



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM CIRURGIA VASCULAR**

ALFEU CARVALHO FERREIRA LIÃO

**IMPACTO DA TRANSFUÇÃO DE HEMÁCIAS NO PERIOPERATÓRIO DE
PACIENTES COM ANEMIA SUBMETIDOS A CIRURGIA VASCULAR NÃO
CARDÍACA DE GRANDE PORTE - REVISÃO SISTEMÁTICA.**

SALVADOR/BA

2024

ALFEU CARVALHO FERREIRA LIAO

**IMPACTO DA TRANSFUÇÃO DE HEMÁCIAS NO PERIOPERATÓRIO DE
PACIENTES COM ANEMIA SUBMETIDOS A CIRURGIA VASCULAR NÃO
CARDÍACA DE GRANDE PORTE - REVISÃO SISTEMÁTICA.**

Projeto de Monografia de Conclusão de Curso que será apresentada à Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial obrigatório para conclusão da Residência Médica em Cirurgia Vascular do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia.

Orientador: Dr Ronald Jose Ribeiro Fidelis

SALVADOR/BAHIA

2024

RESUMO

Conhecer a os parâmetros adequados para indicação de hemotransusão no perioperatório de cirurgia vascular de grande porte tem grande relevância para a prática clínica. Este trabalho revisou a literatura científica disponível nas principais bases de dados entre os dias 11/03/2024 e 18/03/2024 a respeito do tema guiado pela metodologia PISMA.

Foram incluídos todos os trabalhos relativos a associação anemia e desfecho clínico a associação entre transfusão e desfecho e a correlação entre os parâmetros hematimétricos para indicação de hemotransusão e o desfecho clínico/cirúrgico dos pacientes submetidos a cirurgia vascular de grande porte. Foram descartadas as guidelines, os consensos e os demais trabalhos não relacionados ao enfoque proposto.

6 estudos (DESORMAIS et al., 2014, VELESCU et al., 2016, KOUGIAS et al., 2017, BODEWES et al., 2017, NANDHRA et al., 2020 e KIM et al., 2023) versaram sobre a associação entre anemia e aumento de morbidade e mortalidade em pacientes com DAP e submetidos a cirurgia vascular de grande porte todos evidenciando pior desfecho de mortalidade e morbidade global entre os pacientes com anemia durante o internamento.

7 publicações (BURSI et al., 2009, NANJUNDAPPA et al., 2018, O'KEEFFE et al., 2010, TZE-WOEI; FARBER; HAMBURG, 2013, JOHNSON et al., 2022, OBI et al., 2015, WEDEL et al., 2019) descreveram relação entre transfusão perioperatória de hemácias e mortalidade e morbidade em 30 dias e em períodos variáveis. A metanálise dos sete estudos mostrou maior mortalidade em 30 dias com RR = 3.27 pelo modelo randomizado para IC de 95%.

Foram encontrados 2 trabalhos que avaliaram a associação entre “gatilho” para indicação de transfusão e o desfecho cirúrgico. BUSH; PEVEC; HOLCROFT, 1997 em amostra de 99 pacientes não encontraram diferença estatística no desfecho com transfusão indicada para hemoglobina maior que 10g/dL ou entre 9 e 10g/dL. MØLLER et al., 2019 encontrou em amostra de 58 pacientes menor mortalidade com transfusão para manter HB > 9.7g/dL em relação a tolerância de

hemoglobina entre 8 e 9.7g/dL porem sem alcançar significância estatística (p = 5,08). Em metanálise não houve diferença estatisticamente significativa entre a estratégia liberal e a restritiva quanto ao desfecho de mortalidade.

ABSTRACT

Knowing the appropriate parameters for indicating blood transfusion in the perioperative period of major vascular surgery is highly relevant for clinical practice. This study reviewed the scientific literature available in the main databases between March 11, 2024 and March 18, 2024 on the topic guided by the PISMA methodology.

All studies related to the association between anemia and clinical outcome, the association between transfusion and outcome, and the correlation between hematimetric parameters for indicating blood transfusion and the clinical/surgical outcome of patients undergoing major vascular surgery were included. Guidelines, consensuses, and other studies not related to the proposed approach were discarded.

6 studies (DESORMAIS et al., 2014, VELESCU et al., 2016, KOUGIAS et al., 2017, BODEWES et al., 2017, NANDHRA et al., 2020 and KIM et al., 2023) addressed the association between anemia and increased morbidity and mortality in patients with PAD and undergoing major vascular surgery, all showing a worse outcome of mortality and overall morbidity among patients with anemia during hospitalization. 7 publications (BURSI et al., 2009, NANJUNDAPPA et al., 2018, O'KEEFFE et al., 2010, TZE-WOEI; FARBER; HAMBURG, 2013, JOHNSON et al., 2022, OBI et al., 2015, WEDEL et al., 2019) described a relationship between perioperative red blood cell transfusion and mortality and morbidity within 30 days and in variable periods. The meta-analysis of these studies showed higher mortality within 30 days with RR = 3.27 using the random model for 95% CI. Two studies were found that evaluated the association between "trigger" for transfusion indication and surgical outcome. BUSH; PEVEC; HOLCROFT, 1997 in a sample of 99 patients found no statistical difference in the outcome with transfusion indicated for hemoglobin greater than 10 g/dL or between 9 and 10 g/dL. MØLLER et al., 2019 found in a sample of 58 patients lower mortality with transfusion to maintain

HB > 9.7 g/dL in relation to hemoglobin tolerance between 8 and 9.7 g/dL, but without reaching statistical significance ($p = 5.08$). In a meta-analysis, there was no statistically significant difference between the liberal and restrictive strategies regarding the mortality outcome.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
3. METODOLOGIA	8
5. RESULTADOS	10
6. DISCUSSÃO	21
7. CONCLUSÃO	22
REFERÊNCIAS	24

INTRODUÇÃO:

A presença de anemia é uma comodidade frequente entre os paciente portadores de doença arterial que pode condicionar piores desfechos clínicos para essa população mormente quando se necessita submete-los a procedimentos cirúrgicos seja para revascularização de membros isquemicos seja para tratamento de aneurismas de grandes vasos, situações em que pode haver grande perda de sangue e necessidade de transfusão de hemoderivados para que se mantenha ou restabeleça a perfusão tecidual fisiológica.

A frequente associação entre doença arterial coronariana (DAC) e doença arterial periférica (DAP) é um fator importante na tomada de decisão que pesa em favor transfusão para nossos pacientes, contudo, grandes trabalhos como o TRICSIII trial (MAZER et al., 2018) mostram que estratégias mais conservadoras de hemotransfusão podem ser adequadas para paciente carrapatos anêmicos no contexto de cirurgia cardíaca.

Os melhores parâmetros ideais de hemoglobina circulante que deveriam motivar a indicação da transfusão de hemácias neste contexto permanecem em discussão na literatura científica, porém na prática clínica a tendência é aplicar uma estratégia mais liberal de hemotransfusão para estes pacientes.

Embora os efeitos deletérios da anemia no peroperatório esteja evidente, os riscos associados à hemotransfusão suscitam a dúvida: A indicação de hemotransfusão para nossos pacientes nos parâmetros atuais da prática clínica é a mais adequada para maximizar os resultados favoráveis evitando os riscos tanto quanto possível?

Objetivo:

Conhecer os parâmetros a partir dos quais a hemotransfusão é adequada como tratamento para anemia no perioperatório de cirurgia arterial.

METODOLOGIA:

O presente estudo revisou a literatura atualmente disponível a respeito do assunto em busca de trabalhos a respeito da influência da transfusão de hemácias durante o perioperatório no desfecho clínico de pacientes submetidos a cirurgia arterial maior que estavam anêmicos no período.

Durante os dias 11/03/2024 e 18/03/2024 foram pesquisados nas bases de dados: Lilacs, Scielo, Pubmed e Google scholar usando as palavras-chaves: "blood transfusion" e "lower limb revascularization", "perioperative blood transfusion" e

"non cardiac vascular surgery". Houve um total de 219 retornos: 29 no Lilacs, 0 no Scielo, 50 no Pubmed e 140 no Google Scholar. Através da leitura dos títulos e dos resumos foram selecionados os trabalhos que relatam estudos clínicos originais controlados relativos ao tema escritos no idioma inglês.

Foram excluídos os retornos não relacionados ao tema, os artigos de revisão e as guidelines. Foram excluídas as referências repetidas entre as bases de dados. Após a aplicação dos critérios restaram 8 artigos originais para leitura completa.

Foram incluídos 7 estudos selecionados entre os citados pelos autores previamente selecionados. Não foi aplicado critério de tempo de publicação ou de realização do estudo. A pesquisa e seleção dos artigos incluídos foi realizada por um único pesquisador.

Foi realizada uma metanálise dos dados de associação entre mortalidade em 30 dias e transfusão perioperatória utilizando modelo de efeito fixo apresentados como Risco Relativo (RR) com Intervalo de Confiança (IC) de 95% e estatisticamente significativo $p < 0,05$. A análise estatística foi realizada usando linguagem R versão 4.4.1 em ambiente Rstudio versão 2024.04.2 para Windows 10. O a correlação entre estratégias de transfusão liberal e restritiva com o desfecho de mortalidade, descrita em 2 estudos, foi também submetida a metanálise.

Para as análises apresentadas como RR os seguintes métodos foram utilizados: Mantel-Haenszel method (modelo de efeito fixo), Inverse variance

method (modelo de efeito aleatório), Restricted maximum-likelihood estimator para τ^2 , Q-Profile para intervalo de confiança do τ^2 e τ , Continuity correction of 0.5 para estudos com ocorrência de frequência 0. A heterogeneidade foi avaliada usando o método I^2

RESULTADOS:

Foram incluídos neste trabalho 15 estudos. 6 estudos (Desormais, Velescu, Kougias, Bodewes, Nandhra e Kim) versaram sobre a associação entre anemia e aumento de morbidade e mortalidade em pacientes com DAP e submetidos a cirurgia vascular de grande porte.

Outras 7 publicações (F. Bursi: 2008, Aravinda Nanjundappa; Shane D. O’Keeffe: 2009; Tze-Woei Tan: 2013; Cali E Johnson, Andrea T. Obi: 2015, Charlot Wendel: 2019 e) descreveram relação entre transfusão perioperatória de hemácias e mortalidade e morbidade em 30 dias e em períodos variáveis. Os sete estudos foram submetidos a metanálise da mortalidade em 30 dias.

Ainda 2 trabalhos (Bush, 1997 e Møller, 2019) relataram ensaios randomizados comparando desfecho clínico associado ao parâmetro hematimétrico abaixo do qual se indicou transfusão de hemácias no perioperatório. Esses trabalhos foram submetidos a metanálise da mortalidade perioperatória.

Associação entre anemia e mortalidade

Desormais et. al, 2014, estudou Dados do Cohorte des Patients Artéritiques (COPART) é um registro multicêntrico de pacientes hospitalizados por isquemia crítica de membros em três hospitais universitários no sudoeste da França. Selecionou 925 pacientes consecutivos (idade média de 70,7 - 12,8 anos, 29,2% mulheres) internados para revascularização ou tratamento clínico, com categorias de Rutherford 3 (25%), 4 (9,1%), 5 ou 6 (55,1%), bem como isquemia aguda de membro (10,8%). Anemia estava presente em 471 pacientes (50,9%). Esses pacientes eram significativamente mais velhos, com maiores taxas de hipertensão, diabetes, DAC clínica, IC, doença renal crônica e câncer, e com menores taxas de tabagismo e dislipidemia do que seus equivalentes ($p < 0,05$ para todos). Na análise multivariáveis, a anemia foi significativamente e independentemente associada ($p < 0,001$) com morte e amputação (HR 1,44; IC 95% 1,15 e 1,80) com

achados semelhantes para desfechos secundários. Um nível mais baixo de hemoglobina está associado a um maior risco de mortalidade e amputação (HR 1,20; IC 95% 1,09 e 1,32).

A. Velescu, 2015, Fez estudo retrospectivo de 403 pacientes consecutivos (idade média = 73; 73% homens) submetidos à cirurgia aberta (n = 191, 47%) ou endovascular (n 212, 53%) para isquemia crítica de membros entre 2005 e 2013 no Hospital del Mar (Barcelona, Spain). Foram excluídas a reintervenções e os casos de urgência.

O ponto de corte (curva ROC) que relacionou melhor a hemoglobina pré-operatória à mortalidade foi de 10 g/dL. A taxa de mortalidade imediata (no hospital ou < 30 dias) foi de 8% (32 pacientes), sem diferenças significativas entre a cirurgia aberta e endovascular. Pacientes com hemoglobina pré-operatória <10 g/dl apresentaram maior taxa de mortalidade imediata (17,7% vs. 5,1%), com risco (OR), ajustado pela idade e infarto do miocárdio prévio, de 3,9, IC 95% 1,8e8,4 (p = 0,001). O acompanhamento médio da coorte foi de 30 meses (97% completo). Da mesma forma, uma hemoglobina pré-operatória <10 g/dL foi significativamente associada a menor taxa de sobrevida em 1 ano (55 vs. 83%) e 5 anos (21 vs. 53%) com risco associado (HR) de 2,5, IC 95% 1,8e3,4 (p < 0,001) ajustado pela idade, infarto do miocárdio prévio, insuficiência renal crônica, acidente vascular cerebral, diabetes mellitus e úlceras isquêmicas. Conclusões: Anemia pré-operatória é um fator de risco para mortalidade imediata e tardia entre pacientes com CLI, independentemente de outros fatores de risco e do tipo de técnica de revascularização. Estudos prospectivos são necessários para avaliar o efeito potencial de seu tratamento nos resultados de sobrevivência.

Panos Kougiyas et.al., 2016, Realizou análise retrospectiva de 2508 operações realizadas durante 8 anos em 2106 pacientes tratados no Houston Veterans Affairs Medical Center - Texas - USA de maio de 2008 a dezembro de 2015 com idade média de 67 anos (variação de 45 a 90 anos). O Revised Cardiac Risk Index (RCRI) foi usado para avaliar o risco cardíaco basal. No modelo multivariável totalmente ajustado, valores mais baixos de nadir de hemoglobina (nHb)

aumentaram o risco do desfecho composto primário (OR, 1,24; $P < 0,001$, para cada aumento de 1 g/dL em nHb). No mesmo modelo, RCRI classe II (OR, 1,8; $P < 0,001$), classe III (OR, 2,06; $P < 0,0001$) e classe IV (OR, 2,35; $P < 0,0001$) foram associados a probabilidades progressivamente maiores do desfecho composto em comparação com RCRI classe I. Um termo de interação entre transfusão e nHb não foi estatisticamente significativo, indicando que o efeito prejudicial da anemia foi independente da transfusão de sangue. Valores mais baixos de nHb também aumentaram o risco de complicações respiratórias (OR, 1,41; $P = 0,002$) e tempo de internação na UTI (aumento médio de 2,6 dias por aumento de 1 g/dL de nHb; $P < 0,0001$).

BODEWES et al., 2017 identificou 5.081 pacientes com doença arterial periférica submetidos a bypass infrainguinal não emergencial registrados pelo American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP; 2011-2014), dos quais 741 (15%) tinham anemia grave, 1.317 (26%) moderada, 1.516 (30%) leve e 1.507 (30%) sem anemia. Pacientes anêmicos eram mais velhos e sofriam mais comumente de perda de tecido e comorbidades (por exemplo, hipertensão, diabetes e insuficiência renal; todos $P < 0,001$). Após o ajuste para condições basais, a mortalidade foi maior naqueles com anemia grave (3,1%; razão de chances [OR], 2,8; intervalo de confiança [IC] de 95%, 1,3-6,3) e anemia moderada (3,0%; OR, 2,6; IC de 95%, 1,2-5,5) em comparação com aqueles sem anemia (0,7%). A anemia grave foi independentemente associada à amputação maior (6,9% vs 3,3%; OR, 1,6; IC de 95%, 1,01-2,6) em comparação com a ausência de anemia. Anemia na admissão foi adicionalmente associada a vários outros resultados adversos, como evento cardiovascular adverso grave (MACE; grave: OR, 1,9; IC de 95%, 1,1-3,0; moderado: OR, 1,9; IC de 95%, 1,3-2,9; leve: OR, 1,6; IC de 95%, 1,1-2,4) e retorno não planejado à sala de cirurgia (grave: OR, 1,6; IC de 95%, 1,2-2,1; moderado: OR, 1,5; IC de 95%, 1,2-1,8; leve, OR: 1,3; IC de 95%, 1,03-1,6). Além disso, a mortalidade associada à anemia pré-operatória não foi diferente em pacientes que receberam transfusões de sangue pós-operatórias em comparação com aqueles que não receberam, enquanto IAM/AVC foi significativamente maior em pacientes com anemia pré-

operatória e transfusões de sangue (interação; $P < 0,001$).

NANDHRA et al., 2020 descreveu o impacto da anemia perioperatória na mortalidade e morbidade em 30 dias, 1 ano e 2 anos. Foi realizada revisão retrospectiva dos 124 pacientes submetidos à revascularização cirúrgica infrainguinal entre 2016 e 2018 no Northern Vascular Center, Freeman Hospital, Newcastle - UK. Anemia foi definida como um nível de hemoglobina (Hb) menor que 120 g/L. Quarenta e cinco pacientes eram anêmicos. Os dados demográficos e clínicos eram semelhantes entre os grupos. A sobrevida global foi significativamente pior (logrank $P < 0,01$) no grupo anêmico, assim como a duração da internação, 27 (23) dias vs. 14 (16) dias ($P = 0,001$). Pacientes com anemia receberam mais transfusões de sangue, 19 (42%) em comparação com 13 (16,5%) ($P = 0,001$), e tiveram mais complicações cardíacas (11,1% vs. 3,8%) ($P = 0,02$). As taxas de infecção do sítio cirúrgico também foram maiores (20% vs. 6,3%; $P = 0,036$). Não houve diferença na permeabilidade do enxerto ou subsequente amputação ipsilateral da extremidade inferior principal. A mortalidade em trinta dias foi comparável entre os grupos anêmico versus não anêmico, 3 (6,7%) vs. 1 (1,3%) ($P = 0,132$). Em 1 ano, houve uma taxa de mortalidade maior no grupo anêmico de 8 (18%) vs. 4 (5%) no grupo não anêmico ($P = 0,037$), que persistiu em longo prazo. A anemia foi independentemente associada à mortalidade com risco relativo = 4,0 (1,14 - 12,1). Um nível de Hb 'cut-off' de 112 g/L foi identificado pela análise ROC.

KIM et al., 2023 publicou estudo multi-centrico com 492 pacientes submetidos a bypass para doença arterial periférica ao longo do período de estudo entre 2010 e 2020. A mediana de hemoglobina pré-operatória foi de 11,0 g/dL (intervalo interquartil 9,5-12,7) e o seguimento médio foi de 1,7 anos. Anemia pré-operatória foi prevalente entre pacientes de bypass (leve 52,4% [n = 258], moderada 26,4% [n = 130] e severa 5,1% [n = 25]). Mulheres eram mais propensas a ter anemia moderada (49,2% [mulheres] vs. 50,8% [homens]) ou grave (52,0% [mulheres] vs. 48,0% [homens]) em comparação com hemoglobina normal (17,7% [mulheres] vs. 82,3% [homens]) ($P < 0,001$). Pacientes com anemia pré-operatória eram mais propensos a apresentar perda de tecido (22,8% [normal]

vs. 47,7% [moderada] vs. 52,0% [severa], $P = 0,01$). Os tipos de alvo e conduto do bypass eram semelhantes entre os grupos. Pacientes anêmicos tiveram maior tempo médio de internação hospitalar em comparação com pacientes não anêmicos (4 dias [normal] vs. 5 dias [leve] vs. 6 dias [moderado] vs. 7 dias [grave], $P < 0,001$). A mortalidade pós-operatória em 30 dias foi semelhante entre os grupos de anemia (2,5% [normal] vs. 4,6% [moderado] vs. 8,0% [severa], $P = 0,23$). Na análise multivariável, no entanto, a mortalidade pós-operatória foi independentemente associada à anemia grave (razão de chances 7,5 [1,2 - 48,8], $P = 0,04$) e ao sexo masculino (razão de chances 7,5 [1,2 - 26,4], $P = 0,03$).

Tabela 1 - Resumo dos artigos sobre desfechos associados a anemia no pre operatório

1º Autor	Amostragem (n)	Ano de publicação	Desenho	Idade média (desvio padrão)	Período da coleta de dados	Resultado
Desormais	925	2014	Coorte-histórica		2004-2010	Anemia (nHB Hb < 13,2 g/dL em homens e < 12,2 g/dL em mulheres) associada a aumento de mortalidade e amputação independente de outros fatores de
Velescu	403	2015	Casos-controles		2005-2013	Anemia (HB < 10 g/dL) associada a aumento de mortalidade em curto e médio prazo independente de outros fatores de risco
Kougias	2106	2016	Coorte-histórica		2008-2015	Anemia (nadir HB < 10 g/dL) associada a aumento de desfecho composto mortalidade e morbidade global. A hemotransfusão não alterou significativamente essa tendência.
Bodewes	5081	2017	Coorte-histórica		2011-2014	Nadir HTC < 34% associada a aumento de mortalidade. HTC < 29% associada a aumento de amputação maior. A hemotransfusão não alterou significativamente essas tendências.
Nandhra	124	2020	Coorte-histórica		2016-2018	Anemia (nadir HB < 12 g/dL) associada a aumento de morbidade global e mortalidade em médio e longo prazo não associada mortalidade perioperatória
Kim	492	2023	Coorte-histórica		2010-2020	Nadir HB < 7.9 mg/dL associada a maior mortalidade tardia e tempo de internação. Anemia não foi associada a mortalidade pro

Associação entre hemotransfusão e mortalidade

BURSI et al., 2009 Conduziu estudo observacional retrospectivo com 359 pacientes para cirurgia vascular de grande porte em hospital universitário em Modena, Itália. O desfecho principal foi morte em 30 dias; desfechos secundários

infarto do miocárdio em 30 dias e composto de infarto do miocárdio em 30 dias ou morte. Dos pacientes incluídos, 95 (26,5%) receberam pelo menos uma unidade de hemácias. Pacientes que receberam transfusão tiveram um risco significativamente aumentado de morte em 30 dias (razão de risco [HR] 11,72, intervalo de confiança [IC] de 95% 3,92e35,10; $p < 0,0001$), infarto do miocárdio (HR 3,3, IC de 95% 1,7e6,1; $p < 0,0003$) e ambos (HR 4,0 IC de 95% 2,2e7,3; $p < 0,0001$). Tais associações se mantiveram mesmo após o ajuste para características basais, risco cirúrgico, sangramento e propensão a receber transfusão. Houve uma interação significativa entre transfusão e anemia pós-operatória ($p < 0,012$). Em pacientes sem anemia, a transfusão foi associada a maior risco de morte em 30 dias (HR 19,20, IC 95% 3,99e92,45; $p < 0,007$), infarto do miocárdio (HR 5,05, IC 95% 2,23e11,44; $p < 0,0001$) e ambos. Por outro lado, em pacientes com anemia, essa associação não foi significativa.

O'KEEFFE et al., 2010 usando o banco de dados do American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program ACS-NSQIP, selecionou 8799 pacientes submetidos a revascularização de membros inferiores entre os anos de 2005 e 2007 por bypass com veia safena magna, bypass com prótese e tromboendarterectomia. Separou os pacientes em 5 grupos organizados quanto ao risco (propensão) a hemotransfusão usando uma modelo de regressão logarítmica de 23 comorbidades registradas no ACS-NSQIP com intervalo de confiança de 95%. Cada quintil de risco de transfusão foi então separado conforme a quantidade de unidades de concentrados de hemácias transfundida no intraoperatório em 3 grupos: 0ui, 1-2ui e 3+ui. As indicações de transfusão foram feitas segundo a cultura das diversas instituições envolvidas sem intervenção dos pesquisadores, havendo considerável heterogeneidade entre elas. Os grupos foram então avaliados quanto à morbidade e mortalidade em 30 dias.

Os pacientes da amostra tinham 66.8 +/- 12.0 anos, 63.3% eram homens. A frequência de transfusão variou de 4,4% no quintil de baixo risco a 52,9% no de alto risco. A mortalidade foi significativamente mais elevada em todos os grupos com risco relativo variando de 1.92 a 2.48. Foi também mais frequente a morbidade global, falha do enxerto, reoperação, infecção de ferida, alterações

pulmonares e renais.

TZE-WOEI; FARBER; HAMBURG, 2013 estudaram retrospectivamente 1880 indivíduos submetidos a revascularização de membros inferiores entre 2003 e 2010 com base no banco de dados do Vascular Study Group of New England - VSGNE. Pacientes foram agrupados quanto a quantidade de unidades de hemácias recebidas - 0ui, 1-2ui e 3+ui e pareados por idade, comorbidades e indicação cirúrgica. Os valores de hemoglobina basal só foram registrados para os pacientes atendidos nos dois últimos anos do estudo. Quando pareados por comorbidades, os pacientes que receberam transfusão tiveram aumento de infecção de ferida e de perda precoce do enxerto. Não houve diferença significativa na mortalidade perioperatória e de médio prazo ou na patência primária de médio prazo. Quando pareados por nível de hemoglobina prévio, houve tendência de aumento da mortalidade hospitalar nos pacientes que receberam transfusão.

OBI et al., 2015 examinou os dados do Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium Vascular Intervention Collaborative (BMC2 VIC) incluindo os 2.946 pacientes submetidos a procedimentos eletivos ou urgentes devido a doença arterial periférica aberta (1774), reparo endovascular de aneurisma (1027) ou reparo aberto de aneurisma da aorta abdominal (AAA)(175) entre janeiro de 2012 e dezembro de 2013. Casos de emergência, endarterectomia e angioplastia carotídea foram excluídos. Modelagem de regressão logística univariada e multivariáveis foi usada para identificar preditores de transfusão e associação de transfusão com desfechos. A taxa global de transfusão foi de 25%, com um nível médio de hemoglobina de 7,7 g/dL. Os fatores independentes que previram a transfusão incluíram sexo feminino (OR: 2,6; intervalo de confiança [IC] de 95%, 2,1-3,2), raça não branca (OR, 2,7; IC de 95%, 1,4-5,2), estado clínico à admissão (OR, 2,6; IC de 95%, 1,3-5,3), anemia pré-operatória (OR, 4,2; IC de 95%, 3,3-5,1), insuficiência cardíaca congestiva (OR, 1,4; IC de 95%, 1,1-1,9), infarto do miocárdio prévio (OR, 1,3; IC de 95%, 1,01-1,6), clopidogrel (OR, 1,4; IC de 95%, 1,2-1,8), reparo aberto de AAA (OR, 25; IC de 95%, 17-39), bypass aberto (OR, 3,5; IC de 95%, 2,7-4,6) e

procedimentos urgentes (OR, 1,4; IC de 95%, 1,1-1,8). Com ajuste para as principais covariáveis, a transfusão perioperatória foi independentemente associada à morte (OR, 6,9; IC de 95%, 3,2-15), infarto do miocárdio (OR, 8; IC de 95%, 3,7-17) e pneumonia (OR, 7,4; IC de 95%, 3,3-17).

WEDEL et al., 2019 usando dados do Danish Vascular Registry de 2000 a 2015 avaliou prospectivamente a mortalidade por todas as causas. Os desfechos secundários foram complicações hospitalares. Os pacientes transfundidos foram divididos em subgrupos com base nas transfusões de hemácias recebidas (1, 2–3, 4–5 ou > 5). Usando regressão de Cox multivariáveis, os pacientes não transfundidos foram comparados aos pacientes transfundidos (1, 2–3, 4–5, > 5 transfusões) para os desfechos primários e secundários. Foram incluídos 3.876 pacientes com uma sobrevida média de 9,1 anos. Houve 801 pacientes que não receberam transfusões. A mortalidade geral em 30 dias foi de 3,1% (121 pacientes) e 3,6% (112) para todos os pacientes transfundidos. Para os cinco subgrupos, a mortalidade em 30 dias foi: sem transfusões 1,1% (9 pacientes), 1 CH 1,2% (4 pacientes), 2–3 hemácias 2,2% (26 pacientes), 4–5 hemácias 1,9% (14 pacientes) e > 5 CH 7,9% (68 pacientes). Após receber CH, o risco relativo para morte foi de 1,54 (IC de 95% 1,27–1,85) em comparação com pacientes não transfundidos. Houve um aumento significativo na mortalidade ao receber 2–3 hemácias: HR 1,32 (IC de 95% 1,07–1,62), 4–5 CH: 1,64 (1,32–2,03) e >5 CH: 1,96 (1,27–1,85) em um modelo com ajuste por comorbidades

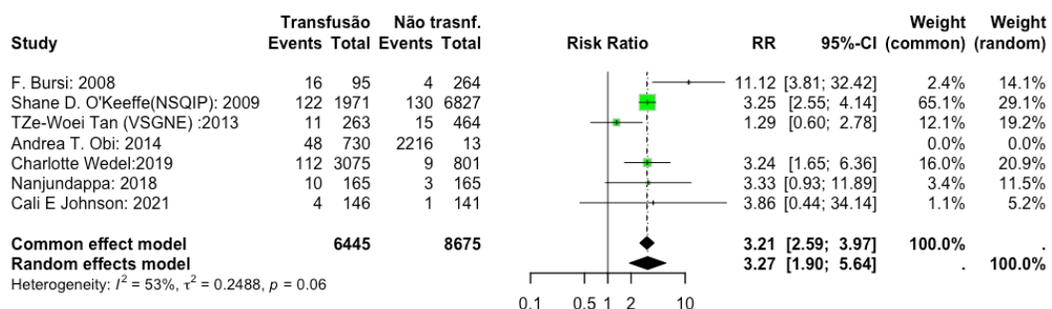
NANJUNDAPPA et al., 2018 Avaliou retrospectivamente 330 pacientes doença arterial periférica selecionados aleatoriamente entre os pacientes submetidos a cirurgia vascular não cardíaca entre 2006 e 2007 no Charleston Area Medical Center. Metade da amostra recebeu 1 ou mais unidades de hemácias no perioperatório. Houve tendência de aumento de mortalidade precoce e tardia em pacientes que receberam transfusão perioperatória. Essa tendência foi mais acentuada nos que receberam intervenção endovascular e foi não significativa no grupo, cirurgia aberta e endarterectomia de carótida. Os pesquisadores atribuíram os resultados ao perfil de comorbidades do grupo que recebeu transfusão.

Tabela 2 - Resumo dos trabalhos a respeito de desfecho associado a transfusão peroperatória

1º Autor	Amostr a (n)	Ano de publicaçã	Resultado
Bursi	359	2008	Transfusão associada a aumento de mortalidade operatória em 30 dias. Tendencia se intensifica quando nadir HB >9g/dL
O'Keeffe	8799	2009	Transfusão associada a aumento de morbidade global e mortalidade operatória em 30 dias independente do nadir de Hb mesmo após pareamento por comorbidades
TZe-Woei	1880	2013	Transfusão associada a aumento de infecção de ferida e perda precoce do enxerto. Mortalidade e patência tardia do enxerto não apresentaram diferença significativa.
Obi	2946	2014	Transfusão associada a aumento de mortalidade operatória em 30 dias, infarto e pneumonia. Tendencia se mantem com ajuste por comorbidades.
Wedel	3876	2019	Transfusão associada a aumento de mortalidade operatória em 30 dias,. Tendencia se mantem com ajuste por comorbidades.
Nanjundappa	330	2018	Transfusão associada a tendencia de aumento de mortalidade precoce e tardia sem significância estatística.
Johnson	287	2021	Transfusão associada a aumento de mortalidade operatória em 30 dias quando nadir Hb > 8g/dL e não diminuiu mortalidade quando nadir HB 7-8g/dL.

JOHNSON et al., 2022 investigou retrospectivamente 287 pacientes submetidos a bypass infrainguinal entre 2011 e 2020. Os pacientes foram classificados quanto ao nível de hemoglobina na admissão: <7, 7-8 e >8. Posteriormente foram excluídos da análise os pacientes com hemoglobina <7 devido ao pequeno tamanho da amostra. Foram então avaliados quanto a eventos cardíacos e mortalidade hospitalar e em 30 dias. Pacientes com hemoglobina basal maior 8 quando transfundidos tiveram mais eventos cardíacos (odds ratio:

Figura 1 - Metanálise da mortalidade em 30 dias associada a hemotransfusão perioperatória



3,09). Quando a hemoglobina basal estava entre 7 e 8 não houve diferença significativa na frequência de eventos cardíacos com ou sem transfusão. A transfusão de hemácias foi associada a aumento em 12,3 dias, em média, de permanência hospitalar e redução da sobrevida em 20 meses - 83% contra 97.6%.

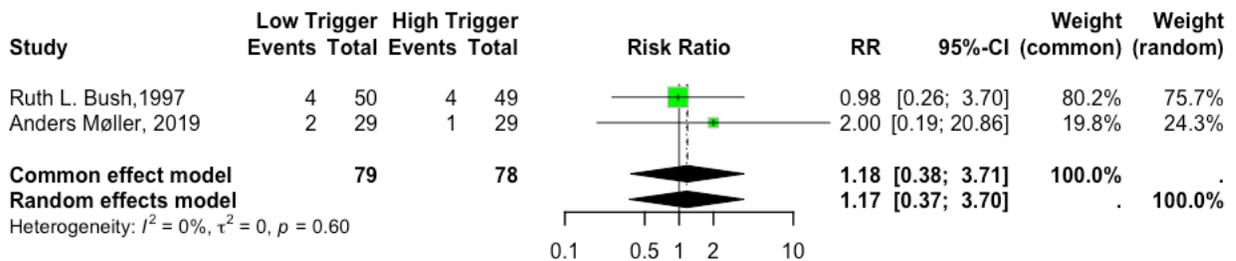
COMPARAÇÃO DE DESFECHO ASSOCIADO A PARÂMETRO PARA HEMOTRANSFUSÃO

BUSH; PEVEC; HOLCROFT, 1997 questionaram o dogma vigente no período de que hemoglobina sérica acima de 10g/dL deveria ser mantida durante cirurgias de revascularização para manter a perfusão tecidual e evitar isquemia miocárdica. Noventa e nove pacientes submetidos a reconstruções eletivas da aorta e da artéria infrainguinal foram prospectivamente randomizados no pré-operatório para receber transfusões para manter um nível de hemoglobina de 10 g/dL ou 9 g/dL. Apesar dos níveis de hemoglobina pós-operatórios significativamente diferentes de 11,0 \pm 1,2 versus 9,8 \pm 1,3 g/dL ($P < 0,0001$), não houve diferenças nas taxas de mortalidade ou morbidade cardíaca ou tempo de internação hospitalar. Não houve diferenças nos parâmetros hemodinâmicos. O fornecimento de oxigênio foi menor no grupo com níveis mais baixos de hemoglobina, mas não houve diferença no consumo de O₂ entre os grupos.

MØLLER et al., 2019 avaliaram os efeitos de um protocolo para restrição de transfusão de hemácias durante a hospitalização para cirurgia vascular em hospital dinamarquês. Cinquenta e oito pacientes em programação para bypass de membro inferior ou reparo aberto de aneurisma da aorta abdominal foram aleatoriamente designados, com queda de hemoglobina abaixo de 9,7 g/dL, para um grupo de baixo gatilho (hemoglobina $< 8,0$ g/dL) ou alto gatilho (hemoglobina $< 9,7$ g/dL) para transfusão de hemácias. A dessaturação de oxigênio no cérebro e no músculo foi monitorada no intraoperatório com espectroscopia quasi-infravermelho. O desfecho primário, hemoglobina média em 15 dias após a

cirurgia, foi significativamente menor no grupo de baixo gatilho, em 9,46 vs 10,33 g/dL no grupo de alto gatilho (diferença média, 20,87 g/dL; P 5 .022), assim como as unidades de hemácias transfundidas (mediana [intervalo interquartil (IQR)], 1 [0-2] vs 3 [2-6]; P 5 .0015). Embora a duração e a magnitude da dessaturação cerebral de oxigênio tenham aumentado no grupo de baixo gatilho (mediana [IQR], 421 [42-888] vs 127 [11-331] minutos 3%; P 5 .0036), a oxigenação muscular não foi afetada. O grupo de baixo gatilho foi associado a uma maior taxa de morte ou complicações vasculares importantes (19/29 vs 8/29; razão de risco, 3,20; P 5,006) e menos dias de vida fora do hospital em 90 dias (mediana [IQR], 76 [67-82] vs 82 [76-84] dias; P 5,049)

Figura 1 - Metanálise da mortalidade associada a hemotransfusão perioperatória



DISCUSSÃO.

O objetivo da presente revisão de literatura é entender a utilidade e a segurança da hemotransfusão como estratégia de manejo de anemia em pacientes com necessidade de cirurgia vascular de médio e grande porte.

Os 6 trabalhos que descreveram associação entre anemia e morbimortalidade no perioperatório de cirurgia vascular de medio e grande porte foram estudos retrospectivos realizados com base em bancos de dados, 5 deles com

delineamento de coortes-históricas e 1 de casos-controles. Todos esses evidenciaram pior desfecho cirúrgico nos paciente que apresentavam anemia durante o internamento.

O parâmetros usados como definição de anemia variaram amplamente entre os estudos desde hemoglobina $\leq 7,9\text{mg/dL}$ (KIM et al., 2023) até 13.2mg/dL (DESORMAIS et al., 2014). BODEWES et al., 2017 usou o hematócrito como medida de anemia.

Entre os 7 estudos que avaliaram a associação entre transfusão e desfecho cirúrgico os 2 com maior população (O'KEEFFE et al., 2010 e WEDEL et al., 2019) mostraram associação estatística significativa entre transfusão e mortalidade cirúrgica bem como morbidade por diversas causas com $p < 0.05$. Outros 5 trabalhos identificaram tendencia de aumento de mortalidade entre os que receberam transfusão porem sem alcançar significância estatística.

Após metanálise, se evidencia clara associação entre transfusão e aumento da mortalidade cirúrgica até 30 dias com risco relativo de estimado em 3.27 pelo melo modelo randomizado podendo variar entre 1.9 e 5.64 para intervalo de confiança de 95%. O uso de aleatorização como método de escolha para metalize desses dados se justifica pela grande variação no tamanho das amostras ($I^2 = 53\%$, $\tau^2 = 0,2488$, $p = 0.06$).

Foram encontrados 2 trabalhos que avaliaram a associação entre "gatilho" para indicação de transfusão e o desfecho cirúrgico de pacientes submetidos a cirurgia vascular arterial. Houve diferença de 22 anos entra as datas de publicação. O delineamento dos estudos foi semelhante quanto a população: paciente internados para correção aberta e aneurisma de aorta infra-renal ou bypass arterial, excluídos os casos de emergência e quanto ao tempo e tratamentos de vieses: prospectivos, randomizados e cego para o paciente com chegamento parcial para o profissional. Em ambos os pacientes foram randomizados em dois grupos quanto á indicação para transfusão: high-trigger e low-trigger, divergiram particularmente quanto ao ponto de corte.

BUSH; PEVEC; HOLCROFT, 1997 manteve o grupo high-trigger com hemoglobina igual ou superior a 10g/dL e transfundiou o grupo low-trigger apenas

quando a hemoglobina caiu abaixo de 9g/dL enquanto MØLLER et al., 2019 manteve o high-trigger com hemoglobina maior ou igual 9.7g/dL e transfundiu o low-trigger em caso de hemoglobina menor que 8g/dL. No trabalho de 1997 não houve diferença estatística de mortalidade associada às estratégias high-trigger ou low-trigger. Já no trabalho de 2019 também não houve diferença estatisticamente significativa entre as estratégias (high x low trigger) porem houve tendencia a ao aumento de mortalidade no grupo low-trigger sem significância estatística com RR = 2 (0.19 - 20.86 para IC 95%).

Em metanalise os grupos homogêneos quanto ao tamanho da amostra permitindo o método Mantel-Haenszel sem necessidade de aleatorização. Mesmo somadas as amostras não se alcançou significado estatístico de superioridade de uma estratégia mantendo-se discreta tendencia de superioridade da estratégia high-trigger pela menor mortalidade com risco relativo de 1.18 (0.38 - 3.71 para IC 95%).

CONCLUSÃO

A presente revisão elencou os trabalhos disponíveis na literatura até a presente data que avaliaram os desfecho cirúrgico de paciente submetidos a cirurgia vascular arterial em relação presença de anemia durante o internamento, ao uso/necessidade de transfusão de hemácias e ao parâmetro hamatimétrico “gatilho” para tranfusão.

A presença de anemia se mostrou forte preditor de aumento de mortalidade e de complicações clinicas e cirurgias graves conforme os achados concordantes de 6 trabalhos.

O uso/necessidade de hemoderivados para manejo da anemia durante o internamento também se mostrou forte preditor de aumento de complicações graves de mortalidade conforme achados concordantes de 7 trabalhos que após metanalise revelaram um risco relativo de 3.27 (1.9 - 5.64 com IC 95%).

Um ensaio com pequena amostra mostrou que a transfusão de hemácias não foi superior a conduta expectante quando a hemoglobina e igual ou maior que 9g/dL

Um ensaio com pequena amostra não foi capaz de mostrar superioridade da transfusão sobre a conduta conservadora quando hemoglobina igual ou maior que 8mg/dL porem apresentou tendencia neste sentido com RR = 2 (0.19 - 20.86 com IC 95%).

Revela-se a necessidade de ensaios clínicos com maiores amostras para que se estabeleçam os parâmetros adequados para transfusão de hemácias no contexto de cirurgia arterial com nível de evidência mais confiável.

Parece razoável considerar outras estratégias de manejo da anemia em paciente com doenças arteriais de tratamento potencialmente cirúrgico com vistas a diminuir ao mínimo a necessidade de hemotransfusão perioperatória.

REFERÊNCIAS

APOSTOLIDOU, E. et al. Institutional red blood cell transfusion rates are correlated following endovascular and surgical cardiovascular procedures: Evidence that local culture influences transfusion decisions. **Journal of the American Heart Association**, v. 9, n. 22, p. e016232, 2020.

BAKER, L. et al. Intraoperative red blood cell transfusion decision-making: A systematic review of guidelines. **Annals of surgery**, v. 274, n. 1, p. 86–96, 2021.

BODEWES, T. C. F. et al. Preoperative anemia associated with adverse outcomes after infrainguinal bypass surgery in patients with chronic limb-threatening ischemia. **Journal of vascular surgery**, v. 66, n. 6, p. 1775- 1785.e2, 2017.

BURSI, F. et al. Perioperative red blood cell transfusion and outcome in stable patients after elective major vascular surgery. **European journal of vascular and endovascular surgery: the official journal of the European Society for Vascular Surgery**, v. 37, n. 3, p. 311–318, 2009.

BUSH, R. L.; PEVEC, W. C.; HOLCROFT, J. W. A prospective, randomized trial limiting perioperative red blood cell transfusions in vascular patients. **American journal of surgery**, v. 174, n. 2, p. 143–148, 1997.

DESORMAIS, I. et al. Anemia, an independent predictive factor for amputation and mortality in patients hospitalized for peripheral artery disease. **European journal of vascular and endovascular surgery: the official journal of the European Society for Vascular Surgery**, v. 48, n. 2, p. 202–207, 2014.

HENKE, P. K. et al. The association of Peri-procedural blood transfusion with morbidity and mortality in patients undergoing percutaneous lower extremity vascular interventions: Insights from BMC2 VIC. **PloS one**, v. 11, n. 11, p. e0165796, 2016.

JOHNSON, C. E. et al. Impact of perioperative blood transfusion in anemic patients undergoing infra inguinal bypass. **Annals of vascular surgery**, v. 79, p. 72–80, 2022.

KIM, Y. et al. Preoperative anemia is associated with poorer postoperative outcomes in patients undergoing infrainguinal bypass surgery. **Annals of vascular surgery**, v. 97, p. 1–7, 2023.

KOUGIAS, P. et al. Effect of postoperative anemia and baseline cardiac risk on serious adverse outcomes after major vascular interventions. **Journal of vascular surgery**, v. 66, n. 6, p. 1836–1843, 2017.

LÜDERS, F. et al. Acute and chronic anemia and short- and long-term outcome of patients with peripheral arterial disease and critical limb ischemia. **European journal of internal medicine**, v. 31, p. 62–67, 2016.

MAZER, C. D. et al. Six-month outcomes after restrictive or liberal transfusion for cardiac surgery. **The New England journal of medicine**, v. 379, n. 13, p. 1224–1233, 2018.

MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. **Systematic reviews**, v. 4, n. 1, p. 1, 2015.

MØLLER, A. et al. Low vs high hemoglobin trigger for transfusion in vascular surgery: a randomized clinical feasibility trial. **Blood**, v. 133, n. 25, p. 2639–2650, 2019.

NANDHRA, S. et al. The influence of preoperative anemia on clinical outcomes after infrainguinal bypass surgery. **Annals of vascular surgery**, v. 66, p. 586–594, 2020.

NANJUNDAPPA, A. et al. GW29-e0938 clinical features and outcomes of peripheral vascular disease patients receiving red blood cell transfusions. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 72, n. 16, p. C193–C194, 2018.

NIEMI, T. T. et al. Red blood cell transfusions in patients undergoing lower extremity artery bypass surgery. **Scandinavian journal of surgery: SJS: official organ for the Finnish Surgical Society and the Scandinavian Surgical Society**, v. 95, n. 1, p. 39–43, 2006.

OBI, A. T. et al. The association of perioperative transfusion with 30-day morbidity and mortality in patients undergoing major vascular surgery. **Journal of vascular surgery**, v. 61, n. 4, p. 1000- 1009.e1, 2015.

O'KEEFFE, S. D. et al. Blood transfusion is associated with increased morbidity and mortality after lower extremity revascularization. **Journal of vascular surgery**, v. 51, n. 3, p. 616–21, 621.e1–3, 2010.

TZE-WOEI, T.; FARBER, A.; HAMBURG, N. M. Blood transfusion for lower extremity bypass is associated with increased wound infection and graft thrombosis. **Journal of vascular surgery**, v. 58, n. 2, p. 550–551, 2013.

VELESCU, A. et al. Anemia increases mortality after open or endovascular treatment in patients with critical limb ischemia: A retrospective analysis. **European journal of vascular and endovascular surgery: the official journal of the European Society for Vascular Surgery**, v. 51, n. 4, p. 543–549, 2016.

WEDEL, C. et al. Red blood cell transfusion associated with increased morbidity and mortality in patients undergoing elective open abdominal aortic aneurysm repair. **PloS one**, v. 14, n. 7, p. e0219263, 2019.