

Identificação de Fenótipos Clínicos e Desfechos da Transfusão de Hemácias em UTI Baseada em Trajetórias Fisiológicas

Lucas Pimenta Braga¹, Luísa Barros R. Andrade¹, Paulo Henrique Cardoso¹
Alicia Chaves¹, Samuel L. V. Miranda¹, Leticia Ribeiro¹
Wagner Meira Jr.¹, Anísio M. Lacerda¹, Alexandre G. de A. Barros²
Gisele L. Pappa¹

¹Computer Science Department

Federal University of Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte, MG – Brazil

²Internal Medicine Department, INCT-NeuroTec-R

Federal University of Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte, MG – Brazil

{lucaspimenta, luisabarro, paulocardoso, aliciachaves,
samuel.miranda, leticia.ribeiro, meira, anisio,
glpappa}@dcc.ufmg.br, xandebarro@gmail.com

Abstract. *Red blood cell transfusion decisions in ICUs often rely on universal thresholds that overlook patient heterogeneity. This study proposes an AI framework using MiniRocket and K-means on MIMIC-IV data to identify clinical phenotypes with distinct transfusion responses. By segmenting the population based on temporal trajectories, we identified benefit and risk macro-phenotypes. Results showed a 6.5% mortality reduction in one group, while another had no survival gains and required prolonged ventilation. These findings demonstrate that transfusion efficacy depends on individual physiological trajectories, supporting a shift from fixed protocols toward personalized, data-driven transfusion medicine.*

Resumo. *Decisões de transfusão de hemácias em UTIs baseiam-se em limiares universais que negligenciam a heterogeneidade dos pacientes. Este estudo propõe um framework de IA utilizando MiniRocket e K-means em dados do MIMIC-IV para identificar fenótipos clínicos com respostas distintas à transfusão. A população foi segmentada em macrofenótipos de benefício e risco conforme trajetórias temporais. Enquanto um grupo teve redução de 6,5% na mortalidade, outro não obteve ganhos e exigiu ventilação mecânica prolongada. Os achados demonstram que a eficácia transfusional depende de trajetórias fisiológicas individuais, apoiando a transição de protocolos fixos para uma medicina personalizada e baseada em dados.*

1. Introdução

A transfusão de concentrado de hemácias é uma das intervenções terapêuticas mais frequentes em unidades de terapia intensiva (UTI), sendo indicada principalmente para o tratamento da anemia e para o restabelecimento do transporte adequado de oxigênio aos tecidos. Estima-se que cerca de 85 milhões de unidades de hemácias sejam transfundidas anualmente em todo o mundo, refletindo sua relevância clínica em pacientes

críticos, especialmente aqueles com anemia, coagulopatias ou perda sanguínea significativa [Carson et al. 2012].

Apesar de sua ampla utilização, a transfusão não é isenta de riscos. Reações transfusionais, sobrecarga volêmica, eventos trombóticos, imunomodulação e aumento de custos hospitalares têm sido associados ao uso indiscriminado de hemocomponentes [Bolcato et al. 2020]. Ensaio clínico randomizado, como o estudo *Transfusion Requirements in Critical Care* (TRICC), fundamentaram a adoção de estratégias restritivas, baseadas em limiares de hemoglobina entre 7 e 8 g/dL [Hébert et al. 1999]. Contudo, tais recomendações são aplicadas a populações amplas e heterogêneas, não contemplando as variações fisiológicas individuais e fatores como idade, comorbidades e parâmetros laboratoriais que podem influenciar tanto o risco quanto o benefício da transfusão [Santos and Santis 2017].

Na UTI, estratégias clínicas raramente dependem de um valor laboratorial isolado. Elas ocorrem em um contexto dinâmico, no qual sinais vitais, parâmetros laboratoriais e marcadores de gravidade evoluem continuamente [Seymour et al. 2019]. Assim, pacientes com níveis hemoglobínicos semelhantes podem apresentar trajetórias clínicas muito distintas.

Essa heterogeneidade temporal sugere que o efeito da transfusão pode não ser uniforme, mas estar condicionado ao estado fisiológico dominante e à trajetória clínica prévia à decisão terapêutica. Estudos observacionais tradicionais frequentemente avaliam a associação entre a transfusão e os desfechos de forma agregada e estática, o que pode obscurecer diferenças relevantes entre subgrupos com padrões evolutivos distintos [Vincent et al. 2018].

Assim, esse trabalho propõe a identificação de fenótipos clínicos que considerem não apenas em características basais, mas também em trajetórias fisiológicas que antecedem a decisão transfusional em pacientes na primeira admissão em UTI. Em seguida, dentro de cada fenótipo identificado, pacientes transfundidos são comparados a um grupo controle não transfundido, com perfil clínico e estágio temporal semelhantes, utilizando estratégias de ajuste para minimizar o viés de seleção inerente à prática clínica. Essa abordagem permite avaliar se a associação entre transfusão de hemácias e mortalidade intra-hospitalar varia conforme o padrão fisiológico pré-intervenção, investigando em quais contextos clínicos a transfusão está associada a benefício ou a pior prognóstico.

2. Trabalhos Relacionados

A definição do limiar ideal para transfusão de concentrado de hemácias em pacientes críticos tem sido historicamente orientada por ensaios clínicos randomizados que compararam estratégias transfusionais liberais e restritivas. O estudo TRICC [Hébert et al. 1999] comparou uma estratégia liberal (transfusão quando hemoglobina < 10 g/dL) com uma estratégia restritiva (hemoglobina < 7 g/dL) em pacientes críticos hemodinamicamente estáveis, demonstrando que a estratégia restritiva não aumentou a mortalidade em 30 dias e esteve associada a menor exposição transfusional, estabelecendo um novo paradigma na prática clínica. Posteriormente, o TRISS (*Transfusion Requirements in Septic Shock*) [Holst et al. 2014] avaliou essa mesma comparação especificamente em pacientes com choque séptico, reforçando a segurança da estratégia restritiva também em pacientes mais graves.

Esses estudos consolidaram a adoção de limiares fixos de hemoglobina como base para decisão transfusional em UTI, sustentados por análises baseadas no efeito médio do tratamento. No entanto, tais abordagens assumem implicitamente a homogeneidade dos efeitos entre pacientes, não explorando de forma aprofundada possíveis variações individuais na resposta à transfusão.

A maior parte da evidência sobre transfusão em pacientes críticos baseia-se na estimativa do efeito médio do tratamento na população. Mesmo quando métodos estatísticos avançados são empregados para ajustar por fatores de confundimento em dados observacionais, o estimador final permanece essencialmente populacional. Um exemplo representativo é o ICON (*Intensive Care over Nations*) [Vincent et al. 2018], que avaliou a associação entre a transfusão e desfechos em pacientes críticos, utilizando modelagem ajustada para confundidores. Embora robusto, o estudo estima um efeito médio da transfusão na população estudada, sem explorar explicitamente variações individuais no efeito terapêutico.

Essa limitação é conceitualmente relevante. Trabalhos teóricos em inferência causal [Pearl 2013] destacam que o efeito médio do tratamento pode mascarar variações substanciais no efeito individual. Em contextos de alta variabilidade biológica, como a UTI, o benefício ou risco da transfusão depende de características basais, sinais vitais e do estado hemodinâmico do paciente. Estudos sobre heterogeneidade de efeito terapêutico [Iwashyna et al. 2015, Smit et al. 2023] argumentam que focar apenas na média pode obscurecer subgrupos em que o tratamento é notoriamente benéfico ou deletério.

Nesse contexto, Ngufor et al. propuseram uma abordagem orientada à descoberta de subgrupos homogêneos com respostas diferenciais à transfusão de plasma [Ngufor et al. 2018]. Utilizando clusterização para identificar grupos clínicos semelhantes, seguida da estimativa de efeito causal em cada grupo, os autores demonstraram que o efeito populacional agregado ocultava padrões divergentes entre subgrupos. O estudo ilustra o argumento metodológico de que a heterogeneidade de efeito pode ser clinicamente significativa e estatisticamente detectável quando modelada explicitamente.

Entretanto, mesmo abordagens baseadas em subgrupos assumem, em geral, que o paciente pode ser representado por um conjunto fixo de características basais. Na UTI, essa suposição é limitada: o risco e a probabilidade de resposta à transfusão variam ao longo do tempo, acompanhando a evolução fisiológica e as intervenções sequenciais [Yadav et al. 2024]. A heterogeneidade relevante pode não apenas ocorrer entre pacientes, mas também ao longo da trajetória de um mesmo paciente. Modelos que ignoram essa dinâmica capturam variações interindividual, mas não as temporais no efeito do tratamento.

A fenotipagem dinâmica visa superar as limitações das análises estáticas ao capturar a heterogeneidade intra-paciente e os padrões evolutivos temporais. Enquanto métodos clássicos utilizam *Hidden Markov Models* (HMM) ou a modelagem estatística de séries temporais via ARIMA para descrever a evolução de biomarcadores e prever desfechos clínicos [Sharwardy et al. 2019], a pesquisa recente tem focado em técnicas mais robustas.

Abordagens baseadas em transformações de séries temporais, como o algoritmo MiniRocket [Dempster et al. 2021], têm se destacado por sua capacidade de extrair “as-

sinaturas” morfológicas de evolução fisiológica, como tendências de queda em biomarcadores ou instabilidade de sinais vitais, em alta resolução e com considerável eficiência computacional [Christiansson 2023, Rodrigues et al. 2022]. Esses métodos permitem capturar não apenas valores agregados, mas também a interdependência complexa entre variáveis clínicas ao longo do tempo.

A fronteira atual da fenotipagem temporal reside em sua combinação com inferência causal [Liu et al. 2023, Bhavani et al. 2022, Xu et al. 2026]. Agrupar pacientes por trajetórias evolutivas permite estimar o efeito de intervenções em subgrupos homogêneos, reduzindo o viés de seleção comum em estudos observacionais em ambientes clínicos [Smit et al. 2023, Robins et al. 2000].

Embora a fenotipagem temporal e a inferência causal tenham avançado isoladamente na terapia intensiva, a aplicação conjunta desses métodos para investigar o impacto da transfusão de hemácias é rara na literatura atual. Este trabalho preenche essa lacuna ao propor um pipeline integrado, detalhado na próxima seção.

3. Metodologia

A Figura 1 ilustra a metodologia proposta, dividida em três etapas principais: (i) preparação dos dados, (ii) modelagem temporal e fenotipagem, e (iii) inferência causal.

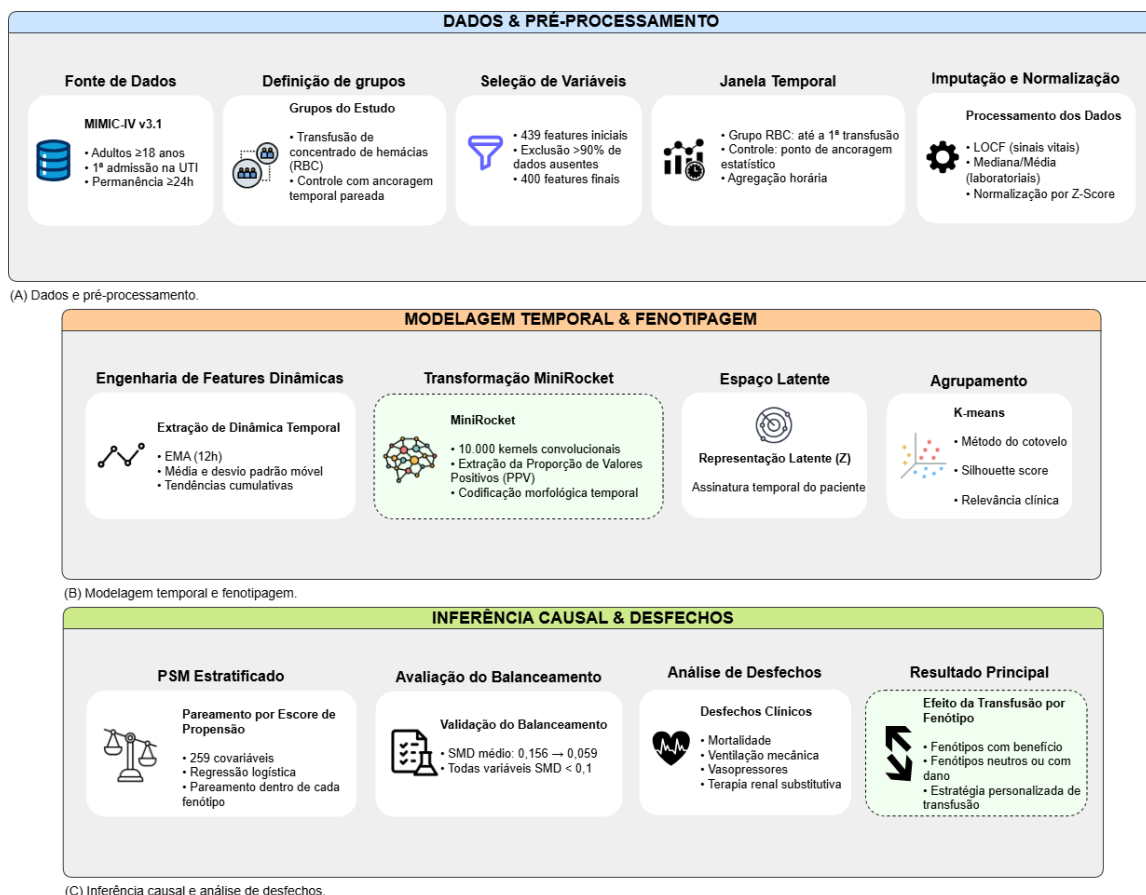


Figura 1. Pipeline metodológico para fenotipagem dinâmica e inferência causal da transfusão em UTI.

3.1. Pré-processamento e modelagem temporal

Os dados foram extraídos do banco de dados MIMIC-IV (v3.1). Foram incluídos apenas pacientes adultos (≥ 18 anos), em sua primeira admissão na UTI e com permanência mínima de 24 horas, a fim de mitigar dependência entre múltiplas internações e garantir uma janela mínima de observação clínica. A coorte final foi composta por 10.639 pacientes. O foco do estudo foi a transfusão de concentrado de hemácias (RBC), comparando pacientes transfundidos com controles posteriormente pareados na etapa de inferência causal.

A seleção de variáveis seguiu critério de densidade de informação. Foram avaliados 439 atributos clínicos e laboratoriais candidatos, excluindo-se variáveis com taxa de ausência superior a 90%. O conjunto final incluiu 400 atributos temporais de entrada, com ausência média de 1,4% na janela pré-intervenção. Esses atributos contemplam sinais vitais, exames laboratoriais, terapias/intervenções, escores de gravidade e variáveis derivadas por engenharia temporal, conforme a Tabela 1.

Tabela 1. Categorização das variáveis de entrada extraídas do MIMIC-IV.

Categoria	Atributos	Exemplos de Variáveis-Base
Sinais Vitais	72	PAM, PAD, Frequência Cardíaca, SpO ₂ , Temperatura, FR.
Exames Laboratoriais	183	Hemoglobina, Lactato, Creatinina, Fosfatase Alcalina, Plaquetas, pH.
Terapias/Intervenções	78	Dose de Vasopressores (Nora), Volume de Fluidos, Ventilação Mecânica, RRT.
Adicionais/Estáticos	67	Idade, Sexo, Comorbidades (Charlson), Escores de Gravidade (SOFA, SAPS II).
Total	400	–

As séries foram representadas em um *time-grid* de 5 minutos. Essa resolução foi adotada para capturar variações fisiológicas agudas e instabilidades hemodinâmicas de curta duração, como quedas abruptas de pressão arterial, que poderiam ser suavizadas em agregações horárias [Hyland et al. 2020, Shashikumar et al. 2017]. Além disso, a granularidade de 5 minutos fornece densidade temporal suficiente para a extração de assinaturas morfológicas pelo *MiniRocket*, mantendo equilíbrio entre resolução fisiológica e ruído de monitoramento.

Para evitar viés de antecipação, os dados foram ancorados em um ponto temporal t_0 . No grupo transfundido, t_0 correspondeu ao instante da primeira transfusão de RBC. No grupo controle, definiu-se um ponto de ancoragem por *offset* temporal derivado da distribuição do tempo até transfusão no grupo tratado, assegurando comparabilidade quanto ao estágio clínico pré-intervenção. Assim, o algoritmo de agrupamento capturou a morfologia das curvas fisiológicas antes da intervenção.

A imputação foi aplicada para lidar com ausências ao longo do tempo. Valores ausentes no início das séries foram preenchidos com valores padrão pré-definidos; após a primeira observação disponível, aplicou-se *forward-fill* (LOCF), propagando a última medição até a próxima observação. Todos os 400 atributos foram normalizados por Z-score.

Para caracterizar a trajetória clínica pré-intervenção, as variáveis clínicas base foram transformadas em métricas temporais: (i) suavização exponencial em 12h, para reduzir ruído e enfatizar observações recentes; (ii) estatísticas de janela móvel, como médias e desvios-padrão, para capturar variabilidade e instabilidade fisiológica; e (iii) tendências cumulativas, como mínimo, máximo e média até t_0 , para distinguir melhora gradual de deterioração aguda.

3.2. Agrupamento fenotípico

Dada a heterogeneidade dos pacientes críticos, gatilhos transfusionais universais podem ocultar benefícios ou danos específicos em subgrupos. Para tratar essa questão, aplicamos um pipeline de fenotipagem dinâmica às trajetórias fisiológicas das 24 horas anteriores a t_0 .

Para representar as séries temporais, utilizou-se o algoritmo *MiniRocket* [Dempster et al. 2021]. Diferentemente de abordagens estáticas, o método aplica um conjunto determinístico de *kernels* convolucionais, tipicamente de comprimento 9 e com pesos fixos, sobre as séries clínicas. O aspecto central da técnica é o uso de diferentes taxas de dilatação: pequenas dilatações capturam eventos agudos e variações de alta frequência, como instabilidade hemodinâmica ou picos súbitos de frequência cardíaca, enquanto grandes dilatações capturam tendências graduais, como queda progressiva da hemoglobina ou acúmulo de lactato.

Ao todo, a transformação aplicou 10.000 parametrizações de convolução, combinando pesos, dilatações e *bias*, às 400 variáveis clínicas. A principal métrica extraída foi a Proporção de Valores Positivos (PPV), que quantifica a frequência com que a resposta da série a um determinado *kernel* foi positiva. Assim, a PPV resume a presença de assinaturas morfológicas de risco ao longo da trajetória, permitindo agrupar pacientes não apenas por valores pontuais, mas pela dinâmica temporal de sua gravidade.

A projeção via *MiniRocket* resultou em um espaço latente de 10.000 dimensões, normalizado por Z-score. O agrupamento foi realizado com K-means, adotando distância de Manhattan (L_1) para reduzir a perda de discriminabilidade em espaços de alta dimensionalidade. Para garantir estabilidade e reprodutibilidade, foram realizadas 20 execuções independentes com inicialização inteligente e semente fixa.

O número de clusters foi definido como $K = 2$, com base na análise de estabilidade das métricas. O Coeficiente de Silhueta atingiu 0,436 para $K = 2$, valor superior aos observados para $K = 3$ (0,258) e $K = 4$ (0,263), indicando melhor separação e coesão. Clinicamente, essa partição definiu dois macroeixos de resposta à intervenção: benefício e risco. Em seguida, cada macrocluster foi submetido a nova rodada de agrupamento interno, resultando em oito subfenótipos específicos: quatro de benefício (B1–B4) e quatro de risco/malefício (M1–M4). Essa estrutura permitiu comparar pacientes com níveis semelhantes de hemoglobina, mas trajetórias fisiológicas distintas.

3.3. Inferência Causal e Desfechos

Para mitigar o viés de seleção, aplicou-se o Pareamento por Escore de Propensão (PSM, do inglês *Propensity Score Matching*) [Rosenbaum and Rubin 1983]. O escore foi estimado por regressão logística com 259 covariáveis, incluindo dados demográficos, comorbidades, escores de gravidade (SOFA e SAPS II) e tendências laboratoriais. Dife-

rentemente de um pareamento global, o PSM foi executado de forma estratificada dentro de cada fenótipo identificado pelo *MiniRocket*, garantindo que pacientes transfundidos fossem comparados a controles com características estáticas e trajetórias fisiológicas semelhantes.

A qualidade do pareamento foi avaliada pela Diferença Média Padronizada (SMD). O desbalanceamento absoluto médio foi reduzido de 0,156 no pré-pareamento para 0,059 no pós-pareamento, com todas as covariáveis críticas apresentando $SMD < 0,1$.

Os desfechos foram definidos para avaliar tanto a sobrevida na UTI quanto a carga de suporte orgânico durante a internação em terapia intensiva.

Desfecho primário: mortalidade na UTI, utilizada para estimar o impacto da transfusão na sobrevida em ambiente crítico.

Desfechos secundários: necessidade de suporte respiratório, mensurada pelo tempo total de ventilação mecânica e ventilação invasiva; suporte hemodinâmico, avaliado pelo uso de aminas vasoativas e pela dose máxima equivalente de noradrenalina; e disfunção renal, caracterizada pela ocorrência de falência renal aguda com necessidade de terapia de substituição renal.

O objetivo final foi quantificar o benefício ou dano associado à transfusão em cada subgrupo fenotípico, identificando perfis biológicos nos quais a intervenção se associa à redução ou ao aumento de risco.

4. Resultados

O desfecho primário foi a mortalidade na UTI, operacionalizada como diferença absoluta em pontos percentuais entre pacientes transfundidos e controles pareados:

$$\Delta_{\text{mort}} = \text{Mort}_{\text{transfundido}} - \text{Mort}_{\text{controle}}. \quad (1)$$

Assim, $\Delta_{\text{mort}} < 0$ indica redução absoluta da mortalidade associada à transfusão, enquanto $\Delta_{\text{mort}} > 0$ indica aumento absoluto da mortalidade no grupo transfundido. Complementarmente, desfechos de suporte orgânico, incluindo ventilação mecânica, uso de vasopressores e terapia renal substitutiva, foram utilizados para caracterizar a gravidade dos fenótipos e apoiar o ajuste de propensão. A diferença absoluta de mortalidade foi adotada por expressar diretamente o impacto clínico da intervenção em pontos percentuais [Cochrane 2019]. A heterogeneidade desse efeito foi explorada em subgrupos fenotípicos identificados por meio de agrupamento não supervisionado, conforme detalhado a seguir.

4.1. Assinatura Fenotípica dos Subgrupos Clínicos

Para compreender a fundo a heterogeneidade da resposta transfusional e justificar os benefícios observados, é essencial analisar a “assinatura” fisiológica de cada subgrupo. A Figura 2 apresenta o mapa de calor das características clínicas dominantes para cada fenótipo gerado, evidenciando as trajetórias temporais e o estado basal dos pacientes nas horas anteriores à decisão transfusional.

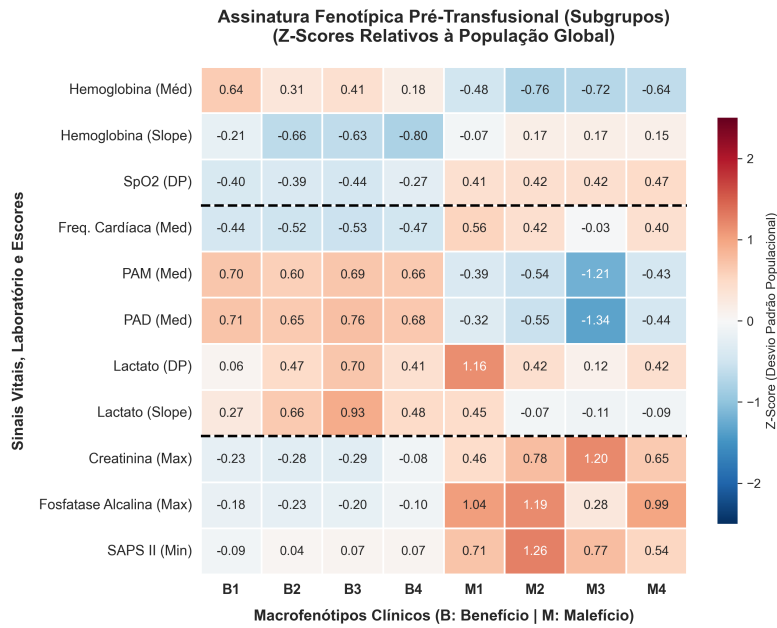


Figura 2. Assinaturas Fisiológicas dos Fenótipos Clínicos Identificados. O mapa de calor exhibe os centróides normalizados das principais variáveis clínicas de cada cluster. Cores quentes indicam valores acima da média populacional. Cores frias (azul) indicam valores abaixo da média. Linhas tracejadas separam: 1) Oxigenação, 2) Hemodinâmica, 3) Falência Orgânica.

O mapa de calor da Figura 2 revela um contraste fisiológico agudo entre os subgrupos que se beneficiaram da transfusão (B1–B4) e os que apresentaram associação com malefício (M1–M4). A matriz de desvios padronizados (Z-scores) mostra que o sucesso ou o fracasso da terapia transfusional obedece a uma separação estrita, baseada no binômio de perfusão hemodinâmica e de falência de órgãos.

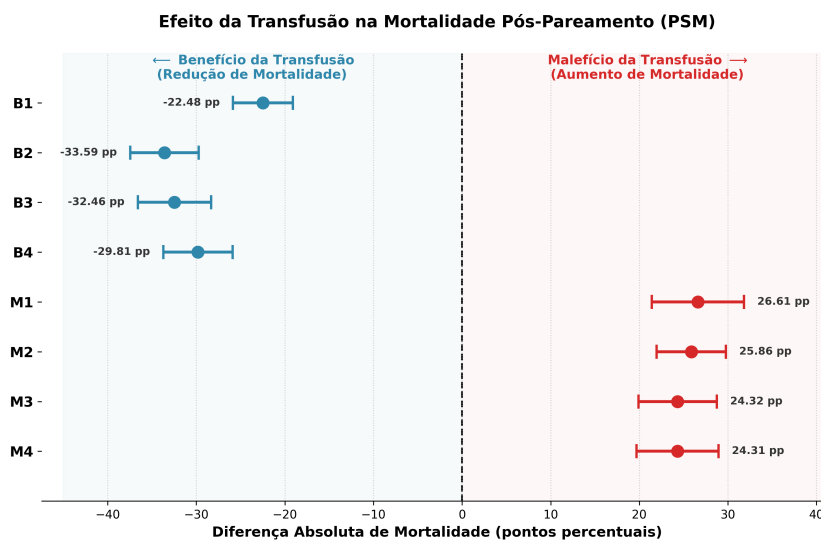


Figura 3. Forest Plot do Efeito da Transfusão na Mortalidade por Macrofenótipo. Pontos representam a diferença absoluta de mortalidade em pontos percentuais (pp), e barras horizontais IC de 95%. Valores à esquerda/direita da linha tracejada indicam redução/aumento de mortalidade.

Eixo de Benefício: Perfusão Preservada e Limitação de DO_2 (B1–B4): Os fenótipos com redução de mortalidade compartilham uma assinatura de estabilidade hemodinâmica extrema. Todos os grupos B apresentam pressões arteriais sistêmicas consistentemente acima da média populacional (PAM e PAD variando de $Z = +0.60$ a $+0.76$) e ausência de resposta taquicárdica (frequência cardíaca $Z \leq -0.44$). A oxigenação é estável (SpO_2 DP de -0.27 a -0.44), enquanto a hemoglobina exibe tendência de queda aguda pré-transfusional (Slope $Z = -0.66$ no B2 e -0.80 no B4). Crucialmente, não há sinais de falência orgânica (creatinina e fosfatase alcalina negativas). Essa assinatura estatisticamente valida a hipótese de que a transfusão confere benefício quando atua como restabelecidora da oferta de oxigênio (DO_2) em um organismo compensado que sofre de anemia dinâmica, e não como tentativa de ressuscitação no choque ativo.

Eixo de Malefício: Falência Orgânica e Hipoperfusão (M1–M4): Já os grupos associados à maior mortalidade apresentam assinaturas profundas de instabilidade vasoplégica e dano a órgãos-alvo. O perfil hemodinâmico é marcado por hipotensão severa, sendo o subgrupo M3 o caso mais extremo de baixo fluxo (PAM $Z = -1.21$ e PAD $Z = -1.34$). A oxigenação é errática (SpO_2 DP $Z \geq +0.41$). A prova de falência sistêmica materializa-se na elevação crítica de marcadores de disfunção orgânica: os fenótipos cardiorrenais (M3 e M4) exibem picos severos de creatinina ($Z = +1.20$ e $+0.65$), enquanto os fenótipos hepatobiliares (M1 e M2) apresentam elevações massivas de fosfatase alcalina ($Z = +1.04$ e $+1.19$). Adicionalmente, o alto escore SAPS II mantido (Min Z de $+0.54$ a $+1.26$) sugere um curso crítico sustentado. Neste cenário de extrema gravidade, a transfusão falha em oferecer benefício e atua, no melhor dos casos, como um marcador de trajetória de deterioração ou, no pior, como uma sobrecarga inflamatória e volêmica deletéria.

Com esta validação biológica estabelecida, as seções seguintes detalham o perfil de comorbidades e os desfechos quantitativos de cada subgrupo específico.

4.2. Impacto da Transfusão na Mortalidade (Análise Pós-PSM)

A magnitude e a direção do efeito da transfusão na mortalidade intra-hospitalar, após o rigoroso pareamento por escore de propensão (PSM), estão consolidadas na Figura 3. Note que os subgrupos do eixo de hipoperfusão e falência orgânica (M1 a M4) apresentaram um aumento absoluto de mortalidade variando de $+24.31$ a $+26.61$ pontos percentuais. Em contrapartida, os subgrupos caracterizados por estabilidade hemodinâmica prévia (B1 a B4) demonstraram um benefício substancial, com reduções de mortalidade atingindo até -33.59 pp no subgrupo B2. Nenhum dos intervalos de confiança de 95% cruza a linha de efeito nulo, atestando a robustez estatística das associações descobertas. A seguir, analisamos qualitativamente as características de alguns subgrupos, com benefícios, e de outros, com malefícios, associados à transfusão.

Fenótipos DO_2 -limitado / anemia corrigível (B2 e parte de B4): Esse grupo apresenta benefícios com a transfusão e engloba os subgrupos B2 e parte de B4, cujas principais características são apresentadas na Tabela 2. Os pacientes deste grupo apresentaram Hb mediana entre 8–9 g/dL, com queda dinâmica de Hb (Hb_slope negativa) e estabilidade de SpO_2 , sugerindo ausência de choque dominante. Esse perfil é compatível com um estado potencialmente DO_2 -limitado, em que a transfusão atua predominantemente como correção da oferta de oxigênio.

Tabela 2. Características dos subgrupos B2 e B4

Parâmetro	B2	B4
Idade média (anos)	70.39	69.20
APSOIII médio	43.42	43.09
Hb média (g/dL)	8.98	8.61
Hb p50 (g/dL)	8.30	8.10
Diferença mortalidade (pp)	-33.59	-31.97
IC95%	[-37.45 ; -29.74]	[-35.92 ; -28.02]

A literatura demonstra que pacientes com doença cardiovascular podem apresentar menor tolerância à anemia, especialmente quando coexistem doenças arteriais coronárias ou cerebrovasculares [Carson et al. 2023]. Nesses contextos, a restauração da Hb pode melhorar a relação oferta-demanda miocárdica e cerebral de oxigênio.

No B4, observou-se maior proporção de casos de doença cerebrovascular. Evidências indicam que a anemia está associada a pior prognóstico em pacientes com AVC e hemorragia subaracnoide, sendo plausível uma maior sensibilidade à redução de DO_2 nesses cenários [Kramer and Zygun 2009]. Contudo, a ausência de variáveis neurológicas específicas limita a especificação mecanística.

Fenótipos hepatobiliares críticos (M1–M2): Esse grupo apresenta malefícios associados à transfusão e engloba os subgrupos M1 e M2. Eles apresentaram fosfatase alcalina elevada, associada a alta gravidade (APSOIII/SAPSOII elevados), compatível com disfunção hepatobiliar e curso crítico sustentado [Liu et al. 2024]. A literatura mostra que a anemia em doença hepática frequentemente reflete inflamação sistêmica, coagulopatia e sangramento [Mihaylova et al. 2025].

Pacientes com falência hepática e sepse apresentam maior risco de necessidade de transfusão e de mortalidade elevada [Wang et al. 2025]. Nesses casos, a transfusão tende a acompanhar a deterioração clínica e as intervenções invasivas, atuando como marcador de trajetória crítica [Latona et al. 2025].

5. Conclusão

O presente estudo demonstrou que a resposta à transfusão de concentrado de hemácias em pacientes de UTI é heterogênea e depende da trajetória fisiológica pré-intervenção. Ao integrar representação temporal via *MiniRocket*, agrupamento fenotípico e inferência causal estratificada, foi possível superar a limitação dos gatilhos universais de hemoglobina e identificar subgrupos com respostas distintas à intervenção.

Os resultados indicam benefício em pacientes com estabilidade hemodinâmica, perfusão preservada e queda dinâmica da hemoglobina, nos quais a transfusão parece atuar na restauração da oferta de oxigênio (DO_2). Em contraste, pacientes com falência orgânica, instabilidade vasoplégica e disfunção cardiorrenal ou hepatobiliar apresentaram associação com pior prognóstico, sugerindo que, nesses contextos, a transfusão pode refletir gravidade avançada ou contribuir para sobrecarga volêmica e inflamatória.

Do ponto de vista metodológico, os achados reforçam a importância de representar o paciente crítico como uma trajetória temporal, e não apenas como um conjunto

estático de variáveis. Pacientes com níveis semelhantes de hemoglobina podem pertencer a fenótipos opostos de risco, evidenciando a limitação de decisões baseadas exclusivamente em limiares laboratoriais fixos.

Por fim, este trabalho reforça que a decisão transfusional deve considerar a evolução clínica antes da intervenção. Estudos futuros devem validar prospectivamente os fenótipos identificados, incorporar variáveis biológicas e hemodinâmicas mais granulares e avaliar a aplicação do método em tempo real na UTI.

Para fins de reprodutibilidade, o repositório com os scripts do projeto está disponível publicamente.¹

Referências

- Bhavani, S. V. et al. (2022). Development and validation of novel sepsis subphenotypes using trajectories of vital signs. *Intensive Care Medicine*.
- Bolcato, M. et al. (2020). Patient blood management: The best approach to transfusion medicine risk management. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis*.
- Carson, J. L. et al. (2012). *Red Blood Cell Transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB**. *Annals of Internal Medicine*.
- Carson, J. L. et al. (2023). Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Christiansson, S. (2023). Straight to the heart: Classification of multi-channel ecg-signals using minirocket. Master's thesis.
- Cochrane (2019). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions, version 6.0 (updated july 2019), chapter 15.4.4.
- Dempster, A. et al. (2021). Minirocket: A very fast (almost) deterministic transform for time series classification. *Proceedings of the 27th ACM SIGKDD Conference on Knowledge Discovery & Data Mining*.
- Hébert, P. C. et al. (1999). A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *New England Journal of Medicine*.
- Holst, L. B. et al. (2014). Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *New England Journal of Medicine*.
- Hyland, S. L. et al. (2020). Early prediction of circulatory failure in the intensive care unit using machine learning. *Nature medicine*, 26(3):364–373.
- Iwashyna, T. J. et al. (2015). Implications of heterogeneity of treatment effect for reporting and analysis of randomized trials in critical care. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*.
- Kramer, A. H. and Zygun, D. A. (2009). Anemia and red blood cell transfusion in neurocritical care. *Critical Care*.

¹<https://github.com/lucaspimentab/cluster-transfusion.git>

- Latona, A. et al. (2025). Coagulation and transfusion informatics in chronic liver disease: a data linkage study of emergency department presentations. *EJHaem*.
- Liu, P. et al. (2023). Subphenotyping heterogeneous patients with chronic critical illness to guide individualised fluid balance treatment using machine learning: A retrospective cohort study. *eClinicalMedicine*.
- Liu, S. et al. (2024). Association between alkaline phosphatase to albumin ratio and mortality among patients with sepsis. *Scientific reports*.
- Mihaylova, M. et al. (2025). Anemia in newly diagnosed cases with liver cirrhosis. *Acta Medica Bulgarica*.
- Ngufor, C. et al. (2018). Identification of clinically meaningful plasma transfusion subgroups using unsupervised random forest clustering. *AMIA Annual Symposium Proceedings*.
- Pearl, J. (2013). *Causality: Models, Reasoning, and Inference*. Cambridge University Press, 2 edition.
- Robins, J. M. et al. (2000). Marginal structural models and causal inference in epidemiology. *Epidemiology*.
- Rodrigues, D. S. et al. (2022). Predicting the outcome for covid-19 patients by applying time series classification to electronic health records. *BMC Medical Informatics and Decision Making*.
- Rosenbaum, P. R. and Rubin, D. B. (1983). The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika*, 70(1):41–55.
- Santos, F. L. S. and Santis, G. C. D. (2017). Transfusao na emergencia: concentrado de hemacias. *Revista QualidadeHC*.
- Seymour, C. W. et al. (2019). Derivation, validation, and potential treatment implications of novel clinical phenotypes for sepsis. *JAMA*.
- Sharwardy, S. N. et al. (2019). Time series parameter prediction for ICU patient. In *22nd International Conf. on Computer and Information Technology (ICCIT)*.
- Shashikumar, S. P. et al. (2017). Early sepsis detection in critical care patients using multiscale blood pressure and heart rate dynamics. *Journal of electrocardiology*, 50(6):739–743.
- Smit, J. M. et al. (2023). Causal inference using observational intensive care unit data: A scoping review and recommendations for future practice. *npj Digital Medicine*.
- Vincent, J.-L. et al. (2018). Worldwide audit of blood transfusion practice in critically ill patients. *Critical Care*.
- Wang, D. et al. (2025). Prognostic indicators and outcome in patients with acute liver failure, sepsis and with and without shock: a retrospective cohort study. *Annals of Medicine*.
- Xu, C. et al. (2026). Temperature trajectory in septic patients with hypothermia: When the ice begins to melt—a retrospective cohort study. *Science Progress*.
- Yadav, S. K. et al. (2024). A contemporary review of blood transfusion in critically ill patients. *Medicina*.