

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS
DA SAÚDE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: CLÍNICA MÉDICA
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

CAMILA DE CHRISTO DORNELES

**O IMPACTO DA TRANSFUSÃO SANGUÍNEA NO
PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIAS CARDÍACAS**

**PORTO ALEGRE
2010**

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

CAMILA DE CHRISTO DORNELES

**O IMPACTO DA TRANSFUÇÃO SANGUÍNEA NO
PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIAS CARDÍACAS**

PORTO ALEGRE, 2010.

Camila de Christo Dorneles

**O IMPACTO DA TRANSFUÇÃO SANGUÍNEA NO
PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIAS CARDÍACAS**

Dissertação de Mestrado apresentada como requisito para obtenção do Grau de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

Orientador:

Prof. Dr. Luiz Carlos Bodanese

Coorientadores:

Prof. Dr. João Carlos V. Guaragna

Prof. Dr. Fabrício Edler Macagan

PORTO ALEGRE, 2010.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

D713i Dorneles, Camila de Christo

O impacto da transfusão sanguínea nos pós-operatório de cirurgias cardíacas / Camila de Christo Dorneles.. Porto Alegre: PUCRS, 2010.

46 f.: tab. Inclui artigo de periódico submetido à publicação.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Bodanese.

Coorientadores: Prof. Dr. João Carlos V. Guaragna.

Prof. Dr. Fabrício Edler Macagan.

Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina. Mestrado em Medicina e Ciências da Saúde. Área de concentração: Clínica Médica.

1. CIRURGIA TORÁCICA. 2. COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS. 3. PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO. 4. CUIDADOS PÓS-OPERATÓRIOS. 5. TRANSFUSÃO SANGUÍNEA/efeitos adversos. 6. MORTALIDADE HOSPITALAR. 7. ESTUDOS DE COORTES. 8. ESTUDOS RETROSPECTIVOS. I. Bodanese, Luiz Carlos. II. Guaragna, João Carlos V. II. Macagan, Fabrício Edler. IV. Título.

C.D.D. 616.15

C.D.U. 615.38:616.12-089(043.3)

N.L.M. WF 980

Rosária Maria Lúcia Prena Geremia
Bibliotecária CRB 10/196

*Dedico esta dissertação ao meu
companheiro de vida, de amor, carinho, de
batalhas cotidianas, Diego Michelin De
Carli, a quem devo mais esta conquista.*

AGRADECIMENTOS

À minha família, pelas palavras de apoio e incentivo, nos diversos momentos de dificuldades;

Ao Professor Dr. Luiz Carlos Bodanese pela confiança, paciência e carinho com que sempre me orientou;

Ao Dr. João Carlos Vieira da Costa Guaragna pelo incentivo e apoio durante a realização da pesquisa;

Aos Fisioterapeutas Fabrício Edler Macagnan e Adriana Kessler pelo carinho, amizade e contribuição para meu crescimento profissional;

A todo o Serviço da Cardiologia do HSL-PUCRS, pelo apoio e colaboração;

Ao Serviço de Cirurgia Cardiovascular do HSL-PUCRS, pela colaboração;

Aos funcionários do Programa de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde, pelo apoio e paciência;

A enfermeira Ellen Hettwer Magedanz pelo apoio e colaboração;

À Dra. Jacqueline da Costa Escobar Piccoli, responsável pelo Banco de Dados, pelo carinho e atenção;

Ao Professor Dr. Mário Wagner pelo trabalho estatístico;

Aos meus amigos, os do peito e os novos que fiz durante esta jornada.

APRESENTAÇÃO

Este trabalho faz parte da Dissertação de Mestrado apresentada como requisito para obtenção do Grau de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). É composto de um artigo de revisão e um artigo original sobre o tema “Transfusão sanguínea no pós-operatório de cirurgia cardíaca.”

SUMÁRIO

ARTIGO DE REVISÃO	8
ARTIGO ORIGINAL	26
RESUMO	28
ABSTRACT.....	29
INTRODUÇÃO.....	30
MÉTODOS.....	31
RESULTADOS.....	33
DISCUSSÃO.....	36
CONCLUSÃO	41
REFERÊNCIAS	42
ANEXO A - Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS	45
ANEXO B - Carta de Submissão à Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular	46

ARTIGO DE REVISÃO

**TRANSFUSÃO SANGUÍNEA NO PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIAS
CARDÍACAS**

BLOOD TRANSFUSION IN POSTOPERATIVE CARDIAC SURGERY

**CAMILA DE CHRISTO DORNELES¹, LUIZ CARLOS BODANESE²,
JOÃO CARLOS VIEIRA DA COSTA GUARAGNA³, FABRÍCIO EDLER
MACAGNAN⁴, JULIANO COELHO⁵, MARCO ANTONIO GOLDANI⁶, JOÃO
BATISTA PETRACCO⁷, MARCOS WINKLER⁸**

**Serviço de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Pontifícia
Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, Brasil.**

Correspondência para:

Camila de Christo Dorneles

Serviço de Cardiologia

Hospital São Lucas da PUCRS.

Av. Ipiranga, 6690, sala 300. CEP: 90610-000 – Porto Alegre, RS – Brasil.

E-mail: camilacdorneles@yahoo.com.br

¹ Fisioterapeuta, Mestre em Clínica Médica pelo Programa de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde da PUCRS.

² Doutorado em Clínica Médica; Professor Titular da Disciplina de Cardiologia do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da PUCRS. Chefe do Serviço de Cardiologia do Hospital São Lucas da PUCRS.

³ Doutorado em Clínica Médica; Médico Cardiologista. Professor da Faculdade de Medicina da PUCRS. Chefe do Serviço de Pós-Operatório de Cirurgia Cardíaca do Hospital São Lucas da PUCRS. Chefe do Serviço de Cardiologia do Hospital São Lucas da PUCRS.

⁴ Fisioterapeuta, Doutorado em Clínica Médica; Professor do Curso de Fisioterapia da PUCRS.

⁵ Acadêmico do curso de Medicina da PUCRS.

⁶ Especialista em Cirurgia Cardiovascular; Professor do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da PUCRS – Disciplina de Cirurgia Cardiovascular. Chefe do Serviço de Cirurgia Cardiovascular do Hospital São Lucas da PUCRS.

⁷ Cirurgião Cardiovascular do HSL/PUCRS, Professor Titular da Faculdade de Medicina da PUCRS

⁸ Coordenador do Serviço de Hemoterapia do Hospital São Lucas da PUCRS.

RESUMO

OBJETIVOS: no presente artigo, pretende-se analisar as principais indicações da transfusão sanguínea e seus principais riscos e efeitos no pós-operatório de cirurgias cardíacas.

FONTE DE DADOS: artigos científicos originais e de revisão das bases de dados MedLine/Pubmed, Scielo e LILACS.

SÍNTESE DOS DADOS: as indicações de transfusão no pós-operatório em cirurgias cardíacas incluem o tratamento de coagulopatias e correção de anemias com o objetivo final de limitar o sangramento e melhorar a capacidade de transporte de oxigênio. Diversas evidências sugerem a associação entre transfusão sanguínea e o aumento no risco de complicações no pós-operatório de cirurgias cardíacas.

CONCLUSÕES: a transfusão sanguínea está associada com maiores taxas de comorbidades, como processos infecciosos, Fibrilação Atrial, Insuficiência Renal Aguda, Acidente Vascular Cerebral e SARA.

Palavras-chave: transfusão de sangue, cirurgia torácica, complicações pós-operatórias.

ABSTRACT

AIMS: this article aims to analyze the main indications for blood transfusion and its main risks and effects in postoperative heart surgeries

SOURCE OF DATA: scientific original and review articles from the MedLine/Pubmed, Scielo and LILACS databases.

SUMMARY OF FINDINGS: the indications for postoperative transfusion in cardiac surgery include treatment of coagulopathies and correction of anemia with the ultimate goal of limiting bleeding and improve the ability to transport oxygen. Various evidences suggest the association between blood transfusion and increased risk of postoperative complications in cardiac surgery.

CONCLUSIONS: blood transfusion is associated with higher rates of comorbidities, such as infectious processes, atrial fibrillation, acute renal failure, stroke and ARDS.

Key Words: blood transfusion, thoracic surgery, postoperative complications

TRANSFUSÃO SANGUÍNEA NO PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIAS CARDÍACAS

A transfusão sanguínea é uma prática médica que consiste na transferência de sangue ou de um componente sanguíneo de uma pessoa (o doador) para outra pessoa (o receptor) [1].

A transfusão tem como objetivo primário aumentar o nível de hemoglobina circulante e, conseqüentemente, aumentar a capacidade de transporte de oxigênio para os tecidos, evitando ou reduzindo a isquemia nos tecidos[2]. Porém, assim como outras intervenções terapêuticas, pode levar à complicações agudas ou tardias, como o risco de transmissão de agentes infecciosos entre outras complicações clínicas[3].

No presente artigo de revisão, pretende-se analisar os aspectos históricos da transfusão sanguínea, as principais indicações e seus principais riscos e efeitos no pós-operatório de cirurgias cardíacas.

Foram utilizados como fonte de dados artigos científicos originais e de revisão das bases de dados MedLine/Pubmed, Scielo e LILACS, utilizando os seguintes termos: transfusão de sangue, cirurgia cardíaca, complicações pós-operatórias e mortalidade hospitalar.

TRANSFUSÃO SANGUÍNEA: ASPECTOS HISTÓRICOS

O homem descobriu que a perda de sangue poderia levar a morte muito cedo. Até os dias atuais, a visão do sangue evoca sentimentos contraditórios e quase sempre negativos, além de ser um elemento muito presente na maioria das religiões, carregando em si uma carga simbólica e mítica muito importante[1].

A primeira tentativa de transfusão que se tem conhecimento foi em 1492, no papa Inocêncio VIII, gravemente enfermo, onde o sangue de três meninos fora retirado e dado ao pontífice para beber, já que naquela época não havia o

conhecimento anatômico da circulação e métodos de acesso intravenoso. Infelizmente, os três meninos e o pontífice não resistiram ao procedimento[1].

Experimentos com transfusão de sangue passaram por etapas, inicialmente envolvendo transfusões de um animal para outro e depois de transfusões de animais para o homem. Jean Denis, na França, transfundiu sangue de bezerras e cordeiros em seres humanos, e é interessante notar que a indicação não era a perda de sangue, mas sim a doença mental. O professor acreditava que a transfusão de um animal dócil poderia exercer uma influência de acalmação em uma mente perturbada. Após a terceira transfusão, Antoine Mauroy, doente mental de 34 anos, faleceu[4].

A primeira pessoa creditada com transfusão de sangue de um humano para outro foi James Blundell, obstetra. Ele tinha visto muitos casos de hemorragia pós-parto, o que estimulou a investigação da transfusão de sangue, utilizando cães. James Blundell concluiu que apenas o sangue humano deveria ser empregado, depois de observar que humanos que recebiam sangue de cães, invariavelmente, morreram. Ele publicou seu primeiro relatório de uma transfusão de sangue de homem para homem em um artigo na Sociedade Médico-Cirúrgica de Londres em 22 de dezembro de 1818. Isso representou o início da era moderna da medicina transfusional[5].

O imunologista Karl Landsteiner, em 1901, foi o primeiro cientista a descrever o sistema ABO. Ele descreveu as reações entre os glóbulos vermelhos e soro de 22 indivíduos e também observou que a adição de soro de alguns indivíduos poderia causar aglutinação dos glóbulos vermelhos dos outros e que essa aglutinação se tratava de um fenômeno com uma base imunológica. Inicialmente, os grupos sanguíneos foram identificados como A, B e C. Mais tarde, em 1924, Landsteiner e Levine também identificaram reações imunológicas em pessoas compatíveis, seguindo o sistema ABO. A partir dessas observações, também foram identificados os anticorpos Rhesus, ou sistema Rh positivo e negativo[4,5].

A partir da Primeira e Segunda Guerra Mundial, observou-se a necessidade de estocagem do sangue, porém a rápida coagulação sanguínea obrigou os cientistas a pesquisarem novas formas de conservação por meio de substâncias que inibissem a coagulação. O obstetra britânico, Braxton Hicks, experimentou uma solução de fosfato de sódio, mas esta se mostrou tóxica. Richard Lewinsohn introduziu o citrato de sódio para a prática clínica como um anticoagulante. O citrato de sódio já era amplamente utilizado em laboratórios como anticoagulante e tóxicos em doses elevadas. Porém, Lewinsohn utilizou doses mínimas, comprovando sua eficácia na anticoagulação. A glicose também se mostrou eficaz na anticoagulação sanguínea, após estudos experimentais em coelhos e foi a solução adotada no Reino Unido para a anticoagulação de sangue[5].

A partir da descoberta de formas de anticoagular o sangue, foi possível criar os bancos de sangue. O primeiro banco de sangue surgiu em Barcelona, durante a Guerra Civil Espanhola (1932). Entretanto, foi a partir da Segunda Guerra Mundial que os bancos de sangue foram amplamente difundidos e salvaram a vida de muitos civis e militares atingidos. No Brasil, o primeiro Banco de Sangue surgiu no Rio de Janeiro em 1943[1].

INDICAÇÕES DA TRANSFUSÃO SANGUÍNEA

A transfusão de sangue e hemocomponentes é uma tecnologia relevante na terapêutica moderna. Usada de forma adequada em condições de morbidade ou mortalidade significativa, não sendo prevenida ou controlada efetivamente de outra maneira, pode salvar vidas e melhorar a saúde dos pacientes[3].

Na transfusão de hemoderivados, têm-se três objetivos principais, que são: melhorar a capacidade de transporte de oxigênio, melhorar a hemostasia e aumentar o volume sanguíneo em determinados casos de choque[2].

Acredita-se que em vigência dos riscos e benefícios da transfusão sanguínea, não se deve basear somente em níveis-alvo de hemoglobina ou do hematócrito, mas sim considerar o risco de o paciente desenvolver complicações secundárias ao aporte periférico de oxigênio inadequado. Para os concentrados de plaquetas e plasma principalmente, a decisão de transfusão deve ser baseada na evidência de sangramento e guiada preferencialmente por testes sanguíneos que avaliem as funções da coagulação de maneira acurada[6].

As indicações para transfusões evoluíram significativamente desde o início 1940, quando as indicações subjetivas foram desenvolvidas para abordar essas considerações teóricas. Todos os riscos e benefícios devem ser levados em conta na hora de indicar a transfusão sanguínea, desde as possíveis melhorias na oxigenação dos tecidos, bem como o risco de transmissão de doenças relacionadas ao sangue ou induzir reações adversas. O impacto econômico e de custo da terapia transfusional em um ambiente no qual o sangue pode ser uma terapia de resgate prevê uma cuidadosa compreensão das indicações de transfusão de sangue e no desenvolvimento de decisões adequadas. O objetivo final de qualquer discussão quanto à indicação para a terapia transfusional é maximizar os benefícios do paciente e minimizar os riscos[6].

TRANSFUSÃO SANGUÍNEA NO PÓS-OPERATÓRIO DE CURUGIAS CARDÍACAS

As decisões sobre a transfusão após a operação na Unidade de Terapia intensiva são complexas. É importante salientar que a situação clínica do paciente e o status da doença são fatores importantes na determinação da necessidade e indicação para transfusão em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio. Diferentes variáveis interferem na decisão: o estado volêmico e as condições cardiocirculatórias, a cronicidade da anemia, o

potencial de perda de sangue, a extensão da cirurgia e o risco de ressangramento. Indicadores clínicos de hipovolemia e seus efeitos fisiológicos secundários como taquicardia, hipotensão e oligúria e indicadores fisiológicos de deficiência entre a oferta e a demanda de oxigênio, como saturação venosa de oxigênio inferior a 55% ou a tensão venosa de oxigênio menor que 30 mmHg. Porém, na prática clínica, muitas vezes, preponderam os sinais e sintomas clínicos na decisão de transfundir o paciente[6].

As indicações de transfusão no pós-operatório em cirurgias cardíacas incluem o tratamento de coagulopatias e correção de anemias com o objetivo final de limitar o sangramento e melhorar a capacidade de transporte de oxigênio[7].

A ocorrência de sangramento é uma complicação freqüente de cirurgias cardiovasculares[7]. Aproximadamente um terço dos pacientes operados necessitam de transfusão sanguínea, sendo responsáveis pelo consumo de 10 a 25% dos hemoderivados nos Estados Unidos[7-10]. Atualmente, com a melhora das técnicas cirúrgicas e anestésicas, evidencia-se uma significativa redução no uso de hemoderivados, diminuindo não só o risco de transmissão de agentes infecciosos e infecções pós-operatórias, mas também os custos dos procedimentos[10,11].

Em pacientes no pós-operatório de cirurgia cardíaca apresentando valores de hemoglobina inferiores a 6g/dL, a transfusão de glóbulos vermelhos é indicada. A transfusão de células vermelhas é recomendada na maioria dos pacientes no pós-operatório com nível de hemoglobina de 7g/dL ou menos. A transfusão dos demais hemocomponentes deve ser baseada em evidências clínicas de sangramento, mas preferencialmente guiada a partir de testes laboratoriais que possam avaliar a função hemostática com acurácia[12].

No estudo realizado por Hajjar et al., a comparação do uso controlado (hematócrito $\geq 24\%$) e do uso liberal da hemotransfusão (hematócrito $\geq 30\%$) não alteram as taxas de comorbidade e de mortalidade entre os grupos[13].

RISCOS DA TRANSFUSÃO SANGUÍNEA NO PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIAS CARDÍACAS

A transfusão, apesar de promover um benefício inquestionável, traz também vários riscos[14]. Está historicamente relacionada com a transmissão de agentes infecciosos, principalmente virais, como o vírus HIV, da hepatite B e C. Atualmente, entretanto, a transfusão vem se mostrando cada vez mais segura, devido, principalmente, à implantação da triagem sorológica em todas as doações. Estimativas atuais mostram que o risco de infecção pelo HIV é da ordem de 1:1.900.000 unidades transfundidas e 1:1.600.000 unidades para o vírus da hepatite HCV[15]. Outro risco infeccioso é a contaminação bacteriana que ocorre na taxa de 1:1.000.000 de unidades. A reação hemolítica aguda, decorrente da incompatibilidade do sistema ABO, sempre pode ocorrer, nos Estados Unidos estima-se que ocorra numa taxa de 1:14.000 transfusões, geralmente devido à identificação incorreta da bolsa de sangue, ou erro laboratorial na definição do tipo sanguíneo tanto do doador como do receptor[15].

Embora controverso, outro risco relacionado com a transfusão sanguínea refere-se à exposição a leucócitos do doador, que pode acarretar reação febril não hemolítica durante a transfusão, e recentemente tem-se identificado um efeito imunomodulador, pois observa-se que pacientes com neoplasias, quando submetidos a transfusão, têm um maior risco de recorrência mais precoce do tumor[6,15].

Outra complicação pulmonar aguda causada pela hemotransfusão, conhecida como TRALI (*transfusion-related acute Lung Injury*) em que o receptor do hemoderivado desenvolve sinais e sintomas de comprometimento respiratório decorrente de um edema pulmonar não cardiogênico. Evidência de hipoxemia com uma relação de $PaO_2/FiO_2 < 300$, associado a infiltrado pulmonar bilateral e sem sobrecarga de fluidos, são critérios diagnósticos de TRALI. Mas o critério mais comum para o diagnóstico é o critério temporal entre a transfusão e o aparecimento dos sinais e sintomas. Eles ocorrem, geralmente,

após 1 ou 2 horas da transfusão, com 100% dos pacientes apresentando os sintomas 6 horas após a transfusão[16].

Em um estudo realizado por Van Straten e cols., assim como em outros estudos, o sexo feminino é um fator preditivo para a necessidade de hemotransfusões e suas complicações. A provável explicação para esse comportamento é que as mulheres possuem uma baixa área corporal, por possuírem um corpo menor e conseqüentemente uma hemoglobina mais baixa, principalmente no pré-operatório[17].

Rogers et al. sugerem que devido a esses fatores as mulheres necessitam de mais transfusões e, sendo assim, estão mais suscetíveis a infecções de qualquer sítio[18].

Shevde et al. relatam que as razões das mulheres necessitarem de mais transfusões e serem suscetíveis a mais complicações ainda não são claras, mas estão diretamente relacionadas com fatores determinantes para a transfusão, como idade, peso, hemoglobina pré-operatória e duração da cirurgia[19].

A transfusão durante o período peri-operatório de cirurgia cardíaca está cada vez mais associada a maiores taxas de complicações, principalmente a aumento dos eventos infecciosos, de eventos isquêmicos tanto cardíacos como cerebrais, maiores taxas de Fibrilação Atrial, com tempo de entubação mais prolongado e maior tempo de internação hospitalar[15,20].

Outro fator que contribui para o aumento no risco das hemotransfusões no pós-operatório de cirurgias cardíacas consiste na necessidade de cirurgias combinadas e no tempo elevado de circulação extracorpórea. A principal causa da coagulopatia após cirurgia cardíaca com CEC está nas anormalidades devido à trombocitopenia ou disfunção plaquetária, redução do fator de coagulação plasmática pela hemodiluição, excessiva fibrinólise primária ou secundária – em razão da coagulação intravascular disseminada - e deficiência ou excesso de protamina[21].

A associação entre transfusão de hemocomponentes e complicações no pós-operatório de cirurgia cardíacas é bastante descrita na literatura. Em um estudo realizado por Koch et al., ao analisar a relação de unidades de concentrado de hemácias de adulto (CHAD) administrados nos pacientes e o risco de morbidade e mortalidade nos pacientes submetidos a CRM, concluiu-se que há uma dose dependente entre cada unidade de CHAD transfundida e o risco de morbimortalidade no pós-operatório. Segundo o estudo, cada unidade administrada aumenta em 77% o risco de mortalidade no pós-operatório e 10% do risco de desenvolver alguma complicação renal, 76% de risco de desenvolver infecções pós-operatória, aumento em 55% de complicações cardíacas, aumento em 37% no risco de complicações neurológicas. Essas associações mantiveram-se forte mesmo após o ajuste dos fatores de risco de causarem complicações no pós-operatório. Os autores também relatam a importância de estratificar os grupos de alto risco para transfusão, a fim de modular intervenções pré e peri-operatórias que contribuam para reduzir a hemotransfusão no pós-operatório e, conseqüentemente, os riscos de complicações[22].

Em estudo realizado por Möhnle et al., com pacientes que possuíam baixo risco de desenvolver complicações no pós-operatório de cirurgia cardíaca, foi observado que, apesar do baixo risco, os pacientes que receberam hemoderivados no pós-operatório apresentaram aumento no risco de desenvolver eventos cardíacos, bem como aumento de infecções no sítio operatório. Porém, os autores relatam que os achados do estudo relacionados às complicações infecciosas, renais e mortalidade hospitalar devem ser analisados com cuidado, principalmente devido ao fato de que o grupo de pacientes hemotransfundidos difere em várias características do grupo que não recebeu hemotransfusões no pós-operatório[2].

Karkouti et al. também relatam que a necessidade de hemotransfusão no pós-operatório de cirurgias cardíacas está diretamente associada a

complicações pós-operatórias, como sepse, SARA, Insuficiência Renal Aguda e morte[23].

Em relação especificamente aos riscos de complicações pulmonares, Koch et al., em outro estudo, relatam que a hemotransfusão está associada a um alto risco de Insuficiência Respiratória, SARA, necessidade de reintubações por causas pulmonares, tempo elevado de intubação e maior tempo de internação em unidade de terapia intensiva. No mesmo estudo, conclui-se que o uso do plasma está associado com mais complicações pulmonares no pós-operatório quando comparado com outros hemoderivados[16].

Rogers et al. encontraram um aumento significativo de infecções durante a internação nos pacientes que receberam hemotransfusão no pós-operatório de cirurgias cardíacas, sendo as infecções mais prevalentes as do trato geniturinário, do trato respiratório, do trato digestivo, de pele e tecido subcutâneo, assim como de sepse. Nesse estudo, o risco de infecções durante a hospitalização nos pacientes transfundidos foram 2 vezes maiores quando comparado aos que não receberam hemoderivados. Também nesse grupo de pacientes, o risco de morte foi 5 vezes maior no caso de cirurgias eletivas, e 4 vezes maior no caso de cirurgias não eletivas, assim como o risco de morte após 30 dias da alta hospitalar foi 3 vezes maior em pacientes que realizaram cirurgias eletivas e 4 vezes maior nas cirurgias não eletiva[24].

No estudo de Magedanz et al., em que se criou um escore de risco para mediastinite no pós-operatório, encontrou-se uma associação entre hemotransfusão e risco de mediastinite no pós-operatório (OR: 2,5; IC95%: 1,5 – 4,1; p=0,001), que também vem ao encontro a um estudo que encontrou forte associação entre transfusão e risco de infecções, o que reflete o efeito imunossupressor da hemotransfusão[25,26].

Estudos relatam que a hemotransfusão, principalmente de plaquetas, é associada ao surgimento de comorbidades, como fibrilação atrial, síndrome de

baixo débito cardíaco, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico, falência renal e sepse[22,23].

A fibrilação atrial é uma complicação comum após a realização de cirurgias cardíacas, ocorrendo entre 10 a 43% dos pacientes operados, contribuindo para a morbidade e o aumento na permanência hospitalar desses pacientes. Koch et al., em um estudo que avaliava o risco de desenvolver FA em pacientes submetidos a hemotransfusão sanguínea no pós-operatório de cirurgia cardíaca, concluíram que a transfusão está associada ao risco de FA no pós-operatório, sendo que o risco aumenta para cada unidade transfundida (OR: 1,2; IC 95%: 1,1-1,3; $p < 0,0001$). Embora não se saiba o mecanismo preciso, os autores especulam que a resposta inflamatória associada à transfusão pode ser exacerbada, contribuindo para a ocorrência de FA. Isso pode ser decorrente da ativação leucocitária, levando a injúria do tecido atrial[27].

Alguns estudos relatam que o processo isquêmico, a perda de sangue e a hemotransfusão são conhecidos por provocarem resposta inflamatória sistêmica intensa. A hemotransfusão também pode iniciar uma resposta inflamatória secundária pela modificação da resposta inflamatória sistêmica do paciente e pela introdução direta de substâncias bioativas diretamente na circulação, além da resposta inflamatória primária iniciada pela Circulação Extracorpórea[28-30].

Em um estudo realizado por McGrath et al., com 32.298 pacientes, foi verificado que não há associação entre a transfusão e o aumento da morbidade e da mortalidade no pós-operatório de cirurgias cardíacas. Porém, esse estudo analisou somente a transfusão de plaquetas, sem levar em consideração outros componentes hemoderivados[31].

De acordo com o estudo realizado por Van Straten et al., o número de unidades transfundidas pode ser um preditor de mortalidade precoce (até 30 dias no pós-operatório), mas não de mortalidade tardia. Comparando a

expectativa de sobrevida, os autores concluíram que em pacientes que receberam 3 ou mais unidades de CHAD a sobrevida cai significativamente quando comparam a pacientes que não receberam hemoderivados. Esses pacientes também têm alta incidência de complicações pós-operatórias, o que poderia explicar a alta mortalidade precoce nesse estudo[28].

Ao analisar a relação entre hemotransfusão e cirurgia cardíaca em uma população mais idosa, Veenith et al. mostraram que a hemotransfusão está associada a um aumento significativo de mortalidade e tempo de permanência hospitalar. Os autores também relatam que essa possível associação corresponde à má condição de saúde dos pacientes no pré-operatório. Outro fator que aumentaria o risco de morbimortalidade no pós-operatório seria a hemotrasfusão, que pode aumentar o risco de processo isquêmicos e complicações infecciosas, isso também explicaria o tempo aumentado de permanência na UTI e no hospital[32].

Os autores declaram não haver fonte financiadora ou qualquer potencial conflito de interesse que possa interferir na imparcialidade deste trabalho científico.

REFERÊNCIAS:

1. Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio. Textos de apoio em Hemoterapia volume I. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2000. 164 p. ISBN: 85-85676-82-5.
 2. Möhnle P, Snyder-Ramos SA, Miao Y, Kulier A, Böttiger BW, Levin J, Mangano DT. Postoperative red blood cell transfusion and morbid outcome in uncomplicated cardiac surgery patients. *Intensive Care Medicine*, 2010 – august 19.
 3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Guia para o uso de hemocomponentes / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. – Brasília : Ministério da Saúde, 2008. 140 p. : il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos)
 4. Giangrande, P.L.F. Historical Review: The History of Blood Transfusion. *British Journal of Haematology*, 2000, 110, 758-767
 5. Greenwalt, T.J. A Short history of transfusion medicine. *Transfusion*, volume 37, May 1997, 550-563.
 6. The Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force, Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP, 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:S27–S86
 7. Whitlock R, Crowther MA, Ng HJ. Bleeding in Cardiac Surgery: Its Prevention and Treatment – an Evidence-Based review. *Crit Care Clin* 2005;21:589– 610.
 8. Karkouti K, Cohen MM, McCluskey SA, Sher GD. A multivariable model for predicting the need for blood transfusion in patients undergoing first-time elective coronary bypass graft surgery. *Transfusion* 2001;41:1193-2003.
 9. Johnson RG, Thurer RL, Kruskall MS, et al. Comparison of two transfusion strategies after elective operations for myocardial revascularization. *The Journal of Thoracic Surgery* 1992;104:307-14.
 10. Magovern JA, Sakert T, Benckart DH, Burkholder JA, Liebler GA, Magovern GJ, et al. A Model for Predicting Transfusion After Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg* 1996;61:27-32.
-

11. Shumway SJ, et al. Bloodless Cardiac Surgery is Associated With Decreased Morbidity and Mortality. *The Journal of Cardiac Surgery* 2007;22:373-378.
 12. American Society of Anesthesiologists. Practice guidelines for blood component therapy: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. *Anesthesiology* 1996;84:732– 47.
 13. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, Nakamura RE, Silva CM, et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA*. 2010 Oct 13;304(14):1559-67.
 14. Rawn J. The silent risks of blood transfusion. *Curr Opin Anaesthesiol* 21:664-668
 15. Goodnough LT. Risks of Blood Transfusion. *Anesthesiology Clin N Am* 23(2005) 241-252
 16. Koch C, Li L, Figueroa P, Mihaljevic T, Svensson L, Blackstone EH. Transfusion and pulmonary morbidity after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009 Nov;88(5):1410-8.
 17. Van Straten AH, Kats S, Bekker MW, Verstappen F, et al. Risk factors for red blood cell transfusion after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010 Jun;24(3):413-7.
 18. Rogers MA, Blumberg N, Saint SK, Kim C, Nallamotheu BK, Langa KM. Allogeneic blood transfusions explain increased mortality in women after coronary artery bypass graft surgery. *Am Heart J*. 2006 Dec;152(6):1028-34.
 19. Shevde K, Pagala M, Kashikar A, Tyagaraj C, Shahbaz N, Iqbal M, Idupuganti R. Gender is an essential determinant of blood transfusion in patients undergoing coronary artery bypass graft procedure. *J Clin Anesth*. 2000 Mar;12(2):109-16.
 20. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al. The CRIT Study: anemia and blood transfusion in the critically ill – current clinical practice in the United States. *Crit Care Med* 2004; 32:290–291
 21. Karkouti K, O'Farrell R, Yau TM, Beattie WS; Prediction of massive blood transfusion in cardiac surgery. *Can J Anaesth*. 2006 Aug;53(8):781-94.
 22. Koch CG, Li L, Duncan AI, Mihaljevic T, Cosgrove DM, Loop FD, Starr NJ, Blackstone EH. Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med*. 2006;34:1608 –1616.
-

-
23. Karkouti K, O'Farrell R, Yau TM, Beattie WS; Prediction of massive blood transfusion in cardiac surgery. *Can J Anaesth.* 2006 Aug;53(8):781-94.
 24. Rogers MA, Blumberg N, Saint S, Langa KM, Nallamotheu BK. Hospital variation in transfusion and infection after cardiac surgery: a cohort study. *BMC Med.* 2009 Jul 31;7:37.
 25. Magedanz EH, Bodanese LC, Guaragna JC, Albuquerque LC, Martins V, Minossi SD, Piccoli Jda C, Goldani MA. Risk score elaboration for mediastinitis after coronary artery bypass grafting. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2010 Jun;25(2):154-9.
 26. Friedman ND, Bull AL, Russo PL, Leder K, Reid C, Billah B, et al. An alternative scoring system to predict risk for surgical site infection complicating coronary artery bypass graft surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28(10):1162-8.
 27. Koch CG, Li L, Van Wagoner DR, Duncan AI, Gillinov AM, Blackstone EH. Red cell transfusion is associated with an increased risk for postoperative atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 2006 Nov;82(5):1747-56.
 28. Van Straten AH, Bekker MW, Soliman Hamad MA, van Zundert AA, Martens EJ, Schönberger JP, de Wolf AM. Transfusion of red blood cells: the impact on short-term and long-term survival after coronary artery bypass grafting, a ten-year follow-up. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010 Jan;10(1):37-42.
 29. Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SIA, Culliford L, Angelini GD. Increased mortality, postoperative morbidity, and costs after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation* 2007;116:2544–2552.
 30. Ranucci M. Allogeneic blood transfusions and infections after cardiac surgery. *Am Heart J* 2007;153:e21
 31. McGrath T, Koch CG, Xu M, Li L, Mihaljevic T, Figueroa P, Blackstone EH. Platelet transfusion in cardiac surgery does not confer increased risk for adverse morbid outcomes. *Ann Thorac Surg.* 2008 Aug;86(2):543-53.
 32. Veenith T, Sharples L, Gerrard C, Valchanov K, Vuylsteke A. Survival and length of stay following blood transfusion in octogenarians following cardiac surgery. *Anaesthesia.* 2010 Apr;65(4):331-6.
-

ARTIGO ORIGINAL

**O IMPACTO DA TRANSFUÇÃO SANGUÍNEA NO PÓS-OPERATÓRIO
DE CIRURGIAS CARDÍACAS**

***THE IMPACT OF BLOOD TRANSFUSION IN POSTOPERATIVE
CARDIAC SURGERY***

**CAMILA DE CHRISTO DORNELES¹, LUIZ CARLOS BODANESE²,
JOÃO CARLOS VIEIRA DA COSTA GUARAGNA³, FABRÍCIO EDLER
MACAGNAN⁴, JULIANO COELHO⁵, MARCO ANTONIO GOLDANI⁶, JOÃO
BATISTA PETRACCO⁷**

**Serviço de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Pontifícia
Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, Brasil.**

Correspondência para:

Camila de Christo Dorneles

Serviço de Cardiologia

Hospital São Lucas da PUCRS.

Av. Ipiranga, 6690, sala 300. CEP: 90610-000 – Porto Alegre, RS – Brasil.

E-mail: camilacdorneles@yahoo.com.br

¹ Fisioterapeuta, Mestre em Clínica Médica pelo Programa de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde da PUCRS.

² Doutorado em Clínica Médica; Professor Titular da Disciplina de Cardiologia do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da PUCRS. Chefe do Serviço de Cardiologia do Hospital São Lucas da PUCRS.

³ Doutorado em Clínica Médica; Médico Cardiologista. Professor da Faculdade de Medicina da PUCRS. Chefe do Serviço de Pós-Operatório de Cirurgia Cardíaca do Hospital São Lucas da PUCRS.

⁴ Fisioterapeuta, Doutorado em Clínica Médica; Professor do Curso de Fisioterapia da PUCRS.

⁵ Acadêmico do curso de Medicina da PUCRS

⁶ Especialista em Cirurgia Cardiovascular; Professor do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da PUCRS – Disciplina de Cirurgia Cardiovascular. Chefe do Serviço de Cirurgia Cardiovascular do Hospital São Lucas da PUCRS.

⁷ Cirurgião Cardiovascular do HSL/PUCRS, Professor Titular da Faculdade de Medicina da PUCRS.

RESUMO

Introdução: a transfusão sanguínea, assim como outras intervenções terapêuticas, pode levar a complicações agudas ou tardias. O reconhecimento de complicações pós-operatórias (PO) associadas à transfusão permitirá que estratégias sejam traçadas para minorar essas comorbidades nesse grupo de pacientes.

Objetivos: neste estudo, pretende-se analisar o impacto da transfusão sanguínea, seus principais riscos e efeitos no pós-operatório de cirurgias cardíacas.

Métodos: estudo de coorte retrospectiva, utilizando dados do Serviço de Cirurgia Cardiovascular do Hospital São Lucas da PUCRS, com 4.028 pacientes que realizaram cirurgia de Revascularização do Miocárdio, Troca Valvar ou cirurgias combinadas, entre 1996 e 2009.

Resultados: foram comparadas as complicações no PO entre os pacientes transfundidos (n=916) e os não transfundidos (n=3112). Pacientes transfundidos apresentaram mais episódios infecciosos como Mediastinite (p<0,001), Infecção Respiratória (p<0,001), e sepse (p<0,001). Ocorreram mais episódios de Fibrilação Atrial (ACFA) (p<0,001), Insuficiência Renal Aguda (IRA) (p<0,001) e Acidente Vascular Cerebral (AVC) (p=0,001). O tempo de internação hospitalar no PO foi maior nos transfundidos (13±12,07 dias x 9,72±7,66 dias, p<0,001). Porém, a mortalidade não apresentou diferença entre os grupos (p=0,112). A transfusão mostrou-se como fator de risco para: Infecção Respiratória (OR: 1,91; IC95%: 1,59-2,29; p<0,001), SARA (OR: 2,35; IC95%: 0,97-5,67; p=0,058), ACFA (OR:1,35; IC95%: 1,13-1,61; p=0,01), sepse (OR: 2,08; IC95%: 1,4-3,07; p<0,001), Mediastinite (OR: 2,14; IC95%: 1,43-3,21; p<0,001), AVC (OR: 1,63; IC95%: 1,1-2,41; p=0,014) e Insuficiência Renal Aguda (OR: 1,8; IC95%: 1,39-2,33; p<0,001).

Conclusão: a transfusão está associada ao aumento do risco de eventos infecciosos, episódios de ACFA, IRA, AVC e SARA. A hemotransfusão aumentou o tempo de permanência hospitalar, mas não a taxa de óbito.

Palavras-chave: transfusão de sangue, cirurgia torácica, complicações pós-operatórias, mortalidade hospitalar.

ABSTRACT

Background: the blood transfusion, as well as other therapeutic interventions, can lead to acute or late complications. The recognition of post-operative (PO) complications associated to the transfusion will allow the creation of strategies to be taken to decrease these comorbidities for this group of patients.

Objectives: this study aims to examine the impact of blood transfusion, its main risks and effects in postoperative heart surgeries.

Methods: retrospective cohort study, using data from the Cardiovascular Surgery Service of São Lucas Hospital of PUCRS, with 4028 patients who had been submitted to Coronary Artery Bypass Grafting Surgery, Valve Surgery or combined surgeries between 1996 and 2009. PO complications between transfused patients (n=916) and non-transfused patients (n=3112) were compared.

Results: transfused patients presented more infectious episodes, such as Mediastinitis (p<0,001), Respiratory Infection (p<0,001) and Sepsis (p<0,001). More Atrial Fibrillation (AF) (p<0,001), Acute Renal Failure (ARF) (p<0,001) and Cerebrovascular Accident (CVA) (p=0,001) episodes occurred. The time of PO hospitalization increased for the transfused patients (13±12,07 days x 9,72±7,66 days, p<0,001). However, there wasn't any difference in mortality between the groups (p=0,112). The transfusion was identified as a risk factor for: Respiratory Infection (OR: 1,91; IC95%: 1,59-2,29; p<0,001), ARDS (OR: 2,35; IC95%: 0,97-5,67; p=0,058), AF (OR:1,35; IC95%: 1,13-1,61; p=0,01), Sepsis (OR: 2,08; IC95%: 1,4-3,07; p<0,001), Mediastinitis (OR: 2,14; IC95%: 1,43-3,21; p<0,001), CVA (OR: 1,63; IC95%: 1,1-2,41; p=0,014) and Acute Renal Failure (OR: 1,8; IC95%: 1,39-2,33; p<0,001).

Conclusion: the transfusion is directly related to the risk of infectious events and to more AF, ARF, CVA and ARDS episodes. The blood transfusion increased the permanence time in hospital, but not the death rate for these patients.

Key Words: blood transfusion, thoracic surgery, postoperative complications, hospital mortality.

INTRODUÇÃO:

As doenças cardiovasculares são as principais causas de morte e incapacidade no mundo ocidental, bem como no Brasil[1,2]. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2020 as doenças cardiovasculares permanecerão sendo a principal causa de morte e incapacidade, levando, aproximadamente, 40 milhões de pessoas a óbito[3,4]. No Brasil, essas doenças são responsáveis pela maior parcela dos gastos com assistência médica (16,22% do total), implicando 10,74 milhões de dias de internação pelo Sistema Único de Saúde[3].

Entre as diferentes abordagens terapêuticas disponíveis, a correção cirúrgica é a alternativa para muitas das doenças cardiovasculares. Uma série de técnicas e tipos de incisões são utilizadas para a realização de cirurgias como Revascularização do Miocárdio (CRM), Reparos e Trocas das Válvulas Cardíacas (TVC). Porém, inúmeras complicações podem elevar a morbidade e a mortalidade de pacientes no período pós-operatório (PO), aumentando o risco inerente ao procedimento[5,6].

A ocorrência de sangramento é uma complicação freqüente de cirurgias cardiovasculares[7]. Aproximadamente um terço dos pacientes operados necessitam de transfusão sanguínea, sendo responsáveis pelo consumo de 10% a 25% dos hemoderivados nos Estados Unidos[7-10].

A transfusão de sangue e hemocomponentes é uma tecnologia relevante na terapêutica moderna. Usada de forma adequada em condições de morbidade ou mortalidade significativa, não sendo prevenida ou controlada efetivamente de outra maneira, pode salvar vidas e melhorar a saúde dos pacientes. Porém, assim como outras intervenções terapêuticas, pode levar a complicações agudas ou tardias, como o risco de transmissão de agentes infecciosos entre outras complicações clínicas[11]. O objetivo desse estudo foi realizar o reconhecimento de fatores de risco pós-operatório associados à hemotransfusão, pois permitirá que estratégias sejam traçadas para minorar essas comorbidades neste grupo de pacientes.

MÉTODOS:

Foi realizado um estudo de coorte retrospectiva, utilizando dados do Serviço de Cirurgia Cardiovascular do Hospital São Lucas da PUCRS, de 4028 pacientes que realizaram cirurgia de Revascularização do Miocárdio, Troca Valvar ou cirurgias combinadas, entre 1996 e 2009.

As variáveis pré e peri-operatórias analisadas foram: sexo feminino, idade acima de 65 anos, tabagismo, obesidade (IMC \geq 30kg/m²), Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) diagnosticada clinicamente e/ou por estudo radiológico do tórax, e/ou espirometria, e/ou em tratamento medicamentoso (corticoide ou broncodilatadores), Insuficiência Renal Crônica (creatinina >1,5 mg/dL ou hemodiálise prévia), processo infeccioso ativo (através de exames laboratoriais), cirurgia cardíaca prévia, história de patologias prévias como Diabetes (DM), Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Doença Vascular Periférica (DVP), Acidente Vascular Cerebral (AVC), Fibrilação Atrial (FA) e Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), Angina Instável (AI), classe funcional 3 e 4 da insuficiência cardíaca de acordo com critérios da *New York Heart Association* (NYHA), fração de ejeção abaixo de 40% (medida pela ecocardiografia), prioridade cirúrgica (cirurgia de emergência/urgência colocada como variável única e definida como necessidade de intervenção em até 48 horas, devido a risco iminente de morte ou estado clínico hemodinâmico instável), tempo de circulação extracorpórea acima de 120 minutos, uso de Balão intra-aórtico (BIA).

As variáveis pós-operatórias analisadas como possíveis complicações relacionadas à transfusão de hemoderivados foram: sepse e infecção respiratória, diagnosticada através de organismo isolado em meio de cultura associado à febre e contagem elevada de leucócitos; mediastinite, diagnosticada a partir de presença de dor, calor, rubor e secreção purulenta na ferida operatória do esterno, presença de instabilidade e febre, além do diagnóstico de imagem por meio de tomografia de tórax; fibrilação atrial (FA), confirmada pela análise eletrocardiográfica, bem como o IAM pós-operatório,

também confirmado pela alteração de enzimas cardíacas; insuficiência renal aguda, com elevação da creatinina e necessidade de diálise; Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA), com radiografia de tórax, mostrando infiltrados alvéolointersticiais, micro e/ ou macronodulares, bilaterais e assimétricos e um índice de oxigenação (PaO₂/FIO₂) < 200 mmHg; acidente vascular cerebral (AVC), diagnosticado através de sinais clínicos de déficit neurológico e tomografia compatível; também foi analisada a taxa de óbito em até 30 dias após a cirurgia e o tempo de internação hospitalar em pacientes que receberam hemoderivados ou não.

As variáveis quantitativas foram descritas por meio de média e desvio padrão e as variáveis categóricas foram descritas por meio de frequências absolutas e relativas. Além das análises descritivas, foi realizada análise univariada, a partir do teste qui-quadrado de Pearson e/ou Exato de Fisher, e para avaliar as possíveis variáveis intervenientes, foi realizada análise multivariada com o teste de regressão logística Bivariada, no qual todos os fatores pré e peri-operatórios foram ajustados como possíveis fatores confundidores. Foram consideradas significativas as variáveis com $p < 0,05$. Para análise estatística, foi utilizado o programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*, versão 18.0).

O projeto de pesquisa deste estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS.

RESULTADOS:

Um total de 4.028 pacientes foram incluídos neste estudo retrospectivo. Destes, 62,9% (n= 2.533) eram do sexo masculino e 37,1% (n=1.495) do sexo feminino. Com relação ao tipo de cirurgia, 67,2% (n=2.706) realizaram CRM, 27,4% (n= 1.102) realizaram TVC e 5,6% (n=225) realizaram cirurgias combinadas (CRM+TVC). Destes pacientes, 22,7% (n=916) necessitaram de hemotransfusão no pós-operatório de cirurgia cardíaca. Na tabela 1, mostramos os dados pré e peri-operatório dos pacientes.

Tabela 1: Características de base dos pacientes no pré e peri-operatório de cirurgias cardíacas

	Total n= 4028	Hemotransfundidos n=916	Não hemotranfundidos n=3112	p
SEXO FEMININO	1495	393	1102	<0,001
IDADE >65 ANOS	1449	375	1074	<0,001
TABAGISMO	1282	255	1027	0,004
OBESIDADE	394	94	300	0,622
DM	917	237	680	0,012
DPOC	662	138	524	0,222
IRC	318	108	210	<0,001
AVC	232	52	180	0,967
HEMODIÁLISE PRÉ	46	20	26	0,001
INFECÇÃO PRÉ	243	58	185	0,724
AI	1117	285	832	0,01
IAM	1242	303	939	0,103
ACFA	309	69	240	0,913
HAS	2480	616	1864	<0,001
FE<40%	3453	768	2685	0,072
CEC>120MIN	553	196	357	<0,001
DVP	325	95	230	0,004
BIA	296	80	216	0,079
CIR. EMERGÊNCIA	42	16	26	0,028
ICC 3 E 4 (NYHA)	901	234	667	0,03

DM: Diabete Mellitus; DPOC: Doença Pulmonar obstrutiva Crônica; IRC: Insuficiência Renal Crônica; AVC: Acidente Vascular Cerebral; AI: Angina Instável; IAM: Infarto Agudo do Miocárdio; ACFA: Fibrilação Atrial; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; FE: Fração de Ejeção; CEC: Circulação Extracorpórea; DVP: Doença Vascular Periférica; BIA: Balão Intra-aórtico; ICC: Insuficiência Cardíaca Congestiva; NYHA: *New York Heart Association*

Dez complicações pós-operatórias foram avaliadas em relação à utilização de hemoderivados (Tabela 2). Pacientes que receberam transfusões apresentaram significativamente mais episódios infecciosos como: Mediastinite ($p < 0,001$), Infecção Respiratória ($p < 0,001$) e sepse ($p < 0,001$). Esse grupo de pacientes também apresentou mais episódios de Fibrilação Atrial ($p < 0,001$), Insuficiência Renal Aguda ($p < 0,001$) e AVC ($p = 0,001$). O IAM e a SARA não se mostraram estatisticamente significativos, mas mostram uma tendência. Além disso, o tempo de internação hospitalar no pós-operatório foi maior no grupo que recebeu hemotransfusão ($13 \pm 12,07$ dias x $9,72 \pm 7,66$ dias, $p < 0,001$). Porém, a mortalidade não apresentou diferença entre os pacientes que receberam hemoderivados quando comparado com aqueles que não foram hemotransfundidos ($p = 0,112$).

Tabela 2: Complicações apresentadas no pós-operatório

	Total n= 4028	Hemotransfundidos n=916 n(%)	Não hemotranfundidos n=3112 n(%)	p
ACFA	882	247 (27)	635 (20,4)	<0,0001
SEPSE	134	57 (6,2)	77 (2,5)	<0,0001
MEDIASTINITE	113	45 (4,9)	68 (2,2)	<0,0001
INFECÇÃO RESPIRATÓRIA	787	255 (27,8)	532 (17,1)	<0,0001
IRA	360	133 (14,5)	227 (7,3)	<0,0001
SARA	22	10 (1,1)	12 (0,4)	0,022
IAM PÓS	489	123 (13,4)	366 (11,8)	0,193
AVC	125	44 (4,8)	81 (2,6)	0,001
ÓBITO	383	100 (10,9)	283 (9,1)	0,112
TPOS*		$13 \pm 12,07$	$9,72 \pm 7,66$	<0,0001

* Em dias.

ACFA: Fibrilação Atrial; IRA: Insuficiência Renal Aguda; SARA: Síndrome da Angústia Respiratória Aguda; IAM PÓS: Infarto agudo do Miocárdio até 30 dias após a cirurgia; AVC: Acidente Vascular Cerebral; TPOS: Tempo de permanência hospitalar

As complicações pós-operatórias foram incluídas na análise multivariada (Tabela 3), sendo ajustado para os fatores pré e peri-operatórios citados anteriormente, onde relacionou-se como fatores de risco devido à hemotransfusão: infecção respiratória (OR: 1,91; IC95%: 1,59-2,29; $p < 0,001$), SARA (OR: 2,35; IC95%: 0,97-5,67; $p = 0,058$), ACFA (OR: 1,35; IC95%: 1,13-1,61; $p = 0,01$), sepse (OR: 2,08; IC95%: 1,4-3,07; $p < 0,001$), Mediastinite (OR: 2,14; IC95%: 1,43-3,21; $p < 0,001$), AVC (OR: 1,63; IC95%: 1,1-2,41; $p = 0,014$) e Insuficiência Renal Aguda (OR: 1,8; IC95%: 1,39-2,33; $p < 0,001$). Os fatores que não se mostraram estatisticamente significativos foram o Infarto Agudo do Miocárdio e a taxa de óbito.

Tabela 3: Análise multivariada das complicações pós-operatórias devido à hemotransfusão

Complicações	OR	IC 95%	P
INFECÇÃO. RESPIRATÓRIA	1,91	1,59 – 2,29	<0,001
IAM PÓS	0,93	0,74 – 1,18	0,567
ACFA	1,35	1,13 – 1,61	0,01
SEPSE	2,08	1,40 – 3,07	<0,001
MEDIASTINITE	2,14	1,43 – 3,21	<0,001
IRA	1,8	1,39 – 2,33	<0,001
SARA	2,35	0,97 – 5,67	0,058
AVC	1,63	1,1 – 2,41	0,014
ÓBITO	0,85	0,64 – 1,13	0,259

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança; ACFA: Fibrilação Atrial; IRA: Insuficiência Renal Aguda; SARA: Síndrome da Angústia Respiratória Aguda; IAM PÓS: Infarto agudo do Miocárdio até 30 dias após a cirurgia; AVC: Acidente Vascular Cerebral;

DISCUSSÃO

Os resultados desse estudo sugerem que a transfusão sanguínea na amostra estudada está relacionada com o risco de eventos infecciosos (como Mediastinite, Infecção Respiratória, sepse). Os pacientes hemotransfundidos também apresentaram mais episódios de Fibrilação Atrial, Insuficiência Renal Aguda e Acidente Vascular Cerebral. A SARA mostra-se como uma tendência a fator de risco e não pode ser descartada.

A associação entre transfusão de hemocomponentes e complicações no pós-operatório de cirurgia cardíacas é bastante descritas na literatura. Em um estudo realizado por Koch et al., ao analisar a relação de unidades de concentrado de hemácias de adulto (CHAD) administrados nos pacientes e o risco de morbidade e mortalidade nos pacientes submetidos a CRM, concluiu-se que dos 11.963 pacientes analisados, 5.184 (49%) receberam pelo menos 1 unidade de CHAD, também conclui-se que há uma dose dependente entre cada unidade de CHAD transfundida e o risco de morbimortalidade no pós-operatório. Segundo o estudo, cada unidade administrada aumenta em 77% o risco de mortalidade no pós-operatório e 100% do risco de desenvolver alguma complicação renal, 76% de risco de desenvolver infecções pós-operatória, em 55% complicações cardíacas e em 37% risco de complicações neurológicas. Essas associações mantiveram-se fortes mesmo após o ajuste dos fatores de risco causarem complicações no pós-operatório. Os autores também relatam a importância de estratificar os grupos de alto risco para transfusão para, a partir daí, modular intervenções pré e peri-operatórios que contribuam para reduzir a hemotransfusão no pós-operatório e, conseqüentemente, os riscos de complicações[12].

Em um estudo realizado por Möhnle et al. em pacientes que possuíam baixo risco de desenvolver complicações no pós-operatório de cirurgia cardíaca, foi observado que, apesar do baixo risco, os pacientes que receberam hemoderivados no pós-operatório apresentaram um aumento no risco de desenvolver eventos cardíacos, bem como aumento de infecções no sítio

operatório. Porém, os próprios autores relatam que os achados do estudo relacionados às complicações infecciosas, renais e à mortalidade hospitalar devem ser analisados com cuidado, principalmente devido ao fato de que o grupo de pacientes hemotransfundidos difere em várias características do grupo que não recebeu hemotransfusões no pós-operatório[13].

Karkouti et al. também relatam que a necessidade de hemotransusão no pós-operatório de cirurgias cardíacas está diretamente associada a complicações pós-operatórias como sepse, SARA, Insuficiência Renal Aguda e morte[14].

Em relação especificamente aos riscos de complicações pulmonares, Koch et al., em outro estudo, relatam que a hemotransusão está associada a um alto risco de Insuficiência Respiratória, SARA, necessidade de reintubações por causas pulmonares, tempo elevado de intubação e maior tempo de internação em unidade de terapia intensiva. No mesmo estudo, conclui-se que o uso do plasma está associado com mais complicações pulmonares no pós-operatório quando comparados com outros hemoderivados. Outra complicação pulmonar aguda causada pela hemotransusão, conhecida como TRALI (*transfusion-related acute Lung Injury*), em que o receptor do hemoderivado desenvolve sinais e sintomas de comprometimento respiratório decorrente de um edema pulmonar não cardiogênico. Evidência de hipoxemia com uma relação de $PaO_2/FiO_2 < 300$, associado a infiltrado pulmonar bilateral e sem sobrecarga de fluidos, são critério diagnósticos de TRALI. Mas o critério mais comum para o diagnóstico é o critério temporal entre a transfusão e o aparecimento dos sinais e sintomas. Eles ocorrem geralmente após 1 ou 2 horas da transfusão, com 100% dos pacientes apresentado os sintomas 6 horas após a transfusão[15].

Neste estudo, encontrou-se uma tendência de maiores complicações pulmonares nos pacientes transfundidos, atingindo significância estatística para a infecção do trato respiratório inferior, mas não para SARA. O desenho do estudo, entretanto, não permitiu diferenciar a Insuficiência Respiratória Aguda

decorrente de TRALI das de outras causas, como SARA e infecção do trato respiratório inferior.

Rogers et al. encontraram um aumento significativo de infecções durante a internação nos pacientes que receberam hemotransusão no pós-operatório de cirurgias cardíacas, sendo as infecções mais prevalentes as do trato geniturinário, do trato respiratório, do trato digestivo, de pele e tecido subcutâneo, assim como de sepse. Nesse estudo, o risco de infecções durante a hospitalização nos pacientes transfundidos foi 2 vezes maior quando comparado aos que não receberam hemoderivados. Também nesse grupo de pacientes, o risco de morte foi 5 vezes maior no caso de cirurgias eletivas e 4 vezes maior no caso de cirurgias não eletivas, assim como o risco de morte após 30 dias da alta hospitalar foi 3 vezes maior em pacientes que realizaram cirurgias eletivas e 4 vezes maior nas cirurgias não eletivas[16].

No estudo de Magedanz et al., no qual criou-se um escore de risco para mediastinite no pós-operatório, encontrou-se uma associação entre hemotransusão e risco de mediastinite no pós-operatório (OR: 2,5; IC95%: 1,5 – 4,1; p=0,001), que também vem ao encontro a um estudo que encontrou forte associação entre transfusão e risco de infecções, o que reflete o efeito imunossupressor da hemotransusão[17,18].

O estudo desenvolvido mostra que a transfusão de hemocomponentes está diretamente relacionada com o risco aumentado de processos infecciosos no pós-operatório de cirurgias cardíacas e o surgimento de Fibrilação Atrial nesse período.

Estudos relatam que a hemotransusão, principalmente de plaquetas, é associada com o surgimento de comorbidades, como Fibrilação Atrial, Síndrome de Baixo Débito Cardíaco, Infarto Agudo do Miocárdio, Acidente Vascular Encefálico, Falência Renal e sepse[12,14].

A Fibrilação Atrial (FA) é uma complicação comum após a realização de cirurgias cardíacas, ocorrendo entre 10 a 43% dos pacientes operados, contribuindo para a morbidade e o aumento na permanência hospitalar desses pacientes. Koch et al., em um estudo que avaliou o risco de desenvolver FA em

pacientes submetidos a hemotransfusão sanguínea no pós-operatório de cirurgia cardíaca, concluíram que a transfusão está associada com o risco de FA no pós-operatório, sendo que o risco aumenta para cada unidade transfundida (OR: 1,2; IC 95%: 1,1-1,3; $p < 0,0001$). Embora não se saiba o mecanismo preciso, o autor especula que a resposta inflamatória associada à transfusão pode ser exacerbada, contribuindo para a ocorrência de FA. Isso pode ser decorrente da ativação leucocitária, levando a injúria do tecido atrial[19].

Alguns estudos relatam que o processo isquêmico, a perda de sangue e a hemotransfusão são conhecidos por provocarem a resposta inflamatória sistêmica intensa. A hemotransfusão também pode iniciar uma resposta inflamatória secundária pela modificação da resposta inflamatória sistêmica do paciente e pela introdução direta de substâncias bioativas diretamente na circulação, além da resposta inflamatória primária iniciada pela Circulação Extracorpórea[20-22].

No estudo, os pacientes que receberam hemoderivados necessitaram de maior tempo de hospitalização, porém não houve diferença na mortalidade hospitalar quando comparada com os pacientes que não foram hemotransfundidos.

Em um estudo realizado por McGrath et al. com 32.298 pacientes, foi verificado que não há associação entre a transfusão e o aumento da morbidade e da mortalidade no pós-operatório de cirurgias cardíacas. Porém, esse estudo analisou somente a transfusão de plaquetas, sem levar em consideração outros componentes hemoderivados[23].

De acordo com o estudo realizado por Van Straten et al., o número de unidades transfundidas pode ser um preditor de mortalidade precoce (até 30 dias no pós-operatório), mas não de mortalidade tardia. Comparando a expectativa de sobrevida, os autores concluíram que em pacientes que receberam 3 ou mais unidades de CHAD, a sobrevida cai significativamente quando comparam a pacientes que não receberam hemoderivados, Esses

pacientes também têm alta incidência de complicações pós-operatórias, o que poderia explicar a alta mortalidade precoce nesse estudo[20].

Ao analisar a relação entre hemotransfusão e cirurgia cardíaca em uma população mais idosa, Veenith et al. mostraram que a hemotransfusão está associada ao aumento significativo de mortalidade e tempo de permanência hospitalar. Os autores também relatam que essa possível associação representa na má condição de saúde dos pacientes no pré-operatório. Outro fator que aumentaria o risco de morbimortalidade no pós-operatório seria que a hemotransfusão pode aumentar o risco de processos isquêmicos e complicações infecciosas. Isso também explicaria o tempo elevado de permanência na UTI e no hospital[24].

Neste estudo, porém, detectaram-se algumas limitações. Não foi levado em conta qual (ou quais) componentes foram hemotransfundidos e o número de unidades que foram transfundidas em cada paciente. Outro fator que não foi levado em conta foi o tempo de estocagem das bolsas de transfusão. Desse modo, conclui-se que os dados levantados evidenciam uma tendência, mostrando que são necessários estudos mais detalhados que mostrem os efeitos que cada hemocomponente transfundido acarreta em pacientes que realizam cirurgias cardíacas.

CONCLUSÃO

A análise dos resultados deste estudo permitem concluir que a transfusão sanguínea está relacionada com o aumento do risco de eventos infecciosos (como Mediastinite, Infecção Respiratória, sepse), risco de desenvolver Fibrilação Atrial, Insuficiência Renal Aguda, Acidente Vascular Cerebral e SARA. A hemotransfusão aumentou o tempo de permanência hospitalar, mas não a taxa de óbito nesses pacientes.

Os autores declaram não haver fonte financiadora ou qualquer potencial conflito de interesse que possa interferir na imparcialidade deste trabalho científico.

REFERÊNCIAS

1. American Heart Association: Heart and Stroke Facts, 1998. Dallas, AHA 1998.
 2. The Who Monica project: a worldwide monitoring system for cardiovascular disease. *World Health Stat Ann* 1989;27:149.
 3. Lotufo PA. Epidemiologia das doenças cardíacas no Brasil: histórico, situação atual e proposta de modelo teórico. *Rev Soc Cardiol Est SP* 1996;5:541-
 4. American Heart Association. 2002 Heart and Stroke Statistical Update; 2001.
 5. Pinilla JC, Oleniuk FH, Tan L, et al. Use of a nasal continuous positive airway pressure mask in the treatment of postoperative atelectasis in aortocoronary bypass surgery. *Crit Care Med* 1990; 18:836–40.
 6. Umeda, I.I.K. Manual de Fisioterapia na Reabilitação Cardiovascular. Editora Manole. São Paulo, 2006.
 7. Whitlock R, Crowther MA, Ng HJ. Bleeding in Cardiac Surgery: Its Prevention and Treatment – an Evidence-Based review. *Crit Care Clin* 2005;21:589– 610.
 8. Karkouti K, Cohen MM, McCluskey SA, Sher GD. A multivariable model for predicting the need for blood transfusion in patients undergoing first-time elective coronary bypass graft surgery. *Transfusion* 2001;41:1193-2003.
 9. Johnson RG, Thurer RL, Kruskall MS, et all. Comparison of two transfusion strategies after elective operations for myocardial revascularization. *The Journal of Thoracic Surgery* 1992;104:307-14.
 10. Magovern JA, Sakert T, Benckart DH, Burkholder JA, Liebler GA, Magovern GJ, et al. A Model for Predicting Transfusion After Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg* 1996;61:27-32.
 11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Guia para o uso de
-

hemocomponentes / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. – Brasília : Ministério da Saúde, 2008.140 p. : il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

12. Koch CG, Li L, Duncan AI, Mihaljevic T, Cosgrove DM, Loop FD, Starr NJ, Blackstone EH. Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med*. 2006;34:1608 –1616.
 13. Möhnle P, Snyder-Ramos SA, Miao Y, Kulier A, Böttiger BW, Levin J, Mangano DT. Postoperative red blood cell transfusion and morbid outcome in uncomplicated cardiac surgery patients. *Intensive care Medicine*, 2010 – august 19.
 14. Karkouti K, O'Farrell R, Yau TM, Beattie WS; Prediction of massive blood transfusion in cardiac surgery. *Can J Anaesth*. 2006 Aug;53(8):781-94.
 15. Koch C, Li L, Figueroa P, Mihaljevic T, Svensson L, Blackstone EH. Transfusion and pulmonary morbidity after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009 Nov;88(5):1410-8.
 16. Rogers MA, Blumberg N, Saint S, Langa KM, Nallamothu BK. Hospital variation in transfusion and infection after cardiac surgery: a cohort study. *BMC Med*. 2009 Jul 31;7:37.
 17. Magedanz EH, Bodanese LC, Guaragna JC, Albuquerque LC, Martins V, Minossi SD, Piccoli Jda C, Goldani MA. Risk score elaboration for mediastinitis after coronary artery bypass grafting. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2010 Jun;25(2):154-9.
 18. Friedman ND, Bull AL, Russo PL, Leder K, Reid C, BillahB, et al. An alternative scoring system to predict risk for surgical site infection complicating coronary artery bypass graft surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28(10):1162-8.
 19. Koch CG, Li L, Van Wagoner DR, Duncan AI, Gillinov AM, Blackstone EH. Red cell transfusion is associated with an increased risk for
-

postoperative atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 2006 Nov;82(5):1747-56.

20. Van Straten AH, Bekker MW, Soliman Hamad MA, van Zundert AA, Martens EJ, Schönberger JP, de Wolf AM. Transfusion of red blood cells: the impact on short-term and long-term survival after coronary artery bypass grafting, a ten-year follow-up. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010 Jan;10(1):37-42.
 21. Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SIA, Culliford L, Angelini GD. Increased mortality, postoperative morbidity, and costs after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation* 2007;116:2544–2552.
 22. Ranucci M. Allogeneic blood transfusions and infections after cardiac surgery. *Am Heart J* 2007;153:e21
 23. McGrath T, Koch CG, Xu M, Li L, Mihaljevic T, Figueroa P, Blackstone EH. Platelet transfusion in cardiac surgery does not confer increased risk for adverse morbid outcomes. *Ann Thorac Surg.* 2008 Aug;86(2):543-53.
 24. Veenith T, Sharples L, Gerrard C, Valchanov K, Vuylsteke A. Survival and length of stay following blood transfusion in octogenarians following cardiac surgery. *Anaesthesia.* 2010 Apr;65(4):331-6.
-

ANEXO A. Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS.



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

OF.CEP-845/10

Porto Alegre, 16 de agosto de 2010.

Senhor Pesquisador,

O Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS apreciou e aprovou seu protocolo de pesquisa registro CEP 10/05125 intitulado **"Efeitos da hemotransfusão no pós-operatório de cirurgias cardíacas"**.

Salientamos que seu estudo pode ser iniciado a partir desta data.

Os relatórios parciais e finais deverão ser encaminhados a este CEP.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Rodolfo Herberto Schneider
Coordenador do CEP-PUCRS

Ilmo. Sr.
Dr. Luiz Carlos Bodaneese
HSL
Nesta Universidade

PUCRS

Campus Central
Av. Ipiranga, 6690 - Favela - CEP: 90610-000
Sala 314 - Fone Fax: (51) 3320-3345
E-mail: cep@pucrs.br
www.pucrs.br/drppj/cep

ANEXO B. Carta de Submissão à Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular



Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular
Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery

Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular (Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery)
Av. Juscelino Kubitschek da Oliveira, 1005
São José do Rio Preto, SP - Brasil
CEP 13091-450

São José do Rio Preto, terça-feira, 16 de novembro de 2010.

Ilmo(a) Sr.(a)
Prof.(a), Dr.(a) CAMILA DE CRISTO DORNELES

Referente ao código de fluxo: **2272**
Classificação: **Artigo Original**

Informamos que recebemos o manuscrito **O IMPACTO DA TRANSFUSÃO SANGÜÍNEA NO PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIAS CARDÍACAS**, será enviado para apreciação das revistas para possível publicação/participação na(s) Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular. Por favor, para qualquer comunicação futura sobre o referido manuscrito cite o número de referência apresentado acima.

O (s) autor (es) declara(m) que o presente trabalho é original, sendo que o seu conteúdo não foi nem está sendo considerado para publicação em outro periódico, brasileiro ou do Exterior, seja no formato impresso ou eletrônico.
Obrigado por submeter seu trabalho a(s) Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular.
Atenciosamente,

Dr. Domingo Braille
Editor
Ricardo Brandes
Editor Executivo