

Universidade Federal de Juiz de Fora
Programa de Pós-Graduação em Saúde

LEANDRO SOUZA MACHADO DA COSTA

**ESTRATÉGIAS DE TRANSFUSÃO DE HEMÁCIAS EM PACIENTES
INTERNADOS EM UTI: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE EM REDE E
TRADICIONAL**

Juiz de Fora

2020

LEANDRO SOUZA MACHADO DA COSTA

**ESTRATÉGIAS DE TRANSFUSÃO DE HEMÁCIAS EM PACIENTES
INTERNADOS EM UTI: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE EM REDE E
TRADICIONAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, área de concentração em Saúde Brasileira, como requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Bruno do Valle Pinheiro

Coorientador: Prof. Dr. Maycon de Moura Reboredo

Juiz de Fora

2020

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Costa, Leandro Souza Machado da.

ESTRATÉGIAS DE TRANSFUSÃO DE HEMÁCIAS EM PACIENTES INTERNADOS EM UTI: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE EM REDE E TRADICIONAL / Leandro Souza Machado da Costa. -- 2020.

75 f.

Orientador: Bruno do Valle Pinheiro

Coorientador: Maycon de Moura Reboredo

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, 2020.

1. Anemia. 2. Transfusão de eritrócitos. 3. Unidade de terapia intensiva. 4. Metanálise. 5. Revisão sistemática. I. Pinheiro, Bruno do Valle, orient. II. Reboredo, Maycon de Moura, coorient. III. Título.

LEANDRO SOUZA MACHADO DA COSTA

**ESTRATÉGIAS DE TRANSFUÇÃO DE HEMÁCIAS EM PACIENTES
INTERNADOS EM UTI: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE EM
REDE E TRADICIONAL**


Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, área de concentração em Saúde Brasileira, como requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde.

Aprovada em 31 de Julho de 2020

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Bruno do Valle Pinheiro
Universidade Federal de Juiz de Fora



Prof. Dr. Pablo Alejandro Cardinal Fernández
Universidad Europea de Madrid



Prof. Dr. Abrahão Elias Hallack Neto
Universidade Federal de Juiz de Fora

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, José e Maria José, por me ensinarem valores essenciais e pelo apoio irrestrito em todas as etapas de minha vida.

À Cíntia por ser sempre a voz de otimismo que ecoa em meus ouvidos e coração, e por me fazer tão feliz. Aos meus filhos, Isabela e Mateus, que me mostram diariamente como a vida é boa e vale a pena ser vivida. Sem o apoio e carinho de vocês esta jornada seria muito mais árdua.

Ao meu orientador Prof. Bruno do Valle Pinheiro, pela dedicação, gentileza e paciência ao ensinar, corrigir e me guiar durante toda essa jornada. Levou-me a analisar a medicina com olhar crítico, aprimorando meu conhecimento e me incentivando a questionar sempre em busca de respostas. Ensinou-me da melhor maneira possível: pelo exemplo.

Ao meu coorientador Prof. Maycon de Moura Reboredo, pelas orientações e sugestões de elegância e precisão ímpares.

Aos professores Pablo Cardinal-Fernandez e Israel Silva Maia que, mesmo à distância, estiveram tão presentes na realização desse trabalho.

À querida Fatinha que, em longas passagens de plantão, sempre me estimulou com confiança e amizade.

A todos os colegas do Núcleo de Pesquisa em Pneumologia e Terapia Intensiva, especialmente Kitty e Rodrigo, pelo acolhimento e constante troca em nossas reuniões semanais.

“Nenhuma pergunta é tão difícil de ser respondida quanto aquela cuja resposta é óbvia.” (George Bernard Shaw)

RESUMO

Introdução: O nível ótimo de hemoglobina que indica transfusão de hemácias em pacientes críticos ainda é alvo de controvérsias. Metanálises tradicionais não mostraram diferenças entre estratégias restritiva e liberal de transfusão nesses pacientes, mas os estudos analisados estabeleceram diferentes níveis de hemoglobina como definição das estratégias. Conduzimos uma metanálise em rede para avaliar o impacto de diferentes níveis de hemoglobina usados como gatilho para transfusão de hemácias em pacientes críticos.

Métodos: Ensaios clínicos randomizados que compararam dois níveis de hemoglobina como gatilho para transfusão de hemácias em adultos internados em unidade de terapia intensiva (UTI) foram pesquisados em bases de dados eletrônicas. Após análise de títulos e resumos dos estudos selecionados, aqueles relevantes foram lidos na íntegra para identificação dos selecionados para extração de dados. O desfecho primário foi mortalidade precoce e os secundários foram mortalidade tardia, duração da internação na UTI e hospitalar, ocorrência de eventos adversos e proporção de pacientes que receberam transfusão. A metanálise em rede foi feita com abordagem frequentista, com metanálise multivariada com efeitos randômicos. Também foi conduzida uma metanálise tradicional, a partir da classificação das estratégias transfusionais em restritivas ou liberais.

Resultados: Foram incluídos 7 estudos (2848 pacientes). Não houve diferenças significativas entre os gatilhos para transfusão avaliados na metanálise em rede (7, 9 ou 10 g/dl), em relação à mortalidade precoce e os demais desfechos clínicos. O gatilho de 7 g/dl associou-se a menor probabilidade de transfusão. Na metanálise tradicional não se observaram diferenças entre as estratégias restritiva e liberal de transfusão em relação a nenhum desfecho, exceto ao menor risco de transfusão de hemácias entre os pacientes da estratégia restritiva.

Conclusões: O menor gatilho para transfusão reduz o risco do paciente receber esse tratamento. Essa redução não é acompanhada de diferenças em relação a mortalidade, duração de internação ou ocorrência de eventos adversos, podendo ser adotada em pacientes críticos.

Palavras-chave: Anemia. Transfusão de eritrócitos. Unidade de terapia intensiva. Metanálise. Revisão sistemática.

ABSTRACT

Background: Hemoglobin threshold on which critically ill patients should receive transfusion of red blood cells (RBC) is still controversial. Traditional meta-analysis showed that there is no difference between a restrictive versus a more liberal transfusional strategy. Moreover various studies used different levels of hemoglobin in each strategy.

Objective: A network meta-analysis was performed to compare the effects of different thresholds for RBC transfusion on early mortality and other clinical outcomes in critically ill patients.

Methods: Electronic databases were searched for randomized clinical trials comparing 2 levels of hemoglobin as threshold for red blood transfusion in adults admitted to the intensive care unit (ICU). After analyzing titles and abstracts of all the studies found in the search, the relevant ones were selected for full-text review and data extraction. The primary outcome was early mortality (28 or 30-day mortality) and secondary outcomes were late mortality (60, 90, 120 or 180-day), ICU and hospital length of stay, number of patients who received transfusions, ischemic events and adverse events of any kind. The network meta-analysis was performed by a frequentist based approach with multivariate random effect meta-analysis. In addition, a traditional meta-analysis was performed, comparing a restrictive (7 g/dl of hemoglobin) to a liberal transfusion strategy (9 or 10 g/dl of hemoglobin).

Results: Seven randomized clinical trials were included (2848 patients). There were no significant differences among the thresholds screened at the network meta-analysis (7, 9 or 10 g/dl) regarding early mortality or the secondary outcomes. The threshold of 7 g/dl was associated with higher probability of not being transfused. Traditional meta-analysis showed no differences among the outcomes, except for the lower relative risk of being transfused in the restrictive strategy.

Conclusions: A lower threshold may reduce the risk of being transfused. Since this decrease is not followed by negative impact regarding mortality, length of stay or occurrence of adverse events, it can be used in critically ill patients.

Key-words: Anemia. Erythrocyte transfusion. Intensive care unit. Meta-analysis. Systematic review.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Principais reações transfusionais.....	23
Tabela 2 - Classificação do risco de viés conforme a <i>Cochrane risk of bias tool</i>	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	<i>Acquired immunodeficiency syndrome</i>
APACHE II	<i>Acute physiology and chronic health evaluation II</i>
CaO ₂	Conteúdo arterial de oxigênio
CvO ₂	Conteúdo venoso de oxigênio
DC	Débito cardíaco
DO ₂	Transporte de oxigênio
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i>
I ²	Inconsistência
IC-95%	Intervalo de confiança de 95%
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
PaO ₂	Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial
PRISMA	<i>Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses</i>
SaO ₂	Saturação de oxigênio no sangue arterial
TACO	Sobrecarga cardíaca associada à transfusão
TEO ₂	Taxa de extração de oxigênio
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
TRALI	Lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão
TRICC	<i>The transfusion requirements in critical care</i>
TRIM	Imunomodulação relacionada à transfusão
UTI	Unidade de terapia intensiva
VO ₂	Consumo de oxigênio

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1	Anemia em pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI): epidemiologia e etiologia.....	14
2.2	Os riscos da anemia em pacientes críticos	18
2.3	Malefícios das hemotransfusões	22
2.4	Alternativas às hemotransfusões	25
2.5	Diferentes estratégias transfusionais	27
2.6	Metanálise em rede	32
3	JUSTIFICATIVA	36
4	OBJETIVOS	36
4.1	Objetivos gerais	36
4.2	Objetivos específicos	37
5	MÉTODOS	37
5.1	Construção da pergunta de pesquisa e registro	37
5.2	Critérios de elegibilidade	38
5.3	Estratégia de busca	38
5.4	Seleção dos estudos	39
5.5	Extração dos dados	39

5.6	Avaliação do risco de viés	40
5.7	Desfechos	42
5.8	Análise Estatística	42
5.8.1	Metanálise Tradicional	42
5.8.1.1	Avaliação da heterogeneidade dos estudos	42
5.8.1.2	Avaliação do viés de publicação	43
5.8.1.3	Análise dos dados	43
5.8.2	Metanálise em rede	43
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO	44
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	44
8	CONCLUSÃO	45
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47
	APÊNDICE A – Artigo submetido ao <i>Journal of Critical Care</i>	54
	ANEXO A – Registro da revisão sistemática na base de dados PROSPERO	74
	ANEXO B – Comprovante de submissão do artigo ao <i>Journal of Critical Care</i>	75

1 INTRODUÇÃO

A anemia é uma condição frequente nos pacientes que estão internados em unidades de terapia intensiva (UTI). Estudos mostram que mais da metade desses pacientes apresentam anemia no momento da admissão, número que aumenta ainda mais durante a internação na UTI.¹⁻³ A anemia no paciente criticamente enfermo é multifatorial. Entre os fatores envolvidos destacam-se as perdas sanguíneas, a hemodiluição, a diminuição da produção de hemácias e a redução da vida útil das mesmas.⁴

A hemoglobina é o principal carreador de oxigênio no sangue arterial, fazendo com que mais de 99% do oxigênio aí presente esteja ligado a essa proteína.⁵ Desta forma, em situações de anemia, o transporte de oxigênio (DO_2) aos tecidos está reduzido, o que pode inicialmente ser compensado por aumento da taxa de extração de oxigênio (TEO_2). Entretanto, esgotados esses mecanismos compensatórios, a queda do DO_2 resultará em redução do consumo (VO_2), levando a hipóxia tecidual e disfunção orgânica.⁶ Estudos observacionais comprovaram os efeitos deletérios da anemia em pacientes críticos e associaram sua presença e intensidade a piores desfechos clínicos.^{7,8}

As transfusões têm sido o tratamento habitual da anemia nos pacientes críticos, por restaurar de forma eficaz, rápida e titulável os níveis de hemoglobina.⁹ Além disso, as demais opções, como a administração de eritropoetina e a reposição de ferro, mostraram-se limitadas, seja por não impactarem em desfechos clínicos relevantes, como a mortalidade, seja pelos altos custos envolvidos.¹⁰⁻¹²

Apesar de eficaz em restaurar os níveis de hemoglobina, as transfusões são acompanhadas de riscos potenciais.¹³ As reações transfusionais são intercorrências clínicas diretamente ligadas ao ato de receber infusão de hemoderivados. Elas têm sido classificadas em imediatas, que ocorrem em até 24 horas após o tratamento, ou tardias, que ocorrem após esse período;¹⁴ ou também em infecciosas e não-infecciosas.¹⁵ As complicações não-infecciosas são as mais frequentes nas UTI, sobretudo a lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI) e a sobrecarga cardíaca associada à transfusão (TACO). Ambas estão associadas a maior morbidade e mortalidade entre os pacientes críticos.^{2,10,16}

A decisão em prescrever hemotransfusões ocorre levando em consideração níveis mínimos, em geral de hemoglobina, a partir dos quais está indicada esta terapêutica. Esses níveis são chamados gatilhos transfusionais. Proposta inicialmente por Adams e Lundy, em 1942, a regra “10/30” definia que níveis ideais de hemoglobina deveriam ser superiores a 10 g/dl e de hematócrito, acima de 30%.¹⁷ Durante várias décadas esses valores foram utilizados na prática diária. Em 1995, Hébert e colaboradores colocaram esta regra em xeque com a publicação de um estudo piloto, conduzido em pacientes críticos, que demonstrou que uma estratégia transfusional restritiva (manutenção da hemoglobina entre 7 e 9 g/dl) era segura em comparação com uma liberal (manutenção da hemoglobina entre 10 e 12 g/dl).¹⁸ Desde então, outros estudos foram conduzidos comparando as estratégias transfusionais restritiva e liberal, sendo que a maioria mostrou resultados semelhantes, ou seja, a segurança da estratégia restritiva, a qual ainda tem a vantagem de reduzir o uso de hemoderivados.¹⁹⁻²¹

Uma metanálise envolvendo alguns dos estudos já publicados confirmou que não há diferenças significativas entre as duas estratégias transfusionais, liberal ou restritiva, em relação à evolução dos pacientes e que, como esperado, a estratégia restritiva reduz a demanda por transfusões, sendo, portanto, recomendada.²² Uma limitação desta metanálise, característica de qualquer metanálise tradicional, é que ela só pode comparar duas intervenções, neste caso as estratégias liberal ou restritiva de transfusão. Entretanto, alguns estudos definiram níveis diferentes de hemoglobina para caracterizar uma estratégia como liberal ou restritiva e esses diferentes níveis não podem ser comparados por uma metanálise tradicional.

Uma alternativa para se avaliar múltiplas intervenções de diferentes ensaios clínicos randomizados é a realização de uma metanálise em rede (*network meta-analysis*). Na metanálise em rede, três ou mais intervenções podem ser analisadas simultaneamente, por meio de comparações diretas feitas dentro dos estudos, ou por comparações indiretas, ou seja, que não foram feitas pelos estudos, mas foram inferidas por meio de métodos matemáticos.²³ Quando conduzida de forma correta, a metanálise em rede apresenta algumas vantagens em relação à tradicional, como trazer estimativas mais precisas e com intervalos de confiança mais estreitos, permitir comparações de pares de intervenções que não foram avaliadas face a face em estudos isolados e estimar uma ordem entre as intervenções estudadas (da melhor para a pior) em relação a cada desfecho clínico de interesse.^{24,25}

Sendo assim, em função de ainda haver incertezas sobre os níveis ótimos de hemoglobina a partir dos quais deve-se indicar hemotransfusão em pacientes críticos, optamos por conduzir uma revisão sistemática e os dois tipos de meta-análise, tradicional e em rede, tentando responder esta pergunta.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Faremos revisão da literatura abordando a etiologia e epidemiologia da anemia nos pacientes internados em terapia intensiva. Avaliaremos os riscos de anemia para os pacientes críticos, os malefícios envolvendo as hemotransfusões, bem como alternativas a estas. Mostraremos as diferentes estratégias transfusionais e uma breve revisão sobre metanálise em rede.

2.1 Anemia em pacientes internados em unidade de terapia intensiva: epidemiologia e etiologia

Anemia é definida pela Organização Mundial de Saúde pela presença de níveis de hemoglobina inferiores a 13 g/dl em homens e 12 g/dl em mulheres.²⁶ Trata-se de uma condição frequente entre os pacientes internados em UTI. Alguns estudos mostram que dois terços dos pacientes apresentam anemia no momento da admissão na UTI e que até 95% apresentam esta condição após uma semana de internação.¹⁻³ No Brasil, Lobo e colaboradores mostraram que 33% dos pacientes apresentavam anemia ao serem admitidos na UTI e que, após sete dias de internação, 55% encontravam-se anêmicos.²⁷ Em outro estudo nacional, realizado em apenas uma UTI, Volpato mostrou que 78% dos pacientes apresentavam anemia durante a internação, com níveis médios de Hb de 8,1 g/dl.²⁸

Esses dados mostram que a anemia, além de ser frequente no momento da admissão, pode se instalar ou se agravar ao longo da internação na UTI. As concentrações de hemoglobina tendem a cair em até 0,5 g/dl ao dia nos primeiros dias de internação em UTI, mesmo em pacientes sem sangramento. Após o terceiro dia, em alguns pacientes há estabilização da hemoglobina, enquanto em outros, sobretudo naqueles com sepse, disfunção múltipla de

órgãos e nos pacientes classificados como mais graves pelo escore *Acute physiology and chronic health evaluation II* (APACHE II), a queda pode persistir.²⁹

Entre os pacientes críticos, a anemia pode decorrer da sua condição de base, da causa da internação ou de complicações e mesmo procedimentos realizados ao longo da internação. Embora a anemia em pacientes críticos seja multifatorial, em geral ela está associada a uma ou mais das seguintes condições: perdas sanguíneas, hemodiluição, redução da vida útil ou da produção de hemácias.⁴

O sangramento ativo é uma das principais causas de anemia nesses pacientes, sendo responsável por um terço das transfusões que eles recebem.^{30,31} As condições de sangramento não se restringem ao trauma ou procedimentos cirúrgicos, mas também a perdas pelo trato gastrointestinal, perdas relacionadas a inserções de cateteres vasculares, sonda vesical e intubação endotraqueal.³²⁻³⁴ Outra condição que determina perdas sanguíneas é a coleta diária de sangue, a qual pode variar de 40 ml a 70 ml. Com esse volume, ao final de uma semana, os pacientes perdem o equivalente a uma unidade de concentrado de hemácias. Isto é mais do que o paciente consegue repor por sua própria produção.^{7,27,29,32} Esta “anemia da investigação crônica” é responsável por até 30% das hemotransfusões em UTI.^{35,36} Uma forma de prevenir sua ocorrência é a redução do número de coletas ou a implementação da retirada de pequenas amostras sanguíneas utilizando tubos pediátricos.^{30,37}

Outra causa de anemia entre pacientes críticos é a hemodiluição. A vasodilatação secundária à resposta inflamatória grave pode levar à retenção hídrica como compensação para se evitar hipotensão arterial, com consequente queda de hematócrito, já que o volume de hemácias se mantém

constante.^{31,38} Além disso, também com o intuito de compensar a vasodilatação, recomenda-se a reposição volêmica vigorosa, o que contribui para aumentar a hemodiluição. O *Surviving Sepsis Campaign*, consenso sobre o manejo da sepse, lançado em 2002 e atualizado em 2018, orienta a rápida administração de cristalóides a pacientes sépticos com hipotensão ou hiperlactatemia. A dose preconizada a ser administrada na primeira hora é de 30 ml/kg, volume que equivale a aproximadamente metade da volemia do paciente, o que leva a relevante hemodiluição.³⁹

Além das perdas e da hemodiluição, a redução da vida útil das hemácias também contribui para a ocorrência de anemia nos pacientes críticos. Neles, o tempo de vida útil das hemácias é reduzido devido a queda do nível de energia celular, pela redução da afinidade entre hemoglobina e oxigênio e pela diminuição da capacidade de adaptação das células ao meio intravascular.² Este processo é caracterizado por uma cascata de mudanças bioquímicas e biomecânicas que levam a encolhimento das células e a mudanças na superfície da membrana celular. Estas modificações celulares levam à remoção das hemácias pelo baço ou pelo sistema reticulo endotelial.^{7,40,41} A destruição precoce de hemácias pode ocorrer também por alguns tipos de medicamentos comumente utilizados em UTI, como, por exemplo, piperacilina, ceftriaxone, nitrofurantoína e sulfas.^{16,42}

A queda na produção de hemácias pode ser consequência de déficits nutricionais e de processos inflamatórios, que ocasionam a chamada “anemia inflamatória”.^{7,43} Em relação ao déficit nutricional, estima-se que um terço dos pacientes críticos com mais de 65 anos apresentem anemia por essa razão.⁴⁴ Estudo de 2001 mostrou que entre eles, mesmo na ausência de sangramento ou hemólise, 13% apresentavam déficit nutricional no terceiro dia de internação

na UTI, sendo 9% com déficit de ferro, 2% com déficit de vitamina B12 e 2% com déficit de ácido fólico. ⁴³

Já a “anemia inflamatória” ocorre pela ação de citocinas, entre elas o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e as interleucinas 1 e 6 (IL-1 e IL-6), que, entre outros efeitos, induzem a apoptose dos eritroblastos e comprometem a reposição da população de hemácias. ^{27,45,46}

Mas esses mecanismos interagem entre si na patogenia da anemia nos pacientes críticos. Por exemplo, em relação à deficiência do ferro, que é a que mais frequentemente compromete a eritropoiese, existe a atuação tanto do fator carencial, quanto do fator inflamatório. Já se demonstrou que citocinas inflamatórias, como o TNF α , IL-1 e IL-6, prejudicam a homeostase do ferro de diferentes maneiras e assim comprometem a produção de hemácias. ^{40,47,48}

Nos pacientes críticos, exacerbações da resposta inflamatória e do estresse oxidativo reduzem os níveis de eritropoetina, a qual é responsável pela supressão da hepcidina. Não havendo essa supressão, os níveis de hepcidina, enzima produzida pelo fígado, se elevam. A hepcidina aumenta o sequestro de ferro pelos macrófagos e reduz a absorção do mesmo pelo trato gastrointestinal, prejudicando a eritropoiese. ^{41,49,50}

Processos inflamatórios também comprometem o funcionamento adequado do sistema retículo endotelial e inibem o crescimento das células pró eritrogênicas na medula óssea. ⁵¹⁻⁵³ A resposta deficitária da medula óssea se explica pela redução dos níveis plasmáticos de eritropoetina, que ocorre por inibição de sua produção por citocinas inflamatórias e pela piora da função renal. ^{54,55}

Por fim, algumas drogas comumente utilizadas em UTI, como inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores dos receptores de

angiotensina, bloqueadores do canal de cálcio, teofilina e bloqueadores beta-adrenérgicos, apresentam efeito supressor da liberação de eritropoetina em resposta à hipoxemia e à anemia.^{42,56,57}

2.2 Os riscos da anemia em pacientes críticos

Sendo a hemoglobina o principal carreador de oxigênio no sangue, o maior risco associado à anemia entre pacientes criticamente enfermos é a redução da oferta de oxigênio aos tecidos, resultando em hipóxia tecidual, lesão celular e disfunção dos órgãos.¹³ De todo o oxigênio presente no sangue arterial, o que denominamos conteúdo arterial de oxigênio (CaO_2), mais de 99% está ligado à hemoglobina, restando uma fração muito pequena que se encontra dissolvida no plasma (PaO_2). A equação do CaO_2 ilustra sua composição, cujo valor normal é de 20 ml de O_2 /dl de sangue (Equação 1).⁵

O CaO_2 multiplicado pelo débito cardíaco (DC) representa o DO_2 (Equação 2). Parte do oxigênio transportado aos tecidos é extraída na microcirculação e utilizada no metabolismo celular, representando o VO_2 (Equação 3). A razão entre o VO_2 e o DO_2 constitui a TEO_2 , ou seja, o percentual do DO_2 que foi consumido pelos tecidos (Equação 4).⁶

Equações

Equação 1

$$\text{CaO}_2 = (1,34 \times \text{Hb} \times \text{SaO}_2) + (0,0031 \times \text{PaO}_2)$$

CaO_2 = conteúdo arterial de oxigênio

Hb = hemoglobina

SaO_2 = saturação da hemoglobina pelo oxigênio no sangue arterial

PaO_2 = pressão parcial de oxigênio no sangue arterial

Equação 2

$$\text{DO}_2 = \text{DC} \times \text{CaO}_2$$

DO_2 = transporte de oxigênio

DC = débito cardíaco

CaO_2 = conteúdo arterial de oxigênio

Equação 3

$$\text{VO}_2 = \text{DC} \times (\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2)$$

VO_2 = consumo de oxigênio

DC = débito cardíaco

CaO_2 = conteúdo arterial de oxigênio

CvO_2 = conteúdo venoso de oxigênio

Equação 4

$$\text{TEO}_2 = (\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2) / \text{CaO}_2$$

TEO_2 = taxa de extração de oxigênio

CaO_2 = conteúdo arterial de oxigênio

CvO_2 = conteúdo venoso de oxigênio

O DO_2 depende, entre outros fatores, da hemoglobina e estará reduzido com a queda da mesma, assim como pela queda do DC ou da oxigenação. Nos anos 80 e 90, em função de alguns estudos observacionais terem mostrado uma correlação entre menor DO_2 e menor sobrevida, recomendava-se a estratégia de otimização do DO_2 .^{58,59} Acreditava-se que a redução do DO_2 comprometeria o VO_2 , culminando com disfunção tecidual. O aumento do DO_2 era alcançado com reposição volêmica vigorosa, uso de medicações inotrópicas e manutenção de hemoglobina acima de 10 g/dl. Em relação à manutenção desses níveis de hemoglobina, a opção factível era a transfusão de hemocomponentes.^{7,8}

Entretanto, esta estratégia de otimização do DO_2 em pacientes críticos não se mostrou eficaz em reduzir morbidade e mortalidade e acabou sendo abandonada.⁶⁰ Ocorre que diferentes mecanismos compensatórios podem atuar em situações que poderiam reduzir o DO_2 . Por exemplo, na anemia aguda, a ativação simpática aumenta a frequência cardíaca e a contratilidade miocárdica, com conseqüente aumento do DC.^{61,62} Mesmo quando o DO_2 não pode ser restaurado, o VO_2 pode ser mantido por meio de aumento da TEO_2 . No mesmo exemplo da anemia aguda, há redução da afinidade do oxigênio pela hemoglobina, facilitando sua liberação nos tecidos. A anemia ainda leva a adaptações moleculares, como a ativação do fator induzido pela hipóxia e a óxido nítrico sintetase, as quais aumentam a oferta de oxigênio aos tecidos por ações na microcirculação e reduzem o VO_2 pelas células, evitando a morte destas.⁶³

Outros mecanismos de compensação estão envolvidos e permitem que o VO_2 seja mantido devido ao aumento na TEO_2 , até que o DO_2 caia a um nível crítico, a partir do qual surge hipóxia tecidual, identificada por alguns

marcadores clínicos, como a elevação do lactato (Figura 1).^{64,65} A capacidade de compensação, entretanto, varia de indivíduo para indivíduo, a depender da reserva funcional que apresentem em seus diferentes sistemas. Inclusive em um mesmo indivíduo, diferentes órgãos apresentam respostas diferentes à redução do transporte de oxigênio. Por exemplo, a circulação coronariana tem menor capacidade de compensar reduções na oferta do DO_2 .⁶⁶ Essas diferenças talvez expliquem os maus resultados com estratégias que visam aumentar de forma indiscriminada o DO_2 . Da mesma forma, essas diferenças levaram ao questionamento da conduta de se indicar transfusão de hemácias sempre que pacientes críticos apresentassem valores de hemoglobina inferiores a 10 g/dl. Esse questionamento torna-se ainda mais importante diante de potenciais malefícios das hemotransfusões, como os descritos a seguir.

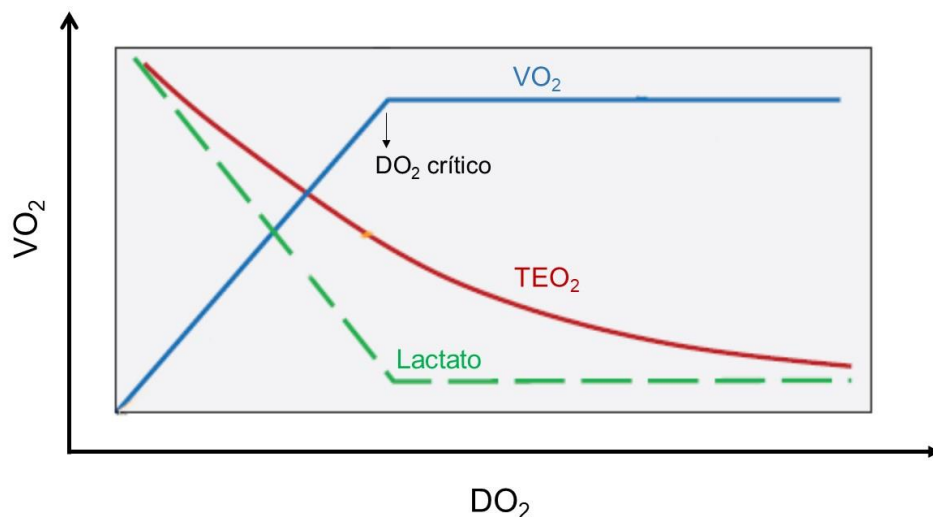


Figura 1. Reduções progressivas do DO_2 inicialmente não determinam redução do VO_2 , em função de aumento da TEO_2 . A partir de um determinado nível de DO_2 (crítico), sua redução leva a queda do VO_2 , por redução da capacidade de se aumentar a TEO_2 . Isso coincide com elevação do lactato, marcador de metabolismo anaeróbio nos tecidos.

2.3 Malefícios das hemotransfusões

A hemotransusão é um tratamento disponível na prática clínica há mais de 70 anos.⁶⁷ Desde o final da década de 1980, com a epidemia de *Human immunodeficiency virus/Acquired immunodeficiency syndrome* (HIV/AIDS), a preocupação com as hemotransfusões aumentou, ganhando mais visibilidade nos meios acadêmico e leigo.^{68,69} Critérios específicos para transfusão passaram a ser instituídos e análises da relação entre os riscos e os benefícios tornaram-se objeto de pesquisa.^{31,38}

A hemotransusão é um evento irreversível que, se por um lado traz evidentes benefícios, sobretudo quando a indicação é precisa e a administração correta, traz também riscos potenciais ao receptor, que vão desde complicações leves até a morte.^{13,14} Por definição, a reação transfusional é qualquer intercorrência clínica em consequência de transfusão, durante ou após sua administração. Pode ser classificada em imediata, quando ocorre dentro de 24 horas após a transfusão, ou tardia, quando ocorre após esse período. Pode ainda ser classificada como imunológica ou não imunológica, conforme sua fisiopatogenia. A tabela 1 ilustra os principais exemplos de complicações imediatas e tardias, imunológicas e não imunológicas.¹⁴

Tabela 1 Principais reações transfusionais

	Imunológicas	Não-imunológicas
Imediatas	<ul style="list-style-type: none"> • Reação febril não hemolítica • Reação hemolítica aguda imune • Reação alérgica • Lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão 	<ul style="list-style-type: none"> • Contaminação bacteriana • Hemólise não imune aguda • Hipotensão relacionada à transfusão • Sobrecarga circulatória associada à transfusão • Distúrbios metabólicos • Hipotermia • Embolia gasosa
Tardias	<ul style="list-style-type: none"> • Aloimunização eritrocitária • Aloimunização HLA • Doença do enxerto vs. hospedeiro pós-transfusional • Púrpura pós-transfusional • Imunomodulação 	<ul style="list-style-type: none"> • Hemossiderose • Transmissão de doença infecciosa

Adaptado do guia para uso de hemocomponentes do Ministério da Saúde. ¹⁴

As complicações transfusionais também podem ser classificadas em infecciosas e não-infecciosas, sendo as não infecciosas as mais frequentes.

^{10,15} Apesar de temidos, os riscos de transmissão viral e bacteriana nas transfusões estão praticamente eliminados com as atuais técnicas utilizadas nos bancos de sangue. ^{2,4} O agente com maior risco de transmissão é o vírus da hepatite B, sendo ele da ordem de 1:220.000 transfusões. Já para os vírus da hepatite C e para o HIV, os riscos de transmissão são de 1:1.149.000 e 1:1.467.000 transfusões, respectivamente. Estima-se que 1 em cada 3.000 unidades transfundidas desencadeie bacteremia. Entretanto, poucas dessas bacteremias causam manifestações clínicas graves, como a sepse, cuja incidência é de 1:250.000 unidades transfundidas. ^{10,15}

Já as complicações não infecciosas são mais frequentes e, entre os

pacientes críticos, algumas estão diretamente associadas a elevação da morbidade e mortalidade: TRALI, TACO e imunomodulação relacionada à transfusão (TRIM).^{2,10,16}

TRALI é o mais exuberante evento adverso relacionado à transfusão, isto ocorre devido à velocidade no surgimento dos sinais e sintomas. Estes podem surgir durante a infusão dos hemoderivados a até seis horas após o término da administração.^{70,71} A apresentação clínica é decorrente de edema pulmonar não cardiogênico, que leva a hipóxia e desconforto respiratório intenso, podendo requerer suporte ventilatório invasivo.⁷⁰ Outros sintomas incluem: febre, taquicardia e hipotensão. Na radiografia de tórax há o surgimento de novas opacidades pulmonares bilaterais.³ A patogênese ocorre em duas etapas e com a associação de dois mecanismos: imuno-mediado e não imuno-mediado. A primeira etapa se dá pelo não imuno-mediado, com a ação de citocinas e lipídios que predis põem a inflamação e indução monocitária. A segunda parte do processo ocorre com o mecanismo imuno-mediado, quando há a reação entre os anticorpos leucocitários plasmáticos do doador com os antígenos leucocitários e aloantígenos de neutrófilos do receptor, desta forma ativando os monócitos que, por sua vez, induzem os neutrófilos a liberar oxidase e outras enzimas que lesam os capilares pulmonares e determinam edema alveolar.^{3,16,70,71}

Na década de 1990, o centro de hemovigilância do Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido sugeriu que os principais hemoderivados associados ao desenvolvimento da TRALI eram aqueles contendo derivados plasmáticos de doadores do sexo feminino que possuíam anticorpos leucocitários.^{16,70,72} Porém, independente do tipo de doador, o risco de desenvolvimento de TRALI está diretamente associado ao número de transfusões recebidas.³

Pacientes com dificuldade de compensar a sobrecarga volêmica com a infusão rápida ou de grandes volumes de hemoderivados são mais suscetíveis ao desenvolvimento da TACO.^{3,70} Entre estes pacientes destacam-se aqueles com insuficiência cardíaca, insuficiência renal crônica e insuficiência respiratória. As manifestações clínicas mais relevantes incluem dispneia, ortopneia, taquipneia, elevação das pressões arterial e venosa central.¹⁶ Clifford e colaboradores mostraram que os pacientes que desenvolvem TACO necessitam de períodos maiores de ventilação mecânica, têm maior tempo de internação na UTI e hospitalar. Demonstraram também que a TACO reduz a sobrevida em curto e longo prazo.⁷³

A TRIM é uma atenuação da resposta imune do receptor em função da transfusão. Não se sabe ao certo quais são os fatores envolvidos nessa atenuação, podendo haver participação de leucócitos e de fatores solúveis que se acumulam em concentrados de hemácias estocados por períodos maiores. A principal consequência da TRIM é o aumento do risco de infecções, visto tratar-se de uma condição imunossupressora.^{16,74}

2.4 Alternativas às hemotransfusões

Em função das complicações apresentadas acima, algumas alternativas às hemotransfusões vêm sendo estudadas. Entre elas, a eritropoetina é, atualmente, a de maior potencial de aplicação clínica. Em um estudo pioneiro, Corwin e colaboradores mostraram que a aplicação semanal de eritropoetina em pacientes críticos, em comparação com placebo, reduziu em 19% o número de concentrados de hemácias transfundidos. Entre os pacientes tratados, 50,5% foram hemotransfundidos, enquanto entre os que receberam placebo,

essa taxa foi de 60,4% ($p < 0,001$). Apesar desse efeito sobre a necessidade de hemotransfusão, o uso de eritropoetina não se associou a menor mortalidade ou redução da duração das internações na UTI e hospitalar.⁷⁵ O mesmo grupo confirmou a eficácia da eritropoetina em reduzir a necessidade de hemotransfusões em pacientes críticos, em um ensaio clínico multicêntrico que incluiu 1460 pacientes (733 randomizados para receber eritropoetina). Os autores mostraram ainda menor mortalidade em 29 dias (8,5% vs. 11,4%) e 140 dias (14,2% vs. 16,8%), embora sem alcançar significância estatística. Por outro lado, observou-se maior risco de eventos vasculares trombóticos: 16,5% no grupo eritropoetina vs. 11,5% no grupo placebo (HR, 1,41; IC-95%, 1,06 a 1,86; $p = 0.008$).⁷⁶

Uma metanálise conduzida por Zarychanski em 2007, que incluiu nove ensaios clínicos randomizados, mostrou que o emprego de eritropoetina em pacientes críticos, em comparação com placebo ou nenhuma intervenção, associou-se a pequena redução na necessidade de transfusão de concentrado de hemácias (menos de 0,5 unidades por paciente). O tratamento com eritropoetina não se associou de forma significativa a redução de mortalidade, redução do tempo de internação na UTI ou no hospital e nem no tempo de ventilação mecânica. A heterogeneidade dos estudos em relação à ocorrência de eventos adversos prejudicou a análise dos mesmos pela metanálise. Entretanto, alguns dos estudos incluídos mostraram aumento do risco de eventos trombóticos com a medicação.¹¹ Com o objetivo específico de avaliar a segurança da eritropoetina em pacientes críticos, Mesgarpour e colaboradores conduziram outra metanálise, que incluiu 48 estudos (34 ensaios clínicos randomizados e 14 coortes observacionais), com dados referentes a mais de 900.000 pacientes. Esta metanálise confirmou o risco aumentado de

eventos trombóticos com o emprego da eritropoetina em pacientes críticos.¹² O risco aumentado de trombose, os resultados conflitantes em relação ao impacto na mortalidade e os altos custos do tratamento colocam a eritropoetina como alternativa questionável no tratamento da anemia dos pacientes críticos.

Como dentro da anemia de pacientes críticos a carência de ferro é um fator relevante, seria de se esperar que sua reposição pudesse ser uma alternativa de tratamento. Entretanto, relatos de maior risco de infecção com a suplementação de ferro trazem questionamentos sobre esta estratégia.^{3,10} Uma metanálise publicada por Shah e colaboradores, com a inclusão de cinco ensaios clínicos randomizados (665 pacientes), mostrou que em pacientes críticos a suplementação de ferro não reduz a necessidade de hemotransfusões. Da mesma forma, essa suplementação não se associou a redução de mortalidade ou duração da internação, bem como não aumentou a ocorrência de infecção nosocomial.⁷⁷

Outra opção à hemotransfusão seria a utilização de substitutos artificiais do sangue, que podem ser de dois tipos: carreadores de oxigênio à base de Hb livre e perfluorocarbonos. Estes substitutos, entretanto, apresentam limitações importantes, como meia-vida útil curta (entre 12 e 48 horas) e eventos adversos frequentes, incluindo nefrotoxicidade, lentificação da perfusão tecidual e risco elevado de infarto agudo do miocárdio. Apesar de ainda serem alvos de estudo, nenhum desses substitutos é aprovado para uso em humanos pelas agências de regulação americana ou europeia.^{3,10}

2.5 Diferentes estratégias transfusionais

Hemotransfusões são mundialmente prescritas e o valor a partir do qual

elas são indicadas é chamado de gatilho transfusional.^{13,78} A regra “10/30”, inicialmente proposta por Adams e Lundy em 1942, que advogava que os níveis de hemoglobina deveriam estar maiores que 10 g/dl e o hematócrito superior a 30%, foi aceita por décadas.¹⁷

Entretanto, em 1995 Hébert e colaboradores publicaram um estudo piloto em pacientes críticos, que avaliou o impacto de uma estratégia transfusional restritiva na morbidade e mortalidade. Os pacientes foram randomizados em dois grupos com estratégias de transfusão de hemácias diferentes. No grupo de estratégia transfusional liberal, os valores de hemoglobina eram mantidos entre 10 g/dl e 12 g/dl; já no grupo de estratégia transfusional restritiva, os níveis de hemoglobina deveriam ficar entre 7 g/dl e 9 g/dl. Apesar de não apresentar poder suficiente para detectar diferenças estatisticamente significativas, este trabalho sugeriu que uma estratégia transfusional restritiva poderia ser segura em pacientes críticos.¹⁸

Alguns anos depois, em 1999, o mesmo grupo publicou o estudo *Transfusion Requirements in Critical Care* (TRICC Trial), considerado um marco da prática transfusional mais recente, por ter sido o primeiro ensaio clínico randomizado adequadamente desenhado para comparar uma estratégia transfusional restritiva (sendo a hemoglobina menor que 7 mg/dl o gatilho transfusional), com uma liberal (gatilho transfusional de 10 mg/dl).⁷⁹ Os autores observaram que a mortalidade em 30 dias foi semelhante nos dois grupos (18,7% vs. 23,3%; $p = 0,11$). No entanto, a mortalidade foi significativamente menor com a estratégia restritiva entre os pacientes que eram menos graves, definidos pelo escore de APACHE II inferior a 20 (8,7% vs. 16,1% na liberal; $p = 0,03$) e naqueles pacientes com idade inferior a 55 anos (5,7% vs. 13%, respectivamente; $p = 0,02$).

Após o TRICC Trial, vários ensaios clínicos randomizados abordando estratégias transfusionais foram publicados, em geral avaliando as estratégias restritiva e liberal em grupos específicos de pacientes. Em 2014, Holst e colaboradores publicaram um estudo que comparou as duas estratégias em pacientes com sepse grave ou choque séptico. Os gatilhos transfusionais utilizados em cada grupo foram hemoglobina menor que 7 g/dl (restritiva) e 9 g/dl (liberal). Após a análise dos dados de 998 pacientes, os autores concluíram que a mortalidade em 90 dias foi semelhante nos dois grupos, ou seja, que a estratégia restritiva é segura em pacientes com sepse grave ou choque séptico. Ao mesmo tempo, os pacientes conduzidos de forma restritiva, receberam um número significativamente menor de transfusões.²⁰ Uma metanálise que reuniu dados de três ensaios clínicos randomizados comparando as duas estratégias transfusionais em pacientes com sepse grave ou choque séptico confirmou os resultados de Holst e colaboradores.⁸⁰ Ela não encontrou diferenças entre as estratégias em relação a mortalidade precoce ou tardia, nem em relação a outros desfechos, tais como duração da ventilação mecânica, necessidade de vasopressor e dias de internação. Além de segura, em comparação com a estratégia liberal, a restritiva associou-se a menor número de pacientes transfundidos e concentrados de hemácias empregados.

Em outras condições clínicas, ensaios clínicos randomizados também mostraram a segurança da estratégia restritiva em relação à liberal, tais como no pós-operatório de cirurgias cardiovasculares⁸¹⁻⁸³ ou de quadril⁸⁴⁻⁸⁶ e em pacientes com hemorragia digestiva.⁸⁷⁻⁸⁹ Em função desses resultados e de suas meta-análises, a Conferência de Consenso de Frankfurt, em 2018, recomenda a estratégia restritiva nesses casos, com gatilhos de hemoglobina de 7,5 g/dl para cirurgia cardíaca, 8 g/dl para cirurgia de quadril e 7-8 g/dl para

hemorragia digestiva.⁹

Já para outras situações clínicas, tais como doença coronariana, neoplasias (hematológicas ou outras neoplasias), quadros neurológicos e outras cirurgias que não cardíacas ou ortopédicas, as evidências parecem ainda não serem suficientes para a recomendação da estratégia restritiva de forma segura⁹. Na doença coronariana, por exemplo, em função da menor capacidade dessa circulação em compensar reduções na oferta de oxigênio, sempre houve maior preocupação em relação à estratégia restritiva. Nesse sentido, Cooper, em 2011, conduziu um estudo com 45 pacientes com infarto agudo do miocárdio e que apresentavam anemia no momento da admissão, randomizando-os para um grupo de estratégia transfusional restritiva ou para um grupo de estratégia liberal. O estudo demonstrou menor mortalidade intra-hospitalar, diminuição no número de novos episódios de infarto do miocárdio e agudização dos quadros de insuficiência cardíaca no grupo de estratégia restritiva.⁹⁰ No entanto, em outro estudo, conduzido por Carson e colaboradores em 110 pacientes com síndrome coronariana aguda ou com angina estável que seriam submetidos a cateterismo cardíaco, todos com hemoglobina menor que 10 g/dl, observou-se uma tendência de maior mortalidade nos pacientes alocados no grupo de estratégia restritiva.⁹¹

Em relação a pacientes com neoplasias não hematológicas, dois estudos brasileiros compararam as estratégias transfusionais em duas situações distintas. Em um deles, Almeida e colaboradores compararam os gatilhos de 7 g/dl e 9 g/dl no pós-operatório de cirurgias oncológicas. Eles constataram que os pacientes do grupo de estratégia liberal apresentaram menos complicações pós operatórias que os do grupo de estratégia restritiva.⁹² Já Bergamin e colaboradores comparam os mesmos gatilhos em pacientes oncológicos

internados em UTI por sepse e encontraram menor mortalidade entre os pacientes randomizados para a estratégia liberal em 30 dias (45% vs. 56% na estratégia restritiva; $p = 0,08$) e em 90 dias (59% vs. 70%; $p = 0,03$).⁹² Já em pacientes com leucemia, DeZern e colaboradores encontraram desfechos clínicos semelhantes entre pacientes randomizados para estratégia transfusional liberal ou restritiva, sendo que estes últimos receberam, em média, quatro unidades de concentrados de hemácias a menos.⁹⁴

Entre pacientes com acometimentos neurológicos agudos, tais como acidente vascular encefálico, traumatismo crânio-encefálico ou hemorragia subaracnóidea, também existe a preocupação com a segurança de estratégias transfusionais restritivas, visto que o encéfalo é extremamente sensível à hipoxemia.⁹⁵ Entretanto, estudos iniciais têm mostrado desfechos clínicos semelhantes quando se comparam valores de hemoglobina de 7 g/dl vs. 10 g/dl como gatilho transfusional em pacientes com quadros neurológicos agudos, sobretudo com traumatismo crânio-encefálico.^{96,97}

A principal metanálise que comparou as estratégias restritiva e liberal nas diferentes condições clínicas foi publicada por Carson e colaboradores, em 2016. De maneira geral, os autores mostraram que a estratégia restritiva, com gatilhos entre 7 e 8 g/dl de hemoglobina, é segura, sem que haja diferenças significativas em relação a mortalidade e morbidade. Ao mesmo tempo, como esperado, a estratégia restritiva reduz em até 43% a exposição dos pacientes às hemotransfusões.²² Nesta mesma revisão, os autores fizeram uma série de sub-análises, avaliando o impacto da estratégia restritiva em condições clínicas específicas. Na sub-análise conduzida em pacientes internados em UTI, os autores encontraram resultados semelhantes, sem diferenças entre as duas estratégias em relação à mortalidade.²² Entretanto, entre os seis ensaios

clínicos randomizados incluídos, um avaliou pacientes exclusivamente pediátricos, o que gerou grande heterogeneidade entre os estudos, comprometendo a interpretação dos resultados.⁹⁸ Após esta metanálise, dois novos ensaios clínicos randomizados sobre estratégias transfusionais em pacientes críticos foram publicados.^{21, 93} O surgimento desses novos estudos e a heterogeneidade da metanálise anteriormente publicada foram uns dos fatores que nos motivaram à realização desta nova revisão sistemática e metanálise sobre o tema.

A outra motivação foi a limitação inerente às metanálises convencionais, que só permitem a comparação de duas intervenções, que no caso das estratégias transfusionais foram a liberal versus a restritiva. Entretanto, nos estudos incluídos nas metanálises convencionais, os autores nem sempre adotaram os mesmos níveis de hemoglobina como gatilhos para transfusão, sobretudo nas estratégias liberais, nas quais esses valores variaram de 9 a 10 g/dl.^{18, 19, 20, 21, 79, 92, 93} Uma possibilidade de comparação dos diferentes gatilhos de transfusão é pela condução da metanálise em rede (*network meta-analysis*), que discutiremos brevemente a seguir.

2.6 Metanálise em rede

A metanálise em rede é uma técnica que permite a comparação, em uma única análise, de três ou mais estratégias que foram comparadas em outros estudos. As comparações geradas pela metanálise em rede podem ser diretas, ou seja, a partir de comparações de intervenções que foram feitas dentro dos estudos, ou indiretas, a partir de inferências matemáticas que, embora feitas com base dos resultados das comparações diretas, geram

resultados sobre intervenções que não foram avaliadas face a face em estudos isolados (Figura 2).^{23, 102}

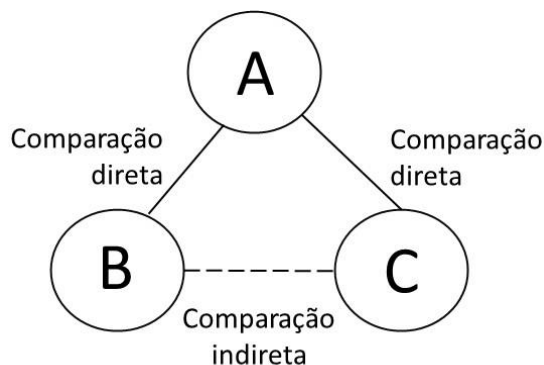


Figura 2. As intervenções A-B e A-C foram comparadas a partir de estudos nos quais elas foram avaliadas face a face. As intervenções B-C foram comparadas indiretamente, em função de estudos que apresentavam um comparador comum (A).

Quando conduzida seguindo adequadamente seus pressupostos, a metanálise em rede gera estimativas mais precisas das comparações entre os grupos, em comparação com os estudos isolados e as metanálises convencionais.²⁴ A outra vantagem é a possibilidade de estimar os efeitos relativos de duas intervenções que não foram comparadas diretamente em um estudo isolado. Por fim, ela permite estabelecer uma classificação das intervenções, da melhor à pior, dentre as estudadas.²⁵

Para que possa gerar resultados fidedignos, a metanálise em rede exige alguns pressupostos, sendo um deles a transitividade.²⁴ Para que uma análise indireta seja válida, os estudos originais nos quais ela se baseia devem ser semelhantes em relação aos aspectos que podem interferir nos resultados, sendo diferentes apenas em relação às intervenções, pressuposto denominado transitividade.¹⁰³ Quando temos um ensaio clínico randomizado, espera-se

que, pela randomização, os grupos estudados sejam semelhantes entre si, exceto pela intervenção. Todos os outros fatores, denominados efeitos modificadores, devem estar distribuídos uniformemente entre os grupos.¹⁰⁴ Porém, na análise indireta, a comparação se faz a partir de estudos distintos. Caso estes estudos tenham características distintas, como populações diferentes em função de critérios de inclusão e exclusão muito diferentes, a comparação indireta pode não ser válida. A transitividade pode ser avaliada por meio de análise crítica das características dos grupos nos estudos originais e por ferramentas estatísticas que fogem do escopo desta revisão.

Quando existe transitividade entre os estudos, torna-se possível fazer não só as comparações diretas (intervenção comparada face a face nos estudos originais), mas também as indiretas (estudos não comparados face a face, mas que têm pelo menos um comparador em comum), apresentando o resultado único, chamado de efeito combinado ou misto.^{23, 25}

Existem diferentes formas de se apresentar os resultados de uma metanálise em rede. Graficamente, pode-se representar nós (as intervenções) ligados por linhas (estudos que compararam as intervenções), sendo que o diâmetro dos nós representa o número de pacientes em cada intervenção e a espessura das linhas, o número de estudos que comparou as intervenções ligadas por elas (Figura 3).¹⁰²

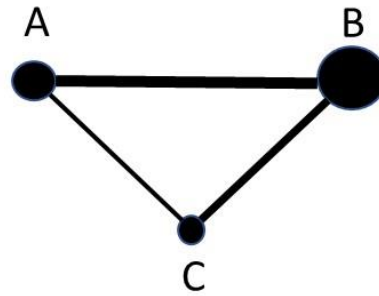


Figura 3. A representação gráfica da metanálise em rede mostrou que, entre as intervenções, a B é a que teve maior número de pacientes avaliados e a C o menor número. Houve mais estudos comparando A-B, depois B-C e por último A-C.

Uma das formas de se apresentar os efeitos das intervenções é pelo *forest plot*, como na metanálise tradicional. Neste caso escolhe-se uma intervenção como referência e as demais são apresentadas em relação a ela, como ilustrado na Figura 4.^{23, 101}

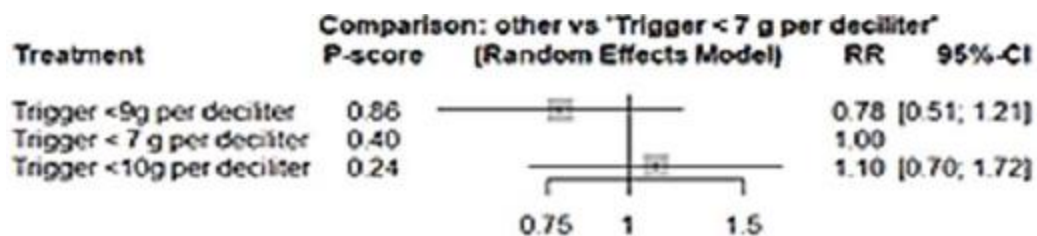


Figura 4 – Resultado de nossa metanálise em rede, em que os efeitos dos gatilhos transfusionais 9 g/dl e 10 g/dl foram comparados com o gatilho 7 g/dl, assumido como referência. O centro do quadrado mostra o RR (risco relativo) e as linhas laterais o intervalo de confiança.

A outra forma de apresentação dos efeitos é por meio de um quadro, no qual as intervenções são colocadas em uma diagonal, as comparações tradicionais colocadas acima desta diagonal e as comparações da metanálise em rede abaixo (Figura 5).¹⁰¹

Comparações da metanálise tradicional			
A			RR (IC-95%)
RR (IC-95%)	B	RR (IC-95%)	RR (IC-95%)
RR (IC-95%)	RR (IC-95%)	C	RR (IC-95%)
RR (IC-95%)	RR (IC-95%)	RR (IC-95%)	D
Comparações da metanálise em rede			

Figura 5. Representação hipotética de quatro intervenções (A, B, C, D). Como não há estudos entre A-B e A-C, a metanálise tradicional não pode compará-los. Entretanto, de forma indireta, a metanálise em rede pode fazer essas comparações

3. JUSTIFICATIVA

Considerando-se a importância de se estabelecer com segurança os níveis de hemoglobina para indicação de transfusão em pacientes críticos e considerando-se também que, após a última revisão sistemática e metanálise sobre o tema, novos ensaios clínicos randomizados foram publicados, optamos por conduzir esta revisão sistemática e metanálise. Como diferentes estudos estabeleceram diferentes gatilhos para indicar transfusão, sobretudo na estratégia liberal, além da metanálise tradicional, optamos por realizar também a metanálise em rede, pela qual os diferentes gatilhos podem ser comparados, e não apenas as estratégias restritiva e liberal.

4. OBJETIVOS

Apresentamos os objetivos gerais e específicos de nosso trabalho.

4.1 Objetivos gerais

Comparar as estratégias restritiva e liberal, bem como diferentes gatilhos para a transfusão de hemácias, em pacientes críticos, em relação a desfechos

clínicos e utilização de hemoderivados.

4.2 Objetivos específicos

Comparar essas estratégias e gatilhos em relação a:

- Mortalidade precoce
- Mortalidade tardia
- Dias de internação na UTI
- Dias de internação hospitalar
- Ocorrência de eventos adversos isquêmicos
- Ocorrência de qualquer evento adverso
- Proporção de pacientes que receberam hemotransfusão
- Número de concentrados de hemácias transfundidos

5. MÉTODOS

Detalhamos a metodologia aplicada na realização do trabalho.

5.1 Construção da pergunta de pesquisa e registro

O problema clínico abordado foi decomposto e organizado utilizando os quatro componentes fundamentais na construção da pergunta para busca bibliográfica de evidências: a estratégia PICO, acrônimo para **P**acientes, **I**ntervenção, **C**ontrolado e **O**utcome” (desfecho).⁹⁹

De tal forma que a busca foi pormenorizada da seguinte forma:

- **P**: pacientes adultos internados em UTI;
- **I**: estratégia restritiva de transfusão e seus gatilhos;

- **C:** estratégia liberal de transfusão e seus gatilhos;
- **O:** mortalidade.

A revisão sistemática foi conduzida conforme as orientações do documento *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses* (PRISMA) para revisões sistemáticas e metanálises ¹⁰⁰ e registrada na base de dados PROSPERO (Registro CRD42020128827) (Anexo A).

5.2 Critérios de elegibilidade

Foram considerados elegíveis para a revisão sistemática e metanálise os ensaios clínicos randomizados conduzidos em adultos (idade maior ou igual a 18 anos), internados em UTI, e que comparassem estratégias restritivas e liberais para a indicação de transfusão de hemácias. As estratégias deveriam ser definidas por um nível de hemoglobina abaixo do qual estava indicada a transfusão. Os estudos deveriam avaliar a mortalidade como um dos desfechos.

5.3 Estratégia de busca

Foi realizada uma busca eletrônica em quatro bases de dados distintas (PubMed, Web of Science, Scopus, Cochrane e LILACS), utilizando a seguinte expressão booleana: (*"Blood Transfusion" OR "Blood Transfusions" OR "Transfusion" OR "Transfusions" OR "Erythrocyte Transfusion" OR "Erythrocyte Transfusions" OR "Red Blood Cell Transfusion" OR "Red Blood Cell Transfusions"*) AND (*"Critical Care" OR "Intensive Care" OR "Surgical Intensive Care" OR "Intensive Care Units" OR "Intensive care" OR "ICU" OR "intensive*

care unit" OR "Intensive cares"))

Para identificar eventuais estudos não encontrados pela busca eletrônica, realizou-se a busca manual nas referências dos artigos incluídos, nas publicações dos autores desses artigos e nas referências de outras metanálises semelhantes anteriormente publicadas.

5.4 Seleção dos estudos

Dois pesquisadores (LSMC, BVP) revisaram de forma independente os títulos e os resumos dos estudos inicialmente selecionados para excluir possíveis conteúdos repetidos em base de dados diferentes, bem como aqueles com temas ou métodos distintos aos desejados. Os estudos remanescentes foram lidos na íntegra pelos mesmos autores, que os avaliaram quanto à elegibilidade para a revisão sistemática e metanálise. Discordâncias na seleção foram resolvidas por consenso ou em consulta com um terceiro autor (PCF).

5.5 Extração dos dados

Três pesquisadores (LSMC, MMR, BVP) extraíram de forma independente os seguintes dados dos estudos selecionados: ano de publicação, países onde foram conduzidos, número de centros participantes, período de recrutamento, critérios de inclusão e exclusão, número de participantes em cada grupo, descrição das intervenções (gatilhos para transfusão nas estratégias restritiva e liberal), classificação de risco de viés segundo as recomendações da Cochrane,¹⁰⁰ desfechos clínicos avaliados.

5.6 Avaliação do risco de viés

Dois pesquisadores (LSMC, BVP) avaliaram de forma independente os riscos de viés conforme a ferramenta *Cochrane risk of bias tool*.¹⁰¹ Segundo essa ferramenta, cada estudo é avaliado segundo sete domínios, para os quais pode-se indicar baixo ou alto risco de viés. Quando não há descrição dos dados necessários para a classificação, o risco de viés é dado como incerto (Tabela 2). Discordâncias entre os pesquisadores foram sanadas após discussão entre os mesmos ou pela avaliação de um terceiro pesquisador (ISM).

Tabela 2. Classificação do risco de viés conforme a *Cochrane risk of bias tool*

Característica do estudo	Risco de viés
Randomização adequada dos participantes dos estudos individuais	Positivo: randomização realizada por sequência aleatória via computador, códigos/números aleatórios ou envelopes selados Negativo: relatado método inadequado de randomização Incerto: modelo de randomização não relatado
Ocultação da alocação dos participantes dos estudos individuais	Positivo: descrito método de randomização que impede que um investigador e/ou participante tenha prévio conhecimento sobre a ordem da alocação entre os grupos intervenção e controle Negativo: relatado método inadequado de alocação, uso de envelopes não selados ou alternância de alocação entre os grupos em sequência conhecida Incerto: modelo de alocação não relatado
Cegamento dos participantes dos estudos individuais	Positivo: relato de cegamento dos participantes e dos investigadores Negativo: relato de que não houve cegamento dos participantes e/ou investigadores Incerto: sem informações disponíveis sobre esse campo
Cegamento dos responsáveis pela análise dos desfechos dos estudos individuais	Positivo: relato de cegamento dos avaliadores dos desfechos Negativo: relato de que não houve cegamento dos avaliadores dos desfechos Incerto: sem informações disponíveis sobre esse campo
Presença dos dados integrais dos desfechos nos estudos individuais	Positivo: relato de análise de desfecho por intenção de tratar ou por protocolo Negativo: ausência de dados de participantes nas análises dos desfechos sem justificativas Incerto: sem informações disponíveis sobre esse campo
Ausência de relato seletivo nos estudos individuais	Positivo: existência publicação prévia de protocolo dos estudos ou relato de análise de desfechos definidos anteriormente ao início dos estudos Negativo: ausência de dados sobre desfechos que foram previamente definidos, presença de resultados que não foram propostos inicialmente ou uso de métodos, que não foram anteriormente explicitados, para análise dos desfechos Incerto: sem informações disponíveis sobre esse campo
Ausência de outros vieses	Positivo: descrição de metodologia com baixa probabilidade de ocorrência de vieses Negativo: presença de vieses específicos potenciais de acordo com desenho do estudo ou metodologia estatística utilizada Incerto: sem informações disponíveis sobre esse campo

Adaptado de: *Cochrane risk of bias tool*.¹⁰¹

5.7 Desfechos

O desfecho primário foi mortalidade precoce, definida como aquela ocorrida dentro de 28 ou 30 dias (a que estivesse descrita no estudo). Os seguintes desfechos secundários também foram avaliados: mortalidade tardia (ocorrida dentro de 60, 90 120 ou 180 dias, a que estivesse descrita no estudo), dias de internação na UTI e no hospital, ocorrência de evento isquêmico, ocorrência de qualquer evento adverso e proporção de pacientes que receberam transfusão.

5.8 Análise estatística

Análise estatística de ambos os tipos de metanálise realizada: metanálise tradicional e metanálise em rede.

5.8.1 Metanálise tradicional

Os estudos foram analisados quanto à heterogeneidade e viés de publicação. Realizada análise dos dados.

5.8.1.1 Avaliação da heterogeneidade dos estudos

A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada pela inspeção visual do *forest plot* e pelo teste chi-quadrado (X^2). Com relação à inspeção visual, foram avaliadas a presença ou ausência de sobreposição dos intervalos de confiança dos estudos incluídos na metanálise, sendo que a falta de sobreposição dos mesmos é um indicador de maior heterogeneidade entre os estudos. O valor de $p < 0,05$ no teste X^2 presume a presença de heterogeneidade. O cálculo de inconsistência (I^2) foi realizado para mensuração do grau dessa

heterogeneidade, sendo adotada a seguinte gradação: 0%-40%: sem heterogeneidade importante; 30-40%: heterogeneidade moderada; 50%-90%: heterogeneidade substancial; 75%-100%: heterogeneidade considerável.

5.8.1.2 Avaliação do viés de publicação

A possibilidade de ocorrência de viés de publicação foi realizada por meio do teste de *Egger* e da confecção do *funnel plot*, no qual a presença de assimetria pode corresponder a existência de viés de publicação.¹⁰¹ Isso se deve à maior possibilidade de que estudos com resultados positivos sejam publicados, em comparação com aqueles cujos resultados foram negativos, o que pode causar uma superestimação da intervenção estudada.

5.8.1.3 Análise dos dados

Os desfechos foram expressos como meta-proporções ou risco relativo, com intervalo de confiança de 95%. Previamente, foi definida a utilização do modelo de efeitos aleatórios para a combinação dos dados, antevendo potencial heterogeneidade. Todas as análises foram realizadas com o pacote “*meta*” do programa “R”. Foram considerados estatisticamente significativos resultados com valores de $p < 0,05$.

5.8.2 Metanálise em rede

A metanálise em rede foi feita com abordagem frequentista e com análise multivariada com efeitos randômicos. O efeito de cada estudo incluído na análise foi ponderado com base no inverso da variância do tamanho de

efeito do tratamento. Homogeneidade e consistência foram estimadas pela estatística Cochrane Q, quando aplicável.²³ Para cada desfecho, os diferentes gatilhos foram classificados (do melhor para o pior), pelo método do P-escore.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e a discussão estão apresentados sob a forma do artigo “*Transfusion thresholds in critically ill patients: a systematic review with traditional and network meta-analysis of randomized clinical trials*” que foi submetido ao *Journal of Critical Care* (Apêndice A).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A anemia é condição clínica muito prevalente entre pacientes internados em terapia intensiva. Muitos são os fatores na gênese da anemia do paciente crítico, com destaque para as perdas sanguíneas, a hemodiluição e a diminuição do desempenho das hemácias, seja pela diminuição de sua produção, seja pela redução da vida útil das mesmas.

A transfusão de hemácias é a terapia mais efetiva e a mais empregada no tratamento da anemia na UTI. Entretanto, em função de seus riscos e da escassez de hemoderivados, ainda se busca o valor ideal de hemoglobina que indique a transfusão de hemácias. Ensaio clínicos vêm sendo conduzidos, comparando estratégias restritivas (7 g/dl de hemoglobina) versus liberais (9 ou 10 g/dl de hemoglobina) para transfusão de hemácias em pacientes críticos.

Em nossa revisão sistemática da literatura, encontramos sete ensaios clínicos randomizados comparando as duas estratégias. Como, em relação à estratégia liberal, diferentes gatilhos foram empregados em diferentes estudos

(9 e 10 g/dl), foi possível realizarmos uma metanálise em rede para avaliarmos o impacto desses gatilhos sobre os principais desfechos clínicos. Não encontramos diferenças entre os gatilhos 7, 9 ou 10 g/dl de hemoglobina em relação a mortalidade, duração das internações e ocorrência de eventos adversos. Esses resultados mostram a segurança de se utilizar um nível mais baixo de hemoglobina para se indicar a transfusão de hemácias. Como esta estratégia associa-se a menor número de transfusões realizadas, podemos considerá-la como a mais indicada para os pacientes internados em UTI.

Também realizamos uma metanálise tradicional, que permite apenas a comparação de duas estratégias: restritiva ou liberal. Os resultados foram semelhantes, tanto na segurança da estratégia restritiva (sem diferenças em comparação com a liberal em relação à mortalidade e os demais desfechos clínicos), como na capacidade de reduzir o número de transfusões.

Apesar dos resultados encontrados, é importante ressaltar que pacientes podem ser admitidos em UTI por razões diferentes. Nesse sentido, é possível que haja subgrupos de pacientes para os quais o gatilho de 7 g/dl não seja a melhor estratégia transfusional. Para responder a essa pergunta, mais estudos com pacientes críticos, mas com diagnósticos específicos, são necessários.

8 CONCLUSÕES

Nossa metanálise em rede mostrou que não há diferenças entre diferentes gatilhos para se indicar transfusão de hemácias em pacientes críticos (7, 9 ou 10 g/dl) em relação a mortalidade precoce ou tardia, bem como duração das internações em UTI e hospitalar e a ocorrência de eventos adversos. Essa segurança, associada à consequente redução do número de

transfusões, faz com que a opção pelo gatilho mais restritivo (7 g/dl) seja a mais adequada.

Quando os gatilhos são agrupados em duas estratégias de transfusão, restritiva e liberal, e elas são analisadas pela metanálise tradicional, resultados semelhantes são encontrados. Não há diferenças entre as duas estratégias entre mortalidade e os demais desfechos clínicos e a estratégia restritiva associa-se a menor número de transfusões, sendo portanto a recomendada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 NAPOLITANO L: **Understanding anemia in the ICU to develop future treatment strategies.** *Am J Respir and Crit Care Med.* 2018;198(5):554-5.
- 2 HAYDEN SJ, Albert TJ, Watkins TR, Swenson ER. **Anemia in critical illness: insights into etiology, consequences, and management.** *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(10):1049-57.
- 3 RAWAL G, Kumar R, Yadav S, Singh A. **Anemia in intensive care: a review of current concepts.** *J Crit Care Med (Targu-Mures).* 2016;2(3):109-14.
- 4 HOLST, LB. **Benefits and harms of red blood cell transfusions in patients with septic shock in the Intensive Care Unit.** Copenhagen. Tese de doutorado em Ciências Médicas e da Saúde da Universidade de Copenhagen. Department of Intensive Care Rigshospitalet; 2014.
- 5 NICHOLS D, Nielsen ND. **Oxygen delivery and consumption: a macrocirculatory perspective.** *Crit Care Clin.* 2010;26(2):239-53
- 6 DANTZKER DR, Foresman B, Gutierrez G. **Oxygen supply and utilization relationships.** *Am Rev Respir Dis.* 1991;143(3):675-9.
- 7 VINCENT JL, Baron JF, Reinhart K, et al. **Anemia and blood transfusion in critically ill patients.** *JAMA.* 2002;288(12):1499-507.
- 8 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(1):39-52.
- 9 MUELLER MM, Remoortel HV, Meybohm P, et al. **Patient blood management: recommendations from the 2018 Frankfurt Consensus Conference.** *JAMA.* 2019;321(10):983-97.
- 10 HOLST LB. **Benefits and harms of red blood cell transfusions in patients with septic shock in the intensive care unit.** *Dan Med J.* 2016;63(2): B5209.
- 11 ZARYCHANSKI R, Turgeon AF, McIntyre L, Fergusson DA. **Erythropoietin-receptor agonists in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials.** *CMAJ.* 2007;177(7):725-34.
- 12 MESGARPOUR B, Heidinger BH, Schwameis M, et al. **Safety of off-label erythropoiesis stimulating agents in critically ill patients: a meta-analysis.** *Intensive Care Med.* 2013;39(11):1896-908.
- 13 HAJJAR LA, Fukushima JT, Almeida JP, Osawa EA, Galas FRBG. **Strategies to reduce blood transfusion: a Latin-American perspective.** *Curr Opin Anesthesiol.* 2015;28(1):81-8.
- 14 MINISTÉRIO DA SAÚDE, Secretaria de Atenção a Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Guia para uso de hemocomponentes - 2ª edição, 1ª reimpressão.** Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2015. p 109–116.
- 15 KNOBEL E. **Condutas no paciente grave. 4ª edição.** São Paulo: Editora Atheneu; 2016.1753-1931 p.
- 16 MCEVOY MT, Shander A. **Anemia, bleeding and blood transfusion in the intensive care unit: causes, risks, costs and new strategies.** *Am J Crit Care.* 2013;22(6):eS1-eS13.

- 17 ADAMS RC, Lundy JS. **Anesthesia in cases of poor surgical risk: some suggestions for decreasing the risk.** *Anesthesiology*. 1942;3:603-7.
- 18 HÉBERT PC, Wells G, Marshall J, et al. **Transfusion requirements in critical care: a pilot study.** *JAMA*. 1995;273(18):1439-44.
- 19 WALSH TS, Boyd JA, Watson D, et al. **Restrictive versus liberal transfusion strategies for older mechanically ventilated critically ill patients: a randomized pilot trial.** *Crit Care Med*. 2013;41(10):2354-63.
- 20 HOLST LB, Haase N, Wetterslev J, et al. **Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock.** *N Engl J Med*. 2014;371(15):1381-91.
- 21 PALMIERI TL, Holmes JH, Arnoldo B, et al. **Transfusion requirement in burn care evaluation (TRIBE): a multicenter randomized prospective trial of blood transfusion in major burn injury.** *Ann Surg*. 2017;266(4):595-602.
- 22 CARSON JL, Stanworth SJ, Roubinian N, et al. **Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion.** *Cochrane Database Sys Rev*. 2016;10(10):CD002042.
- 23 CHAIMANI A, Caldwell DM, Li T, Higgins JPT, Salanti G. **Undertaking network meta-analyses.** In: **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 6.0 (updated July 2019).** Cochrane, 2019.
- 24 COOPER NJ, Peters J, Lai MCW, et al. **How valuable are multiple treatment comparison methods in evidence-based health-care evaluation.** *Value Health*. 2011;14(2):371-80.
- 25 CALDWELL DM, Dias S, Welton NJ. **Extending treatment networks in health technology assessment: how far should we go?** *Value Health*. 2015;18(5):673-81.
- 26 ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity.** Geneva: WHO; 2011.
- 27 LOBO SM, Vieira SR, Knibel MF, et al. **Anemia e transfusões de concentrados de hemácias em pacientes graves nas UTI brasileiras (pelo FUNDO-AMIB).** *Rev Bras Ter Intensiva*. 2006;18(3):234-41.
- 28 VOLPATO SE, Ferreira JS, Ferreira VLPC, Ferreira DC. **Transfusão de concentrado de hemácias na unidade de terapia intensiva.** *Rev Bras Ter Intensiva*. 2009;21(4):391-7.
- 29 BA VN, Bota DP, Mélot C, Vincent JL. **Time course of hemoglobin concentrations in nonbleeding intensive care unit patients.** *Crit Care Med*. 2003;31(2):406-10.
- 30 ATHAR MK, Puri N, Gerber DR. **Anemia and blood transfusions in critically ill patients.** *Journal of Blood Transfusion*. 2012;2012:629204.
- 31 HAJJAR LA, Auler Junior JOC, Santos L, Galas F. **Blood transfusion in critically ill patients: state of the art.** *Clinics*. 2007;62(4):507-24.
- 32 ASTIN R, Puthuchery Z. **Anaemia secondary to critical illness: an unexplained phenomenon.** *Extrem Physiol Med*. 2014;3(1):4.
- 33 ARNOLD DM, Donahoe L, Clarke FJ, et al. **Bleeding during critical illness: A prospective cohort study using a new measurement tool.** *Clin Invest Med*. 2007;30(2):E93-102.
- 34 COOK DJ, Fuller HD, Guyatt GH, et al. **Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients.** *N Eng J Med*. 1994;330(6):377-81.

- 35 CORWIN HL, Parsonnet KC, Gettinger A. **RBC transfusion in the ICU: is there a reason?** *Chest*. 1995;108(3):767-71.
- 36 BARIE PS. **Phlebotomy in the intensive care unit: strategies for blood conservation.** *Crit Care*. 2004;8(Suppl 2):S34-S36.
- 37 THOMAS J, Jensen L, Nahirniak S, Gibney RTN. **Anemia and blood transfusion practices in the critically ill: A prospective cohort review.** *Heart Lung*. 2010;39(3):217-25.
- 38 VINCENT JL, Piagnerelli M. **Transfusion in the intensive care unit.** *Crit Care Med*. 2006;34(5 suppl):S96-101.
- 39 LEVY MM, Evans LE, Rhodes A. **The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update.** *Intensive Care Med*. 2018;44(6):925-8.
- 40 FLEMING RE, Bacon BR. **Orchestration of iron homeostasis.** *N Engl J Med*. 2005;352(17):1741-4.
- 41 WEISS G, Goodnough LT. **Anemia of chronic disease.** *N Engl J Med*. 2005;352(10):1011-23.
- 42 GARRATTY G. **Immune hemolytic anemia caused by drugs.** *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11(4):635-42.
- 43 RODRIGUEZ RM, Corwin HL, Gettinger A, et al. **Nutritional deficiencies and blunted erythropoietin response as causes of the anemia of critical illness.** *J Crit Care*. 2001;16(1):36-41.
- 44 WOODMAN R, Ferrucci L, Guralnik J. **Anemia in older adults.** *Curr Opin Hematol*. 2005;12(2):123-8.
- 45 NEMETH E, Rivera S, Gabayan V, et al. **IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin.** *J Clin Invest*. 2004;113(9):1271-6.
- 46 ZAMAI L, Secchiero P, Pierpaoli S, et al. **TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) as a negative regulator of normal human erythropoiesis.** *Blood*. 2000;95(12):3716-24.
- 47 GOODNOUGH LT. **Iron deficiency syndromes and iron-restricted erythropoiesis (CME).** *Transfusion*. 2012;52(7):1584-92.
- 48 JELKMANN WE, Fandrey J, Frede S, Pagel H. **Inhibition of erythropoietin production by cytokines. Implications for the anemia involved in inflammatory states.** *Ann N Y Acad Sci*. 1994;718:300-9.
- 49 LASOCKI S, Longrois D, Montravers P, Beaumont C. **Hepcidin and anemia of the critically ill patient: bench to bedside.** *Anesthesiology*. 2011;114(3):688-94.
- 50 JELKMANN W, Hellwig-Buergel T. **Tumor necrosis factor p55 receptor (TNF-RI) mediates the in vitro inhibition of hepatic erythropoietin production.** *Exp Hematol*. 1999;27(2):224-8.
- 51 CORWIN HL, Krantz SB. **Anemia of the critically ill: "acute" anemia of chronic disease.** *Crit Care Med*. 2000;28(8):3098-9.
- 52 JELKMANN I, Jelkmann W. **Impact of erythropoietin on intensive care unit patients.** *Transfus Med Hemother*. 2013;40(5):310-8.
- 53 DEANGELO AJ, Bell DG, Quinn MW, et al. **Erythropoietin response in critically ill mechanically ventilated patients: a prospective observational study.** *Crit Care*. 2005;9(3):R172-6.
- 54 VON AHSEN N, Muller C, Serke S, Frei U, Eckardt KU. **Important role of nondiagnostic blood loss and blunted erythropoietic response in the anemia of medical intensive care patients.** *Crit Care Med*. 1999;27(12):2630-9.

- 55 ROGIERS P, Zhang H, Leeman M, et al. **Erythropoietin response is blunted in critically ill patients.** *Intensive Care Med.* 1997;23(2):159-62.
- 56 BAKRIS GL, Sauter ER, Hussey JL, et al. **Effects of theophylline on erythropoietin production in normal subjects and in patients with erythrocytosis after renal transplantation.** *N Engl J Med.* 1990;323(2):86-90.
- 57 VLAHAKOS DV, Marathias KP, Madias NE. **The role of the renin-angiotensin system in the regulation of erythropoiesis.** *Am J Kidney Dis.* 2010;56(3):558-65.
- 58 SHOEMAKER WC, Appel PL, Waxman K, Schwartz S, Chang P. **Clinical trial of survivors' cardiorespiratory patterns as therapeutic goals in critically ill postoperative patients.** *Crit Care Med.* 1982;10(6):398-403.
- 59 BLAND RD, Shoemaker WC, Abraham E, Cobo JC. **Hemodynamic and oxygen transport patterns in surviving and nonsurviving postoperative patients.** *Crit Care Med.* 1985;13(2):85-90.
- 60 GATTINONI L, Brazzi L, Pelosi P, et al. **A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients.** *N Engl J Med.* 1995;333(16):1025-32.
- 61 GLADWIN MT, Patel RP. **The role of red blood cells and hemoglobin-nitric oxide interactions on blood flow.** *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2008;38(2):125-6.
- 62 CAIN SM. **Oxygen delivery and uptake in dogs during anemic and hypoxic hypoxia.** *J Appl Physiol Environ Exerc Physiol.* 1977;42(2):228-34.
- 63 SEMENZA GL. **Oxygen sensing, homeostasis, and disease.** *N Engl J Med.* 2011;365(6):537-47.
- 64 DANEK SJ, Lynch JP, Weg JG, Dantzker DR. **The dependence of oxygen uptake on oxygen delivery in the adult respiratory distress syndrome.** *Am Rev Respir Dis.* 1980;122(3):387-95.
- 65 MOHSENFAR Z, Goldbach P, Tashkin DP, Campisi DJ. **Relationship between oxygen delivery and oxygen consumption in adult respiratory distress syndrome.** *Chest.* 1983;84(3):267-71.
- 66 MYLES PS, McRae R, Ryder I, Hunt JO, Buckland MR. **Association between oxygen delivery and consumption in patients undergoing cardiac surgery. Is there supply dependence?** *Anaesth Intensive Care.* 1996;24(6):651-7.
- 67 HARDY JF. **Current status of transfusion triggers for red blood cell concentrates.** *Transfus Apher Sci.* 2004;31(1):55-6.
- 68 GOODNOUGH LT, Brecher ME, Kanter MH, AuBuchon JP. **Transfusion medicine. First of two parts — blood transfusion.** *N Engl J Med.* 1999;340(6):438-47.
- 69 NAPOLITANO LM, Corwin HL. **Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill.** *Crit Care Clin.* 2004;20(2):255-68.
- 70 SKEATE RC, Eastlund T. **Distinguishing between transfusion related acute lung injury and transfusion associated circulatory overload.** *Curr Opin Hematol.* 2007;14(6):682-7.
- 71 GOLDMAN M, Webert KE, Arnold DM, et al. **Proceedings of a consensus conference: Towards an understanding of TRALI.** *Transfus Med Rev.* 2005;19(1):2-31.

- 72 BOLTON-MAGGS PHB. **SHOT conference report 2016: serious hazards of transfusion – human factors continue to cause most transfusion-related incidents.** *Transfus Med.* 2016;26(6):401-5.
- 73 CLIFFORD L, Jia Q, Subramanian A, et al. **Risk factors and clinical outcomes associated with perioperative transfusion-associated circulatory overload.** *Anesthesiology.* 2017;126(3):409-18.
- 74 VAMVAKAS EC, Blajchman MA. **Transfusion-related immunomodulation (TRIM): An update.** *Blood Rev.* 2007;21(6):327-48.
- 75 CORWIN HL, Gettinger A, Pearl RG, et al. **Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: a randomized controlled trial.** *JAMA.* 2002;288(22):2827-35.
- 76 CORWIN HL, Gettinger A, Fabian TC, et al. **Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill patients.** *N Engl J Med.* 2007;357(10):965-76.
- 77 SHAH A, Roy NB, McKechnie S, et al. **Iron supplementation to treat anaemia in adult critical care patients: A systematic review and meta-analysis.** *Crit Care.* 2016;20(1):306.
- 78 ROCCO JR, Soares M, Espinoza RA. **Transfusão de sangue em terapia intensiva: um estudo epidemiológico observacional.** *Rev Bras Ter Intensiva.* 2006;18(3):242-50.
- 79 HÉBERT PC, Wells G, Blajchman MA, et al. **A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care.** *N Engl J Med.* 1999;340(6):409-17.
- 80 HIRANO Y, Miyoshi Y, Kondo Y, Okamoto K, Tanaka H. **Liberal versus restrictive red blood cell transfusion strategy in sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis of randomized trials.** *Crit Care.* 2019; 23(1):262.
- 81 HAJJAR LA, Vincent JL, Galas FRBG, et al. **Transfusion requirements after cardiac surgery.** *JAMA.* 2010;304(14):1559-67.
- 82 BRACEY AW, Randovancevic R, Riggs SA, et al. **Lowering the hemoglobin threshold for transfusion in coronary artery bypass procedures: effect on patient outcome.** *Transfusion.* 1999;39(10):1070-7.
- 83 MAZER CD, Whitlock RP, Fergusson DA, et al. **Restrictive or liberal red-cell transfusion for cardiac surgery.** *N Engl J Med.* 2017;377(22):2133-44.
- 84 CARSON JL, Terrin ML, Noveck H, et al. **Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after Hip surgery.** *N Engl J Med.* 2011;365(26):2453-62.
- 85 NIELSEN K, Johansson PI, Dahl B, et al. **Perioperative transfusion threshold and ambulation after hip revision surgery – a randomized trial.** *BMC Anesthesiology.* 2014;14:89.
- 86 PARKER MJ. **Randomised trial of blood transfusion versus a restrictive transfusion policy after hip fracture surgery.** *Injury.* 2013;44(12):1916-8.
- 87 VILLANUEVA C, Colomo A, Bosch A, et al. **Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding.** *N Engl J Med.* 2013;368(1):11-21.

- 88 JAIRATH VI, Kahan BC, Gray A, et al. **Restrictive versus liberal blood transfusion for acute upper gastrointestinal bleeding (TRIGGER): a pragmatic, open-label, cluster randomized feasibility trial.** *Lancet*. 2015;386(9989):137-44.
- 89 BLAIR SD, Janvri SB, McCollum CN, Greenhalgh RM. **Effect of early blood transfusion on gastrointestinal haemorrhage.** *Br J Surg*. 1986;73(10):783-5.
- 90 COOPER HA, Rao SV, Greenberg MD, et al. **Conservative versus liberal red cell transfusion in acute myocardial infarction (the CRIT Randomized Pilot Study).** *Am J Cardiol*. 2011;108(8):1108-11.
- 91 CARSON JL, Brooks MM, Abbott JD, et al. **Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease.** *Am Heart J*. 2013;165(6):964-971.e1.
- 92 ALMEIDA JP, Vincent JL, Galas FR, et al. **Transfusion requirements in surgical oncology patients: a prospective, randomized controlled trial.** *Anesthesiology* 2015;122(1):29-38.
- 93 BERGAMIN FS, Almeida JP, Landoni G, et al. **Liberal versus restrictive transfusion strategy in critically ill oncologic patients: the transfusion requirements in critically ill oncologic patients randomized controlled trial.** *Crit Care Med*. 2017;45(5):766-73.
- 94 DEZERN AE, Williams K, Zahurak M, et al. **Red blood cell transfusion triggers in acute leukemia: A randomized pilot study.** *Transfusion*. 2016;56(7):1750-7.
- 95 KRAMER AH, Zygun DA. **Anemia and red blood cell transfusion in neurocritical care.** *Crit Care*. 2009;13(3):R89.
- 96 ROBERTSON CS, Hannay HJ, Yamal JM, et al. **Effect of erythropoietin and transfusion threshold on neurological recovery after traumatic brain injury: A randomized clinical trial.** *JAMA* 2014;312(1):36-47.
- 97 MCINTYRE LA, Fergusson DA, Hutchison JS, et al. **Effect of a liberal versus restrictive transfusion strategy on mortality in patients with moderate to severe head injury.** *Neurocrit Care*. 2006;05(1):4-9.
- 98 LACROIX J, Hébert PC, Hutchison JS, et al. **Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units.** *N Eng J Med*. 2007;356(16):1609-19.
- 99 MINISTÉRIO DA SAÚDE, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados - 1ª edição.** Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2012.
- 100 MOHER D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. **Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement.** *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097.
- 101 GREEN S, Higgins JPT, Alderson P, et al. **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. 5.0.2.** Editora John Wiley & Sons; 2008.
- 102 EFTHIMIOU O, Debray TPA, Valkenhoef G, et al. **Methods Review Group. GetReal in network meta-analysis: a review of the methodology.** *Res Synth Methods*. 2016;7(3):236-63.
- 103 GLENNY AM, Altman DG, Song F, et al. **Indirect comparisons of competing interventions.** *Health Technol Assess*. 2005;9(26):1-134.

- 104 DONEGAN S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. **Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods.** *Res Synth Methods*. 2013;4(4):291-323.

APÊNDICE A – Artigo submetido ao *Journal of Critical Care***Transfusion thresholds in criticality ill patients: a systematic review with traditional and network meta-analyses of randomized clinical trials**

Leandro Souza Machado da Costa, MD^a

Maycon Moura Reboredo, PhD^{a,b}

Israel Maia, MD^c

Pablo Cardinal-Fernandez, MD, PhD^{d,e}

Bruno Valle Pinheiro, MD, PhD^{a,b}

- a) Pulmonary and Critical Care Division, University Hospital of Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, Brazil
- b) School of Medicine, Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora, Brazil
- c) General Medicine Department/Health Sciences Center. Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Brazil
- d) Department of Emergency Medicine, HM Sanchinarro University Hospital, Madrid, Spain
- e) HM Research Foundation, HM Hospitals, Madrid, Spain

Leandro Souza Machado da Costa, lsmcosta@yahoo.com.br

Maycon Moura Reboredo, mayconreboredo@yahoo.com.br

Israel Maia, israels.maia@gmail.com

Pablo Cardinal-Fernandez, pablocardinal@hotmail.com

Bruno Valle Pinheiro, bvallepinheiro@gmail.com

Corresponding author: Bruno V Pinheiro, Av. Eugênio do Nascimento - s/nº, Dom Bosco, Juiz de Fora, Minas Gerais, 36038-330, Brazil - bvallepinheiro@gmail.com

Funding: This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Conflicts of interest: none

Abstract

Purpose: A network meta-analysis was performed to compare the effects of different thresholds for red blood cells (RBC) transfusion on early mortality and other clinical outcomes in critically ill patients.

Methods: We searched for RCT comparing two hemoglobin levels as threshold for RBC transfusion. The primary outcome was early mortality and secondary outcomes were late mortality, ICU and hospital length of stay, number of patients who received transfusions, ischemic and adverse events. The network meta-analysis was performed by a frequentist based approach with multivariate random effect meta-analysis. A traditional meta-analysis was performed, comparing a restrictive (hemoglobin=7g/dl) to a liberal transfusion (hemoglobin=9-10g/dl).

Results: Seven RCT were included (2848 patients). There were no significant differences among the thresholds screened at the network meta-analysis regarding early mortality or the secondary outcomes. The threshold of 7g/dl was associated with higher probability of not being transfused. Traditional meta-analysis showed no differences among the outcomes, except for the lower relative risk of being transfused in the restrictive strategy.

Conclusions: A lower threshold may reduce the risk of being transfused. Since this decrease is not followed by negative impact regarding mortality, length of stay or occurrence of adverse events, it can be used in critically ill patients.

Keywords: Anemia; transfusion thresholds; intensive care unit; meta-analysis; systematic review.

Abbreviations list

ICU = intensive care unit

RBC = red blood cells

RCT = randomized clinical trials

Introduction

Anemia can occur in as many as 60% of patients on intensive care unit (ICU) admission, and in more than 80% of them throughout their stay in the unit [1-2]. Observational studies have identified anemia as an independent risk factor for worse outcomes, including cardiovascular events, longer hospital stay, and higher mortality [3-5]. As a result, transfusion of red blood cells (RBC) became a common practice to treat anemia in critically ill patients [2,6].

In the last decades, the traditional threshold for the transfusion of RBC, which was 10 g/dl, has been questioned by the results of some randomized clinical trials (RCT). These RCT showed that lower thresholds (7 g/dl to 7.5 g/dl) seem to be as effective as a higher ones (9 g/dl to 10 g/dl) in critically ill patients [7-10]. A traditional meta-analysis based on RCT that included these patients failed to show differences in mortality rate between a more restrictive strategy, lower thresholds for RBC transfusions, and a more liberal approach, higher thresholds [11].

However, some RCT have established different thresholds to define their strategies, particularly the liberal one - 9 d/dL in some studies [9,10] and 10 g/dl in others [7,8]. The traditional meta-analysis does not take into account these differences when it compares the two strategies (restrictive and liberal), limiting its conclusion. Consequently, network meta-analysis seems to be more suitable, since it allows comparisons among different thresholds simultaneously, even when these thresholds were not compared in head to head studies [12]. Furthermore, network meta-analysis allows us to estimate the rank of interventions [13].

Therefore, the objective of this network meta-analysis is to compare the effects of different thresholds for RBC transfusion on 28-30-day mortality and other clinical outcomes in critically ill patients. Additionally, a traditional meta-analysis was carried out to compare restrictive and liberal transfusion strategies regarding the same outcome.

Methods

A systematic review followed by traditional and network meta-analyses were conducted according to the protocol published in the PROSPERO register (registration number CRD42020128827). The reports followed the PRISMA statements [14] and the Cochrane checklist for network meta-analysis [15].

Eligibility criteria

We considered eligible for inclusion RCT that have compared at least two clear thresholds for transfusion of RBC based on specific levels of hemoglobin in critically ill adults (aged 18 years or older), and that reported mortality as one of the outcomes. There was no restriction regarding language or date of publication.

Search strategy

We screened the literature for eligible RCT in the PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane, and LILACS using the following Boolean expression: ("Blood Transfusion" OR "Blood Transfusions" OR "Transfusion" OR "Transfusions" OR "Erythrocyte Transfusion" OR "Erythrocyte Transfusions" OR "Red Blood Cell Transfusion" OR "Red Blood Cell Transfusions") AND ("Critical Care" OR "Intensive Care" OR "Surgical Intensive Care" OR "Intensive Care Units" OR "Intensive care" OR "ICU" OR "intensive care unit" OR "Intensive cares"). The Boolean expression was used on March 2nd, 2019. To identify additional trials not previously found, we reviewed the references included in these RCT and in relevant systematic reviews.

Trials selection

Two authors (LSMC and MMR) independently reviewed the titles and abstracts of all the studies found in the search and selected for full-text review those that were potentially relevant. The same authors read the full text of the selected studies and decided on eligibility. Any disagreements were resolved by consensus with a third author (PCF).

Data extraction

Three authors (LSMC, PCF, BVP) independently extracted data from the trials and stored them in a customized Excel spreadsheet (Microsoft Corporation, Redmond, WA). The spreadsheet contained the following data: year of publication, number of participant centers, countries in where they were conducted, recruitment period, inclusion and exclusion criteria, number of subjects in each group, description of the intervention (thresholds of the restrictive and liberal groups), the domains of bias recommended by the Cochrane Collaboration (see below) [16], and outcomes (see below).

Risk of bias assessment

Three authors (ISM, PCF, BVP) independently assessed the risk of bias of the included trials based on the recommendations of the Cochrane Collaboration [16]. The domains of bias that were assessed were: random sequence generation, allocation concealment, blinding of participants and personnel, blinding of outcome assessor, incomplete data outcome, selective reporting, and other biases.

Outcomes

The primary outcome was early mortality (28 or 30-day mortality, according to each trial). Secondary outcomes were late mortality (60, 90, 120 or 180-day, according to each trial), ICU and hospital length of stay. We also evaluated the proportion of subjects transfused with RBC, the number of RBC units transfused, ischemic events and adverse events of any kind.

Statistical analysis

Describing the statistic principles of the network meta-analysis exceeds the scope of this manuscript; readers interested in this issue can find more information in recently published reviews [12,13]. In a network meta-analysis diagram, nodes correspond to interventions (in this case, the transfusion thresholds), and are connected by lines that show the available direct comparisons between pairs of interventions (in this case, the RCT). The network meta-analysis was performed by a frequentist based approach with multivariate random effects meta-analysis. Effect sizes from component trials

were weighted by the inverse of the observed variance of the treatment effect. When there were more than two RCT with more than two arms in the same network, both network homogeneity and consistency were estimated by the Cochrane's Q statistic [12,13]. Ranking plots were constructed using the probability of being the best intervention for each outcome using the P-score method [14].

In addition to network meta-analysis, traditional meta-analysis was performed, comparing restrictive transfusion strategy (threshold of 7 g/dl of hemoglobin) with liberal transfusion strategy (either 9 or 10 g/dl of hemoglobin). We calculated weighted-pooled summary to estimate the proportion (meta-proportion) and relative risks (meta-RR) with random effect models. A p value < 0.05 was considered statistically significant.

Publication bias was assessed visually by funnel plot, and also by using the Egger's regression test for the primary outcome (early mortality). All statistical analyses were performed using R package (version 3.2.3) and the library "netmeta".

Results

Search results

The initial search found 6,440 studies. After the exclusion of 1,850 repeated studies, 4,590 were assessed based on their titles and abstracts. Seventeen were selected for full-text review. Based on this review, we excluded 10 studies (3 review articles, 2 abstracts, 2 reports of trials already included, 1 subgroup analysis of an included trial, 1 observational study, and 1 editorial), and 7 RCT were selected for the final analyses (Figure 1). Regarding the primary outcome, neither the visually analysis of the funnel plot, nor the Egger's test ($p = 0.76$) showed evidence of publication bias (Appendix A).

Trials characteristics

The 7 RCTs were published between 1997 and 2017, and randomized a total of 2,848 patients, 1,424 to the restrictive strategy and 1,424 to the liberal strategy. All trials were carried out in ICU. Four trials included only patients with specific conditions in the ICU, namely septic shock [10], major abdominal cancer surgery [17], cancer with septic shock [18] and burn injury [19]. Three of them studied patients with different medical and surgical conditions [7-9]. The threshold for RBC transfusion in the restrictive strategy was 7 g/dl in 6 RCT and 7 to 7.5 g/dl in 1 RCT. In the liberal strategy, the threshold for transfusion was 9 d/dL in four RCTs and 10 g/dl in 3 RCT. The main features of each RCT are described in Table 1.

Risk of bias

Figure 2 summarizes the risks of bias. All RCT were categorized as high risk regarding the blinding of participants and personnel because of the nature of the intervention. Based on the other 6 domains of bias, 3 RCT were categorized as low risk. In 4 RCT the risk was unclear.

Clinical outcomes

Six RCTs with 1,850 randomized patients reported early mortality [7,8,9,17,18,19]. No significant differences were found among the groups, neither by the network meta-analysis, nor by the traditional one that compared

the restrictive and liberal transfusion strategies (Figure 3). Likewise, no significant differences were found in both meta-analyses for late mortality, which was reported in six studies with 2,503 randomized patients (Figure 4) [7,8,9,10,17,18].

The network meta-analyses of 6 RCT that reported ICU and hospital length of stay did not show significant differences among the three thresholds. Similar to the network meta-analysis, the traditional one did not find differences between restrictive and liberal transfusion strategies in ICU and hospital length of stay (Figure 5) [7,8,9,17,18,19]. There were no differences among the thresholds regarding the proportion of patients presenting an ischemic event or adverse events of any kind. No threshold was associated with lower probability of adverse event occurrence (Figure 6) [8,9,10,17,18].

Six trials with 2779 randomized patients reported the number of those who received RBC transfusions. As it was expected, the network meta-analysis showed that lower thresholds for transfusion were associated with higher probability of not being transfused. The traditional meta-analysis showed a lower relative risk for transfusion in the restrictive strategy (Figure 7).

Discussion

The network meta-analysis showed that a lower threshold for transfusion (7 g/dl) is as safe as higher thresholds (9 or 10 g/dl), in critically ill patients. No significant differences were found among the different thresholds regarding early or late mortality, length of stay in the ICU and hospital, and occurrence of side effects. Similar results were found with the traditional meta-analysis, and no differences between the restrictive and liberal strategies were observed in the same outcomes. As it was expected, the lower threshold (7 g/dl) was associated with a smaller number of patients who were transfused.

Anemia is frequent among ICU-patients and can be associated with poor outcomes due to impairment in tissue oxygenation [20]. RBC transfusion is the most recommended treatment for anemia in the ICU, however, what with its associated risks, costs, and the scarcity of donors, it must be prescribed judiciously [21].

Hébert et al., in their studies in the nineties, demonstrated that a restrictive transfusion strategy (with a hemoglobin threshold of 7 or 7.5 g/dl), compared with a liberal one (with a hemoglobin threshold of 10 or 10.5 g/dl), was safe in critically ill patients [7,8]. More recent studies carried out with patients admitted to ICU showed similar results [9,10]. A meta-analysis of studies conducted only with patients with sepsis or septic shock showed that restrictive and liberal transfusion strategies were associated with the same mortality rates [22]. Another meta-analysis, which included 6 RCT conducted with critically ill patients, did not find any significant difference between the 2 transfusion strategies in 30-day mortality [23]. However, this meta-analysis included a study that was conducted with children, leading to a high heterogeneity of the results [23]. In our systematic review, we opted to exclude this study, and included other 2 RCT, that were published more recently [18,19].

Moreover, we decided to conduct a network meta-analysis, which allows comparisons among more than 2 strategies. To the best of our knowledge, only traditional meta-analyses have been conducted to compare transfusion strategies. In this study, by performing a network meta-analysis, we demonstrated that there is no difference in mortality or morbidity among the different transfusion thresholds (7 or 9 or 10 g/dl). On the other hand, the

network meta-analysis demonstrated that 7 g/dl was the threshold with the highest successful rate, regarding the risk of RBC transfusion. Based on these results, 7 g/dl can be recommended as a reasonable threshold in critically ill patients. Particular conditions, however, have to be considered. Among these conditions, for example, are patients with coronary arterial diseases, for whom a higher threshold might be desirable [21,24]. Another group that might benefit from a more liberal transfusion strategy is elderly undergoing major surgeries, including oncologic ones [21]. Among the 7 RCT included in our review, the only 1 that showed a significant benefit with a liberal transfusion strategy was carried out with surgical patients with abdominal cancer [17].

The meta-analyses we carried out have several limitations. Firstly, in the 7 included RCT, blinding of participants and personnel was not possible due to the characteristics of the intervention. This limitation may have induced performance and detection biases. Nevertheless, mortality (the most important outcome) is less influenced by lack of blinding [25]. The number of patients who were transfused, another important outcome, is also less affected by this bias, since transfusion decision is based on a well-defined criterion (a hemoglobin threshold). Secondly, the analyzed RCT presented different inclusion criteria, and some of them studied specific groups of patients. These limitations might have increased the risk of heterogeneity and can limit the extrapolation of the results, as discussed above. Sub-analysis to minimize the heterogeneity could not be performed because of the small number of studies included. Thirdly, we are not able to rule out the occurrence of incoherence in our network meta-analysis. Incoherence may have occurred because of differences in the clinical conditions of the patients across the different RCT. Incoherence can be estimated as the absolute difference between the direct and indirect summary estimates of the pair-wise comparisons [15]. However, in our network meta-analysis, this estimation was not possible, because there is no closed-loop since no study has compared 9 versus 10 g/dl as thresholds for RBC transfusion.

In conclusion, the network meta-analysis revealed that there was no significant difference in the risk of mortality or morbidity among the three hemoglobin thresholds. Moreover, 7 g/dl was the transfusion threshold associated with the lowest number of patients being transfused. We, therefore,

recommend 7 g/dl as a transfusion threshold in critically ill patients. However, further studies are necessary to define if, among ICU-patients, there are subgroups that could benefit from higher transfusion thresholds.

References

- [1] Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002;288:1499-507.
<https://doi.org/10.1001/jama.288.12.1499>.
- [2] Retter A, Wyncoll D, Pearse R, et al. Guidelines on the management of anaemia and red cell transfusion in adult critically ill patients. *Br J Haematol* 2013;160:445-64. <https://doi.org/10.1111/bjh.12143>.
- [3] Carson JL, Duff A, Poses RM, et al. Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet* 1996;348:1055-60.
- [4] Carson JL, Noveck H, Berlin JA, Gould SA. Mortality and morbidity in patients with very low postoperative Hb levels who decline blood transfusion. *Transfusion* 2002;42:812-8. <https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.2002.00123.x>.
- [5] Kulier A, Levin J, Moser R, et al. Impact of preoperative anemia on outcome in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2007;116:471-9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.653501>.
- [6] 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;32:39-52.
<https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000104112.34142.79>.
- [7] Hébert PC, Wells G, Marshall J, et al. Transfusion requirements in critical care. A pilot study. Canadian Critical Care Trials Group. *JAMA* 1995;273:1439-44. <https://doi.org/10.1001/jama.1995.03520420055038>.
- [8] Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999;340:409-17.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199902113400601>.
- [9] Walsh TS, Boyd JA, Watson D, et al. Restrictive versus liberal transfusion strategies for older mechanically ventilated critically ill patients: a randomized pilot trial. *Crit Care Med* 2013;41:2354-63.
<https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318291cce4>.

- [10] Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 2014;371:1381-91. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406617>.
- [11] Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:CD002042. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002042.pub4>.
- [12] Chaimani A, Salanti G. Using network meta-analysis to evaluate the existence of small-study effects in a network of interventions. *Res Synth Methods* 2012;3:161-76. <https://doi.org/10.1002/jrsm.57>.
- [13] Baez-Pravia OV, Montes-Andujar L, Menéndez J, Cardinal-Fernández P. What have we learned from network meta-analyses applied to critical care? *Minerva Anesthesiol* 2019;85:433-42. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.19.13267-1>.
- [14] Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009;339:b2700. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2700>.
- [15] Chaimani A, Caldwell DM, Li T, Higgins JPT, Salanti G. Undertaking network meta-analyses. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)*, Cochrane; 2019. www.training.cochrane.org/handbook [accessed 14 May 2019].
- [16] Boutron I, Page MJ, Higgins JPT, Altman DG, Lundh A, Hróbjartsson A. Considering bias and conflicts of interest among the included studies. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)*, Cochrane; 2019. www.training.cochrane.org/handbook [accessed 14 May 2019].
- [17] de Almeida JP, Vincent JL, Galas FR, et al. Transfusion requirements in surgical oncology patients: a prospective, randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2015;122:29-38. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000511>.

- [18] Bergamin FS, Almeida JP, Landoni G, et al. Liberal versus restrictive transfusion strategy in critically ill oncologic patients: The transfusion requirements in critically ill oncologic patients randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2017;45:766-73. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002283>.
- [19] Palmieri TL, Holmes JH, Arnoldo B, et al. Transfusion requirement in burn care evaluation (TRIBE): A multicenter randomized prospective trial of blood transfusion in major burn injury. *Ann Surg* 2017;266:595-602. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002408>.
- [20] Hajjar LA, Fukushima JT, Almeida JP, Osawa EA, Galas FRBG. Strategies to reduce blood transfusion: a Latin-American perspective. *Curr Opin Anaesthesiol* 2015;28:81-8. <https://doi.org/10.1097/ACO.000000000000144>.
- [21] Mueller MM, Remoortel HV, Meybohm P, et al. Patient blood management: recommendations from the 2018 Frankfurt Consensus Conference. *JAMA* 2019;321:983-97. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.0554>.
- [22] Hirano Y, Miyoshi Y, Kondo Y, Okamoto K, Tanaka H. Liberal versus restrictive red blood cell transfusion strategy in sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 2019;23:262. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2543-1>.
- [23] Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:CD002042. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002042.pub4>.
- [24] Cable CA, Razavi SA, Roback JD, Murphy DJ. RBC Transfusion Strategies in the ICU: A Concise Review. *Crit Care Med* 2019;47:1637-44. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003985>.
- [25] Savovic J, Jones HE, Altman DG, Harris RJ. Influence of reported study design characteristics on intervention effect estimates from randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2012;157:429-38. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-157-6-201209180-00537>.

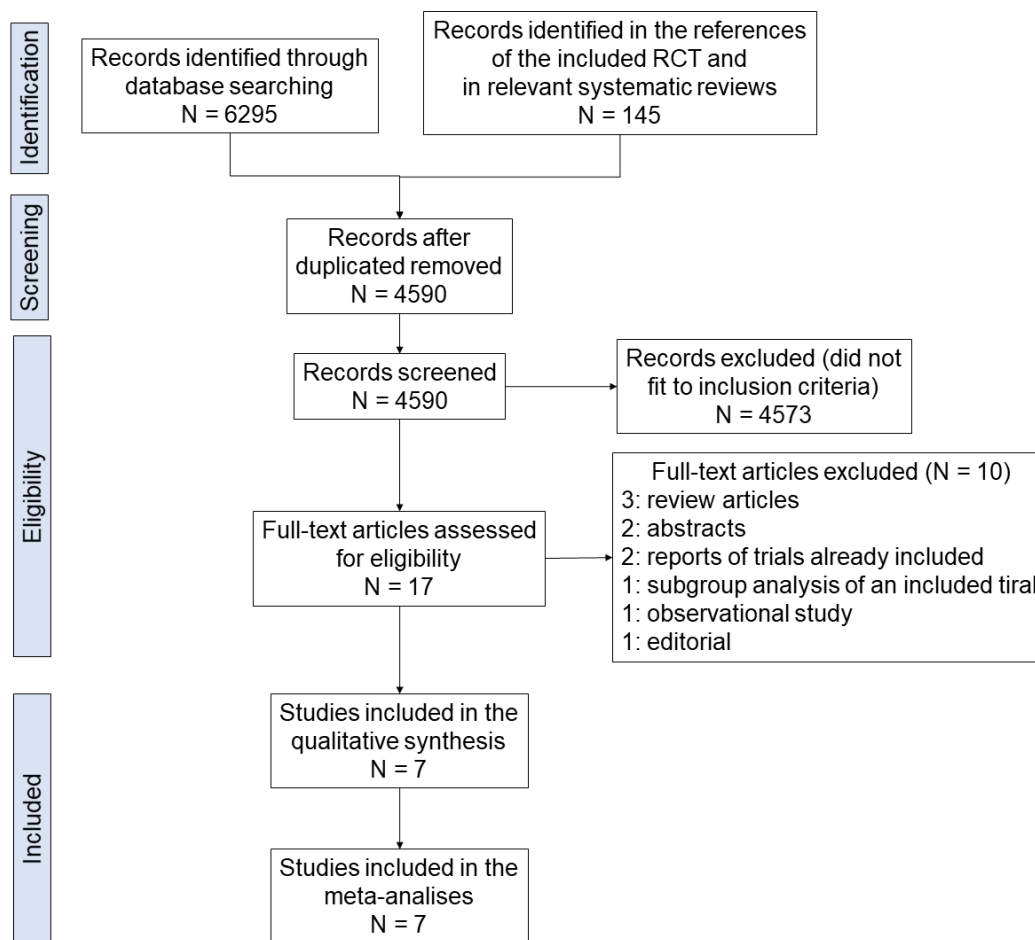


Figure 1 - Flow diagram of search strategy and study selection.

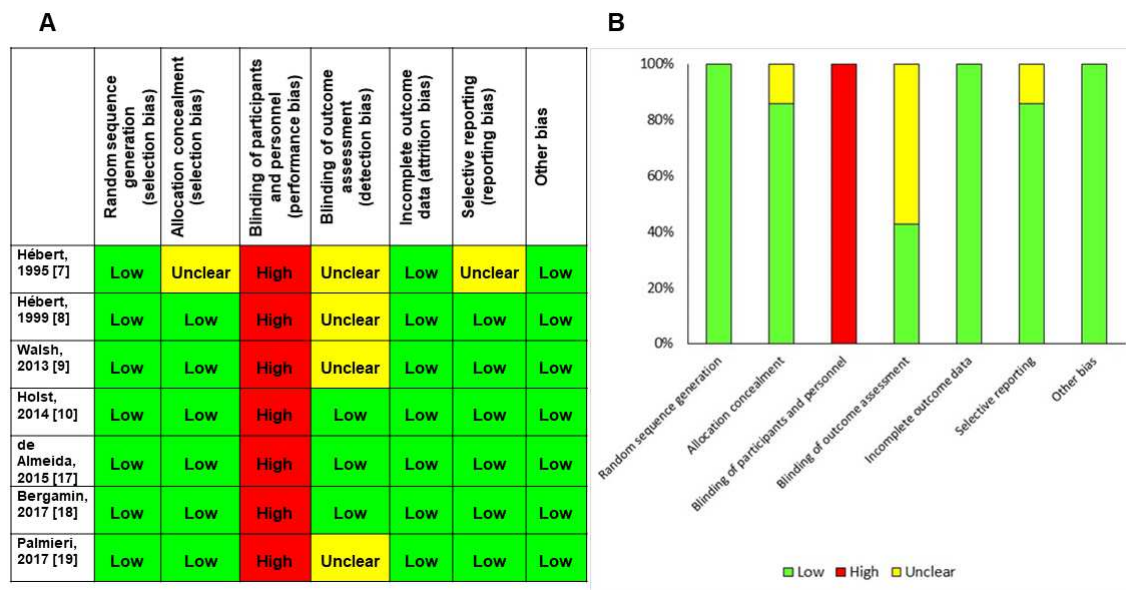


Figure 2 - A. Risk of bias for trials included in the systematic review and meta-analyses. B. Risk of bias graph.

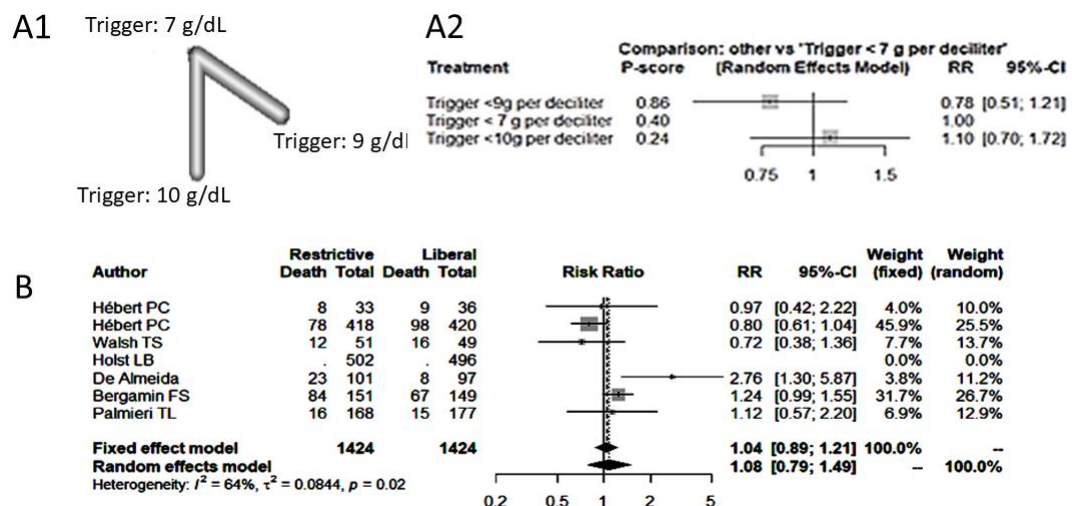


Figure 3 - A. Network plot (A1) and forest plot (A2) comparing the three transfusion thresholds for early mortality. B. Conventional meta-analysis forest plot of early mortality.

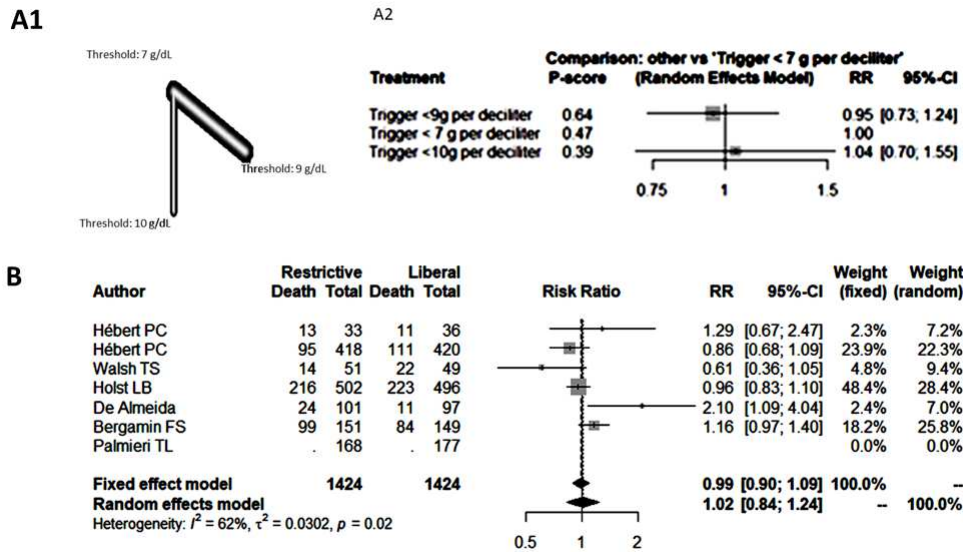


Figure 4 - A. Network plot (A1) and forest plot (A2) comparing the three transfusion thresholds for late mortality. B. Conventional meta-analysis forest plot of late mortality.

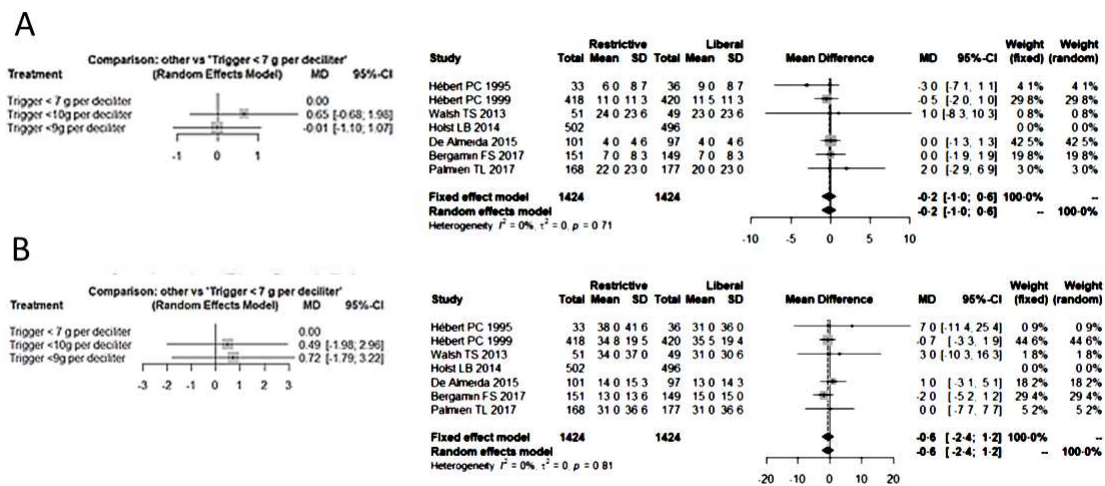


Figure 5 - A. Network forest plot comparing the three transfusion thresholds (left), and traditional meta-analysis forest plot comparing restrictive and liberal strategies (right) for length of stay in the ICU. B. Network forest plot comparing the three transfusion thresholds (left), and traditional meta-analysis forest plot comparing restrictive and liberal strategies (right) for length of stay in the hospital.

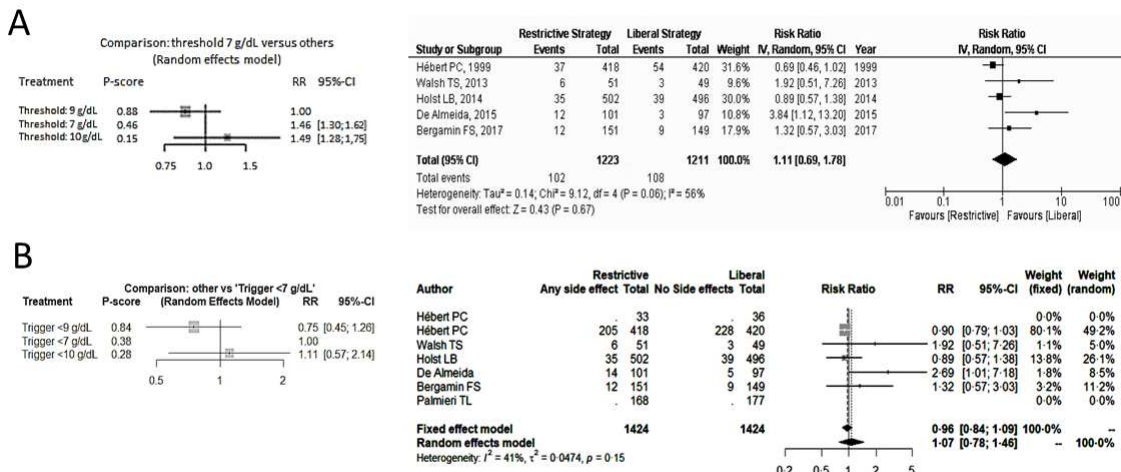


Figure 6 - Network plot and forest plot comparing the three transfusion thresholds for ischemic events (A) and the occurrence of any adverse event (B).

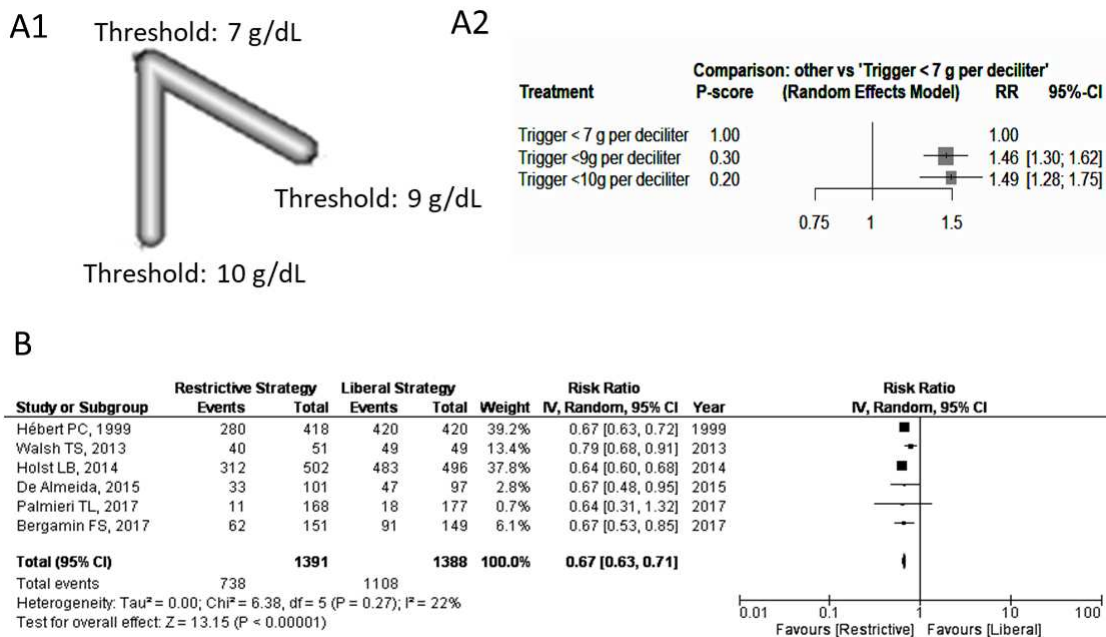


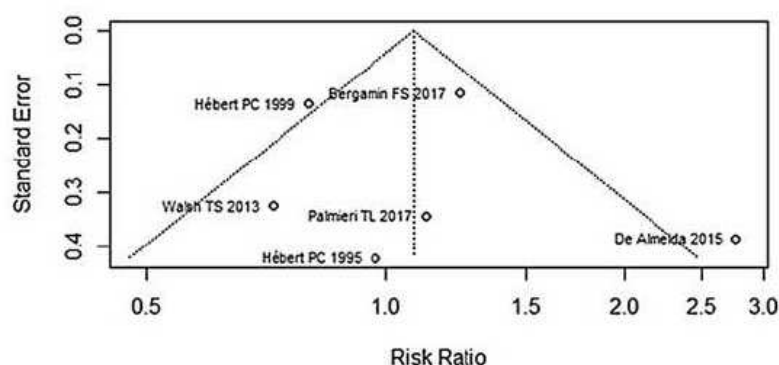
Figure 7 - A. Network plot (A1) and forest plot (A2) comparing the three transfusion thresholds for the number of patients who were transfused. B. Conventional meta-analysis forest plot comparing restrictive and liberal strategies for the number of patients who were transfused.

Table 1. Characteristics of the included randomized clinical trials.

Table 1. Characteristics of the included randomized clinical trials.

	Country / No of trial centers / No of patients	Inclusion period	Type of transfusion	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Trigger values
Hébert, 1995 [7]	Canada 5 centers 69 patients	March 1993 to January 1994	Allogeneic, non leukocyte reduced RBC transfusion	Patients expected to stay more than 24 h in the ICU, who had a hemoglobin value ≤ 90 g/L within 72 h of ICU admission, and who were considered volume resuscitated and normovolemic	Patients aged <16 years old, pregnant, unable to receive blood products, with active blood loss at the time of enrollment, with brain death, admitted following cardiac surgery	R: 7.0 to 7.5 g/dL L: 10.0 to 10.5 g/dL
Hébert, 1999 [8]	Canada 25 centers 838 patients	November 1994 to November 1997	Allogeneic, non leukocyte reduced RBC transfusion	Patients expected to stay more than 24 h in the ICU, who had a hemoglobin value ≤ 90 g/L within 72 h of ICU admission, and who were considered to have euvolemia	Patients aged <16 years old, pregnant, unable to receive blood products, active blood loss at the time of enrollment, with chronic anemia, with brain death, with imminent death (within 24 h), admitted following cardiac surgery, had been withdrawn from active treatment	R: 7.0 g/dL L: 10.0 g/dL
Walsh, 2013 [9]	United Kingdom 6 centers 100 patients	August 2009 to December 2010	Allogeneic, leukocyte reduced RBC transfusion	Patients who were mechanically ventilated for at least 96 h and who were expected to require at least 24 h of further mechanical ventilation, aged ≥ 55 years old, who had a hemoglobin value ≤ 90 g/L at the time of assessment	Patients with active bleeding, traumatic brain injury and/or intracranial hemorrhage, not expected to survive for 48 h, who objected to receiving RBC transfusions, with concurrent treatment with erythropoietin or similar agents, whose follow-up was not feasible, and enrolled in another trial with similar endpoints	R: 7.0 g/dL L: 9.0 g/dL
Holst, 2014 [10]	Denmark, Sweden, Norway, and Finland 32 centers 898 patients	December 2011 to December 2013	Allogeneic, leukocyte reduced RBC transfusion	Patients aged ≥ 18 years old, who were in the ICU, fulfilled criteria for septic shock, and had a hemoglobin value ≤ 90 g/L	Patients who declined transfusion, had previous adverse reaction to transfusion, had been transfused in the ICU, had acute coronary syndrome, had life-threatening bleeding, had acute burn injury, had been withdrawn from active treatment, without consent	R: 7.0 g/dL L: 9.0 g/dL
de Almeida, 2015 [17]	Brazil 1 center 198 patients	January 2012 to July 2012	Allogeneic, leukocyte reduced RBC transfusion	Patients aged ≥ 18 years old, admitted to ICU due to major surgery for abdominal cancer, and had an expected ICU stay >24 h	Patients with hematological malignancy, a Karnofsky score <50 , preexisting anemia (hemoglobin concentration <9 g/dL), preexisting thrombocytopenia (platelet count $<50,000/\text{mm}^3$), preexisting coagulopathy (prothrombin time >14.8 s), anticoagulation	R: 7.0 g/dL L: 9.0 g/dL

					therapy, active or uncontrolled bleeding, expected death within 24 h of ICU admission, end-stage renal failure requiring renal replacement therapy, pregnancy, a do-not-resuscitate order, inability to receive transfusion of blood components, and those who refusal to participate in the study.	
Bergamin, 2017 [18]	Brazil 1 center 300 patients	June 2012 to May 2014	Allogeneic, leukocyte reduced RBC transfusion	Patients aged ≥ 18 years old, with solid cancer and who developed septic shock in the first 6 h after ICU admission	Patients who refused to participate, unable to receive transfusion of blood components (Jehovah Witnesses, history of allergy, or hypersensitivity reactions to blood components), and those with a too high expected mortality or transfusion rate	R: 7.0 g/dL L: 9.0 g/dL
Palmieri, 2017 [19]	United States 18 centers 345 patients	August 2010 to August 2015	Allogeneic, leukocyte reduced RBC transfusion	Patients aged ≥ 18 years old, admitted to ICU with a burn injury $\geq 20\%$ of the total body surface area	Patients unable or unwilling to receive blood products, chronically anemic (hemoglobin <9.0 g/dL 1 month before enrollment) or hematological disease, on renal dialysis before injury, with brain death, with head injury with Glasgow coma scale <9 , with a nonsurvivable burn, with angina or acute myocardial infarction on admission, pregnant	R: 7.0 g/dL L: 10.0 g/dL



Appendix A – Funnel plot to assess publication bias regarding the primary outcome (early mortality).

ANEXO A – Registro da revisão sistemática na base de dados PROSPERO

PROSPERO Registration message [128827]

2 mensagens

CRD-REGISTER <irss505@york.ac.uk>

16 de janeiro de 2020 12:59

Responder a: CRD-REGISTER <irss505@york.ac.uk>

Para: "leandromachado.med@gmail.com" <leandromachado.med@gmail.com>

Dear Dr. Costa,

Thank you for submitting details of your systematic review "Liberal versus restrictive transfusional strategies in adult ICU patients: systematic review and meta-analysis" to the PROSPERO register. We are pleased to confirm that the record will be published on our website within the next hour.

Your registration number is: CRD42020128827

You are free to update the record at any time, all submitted changes will be displayed as the latest version with previous versions available to public view. Please also give brief details of the key changes in the Revision notes facility and remember to update your record when your review is published. You can log in to PROSPERO and access your records at <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>.

Comments and feedback on your experience of registering with PROSPERO are welcome at crd-register@york.ac.uk

Is your team looking for a platform to conduct data extraction for your systematic review? SRDR-Plus is a free, powerful, easy-to-use systematic review data management and archival tool. You can get started here: <http://srdplus.ahrq.gov>.

Best wishes for the successful completion of your review.

Yours sincerely,

PROSPERO Administrator
Centre for Reviews and Dissemination
University of York
York YO10 5DD
t: +44 (0) 1904 321049
e: CRD-register@york.ac.uk
www.york.ac.uk/inst/crd

PROSPERO is funded by the National Institute for Health Research and produced by CRD, which is an academic department of the University of York.

Email disclaimer: <https://www.york.ac.uk/docs/disclaimer/email.htm>

ANEXO B - Comprovante de submissão do artigo ao *Journal of Critical Care*

Journal of Critical Care

Transfusion thresholds in critically ill patients: a systematic review with traditional and network meta-analyses of randomized clinical trials
 –Manuscript Draft–

Manuscript Number:	JCRC-D-20-01184
Article Type:	Research Paper
Keywords:	Anemia; transfusion thresholds; intensive care unit; meta-analysis; systematic review
Corresponding Author:	Bruno Valle Pinheiro Federal University of Juiz de Fora Juiz de Fora, Minas Gerais BRAZIL
First Author:	Leandro Souza Machado da Costa, MD
Order of Authors:	Leandro Souza Machado da Costa, MD Matcon Moura Reboredo, PhD Israel Maia, MD Pablo Cardinal-Fernandez, MD, PhD Bruno Valle Pinheiro
Abstract	<p>Purpose</p> <p>A network meta-analysis was performed to compare the effects of different thresholds for red blood cells (RBC) transfusion on early mortality and other clinical outcomes in critically ill patients.</p> <p>Methods</p> <p>We searched for RCTs comparing two hemoglobin levels as threshold for RBC transfusion. The primary outcome was early mortality and secondary outcomes were late mortality, ICU and hospital length of stay, number of patients who received transfusions, ischemic and adverse events. The network meta-analysis was performed by a frequentist based approach with multivariate random effect meta-analysis. A traditional meta-analysis was performed, comparing a restrictive (hemoglobin=7g/dL) to a liberal transfusion (hemoglobin=9-10g/dL).</p> <p>Results</p> <p>Seven RCTs were included (2848 patients). There were no significant differences among the thresholds screened at the network meta-analysis regarding early mortality or the secondary outcomes. The threshold of 7g/dL was associated with higher probability of not being transfused. Traditional meta-analysis showed no differences among the outcomes, except for the lower relative risk of being transfused in the restrictive strategy.</p> <p>Conclusions</p> <p>A lower threshold may reduce the risk of being transfused. Since this decrease is not followed by negative impact regarding mortality, length of stay or occurrence of adverse events, it can be used in critically ill patients.</p>
Suggested Reviewers:	<p>Ludhmila Abrahão Hajjar, PhD Professor, Universidade de Sao Paulo ludhmila@usp.br</p> <p>José Ángel Lorente, PhD Hospital Universitario de Getafe joseangel.lorente@salud.madrid.org</p>