

Bruno Franco Mazza<sup>1</sup>, Flavio Geraldo Rezende Freitas<sup>1</sup>, Melca Maria Oliveira Barros<sup>2</sup>, Luciano Cesar Pontes Azevedo<sup>1</sup>, Flavia Ribeiro Machado<sup>1</sup>

## Transfusões de sangue no choque séptico: 7,0g/dL é mesmo o limite adequado?

*Blood transfusions in septic shock: is 7.0g/dL really the appropriate threshold?*

1. Departamento de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva, Universidade Federal de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.  
2. Departamento de Hematologia, Universidade Federal de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

### RESUMO

**Objetivo:** Avaliar os efeitos imediatos da transfusão de hemácias nos níveis de saturação venosa central de oxigênio e de lactato em pacientes com choque séptico usando diferentes níveis gatilho de hemoglobina para indicar transfusão.

**Métodos:** Incluímos pacientes com diagnóstico de choque séptico nas últimas 48 horas e níveis de hemoglobina abaixo de 9,0g/dL. Os pacientes foram randomizados para receber imediatamente transfusão se as concentrações se mantivessem acima de 9,0g/dL (Grupo Hb9) ou adiar a transfusão até que a hemoglobina caísse abaixo de 7,0g/dL (Grupo Hb7). Os níveis de hemoglobina, lactato e saturação venosa central de oxigênio foram determinados antes e 1 hora após cada transfusão.

**Resultados:** Incluímos 46 pacientes, totalizando 74 transfusões. Os pacientes do Grupo Hb7 tiveram uma redução significativa nos níveis medianos de lactato de 2,44 (2,00 - 3,22) mMol/L para 2,21 (1,80 - 2,79) mMol/L;  $p = 0,005$ . Isto não foi observado no Grupo Hb9 [1,90

(1,80 - 2,65) mMol/L para 2,00 (1,70 - 2,41) mMol/L;  $p = 0,23$ ]. A saturação venosa central de oxigênio aumentou no Grupo Hb7 [68,0 (64,0 - 72,0)% para 72,0 (69,0 - 75,0)%;  $p < 0,0001$ ], mas não no Grupo Hb9 [72,0 (69,0 - 74,0)% para 72,0 (71,0 - 73,0)%;  $p = 0,98$ ]. Pacientes com elevados níveis de lactato ou saturação venosa central de oxigênio menor que 70% na avaliação basal tiveram um aumento significativo nessas variáveis, independentemente dos níveis basais de hemoglobina. Pacientes com valores normais não demonstraram diminuição em quaisquer dos grupos.

**Conclusão:** A transfusão de hemácias aumentou a saturação venosa central de oxigênio e diminuiu os níveis de lactato em pacientes com hipoperfusão, independentemente de seus níveis basais de hemoglobina. A transfusão não pareceu influenciar essas variáveis em pacientes sem hipoperfusão.

ClinicalTrials.gov NCT01611753

**Descritores:** Transfusão de eritrócitos; Isquemia; Choque séptico; Sepsis; Oxigenação

**Conflitos de interesse:** Nenhum.

Submetido em 11 de novembro de 2014  
Aceito em 2 de fevereiro de 2015

### Autor correspondente:

Bruno Franco Mazza  
Departamento de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva da Universidade Federal de São Paulo  
Rua Napoleão de Barros, 715, 5º andar  
CEP: 04024-900 - São Paulo (SP), Brasil  
E-mail: bruno.mazza@live.com

**Editor responsável:** Gilberto Friedman

DOI: 10.5935/0103-507X.20150007

### INTRODUÇÃO

A sepsé é uma condição comum, que se associa tanto a custos elevados quanto a elevada mortalidade, estando, em geral, relacionada à disfunção de múltiplos órgãos.<sup>(1-8)</sup> Um dos mecanismos primários da disfunção dos órgãos é o metabolismo celular inadequado devido a alterações no suprimento e no consumo de oxigênio.<sup>(9)</sup> Níveis adequados de hemoglobina (Hb) poderiam, em teoria, aumentar o conteúdo arterial de oxigênio e, assim, melhorar a liberação de oxigênio para os tecidos.<sup>(10)</sup> No entanto, não há dados conclusivos com relação ao nível ideal de Hb em pacientes com choque séptico.<sup>(11)</sup>

Apesar de não ser claro se alterações na saturação venosa central de oxigênio ( $ScvO_2$ ) e níveis de lactato realmente produzem melhoras na proporção de fornecimento de oxigênio/consumo de oxigênio, essas alterações podem ser uma melhor indicação para transfusão do que o valor absoluto da Hb. Estudos relativos aos efeitos da transfusão nas variáveis do transporte de oxigênio levaram a resultados conflitantes, com alguns mostrando aumento do fornecimento de oxigênio/consumo de oxigênio, enquanto outros não mostraram qualquer aumento.<sup>(12-17)</sup> Alguns autores recentemente sugeriram que essas variáveis poderiam ajudar a identificar pacientes cirúrgicos que se beneficiariam de transfusão.<sup>(18)</sup> Outros demonstraram que a oxigenação do tecido muscular, o consumo de oxigênio e a reatividade microvascular avaliados por espectroscopia no infravermelho próximo melhoraram após transfusão apenas em pacientes com alterações basais nestas variáveis.<sup>(19)</sup>

Rivers et al. demonstraram redução significativa nas taxas de mortalidade hospitalar em pacientes randomizados para receber terapia guiada por metas que incluía transfusão de hemácias.<sup>(20)</sup> Entretanto, com esse tipo de estudo não foi possível demonstrar um relacionamento claro entre transfusão de sangue e melhora dos desfechos. Recentemente, Holst et al. randomizaram 998 pacientes com choque séptico para uma estratégia de transfusão restritiva ou liberal;<sup>(21)</sup> os autores não conseguiram encontrar qualquer diferença entre os pacientes randomizados para receber transfusão apenas se os níveis de Hb estivessem abaixo de 7,0g/dL e os que tiveram como gatilho níveis de Hb 9,0g/dL. Porém, esses pacientes receberam transfusão durante sua permanência na unidade de terapia intensiva (UTI), independentemente de suas variáveis de oxigenação tissular, o que reduziu a relevância dos achados do estudo. A controvérsia primária se referiu aos potenciais benefícios da transfusão em pacientes com sinais de hipoperfusão e níveis de Hb acima de 7,0g/dL.

Assim, delineamos um estudo fisiológico para determinar os efeitos da transfusão de hemácias nos níveis de  $ScvO_2$  e lactato em pacientes com choque séptico randomizados para dois grupos com diferentes níveis de Hb. Apesar de, com base matemática, o aumento dos níveis de Hb hipoteticamente aumentar o conteúdo de oxigênio e o fornecimento de oxigênio, formulamos a hipótese de que essa terapia aumentaria a  $ScvO_2$  apenas se os níveis de Hb estivessem abaixo de 7,0g/dL. É possível que, perante níveis mais elevados de Hb, essa contribuição seja diferente da obtida com níveis mais baixos, o que apoia uma abordagem restritiva à transfusão. O objetivo deste estudo foi testar esta hipótese em populações ao acaso de pacientes nos quais a transfusão foi indicada caso a Hb caísse abaixo

de 9g/dL e em pacientes nos quais a transfusão foi adiada até que a Hb caísse abaixo de 7,0g/dL.

## MÉTODOS

### Pacientes

Este estudo multicêntrico, prospectivo e randomizado foi realizado em três UTI gerais brasileiras, com um total de 55 leitos. Pacientes admitidos em uma das UTI participantes com diagnóstico de choque séptico<sup>(22)</sup> durante o período compreendido entre 1º de março de 31 de agosto de 2008 foram incluídos não consecutivamente caso preenchessem os seguintes critérios de inclusão: idade acima de 18 anos, diagnóstico de choque realizado há menos de 48 horas antes da participação no estudo, níveis de Hb abaixo de 9,0g/dL e presença de um cateter venoso central localizado na veia cava superior. Foram utilizados os seguintes critérios de exclusão: gravidez, coronariopatia conhecida, sangramento ativo e participação prévia no estudo. O Comitê de Ética em Pesquisa do centro coordenador aprovou o estudo sob o número 1.177/04 e o estudo foi registrado no sítio ClinicalTrials.gov (NCT01611753). Todos os pacientes ou respectivos representantes legais assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

### Características da transfusão de hemácias

Os concentrados de hemácias foram obtidos do banco de sangue de cada um dos centros participantes. Nenhuma das unidades de hemácias transfundidas neste estudo era leucorreduzida. Antes da armazenagem das unidades de concentrado de hemácias, rotineiramente foi adicionada solução de armazenagem (citrato fosfato dextrose adenina - CPDA-1). O período de armazenagem pode prolongar-se por até 35 dias, e não existe política de banco de sangue para transfusão preferencial de unidades frescas de hemácias em pacientes de UTI.

### Protocolo do estudo

Registramos apenas transfusões recebidas enquanto os pacientes se encontravam em choque e utilizando vasopressores. Randomizamos todos os pacientes para um de dois grupos: os pacientes do Grupo 1 receberam transfusões imediatamente, de forma que seus níveis de Hb foram mantidos acima de 9,0g/dL; no Grupo 2, a transfusão foi adiada até que seus níveis de Hb caíssem abaixo de 7,0g/dL. Para randomização, utilizamos envelopes selados com blocos de 10 em cada um dos hospitais. Por razões práticas, o médico

responsável e a equipe do protocolo não foram mantidos cegos quanto ao grupo designado. Os dados demográficos e os escores de gravidade *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II* (APACHE II)<sup>(23)</sup> e *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA)<sup>(24)</sup> foram determinados no dia da inclusão no estudo.

Em cada ocasião que um paciente recebeu uma transfusão, coletamos um conjunto de exames laboratoriais, que incluía níveis de Hb, ScvO<sub>2</sub> e lactato em dois momentos: um imediatamente antes da transfusão e outro 1 hora após o final da transfusão. Os exames laboratoriais foram coletados por meio de um acesso venoso central, após descarte de 5mL de sangue. O posicionamento correto do cateter venoso central foi avaliado por meio de radiografia do tórax. Os dados relativos à gasometria sanguínea e aos níveis de lactato foram medidos utilizando microtécnica em um analisador de gases sanguíneos (ABL 700 Radiometer, Copenhagen, Dinamarca). Os níveis de Hb foram avaliados utilizando espectrofotometria (Cell-din® 3700/Abbott®, Illinois, Estados Unidos).

Imediatamente antes de cada transfusão, conferimos que os pacientes tivessem condições volêmicas adequadas, o que foi definido por uma pressão venosa central (PVC) acima de 12mmHg e pela decisão do médico responsável de que o paciente não necessitava de um novo desafio fluido. Se a PVC estivesse abaixo desse valor, o paciente recebia solução de Ringer lactato ou solução salina normal. Foram utilizados vasopressores para manter a pressão arterial média acima de 70mmHg. Durante o período do estudo, somente se realizaram ajustes dos parâmetros ventilatórios, vasopressores ou infusão de dobutamina em caso de necessidade clínica. Nesse caso, a transfusão específica não seria considerada na análise final.

Avaliamos os níveis de Hb diariamente para avaliar a necessidade de transfusão e, em caso de necessidade de transfusão de hemácias, esta era realizada assim que os resultados estivessem disponíveis. Para cada transfusão, foi realizada transfusão de apenas uma unidade de hemácias. Todas as transfusões durante o período do estudo foram registradas. Acompanhamos os pacientes até o óbito ou a resolução do choque, o que foi definido como retirada dos vasopressores por pelo menos 24 horas. A partir de então, qualquer transfusão necessária foi realizada a critério do médico responsável.

### Análise estatística

O parâmetro primário do estudo foi o efeito da transfusão nos níveis de lactato e ScvO<sub>2</sub>. Os subgrupos pré-especificados foram os pacientes com sinais de hipoperfusão

detectada, utilizando níveis de lactato de pelo menos 1,5 vez os valores normais e os com ScvO<sub>2</sub> abaixo de 70%. Além disso, analisamos também pacientes sem sinais de hipoperfusão ou níveis normais de lactato e ScvO<sub>2</sub>.

O tamanho da amostra foi calculado assumindo que os níveis de ScvO<sub>2</sub> aumentariam em 80% das transfusões dos pacientes no Grupo Hb7, nos quais a transfusão foi adiada até que os níveis de Hb caíssem abaixo de 7,0g/dL em comparação a apenas 45% nas transfusões realizadas no grupo com transfusões para manter níveis de Hb acima de 9,0g/dL, com erro alfa de 0,05 e poder de 80%. Definiu-se melhora como um aumento dos níveis de ScvO<sub>2</sub> 5% acima dos níveis pré-transfusão.<sup>(18)</sup> Segundo nossos cálculos, seriam necessárias 28 transfusões em cada um dos grupos; porém, para corrigir quanto à potencial distribuição não paramétrica das variáveis primárias, o número foi ajustado para 35 transfusões em cada grupo.

As variáveis categóricas foram comparadas utilizando o teste qui quadrado de Pearson corrigido pelo método de Mantel-Haenszel. A distribuição das variáveis contínuas foi avaliada utilizando o teste de Shapiro-Wilk, e a homogeneidade da variância foi avaliada utilizando o teste de Bartlett. As variáveis normalmente distribuídas com variância homogênea foram expressas como média ± desvio padrão, e as variáveis não paramétricas foram expressas como mediana (interquartil 25% - interquartil 75%). Nas comparações entre os grupos, foram utilizados os testes *t* de Student e Mann-Whitney. Para comparações dentro de cada grupo, foi utilizado o teste pareado de Wilcoxon, já que Hb, lactato e ScvO<sub>2</sub> não tiveram distribuição normal.

Realizamos também uma análise da curva *receiver operating characteristic* (ROC) para avaliar a precisão dos níveis de Hb pré-transfusão, lactato pré-transfusão e ScvO<sub>2</sub> pré-transfusão para prever pacientes cujos valores de ScvO<sub>2</sub> aumentariam mais de 5% após a transfusão. Nesta análise, não consideramos pacientes com níveis acima de 75%, já que a interpretação fisiológica nestas condições é controversa.

Em todos os testes, os resultados foram considerados significantes se valor de *p* fosse inferior a 0,05. As análises estatísticas foram realizadas utilizando os programas de computador *Statistical Package for Social Science* (SPSS) 17.0 e GraphPad Prism 5.0.

## RESULTADOS

Foram incluídos neste estudo 63 pacientes. Ao todo, ocorreram 74 transfusões de hemácias, sendo 39 no Grupo Hb9 e 35 no Grupo Hb7 (Figura 1); 19 pacientes receberam mais de uma transfusão. Não se observaram

diferenças significantes entre os grupos com relação às variáveis demográficas, escores de gravidade (Tabela 1) ou características hemodinâmicas imediatamente antes da transfusão (Tabela 2). Não se observaram modificações nos parâmetros respiratórios ou infusão de fármacos vasoativos, assim como nenhum paciente recebeu outros fluidos durante o período da transfusão.

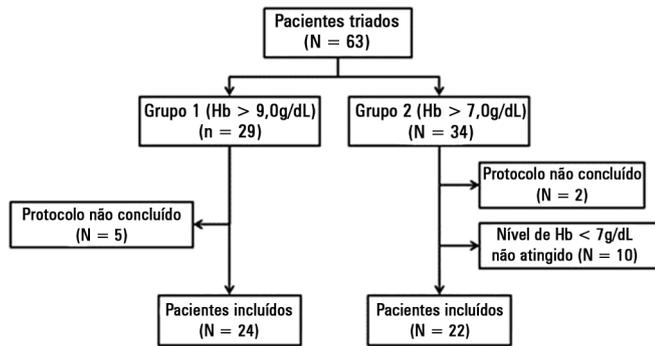


Figura 1 - Fluxograma do estudo. Hb - hemoglobina.

Tabela 1 - Características basais dos pacientes

Variável	Global N = 46	Liberal N = 24	Restritiva N = 22	Valor de p
Sexo masculino	25 (54,3)	14 (58,3)	11 (50,0)	0,76
Idade (anos)	57,5 ± 1,3	57,4 ± 1,3	57,6 ± 1,4	0,95
Comorbidades				
Hipertensão arterial	24 (52,2)	12 (50,0)	12 (54,5)	0,77
Coronariopatia	17 (37,0)	10 (41,7)	7 (31,8)	0,55
Insuficiência cardíaca congestiva	14 (30,4)	5 (20,8)	9 (40,9)	0,20
Diabetes	15 (32,6)	9 (37,5)	6 (27,3)	0,53
Nefropatia crônica	22 (47,8)	13 (54,2)	9 (40,9)	0,39
Doença pulmonar crônica	15 (32,6)	8 (33,3)	7 (31,8)	1,00
Hepatopatia crônica	8 (17,4)	4 (16,7)	4 (18,2)	1,00
Imunossupressão	5 (10,9)	2 (8,3)	3 (13,6)	0,65
Neoplasia	10 (21,7)	6 (25,0)	4 (18,2)	0,72
Doença cerebrovascular	6 (13,0)	2 (8,3)	4 (18,2)	0,40
Fonte da infecção				
Urinária	17 (37,0)	9 (37,5)	8 (36,4)	0,80
Pulmonar	16 (34,8)	7 (29,2)	9 (40,9)	0,61
Abdominal	9 (19,6)	5 (20,8)	4 (18,2)	0,73
Outra	4 (8,7)	3 (12,5)	1 (4,5)	0,31
APACHE II	14,0 ± 3,6	13,9 ± 3,7	14,2 ± 3,6	0,77
SOFA	6,8 ± 0,9	6,7 ± 0,7	6,9 ± 1,1	0,46
Hb na admissão (g/dL)	10 (9,1 - 11,0)	10 (9,5 - 12,0)	9,8 (8,8 - 9,8)	0,15
Mortalidade	24 (52,1)	13 (54)	11 (50)	0,87

APACHE - *Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation*; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*; Hb - hemoglobina. Resultados expressos por números (%), média ± desvio padrão ou mediana (25 - 75%); testes qui quadrado, *t* de Student ou Mann-Whitney usados conforme adequado.

Tabela 2 - Perfil hemodinâmico imediatamente antes da transfusão

Variável	Global N = 74	Liberal N = 39	Restritiva N = 35	Valor de p
PVC (cmH <sub>2</sub> O)	17,4 ± 2,6	17,0 ± 2,4	17,9 ± 2,9	0,15
Uso de dobutamina	55 (74,3)	29 (52,7)	26 (47,3)	1,00
Dose de dobutamina (μg/kg/min)	5,6 ± 2,1	5,1 ± 2,2	5,8 ± 2,0	0,20
Dose de norepinefrina (μg/kg/min)	0,3 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,98

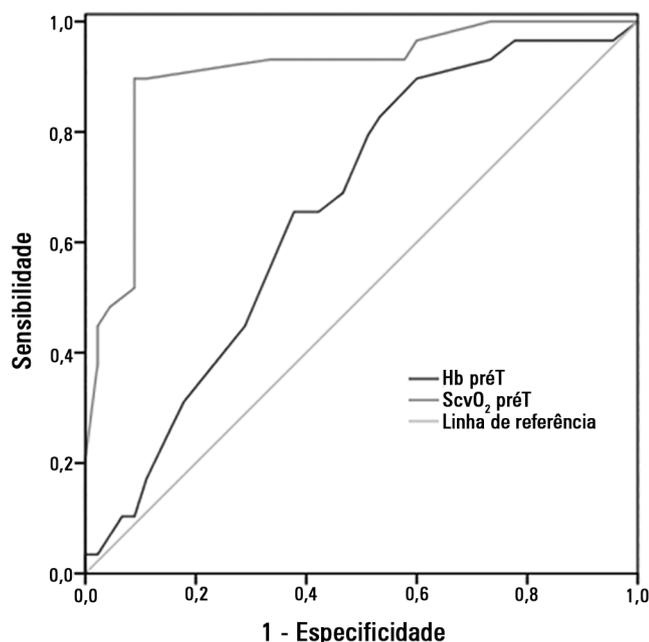
PVC - pressão venosa central. Resultados expressos por números (%) ou média ± desvio padrão. Testes qui quadrado, *t* de Student ou Mann-Whitney usados conforme apropriado.

A transfusão aumentou os níveis globais de Hb ( $p < 0,0001$ ) e, conforme previsto, os níveis de Hb pré-transfusão foram mais elevados no Grupo Hb9 ( $p < 0,0001$ , Tabela 3), e os níveis pré-transfusão de lactato mais elevados no Grupo Hb7. Só foi possível identificar uma redução significativa nos níveis de lactato após a transfusão no Grupo Hb7 (Grupo Hb9:  $p = 0,23$ ; Grupo Hb7:  $p = 0,005$ ). Além disso, como era previsto, a ScvO<sub>2</sub> foi significativamente mais baixa na avaliação basal do Grupo Hb7, sendo detectado um aumento apenas neste grupo (Grupo Hb9:  $p = 0,96$  e Grupo Hb7:  $p < 0,0001$ ). As curvas ROC demonstraram que, em termos de prever os pacientes que responderiam à transfusão com aumento superior a 5% da ScvO<sub>2</sub>, os níveis pré-transfusão de ScvO<sub>2</sub> foram melhores do que os pré-transfusionais de Hb ou lactato (área sob a curva ROC - AUC:  $0,733 \pm 0,064$ ; intervalo de confiança de 95% - IC95% 0,607 - 0,858) (Figura 2).

Tabela 3 - Comparação pré e pós-transfusão dos níveis de lactato, saturação venosa central de oxigênio e hemoglobina

Variáveis	Liberal (N = 39)	Restritiva (N = 35)	Valor de p*
Hemoglobina (g/dL)			
PréT Hb	8,5 (8,2 - 8,7)	6,8 (6,6 - 6,9)	< 0,0001
PósT Hb	9,4 (9,1 - 9,5)	7,6 (7,4 - 7,8)	< 0,0001
Diferença	0,9 (0,8 - 1,1)	0,9 (0,8 - 1,1)	
Valor de p <sup>#</sup>	< 0,0001	< 0,0001	
ScvO <sub>2</sub> (%)			
PréT ScvO <sub>2</sub>	72,0 (69,0 - 74,0)	68,0 (64,0 - 72,0)	0,008
PósT ScvO <sub>2</sub>	72,0 (71,0 - 73,0)	72,0 (69,0 - 75,0)	0,45
Diferença	-1,0 (-3,0 - 3,0)	4,0 (2,0 - 6,0)	
Valor de p <sup>#</sup>	0,96	0,0001	
Lactato (mMol/L)			
PréT lactato	1,90 (1,80 - 2,65)	2,44 (2,00 - 3,22)	0,02
PósT lactato	2,00 (1,70 - 2,41)	2,21 (1,80 - 2,79)	0,07
Diferença	-0,09 (-0,50 - 0,20)	-0,19 (-0,40 - 0,10)	
Valor de p <sup>#</sup>	0,23	0,005	

Hb - hemoglobina; PréT - pré-transfusão; PósT - pós-transfusão; ScvO<sub>2</sub> - saturação venosa central de oxigênio. Resultados expressos como valores medianos (25% - 75%). \* Valor de p se refere às diferenças entre os grupos (teste de Mann-Whitney); # valor de p se refere à comparação dentro do mesmo grupo (teste Wilcoxon rank).



**Figura 2** - Curvas *receiver operating characteristic* (ROC) comparando a capacidade dos níveis pré-transfusão de hemoglobina e saturação venosa central de oxigênio para discriminar pacientes responsivos de não responsivos à transfusão dentre os pacientes com choque séptico com níveis pré-transfusão de saturação venosa central de oxigênio abaixo de 75%. Definiram-se os pacientes responsivos como aqueles com um aumento  $\geq 5\%$ . As áreas sob a curva ROC foram com se segue: saturação venosa central de oxigênio:  $0,879 \pm 0,048$ ; intervalo de confiança de 95% de  $0,785 - 0,973$ ;  $p < 0,0001$ ; níveis de hemoglobina:  $0,680 \pm 0,067$ ; intervalo de confiança de 95% de  $0,548 - 0,812$ ;  $p = 0,014$ . PréT - pré-transfusão; Hb - hemoglobina; ScvO<sub>2</sub> - saturação venosa central de oxigênio.

Em 34 das transfusões foram encontrados, na avaliação basal, níveis elevados de lactato, sendo 14 casos (35,9%) no Grupo Hb9 e em 20 casos (57,1%) no Grupo Hb7 ( $p = 0,06$  para a diferença entre os grupos). Em ambos os grupos, a transfusão associou-se com redução significativa dos níveis de lactato ( $p = 0,02$  e  $p = 0,001$ , respectivamente para os Grupos Hb9 e Hb7; Tabela S1 disponível no material eletrônico suplementar). Identificamos uma melhora de pelo menos 10% respectivamente em 64,3% e 45,0% das transfusões realizadas nos Grupos Hb9 e Hb7 ( $p = 0,516$ ). Contudo, apenas pacientes do Grupo Hb7 tiveram baixos níveis basais de ScvO<sub>2</sub>, que aumentaram após a transfusão.

Os níveis basais de ScvO<sub>2</sub> foram inferiores a 70% para 10 (25,6%) casos no Grupo Hb9 e para 20 (57,1%) dos casos no Grupo Hb7 ( $p = 0,005$  na comparação entre os grupos). Em ambos os grupos, observou-se um aumento significativo da ScvO<sub>2</sub> após a transfusão ( $p = 0,007$  e  $p < 0,0001$ , respectivamente, para os Grupos Hb9 e Hb7; Tabela S2 e Figura S1 disponíveis no material eletrônico suplementar). Identificamos um aumento de pelo menos

5% ou para valores acima de 70%, respectivamente, em 66,7% e 90% das transfusões no Grupo Hb9 e no Grupo Hb7 ( $p = 0,095$ ).

Analizamos também os dados pela exploração apenas do primeiro episódio de transfusão para cada paciente. Estes resultados foram similares, apenas com ligeiras diferenças nos níveis de  $p$  (Tabela S3, disponível no material eletrônico suplementar).

Nas transfusões em que os níveis pré-transfusão de lactato eram normais ( $n = 40$ ), só foi observada uma diminuição em seis ocasiões, sendo quatro delas no Grupo Hb9 e duas no Grupo Hb7 ( $p = 0,81$ ). Em 33 transfusões, os níveis basais de ScvO<sub>2</sub> se encontravam entre 70% e 75%. Embora os quatro casos nos quais os níveis de ScvO<sub>2</sub> diminuíram após a transfusão fossem do Grupo Hb9, esta diferença na distribuição não foi significativa ( $p = 0,17$ ; Tabela S4 disponível no material eletrônico suplementar).

## DISCUSSÃO

Neste estudo fisiológico prospectivo e randomizado de pacientes com choque séptico, demonstramos que a transfusão de hemácias levou a um aumento nos níveis de lactato e de ScvO<sub>2</sub> em pacientes com níveis basais alterados, mesmo se seus níveis basais de Hb se encontrassem entre 7,0 e 9,0g/dL. Não se identificou qualquer sinal de diminuição da perfusão, conforme avaliado por estas variáveis, mesmo em pacientes com níveis normais e mais elevados de Hb. Observamos que o nível pré-transfusão de ScvO<sub>2</sub> foi um melhor preditor de um aumento na ScvO<sub>2</sub> após a transfusão do que os níveis pré-transfusão de Hb ou lactato.

O nível de Hb é um dos determinantes do fornecimento de oxigênio. Conforme previsto, pacientes randomizados para o Grupo Hb7 e que conseqüentemente tinham níveis mais baixos de Hb, tiveram uma frequência maior de níveis mais baixos de ScvO<sub>2</sub> e níveis mais elevados de lactato. Entretanto, desconhece-se o limite no qual o fornecimento de oxigênio é comprometido devido à baixa da Hb em pacientes gravemente enfermos. A manutenção de níveis de Hb em 7,0g/dL tem sido considerada segura, primariamente como resultado de um estudo randomizado prévio realizado em uma população geral de pacientes gravemente enfermos, mas estáveis.<sup>(25)</sup> No entanto, não se realizou qualquer estudo randomizado para comparar o gatilho transfusional em casos com comprometimento da relação entre oferta/consumo de oxigênio, como em pacientes sépticos. O estudo recentemente publicado por Holst et al., no qual pacientes em choque séptico foram randomizados para um grupo restritivo (transfusão apenas se a Hb fosse inferior a 7,0g/dL) ou um grupo liberal (transfusão em caso de Hb abaixo de 9,0g/dL), não

mostrou diferenças entre os grupos, favorecendo assim a abordagem restritiva.<sup>(21)</sup> Entretanto, o delineamento do estudo não se focalizou na presença de hipoperfusão, pois os pacientes receberam transfusão quando os níveis de Hb atingiram o ponto gatilho de cada um dos grupos durante toda a permanência na UTI, independentemente da presença de choque ou de sinais de hipoperfusão.

Embora este seja um estudo pequeno e com parâmetros finais apenas fisiológicos, seus resultados sugerem que a presença de hiperlactatemia ou níveis baixos de ScvO<sub>2</sub> deveriam ser considerados em futuros estudos clínicos a respeito dessa questão. Pode ser possível que uma abordagem literal seja superior a uma restritiva, quando se considera apenas pacientes com real necessidade de melhora da oferta de oxigênio. Assim, se apenas pacientes com níveis de Hb ≤ 9,0g/dL fossem incluídos, sendo a presença de sinais de hipoperfusão necessária para indicação da transfusão, seríamos capazes de comparar adequadamente duas estratégias transfusionais: uma de transfusão precoce, iniciada quando os níveis de Hb caírem abaixo de 9,0g/dL, e uma estratégia tardia, na qual as transfusões só são indicadas quando a Hb cair abaixo de 7,0g/dL.

O primeiro passo para a condução de um estudo randomizado intervencionista com o objetivo de estabelecer os melhores níveis de Hb em pacientes sépticos, seria determinar se a transfusão teria capacidade de diminuir os níveis de lactato e aumentar os níveis de ScvO<sub>2</sub>, mesmo em pacientes com níveis intermediários de Hb, como mostrado neste estudo. O efeito da Hb nas variáveis hemodinâmicas foi previamente demonstrado por Adamczyk et al.<sup>(18)</sup> em pacientes pós-operatórios nos quais só foi possível encontrar melhora da ScvO<sub>2</sub> em pacientes com níveis baixos de ScvO<sub>2</sub> quando seus níveis de Hb basal estavam entre 7,0g/dL e 9,0g/dL. No entanto, estes autores não analisaram pacientes com níveis baixos de Hb atualmente utilizados como indicadores para transfusão (isto é, abaixo de 7,0g/dL), o que impede qualquer tentativa de relacionar as respostas aos níveis de Hb. Esta melhora na oxigenação tissular pode ter se relacionado a uma melhora no conteúdo de oxigênio; entretanto, um possível mecanismo teria sido a melhora do débito cardíaco secundária a um aumento da pré-carga. Isso não pode ser afastado, pois esta variável não foi avaliada nestes pacientes. A ausência desta mensuração é uma das limitações do estudo, pois poderia comprometer a qualidade das avaliações hemodinâmicas apresentadas. Embora todos os pacientes estivessem estabilizados antes da inclusão, e os níveis de PVC estivessem acima de 12mmHg, não medimos a responsividade a fluidos. Assim, não podemos ter certeza de que a transfusão não teria levado a um aumento do débito cardíaco.

Entretanto, este estudo traz numerosos benefícios. Primeiramente, a população estudada foi homogênea, incluindo apenas pacientes com choque séptico. Em sua maioria, os estudos prévios incluíram uma população heterogênea de pacientes gravemente enfermos, como pacientes cirúrgicos sem instabilidade hemodinâmica,<sup>(26)</sup> pacientes de choque por diversas etiologias<sup>(16)</sup> ou pacientes sépticos, sem choque.<sup>(12,14,27-29)</sup> Os estudos que avaliaram apenas pacientes de choque séptico não eram randomizados, e incluíram apenas um pequeno número de transfusões (por exemplo, 15 a 35 transfusões); o resultado é que esses estudos não tiveram poder estatístico para demonstrar diferenças ligeiras nessas variáveis.<sup>(15,17)</sup> Em segundo lugar, o número de transfusões neste estudo nos permitiu analisar subgrupos de pacientes, com e sem anomalias da oxigenação tissular. Este tipo de análise não foi enfatizado em muitos dos estudos prévios.<sup>(12,26)</sup> Em terceiro lugar, os pacientes avaliados no presente estudo foram randomizados para dois limites diferentes de transfusão. Esta estratégia permite uma comparação entre os grupos sem qualquer diferença na gravidade da doença, podendo ser estabelecida uma clara separação no que se refere aos níveis pré-transfusão de Hb.

Algumas limitações devem ser comentadas. Primeiramente, a avaliação dos efeitos benéficos e deletérios da transfusão com base apenas em ScvO<sub>2</sub> e lactato é limitada. O uso destas variáveis para avaliar a perfusão também é uma limitação. Não avaliamos qualquer desfecho clínico. Em segundo lugar, os pacientes foram selecionados em base não consecutiva, e foi registrado mais de um episódio de transfusão por paciente, o que pode ter resultado em um viés de seleção. Contudo, as transfusões não foram administradas no mesmo momento, sendo administrada uma única unidade de concentrado de hemácias em cada ocasião. Isso resultou em diferentes condições hemodinâmicas e em níveis basais de Hb para cada transfusão. Recalculamos os dados usando apenas a primeira transfusão para cada paciente, com resultados similares. Em terceiro lugar, deveríamos interpretar a duração desconhecida do tempo de armazenagem das unidades de concentrado de hemácias como uma limitação, já que impede uma eventual associação dessa variável com o desfecho da transfusão. Entretanto, os dados são contraditórios no que se refere à relevância do tempo de armazenagem para as variáveis clínicas, microcirculatórias e fisiológicas após a transfusão.<sup>(30-32)</sup> Embora não tenhamos medido o período de armazenagem das unidades de concentrado de hemácias transfundidas neste estudo, um relato prévio demonstrou que o tempo mediano de armazenagem das unidades de concentrado

de hemácias em bancos de sangue é de 14 (7-21) dias, sugerindo que, em pelo menos metade deste estudo, os pacientes receberam sangue fresco.<sup>(33)</sup> Em quarto lugar, como já mencionado, a ausência da mensuração do débito cardíaco e dados hemodinâmicos, após a transfusão, impede a análise da correlação entre a melhora da oxigenação tissular e um possível aumento no débito cardíaco secundário ao aumento da pré-carga após a transfusão. Em quinto lugar, embora tenhamos coletado amostras sanguíneas pós-transfusão imediatamente após o término da transfusão, sem alteração nos parâmetros do ventilador ou oxigenação arterial, não podemos afastar a possibilidade de que as modificações observadas nos níveis de ScvO<sub>2</sub> e lactato possam ter sido influenciadas por modificações na saturação de oxigênio, alterações no consumo de oxigênio ou ser consequência de glicólise aeróbica. Finalmente, não medimos a perfusão tissular de forma direta.

## CONCLUSÃO

Em conclusão, a transfusão de hemácias em pacientes de choque séptico com baixos níveis de saturação venosa central de oxigênio e elevados níveis de lactato pode resultar em aumento da saturação venosa central de oxigênio e em diminuição nos níveis de lactato em pacientes com

níveis de hemoglobina abaixo de 7,0g/dL, e em pacientes com níveis de hemoglobina entre 7,0 e 9,0g/dL. Em pacientes com níveis normais de lactato e saturação venosa central de oxigênio, a transfusão não modificou estas variáveis, mesmo em pacientes com níveis mais elevados de hemoglobina.

## Contribuição dos autores

B. F. Mazza e F. R. Machado delinearão e coordenaram este estudo. B. F. Mazza, F. G. R. Freitas, M. M. O. Barros, L. C. P. Azevedo e F. R. Machado contribuíram para a coleta de dados; B. F. Mazza e F. R. Machado redigiram a primeira versão do manuscrito e B. F. Mazza, L. C. P. Azevedo, F. G. R. Freitas e F. R. Machado revisaram o artigo. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

## AGRADECIMENTOS

Somos gratos aos profissionais de saúde das unidades de terapia intensiva participantes, nas seguintes instituições: Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva da Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP); da Santa Casa de Misericórdia, Cruzeiro (SP), e do Hospital Antoninho da Rocha Marmo, São José dos Campos (SP).

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the immediate effects of red blood cell transfusion on central venous oxygen saturation and lactate levels in septic shock patients with different transfusion triggers.

**Methods:** We included patients with a diagnosis of septic shock within the last 48 hours and hemoglobin levels below 9.0g/dL. Patients were randomized for immediate transfusion with hemoglobin concentrations maintained above 9.0g/dL (Group Hb9) or to withhold transfusion unless hemoglobin fell below 7.0g/dL (Group Hb7). Hemoglobin, lactate, central venous oxygen saturation levels were determined before and one hour after each transfusion.

**Results:** We included 46 patients and 74 transfusions. Patients in Group Hb7 had a significant reduction in median lactate from 2.44 (2.00 - 3.22) mMol/L to 2.21 (1.80 - 2.79) mMol/L,  $p = 0.005$ , which was not observed in Group Hb9 [1.90 (1.80 - 2.65) mMol/L to 2.00 (1.70 - 2.41) mMol/L,

$p = 0.23$ ]. Central venous oxygen saturation levels increased in Group Hb7 [68.0 (64.0 - 72.0)% to 72.0 (69.0 - 75.0)%],  $p < 0.0001$ ] but not in Group Hb9 [72.0 (69.0 - 74.0)% to 72.0 (71.0 - 73.0)%],  $p = 0.98$ ]. Patients with elevated lactate or central venous oxygen saturation  $< 70\%$  at baseline had a significant increase in these variables, regardless of baseline hemoglobin levels. Patients with normal values did not show a decrease in either group.

**Conclusion:** Red blood cell transfusion increased central venous oxygen saturation and decreased lactate levels in patients with hypoperfusion regardless of their baseline hemoglobin levels. Transfusion did not appear to impair these variables in patients without hypoperfusion.

ClinicalTrials.gov NCT01611753

**Keywords:** Erythrocyte transfusion; Ischemia; Shock, septic; Sepsis; Oxygenation

## REFERÊNCIAS

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29(7):1303-10.
2. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003;348(16):1546-54.
3. Finfer S, Bellomo R, Lipman J, French C, Dobb G, Myburgh J. Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med*. 2004;30(4):589-96. Erratum in *Intensive Care Med*. 2004;30(6):1252.
4. Moss M, Martin GS. A global perspective on the epidemiology of sepsis. *Intensive Care Med*. 2004;30(4):527-9.
5. Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, Young D, Black N, Rowan K. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med*. 2003;31(9):2332-8.
6. Salvo I, de Cian W, Musicco M, Langer M, Piadena R, Wolfler A, et al. The Italian SEPSIS study: preliminary results on the incidence and evolution of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 1995;21 Suppl 2:S244-9.
7. Silva E, Pedro Mde A, Sogayar AC, Mohovic T, Silva CL, Janiszewski M, Cal RG, de Sousa EF, Abe TP, de Andrade J, de Matos JD, Rezende E, Assunção M, Avezum A, Rocha PC, de Matos GF, Bento AM, Corrêa AD, Vieira PC, Knobel E; Brazilian Sepsis Epidemiological Study. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Crit Care*. 2004;8(4):R251-60.
8. Sogayar AM, Machado FR, Rea-Neto A, Dornas A, Grion CM, Lobo SM, Tura BR, Silva CL, Cal RG, Beer I, Michels V, Safi J, Kayath M, Silva E; Costs Study Group - Latin American Sepsis Institute. A multicentre, prospective study to evaluate costs of septic patients in Brazilian intensive care units. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(5):425-34.
9. Hotchkiss RS, Karl IE. Reevaluation of the role of cellular hypoxia and bioenergetic failure in sepsis. *JAMA*. 1992;267(11):1503-10.
10. Weg JG. Oxygen transport in adult respiratory distress syndrome and other acute circulatory problems: relationship of oxygen delivery and oxygen consumption. *Crit Care Med*. 1991;19(5):650-7. Review.
11. Hébert PC, Tinmouth A, Corwin H. Anemia and red cell transfusion in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2003;31(12 Suppl):S672-7.
12. Lorente JA, Landín L, De Pablo R, Renes E, Rodríguez-Díaz R, Liste D. Effects of blood transfusion on oxygen transport variables in severe sepsis. *Crit Care Med*. 1993;21(9):1312-8.
13. Silverman HJ, Tuma P. Gastric tonometry in patients with sepsis. Effects of dobutamine infusions and packed red blood cell transfusions. *Chest*. 1992;102(1):184-8.
14. Marik PE, Sibbald WJ. Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA*. 1993;269(23):3024-9.
15. Conrad SA, Dietrich KA, Hebert CA, Romero MD. Effect of red cell transfusion on oxygen consumption following fluid resuscitation in septic shock. *Circ Shock*. 1990;31(4):419-29.
16. Dietrich KA, Conrad SA, Hebert CA, Levy GL, Romero MD. Cardiovascular and metabolic response to red blood cell transfusion in critically ill volume-resuscitated nonsurgical patients. *Crit Care Med*. 1990;18(9):940-4.
17. Mazza BF, Machado FR, Mazza DD, Hassmann V. Evaluation of blood transfusion effects on mixed venous oxygen saturation and lactate levels in patients with SIRS/sepsis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2005;60(4):311-6.
18. Adamczyk S, Robin E, Barreau O, Fleyfel M, Tavernier B, Lebuffe G, et al. [Contribution of central venous oxygen saturation in postoperative blood transfusion decision]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2009;28(6):522-30. French.
19. Creteur J, Neves AP, Vincent JL. Near-infrared spectroscopy technique to evaluate the effects of red blood cell transfusion on tissue oxygenation. *Crit Care*. 2009;13 Suppl 5:S11.
20. 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.
21. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, Wernerman J, Guttormsen AB, Karlsson S, Johansson PI, Aneman A, Vang ML, Winding R, Neblich L, Nibro HL, Rasmussen BS, Lauridsen JR, Nielsen JS, Oldner A, Pettilä V, Cronhjort MB, Andersen LH, Pedersen UG, Reiter N, Wiis J, White JO, Russell L, Thornberg KJ, Hjortrup PB, Müller RG, Møller MH, Steensen M, Tjäder I, Kilsand K, Odeberg-Wernerman S, Sjøbø B, Bundgaard H, Thyø MA, Lodahl D, Maerkedahl R, Albeck C, Illum D, Kruse M, Winkel P, Perner A; TRISS Trial Group; Scandinavian Critical Care Trials Group. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med*. 2014;371(15):1381-91.
22. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101(6):1644-55.
23. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818-29.
24. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707-10.
25. 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.
26. Babineau TJ, Dzik WH, Borlase BC, Baxter JK, Bistrrian BR, Benotti PN. Reevaluation of current transfusion practices in patients in surgical intensive care units. *Am J Surg*. 1992;164(1):22-5.
27. Steffes CP, Bender JS, Levison MA. Blood transfusion and oxygen consumption in surgical sepsis. *Crit Care Med*. 1991;19(4):512-7.
28. Sakr Y, Chierego M, Piagnerelli M, Verdant C, Dubois MJ, Koch M, et al. Microvascular response to red blood cell transfusion in patients with severe sepsis. *Crit Care Med*. 2007;35(7):1639-44.
29. Fernandes CJ Jr, Akamine N, De Marco FV, De Souza JA, Lagudis S, Knobel E. Red blood cell transfusion does not increase oxygen consumption in critically ill septic patients. *Crit Care*. 2001;5(6):362-7.
30. Frenzel T, Westphal-Varghese B, Westphal M. Role of storage time of red blood cells on microcirculation and tissue oxygenation in critically ill patients. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009;22(2):275-80.
31. Lelubre C, Piagnerelli M, Vincent JL. Association between duration of storage of transfused red blood cells and morbidity and mortality in adult patients: myth or reality? *Transfusion*. 2009;49(7):1384-94.
32. Vamvakas EC. Meta-analysis of clinical studies of the purported deleterious effects of "old" (versus "fresh") red blood cells: are we at equipoise? *Transfusion*. 2010;50(3):600-10.
33. Assuncao M, Paula I, Falcao L, Mazza B, Barros M, Jackiu M, et al. Transfusion profile in intensive care units from a university hospital. *Critical Care*. 2007;11(Suppl 2):P412.