

Rubens Carmo Costa Filho¹,
Fernando Gutierrez², Haggéas
Fernandes³, Ciro Mendes⁴, Suzana
Lobo⁵

Transfusão de hemácias em terapia intensiva: controvérsias entre evidências

*Red blood cell transfusion in the intensive care setting:
controversies amongst evidence*

1. Médico das Unidades de Terapias Intensivas do Hospital Pró Cardíaco - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
2. Doutor, Supervisor de Pesquisa e Médico do Centro de Terapia Intensiva do Hospital Pró-Cardíaco - Rio de Janeiro (RJ), Brasil
3. Médico da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital e Maternidade Brasil - Santo André (SP), Brasil e da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Israelita Albert Einstein - HIAE - São Paulo (SP), Brasil.
4. Professor de Medicina de Urgência na Faculdade de Medicina - FAMENE - João Pessoa (PB), Brasil.
5. Doutora, Professora Adjunta de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - FAMERP - São Jose do Rio Preto (SP), Brasil.

Recebido do Comitê de Trombose, Hemostasia e Transfusão da Associação de Medicina Intensiva Brasileira - AMIB - São Paulo (SP), Brasil.

Submetido em 13 de Outubro de 2008
Aceito em 19 de Agosto de 2009

Autor para correspondência:

Rubens Carmo Costa Filho
Rua General Polidoro, 192 / 2º andar
(CTI) - Botafogo
CEP: 22280-003 - Rio de Janeiro (RJ),
Brasil.
Fone: (21) 2528-1433 - Fax (21) 2528-
1414
E-mail: rubens1956@gmail.com; cti@
procardiaco.com.br

RESUMO

A anemia é um problema prevalente nas unidades de terapia intensiva. Ela surge nos primeiros dias e pode sustentar-se, ou agravar-se, durante a internação. A etiologia normalmente é multifatorial. A transfusão de hemácias é a intervenção mais comumente utilizada para combatê-la. Aproximadamente 12 milhões de unidades de sangue são utilizadas para transfusões nos Estados Unidos, sendo 25% a 30% dentro das terapias intensivas. A maior segurança com a diminuição das infecções provocadas por transfusões permitiu uma ampliação de indicações clínicas. No entanto, a terapia transfusional está associada a outros efeitos adversos, como infecções nosocomiais, comprometimento imunológico, injúria pulmonar, reações hemolíticas e aumento da incidência de câncer. Alguns trabalhos já tentaram demonstrar associação entre a correção da anemia, mortalidade e morbidade, entretanto a literatura ainda não alcançou um consenso. Atualmente, uma das propostas de segurança da Organização Mundial de Saúde é a redução de transfusões potencialmente desnecessárias, promovendo uma postura de transfusão racional. Esta revisão narrativa pretende abordar como objetivo primário as controvérsias referentes ao limiar transfusional, de

acordo com estudos recentes, e como objetivos secundários citar aspectos da anemia iatrogênica e da variabilidade de atitudes entre intensivistas para a implementação das melhores práticas relativas à transfusão. Não faz parte de nossos objetivos discutir as complicações transfusionais, embora tenham sido mencionadas. Foi feita busca em fontes eletrônicas da literatura médica (PubMed - Clinical Queries), e UpToDate versão 16.2 e consulta adicional em livros texto Mostrou-se que a prática transfusional ainda é extremamente variada dentro das terapias intensivas. São escassas as evidências de que a hemotransfusão de rotina em pacientes não-hemorragicos deva ser aplicada naqueles com hemoglobina superiores a 7 g/dL. Não existe um consenso sobre o limiar transfusional em pacientes críticos. Os pacientes com doença cardiovascular parecem apresentar um maior risco de morte do que aqueles sem doença cardiovascular, para qualquer nível de hemoglobina. A transfusão guiada por níveis de hemoglobina e parâmetros fisiológicos, oxí-hemodinâmicos individualizados e contexto clínico parece ser atualmente estratégia mais aceita do que a correção arbitrária e isolada da hemoglobina.

Descritores: Anemia/terapia; Cuidados intensivos; Transfusão de sangue

INTRODUÇÃO

Um dos problemas mais comuns encontrados nos pacientes de terapia intensiva é a presença de anemia. Ela surge logo nos primeiros dias de internação dentro das unidades de terapia intensiva (UTI) e pode se sustentar, agravando-se ao longo do tempo de internação.

A etiologia da anemia em pacientes críticos é multifatorial. Entre as diversas cau-

sas, a perda de sangue, decorrente de procedimentos cirúrgicos, trauma e sangramentos gastro-intestinais, ainda são as mais significativas. Estudos recentes relatam que aproximadamente 25% de todas as transfusões de sangue destinadas aos pacientes críticos acontecem para aqueles que se apresentam com hemorragias.^(1,2)

Aproximadamente 14 milhões de unidades de sangue são coletadas nos Estados Unidos e de 12 milhões que são utilizadas para transfusões, 25% a 30% acontecem dentro das UTI.⁽³⁾ Esta constatação levantou importantes questões acerca desta prática em virtude da sua relação com efeitos adversos não imune-mediados e imuno-mediados, tais como infecções nosocomiais, de feridas operatórias, comprometimento imunológico, injúria pulmonar, reações hemolíticas febris e não febris, aumento da incidência de câncer e, portanto, o crescimento da morbidade e mortalidade.^(4,5)

O objetivo primário desta revisão foi discutir o limiar transfusional aos pacientes críticos complexos, incluindo o problema da anemia nos pacientes com doença cardiovascular. Como objetivos secundários, a perda de sangue através de flebotomias foi citada visando alertar aos intensivistas quanto a possibilidade de se preveni-las. Abordou-se sobre o comportamento e atitude médica, na estratégia transfusional ao longo do tempo, comparadas após as recentes publicações científicas. Não foi objetivo desta revisão discutir os pacientes pediátricos, queimados, neurológicos e de trauma. Os efeitos adversos graves causados por transfusão de sangue e componentes não foram desenvolvidos, embora tenham sido citados face sua importância.

METODOLOGIA

Foi realizada uma análise crítica da literatura médica, numa revisão narrativa, buscando informações do banco de dados da *National Library of Medicine*, através da ferramenta do PubMed e de livros textos clássicos em terapia intensiva. Os termos utilizados foram: (“Anemia” [Mesh] AND (“Erythrocyte Transfusion”[Mesh] OR “Blood Transfusion” [Mesh])) AND (“Critical Illness”[Mesh] OR “Critical Care”[Mesh])) AND “Adult” [Mesh]. Foram encontradas 44 publicações até início de 2009. Em outra busca, através da categoria de terapia em estudos clínicos (clinical query) no PubMed, usou-se os termos dentro do escopo de maior sensibilidade: (Anemia Transfusion Critically ILL) AND (clinical [Title/Abstract] AND trial [Title/Abstract]) OR clinical trials [MeSH Terms] OR clinical trial [Publication Type] OR random* [Title/Abstract] OR random allocation [MeSH Terms] OR therapeutic use [MeSH Subheading]). Foram encontradas 83 publicações. Utilizou-se pesquisa no uptodate online versão 16.2, incluindo os termos (transfusion & anemia &

cardiovascular) na tentativa de se obter os mais relevantes textos nas áreas de medicina interna e da medicina transfusional. Os estudos selecionados abordam o tema transfusão de hemácias em pacientes adultos críticos e com doença cardiovascular. Analisou-se a literatura recente onde a anemia aguda tem potencial deletério. A importância da anemia iatrogênica foi destacada destes estudos, uma vez que é tão prevalente quanto prevenível dentro das UTIs.

A TRANSFUSÃO DE HEMÁCIAS EM TERAPIA INTENSIVA - O DILEMA DO MELHOR LIMAR

Estudos observacionais tentam estabelecer associações entre a transfusão de glóbulos vermelhos e o desfecho clínico dos pacientes submetidos a esta intervenção. Em 1996, Carson et al.⁽⁶⁾ estudaram 1958 pacientes (70% mulheres) cirúrgicos cardiovasculares que se recusaram a receber transfusão sanguínea por questões religiosas. Embora estudo de cunho retrospectivo, Carson destacou que o risco global de morte aumenta quando a concentração de hemoglobina diminui e que a tolerância a anemia ainda é menor na presença de doença cardiovascular, mas viando uma população de pacientes cirúrgicos cardiovasculares. A probabilidade de morrer, traduzida em razão de chance, passaria de 2.3 vezes (95% CI, 1.4–4.0) para 12.3 vezes (95% CI, 2.5– 62.1), quando a concentração de hemoglobina pré-operatória declinasse de 10–10,9 para 6–6,9 g/dL. Este foi o maior estudo observacional publicado sobre a história natural da anemia aguda, envolvendo pacientes submetidos à cirurgia cardiovascular e sem transfusões. Portanto, Carson et al.⁽⁶⁾ concluíram, que um único gatilho transfusional de 10 g/dL por ex., poderia ser inapropriado, já que os potenciais benefícios de uma transfusão deveriam ser individualizados para cada paciente, considerando 3 vertentes:

- o desempenho hemodinâmico e estado cardiovascular,
- intensidade das perdas de sangue no período per e pós-operatório,
- a presença de doenças associadas.

O estudo ABC⁽⁷⁾ (Anemia and Blood Transfusion in Critical Ill (n= 3534 e 146 CTIs) e o estudo CRIT⁽⁸⁾ (n= 4892 e 284 CTIs), levantaram importantes questionamentos relativo aos benefícios transfusionais que os pacientes críticos com anemia poderiam obter, ajudando a definir as práticas transfusionais atuais. Conforme descrito no tabela 1 há uma prevalência elevada de anemia dentro das terapias intensivas. Além do mais, a maioria dos pacientes críticos ainda recebem transfusões de hemácias com limiares de hemoglobina entre 8,4 a 8,6 g/dL, exceto pelo estudo brasileiro,⁽⁹⁾ que de alguma maneira pode ter recebido mais influência do estudo TRICC.⁽⁴⁾ Este estudo,⁽⁹⁾ embora com uma população menor, descreveu uma tendência a utilizar um limiar mais restritivo, no que cerne a

Tabela 1 - Comparação entre os estudos de registro, prospectivos observacionais (internacionais e brasileiro)

Perfil demográfico	Estudo americano CRIT ⁸	Estudo europeu ABC ⁷	Estudo brasileiro Fundo AMIB ⁹
UTI/Hospitais/Países	284/213/1	146/146/15	19/19/1
Pacientes	4892	3534	231
% de pacientes com Hb admissional < 10 g/dL	35%	36,60%	33%
Limiar transfusional	8,6 g/dL	8,4 g/dL	7,7 g/dL
Receberam transfusões (UTI)	50%	37%	36,50%
Transfusão para corrigir anemia	90%	28%	53%

AMIB– Associação de Medicina Intensiva Brasileira; UTI – unidade de terapia intensiva

correção de anemia. Cabe ressaltar que nestes 3 estudos observacionais⁽⁷⁻⁹⁾ constatou-se que as transfusões de hemácias aumentavam com o tempo de internação.

Os estudos ABC e CRIT^(7,8) utilizaram uma metodologia estatística, com a finalidade de analisar a relação entre transfusão e mortalidade, ajustando as diferenças entre os grupos, chamada propensity score, indicando um maior risco de morte àqueles pacientes transfundidos, ou seja, no estudo ABC, dos pacientes que morreram, 57,1% foram transfundidos contra 42% que não foram. No estudo CRIT, ajustando-se as características de base e gravidade, dos 1059 pacientes (44,8%) transfundidos contra os 1059 pacientes (44,8%) não transfundidos, usando novamente o propensity score, o risco de morte foi maior para os transfundidos em 1.65 vezes com um intervalo de confiança (IC 95% - 1.35 - 2.03), $p < 0.001$. Mas o mais importante é que estas evidências científicas colocaram em debate nossa conduta histórica frente a questões da validade das transfusões de hemácias, sobretudo se realmente benéficas aos pacientes críticos com anemia aguda. Este hábito de transfundir tem origem em parâmetros não tão bem fundamentados, como uma hemoglobina de 10 g/dL e hematócrito de 30%, obedientes à antiga regra empírica de 10/30, sugerida por Adams e Lundy,⁽¹⁰⁾ fruto de poucos casos de risco em anestesia, descritos em 1942. Alguns ensaios clínicos tentaram responder, quando dever-se-ia transfundir um paciente crítico. Um dos trabalhos mais consistentes da literatura foi o estudo clínico prospectivo multicêntrico de Paul Hébert et al.⁽⁴⁾ publicado em 1999 (Estudo da Necessidade de Transfusão em Terapia Intensiva - “Transfusion Requirements in Critical Care - TRICC Study”). Neste ensaio, 834 pacientes críticos foram randomizados para duas estratégias de transfusão ditas restritiva e liberal. Este estudo apontou que dever-se-ia menos generoso quanto ao uso de sangue, uma vez que, a estratégia restritiva na forma de se ofertar o sangue (fazer uma unidade de concentrado de hemácias somente quando a hemoglobina cair abaixo de 7 g/dL), foi tão segura quanto, e possivelmente superior, àquela mais liberal (hemoglobina deveria ser mantida entre 10 g/dL - 12 g/dL, e

uma unidade de concentrado de hemácias administrada, caso declinasse abaixo 10 g/dL). No global, a mortalidade em 30 dias foi similar, de 23,3% para o grupo de estratégia liberal contra 18,7% para o grupo de estratégia restritiva ($p = 0.11$). Porém, numa análise de subgrupo, a mortalidade foi menor para os menos graves e mais jovens, ou seja, para aqueles com APACHE II score ≤ 20 (8,7% vs. 16,1%) e com idade ≤ 55 anos (5,7% vs. 13%) dos grupos restritivo e liberal respectivamente.

Em 2002 Carson e Hébert⁽¹¹⁾ publicaram uma revisão sistemática de 10 estudos randomizados e controlados sobre limiares transfusionais, que incluíram 1780 pacientes em 40 anos. Destes, 5 estudos eram pertinentes a pacientes cirúrgicos, 3 no cenário de perda sangüínea aguda e trauma, mas somente 2 estudos envolveram pacientes de terapia intensiva. Além da heterogeneidade presente nesta revisão sistemática, composta preponderantemente por estudos com amostragem pequena, ela recebeu uma forte influência do estudo TRICC, ou seja, 50% dos pacientes incluídos na análise ($n = 892$) pertenciam ao estudo canadense⁽⁴⁾ e aproximadamente 43% eram de pacientes cirúrgicos eletivos ou estáveis no pré-operatório. Os autores concluíram que a mortalidade, a taxa de eventos cardíacos, morbidade e tempo de internação hospitalar não foram diferentes. É importante considerar que os estudos reunidos nesta revisão sistemática eram bastante diferentes no tamanho amostral (22 a 838 pacientes), tipos de pacientes, e mais importante, o limiar transfusional entre os ensaios era muito variável. Os dados desta metanálise reforçaram a possibilidade de uma prática transfusional mais restrita para tratar anemia nos diversos cenários.

As melhores evidências baseadas nos estudos TRICC, ABC e CRIT

Em terapia intensiva há uma grande heterogeneidade não só de pacientes críticos mas também de distintas doenças associativas (entre pacientes clínicos, cirúrgicos, trauma, sepse, neurológicos e com graves sangramentos), inclusive no que cerne às diversas manifestações de disfunções orgânicas. No

estudo TRICC, a mortalidade entre os pacientes com doenças cardiovasculares não foi significativamente aumentada, da coorte randomizada para receber a estratégia referente terapia transfusional restritiva, assim como não houve aumento, clinicamente importante, no subgrupo dos 257 pacientes, com conhecida doença coronária. É importante ter cautela ao interpretar esse dados, posto que houve viés de seleção no estudo original, por exclusão dos pacientes com doença cardíaca para participação do TRICC. Os pacientes não recrutados no estudo canadense diferenciavam-se quando comparados com aqueles recrutados nos seguintes aspectos:

1- Eram um pouco mais velhos (57.6 ± 18.2 vs. 59 ± 18.8 anos), embora tivessem o mesmo APACHE II score ($p=0.36$) e diagnósticos semelhantes ($p=0,26$)

2- Eram distintos em relação a presença de doença cardíaca.

É interessante mencionar que de todos os pacientes excluídos do estudo TRICC, 26% tinham doença cardíaca, quando comparados com 20% daqueles pacientes que não foram selecionados para a inclusão. Os pacientes alocados na estratégia do grupo liberal receberam 5,6 unidades de concentrados de hemácias contra 2,6 unidades de concentrados de hemácias do grupo da estratégia restritiva. Curiosamente, o grupo com menor nível de hemoglobina ($n= 418$ da terapia restritiva) apresentou uma menor incidência de infarto agudo do miocárdio (IAM=0,07%) e de insuficiência cardíaca (ICC=5,3%), contra o grupo da estratégia liberal ($n = 420$) com 2,9% de incidência de IAM e 10,7% de ICC. (Tabela 2)⁽¹²⁾

Tabela 2 - Resultados selecionados do estudo TRICC

	Estratégia restritiva N= 418	Estratégia liberal N= 420	Valor de p
Mortalidade em 30 dias	18,7	23,3	0,11
Infarto agudo do miocárdio	0,07	2,9	0,23
Insuficiência cardíaca	5,3	10,7	< 0,01
Pneumonia	20,8	20,5	0,92
Sepse	4,0	6,0	
Outras infecções	10	11,9	0,38
Tempo de hospitalização	34,8	35,5	0,58

Adaptado de Klein HG, Spahn DR, Carson JL. Red blood cell transfusion in clinical practice. *Lancet*. 2007;370(9585):415-26. Review.⁽¹²⁾
Valores expressos em % e número de dias.

A sepsé foi listada como diagnóstico primário em somente 6% dos pacientes listados para o grupo que compôs a estratégia restritiva, e 4% para o grupo da estratégia liberal. Desta forma, deve-se ter cuidado ao generalizar estes resultados, extrapolando seus dados aos pacientes com sepsé grave na terapia intensiva.

O estudo europeu ABC,⁽⁷⁾ mostrou que 55% das transfusões foram destinadas a pacientes com hemorragias, um percentual bem maior do que outros pesquisadores^(1,2) descreveram, onde cerca de 25% das transfusões foram destinadas àqueles pacientes críticos com hemorragia. As taxas de infarto agudo e insuficiência cardíaca com os níveis de hemoglobinas, e as indicações de transfusão de hemácias foram muito semelhantes entre esses estudos.^(1,2,7,9) Mas o que chama a atenção é que cerca de 75% das indicações de transfusão de glóbulos vermelhos ocorreu pela identificação de uma “baixa hemoglobina”.

As origens desta atitude baseia-se nos efeitos adversos e a presença dos fatores de risco associados à anemia, já identificados em diversas publicações e diretrizes.^(3,13-16) A anemia é pouco tolerada em idosos com doenças graves, principalmente com doença cardíaca, cerebrovascular e respiratórias associadas. Todavia, ainda faltam evidências clínicas, que confirmem se esses fatores estão independentemente atrelados ao aumento dos efeitos adversos.⁽¹⁷⁾ Estudos coortes pequenos, que envolveram pacientes anêmicos e de alto risco para cirurgia vascular,⁽¹⁸⁾ peri-operatório cardiovascular em testemunhas de Jeová,⁽⁶⁾ e mais recentemente, um multicêntrico envolvendo 3500 pacientes para cirurgia cardíaca,⁽¹⁹⁾ que foram favoráveis à correção da anemia pelo risco aumentado de complicações e mortalidade. Futuros estudos deveriam ser realizados, para esclarecer se realmente as terapias direcionadas especificamente para a correção da anemia pré operatória, poderiam atenuar os efeitos adversos delas provenientes, para cada categoria cirúrgica.

As melhores evidências sobre a anemia em pacientes cardiológicos

Interessante citar os grandes estudos observacionais, quanto as conseqüências da anemia em pacientes com doença coronária e infarto agudo do miocárdio.⁽²⁰⁻²²⁾ O maior deles, o estudo de Wu et al.,⁽²⁰⁾ mostrou que houve aumento na mortalidade em 50% entre os pacientes admitidos com hematócrito $\leq 27\%$, ao longo de 30 dias de hospitalização, apesar de não terem sido transfundidos. Embora este estudo retrospectivo estivesse avaliando 78.974 pacientes do banco de dados do Medicare, com mais de 65 anos, apresentou vieses potenciais, tais como uma baixa taxa de transfusões, ajustes estatísticos limitados provenientes da análise multivariada, baseadas no hematócrito de admissão hospitalar, ao invés do valor de hematócrito imediatamente antes da transfusão de hemácias. Também não levaram em consideração o momento em que ocorreram as transfusões, e se elas estavam ligadas aos valores de hematócrito ou a outras indicações específicas.

Os benefícios das transfusões ocorreram quando os pa-

cientes apresentavam hematócrito entre 30.1% e 33%, numa análise secundária. Foram excluídos os pacientes que faleceram dentro das primeiras 48 horas da admissão hospitalar.⁽¹⁷⁾ Apesar das limitações metodológicas, os autores relataram que as evidências eram suficientes para se recomendar a transfusão de hemácias, principalmente quando o hematócrito fosse abaixo de 33%, em pacientes idosos seguidos de infarto agudo do miocárdio.

Rao et al.,⁽²¹⁾ apresentou um estudo com uma metodologia mais rigorosa por contemplar uma população com mais intervenções agressivas, e com mais exposições aos componentes do sangue. Aplicou-se uma análise estatística multivariada, ajustando as influências de diversas características de base. Este estudo revelou que não houve uma associação de melhora da sobrevivência, quando as transfusões de hemácias eram feitas com níveis limítrofes de hematócrito entre 20% ou 25%. Adicionalmente, relatou claramente que os piores resultados, decorriam das transfusões associadas aos valores de hematócrito maiores que 30%. No entanto, embora este estudo apresentasse critérios metodológicos mais rigorosos, foi exposto ao fator limitante da amostra, ou seja, este estudo envolveu somente 2400 indivíduos (10%) que receberam transfusões, uma fração pequena de pacientes expostos ao sangue, gerando uma mortalidade média de 4%.

Sabatine et al.⁽²²⁾ estudaram a associação entre valores baixos de hemoglobina e eventos adversos cardiovasculares em 39.922 pacientes em 30 dias de acompanhamento. O estudo mostrou que a anemia é um preditor importante de eventos adversos cardiovasculares maiores. Por outro lado, apontou que os valores de hemoglobina superiores a 17 g/dL também tiveram um excesso de mortalidade. Este estudo demonstrou que mortalidade de pacientes com IAM e elevação do segmento ST aumentou 20% - em razão de chance, 1.21 vezes para cada grama de queda de hemoglobina (1 g/dL) abaixo de 14 g/dL. Mas os pacientes com síndrome coronária aguda (SCA) e sem elevação do segmento ST, a presença de IAM, isquemia recorrente, e morte cardiovascular aumentava quando os níveis de hemoglobina eram inferiores a 11 g/dL. Curiosamente, este estudo também observou um aumento dos efeitos adversos, para todos os pacientes com SCA com ou sem elevação do ST, quando os valores de hemoglobina subiam acima de 14 g/dL.

Um fato convergente entre estes estudos⁽²⁰⁻²²⁾ é que os indivíduos transfundidos com níveis de hematócrito mais elevados, tiveram também efeitos adversos lesivos. O estudo de Wu et al.⁽²⁰⁾ envolveu pacientes idosos com doença cardíaca (IAM) ao passo que o estudo de Rao et al.⁽²¹⁾ considerou pacientes mais jovens e que necessitaram de intervenções transfusionais mais agressivas. Embora o estudo de Sabatine não tenha sido analítico sobre limiar transfusional, elucidou

sobre o impacto promovido pela anemia, numa população com SCA e como ela pode ser um poderoso preditor de complicações e mortalidade nos pacientes com doença coronária, assim como também uma hemoglobina alta poderia causar dano. Numa recente e extensiva revisão da literatura publicada por Marik et al.,⁽²³⁾ somente um único subgrupo de um único estudo⁽²⁰⁾ referiu benefício associado a hemotransfusão; os idosos que sofreram de infarto agudo e com hematócrito basal abaixo de 33% e que não foram submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica. Desta forma, é possível que as transfusões de sangue em pacientes mais idosos com comorbidades, possa estar indicada para um limiar de hematócrito pouco mais elevado, pois parece trazer benefícios; ao passo que as transfusões de sangue destinadas aos pacientes mais jovens, talvez traga menos benefícios. Uma explicação seria que fisiologicamente os jovens se adaptam e toleram mais a anemia que os idosos. Além disto, outras opções terapêuticas mais frequentemente utilizadas nos mais jovens, como procedimentos de revascularizações mais agressivos, emprego de drogas como as estatinas, agentes antiagregantes plaquetários entre outras terapias, tem se mostrado mais presentes, eficazes e salvadoras.⁽¹⁷⁾

Considerando estes argumentos, é possível adotar uma estratégia transfusional mais restritiva àqueles indivíduos mais jovens, com boa reserva cardíaca, capazes de suportar abordagens mais agressivas ao tratamento da SCA. Não parece que as transfusões de hemácias tenham efeito incremental positivo em pacientes após IAM com hematócrito > 20% ou uma hemoglobina superior a 7 g/dL como descrito no estudo de Rao et al.⁽²¹⁾

Mas também é plausível realizar uma estratégia transfusional mais liberal àqueles indivíduos mais idosos, e com menor reserva cardiovascular como sugerido por Wu et al.⁽²⁰⁾ Contudo a literatura ainda não estabelece com clareza, qual a melhor estratégia transfusional, e qual o limiar mais apropriado destinado ao paciente crítico com doença cardíaca e síndrome coronária isquêmica.⁽²³⁾

As recentes diretrizes do American College of Cardiology/American Heart Association sugerem uma varredura relativa a anemia e sua correção na SCA. Porém não especificam qual o valor de hemoglobina como alvo terapêutico.⁽²²⁾

As melhores evidências sobre a anemia iatrogênica em UTI

A anemia iatrogênica é considerada um outro importante fator, que contribui para a perpetuação e agravamento da anemia nos pacientes críticos. Por volta de 40 mL de sangue são retirados dos pacientes graves por dia para realizações de exames de rotina. Em pacientes sépticos este volume pode ser maior.^(7,24) Outros estudos relatam retiradas diárias de sangue,

através de flebotomias diagnósticas, que podem variar de 25 a 40 mL, e aqueles pacientes com cateteres arteriais podem perder aproximadamente 900 mL de sangue durante sua permanência nas UTIs.^(7,25,26) Outros fatores que contribuem para a anemia nesses pacientes críticos incluem as coagulopatias, as hemólises associadas a patógenos, hipoadrenalismo e deficiências nutricionais.^(27,28) A perda aguda de sangue (20% da volemia) pode ser gerenciada inicialmente com a reposição de fluidos, numa tentativa de controlar um choque hemorrágico. Porém, a administração inicial de volume sem metas ou monitorização, poderia produzir uma queda adicional nos níveis de hemoglobina, por hemodiluição, agravando uma coagulopatia. Os mecanismos compensatórios do aumento do débito cardíaco, poderiam ser menos efetivo nas populações idosas, ou com distúrbios orgânicos mais graves.⁽¹²⁾

Numa publicação recente, Hébert et al.⁽¹⁷⁾ sugerem que o emprego de transfusão de hemácias, deveria contemplar diversas situações críticas entre seus respectivos limiares. A tabela 3 descreve uma proposta para se transfundir em algumas situações clínicas peculiares em terapia intensiva. Porém, recomenda-se analisar os diversos espectros clínicos que se manifestam, e que norteiam cada doença, a fim de se considerar uma abordagem terapêutica individualizada, para cada cenário clínico. Aliás, Carson⁽⁶⁾ em 1996 já preconizava uma abordagem individualizada.

Tabela 3 - Sugestão de abordagem quanto ao encontro de limiares transfusionais

Variáveis	Gatilho transfusional g/dl	Meta (hemoglobina) g/dl
Pacientes críticos (sem sangramentos)	7	7 - 9
Pacientes críticos com choque séptico (> 6 h)	7	7 - 9
Pacientes críticos com choque séptico (< 6 h)	8 - 10	10
Pacientes críticos com doença cardíaca crônica	7	7 - 9
Pacientes críticos com doença cardíaca aguda	8 - 10	10

Adaptado de: Hébert PC, Tinmouth A, Corwin HL. Controversies in RBC transfusion in the critically ill. *Chest*. 2007;131(5):1583-90.⁽¹⁷⁾

A disparidade entre os estudos de Rivers e Hébert

Em indivíduos saudáveis o fluxo coronário aumenta significativamente durante a anemia aguda para compensar o decréscimo do conteúdo arterial de oxigênio ($CaO_2 = Hb \times 1.34 \times SaO_2 + PaO_2 \times 0.0031$) que compõe o transporte de

oxigênio ($DO_2 = \text{Débito Cardíaco} \times CaO_2$). Deste modo é fortemente recomendado que se avalie cada caso, no que concerne a indicação de transfusões de hemácias. O estudo de Rivers⁽²⁹⁾ otimizou a oferta tecidual de oxigênio, baseada na saturação venosa central nas primeiras 6 horas de sepse grave. Esta abordagem trouxe benefícios como a diminuição da mortalidade hospitalar de 46,5% no grupo controle (sem transfusão e protocolo gerenciado) para 30,5% no grupo com o protocolo gerenciado, denominado de early-goal directed therapy (terapia precoce direcionada por meta - TPDM). No entanto, esta prescrição transfusional precoce, constituiu parte de um algoritmo ou protocolo gerenciado de ressuscitação volêmica destinado aos pacientes com sepse grave, ainda na sala de emergência. Portanto, a transfusão de hemácias pertence a mais uma das intervenções terapêuticas composta na TPDM, e não um ato médico isolado, por isso não poderia ser valorizado isoladamente. Neste estudo, apesar de 64% dos pacientes no grupo do protocolo terem recebido transfusões, contra somente 18.5% dos pacientes do grupo controle, vale ressaltar que outras terapias compõem o pacote (bundle) dentro das primeiras 6 horas do diagnóstico de sepse grave, como a instituição de inotrópicos, suporte com aminas vasoativas, e metas oxi-hemodinâmicas claras a serem atingidas, com o intuito irrestrito de se estabelecer o mais adequado padrão perfusional na macrocirculação.

Em contraste, o estudo canadense (TRICC), comparou duas diferentes estratégias transfusionais, dentro das 72 horas de admissão, em uma população não tão bem específica, mas com hemoglobina de inclusão bem definida. Ambos estudos^(4,29) geraram hipóteses para se responder a importantes questões, como por ex., qual seria a melhor estratégia para ressuscitar os pacientes sépticos no cenário de terapia intensiva. Dever-se-ia incluir limiares diferentes de anemia ao longo de sua internação?

No momento, quais os benefícios colhidos de uma determinada prática transfusional destinada aos pacientes com sepse grave ao longo de sua internação e comorbidades, ainda não foi claramente estabelecido.

Atitudes transfusionais adotadas em terapia intensiva

A prática transfusional no mundo, dentro das terapias intensivas, mesmo após o estudo clássico canadense de 1999, não parece ter mudado substancialmente na direção de um limiar transfusional mais baixo. Exceto no Canadá, após uma investigação sobre atitudes transfusionais em terapia intensiva,⁽³⁰⁾ ficou demonstrada que 85% dos médicos avaliados, mudaram sua abordagem na direção da estratégia restritiva. Porém, esta mudança de comportamento promovida pelo TRICC no Canadá, se contrasta com a prática europeia e americana, expressadas pelos estudos ABC⁽⁷⁾ e CRIT,⁽⁸⁾

onde a hemoglobina pré-transfusional era ao redor de 8,5 g/dL, significativamente superior ao menor limiar demonstrado pelo estudo TRICC e a prática dos intensivistas canadenses.

No estudo brasileiro⁽⁹⁾ a hemoglobina pré-transfusional foi de 7,7 g/dL, e os pacientes com cardiopatias tiveram o gatilho com a hemoglobina ao redor de 8 g/dL, aproximando-o da prática canadense.

Deve-se ressaltar que, até os anos 80, a maioria dos anestesiolistas prescrevia transfusão de hemácias para se atingir uma hemoglobina pré-operatória igual ou superior a 10 g/dL.⁽³¹⁾ Porém, esta prática baseada em limiares isolados, se manteve mesmo depois de publicada as diretrizes do National Institutes of Health Consensus Conference on Perioperative Blood Transfusion e do American College of Physician Clinical Guideline, que orientavam aos clínicos a não se deter a limiares laboratoriais, mas às necessidades fisiológicas e clínicas, individualizadas ao contexto da doença, principalmente aos pacientes com hemoglobina superiores a 7 g/dL.^(15,16) Mas a despeito de inúmeras diretrizes, observa-se até hoje uma enorme variação no comportamento médico relacionado as prescrições transfusionais. Seja em cirurgia geral, cirurgia de revascularização miocárdica,⁽³²⁻³⁴⁾ pacientes ginecológicos⁽³⁵⁾ ou dentro da terapia intensiva.⁽³⁶⁾ Infelizmente, a prática médica se respalda em gatilhos transfusionais, tendo a premissa de que a transfusão de sangue é benéfica por melhorar o transporte de oxigênio, e por conseguinte, a redução da injúria tecidual, mesmo cientes dos ensaios que apontam ao contrário. Os riscos e danos graves ligados as transfusões de hemácias e outros componentes, denominado NISHOT (Noninfectious Serious Hazards of Transfusion), estão bem definidos na literatura atual, podendo ser explorados na revisão de Hendrickson et al.⁽³⁷⁾ No entanto, deve-se citar que a transfusão também promove importantes distúrbios sobre a microcirculação,^(38,39) fenômeno cada vez mais investigado em terapia intensiva.⁽⁴⁰⁾

CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

O modelo transfusional sempre foi muito variado dentro e fora das terapias intensivas por décadas, principalmente no que tange aos limiares para a correção da anemia. O estudo TRICC, permanece como um marco científico, com uma qualidade metodológica ainda não perfeita aos pacientes de terapia intensiva, e portanto com uma aplicabilidade não universal. Os limiares transfusionais dos pacientes críticos poderiam ser os descritos na tabela 2. Recomenda-se que se administre uma (1) unidade de hemácias por vez (se não houver a presença de hemorragias graves), monitorizando-se sempre a concentração plasmática da hemoglobina pré e pós-transfusional, com o intuito de assegurar se as metas desejadas

foram alcançadas.

Os pacientes com doença cardiovascular subjacente apresentam um maior risco de morte do que aqueles sem doença cardiovascular, para qualquer nível de hemoglobina.

Com o declínio do risco de infecções transmitidas por transfusão, emergem as complicações maiores denominada NISHOT - (Noninfectious Serious Hazards of Transfusion). Atualmente um paciente transfundido tem 1000 vezes mais chance de sofrer danos graves [como injúria pulmonar aguda relacionada a transfusão (TRALI), sobrecarga circulatória associada à transfusão (TACO), púrpura trombocitopênica transfusional (PTT) e hemólise, do que infecções relacionadas ao sangue (como as infecções virais relativas ao vírus hepatite B, hepatite C entre outros)].⁽³⁷⁾

Como forma dos intensivistas aumentarem suas ações em segurança, seria conveniente observar medidas preventivas, evitando-se excesso de flebotomias, em volume de sangue retirado para constantes avaliações laboratoriais diárias, e transfusões baseados em intuições ou hábitos.^(7,25,26)

A mudança de comportamento da prática médica já incorporada há décadas é um desafio, pois parecem estar baseados mais em crenças do que evidências. A incorporação das melhores evidências científicas ao exercício contínuo do cuidado de beira-leito, requer ações além da divulgação, disseminação, e treinamento constantes. O bom entendimento da existência de barreiras individuais e institucionais, para que o conhecimento científico moderno possa ser corretamente compreendido, traduzido e adaptado ao nosso dia-a-dia é primordial.⁽⁴¹⁾

O exercício da medicina também ganha valor e credibilidade quando coexiste com informações consistentes e julgamento crítico, que progressivamente se incorpora ao nosso comportamento. A discussão científica é nosso elo e motor, posto que facilita e possibilita aperfeiçoar o tirocínio clínico-científico, e desta forma teremos mais probabilidades de transformar adequadamente nossas rotinas e hábitos.

ABSTRACT

Anemia is a prevalent issue in intensive care units. It appears in the first days, and may continue or worsen during hospital stay. Its etiology is generally multifactorial. Red blood cell transfusion is the most common intervention for treating anemia. Approximately 12 million blood units are used for transfusions in the United States, 25% to 30% in the intensive care units. Due to reduction of transfusion infections the increased safety has allowed an expansion of clinical indications. However, transfusion therapy is associated with other adverse effects such as nosocomial infections, immunological impairment, lung injury, hemolytic reactions and higher cancer incidence. Various papers have tried to show an association between

correction of anemia and mortality-morbidity, but no consensus has been reached in literature. One of the current World Health Organization's proposals is to reduce potentially unnecessary transfusions, promoting a rational transfusion attitude. The primary objective of this narrative review is to approach controversies regarding the transfusion threshold according to recent studies, and as a secondary objective, it aims to discuss iatrogenic anemia aspects and the different behaviors among intensivists on the best practices for implementation of transfusion practices. It is not within our objectives to discuss transfusion complications, although they are mentioned. A search was conducted on electronic literature databases (PubMed - Clinical Queries), and UpToDate 16.2, and additional consultation to textbooks. It became clear that transfusion

practices are widely variable among intensive care units. Evidence is scarce that routine transfusion in non-hemorrhagic patients should be used in those with > 7 g/dL hemoglobin. There is no consensus on the transfusion threshold in critically ill patients. Cardiovascular disease patients seem to present a higher risk of death than non-cardiovascular patients, for any level of hemoglobin. Transfusion guided by hemoglobin levels and individual oxy-hemodynamic physiologic parameters and clinical context is apparently, the current best accepted strategy, rather than arbitrary and isolated hemoglobin correction.

Keywords: Anemia/therapy; Intensive care; Blood transfusion

REFERÊNCIAS

1. Chohan SS, McArdle F, McClelland DB, Mackenzie SJ, Walsh TS. Red cell transfusion practice following the transfusion requirements in critical care (TRICC) study: prospective observational cohort study in a large UK intensive care unit. *Vox Sang*. 2003;84(3):211-8.
2. Rao MP, Boralessa H, Morgan C, Soni N, Goldhill DR, Brett SJ, Boralessa H, Contreras M; North Thames Blood Interest Group. Blood component use in critically ill patients. *Anaesthesia*. 2002;57(6):530-4.
3. 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.
4. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, 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(6):409-17. Erratum in: *N Engl J Med*. 1999;340(13):1056.
5. Napolitano LM, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill. *Crit Care Clin*. 2004;20(2):255-68. Review.
6. Carson JL, Duff A, Poses RM, Berlin JA, Spence RK, Trout R, et al. Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet*. 1996;348(9034):1055-60.
7. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, Meier-Hellmann A, Nolle G, Peres-Bota D; ABC (Anemia and Blood Transfusion in Critical Care) Investigators. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA*. 2002;288(12):1499-507.
8. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Abraham E, 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. Lobo SM, Vieira SR, Knibel MF, Grion CMC, Friedman G, Valiatti JL, 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.
10. Adams RC, Lundy JS. Anesthesia in cases of poor surgical risk: some suggestions for decreasing the risk. *Surg Gynecol Obstet*. 1942;64:1011-9.
11. Carson JL, Hill S, Carless P, Hébert P, Henry D. Transfusion triggers: a systematic review of the literature. *Transfus Med Rev*. 2002;16(3):187-99.
12. Klein HG, Spahn DR, Carson JL. Red blood cell transfusion in clinical practice. *Lancet*. 2007;370(9585):415-26. Review.
13. Practice Guidelines for blood component therapy: A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. *Anesthesiology*. 1996;84(3):732-47.
14. Crosby ET. Perioperative haemotherapy: I. Indications for blood component transfusion. *Can J Anaesth*. 1992;39(7):695-707.
15. Consensus conference. Perioperative red blood cell transfusion. *JAMA*. 1988;260(18):2700-3.
16. Welch HG, Meehan KR, Goodnough LT. Prudent strategies for elective red blood cell transfusion. *Ann Intern Med*. 1992;116(5):393-402.
17. Hébert PC, Tinmouth A, Corwin HL. Controversies in RBC transfusion in the critically ill. *Chest*. 2007;131(5):1583-90.
18. Nelson AH, Fleisher LA, Rosenbaum SH. Relationship between postoperative anemia and cardiac morbidity in high-risk vascular patients in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 1993;21(6):860-6.
19. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Beattie WS; Reducing Bleeding in Cardiac Surgery (RBC) Investigators. Risk associated with preoperative anemia in cardiac surgery: a multicenter cohort study. *Circulation*. 2008;117(4):478-84.
20. Wu WC, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2001;345(17):1230-6.
21. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, Granger CB, Newby

- LK, Armstrong PW, et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA*. 2004;292(13):1555-62.
22. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, Burton PB, Murphy SA, McCabe CH, et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2005;111(16):2042-9.
23. Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Crit Care Med*. 2008;36(9):2667-74.
24. Nguyen BV, 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.
25. Smoller BR, Kruskall MS. Phlebotomy for diagnostic laboratory tests in adults. Pattern of use and effect on transfusion requirements. *N Engl J Med*. 1986;314(19):1233-5.
26. van Iperen CE, Gaillard CA, Kraaijenhagen RJ, Braam BG, Marx JJ, van de Wiel A. Response of erythropoiesis and iron metabolism to recombinant human erythropoietin in intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2000;28(8):2773-8.
27. Bätge B, Filejski W, Kurowski V, Klüter H, Djonlagic H. Clostridial sepsis with massive intravascular hemolysis: rapid diagnosis and successful treatment. *Intensive Care Med*. 1992;18(8):488-90.
28. Rodriguez RM, Corwin HL, Gettinger A, Corwin MJ, Gubler D, Pearl RG. Nutritional deficiencies and blunted erythropoietin response as causes of the anemia of critical illness. *J Crit Care*. 2001;16(1):36-41.
29. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1368-77.
30. Hébert PC, Fergusson DA, Stather D, McIntyre L, Martin C, Doucette S, Blajchman M, Graham ID; Canadian Critical Care Trials Group. Revisiting transfusion practices in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2005;33(1):7-12; discussion 232-232.
31. Stehling LC, Ellison N, Faust RJ, Grotta AW, Moyers JR. A survey of transfusion practices among anesthesiologists. *Vox Sang*. 1987;52(1-2):60-2.
32. Stover EP, Siegel LC, Parks R, Levin J, Body SC, Maddi R, et al. Variability in transfusion practice for coronary artery bypass surgery persists despite national consensus guidelines: a 24-institution study. Institutions of the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Anesthesiology*. 1998;88(2):327-33.
33. Goodnough LT, Johnston MF, Toy PT. The variability of transfusion practice in coronary artery bypass surgery. Transfusion Medicine Academic Award Group. *JAMA*. 1991;265(1):86-90.
34. Goodnough LT, Soegiarso RW, Birkmeyer JD, Welch HG. Economic impact of inappropriate blood transfusions in coronary artery bypass graft surgery. *Am J Med*. 1993;94(5):509-14.
35. Matot I, Einav S, Goodman S, Zeldin A, Weissman C, Elchalal U. A survey of physicians' attitudes toward blood transfusion in patients undergoing cesarean section. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(2):462-7.
36. Corwin HL. Transfusion practice in the critically ill: can we do better? *Crit Care Med*. 2005;33(1):232-3.
37. Hendrickson JE, Hillyer CD. Noninfectious serious hazards of transfusion. *Anesth Analg*. 2009;108(3):759-69.
38. Raat NJ, Ince C. Oxygenating the microcirculation: the perspective from blood transfusion and blood storage. *Vox Sang*. 2007;93(1):12-8.
39. den Uil CA, Klijn E, Lagrand WK, Brugts JJ, Ince C, Spronk PE, Simoons ML. The microcirculation in health and critical disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2008;51(2):161-70.
40. Klijn E, Den Uil CA, Bakker J, Ince C. The heterogeneity of the microcirculation in critical illness. *Clin Chest Med*. 2008;29(4):643-54, viii.
41. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, Rubin HR. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA*. 1999;282(15):1458-65.