</sup>. Tal representação é utilizada por muitos como argumento para justificar o uso liberal da transfusão de hemácias.

Entretanto, sabe-se que a microcirculação, cuidadosamente, é mantida com um hematócrito entre 12% a 15%, e que os níveis de hematócrito nas grandes artérias devem assumir papel de menor importância na microcirculação, exceto para aumentar a pressão arterial e, portanto, a pressão capilar<sup>2,35</sup>. Outro argumento inadequado é a suposição que o sangue estocado tem a mesma função das hemácias jovens no que se refere à oferta de oxigênio.

O conceito oferta crítica de oxigênio fluxo-independente ou fluxo-dependente é um dos pontos principais para o entendimento do choque em nível celular e da tolerância à anemia. Há uma oferta de oxigênio fluxo-independente possibilitando o funcionamento dos tecidos na maior parte do tempo. Em situações nas quais a  $DO_2$  é normal ou acima do normal, o consumo de oxigênio ( $VO_2$ ) permanece constante. Sob condições normais, a taxa de extração de oxigênio ( $O_2ER$ ), definida como a relação  $VO_2/DO_2$  varia entre 20% a 30%, uma vez que o  $DO_2$  (800 mL/min a 1200 mL/min) excede o  $VO_2$  (200 mL/min a 300 mL/min) em três a cinco vezes. Portanto, a concentração de hemoglobina e o  $DO_2$  podem sofrer reduções significantes sem afetar o  $VO_2$ , que é até certo ponto  $DO_2$  independente.

Entretanto, quando o débito cardíaco ou o nível de hemoglobina caem abaixo de um limiar crítico, a oferta de oxigênio crítica torna-se fluxo-dependente, ou seja, o  $VO_2$  torna-se limitado<sup>34</sup>. Quando os tecidos são submetidos à oferta de oxigênio fluxo-dependente, ocorre glicólise anaeróbia, produção de lactato, sendo a acidose metabólica o resultado final<sup>36</sup>. O ponto de desvio da oferta de oxigênio de fluxo-independente para



fluxo-dependente, ou seja, a  $DO_{2crit}$  é a definição de choque. Diversas tentativas têm sido feitas para identificar quando a  $DO_{2crit}$  se torna crítica. Abaixo deste ponto crítico, o metabolismo é predominantemente anaeróbio<sup>2</sup>. Os desafios à prática clínica transfusional são a identificação desse ponto crítico da oferta de oxigênio e a avaliação dos benefícios e riscos da transfusão ao tentar minimizar a hipoperfusão tecidual.

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

Atualmente, não se tem disponível a tecnologia adequada para detectar precocemente o  $DO_{2crit}$  ou os limites do indivíduo em tolerar a redução na oferta de oxigênio. Também, não se sabe objetivamente quão perto um indivíduo está do ponto de necessitar de mais oxigênio, nem tampouco quanto mais é requerida da capacidade de carrear oxigênio quando o indivíduo chega ao ponto crítico fisiológico. Daí se explica a subjetividade atual no que se refere a indicação de transfusão de hemácias. Os argumentos acima descritos são base sólida para discutirmos o tão utilizado gatilho transfusional, conceito este que universaliza a indicação de transfusão. O organismo idoso, por ter menor capacidade de reserva orgânica, pode ter resposta orgânica a diferentes níveis de hemoglobina.

### 3.2 Resposta Fisiológica a Anemia Aguda

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

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

A anemia aguda normovolêmica resulta em aumento do débito cardíaco. A redução da viscosidade do sangue leva à melhora do retorno venoso, com aumento da pré-carga e redução da pós-carga<sup>33</sup>. Além disso, a estimulação do sistema nervoso simpático aumenta o inotropismo, contribuindo ainda mais para aumento do débito cardíaco. No homem, na medida em que a concentração de hemoglobina cai, a oferta de oxigênio persiste inalterada até que a concentração de hemoglobina caia para 7 g/dL. A suposição que a oferta de oxigênio é máxima quando a concentração de hemoglobina está em torno de 10 g/dL permeou a prática transfusional por anos, entretanto, não é válida no homem.

Alteração no fluxo sanguíneo em nível regional é caracterizada por sua redistribuição de órgãos não-vitais para vitais como o coração e o cérebro<sup>31</sup>. O aumento do  $DO_2$  permite ao coração atender ao aumento da demanda de oxigênio, uma vez que a extração é limitada e não pode compensar pela redução do fluxo de oxigênio. Por outro lado, a taxa de extração de oxigênio cerebral pode ser significativamente aumentada em resposta à anemia aguda<sup>31</sup>.

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

A anemia causa um aumento da concentração de 2,3 difosfoglicerato (2,3DPG) nas hemácias. Isto resulta em desvio da curva de dissociação da oxihemoglobina para a direita, favorecendo a liberação de oxigênio para os tecidos<sup>33</sup>.

### **3.4 Impacto da Transfusão de Hemácias nos Desfechos Clínicos de Pacientes Críticos**

Historicamente, a decisão de transfundir tem sido guiada por uma concentração de hemoglobina, o gatilho transfusional, na literatura conhecido como *trigger* de hemoglobina. Uma reavaliação constante dessa prática tem sido estimulada por uma evidência crescente de que estudos randomizados não levam em consideração características individuais dos pacientes além de heterogeneidade da condição hemodinâmica.

O estudo *Anemia and blood transfusion in the critically ill – Current clinical practice in the United States* (CRIT), observacional, prospectivo e multicêntrico realizado nos Estados Unidos, incluiu 4.892 pacientes críticos, demonstrou taxa de transfusão de 44% na unidade de terapia intensiva (UTI) e aproximadamente 65% dos pacientes apresentavam hemoglobina abaixo de 12 g/dL<sup>4</sup>. A etiologia da anemia no paciente crítico envolve perdas por trauma, cirurgia, hemorragias, coletas diárias de sangue, a redução na eritropoiese secundária à redução na produção e na sensibilidade à

eritropoietina, a redução da meia-vida das hemácias e o aumento na ocorrência de hemólise.

O estudo *Anemia and Blood Transfusion in Critical Care (ABC)*, conduzido em 146 países europeus, incluiu 3.534 pacientes críticos descreveu uma taxa de transfusão de 37% e enfatizou que a anemia é também consequência da coleta de sangue e que a média diária de sangue coletado varia em torno de 41 mL<sup>9</sup>.

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

Hébert *et al.*<sup>17</sup> analisaram 357 pacientes com doença cardiovascular do estudo TRICC submetidos às estratégias liberal ou restritiva de transfusão demonstrou taxas de mortalidade semelhantes nos grupos e menor ocorrência de disfunção orgânica no grupo restritivo. O subgrupo com doença isquêmica grave (257 pacientes) submetido à estratégia restritiva, demonstrou tendência a menor sobrevida comparado com a estratégia liberal, embora esta diferença não tenha alcançado significância estatística. Os autores demonstraram que pacientes críticos podem ser tratados seguramente com concentrações de hemoglobina entre 7 g/dL e 9 g/dL, com a possível exceção do paciente com cardiopatia isquêmica grave – angina instável e infarto agudo do miocárdio.

Após a publicação deste estudo, a indicação de transfusão baseada em gatilho transfusional e na generalização da indicação passou a ser

questionada, levando em consideração fatores como comorbidades do paciente e circunstância clínica como a condição hemodinâmica e a oferta e demanda de oxigênio tecidual.

Embora a transfusão de sangue tenha riscos associados, a anemia também está associada a pior prognóstico<sup>35</sup>. Entretanto, a transfusão não reduz o risco imposto pela anemia, e em alguns estudos, adicionalmente aumenta a morbi-mortalidade<sup>4,9</sup>.

Marik *et al.*<sup>37</sup> publicaram em 2008, uma revisão sistemática da literatura que avaliou a eficácia da transfusão de hemácias no paciente crítico. Dentre 571 estudos avaliados, 45 foram incluídos na metanálise. Na maior parte destes, a transfusão de hemácias foi preditor independente de morte e infecção e em alguns estudos, foi preditor da ocorrência de disfunção multiorgânica e de disfunção respiratória. Os autores concluem que em pacientes adultos críticos, cirúrgicos ou vítimas de trauma, a transfusão de hemácias está associada com aumento da morbimortalidade e, portanto, a prática transfusional deve ser revista.

Chama-se a atenção para a individualização do paciente, para a segurança de uma estratégia restritiva de transfusão e para a necessidade de uma estratégia redutora de transfusão não baseada em gatilhos transfusionais.

Nos últimos 10 anos, alguns ensaios clínicos foram publicados, sendo que a maioria destes avaliou o efeito de estratégia restritiva de transfusão de hemácias (limiar de 7 g/dL a 8 g/dL de hemoglobina) comparada a uma estratégia liberal de hemácias (limiar de 9 g/dL a 10 g/dL de

hemoglobina)<sup>20,22-25,38</sup>. A média de idade nos estudos é de 60 a 65 anos, e observa-se, na maioria, que a estratégia restritiva não é inferior a estratégia liberal na redução de mortalidade e de complicações cardiovasculares, renais, infecciosas e neurológicas.

## **4 MÉTODOS**

#### **4.1 Desenhos dos Estudos e Estratégias de Tratamento**

Trata-se de uma análise derivada dos seguintes estudos clínicos: TRACS<sup>20</sup>, TRISOP<sup>23</sup> e TRICOP<sup>24</sup>. O protocolo dos estudos e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram submetidos à Comissão Científica do Instituto do Coração (InCor) e aprovados pela Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HC-FMUSP, em sessão de 22 de outubro de 2008, sob o nº. 0625/08 (Anexos de A a F).

Os pacientes de cada estudo foram agrupados em dois estratos de acordo com a idade: < 60 anos e ≥ 60 anos e foram realizadas as análises comparativas em relação a transfusão e desfechos. A metodologia dos estudos será descrita a seguir.

##### **4.1.1 TRACS**

O estudo TRACS se trata de um ensaio clínico de não-inferioridade comparando as duas estratégias de transfusão de hemácias<sup>20</sup>.

Pacientes consecutivos com indicação de cirurgia cardíaca eletiva foram randomizados para uma das duas estratégias de tratamento desde o intra operatório até a alta da UTI: liberal ou restritiva (limiar de hematócrito 30% ou 24%, respectivamente).



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

O estudo foi realizado no InCor-HC-FMUSP entre 2009 e 2010.

As estratégias de transfusão empregadas no estudo foram derivadas de informações de estudos prévios com pacientes clínicos e de dados em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca que mostravam segurança com hematócrito de até 22% durante a circulação extracorpórea (CEC)<sup>17,39</sup>.

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

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

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

Os médicos que assistiam aos pacientes tanto no centro cirúrgico quanto na UTI poderiam administrar transfusões não indicadas pelo protocolo do estudo se eles considerassem imprescindível a prescrição da transfusão ao paciente, como no choque hemorrágico ou nas outras formas

de choque circulatório, e tal evento era considerado desvio de protocolo. Os pacientes foram analisados em seus grupos originais de randomização, em um tipo de análise denominada intenção de tratar.

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

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

No estudo TRACS<sup>20</sup>, foram avaliados 1765 pacientes internados no InCor-HC-FMUSP no período de 9 de fevereiro de 2009 a 1 de fevereiro de 2010 para inclusão no estudo. Destes, 502 pacientes preencheram os critérios de inclusão, não apresentaram nenhum critério de exclusão, assinaram o termo de consentimento e foram incluídos no estudo. Os critérios de inclusão e exclusão encontram-se no Anexo G)<sup>20</sup>.

Os desfechos analisados foram: desfecho composto em 30 dias de mortalidade e morbidade grave (choque cardiogênico, síndrome do desconforto respiratório agudo ou insuficiência renal aguda) durante a internação hospitalar.

#### 4.1.2 TRISOP

O estudo TRISOP foi um ensaio clínico randomizado, unicêntrico, de superioridade, realizado no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, HC-FMUSP, São Paulo, Brasil<sup>23</sup>.

Foram incluídos 198 pacientes críticos admitidos na unidade de terapia intensiva imediatamente para cuidados pós-operatórios após cirurgia abdominal de grande porte para tratamento do câncer ou de suas complicações. Na unidade de terapia, os pacientes foram avaliados para critérios de inclusão, e após confirmada elegibilidade, ausência de critérios de exclusão e assinatura do termo de consentimento pelo paciente ou representante legal, os pacientes eram então randomizados para uma estratégia liberal ou restritiva de transfusão de hemácias durante 30 dias ou permanência na UTI. Foram excluídos pacientes com neoplasias hematológicas, permanência na UTI menor que 24 horas, insuficiência renal crônica em tratamento dialítico, escore de Karnofsky inferior a 50, anemia (hemoglobina inferior a 9,0 g/dL), plaquetopenia (contagem de plaquetas inferior a 50.000/mm<sup>3</sup>), coagulopatia (história prévia ou tempo de protrombina maior que 14,8 segundos nos exames pré-operatórios), uso de anticoagulantes e recusa em receber hemoderivados. Os critérios de inclusão e exclusão encontram-se no Anexo G.

Os pacientes alocados no grupo estratégia liberal de transfusão de hemácias deveriam receber transfusão de uma unidade de hemácias se a concentração de hemoglobina estivesse inferior a 9,0 g/dL, enquanto os pacientes alocados no grupo estratégia restritiva de transfusão de hemácias

deveriam receber uma unidade de hemácias se a concentração de hemoglobina estivesse inferior a 7,0 g/dL. As transfusões de hemácias eram submetidas a leucodepleção a beira-leito através da instalação de um filtro de leucócitos no momento da transfusão. Os pacientes deveriam receber uma unidade de hemácia por vez, e após cada transfusão, uma nova concentração de hemoglobina era realizada. Se a concentração de hemoglobina após transfusão ainda estivesse inferior a concentração pré-especificada para cada grupo, ou seja 9,0 g/dL para o grupo liberal ou 7,0 g/dL, os pacientes deveriam receber novamente uma unidade de concentrado de hemácias e nova coleta de concentração de hemoglobina. Se a concentração de hemoglobina estivesse acima de 9,0 g/dL nos pacientes do grupo liberal ou acima de 7,0 g/dL no grupo restritivo, nenhuma transfusão de hemácias era realizada. Após a alta do paciente da unidade de terapia intensiva, ou após 30 dias, as transfusões de hemácias ficariam a critério da equipe médica assistente do paciente ou dos protocolos institucionais de transfusão.

O desfecho primário do estudo foi uma combinação de mortalidade e complicações graves em 30 dias após a randomização. Complicações clínicas graves foram definidas como: choque séptico, complicações cardiovasculares, insuficiência renal aguda com necessidade de diálise, síndrome do desconforto respiratório agudo e necessidade de reoperação. Os pacientes e os avaliadores dos desfechos não foram informados sobre qual grupo os pacientes estavam alocados.

O estudo TRICOP foi um ensaio clínico randomizado, unicêntrico, realizado no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo do HC-FMUSP, São

Paulo, Brasil<sup>24</sup>. Foram estudados 300 pacientes críticos admitidos na unidade de terapia intensiva por choque séptico nas primeira 6 horas após o diagnóstico. Na unidade de terapia, os pacientes foram avaliados para critérios de inclusão, e após confirmada elegibilidade, ausência de critérios de exclusão e assinatura do termo de consentimento pelo paciente ou representante legal, os pacientes eram então randomizados para uma estratégia liberal ou restritiva de transfusão de hemácias durante 30 dias ou permanência na UTI. Foram excluídos pacientes em cuidados paliativos exclusivos, portadores de neoplasia hematológica, permanência na UTI menor que 24 horas, insuficiência renal crônica em tratamento dialítico, escore de Karnofsky inferior a 50, anemia (hemoglobina inferior a 9,0 g/dL), plaquetopenia (contagem de plaquetas inferior a 50.000/mm<sup>3</sup>), coagulopatia (história prévia ou tempo de protrombina maior que 14,8 segundos nos exames pré-operatórios), uso de anticoagulantes e recusa em receber hemoderivados. Os critérios de inclusão e exclusão encontram-se no Anexo G.

### 4.1.3 TRICOP

Os pacientes alocados no grupo estratégia liberal de transfusão de hemácias deveriam receber transfusão de uma unidade de hemácias se a concentração de hemoglobina estivesse inferior a 9,0 g/dL, enquanto os pacientes alocados no grupo estratégia restritiva de transfusão de hemácias deveriam receber uma unidade de hemácias se a concentração de hemoglobina estivesse inferior a 7,0 g/dL. As transfusões de hemácias eram submetidas a leucodepleção a beira-leito através da instalação de um filtro de leucócitos no momento da transfusão. Os pacientes deveriam receber uma unidade de hemácia por vez, e após cada transfusão, uma nova concentração de hemoglobina era realizada. Se a concentração de hemoglobina após transfusão ainda estivesse inferior a concentração pré-especificada para cada grupo, ou seja 9,0 g/dL para o grupo liberal ou 7,0 g/dL, os pacientes deveriam receber novamente uma unidade de concentrado de hemácias e nova coleta de concentração de hemoglobina. Se a concentração de hemoglobina estivesse acima de 9,0 g/dL nos pacientes do grupo liberal ou acima de 7,0 g/dL no grupo restritivo, nenhuma transfusão de hemácias era realizada. Após a alta do paciente da unidade de terapia intensiva, ou após 30 dias, as transfusões de hemácias ficariam a critério da equipe médica assistente do paciente ou dos protocolos institucionais de transfusão. O desfecho primário do estudo foi a taxa de mortalidade em 28 dias após a randomização. Os pacientes e os avaliadores dos desfechos não foram informados sobre qual grupo os pacientes estavam alocados.

## 4.2 Fluxograma do Estudo

Unindo-se os três estudos, tem-se o total de 1000 pacientes incluídos. Os mesmos foram estratificados de acordo com a idade (< 60 anos e ≥ 60 anos) de acordo com a estratégia de transfusão - liberal ou restritiva de transfusão de hemácias. A Figura 1 mostra o fluxograma do estudo.

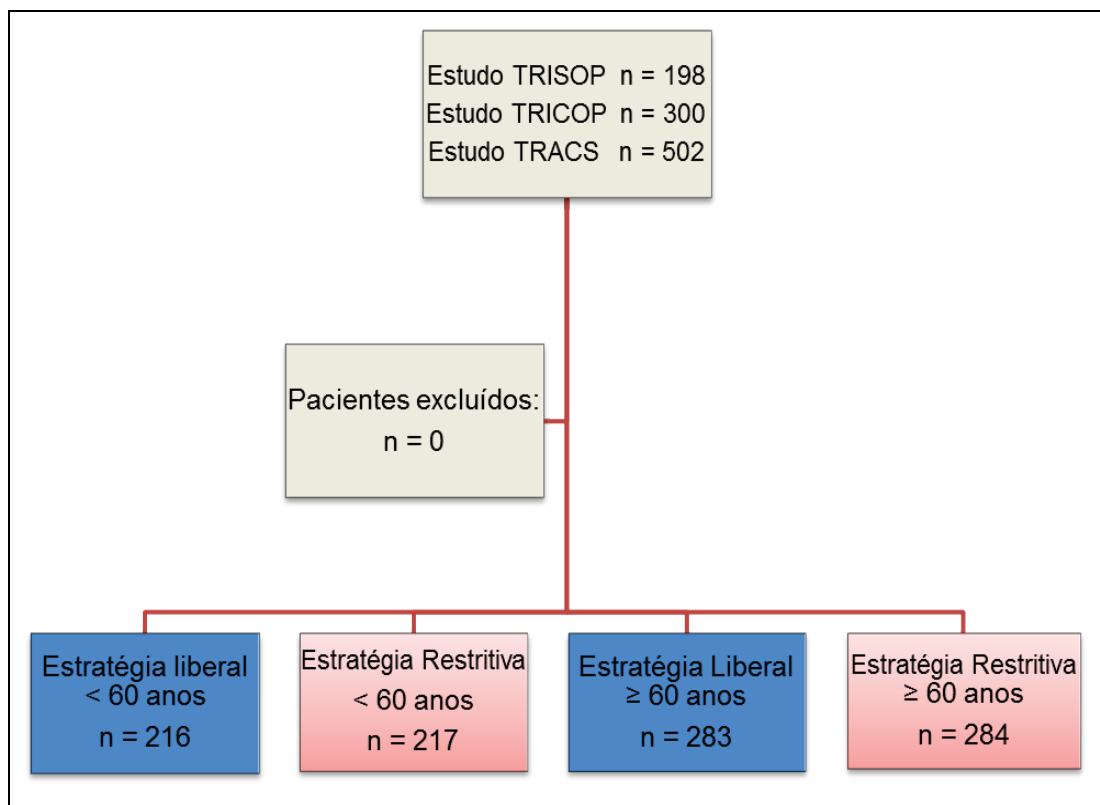


Figura 1 - Fluxograma do estudo

### **4.3 Desfechos**

#### **4.3.1 Desfecho primário**

Desfecho composto por mortalidade em 30 dias e complicações durante a internação hospitalar (choque cardiogênico, complicações infecciosas, insuficiência renal aguda, necessidade de hemodiálise, delirium e complicações respiratórias).

#### **4.3.2 Desfechos secundários**

Incidência de choque cardiogênico, complicações infecciosas, insuficiência renal aguda, necessidade de hemodiálise, delirium e complicações respiratórias durante a internação hospitalar, tempo de ventilação mecânica e tempo de internação hospitalar.

### **4.4 Definições de Complicações**

Complicações respiratórias: incluíam necessidade de ventilação prolongada por mais de 48 horas no pós-operatório, pneumonia ou síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), definidos por critérios previamente estabelecidos<sup>40,41</sup>. Pneumonia era diagnosticada se o paciente apresentava um infiltrado novo ou progressivo à radiografia de tórax, e se pelo menos dois dos seguintes critérios estivessem presentes: temperatura maior ou igual a 38°C, contagem de leucócitos  $>12.000/\text{mm}^3$ , ou  $<3.000/\text{mm}^3$ , ou secreção traqueal purulenta com coloração de Gram demonstrando mais que 25 neutrófilos e menos que 10 células epiteliais por



campo<sup>42</sup>. Em pacientes em ventilação mecânica e com suspeita clínica de pneumonia nosocomial, secreções brônquicas eram coletadas para culturas, obtidas por meio de lavado broncoalveolar coletado com o broncoscópio de fibra óptica.

Choque cardiogênico: Choque cardiogênico era definido pela presença de taquicardia, hipoperfusão e má perfusão associada a  $\text{SvcO}_2 < 65\%$  ou acidose metabólica (redução do déficit de base  $> 4$ ) ou aumento do lactato ( $> 2 \text{ mmol/L}$ ) na ausência de outra causa<sup>43</sup>.

Insuficiência renal aguda: a função renal era avaliada diariamente utilizando-se o *Acute Kidney Injury Network (AKIN)* <sup>44</sup>. A necessidade de terapia dialítica era baseada em indicação clínica e avaliação laboratorial diária.

Delirium: era diagnosticado de acordo com a avaliação diária por meio da escala *Confusion Assessment Method in the ICU (CAM-ICU)*<sup>45</sup>.

Complicações infecciosas: incluíam choque séptico, definido por critérios anteriormente descritos<sup>46</sup>, infecção profunda da ferida operatória, e pneumonia, como anteriormente descrita.

#### **4.5 Análise Estatística**

Nesta análise, os pacientes foram estratificados de acordo com as duas faixas de idade:  $< 60$  anos ou  $\geq 60$  anos.

Foram comparadas as características basais, medidas de seguimento e desfechos clínicos baseado em intenção de tratar de acordo com a alocação em grupos de um estudo randomizado, conforme guiado pelo *Consort Statement*.

Variáveis contínuas foram comparadas com o teste t-Student ou teste U de Mann-Whitney e as variáveis categóricas com teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher ou teste da razão de verossimilhança.

Os resultados foram expressos em média  $\pm$  desvio padrão para variáveis com distribuição normal. Utilizou-se mediana e intervalo interquartilico (1º e 3º quartis) para variáveis que não apresentavam distribuição normal.

Para identificar os fatores independentes associados com os desfechos clínicos de interesse entre os pacientes dos estudos TRACS, TRISOP e TRICOP, foi utilizado o modelo de regressão logística. Foram utilizadas as variáveis que apresentaram valor de  $p < 0,10$  na análise univariada.

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

## **5 RESULTADOS**

### **5.1 População do Estudo**

Dos 1000 pacientes randomizados nos estudos TRACS, TRICOP e TRISOP, 499 foram alocados para a estratégia liberal e 501 pacientes foram alocados para a estratégia restritiva. Dos 1000 pacientes, 433 pacientes tinham idade abaixo de 60 (43%) e 567 pacientes maior ou igual a 60 anos (57%).

Quando analisados separadamente de acordo com os diferentes estratos etários, os subgrupos de pacientes submetidos a uma estratégia liberal ou restritiva de transfusão de hemácias são homogêneos no que se referem às características pré-operatórias - demográficas, clínicas e laboratoriais (Tabela 1). Quando se compara os grupos de acordo com a faixa etária, o grupo de pacientes que tinham 60 anos ou mais apresenta uma idade média de 69,5 anos comparado com uma média de 52 anos do grupo de pacientes que tinham idade inferior a 60 anos. Não foram encontradas diferenças significantes entre os grupos de acordo com a faixa etária, no que se refere características demográficas, clínicas e laboratoriais.

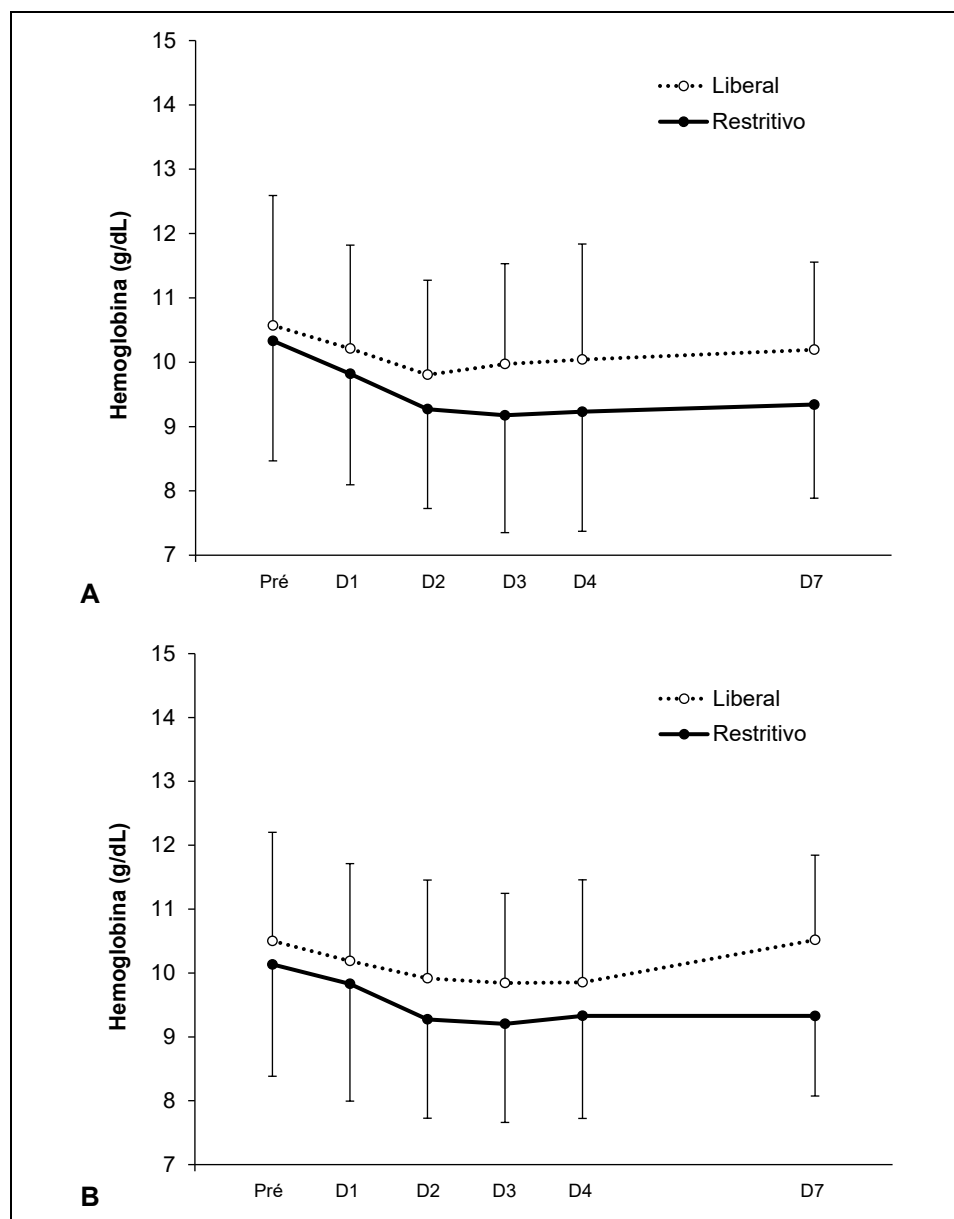
**Tabela 1 - Características basais clínicas e demográficas entre pacientes estratificados por idade submetidos às estratégias liberal e restritiva de transfusão de hemácias nos estudos TRACS, TRICOP e TRISOP**

Variável	<60 anos			≥60 anos		
	Liberal n=216	Restritiva n=217	p	Liberal n=283	Restritiva n=284	p
Idade (anos), mediana (IIQ)	52 (46 - 56)	52 (43 - 57)	0,787 <sup>a</sup>	70 (64 - 76)	69 (65 - 75)	0,364 <sup>a</sup>
Sexo (masculino)	114 (52,8%)	121 (55,8%)	0,533 <sup>b</sup>	167 (59,0%)	172 (60,6%)	0,706 <sup>b</sup>
Índice de massa corpórea (kg/m <sup>2</sup> )	25 (22 - 28)	25 (22 - 28)	0,527 <sup>a</sup>	25 (22 - 28)	25 (22 - 28)	0,907 <sup>a</sup>
Raça			0,816 <sup>b</sup>			0,906 <sup>b</sup>
Branca	160 (74,1%)	160 (73,7%)		215 (76,0%)	213 (75%)	
Amarela	4 (1,9%)	6 (2,8%)		9 (3,2%)	8 (2,8%)	
Negra	52 (24,1%)	51 (23,5%)		59 (20,8%)	63 (22,2%)	
Hipertensão arterial sistêmica	113 (52,3%)	105 (48,6%)	0,441 <sup>b</sup>	199 (70,3%)	202 (71,1%)	0,832 <sup>b</sup>
Diabetes melitus	38 (17,7%)	46 (21,2%)	0,355 <sup>b</sup>	98 (34,8%)	87 (30,9%)	0,324 <sup>b</sup>
Insuficiência cardíaca	60 (27,9%)	64 (29,9%)	0,648 <sup>b</sup>	84 (29,9%)	62 (22,0%)	0,032 <sup>b</sup>
Acidente vascular cerebral	8 (3,8%)	2 (0,9%)	0,050 <sup>b</sup>	12 (4,3%)	17 (6,0%)	0,350 <sup>b</sup>
Câncer	105 (48,6%)	94 (43,3%)	0,269 <sup>b</sup>	141 (49,8%)	158 (55,6%)	0,166 <sup>b</sup>
Doença pulmonar obstrutiva crônica	8 (3,7%)	11 (5,1%)	0,488 <sup>b</sup>	18 (6,4%)	13 (4,7%)	0,372 <sup>b</sup>
Tabagismo	44 (20,8%)	40 (18,7%)	0,593 <sup>b</sup>	22 (7,8%)	30 (10,9%)	0,212 <sup>b</sup>
Creatinina basal (mg/dL)	1,00 (0,78 - 1,3)	0,98 (0,79 - 1,20)	0,733 <sup>a</sup>	1,08 (0,87 - 1,41)	1,08 (0,80 - 1,39)	0,612 <sup>a</sup>
Insuficiência renal (creatinina basal > 1,5mg/dL)	8 (3,8%)	10 (4,7%)	0,645 <sup>b</sup>	26 (9,3%)	30 (10,7%)	0,583 <sup>b</sup>
Hemoglobina basal (g/dL)	10,7 (9,3 - 11,9)	10,3 (9,1 - 11,7)	0,184 <sup>a</sup>	10,6 (9,5 - 11,6)	10,0 (9,0 - 11,3)	0,002 <sup>a</sup>
ESTUDO			0,497 <sup>b</sup>			0,369 <sup>b</sup>
TRACS	111 (51,4%)	123 (56,7%)		142 (50,2%)	126 (44,4%)	
TRICOP	70 (32,4%)	60 (27,6%)		79 (27,9%)	91 (32%)	
TRISOP	35 (16,2%)	34 (15,7%)		62 (21,9%)	67 (23,6%)	

a: Teste de Mann-Whitney; b: Teste qui-quadrado.

No Gráfico 1 pode-se observar que em ambos os grupos a hemoglobina foi maior no grupo liberal que no grupo restritivo desde o intraoperatório.

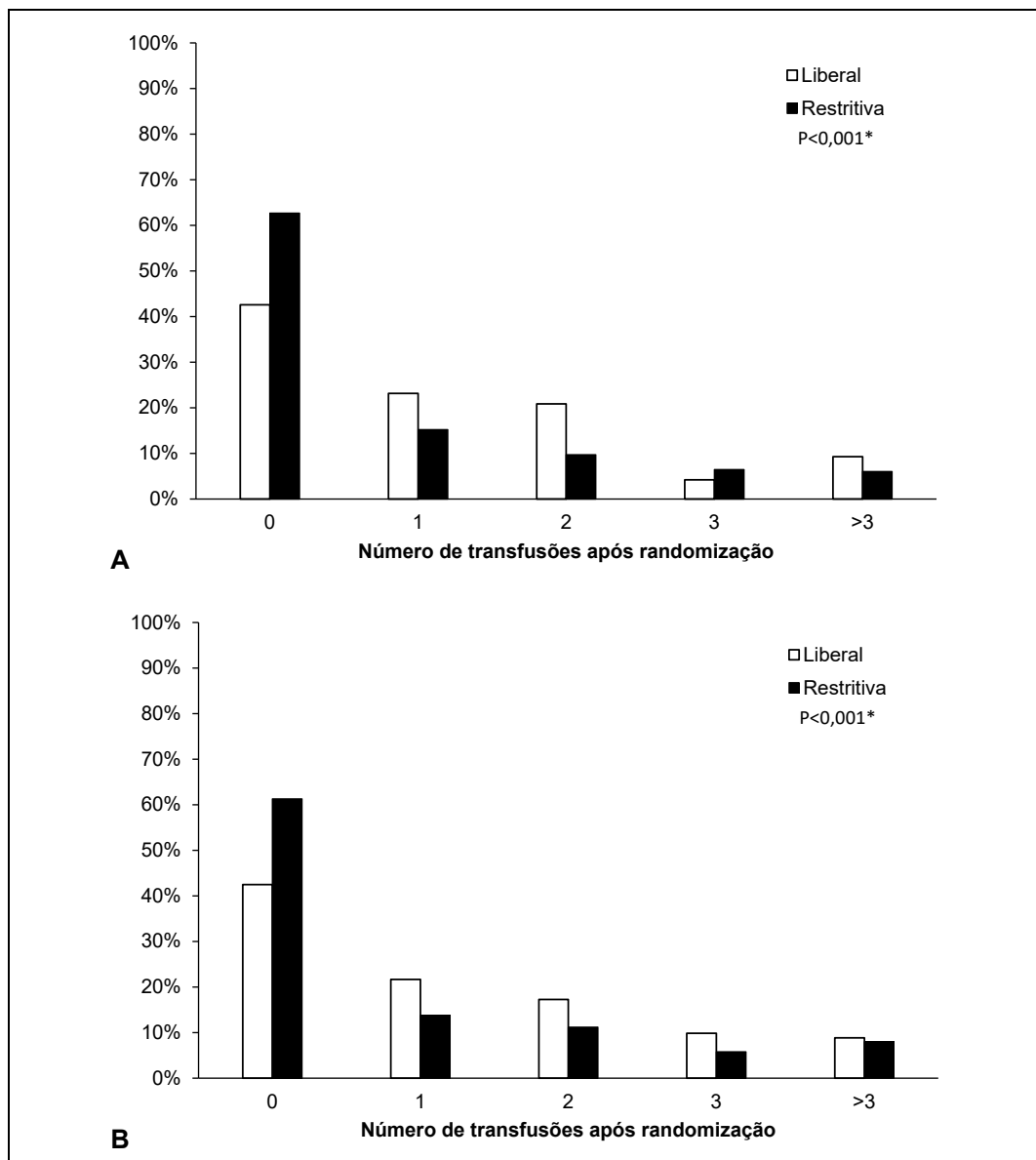
**Gráfico 1 - Média do nível de hemoglobina durante o estudo em pacientes com idade menor que 60 anos (A) e maiores ou iguais a 60 anos (B) de acordo com a estratégia de transfusão**



Pré: Pré randomização, D1-D7 dias após randomização. Interação grupo e tempo significativa ( $p < 0,05$ )

O grupo liberal foi exposto a um maior número maior de transfusão durante o estudo Gráfico 2.

**Gráfico 2 - Número de transfusões após a randomização durante o estudo em pacientes com idade menor que 60 anos (A) e maiores ou iguais a 60 anos (B) de acordo com a estratégia de transfusão**



\*Comparação de liberal x restritivo

A proporção entre pacientes cirúrgicos e clínicos foi semelhante entre os dois grupos, sendo aproximadamente 70% de pacientes cirúrgicos e 30% de pacientes clínicos (Tabela 2).

Os pacientes eram em sua maioria advindos do estudo TRACS, tendo sido submetidos a cirurgia cardíaca. O segundo diagnóstico mais comum foi o choque séptico em pacientes clínicos, e o terceiro, ressecções abdominais em pacientes com câncer. Estratificada por idade ( $< 60$  ou  $\geq 60$  anos), as proporções mantem-se semelhantes.



**Tabela 2 - Características clínicas entre pacientes estratificados por idade submetidos às estratégias liberal e restritiva de transfusão de hemácias nos estudos TRACS, TRICOP e TRISOP**

Variável	<60 anos		p	≥60 anos		p
	Liberal n=216	Restritivo n=217		Liberal n=283	Restritivo n=284	
CIRÚRGICO	146 (67,6%)	157 (72,4%)	0,280 <sup>b</sup>	204 (72,1%)	193 (68%)	0,284 <sup>b</sup>
Cenário		0,688 <sup>c</sup>				0,459 <sup>c</sup>
Câncer - Clínico (choque séptico)	70 (32,4%)	60 (27,6%)		79 (27,9%)	91 (32%)	
Cirurgia cardíaca						
RM	60 (27,8%)	68 (31,3%)		95 (33,6%)	84 (29,6%)	
RM+VALVAR	2 (0,9%)	6 (2,8%)		17 (6,0%)	11 (3,9%)	
VALVAR	49 (22,7%)	49 (22,6%)		30 (10,6%)	31 (10,9%)	
Câncer - Outras cirurgias						
Amputação abdominoperineal do reto	0 (0%)	1 (0,5%)		5 (1,8%)	3 (1,1%)	
Ressecção do ducto biliar	1 (0,5%)	1 (0,5%)		2 (0,7%)	0 (0%)	
Colecistomia	5 (2,3%)	6 (2,8%)		14 (4,9%)	16 (5,6%)	
Laparotomia de emergência	3 (1,4%)	5 (2,3%)		8 (2,8%)	6 (2,1%)	
Esofagectomia	1 (0,5%)	4 (1,8%)		3 (1,1%)	4 (1,4%)	
Gastrectomia	6 (2,8%)	2 (0,9%)		6 (2,1%)	6 (2,1%)	
Gastroduodenopancreatocomia	2 (0,9%)	3 (1,4%)		3 (1,1%)	2 (0,7%)	
Ressecção hepática	5 (2,3%)	4 (1,8%)		7 (2,5%)	6 (2,1%)	
Exenteração pélvica	0 (0%)	1 (0,5%)		1 (0,4%)	0 (0%)	
Peritonectomia com quimioterapia intraperitoneal	3 (1,4%)	2 (0,9%)		3 (1,1%)	1 (0,4%)	
Cistectomia radical	4 (1,9%)	3 (1,4%)		5 (1,8%)	14 (4,9%)	
Histerectomia radical	2 (0,9%)	1 (0,5%)		5 (1,8%)	8 (2,8%)	
Ressecção de tumor	3 (1,4%)	1 (0,5%)		0 (0%)	1 (0,4%)	

b: Teste qui-quadrado; c: Teste da razão de verossimilhança. RM: revascularização do miocárdio.

A proporção de pacientes que receberam transfusão de hemácias foi semelhante entre os pacientes com idade de 60 anos ou acima e os pacientes com idade inferior a 60 anos. A proporção de pacientes submetidos a transfusão foi maior no subgrupo de pacientes submetido a uma estratégia liberal de transfusão de hemácias em ambos os grupos de estratos etários. Quando se compara os subgrupos liberal e restritivo dos dois grupos, as proporções de paciente que receberam pelo menos um concentrado de hemácias foi também semelhante, sendo no subgrupo liberal as proporções de 57,6% e 57,4% e no subgrupo restritivo os valores foram 39,8% e 37,3% nos grupos de pacientes com 60 anos ou acima e pacientes com idade menor que 60 anos respectivamente (Tabela 3).

**Tabela 3- Dados relacionados a transfusão de hemácias entre pacientes jovens e idosos submetidos às estratégias liberal e restritiva de transfusão de hemácias nos estudos TRACS, TRICOP e TRISOP**

Variável	<60 anos		p	≥60 anos		p
	Liberal n=216	Restritiva n=217		Liberal n=283	Restritiva n=284	
Transfusão	124 (57,4%)	81 (37,3%)	<0,001 <sup>b</sup>	163 (57,6%)	113 (39,8%)	<0,001 <sup>b</sup>
Unidades de hemácias transfundidas			<0,001 <sup>b</sup>			<0,001 <sup>b</sup>
0	92 (42,6%)	136 (62,7%)		120 (42,4%)	171 (60,2%)	
1	50 (23,1%)	33 (15,2%)		58 (20,5%)	36 (12,7%)	
2	45 (20,8%)	21 (9,7%)		41 (14,5%)	35 (12,3%)	
3	9 (4,2%)	14 (6,5%)		40 (14,1%)	15 (5,3%)	
>3	20 (9,3%)	13 (6,0%)		24 (8,5%)	27 (9,5%)	

b: Teste qui-quadrado.

O desfecho primário ocorreu nos pacientes abaixo de 60 anos, em 56,9% no grupo liberal e em 47,9% no grupo restritivo ( $p=0,060$ ). Nos pacientes com idade de 60 anos ou mais, o desfecho primário ocorreu em 63,3% no grupo liberal e 69,4% no grupo restritivo,  $p=0,123$  (Tabela 4). Dentre os componentes isolados do desfecho combinado, no grupo com idade inferior a 60 anos, as estratégias liberal e restritiva de hemácias resultaram em taxas semelhantes de complicações. Também não houve diferença entre os grupos em relação ao tempo de internação na UTI e no hospital e a duração da ventilação mecânica.

Entretanto, dentre os componentes isolados do desfecho combinado, no grupo com idade maior ou igual a 60 anos, a estratégia restritiva de transfusão de hemácias resultou em maior incidência de choque cardiogênico (14,8%) compara a estratégia libera (6%),  $p=0,001$ . Não houve diferenças entre os grupos em relação a outros desfechos.

**Tabela 4- Desfechos em pacientes estratificados por idade submetidos a uma estratégia liberal e restritiva de transfusão de hemácias nos estudos TRACS, TRICOP e TRISOP**

Variável	<60 anos		p	≥60 anos		p
	Liberal n=216	Restritivo n=217		Liberal n=283	Restritivo n=284	
Desfecho combinado	123 (56,9%)	104 (47,9%)	0,060	179 (63,3%)	197 (69,4%)	0,123
Mortalidade (30 dias)	42 (19,4%)	41 (18,9%)	0,884	55 (19,4%)	60 (21,1%)	0,616
Choque cardiogênico	13 (6,0%)	18 (8,3%)	0,358	17 (6,0%)	42 (14,8%)	0,001
Infecção	90 (41,7%)	75 (34,6%)	0,128	110 (38,9%)	129 (45,4%)	0,114
Insuficiência renal aguda	51 (23,6%)	41 (18,9%)	0,230	87 (30,7%)	87 (30,6%)	0,978
Diálise	11 (5,1%)	8 (3,7%)	0,475	17 (6,0%)	22 (7,7%)	0,413
Complicações respiratórias	24 (11,1%)	14 (6,5%)	0,087	21 (7,4%)	24 (8,5%)	0,650
Delirium	14 (6,5%)	15 (6,9%)	0,858	27 (9,5%)	23 (8,1%)	0,545
<b>Outros desfechos</b>						
Tempo de internação hospitalar	10 (7 - 17)	9 (7 - 16)	0,161	11 (7 - 20)	11 (8 - 19)	0,576
Tempo de internação na UTI	4 (3 - 9)	4 (2 - 7)	0,103	4 (3 - 7)	5 (3 - 8)	0,217
Tempo de Ventilação mecânica	365 (0 - 855)	420 (0 - 660)	0,902	480 (0 - 900)	435 (0 - 1260)	0,817

a: Teste de Mann-Whitney; b: Teste qui-quadrado. UTI: Unidade de terapia intensiva.

Em uma análise multivariada realizada nos pacientes com idade de 60 anos ou acima, foi identificada a estratégia restritiva de transfusão de hemácias e pacientes cirúrgicos como fatores independentes associados com choque cardiogênico (Tabela 5).

Tabela 5 - Regressão logística para choque cardiogênico, idade  $\geq$  60 anos

Variável	Parâmetro estimado	Erro padrão	Odds Ratio	IC 95%	p
IDADE	0,00	0,02	1,00	0,95 1,04	0,915
SEXO(1)	-0,09	0,33	0,91	0,48 1,74	0,781
Índice de massa corpórea	-0,02	0,03	0,98	0,92 1,05	0,571
RAÇA					0,946
Branca	Referência				
Amarela	0,15	0,86	1,17	0,22 6,27	0,857
Negra	-0,10	0,39	0,91	0,43 1,93	0,799
Hipertensão	-0,11	0,38	0,89	0,43 1,87	0,765
Diabetes Melitus	0,23	0,35	1,26	0,63 2,51	0,520
Insuficiência cardíaca	1,00	0,42	2,71	1,19 6,19	0,018
Acidente vascular cerebral	-0,05	0,68	0,95	0,25 3,63	0,945
Doença pulmonar obstrutiva crônica	-1,40	1,07	0,25	0,03 2,00	0,190
Tabagismo	-0,95	0,78	0,39	0,08 1,78	0,224
Insuficiência renal (creatinina basal > 1,5mg/dL)	-0,46	0,55	0,63	0,21 1,87	0,405
Hemoglobina basal	0,02	0,10	1,02	0,84 1,25	0,821
Estudo					<0,001
TRACS	Referência				
TRICOP	-0,43	0,55	0,65	0,22 1,91	0,436
TRISOP	1,60	0,46	4,95	2,03 12,10	<0,001
Estratégia restritiva	1,39	0,35	4,01	2,00 8,03	<0,001
Constante	-3,18	2,04			

IC: Intervalo de confiança; IMC: Índice massa corpórea.

## **6 DISCUSSÃO**



O presente estudo analisou dados individuais de pacientes que participaram de qualquer um dos estudos TRACS, TRISOP e TRICOP, três estudos clínicos randomizados diferentes que avaliaram duas estratégias de transfusão de hemácias, restritiva e liberal, em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca, cirurgia não-cardíaca e em pacientes clínicos com choque séptico. Embora não tenha sido encontrado diferença entre os grupos em relação ao desfecho primário de mortalidade e complicações graves, na análise de desfechos secundários uma estratégia restritiva de transfusão de eritrócitos foi independentemente associada a maior incidência de choque cardiogênico no grupo de pacientes idosos. Em uma análise multivariada realizada nos pacientes com idade de 60 anos ou acima, identificou-se que a estratégia restritiva de transfusão de hemácias e pacientes críticos cirúrgicos são fatores independentes associados com choque cardiogênico. Esses dados sugerem que uma estratégia restritiva de transfusão direcionada a um hematócrito de 24% em cirurgia cardíaca ou hemoglobina de 7g/dL em pacientes submetidos à cirurgia não cardíaca, como recomendado em estudos e diretrizes recentes<sup>38,47,48</sup>, pode ser menos segura do que uma estratégia mais liberal, visando um hematócrito de 30% ou concentração de hemoglobina de 9 g/dL, em termos de risco cardiovascular em pacientes com 60 anos ou mais.

A justificativa para a implementação de uma estratégia restritiva de transfusão baseia-se em muitos estudos que demonstraram falta de benefício e aumento substancial de custos e efeitos adversos associados à transfusão de eritrócitos<sup>49-55</sup>. Esses efeitos adversos incluem reações hemolíticas e não hemolíticas agudas, transmissão viral e doenças bacterianas, lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão e sobrecarga circulatória associada à transfusão. No entanto, há uma preocupação com o possível aumento do risco de efeitos adversos da anemia em pacientes com doença cardiovascular.<sup>56,57</sup> Um estudo de coorte retrospectivo de 1958 pacientes cirúrgicos relatou que o aumento da gravidade da anemia estava associado a um aumento significativo nas taxas de mortalidade entre pacientes com anemia. Além disso, alguns estudos em pacientes com anemia e infarto do miocárdio parecem sugerir que a transfusão pode ser benéfica, particularmente para pacientes com mais de 65 anos de idade<sup>19,58</sup>. Um recente estudo piloto realizado por Carson *et al.*<sup>38</sup> demonstrou que uma estratégia restritiva de transfusão em pacientes idosos com doença coronariana sintomática pode resultar em uma taxa maior de complicações cardiovasculares maiores. Docherty *et al.*<sup>59</sup>, em metanálise envolvendo 41 estudos, avaliaram pacientes portadores de doença cardiovascular submetidos a cirurgia não-cardíaca e concluíram que a utilização de estratégia restritiva de transfusão de hemácias pode não ser segura e que estratégias mais liberais (hemoglobina >8 g/dL) para pacientes tanto com doença cardiovascular crônica ou aguda devam ser utilizadas até que maior evidência derivada de estudos randomizados nessa população esteja disponível.

No presente estudo, pacientes com 60 anos ou mais tiveram um risco aumentado de choque cardiogênico quando foi utilizado um limiar de hematócrito de 24% ou concentração de hemoglobina de 7g/dL comparado com um limiar de 30% ou concentração de 9 g/dL. O resultado vai de encontro com os resultados de uma recente metanálise realizada por Simon *et al.*<sup>28</sup> que analisaram 13 estudos, destes nove ensaios clínicos randomizados em pacientes cirúrgicos, totalizando 5780 pacientes. Neste estudo, o risco de mortalidade em 30 dias foi maior em pacientes idosos que seguiram uma estratégia restritiva de transfusão do que naqueles que seguiram uma estratégia liberal de transfusão (razão de risco [RR] 1,36, IC95% 1,05-1,74; p = 0,017). O risco de mortalidade em 90 dias também foi maior naqueles que seguiram uma estratégia de transfusão restritiva do que naqueles que seguiram uma estratégia de transfusão liberal (RR 1,45, IC95% 1,05-1,98; p = 0,022). Pacientes idosos podem ter mecanismos compensatórios reduzidos após o trauma cirúrgico, tornando-os mais propensos a desenvolver incompatibilidade entre o fornecimento e o consumo de oxigênio e, portanto, a hipóxia tecidual. A utilização de estratégias que levem a otimização do débito cardíaco, do conteúdo arterial de oxigênio e que minimizem a incidência de anemia durante o período perioperatório pode reduzir as complicações cardiovasculares perioperatórias em pacientes idosos submetidos a cirurgia de grande porte. No presente estudo, pacientes mais idosos que tiveram choque cardiogênico tiveram uma apresentação mais grave da doença, resultando em uma maior incidência de lesão renal aguda, requerendo terapia de substituição renal, ventilação mecânica prolongada e maior tempo de permanência na UTI e no hospital.

Os resultados do presente estudo sugerem um benefício maior da utilização de uma estratégia liberal para pacientes cirúrgicos do que em pacientes clínicos com choque séptico na redução de desfechos cardiovasculares. Esses dados são concordantes com um recente ensaio clínico realizado por Holst *et al.*<sup>22</sup> que compararam diferentes estratégias de transfusão de hemoglobina ( $\leq 7$  g/dL [limiar inferior] vs  $\leq 9$  g/dL [limiar mais elevado]) em 998 doentes com choque séptico no estudo TRISS. Não houve diferenças entre os grupos em relação ao desfecho primário de mortalidade em 90 dias, eventos isquêmicos e de suporte de vida. No entanto, estudos observacionais com um número substancial de pacientes e covariáveis sugerem que pacientes com choque séptico poderiam se beneficiar de transfusão de hemácias. Park *et al.*<sup>60</sup>, em análise de propensão-combinada de estudo observacional prospectivo banco de dados de 1.054 pacientes com sepse grave e choque séptico, relataram que a transfusão de eritrócitos estava associada a um risco de 7 dias, 28 dias e mortalidade intra-hospitalar. Vincent *et al.*<sup>61</sup> em estudo observacional em pacientes pareados por escore de propensão relataram que pacientes transfundidos tiveram uma taxa de sobrevida maior em 30 dias do que pacientes não transfundidos.

Embora tenha havido uma diferença significativa favorecendo o braço liberal, esses dados devem ser interpretados à luz de várias limitações do estudo. Os estudos incluídos na análise foram realizados em um único centro, limitando sua generalização a outras unidades e países. Os pacientes destes estudos experimentaram taxas ligeiramente maiores de complicações graves do que em outros estudos, provavelmente porque na

população do presente estudo era um grupo de risco relativamente alto, com comorbidades graves e submetidos a cirurgia de grande porte, e os resultados do presente estudo podem não ser relevantes em pacientes com menor gravidade da doença. Além disso, o tamanho da amostra foi pequeno e as conclusões foram baseadas em um número limitado de eventos. Além disso, são resultados de um subestudo, em populações de pacientes clínicos e cirúrgicos com características bem diferentes entre si. Estudos futuros são necessários para melhor caracterizar os resultados de diferentes estratégias de transfusão em uma população de idosos submetidos à cirurgia. Além disso, devem incluir avaliações de fragilidade e marcadores de vulnerabilidade aumentada para melhorar a compreensão desta população específica.

Apesar dessas limitações, uma transfusão restritiva estratégia resultou em aumento da taxa de choque cardiogênico em pacientes idosos submetidos à cirurgia cardíaca e não cardíaca quando comparado a uma estratégia mais liberal, sugerindo que nesta população específica de pacientes cirúrgicos, o risco cardiovascular de anemia pode ser mais prejudicial do que o risco de transfusão sanguínea.

Todos os estudos originais foram acompanhados de editoriais<sup>62-65</sup> (Apêndices de A a E).

## **7 CONCLUSÕES**

Nessa análise de ensaios clínicos randomizados sobre estratégia liberal ou restritiva de transfusão de hemácias em idosos críticos, a estratégia restritiva resultou em maior ocorrência de choque cardiogênico.

Não houve diferenças entre as estratégias em relação a ocorrência do desfecho combinado de complicações, e em relação ao tempo de internação hospitalar e na UTI e na duração da ventilação mecânica.

## **8 ANEXOS**



## Anexo A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - Estudo TRACS

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

#### MODELO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

#### DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

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

#### DADOS SOBRE A PESQUISA

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

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

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO x RISCO MÉDIO   
 RISCO BAIXO  RISCO MAIOR

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 30 meses.

Pacientes que são operados do coração muitas vezes necessitam receber sangue no pós-operatório para aliviar sintomas de cansaço, falta de ar, fraqueza e queda da pressão arterial. Mas, em muitos casos, o sangue pode causar problemas como alergia e infecção. Ainda não sabemos se realmente vale a pena dar sangue para todos os pacientes no pós-operatório. Com este estudo pretendemos avaliar se a anemia no pós-operatório deve ser tratada com sangue. Um grupo de pacientes com anemia receberá sangue apenas se a anemia for grave. O outro grupo receberá sangue ao apresentar graus mais leves de anemia. O resultado da administração do sangue será medido através da melhora do paciente e de resultados de exames de sangue que serão coletados na rotina da unidade. Esperamos encontrar qual o melhor tratamento para reduzir infecção, infarto e arritmias no pós-operatório, diminuição no tempo de internação e do risco de morte. Você não estará em risco em qualquer um dos grupos de estudo. Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os principais investigadores são o Prof.Dr. José Otávio C. Auler Junior e a Dra Ludhmila Abrahão Hajjar que podem ser encontrados no endereço Avenida Enéas de Carvalho Aguiar numero 44 InCor – HC-FMUSP CEP 05403-000 Telefone(s) 3089 5456 ou 3089-5232.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3089-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3089-6442 ramal 26 – E-mail: cappelq@hconet.usp.br

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

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

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO CONTROLADO COMPARATIVO ENTRE ESTRATÉGIA LIBERAL E RESTRITIVA DE TRANSFUSÃO SANGUÍNEA NO PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA CARDÍACA". Eu discuti com a Dra Ludhmila Abrahão Hajjar sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal      Data   /  /  

-----

Assinatura da testemunha      Data   /  /  

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

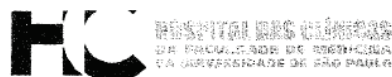
(Somente para o responsável do projeto)

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

-----

Assinatura do responsável pelo estudo      Data   /  /

## Anexo B - Aprovação da CAPPesq - Estudo TRACS



### APROVAÇÃO

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

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

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

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

CAPPesq, 23 de Outubro de 2008

**PROF. DR. CLAUDIO LEONE**

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

COMISSÃO CIENTÍFICA  
RECEBIDO  
21/10/08  
Ludhmila Hajjar

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

## Anexo C - Termo de consentimento livre e esclarecido - Estudo TRISOP

### INSTITUTO DO CANCER DO ESTADO DE SAO PAULO

1

#### MODELO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

##### DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

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

##### DADOS SOBRE A PESQUISA

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

**INSTITUTO DO CÂNCER DO ESTADO DE SÃO PAULO**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Estudo prospectivo e randomizado da transfusão de hemácias em paciente crítico com câncer: estratégia Liberal vs. Restritiva". Eu discuti com o Dr. Juliano Pinheiro de Almeida sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do paciente/representante legal      Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura da testemunha      Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

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

*(Somente para o responsável do projeto) 3276349*

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

\_\_\_\_\_  
Assinatura do responsável pelo estudo      Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

## Anexo D - Aprovação da CAPPesq - Estudo TRISOP



### APROVAÇÃO

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

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

Pesquisador (a) Responsável: Ludhmila Abrahão Hajjar

Pesquisador (a) Executante: Rosana Ely Nakamura

CEP-FMUSP, 30 de março de 2011.

Pós-Graduação em Anestesiologia - FMUSP  
RECEBIDO

Nome Legível e Data, / /

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



## APROVAÇÃO

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

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

**CEP-FMUSP, 12 de abril de 2012.**

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

---

## Anexo E - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - Estudo TRICOP

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

---

#### DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME: .....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : .MF

DATA NASCIMENTO: ...../...../.....

ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....

BAIRRO:..... CIDADE.....

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) . .....

2. RESPONSÁVEL LEGAL . .....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE: .....

SEXO: M  F  DATA NASCIMENTO:...../...../.....

ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: .....

BAIRRO: ..... CIDADE: .....

CEP: ..... TELEFONE: DDD.....

---



DADOS SOBRE A PESQUISA

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

PESQUISADOR: FABRICIO SANCHEZ BERGAMIN

CARGO/FUNÇÃO: MÉDICO

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL MEDICINA Nº 127034

UNIDADE DO ICESP: UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DO ICESP

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO    X                    RISCO MÉDIO   
RISCO BAIXO                     RISCO MAIOR

3. DURAÇÃO DA PESQUISA: 24 MESES

## INSTITUTO DO CANCER DO ESTADO DE SAO PAULO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

-----

Assinatura do paciente/representante legal

Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

-----

Assinatura da testemunha

Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

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

*(Somente para o responsável do projeto)*

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

-----

Assinatura do responsável pelo estudo

Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**Anexo F - Aprovação d da CAPPesq - Estudo TRICOP****APROVAÇÃO**

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

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

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

**Pesquisador (a) Executante: Rosana Ely Nakamura**

**CEP-FMUSP, 30 de março de 2011.**

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

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



## CIÊNCIA

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

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

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

CEP-FMUSP, 03 de Maio de 2012.

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

## Anexo G - Critérios de inclusão e exclusão dos estudos

Estudo	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
TRACS (2010)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indicação de cirurgia cardíaca eletiva: revascularização do miocárdio, cirurgia valvar ou combinada (revascularização do miocárdio e procedimento valvar)</li> <li>• Aceitar participar do estudo</li> <li>• Assinar o termo de consentimento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idade menor que 18 anos</li> <li>• Participação em outro estudo</li> <li>• Cirurgia sem CEC</li> <li>• Impossibilidade de receber transfusão de sangue</li> <li>• Cirurgia de emergência</li> <li>• Cirurgia da aorta</li> <li>• Cirurgia de reconstrução geométrica do ventrículo</li> <li>• Cirurgia para cardiopatia congênita</li> <li>• Transplante cardíaco</li> <li>• Anemia (hemoglobina menor que 10 g/dL)</li> <li>• Plaquetopenia (contagem de plaquetas menor que 150.000/mm<sup>3</sup>)</li> <li>• Coagulopatia (história prévia ou tempo de protrombina maior que 14,8 segundos)</li> <li>• Gestação</li> <li>• Neoplasia</li> <li>• Diagnóstico atual de endocardite infecciosa</li> <li>• Disfunção hepática (bilirrubina total maior que 1,5 mg/dL)</li> <li>• Doença renal crônica em estágio terminal</li> <li>• Recusa em participar do estudo</li> </ul>
TRISOP (2015)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes submetidos a cirurgia abdominal de grande porte com necessidade de pós-operatório em unidade de terapia intensiva;</li> <li>• Idade maior que 18 anos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neoplasias Hematológicas;</li> <li>• Permanência na Unidade de Terapia Intensiva menor que 24 horas;</li> <li>• Insuficiência Renal Crônica em tratamento dialítico;</li> <li>• Escore de Karnofsky inferior a 50;</li> <li>• Anemia (Hemoglobina inferior a 9 g/dL);</li> <li>• Plaquetopenia (Contagem de plaquetas inferior a 50.000/mm<sup>3</sup>)</li> <li>• Coagulopatia (História prévia ou tempo de protrombina maior que 14,8 segundos nos exames pré-operatórios)</li> <li>• Uso de anticoagulantes;</li> <li>• Recusa em receber hemoderivados;</li> <li>• Recusa em participar do estudo.</li> </ul>
TRICOP (2017)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes com diagnóstico prévio confirmado de neoplasia sólida;</li> <li>• Diagnóstico de choque séptico na admissão da UTI;</li> <li>• Idade maior ou igual a 18 anos;</li> <li>• Termo de consentimento assinado.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neoplasias hematológicas;</li> <li>• Expectativa de vida ou permanência prevista na UTI menor que 24 horas;</li> <li>• Doença renal crônica em terapia de substituição renal previamente à admissão na UTI;</li> <li>• Escore de Karnofsky inferior a 50;</li> <li>• Distúrbios de coagulação ou uso de anticoagulantes;</li> <li>• Tumor com sangramento ativo ou choque hemorrágico;</li> <li>• Recusa em receber hemoderivados;</li> <li>• Recusa em participar do estudo ou retirada do termo de consentimento pelo paciente em qualquer momento do estudo;</li> <li>• Pós-operatório imediato de cirurgia oncológica;</li> <li>• Participação do paciente em outros estudos.</li> </ul>

## **9 REFERÊNCIAS**

1. Starr D. *Blood an epic history of medicine and commerce*. New York: Harper Collins, 2002.
2. Spiess BD. Red cell transfusions and guidelines: a work in progress. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007;21(1):185-200.
3. Lundy JS. *Clinical anesthesia - A manual of clinical anesthesiology*. W. B. Philadelphia: Saunders, 1942. p. 381.
4. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Abraham E, MacIntyre NR, Shabot MM, Duh MS, Shapiro MJ. The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill--Current clinical practice in the United States. *Crit Care Med* 2004;32(1):39-52.
5. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, AuBuchon JP. Transfusion medicine. Second of two parts--Blood conservation. *N Engl J Med*. 1999;340(7):525-33.
6. Wise MW, O'Leary JP. The origins of blood transfusion: the later phase. *Am Surg*. 2001;67(10):1011-3.
7. Gocke DJ, Kavey NB. Hepatitis antigen. Correlation with disease and infectivity of blood-donors. *Lancet*. 1969;1(7605):1055-9.



8. Grady GF, Bennett AJ. Risk of posttransfusion hepatitis in the United States. A prospective cooperative study. *JAMA*. 1972;220(5):692-701.
9. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, Meier-Hellmann A, Nollet G, Peres-Bota D; ABC (Anemia and Blood Transfusion in Critical Care) Investigators. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA*. 2002;288(12):1499-507.
10. Spahn DR, Dettori N, Kocian R, Chassot PG. Transfusion in the cardiac patient. *Crit Care Clin*. 2004;20(2):269-79.
11. Yoshikawa A, Gotanda Y, Itabashi M, Minegishi K, Kanemitsu K, Nishioka K; Japanese Red Cross NAT Screening Research Group. HBV NAT positive [corrected] blood donors in the early and late stages of HBV infection: analyses of the window period and kinetics of HBV DNA. *Vox Sang*. 2005;88(2):77-86.
12. Despotis GJ, Zhang L, Lublin DM. Transfusion risks and transfusion-related pro-inflammatory responses. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007;21(1):147-61.
13. Hajjar LA, Auler Junior JO, Santos L, Galas F. Blood transfusion in critically ill patients: state of the art. *Clinics (Sao Paulo)*. 2007;62(4):507-24.
14. Marik PE, Sibbald WJ. Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA*. 1993;269(23):3024-9.

15. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related immunomodulation (TRIM): an update. *Blood Rev.* 2007;21(6):327-48.
16. Koch CG, Li L, Duncan AI, Mihaljevic T, Cosgrove DM, Loop FD, Starr NJ, Blackstone EH. Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med.* 2006;34(6):1608-16.
17. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetisir E. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med.* 1999;34(6):409-17.
18. Hebert PC, Yetisir E, Martin C, Blajchman MA, Wells G, Marshall J, Tweeddale M, Pagliarello G, Schweitzer I; Transfusion Requirements in Critical Care Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group. Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases? *Crit Care Med.* 2001;29(2):227-34.
19. Wu WC, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2001;345(17):1230-6.

20. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, Nakamura RE, Silva CM, Santos MH, Fukushima J, Kalil Filho R, Sierra DB, Lopes NH, Mauad T, Roquim AC, Sundin MR, Leão WC, Almeida JP, Pomerantzeff PM, Dallan LO, Jatene FB, Stolf NA, Auler JO Jr. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304(14):1559-67.
21. Carson JL, Terrin ML, Noveck H, et al. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. *N Engl J Med*. 2011;365:2453-62.
22. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, Wernerman J, Guttormsen AB, Karlsson S, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med*. 2014;371(15):1381-91.
23. de Almeida JP, Vincent JL, Galas FR, de Almeida EP, Fukushima JT, Osawa EA, Bergamin F, Park CL, Nakamura RE, Fonseca SM, Cutait G, Alves JI, Bazan M, Vieira S, Sandrini AC, Palomba H, Ribeiro U Jr, Crippa A, Dalloglio M, Diz Mdel P, Kalil Filho R, Auler JO Jr, Rhodes A, Hajjar LA. Transfusion requirements in surgical oncology patients: a prospective, randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2015;122(1):29-38.
24. Bergamin FS, Almeida JP, Landoni G, Galas FRBG, Fukushima JT, Fominskiy E, Park CHL, Osawa EA, Diz MPE, Oliveira GQ, Franco RA, Nakamura RE, Almeida EM, Abdala E, Freire MP, Filho RK, Auler JOC Jr, Hajjar LA. Liberal Versus Restrictive Transfusion Strategy in Critically Ill Oncologic Patients: The Transfusion Requirements in Critically Ill Oncologic Patients Randomized Controlled Trial. *Crit Care Med*. 2017;45(5):766-73.

25. Murphy GJ, Pike K, Rogers CA, Wordsworth S, Stokes EA, Angelini GD, Reeves BC; TITRe2 Investigators. Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2015;372(11):997-1008.
26. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, Hall J, Belley-Cote E, Connolly K, Khanykin B, Gregory AJ, de Médicis É, McGuinness S, Royse A, Carrier FM, Young PJ, Villar JC, Grocott HP, Seeberger MD, Fremes S, Lellouche F, Syed S, Byrne K, Bagshaw SM, Hwang NC, Mehta C, Painter TW, Royse C, Verma S, Hare GMT, Cohen A, Thorpe KE, Jüni P, Shehata N; TRICS Investigators and Perioperative Anesthesia Clinical Trials Group. Restrictive or liberal red-cell transfusion for cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2017;377(22):2133-44.
27. Chen QH, Wang HL, Liu L, Shao J, Yu J, Zheng RQ. Effects of restrictive red blood cell transfusion on the prognoses of adult patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care.* 2018;22(1):142.
28. Simon GI, Craswell A, Thom O, Fung YL. Outcomes of restrictive versus liberal transfusion strategies in older adults from nine randomised controlled trials: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2017;4(10):e465-e74.
29. Prince MJ, Wu F, Guo Y, Gutierrez Robledo LM, O'Donnell M, Sullivan R, Yusuf S. The burden of disease in older people and implications for health policy and practice. *Lancet.* 2015;385(9967):549-62.

30. Kulier A. Blood conservation in geriatric patients. *Infus Ther.* 2001;28:99-100.
31. Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task F, Ferraris VA, Ferraris SP, Ferraris SP, Saha SP, Hessel EA 2nd, Haan CK, Royston BD, Bridges CR, Higgins RS, Despotis G, Brown JR; Society of Cardiovascular Anesthesiologists Special Task Force on Blood Transfusion, Spiess BD, Shore-Lesserson L, Stafford-Smith M, Mazer CD, Bennett-Guerrero E, Hill SE, Body S. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline. *Ann Thorac Surg.* 2007;83(5 Suppl.):S27-86.
32. Madjdpour C, Spahn DR, Weiskopf RB. Anemia and perioperative red blood cell transfusion: a matter of tolerance. *Crit Care Med.* 2006;34(5 Suppl.):S102-8.
33. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood T, Adjuvant T. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiology.* 2006;105(1):198-208.

34. Hovav T, Yedgar S, Manny N, Barshtein G. Alteration of red cell aggregability and shape during blood storage. *Transfusion*. 1999;39(3):277-81.
35. Spahn DR, Leone BJ, Reves JG, Pasch T. Cardiovascular and coronary physiology of acute isovolemic hemodilution: a review of nonoxygen-carrying and oxygen-carrying solutions. *Anesth Analg*. 1994;78(5):1000-21.
36. Fitzgerald RD, Martin CM, Dietz GE, Doig GS, Potter RF, Sibbald WJ.. Transfusing red blood cells stored in citrate phosphate dextrose adenine-1 for 28 days fails to improve tissue oxygenation in rats. *Crit Care Med*. 1997;25(5):726-32.
37. Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Crit Care Med*. 2008;36(9):2667-74.
38. Carson JL, Brooks MM, Abbott JD, Chaitman B, Kelsey SF, Triulzi DJ, Srinivas V, Menegus MA, Marroquin OC, Rao SV, Noveck H, Passano E, Hardison RM, Smitherman T, Vagaonescu T, Wimmer NJ, Williams DO.. Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease. *Am Heart J*. 2013;165(6):964-71 e1.

39. von Heymann C, Sander M, Foer A, Heinemann A, Spiess B, Braun J, Krämer M, Grosse J, Dohmen P, Dushe S, Halle J, Konertz WF, Wernecke KD, Spies C. The impact of an hematocrit of 20% during normothermic cardiopulmonary bypass for elective low risk coronary artery bypass graft surgery on oxygen delivery and clinical outcome--a randomized controlled study [ISRCTN35655335]. *Crit Care*. 2006;10(2):R58.
40. Groeneveld AB, Jansen EK, Verheij J. Mechanisms of pulmonary dysfunction after on-pump and off-pump cardiac surgery: a prospective cohort study. *J Cardiothorac Surg*. 2007 Feb 14;2:11.
41. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(3 Pt 1):818-24.
42. Croce MA. Postoperative pneumonia. *Am Surg*. 2000;66(2):133-7.
43. Masse L, Antonacci M. Low cardiac output syndrome: identification and management. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2005;17(4):375-83, x.
44. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A; Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31.

45. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, Truman B, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Hart RP, Dittus R. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA*. 2001;286(21):2703-10.
46. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 1992;20:864-74.
47. Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP, Hessel EA 2nd, Haan CK, Royston BD, Bridges CR, Higgins RS, Despotis G, Brown JR; Society of Cardiovascular Anesthesiologists Special Task Force on Blood Transfusion, Spiess BD, Shore-Lesserson L, Stafford-Smith M, Mazer CD, Bennett-Guerrero E, Hill SE, Body S. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline. *Ann Thorac Surg*. 2007;83(5 Suppl.):S27-86.
48. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiology*. 2006;105(1):198-208.



49. Reeves BC, Murphy GJ. Increased mortality, morbidity, and cost associated with red blood cell transfusion after cardiac surgery. *Curr Opin Cardiol*. 2008;23(6):607-12.
50. Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Izvi 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.
51. Scott BH, Seifert FC, Grimson R. Blood transfusion is associated with increased resource utilisation, morbidity and mortality in cardiac surgery. *Ann Card Anaesth*. 2008;11(1):15-9.
52. Shaw RE, Johnson CK, Ferrari G, Zapolanski A, Brizzio M, Rioux N, Edara S, Sperling J, Grau JB. Balancing the benefits and risks of blood transfusions in patients undergoing cardiac surgery: a propensity-matched analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013;17(1):96-102.
53. Shaw RE, Johnson CK, Ferrari G, Brizzio ME, Sayles K, Rioux N, Zapolanski A, Grau JB. Blood transfusion in cardiac surgery does increase the risk of 5-year mortality: results from a contemporary series of 1714 propensity-matched patients. *Transfusion*. 2014;54(4):1106-13.
54. Galas FR, Almeida JP, Fukushima JT, Osawa EA, Nakamura RE, Silva CM, de Almeida EP, Auler JO, Vincent JL, Hajjar LA. Blood transfusion in cardiac surgery is a risk factor for increased hospital length of stay in adult patients. *J Cardiothorac Surg*. 2013;8:54.

55. LaPar DJ, Crosby IK, Ailawadi G, Ad N, Choi E, Spiess BD, Rich JB, Kasirajan V, Fonner E Jr, Kron IL, Speir AM; Investigators for the Virginia Cardiac Surgery Quality Initiative. Blood product conservation is associated with improved outcomes and reduced costs after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145(3):796-803.
56. Carson JL, Duff A, Poses RM, Berlin JA, Spence RK, Trout R, Noveck H, Strom BL. Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet.* 1996;348(9034):1055-60.
57. DeFoe GR, Ross CS, Olmstead EM, Surgenor SD, Fillinger MP, Groom RC, Forest RJ, Pieroni JW, Warren CS, Bogosian ME, Krumholz CF, Clark C, Clough RA, Weldner PW, Lahey SJ, Leavitt BJ, Marrin CA, Charlesworth DC, Marshall P, O'Connor GT. Lowest hematocrit on bypass and adverse outcomes associated with coronary artery bypass grafting. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Ann Thorac Surg.* 2001;71(3):769-76.
58. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, Burton PB, Murphy SA, McCabe CH, Gibson CM, Braunwald E. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation.* 2005;111(16):2042-9.

- 
59. Docherty AB, O'Donnell R, Brunskill S, Trivella M, Doree C, Holst L, Parker M, Gregersen M, Pinheiro de Almeida J, Walsh TS, Stanworth SJ. Effect of restrictive versus liberal transfusion strategies on outcomes in patients with cardiovascular disease in a non-cardiac surgery setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;352:i1351.
  60. Park DW, Chun BC, Kwon SS, Yoon YK, Choi WS, Sohn JW, Peck KR, Kim YS, Choi YH, Choi JY, Kim SI, Eom JS, Kim HY, Cheong HJ, Song YG, Choi HJ, Kim JM, Kim MJ. Red blood cell transfusions are associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock: a propensity-matched analysis\*. *Crit Care Med*. 2012;40(12):3140-5.
  61. Vincent JL, Sakr Y, Sprung C, Harboe S, Damas P; Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Investigators. Are blood transfusions associated with greater mortality rates? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients study. *Anesthesiology*. 2008;108(1):31-9.
  62. Shander AS, Goodnough LT. Blood transfusion as a quality indicator in cardiac surgery. *JAMA*. 2010 Oct 13;304(14):1610-1.
  63. Cata JP. Perioperative anemia and blood transfusions in patients with cancer: when the problem, the solution, and their combination are each associated with poor outcomes. *Anesthesiology*. 2015.;122(1):3-4.

64. Vincent JL, Lelubre C. The sicker the patient, the more likely that transfusion will be beneficial. *J Thorac Dis.* 2017;9(12):4912-4914.
65. Pulido JN. Transfusion strategies in cardiac surgery: More pieces to the puzzle, more questions to be answered. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;150(5):1320-1.

## **APÊNDICES**

**Apêndice A - Estudo TRACS**

Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, Nakamura RE, Silva CM, Santos MH, Fukushima J, Kalil Filho R, Sierra DB, Lopes NH, Mauad T, Roquim AC, Sundin MR, Leão WC, Almeida JP, Pomerantzeff PM, Dallan LO, Jatene FB, Stolf NA, Auler JO Jr. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304(14):1559-67. doi: 10.1001/jama.2010.1446.

22/02/2019

Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. - PubMed - NCBI

PubMed

10.1001/jama.2010.1446

Format: Abstract

Full text links



JAMA. 2010 Oct 13;304(14):1559-67. doi: [10.1001/jama.2010.1446](https://doi.org/10.1001/jama.2010.1446).

## Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial.

Hajjar LA<sup>1</sup>, Vincent JL, Galas FR, Nakamura RE, Silva CM, Santos MH, Fukushima J, Kalil Filho R, Sierra DB, Lopes NH, Mauad T, Roquim AC, Sundin MR, Leão WC, Almeida JP, Pomerantzeff PM, Dallan LO, Jatene FB, Stolf NA, Auler JO Jr.

### Author information

#### Abstract

**CONTEXT:** Perioperative red blood cell transfusion is commonly used to address anemia, an independent risk factor for morbidity and mortality after cardiac operations; however, evidence regarding optimal blood transfusion practice in patients undergoing cardiac surgery is lacking.

**OBJECTIVE:** To define whether a restrictive perioperative red blood cell transfusion strategy is as safe as a liberal strategy in patients undergoing elective cardiac surgery.

**DESIGN, SETTING, AND PATIENTS:** The Transfusion Requirements After Cardiac Surgery (TRACS) study, a prospective, randomized, controlled clinical noninferiority trial conducted between February 2009 and February 2010 in an intensive care unit at a university hospital cardiac surgery referral center in Brazil. Consecutive adult patients (n = 502) who underwent cardiac surgery with cardiopulmonary bypass were eligible; analysis was by intention-to-treat.

**INTERVENTION:** Patients were randomly assigned to a liberal strategy of blood transfusion (to maintain a hematocrit  $\geq 30\%$ ) or to a restrictive strategy (hematocrit  $\geq 24\%$ ).

**MAIN OUTCOME MEASURE:** Composite end point of 30-day all-cause mortality and severe morbidity (cardiogenic shock, acute respiratory distress syndrome, or acute renal injury requiring dialysis or hemofiltration) occurring during the hospital stay. The noninferiority margin was predefined at -8% (ie, 8% minimal clinically important increase in occurrence of the composite end point).

**RESULTS:** Hemoglobin concentrations were maintained at a mean of 10.5 g/dL (95% confidence interval [CI], 10.4-10.6) in the liberal-strategy group and 9.1 g/dL (95% CI, 9.0-9.2) in the restrictive-strategy group (P < .001). A total of 198 of 253 patients (78%) in the liberal-strategy group and 118 of 249 (47%) in the restrictive-strategy group received a blood transfusion (P < .001). Occurrence of the primary end point was similar between groups (10% liberal vs 11% restrictive; between-group difference, 1% [95% CI, -6% to 4%]; P = .85). Independent of transfusion strategy, the number of transfused red blood cell units was an independent risk factor for clinical complications or death at 30 days (hazard ratio for each additional unit transfused, 1.2 [95% CI, 1.1-1.4]; P = .002).

**CONCLUSION:** Among patients undergoing cardiac surgery, the use of a restrictive perioperative transfusion strategy compared with a more liberal strategy resulted in noninferior rates of the

22/02/2019

Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. - PubMed - NCBI

combined outcome of 30-day all-cause mortality and severe morbidity.

**TRIAL REGISTRATION:** clinicaltrials.gov Identifier: [NCT01021631](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01021631).

**Comment in**

Blood transfusion as a quality indicator in cardiac surgery. [JAMA. 2010]

Transfusions in cardiac surgery. [Arch Surg. 2011]

Blood transfusion and cardiac surgery. [JAMA. 2011]

Blood transfusion and cardiac surgery. [JAMA. 2011]

A restrictive perioperative transfusion strategy does not increase all-cause mortality (30 days) or morbidity compared with a liberal approach in patients undergoing cardiac surgery. [Evid Based Med. 2011]

PMID: 20940381 DOI: [10.1001/jama.2010.1446](https://doi.org/10.1001/jama.2010.1446)

[Indexed for MEDLINE]

---

**Publication type, MeSH terms, Secondary source ID**

---

**LinkOut - more resources**



## Editorial TRACS

22/02/2019

Blood transfusion as a quality indicator in cardiac surgery - PubMed - NCBI

PubMed

**Format:** Abstract

Full text links

[JAMA](#). 2010 Oct 13;304(14):1610-1. doi: 10.1001/jama.2010.1483.



### Blood transfusion as a quality indicator in cardiac surgery.

[Shander AS](#), [Goodnough LT](#).

#### Comment in

**Blood transfusion** and **cardiac surgery**. [JAMA. 2011]

**Blood transfusion** and **cardiac surgery**. [JAMA. 2011]

#### Comment on

**Transfusion** requirements after **cardiac surgery**: the TRACS randomized controlled trial. [JAMA. 2010]

Variation in use of **blood transfusion** in coronary artery bypass graft **surgery**. [JAMA. 2010]

PMID: 20940390 DOI: [10.1001/jama.2010.1483](https://doi.org/10.1001/jama.2010.1483)

[Indexed for MEDLINE]

Publication types, MeSH terms

LinkOut - more resources

**Apêndice B - Estudo TRISOP**

de Almeida JP1, Vincent JL, Galas FR, de Almeida EP, Fukushima JT, Osawa EA, Bergamin F, Park CL, Nakamura RE, Fonseca SM, Cutait G, Alves JI, Bazan M, Vieira S, Sandrini AC, Palomba H, Ribeiro U Jr, Crippa A, Dalloglio M, Diz Mdel P, Kalil Filho R, Auler JO Jr, Rhodes A, Hajjar LA. Transfusion requirements in surgical oncology patients: a prospective, randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2015 Jan;122(1):29-38. doi: 10.1097/ALN.0000000000000511.

22/02/2019

Transfusion requirements in surgical oncology patients: a prospective, randomized controlled trial. - PubMed - NCBI

PubMed

10.1097/ALN.0000000000000511

Format: Abstract

Full text links

ANESTHESIOLOGY

*Anesthesiology*, 2015 Jan;122(1):29-38. doi: [10.1097/ALN.0000000000000511](https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000511).

## Transfusion requirements in surgical oncology patients: a prospective, randomized controlled trial.

[de Almeida JP<sup>1</sup>](#), [Vincent JL](#), [Galas FR](#), [de Almeida EP](#), [Fukushima JT](#), [Osawa EA](#), [Bergamin F](#), [Park CL](#), [Nakamura RE](#), [Fonseca SM](#), [Cutait G](#), [Alves JJ](#), [Bazan M](#), [Vieira S](#), [Sandrini AC](#), [Palomba H](#), [Ribeiro U Jr](#), [Crippa A](#), [Daloglio M](#), [Diz Mdel P](#), [Kalil Filho R](#), [Auler JO Jr](#), [Rhodes A](#), [Hajjar LA](#).

### Author information

#### Abstract

**BACKGROUND:** Several studies have indicated that a restrictive erythrocyte transfusion strategy is as safe as a liberal one in critically ill patients, but there is no clear evidence to support the superiority of any perioperative transfusion strategy in patients with cancer.

**METHODS:** In a randomized, controlled, parallel-group, double-blind (patients and outcome assessors) superiority trial in the intensive care unit of a tertiary oncology hospital, the authors evaluated whether a restrictive strategy of erythrocyte transfusion (transfusion when hemoglobin concentration <7 g/dl) was superior to a liberal one (transfusion when hemoglobin concentration <9 g/dl) for reducing mortality and severe clinical complications among patients having major cancer surgery. All adult patients with cancer having major abdominal surgery who required postoperative intensive care were included and randomly allocated to treatment with the liberal or the restrictive erythrocyte transfusion strategy. The primary outcome was a composite endpoint of mortality and morbidity.

**RESULTS:** A total of 198 patients were included as follows: 101 in the restrictive group and 97 in the liberal group. The primary composite endpoint occurred in 19.6% (95% CI, 12.9 to 28.6%) of patients in the liberal-strategy group and in 35.6% (27.0 to 45.4%) of patients in the restrictive-strategy group ( $P = 0.012$ ). Compared with the restrictive strategy, the liberal transfusion strategy was associated with an absolute risk reduction for the composite outcome of 16% (3.8 to 28.2%) and a number needed to treat of 6.2 (3.5 to 26.5).

**CONCLUSION:** A liberal erythrocyte transfusion strategy with a hemoglobin trigger of 9 g/dl was associated with fewer major postoperative complications in patients having major cancer surgery compared with a restrictive strategy.

#### Comment in

Perioperative anemia and blood transfusions in patients with cancer: when the problem, the solution, and their combination are each associated with poor outcomes. [*Anesthesiology*. 2015]

Association of Postoperative Transfusion Strategy with Short-term Outcomes in Surgical Oncology Patients. [*Anesthesiology*. 2015]

Transfusion Threshold Trials: The Need to Establish a Clear Difference in Transfusion Practice between Study Groups. [*Anesthesiology*. 2015]

A Different Perspective on Transfusion Requirements in Surgical Oncology Patients. [*Anesthesiology*. 2015]

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10.1097%2FALN.0000000000000511>

1/2

22/02/2019

Transfusion requirements in surgical oncology patients: a prospective, randomized controlled trial. - PubMed - NCBI

Adding a New Piece to the Transfusion Puzzle in Oncologic Surgery Patients. [Anesthesiology. 2015]  
 Liberal Transfusion Practice or Perioperative Treatment of Anemia to Avoid Transfusion?  
 [Anesthesiology. 2015]

PMID: 25401417 DOI: [10.1097/ALN.0000000000000511](https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000511)

[Indexed for MEDLINE]

Publication type, MeSH terms, Substance

LinkOut - more resources

## Editorial TRISOP

22/02/2019 Perioperative anemia and blood transfusions in patients with cancer: when the problem, the solution, and their combination are each associate...

PubMed

Format: Abstract

Full text links

ANESTHESIOLOGY

[Anesthesiology](#), 2015 Jan;122(1):3-4. doi: 10.1097/ALN.0000000000000518.

### Perioperative anemia and blood transfusions in patients with cancer: when the problem, the solution, and their combination are each associated with poor outcomes.

Cata JP<sup>1</sup>.

#### Author information

#### Comment on

**Transfusion** requirements in **surgical** oncology patients: a prospective, randomized controlled trial. [Anesthesiology. 2015]

PMID: 25405396 DOI: [10.1097/ALN.0000000000000518](https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000518)

[Indexed for MEDLINE]

Publication types, MeSH terms

LinkOut - more resources

**Apêndice C - Estudo TRICOP**

Bergamin FS1, Almeida JP, Landoni G, Galas FRBG, Fukushima JT, Fominskiy E, Park CHL, Osawa EA, Diz MPE, Oliveira GQ, Franco RA, Nakamura RE, Almeida EM, Abdala E, Freire MP, Filho RK, Auler JOC Jr, Hajjar LA. Liberal Versus Restrictive Transfusion Strategy in Critically Ill Oncologic Patients: The Transfusion Requirements in Critically Ill Oncologic Patients Randomized Controlled Trial. *Crit Care Med.* 2017 May;45(5):766-773. doi: 10.1097/CCM.0000000000002283.

22/02/2019 Liberal Versus Restrictive Transfusion Strategy in Critically Ill Oncologic Patients: The Transfusion Requirements in Critically Ill Onc...

PubMed ▼ 10.1097/CCM.0000000000002283

Format: Abstract

Full text links

*Crit Care Med.* 2017 May;45(5):766-773. doi: [10.1097/CCM.0000000000002283](https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002283).

## Liberal Versus Restrictive Transfusion Strategy in Critically Ill Oncologic Patients: The Transfusion Requirements in Critically Ill Oncologic Patients Randomized Controlled Trial.

[Bergamin FS<sup>1</sup>](#), [Almeida JP](#), [Landoni G](#), [Galas FRBG](#), [Fukushima JT](#), [Fominskiy E](#), [Park CHL](#), [Osawa EA](#), [Diz MPE](#), [Oliveira GQ](#), [Franco RA](#), [Nakamura RE](#), [Almeida EM](#), [Abdala E](#), [Freire MP](#), [Filho RK](#), [Auler JOC Jr](#), [Hajjar LA](#).

### Author information

### Abstract

**OBJECTIVE:** To assess whether a restrictive strategy of RBC transfusion reduces 28-day mortality when compared with a liberal strategy in cancer patients with septic shock.

**DESIGN:** Single center, randomized, double-blind controlled trial.

**SETTING:** Teaching hospital.

**PATIENTS:** Adult cancer patients with septic shock in the first 6 hours of ICU admission.

**INTERVENTIONS:** Patients were randomized to the liberal (hemoglobin threshold, < 9 g/dL) or to the restrictive strategy (hemoglobin threshold, < 7 g/dL) of RBC transfusion during ICU stay.

**MEASUREMENTS AND MAIN RESULTS:** Patients were randomized to the liberal (n = 149) or to the restrictive transfusion strategy (n = 151) group. Patients in the liberal group received more RBC units than patients in the restrictive group (1 [0-3] vs 0 [0-2] unit; p < 0.001). At 28 days after randomization, mortality rate in the liberal group (primary endpoint of the study) was 45% (67 patients) versus 56% (84 patients) in the restrictive group (hazard ratio, 0.74; 95% CI, 0.53-1.04; p = 0.08) with no differences in ICU and hospital length of stay. At 90 days after randomization, mortality rate in the liberal group was lower (59% vs 70%) than in the restrictive group (hazard ratio, 0.72; 95% CI, 0.53-0.97; p = 0.03).

**CONCLUSIONS:** We observed a survival trend favoring a liberal transfusion strategy in patients with septic shock when compared with the restrictive strategy. These results went in the opposite direction of the a priori hypothesis and of other trials in the field and need to be confirmed.

### Comment in

The sicker the patient, the more likely that transfusion will be beneficial. [J Thorac Dis. 2017]

PMID: 28240687 DOI: [10.1097/CCM.0000000000002283](https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002283)

[Indexed for MEDLINE]

22/02/2019 Liberal Versus Restrictive Transfusion Strategy in Critically Ill Oncologic Patients: The Transfusion Requirements in Critically Ill Onc...

**Publication type, MeSH terms**

**LinkOut - more resources**



## Editorial TRICOP

22/02/2019

The sicker the patient, the more likely that transfusion will be beneficial. - PubMed - NCBI

PubMed

Format: Abstract

Full text links



See 1 citation found by title matching your search:

[J Thorac Dis](#). 2017 Dec;9(12):4912-4914. doi: 10.21037/jtd.2017.11.102.

### The sicker the patient, the more likely that transfusion will be beneficial.

[Vincent JL](#)<sup>1</sup>, [Lelubre C](#)<sup>2</sup>.

#### Author information

#### Comment on

Liberal Versus Restrictive **Transfusion** Strategy in Critically Ill Oncologic Patients: The **Transfusion** Requirements in Critically Ill Oncologic Patients Randomized Controlled Trial. [Crit Care Med. 2017]

PMID: 29312690 PMCID: [PMC5757019](#) DOI: [10.21037/jtd.2017.11.102](#)

[Free PMC Article](#)

Conflict of interest statement

Publication types

LinkOut - more resources

**Apêndice E - Publicação dos resultados da tese**

Nakamura RE, Vincent JL, Fukushima JT, de Almeida JP, Franco RA, Lee Park C, Osawa EA, Pinto Silva CM, Costa Auler JO Jr, Landoni G, Barbosa Gomes Galas FR, Filho RK, Hajjar LA. A liberal strategy of red blood cell transfusion reduces cardiogenic shock in elderly patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015 Nov;150(5):1314-20. doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.07.051.

22/02/2019 A liberal strategy of red blood cell transfusion reduces cardiogenic shock in elderly patients undergoing cardiac surgery. - PubMed -...

PubMed ▼ 10.1016/j.jtcvs.2015.07.051

Format: Abstract

Full text links

J Thorac Cardiovasc Surg. 2015 Nov;150(5):1314-20. doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.07.051. Epub 2015

ELSEVIER  
OPEN ACCESS**A liberal strategy of red blood cell transfusion reduces cardiogenic shock in elderly patients undergoing cardiac surgery.**Nakamura RE<sup>1</sup>, Vincent JL<sup>2</sup>, Fukushima JT<sup>1</sup>, de Almeida JP<sup>1</sup>, Franco RA<sup>1</sup>, Lee Park C<sup>1</sup>, Osawa EA<sup>1</sup>, Pinto Silva CM<sup>1</sup>, Costa Auler JO Jr<sup>1</sup>, Landoni G<sup>3</sup>, Barbosa Gomes Galas FR<sup>1</sup>, Filho RK<sup>4</sup>, Hajjar LA<sup>1</sup>.**Author information****Abstract**

**OBJECTIVE:** The aim of this study was to compare outcomes in patients undergoing cardiac surgery who are aged 60 years or more or less than 60 years after implementation of a restrictive or a liberal transfusion strategy.

**METHODS:** This is a substudy of the Transfusion Requirements After Cardiac Surgery (TRACS) randomized controlled trial. In this subgroup analysis, we separated patients into those aged 60 years or more (elderly) and those aged less than 60 years randomized to a restrictive or a liberal strategy of red blood cell transfusion. The primary outcome was a composite defined as a combination of 30-day all-cause mortality and severe morbidity.

**RESULTS:** Of the 502 patients included in the Transfusion Requirements After Cardiac Surgery study, 260 (51.8%) were aged 60 years or more and 242 (48.2%) were aged less than 60 years and were included in this study. The primary end point occurred in 11.9% of patients in the liberal strategy group and 16.8% of patients in the restrictive strategy group ( $P = .254$ ) for those aged 60 years or more and in 6.8% of patients in the liberal strategy group and 5.6% of patients in the restrictive strategy group for those aged less than 60 years ( $P = .714$ ). However, in the older patients, cardiogenic shock was more frequent in patients in the restrictive transfusion group (12.8% vs 5.2%,  $P = .031$ ). Thirty-day mortality, acute respiratory distress syndrome, and acute renal injury were similar in the restrictive and liberal transfusion groups in both age groups.

**CONCLUSIONS:** Although there was no difference between groups regarding the primary outcome, a restrictive transfusion strategy may result in an increased rate of cardiogenic shock in elderly patients undergoing cardiac surgery compared with a more liberal strategy. Cardiovascular risk of anemia may be more harmful than the risk of blood transfusion in older patients.

**TRIAL REGISTRATION:** ClinicalTrials.gov [NCT01021631](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01021631).

Copyright © 2015 The American Association for Thoracic Surgery. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

**KEYWORDS:** cardiac surgery; cardiogenic shock; elderly; red blood cell transfusion

**Comment in**

Transfusion strategies in cardiac surgery: More pieces to the puzzle, more questions to be answered. [J Thorac Cardiovasc Surg. 2015]

22/02/2019 A liberal strategy of red blood cell transfusion reduces cardiogenic shock in elderly patients undergoing cardiac surgery. - PubMed -...  
**Is limiting transfusion safe? The devil is in the details.** [J Thorac Cardiovasc Surg. 2015]

PMID: 26318355 DOI: [10.1016/j.jtcvs.2015.07.051](https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.07.051)

[Indexed for MEDLINE] **Free full text**

Publication types, MeSH terms, Substances, Secondary source ID

LinkOut - more resources

## Editorial

22/02/2019 Transfusion strategies in cardiac surgery: More pieces to the puzzle, more questions to be answered. - PubMed - NCBI

PubMed

Format: Abstract

Full text links

[J Thorac Cardiovasc Surg.](#) 2015 Nov;150(5):1320-1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.08.040. Epub 2015 Aug



### Transfusion strategies in cardiac surgery: More pieces to the puzzle, more questions to be answered.

[Pulido JN](#)<sup>1</sup>.

#### Author information

#### Comment on

A liberal strategy of red **blood** cell **transfusion** reduces cardiogenic shock in elderly patients undergoing **cardiac surgery**. [J Thorac Cardiovasc Surg. 2015]

PMID: 26349592 DOI: [10.1016/j.jtcvs.2015.08.040](https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.08.040)

[Indexed for MEDLINE] [Free full text](#)

Publication types, MeSH terms

LinkOut - more resources