Resumo

Introdução: O objectivo deste trabalho consistiu no estudo de doentes submetidos a cirurgia de revascularização coronária (CABG), de forma a identificar os factores de risco pré-operatórios e desenvolver e validar um modelo de predição de risco para transfusão de concentrado eritrocitário (CE) durante a circulação extracorporal (CEC).

Métodos: Estudo retrospectivo que incluiu doentes submetidos consecutivamente a CABG isolada com CEC, no Centro de Cirurgia Cardiotorácica do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, entre Janeiro de 2012 e Dezembro de 2013. O modelo de risco foi desenvolvido e validado utilizando o método de regressão logística associado à técnica de amostragem aleatória com reposição. O poder discriminatório e a calibração do modelo foi aferida pela área abaixo da curva ROC (receiver operator characteristic) e pelo teste Hosmer-Lemeshow (H-L), respectivamente.

Resultados: Dos 530 pacientes deste estudo, a transfusão de CE ocorreu em 91 (17,2%) durante a CEC. Destes, a maioria foi transfundido com uma (54,9%) ou duas (41,8%) unidades de CE. As variáveis incluídas no modelo final (reportado como odds ratio; IC95%) foram: idade (1,07; 1,02-1,13), taxa de filtração glomerular (0,98; 0,96-1,00), superfície corporal (0,95; 0,92-0,98), doença vascular periférica (3,03; 1,01-9,05), doença cerebrovascular (4,58; 1,29-16,18) e hematócrito (0,55; 48-,63). O modelo de risco desenvolvido tem excelente poder discriminatório (área abaixo da curva ROC: 0,963). Os resultados do teste H-L mostram que o modelo prevê com precisão, tanto globalmente quer ao longo da análise parcelar dos grupos de decis de risco.

Conclusões: Desenvolvemos um modelo de predição de risco para transfusão de CE durante a circulação extracorporal que revela um desempenho adequado relativamente à discriminação,

calibração e estabilidade ao longo de um espectro de risco. Consequentemente, o modelo de risco desenvolvido pode ser usado como um instrumento para fornecer estimativas individuais precisas sobre o risco transfusão de CE durante a CEC na nossa população de doentes. Adicionalmente, poderia ser usado como um adjuvante valioso para a melhoria da prática clínica do nosso centro, essencialmente no que respeita à escolha do tratamento e alocação de recursos, ao consentimento informado e ao controlo de qualidade.

Palavras-Chave: Transfusão; Concentrado eritrocitário, Cirurgia de revascularização coronária; Circulação extracorporal; Factores de risco; Predição do risco; Modelo de predição de risco.

Abstract

Introduction: We have conducted a study of patients undergoing coronary artery bypass surgery (CABG) to identify preoperative risk factors and to develop and validate a risk prediction model for red blood cell (RBC) transfusion during extracorporeal circulation (ECC).

***Methods*:** This retrospective observational study includes consecutive patients who underwent on-pump isolated CABG at Centre of Cardiothoracic Surgery, Coimbra University and Hospital Centre, between January 2012 and December 2013. The risk model was developed and validated by logistic regression and bootstrap analysis. Discrimination and calibration were assessed using the area under the ROC curve (AUC) and the Hosmer - Lemeshow (H - L) test, respectively.

***Results*:** Of the 530 patients included, RBC transfusion occurred in 91 (17.2%) during ECC. Of these, the majority was transfused with one (54.9%) or two (41.8%) packed RBC. The final model covariates (reported as odds ratios; 95% CIs) were age (1.07; 1.02-1.13), glomerular filtration rate (0.98; 0.96-1.00), body surface area (0.95; 0.92-0.98), peripheral vascular disease (3.03; 1.01-9.05), cerebrovascular disease (4.58; 1.29-16.18) and hematocrit (0.55; 0.48-0.63). The risk model developed has an excellent discriminatory power (AUC: 0,963). The results of the H-L test showed that the model predict accurately, both on average and across the ranges of patient deciles of risk.

***Conclusion*:** We have developed a risk prediction model for red blood cell transfusion during extracorporeal circulation which has performed adequately in terms of discrimination, calibration and stability over a wide spectrum of risk. Consequently, the risk model developed can be used as an instrument to provide accurate information about the risk RBC transfusion

during ECC in our patient population. Additionally, could be used as a valuable adjunct for local improvement of clinical practice, particularly regarding treatment choice and resource allocation, informed consent and quality control.

Keywords: Blood transfusion; Red blood cell transfusion; Coronary artery bypass; Cardiopulmonary bypass; Risk factors; Risk stratification; Risk prediction model.

1. Introdução

A cirurgia cardíaca com circulação extracorporal (CEC) está altamente associada a transfusões de hemoderivados.[1] Aproximadamente 20% de todas as transfusões sanguíneas nos Estados Unidos estão associadas à cirurgia cardíaca.[2,3]

Alguns estudos referem que mais de metade dos doentes submetidos a cirurgia cardíaca recebem hemoderivados durante o período perioperatório.[4]

No entanto, apesar dos avanços e dos esforços para a conservação de sangue no perioperatório, os protocolos e as indicações para tansfusão de sangue variam de instituição para instituição.[2,5]

Contudo, embora actualmente haja menor necessidade de transfusão, ainda há muitos doentes que continuam a necessitar. No entanto, nem todos os doentes apresentam o mesmo risco de necessidade de transfusão, existindo algumas variáveis que podem predizer a necessidade para o seu uso.

As transfusões estão associadas a um maior risco para o doente[2,5], bem como a uma grande sobrecarga de custos. Os riscos associados à utilização de sangue incluem a incompatibilidade do sistema ABO/Rh, sépsis, imunosupressão e transmissão viral (hepatite B, C e VIH). Assim, as transfusões de sangue encontram-se associadas a um aumento da morbi-mortalidade.[2,5] Neste sentido existem vários métodos que permitem reduzir a hemorragia e a transfusão, sendo que estes podem ser farmacológicos ou não farmacológicos. Os principais métodos farmacológicos consistem no uso do ácido tranexâmico e ácido epsilon-aminocapróico. Relativamente aos métodos mecânicos temos a transfusão autóloga retrógrada

e a autotransfusão. Assim, o uso das várias técnicas, quer de forma isolada ou em combinação pode reduzir o número de transfusões necessárias.[2,6]

A importância da análise dos resultados permite intervir no âmbito da melhoria da prestação dos cuidados de saúde.[7]

Uma vez o doente candidato a cirurgia cardíaca, uma parte importante do estudo pré-operatório é a avaliação do risco transfusional. A predição do risco, definida como a capacidade de predizer o resultado de um determinado acto, organizando os doentes de acordo com o grau de necessidade de transfusão, pode fornecer informação muito importante em várias áreas. Para o doente e a família, que podem ser correctamente informados sobre o risco estimado, aumentando nestes o grau de acuidade da expectativa e para o médico assistente que, quando aconselha ao seu doente uma cirurgia de revascularização coronária, poderá avaliar melhor a respectiva relação risco-benefício e compará-la com a das outras opções terapêuticas.[8,9] Por outro lado, permite uma avaliação constante do grau de desempenho e, consequentemente, um melhoramento dos cuidados de saúde prestados.[10-12]

Para tal, este estudo propõe-se a avaliar a influência das variáveis pré-operatórias no contexto do consumo de hemoderivados em doentes submetidos a cirurgia de revascularização coronária (CABG) isolada primária.

São os objectivos principais deste trabalho: análise do consumo de concentrado eritrocitário (CE) e identificação dos factores de risco. Construir e validar um modelo de predição de risco para transfusão de concentrado eritrocitário em cirurgia de revascularização coronária, que permita identificar grupos de risco dentro da população, que eventualmente poderá ser estudada, a fim de se utilizar técnicas de conservação de sangue, bem como a optimização da relação com o serviço de sangue, com melhor organização e gestão dos seus recursos.

2. Materiais e Métodos

2.1 Desenho do estudo e selecção da população

Estudo monocêntrico, observacional e retrospectivo. A população em estudo foi constituída por 530 doentes submetidos consecutivamente a cirurgia de CABG com CEC, no Centro de Cirurgia Cardiotorácica do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, no período compreendido entre Janeiro de 2012 e Dezembro de 2013. Apenas os doentes submetidos a cirurgia isolada foram incluídos. Constituíram critérios de exclusão procedimentos cirúrgicos associados e a realização de CABG sem a utilização de CEC.

2.2 Origem e colheita dos dados

Os dados referentes a esta população foram obtidos através da consulta do processo clínico e registo de dados individual de CEC (Apêndice 1) e do sistema informático do Serviço de Patologia Clínica, retirando os valores séricos pré-operatórios do hematócrito e da creatinina.

2.3 Técnica cirúrgica e condução de CEC

O preenchimento do circuito de CEC (*priming*) foi, regra geral, realizado com 1000 a 1100 ml de solução cristalóide isotónica (solução salina a 0;9%). Sempre que possível e desejável, procedeu-se à técnica de *priming* autólogo retrógado para eliminação parcial ou total deste volume, substituindo-o por sangue do doente antes de iniciar a CEC. A administração de uma unidade de CE no *priming* foi habitualmente realizada quando o hematócrito pré-operatório era <34%. A heparinização sistémica consistiu na administração de 300 UI/Kg de heparina sódica. A CEC foi realizada com fluxo não pulsátil (bomba de roletes) e oxigenador de membrana; a pressão de perfusão foi electivamente mantida entre os 55 e 60 mmHg. Durante a CEC foi administrado por rotina solução de manitol a 20% (5 ml/Kg). De uma forma global,

procedeu-se a transfusão de CE quando o valor do hematócrito em CEC era < 24%. De referir que não foi objecto de estudo a transfusão de outros hemoderivados.

As anastomoses distais foram construídas sob fibrilhação ventricular e hipotermia moderada (32 ºC). O ventrículo esquerdo foi descomprimido por cânula introduzida através da veia pulmonar superior direita e aurícula esquerda. As anastomoses proximais foram construídas com o coração a bater e, regra geral, em um período único de clampagem parcial da aorta.

No final do procedimento todo o sangue retido no circuito de CEC foi reinfundido. A heparinização foi revertida com administração de protamina, na dose de 1,5 mg/Kg. Não houve utilização de sistemas de recuperação de sangue, tais como ultrafiltração ou *cell saver*.

2.4 Análise estatística

Os dados são apresentados sumariamente como médias e desvios-padrão para as variáveis contínuas e como frequências e percentagens para as variáveis categoriais. Para cada amostra de dados referente a variáveis contínuas, foram determinados os coeficientes de assimetria (skewness) e de curtose (kurtosis), bem como os respectivos erros-padrão. A amostra foi considerada como tendo uma distribuição normal se o resultado da divisão do coeficiente de assimetria e do coeficiente de curtose pelos erros padrão foi inferior a dois. O test *t* de Student para duas amostras foi realizado de forma diferente consoante se presumia que as amostras a comparar tinham ou não tinham variâncias diferentes. As variâncias foram comparadas previamente pelo teste de Levene.

2.4.1 Modelo de risco – Desenvolvimento e validação

Dicotomizou-se a transfusão de CE, considerando-se a transfusão de pelo menos uma unidade de CE durante o período de CEC como um valor 1 e o oposto um valor 0.

O critério de selecção das variáveis pré-operatórias a incluir na análise, teve em conta a sua relevância potencial na relação com o resultado em estudo e observações de trabalhos publicados previamente.

As variáveis pré-operatórias seleccionadas para análise foram: idade, género, superfície corporal, índice de massa corporal, diabetes mellitus, hipertensão arterial, tabagismo recente, doença vascular periférica, doença cerebrovascular, doença pulmonar obstrutiva crónica, hematócrito, creatinina sérica, taxa de filtração glomerular, angina grave (CCS III/IV), EAM recente (<30 dias), história de EAM, disfunção VE (FE <40%), doença coronária de 3 vasos, cirurgia não-electiva, reoperação. (Apêndice 2)

A totalidade da população foi utilizada para a construção do modelo de risco. Este foi desenvolvido utilizando o método de regressão logística associado à técnica de amostragem aleatória com reposição (*bootstrapping*).

Inicialmente procedeu-se a uma análise comparativa das variáveis pré-operatórias seleccionadas nos grupos de doentes com e sem transfusão de CE, sendo a análise univariada efectuada usando os testes Chi-quadrado ($\chi 2$) e Fisher para as variáveis categóricas e os testes *t de* Student e Mann-Whitney para as contínuas. As variáveis que na análise univariada apresentaram um valor p <0,20 foram submetidas a um estudo multivariado por regressão logística pelo método *forward stepwise*. Devido ao facto de a amostra efectiva ser relativamente pequena (91 doentes) utilizou-se como critério para retenção de variáveis no modelo final um valor de p <0,1. A técnica de amostragem aleatória com reposição (*bootstrapping*) foi utilizada em combinação com a análise de regressão logística para o processo de selecção das variáveis a incluir no modelo final. Deste modo, foram criadas 200 amostras novas por esta técnica, todas com 100% da população (n=530) e cada uma destas foi submetida a uma análise multivariada por regressão logística pela metodologia acima referida.

Apenas as variáveis que estiveram presentes em mais de 50% das amostras foram incluídas no modelo final, sendo as outras excluídas.

O modelo de risco foi aferido relativamente a duas propriedades: calibração e discriminação. A calibração foi avaliada pelo teste de Hosmer-Lemeshow que analisa as diferenças entre os resultados observados e aqueles previstos pelo modelo ao longo dos decis de risco. A obtenção neste teste de um resultado estatisticamente não significativo ($p < 0,05$) sugere uma boa calibração global do modelo.[13] Com o intuito de fornecer uma informação mais detalhada sobre o comportamento do modelo relativamente a um espectro de risco, construiu-se um gráfico com os valores observados e previstos para cada um dos grupos de decil de risco. O poder discriminatório do modelo foi avaliado através da análise da área abaixo da curva ROC.[14] A metodologia utilizada para o cálculo da área abaixo da curva ROC, e respectivos erros padrão, foi a aproximação não paramétrica à estatística de Wilcoxon-Mann-Whitney. Se a área obtida for superior a 0,7, pode-se concluir que o modelo tem um poder discriminatório aceitável[15] e, consequentemente, pode ser utilizado na ordenação dos doentes em grupos de tratamento. Foi ainda determinado o R^2 de Nagelkerke que pode dar uma medida da percentagem de explicação que as variáveis identificadas na regressão logística têm para prever o evento em estudo (por exemplo, R^2 Nagelkerke = 0,521 significa que 52,1% da variação encontrada num evento é explicada pelo bloco de variáveis incluídas no modelo).

A validação do modelo de risco foi realizada pelo método interno utilizando 200 amostras novas, todas com 100% da população obtidas pela técnica de *bootstrapping*. Neste procedimento, o modelo foi aplicado a cada uma destas amostras, calculando-se a área abaixo da curva ROC de cada amostra e, em seguida, a média e o intervalo de confiança (95%) deste valor nas 200 amostras. O modelo estará validado se estes valores não se afastarem daqueles obtidos na amostra inicial.

A análise estatística foi realizada utilizando o programa SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) - versão 21.

3. Resultados

A Tabela 1 mostra características demográficas e clínicas da população em estudo. A idade média era de 64,5 ± 9,4 anos e a maioria do sexo masculino (85,5%).

Tabela 1. Características demográficas e clínicas da população.

Variável [a]	**População n=530**
Idade (anos)	64,5 ± 9,4
Sexo masculino	453 (85,5)
Superfície corporal (m^2)	1,8 ± 0,2
Índice de massa corporal (Kg/m^2)	27,1 ± 2,8
Diabetes mellitus	195 (36,8)
Hipertensão arterial	439 (82,8)
Tabagismo recente	55 (10,4)
Doença vascular periférica	69 (13,0)
Doença cerebrovascular	46 (8,7)
Doença pulmonar obstrutiva crónica	19 (3,6)
Hematócrito (%)	41,0 ± 4,4
Creatinina sérica (mg/dl)	1,08 ± 1,0
Taxa de filtração glomerular (ml/min)	82,2 ± 27,8
Angina grave (CCS III/IV)	118 (22.3)
EAM recente (<30 dias)	108 (20,4)
História de EAM	268 (50,6)
Disfunção VE (FE<40%)	23 (4,3)
Doença de 3 vasos	402 (75,8)
Cirurgia não-electiva	18 (3,4)
Reoperação	5 (0,9)

[a] Valores são expressos em média ± DP e N (%).

CCS, Canadian Cardiovascular Society; EAM, Enfarte agudo do miocárdio; FE, Fração de ejeção; VE, Ventriculo esquerdo.

A Tabela 2 descreve os dados relativos à transfusão de CE na população em estudo. Na população total o número médio de unidade de concentrado eritrocitário (UCE) foi de 0,3. Noventa e um doentes (17,2%) foram transfundidos (média UCE por doente: 1,5). Dos 91 doentes, 50 (54,9%), 38 (41,8%) e 3 (3,3%) foram transfundidos, com 1, 2 e 3 unidades, respectivamente. O número total de UCE transfundidas foi de 135; destas, cerca de 63% foram utilizadas em 41 doentes (45,05%).

Tabela 2. Dados relativos à transfusão CE na população em estudo.

	Nº de doentes	**% do Total**	**% Relativa**	**UCE (média** ± DP)
População total	530			0,3 ± 0,6
População transfundida	91	17,2		1,5 ± 0,6
Apenas no *priming*	14	2,7	15,4	1,4 ± 0,5
Apenas em CEC	61	11,5	67,0	1,3 ± 0,5
Priming e CEC	16	3,0	17,6	2,2 ± 0,4

CEC, Circulação extracorporal; UCE**,** Unidade de Concentrado Eritrocitário.

A Tabela 3 mostra os dados das variáveis pré-operatórias nos grupos de doentes com e sem transfusão de concentrado eritrocitário (TCE) durante a CEC. Quando comparada com a que não foi transfundida, a população com TCE era mais velha ($p < 0,001$), tinha uma superfície corporal, índice de massa corporal e hematócrito menor ($p \leq 0,001$), tinha pior função renal (valores de creatininémia mais elevados e de TFG mais baixos; $p < 0,005$) e apresentava uma prevalência significativamente maior de mulheres, hipertensão arterial, EAM recente, doença vascular periférica, doença cerebrovascular e angina grave.

Tabela 3. Análise comparativa univariada das variáveis pré-operatórias nos grupos de doentes com (n=91) e sem (n=439) transfusão de concentrado eritrocitário (TCE) durante a CEC.

Variável [a]	**TCE (n=91)**	**Sem TCE (n=439)**	**Valor p**
Idade (anos)	70,4 ± 8,7	63,4 ± 9,1	< 0,001
Sexo feminino	48,1	11,9	< 0,001
Superfície corporal (m^2)	1,7 ± 0,1	1,8 ± 0,2	<0,001
Índice de massa corporal (Kg/m^2)	26,2 ± 4,3	27,8 ± 3,8	0,001
Diabetes mellitus	42,9	35,5	0,187
Hipertensão arterial	93,4	80,6	0,003
Tabagismo Recente	31,9	51,7	0,001
Doença vascular periférica	25,3	10,5	<0,001
Doença cerebrovascular	16,5	7,1	0,004
Doença pulmonar obstrutiva crónica	3,3	3,6	0,871
Hematócrito (%)	34,9 ± 3,4	42,2 ± 3,4	< 0,001
Creatinina sérica (mg/dl)	1,56 ± 0,16	0,88 ± 0,04	0,034
Taxa de filtração glomerular (ml/min)	61,3 ± 21,4	86,6 ± 27,0	<0,001
Angina grave (CCS III/IV)	30,8	20,5	0,032
EAM recente (<30 dias)	31,9	18	0,003
História de EAM	59,3	48,7	0,066
Disfunção VE (FE<40%)	4,4	4,3	0,578
Doença de 3 vasos	79,1	75,2	0.823
Cirurgia não-electiva	5,5	3,0	0,225
Reoperação	1,1	0,9	0,866

[a] Nos casos em que não se referenciam a unidade de medida, os valores são expressos em percentagem (%).

O modelo de predição do risco de transfusão de CE incluiu as seguintes variáveis: idade, superfície corporal, doença vascular periférica, doença cerebrovascular, hematócrito e taxa de filtração glomerular (Tabela 4).

Tabela 4. Modelo de predição de risco.

Variáveis	**Coeficiente**	**Valor p**	**Frequência *Bootstrap***	**Odds Ratio**	**IC 95% (OR)**	
Idade (anos)*	0,071	0,006	55,3%	1,07	1,02	1,13
Superfície corporal (m^2)*	-0,052	<0,001	95,0%	0,95	0,92	0,98
Doença vascular periférica	1,107	0,048	50,5%	3,03	1,01	9,05
Doença cerebrovascular	1,521	0,018	54,2%	4,58	1,29	16,18
Hematócrito (%)*	-0,599	<0,001	100%	0,55	0,48	0,63
Taxa filtração glomerular (ml/min)*	-0,021	0,011	96,5%	0,98	0,96	1,00
Constante	27,005	<0,001				

* Por uma unidade de incremento

Modelo: χ^2 [6 g.l.] = 297,47, p < 0,001

O modelo prediz com precisão o risco de transfusão de concentrado eritrocitário (χ^2 [6 g. l.] = 297,47, p <0,001). O resultado do teste de Hosmer-Lemeshow revelou não existir diferença significativa entre os valores observados e os previstos pelo modelo (p =0,956). Por outro lado, observa-se também, um bom ajustamento entre os valores observados e os esperados ao longo da análise parcelar dos grupos de decis de risco (Figura 1).

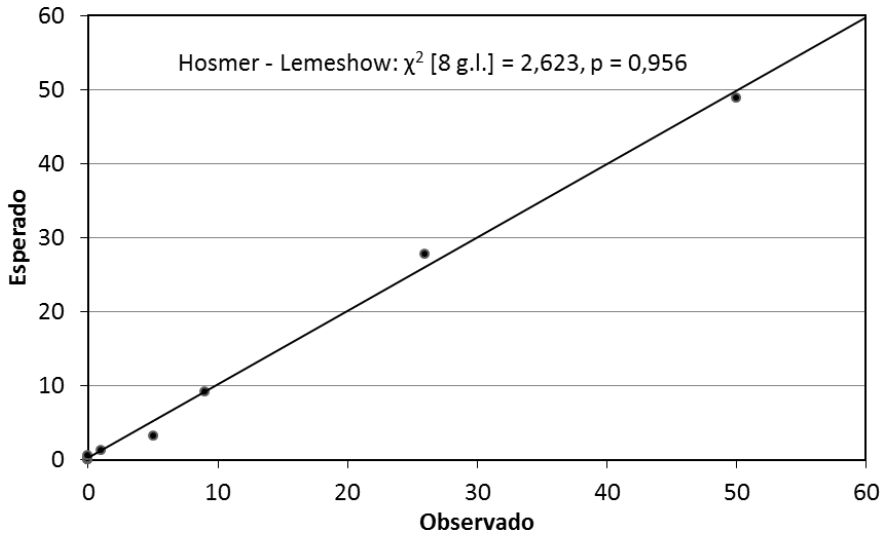

Figura 1. Modelo de predição de risco. Valores observados versus esperados dos decis de risco.

Cerca de 71,5% (R^2 Nagelkerke = 0,715) da variação encontrada na transfusão de CE durante a CEC é explicada pelo modelo. A contribuição relativa de cada factor do modelo na predição do risco é mostrada na Figura 2.

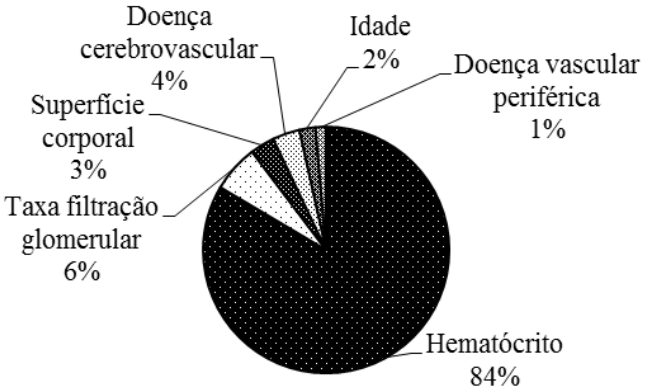

Figura 2. Contribuição relativa de cada variável do modelo de predição de risco.

De realçar que o hematócrito, por si só, explica 60,2% (R^2 Nagelkerke = 0,602) da variabilidade encontrada para o cálculo do risco previsto pelo modelo, sendo, consequentemente, de 84% a contribuição relativa desta variável na estimativa do risco.

A curva ROC do modelo de predição de risco para tranfusão de CE é apresentada na Figura 3.

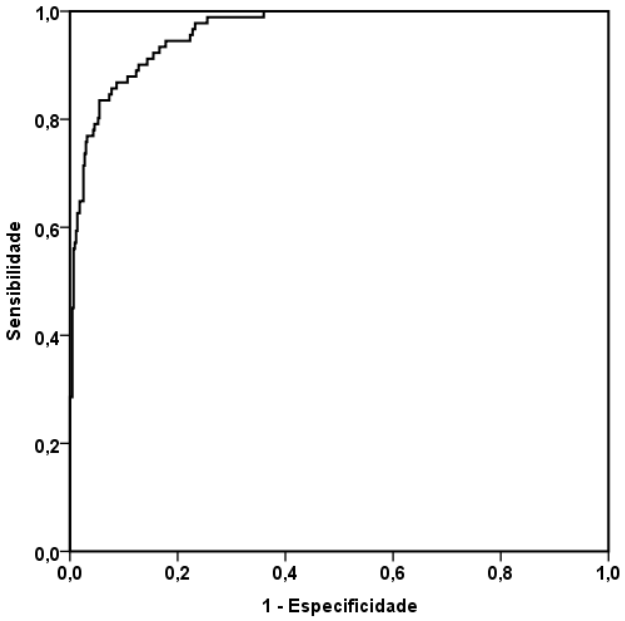

Figura 3. Curva ROC do modelo de predição de risco.

A área abaixo da curva ROC do modelo foi de 0,963 (IC 95%: 0,947 - 0,979).

O modelo foi validado internamente, obtendo-se para as 200 amostras novas testadas um valor médio de 0,962 (IC 95%: 0,945 - 0,980) da área abaixo da curva ROC (Tabela 5).

Tabela 5. Valores da área abaixo da curva ROC, erro padrão e limites (inferior e superior) do intervalo de confiança de 95% (IC 95%) nas 200 amostras novas.

Área abaixo da curva ROC	**Erro padrão**	**IC 95%**	
		Limite inferior	Limite superior
0,962	0,009	0,945	0,980

4. Discussão

Os resultados descritos anteriormente, englobam 530 doentes submetidos a cirurgia coronária isolada com CEC entre Janeiro de 2013 e Dezembro de 2013. Estes não se podem comparar uma vez que não há qualquer registo do consumo de hemoderivados durante o período de CEC propriamente dito. De uma forma geral, o que existe são séries referentes ao período perioperatório ou ao período de cirurgia e unidade de cuidados intensivos. As características específicas deste Centro, que é de referência nacional para este tipo de patologia, permitiram-nos reunir uma série única no nosso panorama. Neste aspecto advém, cremos, também, a importância deste estudo.

Uma vez que um doente se torna candidato a cirurgia cardíaca, uma parte importante do estudo pré-operatório é a avaliação do risco de transfusão de hemocomponentes. O reconhecimento deste conceito está bem expresso nas guidelines de prática clínica de conservação de sangue da Society of Thoracic Surgeons / Society of Cardiovascular Anesthesiologists, tanto na versão publicada em 2007 como também na última revisão efectuada em 2011, onde a avaliação pré-operatória do risco de transfusão de hemocomponentes aparece como uma recomendação de classe I A.[16,17]

Os estudos iniciais, nos quais grande parte das recomendações precoces se baseava, eram retrospectivos e reforçavam a ideia de administração de CE como factor de mau prognóstico. Classicamente, comparavam pacientes a quem se administrava CE *versus* pacientes a quem não se administrava. Ainda que reconhecessem que o primeiro grupo era de pacientes de maior risco, tentando compensar tal facto por artifícios estatísticos, a necessidade de transfusão permaneceu um marcador independente de maus resultados[18], ideia que permanece

enraizada até aos nossos dias. Contudo, estudos mais recentes, não retrospectivos, baseados em ensaios randomizados e meta-análises questionam a evidência prévia.

Uma questão fundamental por muitos deles posta é: se a administração de CE é um marcador de mau resultado, então uma política restritiva de administração (Htc <24%) do mesmo levaria a melhores resultados face a uma política liberal de administração (Htc <30%). No entanto, esses mesmos ensaios mostraram que estratégias liberais são não inferiores, com mortalidades a longo prazo inferiores, levantando mesmo a possibilidade de políticas muito restritivas aumentarem a mortalidade global.[18]

Revendo a literatura, observamos que a utilização de sangue em cirurgia coronária com CEC é altamente variável. Nos estudos publicados por Takai[19] e por Scott e colaboradores[20] o número médio de UCE transfundidas foi de 0,9 e 2,4, respectivamente. Um outro estudo, que envolveu uma população de 732 doentes operados neste centro, no biénio 2002-2003, reportou um valor médio de 0,2 UCE transfundidas.[21] Este resultado, quando comparado com o do presente estudo revela estabilidade instuticional deste indicador em análises temporais separadas por uma década.

O modelo de risco desenvolvido provou ser válido, com boa calibração e bom poder discriminatório, considerando que 71.5% da variação explicada pelo modelo é invulgarmente elevada.

Quando consideradas as variáveis iniciais e os valores obtidos por uma análise univariada é interessante ponderar que o *locus* clássico de mortalidade em cirurgia cardíaca de diabetes mellitus, hipertensão arterial, tabagismo, disfunção do VE não são factores de risco. Estes, normalmente, são indicativos de doentes com pior estado geral, com cirurgias mais complexas e demoradas.

No presente estudo, após a análise uni e multivariada, a idade, a superfície corporal, a doença vascular periférica, a doença cerebrovascular, o hematócrito e a taxa de filtração glomerular foram identificados como os factores de risco com maior predição para a transfusão de CE.

Da variação explicada pelo modelo, 84% está dependente do hematócrito, contudo a importância das restantes variáveis não é desprezável. Como factores responsáveis pela variação do hematócrito, contam-se não só a hemorragia, mas tão ou mais significativas, a anemia pré-operatória e a hemodiluição intraoperatória.[18]

Alguns autores defendem que a superfície corporal fornece a melhor aproximação para o volume total de sangue.[22] Dito isto, e tendo em conta o volume constante correspondente ao volume administrado em CEC, a hemodiluição é tanto maior quanto menor a superfície corporal.[23]

A abordagem dos doentes com indicação para cirurgia de revascularização miocárdica e que concomitantemente possuem doença arterial carotídea severa é objecto de grande controvérsia, mas cai fora do âmbito deste trabalho. Nestes casos a necessidade aumentada de transfusão de CE leva a ponderar ao efeito das alterações na circulação carotídea e cerebral nos baroreceptores e quimioreceptores periféricos e centrais.

A associação entre a disfunção renal e a hemodiluição está bem estabelecida assim como a sua relação com a insuficiência cardíaca e os eventos adversos que dela derivam.[24] Essa hemodiluição basal nos doentes com disfunção renal, associada à hemodiluição inerente à CEC, é um factor importante para a diminuição do hematócrito e aumento da necessidade de transfusão. Curiosamente, por motivos ainda não totalmente definidos/identificados, a diminuição do hematócrito é factor de risco para insuficiência renal.[25]

Pelo referido anteriormente, este modelo de risco e sua implementação podem ser de grande importância. Em termos pré-operatórios, para além de um correcto estudo e de uma

optimização do doente em preparação para cirurgia, a função renal e o valor hematócrito são particularmente importantes, uma vez que são as duas variáveis mais directamente modificáveis.

Simultaneamente, o recurso a este modelo, permite criar um perfil de risco de administração de CE na nossa população de doentes. Adicionalmente, poderá ser usado como um adjuvante valioso para a melhoria da prática clínica na população tratada na instituição, essencialmente no que respeita à alocação dos recursos disponíveis, à tomada de decisão, ao consentimento informado e ao controlo de qualidade. Relembrando que o CE e os outros hemoderivados têm um custo elevado e que a escassez de dadores e os riscos inerentes à própria transfusão fazem com que a transfusão destes necessite de ser criteriosamente avaliada.

Esta estratificação de risco permite, no seu extremo, modificar a técnica cirúrgica, nomeadamente por recurso a cirurgia sem CEC, ou à adopção de formas de conservação de sangue como o *Cell-Saver*.

Algumas medidas de conservação de sangue já são implementadas por rotina: a realização de *priming* autólogo retrógrado (sempre que possível) e a reinfusão do sangue residual do circuito no final da perfusão/intervenção (ainda na sala de operações). O sangue drenado do mediastino e pericárdio nas primeiras horas na unidade de cuidados intensivos é reinfundido directamente ou após lavagem e filtração. O circuito de CEC deve ser preparado de modo a que o preenchimento possa ser feito com o menor volume possível utilizando tubos, circuitos, reservatórios e oxigenadores de volumes reduzidos.

Em suma, a implementação deste modelo seria um passo importante na optimização e melhoria da qualidade da cirurgia.

Limitações do estudo

As limitações deste estudo são inerentes ao seu desenho retrospetivo, o que faz com que as associações encontradas possam não ter necessariamente um nexo de causalidade. Por outro lado, os odds ratio calculados representam apenas uma aproximação do real risco relativo – que apenas poderá ser calculado com metodologias prospectivas.

A avaliação da administração de CE limitou-se ao período da CEC, ficando o restante período intra-operatório e pós-operatório por estudar. Contudo, tendo em conta que a maioria das séries reporta a estes períodos tal parece relevante e de grande interesse, pois, tanto quanto é do nosso conhecimento, nunca nenhum estudo publicou um modelo de predição de risco de transfusão de CE durante a CEC.

Conclusões

No presente estudo, desenvolvemos um modelo de predição de risco para transfusão de CE que revela um desempenho adequado relativamente três aspectos: discriminação, calibração e estabilidade ao longo de um espectro de risco. Consequentemente, o modelo de risco desenvolvido pode ser usado como um instrumento para fornecer uma estimativa individual objectiva sobre o risco transfusão de CE durante a CEC na nossa população de doentes. Adicionalmente, poderá ser usado como um adjuvante valioso para a melhoria da prática clínica na população tratada na instituição, essencialmente no que respeita à alocação dos recursos disponíveis, à tomada de decisão, ao consentimento informado e ao controlo de qualidade.

5. Bibliografia

1. Lee LY, DeBois WJ, Krieger KH, Isom OW. Transfusion therapy and blood conservation. In: Cohn LH. Cardiac Surgery in the adult, fourth edition. New York: McGraw-Hill; 2012. p. 331-342.

2. Elmistekawy EM, Errett L, Fawzy HF. Predictors of packed red cell transfusion after isolated primary coronary artery bypass grafting – the experience of single cardiac center: a prospective observational study. J Cardiothorac Surg 2009; 4:20.

3. Kilic A, Whitman GJR. Blood transfusions in cardiac surgery: indications, risks, and conservation strategies. Ann Thorac Surg 2014;97:726–34.

4. Robich MP, Koch CG, Johnston DR, Schiltz N, Pillai AC, Hussain ST, et al. Trends in blood utilization in United States cardiac surgical patients. Transfusion 2015; 55: 805-814.

5. Straten AHM, Kats S, Bekker MWA, Verstappen F, Woorst JFJ, Zundert AJ, et al. Risk factors for red blood cell transfusion after coronary artery bypass graft surgery. J Cardiothorac and Vascular Anesth 2010; 24(3): 413-17.

6. Mazer CD. Blood conservation in cardiac surgery: guidelines and controversies. Transfusion Science 2014; 50: 20-25.

7. Antunes PE. Cirurgia de revascularização coronária – análise de resultados e desenvolvimento de modelos de estratificação de risco. Dissertação de Doutoramento: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; 2009.

8. Grover FL, Hammermeister KE, Shroyer AL. Quality initiatives and the power of the database: what they are and how they run. Ann Thorac Surg 1995;60:1514-1521.

9. Bernstein AD, Parsonnet V. Bedside estimation of risk as an aid for decision decision-making in cardiac surgery. Ann Thorac Surg 2000;69:823-8.

10. Hammermeister KE, Johnson R, Marshall G, Grover FL. Continuous assessment and improvement in quality of care. A model from the Department of Veterans Affairs cardiac surgery Ann Surg 1994;219:281-90.

11. Hannan EL, Kilburn H, Jr., O'Donnell JF, Lukacik G, Shields EP. Adult open heart surgery in New York State. An analysis of risk factors and hospital mortality rates. JAMA 1990;264:2768-74.

12. Chassin MR. Improving quality of care with practice guidelines. Front Health Serv Manage. 1993;10:40-4.

13. Hosmer DW, Lemeshow S, «Assessing the fit of the model», in Applied logistic regression. New York: John Wiley and Sons, 2000, p.143-203.

14. Grunkemeier GL, Jin R. Receiver operating characteristic curve analysis of clinical risk models. Ann Thorac Surg 2001;72:323-6.

15. Omar RZ, Ambler G, Royston P, Eliahoo J, Taylor KM. Cardiac surgery risk modelling for mortality: a review of current practice and suggestions for improvement. Ann Thorac Surg 2004;77:2232-7.

16. Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP, Hessel EA, Haan CK, Royston BD, et al. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: The Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline. Ann Thorac Surg 2007;83(5):27–86.

17. Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force, Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, Hammon JW, Reece TB, et al. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. Ann Thorac Surg 2011; 91(3):944–82.

18. Ranucci M. Outcome measures and quality markers for perioperative blood loss and transfusion in cardiac surgery. Can J Anesth/J Can Anesth 2016;63:169–175.

19. Takai H, Eishi K, Yamachika S, Hazama S, Nishi K, Ariyoshi T, et al. The efficacy of low priming volume completely closed cardiopulmonary bypass in coronary artery revascularization. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2004;10(3):178-82.

20. Scott BH, Seifert FC, Glass PS, Grimson R. Blood use in patients undergoing coronary artery bypass surgery: impact of cardiopulmonary bypass pump, hematocrit, gender, age, and body weight. Anesth Analg 2003;97(4):958-63.

21. Paiva P, Ferreira E, Antunes M. Bloodless open heart surgery: simple and safe. Rev Port Cardiol 2005 ;24(5):647-54.

22. Jacob M, Annaheim S, Boutellier U, Hinske C, Rehm M, Breymann C. Haematocrit is invalid for estimating red cell volume: a prospective study in male volunteers. Blood Transfusion 2012;10(4):471-479.

23. Pappalardo F. Corno C, Franco A, Giardina G, Scandroglio AM, Landoni G, et al. Reduction of hemodilution in small adults undergoing open heart surgery: a prospective, randomized trial. Perfusion 2007;22(5):317-22.

24. Hong N, Youn JC, Oh J, Lee HS, Park S, Choi D, et al. Prognostic value of new-onset anemia as a marker of hemodilution in patients with acute descompensated heart failure and severe renal dysfunction. Journal of Cardiology 2014;64(1):43–48.

25. Ellis MC, Paugh TA, Dickinson TA, Fuller J, Chores J, Paone G, et al. Nadir hematocrit on bypass and rates of acute kidney injury: does sex matter? Ann of Thorac Surg 2015;100(5):1549-1555.

Apêndice 1. Relatório de Perfusão Cardivascular.

CHUC CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA

Cirurgia Cardíaca
Perfusão

CEC n.º _____

Data ____/____/_____

Nome:_____

Idade:_____

N.º Processo:

Diagnóstico: Dcor ☐
DAo ☐ InsAo ☐ EstAo ☐
DMi ☐ InsMi ☐ EstMi ☐ InsTric ☐
Outras Patologias ☐ _____

Cirurgia Realizada_____

Peso _____Kg
Altura _____m
Sup. Corp _____m^2
Heparina_____U
Protamina _____mgr
HCT_____% Hb _____gr
Protrombinémia _____% I.N.R.____
Plaquetas_____.000
Creatinina _____mg/dl
Grupo Sang. _____Rh_____
Diabético: Sim ☐ Não ☐
HTP (> 40mmHg): Sim ☐ Não ☐

Oxigenador: Affinity F ☐ Quadrox ☐
Dideco evo ☐ Inspire 6 ☐
Outro ☐ _____
Cânulas: Arterial_____ Fr
Venosas_____ Fr
Débito Máximo _____ ml/min
70% de Débito _____ ml/min
Função Ventric. ____% Boa ☐ Razoável ☐ Má ☐
Início Aquec. _____H ____ min Temp(ºC):
Doente a 37º C ____ H ____ min _____

Início Perfusão _____
Fim Perfusão _____
Tempo Perfusão _____

Clampagem Ao _____
Desclampagem Ao_____
Tempo Clampagem _____

	Prime	Admin. CEC	Paragem Circulatória:	Cardioplegia	
				Hora	Dose
Sangue			_____		
Plasma			Recomeço:		
Colóides			_____		
Cristalóides			Tempo Paragem:		
Heparina			_____		
Manitol					

Cirurgiões: Prof. M. Antunes ☐ Dr. Pedro Antunes ☐ Dr. David ☐ Dr. Gonçalo C. ☐ Dra. Rita ☐ Dr. Slav ☐ Dr. Carlos P.☐ Dra. Joana ☐ Dr. Gonçalo P. ☐ Dr. Filipe L. ☐ Dr. Pedro C. ☐ Dr. Carlos B. ☐ Dr. Filipe S. ☐ Outro _____
Anestesistas: Dr. Carreira ☐ Dr. Manuel ☐ Outro_____
Enfermeiros: Enf. Carla ☐ Enf. Rosa Lour. ☐ Enf. Rosa Fig. ☐ Enf. Vasco ☐ Enf. Lígia ☐ Enf. Eduarda ☐ Enf. Teresa ☐ Enf. Paula ☐ Enf. Rui ☐ Enf. Catarina ☐
Perfusionistas: Téc. António ☐ Téc. Sofia ☐ Téc. Vitor ☐ Téc. Catarina ☐ Téc. Cátia ☐ Téc. Mariline ☐

Saída de bypass: Sem problemas ☐ Com dificuldades ☐ Suporte inotrópico ☐ BIA ☐ Assist. Vent. ☐ ECMO ☐
Observações:_____
_____
_____

Hora																														
Min.																														
PRESSÕES	100																													
	80																													
	60																													
	40																													
	20																													
	0																													
TEMP.	37º																													
	27º																													
	17º																													
DÉBITO	5000																													
	4000																													
	3000																													
	2000																													
	1000																													
	0																													
GASES	FiO_2																													
	LPM																													

GASOMETRIA	Hora	pH	pCO2	pO2	HCO3	Be	Hb	HCT	sO2	Na+	K+	ACT	Hep.	KCl	Glic.	Insul.	Lact.	
Pós																		

PRÉ-BYPASS CHECKLIST

Doente
- ☐ ID confirmada
- ☐ Entrada no sistema
- ☐ Protocolo preenchido

Material
- ☐ Integridade
- ☐ Validade

Monitorização
- ☐ Verificação parâmetros
- ☐ Calibração transducers

Tubos do circuito
- ☐ Bem conectados
- ☐ Sentido correcto
- ☐ Sem dobras
- ☐ Braçadeiras

Bombas
- ☐ Sentido correcto
- ☐ Parâmetros da bomba
- ☐ Calibração aspiradores
- ☐ Calibração da B. Art.

Oxigenador
- ☐ Integridade
- ☐ Rampa gases conectada
- ☐ Flush gases
- ☐ Linha gases conectada
- ☐ Sem tampas de escape

Permutador de calor
- ☐ Sentido das mangueiras
- ☐ Mangueiras adaptadas
- ☐ Torneiras abertas
- ☐ Colchão conectado
- ☐ Nível água
- ☐ Testar os 2 circuitos

Cardioplegia
- ☐ Integridade do sistema
- ☐ Solução correcta
- ☐ Preenchimento e expurga
- ☐ Manómetro
- ☐ Bomba calibrada

Sistemas segurança
- ☐ Detector nível / Alarme

Prime
- ☐ Heparina
- ☐ Soluções cristalóides
- ☐ Hemoderivados
- ☐ Drogas administrar
- ☐ Desbolhamento

Acessórios
- ☐ Clampes
- ☐ Tubos ACT
- ☐ Heparina
- ☐ Soluções

Anticoagulação
- ☐ Heparina ás :___h___m
- ☐ ACT:_____seg.

Pronto para bypass

Assinatura: _____

Oxigenador:
Lote: _____
Nº: _____

Apêndice 2. Definição das variáveis incluídas no estudo.

Idade (anos)	Em anos.
Superfície corporal (m^2)	Estimada usando a fórmula de Dubois e Dubois (0.20247 x Altura $(m)^{0.725}$ x Peso $(kg)^{0.425)}$.
Índice de massa corporal (Kg/m^2)	Calculada usando a fórmula Peso (kg) / Altura ($m^{2)}$.
Diabetes mellitus	História de diabetes mellitus, com necessidade de medicação antidiabética oral ou injectável.
Hipertensão arterial	Pressão arterial superior a 140/90 mmHg, ou história de hipertensão arterial ou o uso de medicação anti-hipertensiva.
Tabagismo recente	História de uso de qualquer tipo de tabaco, nos 30 dias que antecederam a cirurgia.
Doença vascular periférica	Claudicação com o exercício ou em repouso; amputação por insuficiência arterial; doença arterial oclusiva (aorto-ilíaca e/ou femuro-poplítea), sintomática ou assintomática, e, com ou sem, tratamento reconstrutivo prévio (cirurgia ou angioplastia); aneurisma da aorta abdominal, com ou sem, tratamento reconstrutivo prévio (cirurgia, angioplastia ou stent); lesão >75% da artéria carótida interna.
Doença cerebrovascular	História de acidente isquémico transitório ou de défice neurológico central que persistiu mais de 24 horas (coma não-reactivo; défice isquémico neurológico reversivel ou acidente vascular cerebral).
Doença pulmonar obstrutiva crónica	Doente que requer terapêutica farmacológica para o tratamento de compromisso pulmonar crónico (terapêutica broncodilatadora e/ou corticóides), ou o doente que tem um VEMS pré-operatório <80% do valor predito, em doente com patologia obstrutiva não reversível.
Creatinina sérica	Valor (mg/dl) da creatininémia nos dois dias que precederam a cirurgia. No caso de existir mais de uma determinação durante este período, foi escolhida a mais recente.
Taxa de filtração glomerular (ml/min)	A Clcr estimada foi calculada pela fórmula modificada de Cockroft e Gaul [118]: Clcr homem = (140- idade) × peso / (creatininémia × 72); se mulher (x 0,85).
Reoperação	Inclui os casos em que o doente foi previamente submetido a cirurgia coronária com ou sem circulação extracorpórea (CEC) ou a outra cirurgia cardíaca com CEC.