

Therapeutic options to minimize allogeneic blood transfusions and their adverse effects in cardiac surgery: A systematic review

Opções terapêuticas para minimizar transfusões de sangue alogênico e seus efeitos adversos em cirurgia cardíaca: Revisão sistemática

Antônio Alceu dos Santos¹, MD; José Pedro da Silva¹, MD, PhD; Luciana da Fonseca da Silva¹, MD, PhD; Alexandre Gonçalves de Sousa¹, MD; Raquel Ferrari Piotto¹, MD, PhD; José Francisco Baumgratz¹, MD

DOI: 10.5935/1678-9741.20140114

RBCCV 44205-1596

Abstract

Introduction: Allogeneic blood is an exhaustible therapeutic resource. New evidence indicates that blood consumption is excessive and that donations have decreased, resulting in reduced blood supplies worldwide. Blood transfusions are associated with increased morbidity and mortality, as well as higher hospital costs. This makes it necessary to seek out new treatment options. Such options exist but are still virtually unknown and are rarely utilized.

Objective: To gather and describe in a systematic, objective, and practical way all clinical and surgical strategies as effective therapeutic options to minimize or avoid allogeneic blood transfusions and their adverse effects in surgical cardiac patients.

Methods: A bibliographic search was conducted using the MeSH term “Blood Transfusion” and the terms “Cardiac Surgery” and “Blood Management.” Studies with titles not directly related to this research or that did not contain information related to it in their abstracts as well as older studies reporting on the same strategies were not included.

Results: Treating anemia and thrombocytopenia, suspending anticoagulants and antiplatelet agents, reducing routine phlebotomies, utilizing less traumatic surgical techniques with moderate hypothermia and hypotension, meticulous hemostasis, use of topical and systemic hemostatic agents, acute normovolemic hemodilution, cell salvage, anemia tolerance (supplementary oxygen and normothermia), as well as various other therapeutic options have proved to be effective strategies for reducing allogeneic blood transfusions.

Conclusion: There are a number of clinical and surgical strategies that can be used to optimize erythrocyte mass and coagulation status, minimize blood loss, and improve anemia tolerance. In order to decrease the consumption of blood components, diminish morbidity and mortality, and reduce hospital costs, these treatment strategies should be incorporated into medical practice worldwide.

Descriptors: Blood Transfusion. Bloodless Medical and Surgical Procedures. Blood Preservation. Operative Blood Salvage. Cardiac Surgical Procedures.

¹Real e Benemerita Associação Portuguesa de Beneficência de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Trabalho realizado no Real e Benemerita Associação Portuguesa de Beneficência de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Não houve suporte financeiro.

Endereço para correspondência:

Antônio Alceu dos Santos
Rua Maestro Cardim, 769, Bloco I, 2º andar, Sala 202 – Bela Vista – São Paulo, SP, Brasil – CEP: 01323-900
E-mail: antonioalceu@cardiol.br

Artigo recebido em 22 de maio de 2014
Artigo aprovado em 30 de setembro de 2014

Abreviações, acrônimos e símbolos	
AVC	Acidente vascular cerebral
CCP	Concentrado de complexo protrombínico
CEC	Circulação extracorpórea
CH	Concentrado de hemácias
CRM	Cirurgia de revascularização miocárdica
DDAVP	1-deamino-8-D-arginine vasopressin
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
FA	Fibrilação atrial
HNA	Hemodiluição normovolêmica aguda
IC	Insuficiência cardíaca
IM	Infarto do miocárdio
IR	Insuficiência renal
LILACS	Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MeSH	Medical Subject Headings
r-FVIIa	Fator VII recombinante ativado
r-Hu-EPO	Eritropoietina humana recombinante
r-Hu-TPO	Trombopoietina humana recombinante
SciELO	Scientific Electronic Library Online

Resumo

Introdução: O sangue alogênico é um recurso terapêutico esgotável. Novas evidências demonstram um consumo excessivo de sangue e uma diminuição das doações, resultando em estoques de sangue reduzidos em todo o mundo. As transfusões de sangue estão relacionadas a aumento na morbimortalidade e maiores custos hospitalares. Deste modo, torna-se necessário procurar

outras opções de tratamento. Estas alternativas existem, porém são pouco conhecidas e raramente utilizadas.

Objetivo: Reunir e descrever de maneira sistemática, objetiva e prática todas as estratégias clínicas e cirúrgicas, como opções terapêuticas eficazes para minimizar ou evitar transfusões de sangue alogênico e seus efeitos adversos nos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca.

Métodos: Foi efetuada uma pesquisa bibliográfica com busca ao descritor “Blood transfusion” (MeSH) e aos termos “Cardiac surgery” e “Blood management”. Estudos com títulos não relacionados diretamente ao tema da pesquisa, estudos que não continham nos resumos dados relacionados à pesquisa, estudos mais antigos que relataram estratégias repetidas foram excluídos.

Resultados: Tratar anemia e plaquetopenia, suspender anti-coagulantes e antiplaquetários, reduzir flebotomias rotineiras, técnica cirúrgica menos traumática com hipotermia e hipotensão moderada, hemostasia meticulosa, uso de agentes hemostáticos sistêmicos e tópicos, hemodiluição normovolêmica aguda, recuperação sanguínea intraoperatória, tolerância à anemia (oxigênio suplementar e normotermia), bem como várias outras opções terapêuticas mostram ser estratégias eficazes em reduzir transfusões de sangue alogênico.

Conclusão: Existem múltiplas estratégias clínicas e cirúrgicas para otimizar a massa eritrocitária e o estado de coagulação, minimizar a perda de sangue e melhorar tolerância à anemia. Estes recursos terapêuticos deveriam ser incorporados à prática médica mundial, visando diminuir o consumo de hemocomponentes, reduzir a morbimortalidade e custos hospitalares.

Descritores: Transfusão de Sangue. Procedimentos Médicos e Cirúrgicos de Sangue. Preservação de Sangue. Recuperação de Sangue Operatório. Procedimentos Cirúrgicos Cardíacos.

INTRODUÇÃO

Desde o século XIX, o sangue alogênico tem sido utilizado em frequência e intensidade crescente em todo mundo. A taxa de transfusão de hemocomponentes em cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) chega a 92,8% para glóbulos vermelhos, 97,5% para plasma fresco congelado e 90,4% para infusão de plaquetas^[1]. Atualmente, verifica-se uma redução mundial das doações de sangue, resultando em bancos de sangue com estoques reduzidos^[2]. Em nosso meio, esta situação é real e a tendência é piorar, pois a demanda de sangue no país não é proporcional as doações, indicando assim a possibilidade no futuro próximo da falta deste recurso terapêutico para se realizar e/ou finalizar cirurgias^[3]. Assim, desde 2008, já existe uma preocupação médica sobre o que fazer se o paciente estiver sangrando e não existir sangue disponível para transfundir^[4].

Por mais de meio século, a prática transfusional não foi questionada, visto não existirem evidências de efeitos adversos significativos. Porém, a partir da década de 80, vários estudos vêm avaliando segurança e eficácia das transfusões de sangue. Inicialmente, verificou-se a correlação entre a transfusão de hemocomponentes em CRM e complicações clínicas como insuficiência renal (IR), processos infecciosos, tempo de ventilação prolongado, danos neurológicos^[5]. Mais recentemente, ficou evidente que a transfusão de sangue alogênico em cirurgia cardíaca é uma terapia com outros graves efeitos adversos tais como fibrilação atrial (FA), acidente vascular cerebral (AVC), infecções respiratórias, sepse, infarto do miocárdio (IM)^[6,7], incluindo risco de morte^[8-10]. Mesmo após correção para idade, sexo, peso, altura e várias doenças, como diabetes mellitus, hipertensão, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença vascular periférica, insuficiência cardíaca (IC), doença vascular cerebral, as he-

motransfusões podem resultar em aumento de até 70% na mortalidade pós-operatória de cirurgia cardíaca^[8]. Em nossa pesquisa, também ficou demonstrado que a transfusão de glóbulos vermelhos foi um fator preditor independente de morte após CRM em uma população de 1.888 pacientes. Mesmo em um subgrupo de pacientes de baixo risco (idade < 60 anos e com EuroSCORE ≤ 2%), houve significativamente mais óbitos no grupo hemotransfundidos^[9].

Outros estudos evidenciaram que esta mortalidade é diretamente proporcional ao número de unidades de concentrado de hemácias (CH) transfundidas. Cada unidade de CH administrada pode aumentar em 77% o risco de mortalidade após CRM^[5]. Santos et al.^[10] também observaram que o risco de mortalidade é dose-dependente do número de unidades de CH alogênicas transfundidas após avaliar 3.010 pacientes submetidos a CRM. Quanto mais unidades de hemácias transfundidas, maior foi o risco de mortalidade no pós-operatório.

Além das questões relacionadas aos riscos transfusionais, o custo também é um fator que precisa ser considerado. Embora varie entre países, o preço estimado de uma bolsa de sangue, em 2010, nos Estados Unidos da América (EUA) chegava a US\$1200, quando consideradas todas as atividades envolvidas na transfusão de sangue^[11]. A transfusão de CH também foi associada a uma maior permanência hospitalar, resultando em aumento dos custos hospitalares^[6,7].

Diante destas evidências de aumento na incidência de infecções, sepse, AVC, FA, IR, IC, IM, maior risco de morte^[5-10], maiores custos^[6,7] e escassez de hemocomponentes^[2,3], torna-se necessário outras opções de tratamento não-transfusional. Tem-se proposto várias alternativas^[4,12-16], a fim de diminuir o consumo de sangue alogênico em cirurgias cardíacas, porém devido à praticidade da terapia transfusional ainda são pouco conhecidas e raramente utilizadas.

O objetivo desta revisão é reunir e descrever de maneira estruturada, objetiva e prática todas as estratégias clínicas e cirúrgicas, como opções terapêuticas que possam contribuir para o cirurgião, anesthesiologista, clínico e/ou médico de terapia intensiva, reduzir ou evitar transfusões sanguíneas alogênicas em cirurgias cardíacas e, conseqüentemente, seus efeitos adversos.

MÉTODOS

Estratégia de busca

Para esta revisão, foi efetuada uma pesquisa bibliográfica no mês de Fevereiro de 2014 nos bancos de dados on line PUBMED/MEDLINE, LILACS, biblioteca COCHRANE e SciELO para artigos publicados entre 1 de janeiro de 1980 e 31 de janeiro de 2014. A busca restringiu-se ao descritor “Blood transfusion” na versão inglesa MeSH (*Medical Subject Headings*) e aos termos “Cardiac surgery” e “Blood management”. Mesmo não sendo des-

critores pelo MeSH, foram incluídos os termos “Blood management” e “Cardiac surgery”, devido a sua grande utilização como palavra-chaves e sua importância quanto ao tema abordado. O cruzamento dos termos “Blood management” e “Cardiac surgery”, “Blood management” e “Blood transfusion” e, finalmente, “Blood transfusion” e “Cardiac surgery” resultou em 9.018, 11.299 e 5.998 artigos, respectivamente.

Crítérios de inclusão

Presença de uma ou mais alternativas às transfusões de sangue no artigo. Para reunir todas as possibilidades terapêuticas com evidências em reduzir o consumo de sangue alogênico foram selecionados os artigos mais recentes de revisão sistemática e meta-análise, estudos randomizados multicêntricos coorte prospectivos, estudos de coorte retrospectivos, série de casos e outros, sem restrição do número mínimo de pacientes para cada estudo, em todos os idiomas de 1 de janeiro de 1980 a 31 de janeiro de 2014.

Crítérios de exclusão

Não foram selecionados: estudos com títulos não relacionados diretamente ao tema da pesquisa; estudos que não continham nos resumos dados relevantes relacionados à pesquisa; estudos mais antigos que relataram estratégias repetidas (recuperação sanguínea intraoperatória, hemodiluição normovolemica aguda, uso de agentes estimuladores da eritropoiese, uso dos diversos agentes hemostáticos sistêmicos e tópicos, estratégias restritiva de transfusão de sangue e outras).

Seleção dos estudos

Por meio de uma triagem individual dos artigos encontrados após a busca na base de dados com o uso dos descritores utilizados, foram extraídos dos textos dados com as principais e mais frequentes alternativas ao uso de hemocomponentes em cirurgia cardíaca. A Figura 1 mostra um organograma da metodologia para a obtenção dos 76 artigos selecionados para esta revisão. Inicialmente, foi feita uma análise de todos os títulos encontrados pelo cruzamento de busca dos termos descritos. Os títulos diretamente relacionados à pesquisa, com ênfase em estratégias para minimizar transfusões sanguíneas e seus efeitos adversos em cirurgia cardíaca, passaram nesta triagem inicial. Em seguida, excluimos aqueles títulos com temas repetidos, selecionando os mais atualizados para leitura dos seus respectivos resumos. Caso o resumo não apresentasse estratégias relacionadas à cirurgia cardíaca, ou apresentasse estratégias que não pudessem ser aplicadas à cirurgia cardiovascular, também não era selecionado para a leitura completa do artigo. A seleção final dos artigos favoráveis ao tema estudado foi feita por meio de buscas individuais com cruzamento das informações por dois autores e supervisão de um terceiro.

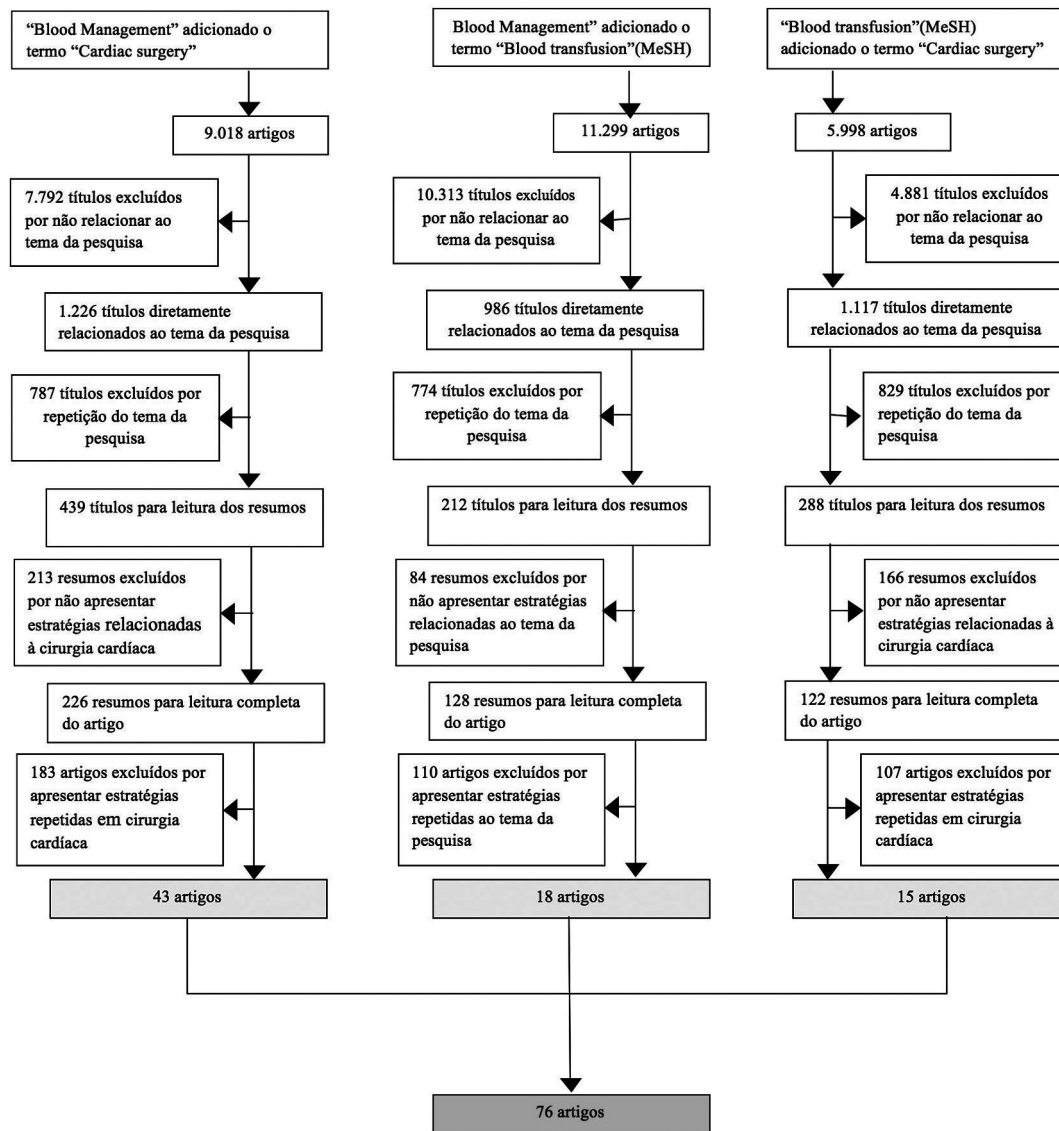


Fig. 1- Organograma da metodologia sobre as diferentes etapas de busca. MeSH - Medical Subject Headings

RESULTADOS

De acordo com este estudo de revisão, foram obtidas um grande número de ações com impacto na redução do consumo de sangue alogênico.

Para facilitar a ação do profissional médico, as principais estratégias selecionadas para evitar ou reduzir a prática transfusional foram separadas em três pilares importantes: I - otimizar a massa eritrocitária e o estado de coagulação; II - minimizar a perda de sangue e III - tolerância à anemia.

De maneira estruturada colocamos outras informações úteis obtidas nesta pesquisa em cada um destes pilares para atingir o objetivo desta revisão.

A Figura 2 mostra um fluxograma de importantes ações em cada pilar para um novo comportamento não-transfusional no pré, intra e pós-operatório.

I - Otimizar a massa eritrocitária e o estado de coagulação

Para reduzir ou evitar transfusão de sangue alogênico é necessário fazer uma avaliação pré-operatória que inclua a detecção e tratamento da anemia e plaquetopenia.

A Tabela 1 evidencia as principais ações para otimizar a massa eritrocitária e o estado de coagulação. Resumidamente, descrevemos cada uma delas:

1 - Histórico de anemia e sangramento anormal

Avaliar distúrbios hemorrágicos congênitos ou adquiridos.



Fig. 2 - Fluxograma de ações para evitar ou reduzir transfusões de sangue alogênico. CCP= Concentrado de complexo protrombínico; CFH= Concentrado de fibrinogênio humano; EACA= Ácido épsilon aminocapróico; Fator VIIa= Fator VII recombinante ativado; IV= Intravenosa; PAM= Pressão arterial média; PAS= Pressão arterial sistólica; r-Hu-EPO= Eritropoietina humana recombinante; r-Hu-TPO= Trombopoietina recombinante humana

2 - Identificar medicamentos em uso que podem ter efeitos adversos sobre a anemia, trombocitopenia e coagulopatia^[17]

Ácido acetil salicílico (AAS), anti-inflamatórios não hormonais, anticoagulantes, inibidores de agregação plaquetária, antibióticos beta-lactâmicos (como as penicilinas,

ticarcilina), betabloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio, bloqueadores-H₂, furosemida, diuréticos tiazídicos, alfa-metildopa, quinidina, anticonvulsivantes, fármacos mielossupressores, suplementos dietéticos ou fitoterápicos podem afetar a coagulação ou a função plaquetária.

Tabela 1. Principais ações para otimizar a massa eritrocitária e o estado de coagulação.

Estudo	Principais ações para otimizar a massa eritrocitária e estado de coagulação
Drews ^[17]	Identificar anemia, trombocitopenia e coagulopatia
Goodnough ^[18]	Tratar as deficiências de ferro
Weltert et al. ^[20]	r-Hu-EPO no pré-operatório para pacientes anêmicos
Corwin et al. ^[21]	Dose de 40.000 UI/semana reduz transfusão de sangue
Silverberg et al. ^[24]	Terapia androgênica anabólica pode potencializar respostas a r-Hu-EPO
Bussel et al. ^[29]	Eltrombopag estimula a trombocitopoiese e reduz transfusão de plaquetas
Wang et al. ^[30]	r-Hu-TPO estimula a trombocitopoiese e reduz transfusão de plaquetas

r-Hu-EPO= Eritropoietina humana recombinante, r-Hu-TPO= Trombopoietina humana recombinante

3 - Exame físico

Procurar manifestações de doenças conhecidas como associadas à disfunção hemostática (hepatomegalia, esplenomegalia, petéquias, púrpura, equimoses, hemartrose, evidência de defeitos colágeno-vasculares, telangiectasia).

4 - Avaliação laboratorial seletiva

Hemograma completo, reticulócitos, ferritina, vitamina B12, folato, coagulograma completo, testes de função e agregação plaquetária, concentração de fibrinogênio, testes de funções hepática, renal e tireoide. Se a investigação laboratorial pré-operatória for anormal, o ideal é adiar a cirurgia até que as anormalidades tenham sido corrigidas ou após realizar um estudo preliminar mais detalhado. Nestes casos, recomenda-se avaliação do hematologista. Para cirurgias de urgências, normalizar a coagulação com agentes apropriados, conforme ações bem definidas ainda neste artigo.

5 - Tratamento de anemia

a) Identificar e tratar as deficiências hematínicas

A causa mais frequente e tratável de anemia é a deficiência de ferro^[18]. A administração profilática de hematínicos (ferro, ácido fólico, vitamina B12) sempre deve ser considerada.

b) Tratamento das deficiências de ferro

Ferro intravenoso (IV), por infusão salina, como exemplo, o sacarato de hidróxido férrico (dose de 3 a 5 mg/kg/dia e máximo de 200 mg/dia) ou a carboximaltose (dose 15 mg/kg e máximo de 1.000 mg em infusão única) pode repor as reservas de ferro mais rápida. Pode-se aumentar a biodisponibilidade do ferro oral por meio de concomitante administração de ácido ascórbico. O uso simultâneo de produtos lácteos, gema de ovo, café, chá, antiácidos, ou fibra reduz a absorção do ferro oral. Recomenda-se uso de ferro parenteral em pacientes com intolerância ao ferro oral, absorção inadequada, ou perda de sangue crônica ou severa, ou nos casos de pacientes que não respondam ao tratamento^[19].

c) Terapia com eritropoietina humana recombinante (r-Hu-EPO)

É recomendada para aumentar a massa eritrocitária no pré-operatório em pacientes anêmicos ou que recusam o uso de hemocomponentes ou naqueles propensos a ter anemia pós-operatória^[16,20]. Antes do início e/ou durante a terapia com r-Hu-EPO corrigir as deficiências de ferro, ácido fólico e vitamina B12.

d) Dosagem e Via de administração r-Hu-EPO

A reação a r-Hu-EPO depende da dosagem e varia de paciente para paciente. Excetuando-se insuficiência renal crônica, relataram-se dosagens de r-Hu-EPO variando de 150 a mais de 600 UI/kg/semana, com vários esquemas de intervalos entre doses, para acelerar a recuperação de anemia aguda^[20]. Em pacientes criticamente doentes em terapia intensiva, a administração subcutânea de 40.000 UI por semana de r-Hu-EPO resultou em aumento significativo no nível de hemoglobina e, conseqüentemente, redução de 19% na necessidade de transfusão de sangue^[21].

Alguns pacientes requerem dosagens maiores de r-HuEPO para alcançar uma resposta adequada. Há evidências sugerindo que dosagens de r-Hu-EPO em intervalos de 24-72 horas (150-300 UI/kg) podem ser mais eficazes do que doses únicas semanais (600 UI/kg). Se a causa da ineficácia ao tratamento com r-Hu-EPO não pode ser identificada ou corrigida, considere o uso de dosagens mais altas^[22].

Em anemia grave, o uso concomitante de ferro IV pode potencializar a resposta aos agentes eritropoiéticos^[18]. A terapia agressiva para anemia não deve ser retardada até o nível de hemoglobina cair a níveis críticos. Eritropoietina de até 200 UI/kg/dia (1.400 UI/kg/semana em doses divididas) tem se mostrado segura e bem tolerada em crianças^[23]. Concomitante terapia androgênica anabólica pode potencializar a resposta a agentes eritropoiéticos por aumentar a sensibilidade das células eritroides progenitoras^[24].

A via intravenosa atinge concentrações mais altas de eritropoietina no plasma. Para anemia aguda grave, doenças críticas, deficiente absorção subcutânea (devido a edema ou alterações no fluxo sanguíneo) considerar administração IV inicial de r-Hu-EPO seguida de doses subcutâneas^[25].

e) Outras considerações sobre r-Hu-EPO

A terapia com r-Hu-EPO pode produzir um moderado e passageiro aumento dose-dependente na reatividade das plaquetas^[26]. Uma pobre resposta à terapia estimulante da eritropoiese inclui, além da deficiência de ferro, processos infecciosos, inflamatórios ou malignos, perda oculta de sangue, hiperparatiroidismo e doenças hematológicas^[27].

Os agentes eritropoiéticos têm sido associados com aumento dos níveis da pressão arterial em pacientes com insuficiência renal crônica ou com hipertensão prévia. Daí a ne-

cessidade de monitorar e controlar os níveis pressóricos. Em pacientes com anemia e neoplasia maligna, deve-se avaliar o risco-benefício da terapia com r-Hu-EPO devido ao aumento de eventos tromboembólicos, progressão do tumor e risco de mortalidade aumentada nesta população de pacientes^[28].

A darbepoietina (dose 0,45 µg/kg/semana) e o CERA (*continuous erythropoietin receptor activator* - dose 0,60 µg/kg a cada duas semanas) são outros agentes estimuladores da eritropoiese com maior estabilidade metabólica e meia-vida mais longa, no momento ainda não disponível em vários países.

6 - Tratamento da plaquetopenia

A maioria dos casos de plaquetopenia se resolve suspendendo ou evitando agentes causais (drogas citotóxicas, circulação extracorpórea (CEC), hemodiluição excessiva), tratando doenças que afetam a medula óssea (infecções graves, púrpura trombocitopênica trombótica ou imune), esplenectomia (hiperesplenismo). Independentemente da etiologia, as seguintes drogas podem ser usadas separadamente para estimular a trombocitopoiese: a) Eltrombopag: dose 50-100 mg/dia; b) Interleucina-11 humana recombinante (oprelvecina): dose 50 µg/kg/dia; c) Trombopoietina humana recombinante (r-Hu-TPO): dose 300 IU/kg/dia; d) Imunoglobulina humana: dose 200-400 mg/kg/dia.

A literatura evidencia eficácia do eltrombopag^[29] e da r-Hu-TPO^[30] para estimular a trombocitopoiese e, consequentemente, redução de transfusão plaquetas.

7 - Nutrição

Alimentação enteral precoce, conforme tolerada. Nutrição parenteral intravenosa em pacientes que não podem ser

alimentados através do aparelho digestivo. Suplementação proteica para apoiar a eritropoiese.

8 - Planejamento pré-operatório adicional

Se a perda sanguínea esperada no pós-operatório for elevada, podendo resultar em um quadro de grave anemia, seria necessário considerar um enfoque cirúrgico diferenciado, ou combinações apropriadas de estratégias pré-operatórias para otimizar o nível perioperatório de hemoglobina, os fatores de coagulação e a condição do paciente. Combinações de métodos de conservação sanguínea no intra e pós-operatório também poderão ser considerados.

A doação de sangue autóloga pré-operatória ainda não está bem definida em relação ao seu real benefício e custo-efetividade. Seu uso em cirurgia cardíaca é bastante discutível.

II - Minimizar a perda de sangue

A cirurgia cardíaca está frequentemente associada a sangramento. Quanto maior for esta perda sanguínea, mais será indicado o uso de múltiplas modalidades de preservação sanguínea. O uso de combinações apropriadas de técnicas tem um efeito sinérgico na redução do sangramento cirúrgico e não cirúrgico (causado por coagulopatia). A perda de sangue excessiva está relacionada com efeitos adversos^[31].

A Tabela 2 evidencia as principais ações para minimizar perdas de sangue em cirurgias. Resumidamente, descrevemos cada uma delas:

Tabela 2. Principais ações para minimizar a perda de sangue.

Estudo	Principais ações para minimizar a perda de sangue
Chu et al. ^[32]	To eliminate daily multiple routine phlebotomies
Dech et al. ^[33]	Minimizar o volume de sangue retirado para diagnóstico (usar tubos pequenos)
Lamy et al. ^[35]	Evitar ou reduzir ao máximo o tempo de CEC
Zangrillo et al. ^[36]	Sistema e minicircuitos em CEC reduz hemotransfusões
Boodhwani et al. ^[37]	Ultrafiltração reduz hemorragia e transfusões de sangue
Van der Linden et al. ^[39]	Hipotermia moderada (temperatura durante a CEC entre 30 e 32°C)
Degoutte ^[40]	Pressão Arterial no menor nível possível que mantenha a perfusão tecidual (PAM de 50-65 mmHg)
Milas et al. ^[34]	Hemostasia meticulosa (controle rápido e extremamente cuidadoso de hemorragias)
Abrishami et al. ^[50]	Agentes hemostáticos tópicos para controlar sangramento local
Menkis et al. ^[16]	Hemostasia farmacológica com ácido tranexâmico ou ácido épsilon animocaproico
Carless et al. ^[42]	Desmopressina aumenta a adesão plaquetária e melhora hemostasia
Lin et al. ^[45]	r-FVIIa para controlar hemorragias em situações de trombocitopenia, desordens da função plaquetária e coagulopatias pré-existentes ou induzidas por drogas
Nienaber et al. ^[47]	CCP para restaurar de forma rápida os fatores de coagulação e controlar sangramento maior
Rahe-Meyer et al. ^[48]	Concentrado de fibrinogênio humano para repor fibrinogênio e controlar sangramento maior
Ferraris et al. ^[49]	Fator XIII recombinante humano para controlar sangramentos maior, quando outros hemostáticos não produziram resultados satisfatórios
Davies et al. ^[53]	Hemodiluição normovolêmica aguda é segura e custo-efetivo em reduzir transfusão de sangue alogênico em cirurgias
Carless et al. ^[56]	Recuperação sanguínea intraoperatória (<i>cell saver</i>) em cirurgias para conservação do sangue autólogo

CCP=Concentrado de complexo protrombínico; CEC=Circulação extracorpórea; PAM=Pressão arterial média; r-FVIIa=Fator VII recombinante ativado

1 - Reduzir flebotomias para fins diagnósticos

Realizar somente os testes essenciais. Eliminar múltiplas flebotomias rotineiras diárias^[32]. Solicitar somente testes ou procedimentos com probabilidade de alterar o tratamento.

2 - Minimizar o volume de sangue retirado para diagnóstico

Utilizar tubos pediátricos (de volume pequeno) para retiradas de sangue em adultos^[33]. Realizar microcoletas de sangue. Monitoramento não invasivo (oximetria de pulso, oximetria transcutânea). Uso restritivo de sondas de demora.

3 - Reduzir a perda de sangue em procedimentos médicos invasivos

Minimizar inserção de cateteres arteriais ou venosos centrais, hemofiltragem, diálise, cateterização cardíaca. Aplicação criteriosa de procedimentos invasivos em pacientes recebendo anticoagulantes ou inibidores da agregação plaquetária.

4 - Preservação sanguínea intraoperatória e manejo do sangue autólogo

a) Técnicas cirúrgicas para minimizar a perda sanguínea

Hemostasia meticulosa. Controle rápido e extremamente cuidadoso de hemorragias^[34]. Enfoque cirúrgico menos traumático (cirurgia minimamente invasiva e/ou considerar um enfoque que evite operar através de aderências conhecidas ou suspeitas). Oclusão mecânica (ligaduras, cliques vasculares, grampos, suturas).

Reduzir a duração da cirurgia, principalmente o uso de CEC. Em estudo multicêntrico, demonstrou-se que a cirurgia sem CEC reduziu significativamente a necessidade de transfusão e de reoperação por sangramento^[35]. Em uma meta-análise de estudos randomizados, verificou-se que o emprego do sistema de minicircuitos em CEC foi eficaz em reduzir o número de hemotransfusões^[36]. Se possível, adaptar o circuito da CEC para acomodar um prime pequeno, de cerca de 750 a 1.200 ml de cristaloides. O uso da ultrafiltração em cirurgia cardíaca, avaliada em outra meta-análise, resultou em redução de hemorragia e, conseqüentemente, significativa redução das transfusões de sangue^[37]. O emprego do prime autólogo retrógrado durante a CEC é seguro e efetivo em reduzir o grau de hemodiluição e, assim, proporcionar um adequado transporte de oxigênio, minimizando o consumo de sangue alogênico^[38].

Hipotermia moderada. A manutenção da temperatura durante a CEC entre 30 e 32°C está relacionada com redução do sangramento no intra e pós-operatório^[39]. Reinfundir todo o sangue do circuito de CEC, e se possível o sangue coletado pela drenagem do mediastino nas primeiras seis horas de pós-operatório. Verificar, durante e imediatamente após a CEC, o tempo de coagulação ativado (TCA) para evitar a hiperheparinemia. Corrigir com sulfato de protamina (1mg de protamina é capaz de inativar em média 100 UI de heparina sódica). Dividir em etapas os procedimentos complexos.

b) Embolização angiográfica pré-operatória profilática

Se há suspeita de sangramento mas não se sabe ao certo

qual a causa, empregue o uso precoce de angiografia seletiva e embolização para parada rápida da perda de sangue.

c) Permitir hipotensão moderada durante o sangramento

Em sangramentos não controlados, a normalização da pressão arterial pode ser prejudicial. Em pacientes com hemorragias agudas de risco, sugere-se tolerar hipotensão de leve à moderada, isto é, pressão arterial no menor nível possível que mantenha a perfusão tecidual (pressão arterial média de 50-65 mmHg)^[40].

d) Manuseio da pressão arterial

Lento e gradual retorno à pressão normal após o controle do sangramento. Moderada hipotensão pós-operatória (pressão sanguínea sistólica de 80-90 mmHg no paciente normotenso) é suficiente para manter a perfusão dos órgãos vitais e evitar picos pressóricos com risco de desencadear hemorragias posteriores^[40].

e) Instrumentos cirúrgicos hemostáticos: eletrocautério/eletrocirurgia; coagulador com raio de argônio; pinça bipolar; ablação térmica por radiofrequência; laser.

f) Hemostasia farmacológica: agentes hemostáticos sistêmicos

As diretrizes de cirurgia cardíaca^[16] recomendam inicialmente: ácido tranexâmico: dose 25 mg/kg de peso. A dose máxima não pode ultrapassar 50-100 mg/kg, devido à neurotoxicidade; ácido épsilon aminocaproico: dose de ataque de 150 mg/kg de peso. A administração deve ser continuada pela infusão de 10 mg/kg/hora, durante quatro ou cinco horas, sendo a dose máxima em 24 g (um grama por hora).

Em caso de sangramento excessivo, pode-se associar outros agentes hemostáticos: vasopressina: dose 0,2-0,4 U/min, até parar o sangramento, e manutenção de 12 horas; estrogênios conjugados: dose de 20 mg por via IV, preferencialmente. Se necessário repetir a administração após 6 a 12 horas. Deve-se ter cautela em pacientes portador de cardiopatia grave, renal ou hepática^[41].

g) Hemostasia farmacológica: agentes que aumentam a atividade dos fatores de coagulação

Acetato de desmopressina (DDAVP)

Dose 0,3 µg/ kg de peso. Como profilaxia de sangramento em CRM, em particular para os pacientes em uso de AAS ou nos casos de tempo de CEC prolongado^[16]. A desmopressina pode aumentar a adesão plaquetária e os níveis de fatores de coagulação VIII e von Willebrand no plasma^[42]. Em uma meta-análise de 38 estudos randomizados, placebo-controlados verificou-se que a desmopressina reduz significativamente o sangramento intraoperatório e transfusão de componentes do sangue, sem aumentar os riscos de complicações tromboembólicas^[43]. A desmopressina pode ser usada com os ácidos épsilon aminocaproico e tranexâmico sem efeitos adversos. Devido ao risco de hipotensão, sugere monitorização do paciente.

Vitamina K (fitomenadiona)

Dose em adultos: 10-20 mg IV lenta (máximo de 50 mg/

dia) e 100 mg via oral. Em hemorragia, pode-se considerar administração parenteral de vitamina K no pós-operatório^[44].

Fator VII recombinante ativado (r-FVIIa)

Dosagem 40-90 µg/kg de peso corpóreo. Esta dose pode ser repetida a cada 2 horas de acordo com o tipo e gravidade da hemorragia. Pode ser utilizada uma dose única de 270 µg/kg em casos de hemorragias moderadas. O uso do r-FVIIa podem ser considerado em situações clínicas em que a abordagem convencional de hemostasia cirúrgica e farmacológica falharam e uma hemorragia incontrolável coloca um elevado risco de desfechos graves e com risco de morte^[16]. O r-FVIIa tem sido relacionado à redução de perda sanguínea em pacientes não-hemofílicos em várias situações clínicas incluindo sangramento pós operatório, trombocitopenia, desordens congênitas ou adquiridas da função plaquetária e tendências adquiridas de sangramento e coagulopatias pré-existente ou induzidas por drogas^[45].

Terapia de reposição de fator VIII de coagulação (concentrado)

O fator VIII (25 UI/kg de peso) está disponível como produto recombinante e uso específico.

Concentrado de complexo protrombínico (CCP)

Dosagem 20-40 UI/kg de peso. O CCP atua nos estágios de iniciação e amplificação da coagulação. Restauram de forma rápida os níveis normais dos fatores de coagulação. Permitem a progressão da via da protrombina^[46]. A literatura demonstra eficácia do CCP comparável à transfusão de plasma fresco congelado em controlar sangramento maior e evitar mortalidade após trauma^[47].

Concentrado de fibrinogênio humano

Dosagem 25-50 mg/kg de peso. Recomenda-se o uso de 1-2 g para sangramento pequeno e 4-8 g para um sangramento excessivo. É eficaz para controlar sangramento maior durante cirurgia e, com isso, evitar ou minimizar o uso de transfusão de plasma e/ou plaquetas^[48]. Recomenda-se uma concentração de fibrinogênio mínima de 1,5-2,0 g/L em pacientes cirúrgicos. Condições associadas à hipofibrinogenemia: perda maciça de sangue, transfusão maciça, diluição do sangue com substitutos do plasma, lesão tecidual extensa, coagulação intravascular disseminada, hemodiálise, cirurgia ou lesão de órgãos com potencial pró-fibrinolítico, insuficiência hepática, terapia fibrinolítica.

Fator XIII recombinante humano

Dosagem 20-35 UI/kg/dia até cessar o sangramento. É recomendado para estabilizar coágulos em pacientes com sangramentos excessivo pós-cirurgia cardíaca, quando outros hemostáticos não produziram resultados satisfatórios^[49].

h) Hemostasia farmacológica: agentes hemostáticos tópicos

Eficazes em controlar o sangramento local, principalmente quando a hemostasia cirúrgica não foi efetiva^[49,50]: hemostato de celulose oxidada para compressão da ferida; adesivos para tecidos/cola de fibrina/selantes; gel de fibrina ou de plaquetas; colágeno hemostático; espuma/esponjas de gelatina; tamponamento tópico de trombina ou embebido com trombina; polissacarídeos de origem vegetal; alginato de cálcio.

5 - Hemodiluição Normovolêmica Aguda (HNA)

A hemodiluição, além de ser uma estratégia de baixo custo, pode produzir efeitos benéficos, como por exemplo, menos insuficiências de órgãos em resultado do aumento da liberação de oxigênio ao nível microcirculatório e menos complicações trombóticas como consequência de menor agregação plaquetária. Além das técnicas convencionais de preservação do miocárdio, a HNA pré-operatória promove maior proteção cardíaca em pacientes submetidos a CRM^[51].

A quantidade de sangue a ser removido durante a hemodiluição é determinada pela fórmula de Gross^[52]: $V = EBV \times (Hct_i - Hct_p) / Hct_{av}$ onde V = volume de sangue retirado, EBV é o volume sanguíneo estimado, Hct_i é o hematócrito inicial ideal, Hct_p é o hematócrito mínimo e Hct_{av} é o hematócrito médio $[(Hct_i + Hct_p)/2]$. Regra prática: para cada bolsa de sangue retirada (450 ml), infundir lentamente (para evitar hipervolemia) 1.000 ml de cristaloides. A HNA talvez seja mais eficaz quando se consegue retirar pelo menos 1.000 ml de sangue no início da cirurgia.

A HNA, além de ser custo-efetivo, tem sido usada com segurança em evitar ou reduzir transfusões de sangue homólogo em cirurgia cardíaca de adultos^[16,53] e crianças^[54].

A Figura 3 mostra uma representação esquemática de uma HNA.

6 - Recuperação sanguínea intraoperatória/Auto-transfusão

A recuperação intraoperatória de sangue é uma das estratégias mais importantes em cirurgias cardiotorácicas capaz de reduzir a perda de sangue total e a necessidade de transfusão de sangue homólogo e é recomendado pelas diretrizes de conservação de sangue autólogo^[16,49,55]. Por ser uma estratégia facilmente aplicável, alguns autores defendem seu uso em todos os pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com CEC, independentemente da perda esperada de sangue relacionada à cirurgia^[55]. Trata-se de uma importante estratégia para cirurgia cardíaca pediátrica complexa e grave^[54].

No caso de paciente oncológico e cirurgia cardíaca, com necessidade de recuperação sanguínea, considerar uso de filtros de remoção de leucócitos sozinhos ou em combinação com irradiação.

Em recente revisão sistemática realizada pela *Cochrane Database of Systematic Reviews*^[56], os autores concluíram que a recuperação sanguínea intraoperatória é eficaz na redução da necessidade de transfusão de sangue alogênico em cirurgia cardíaca.

A Figura 4 mostra uma representação esquemática de uma recuperação sanguínea intraoperatória.

7 - Estratégias adicionais

Uma outra estratégia para reduzir sangramento em cirurgia consiste na infusão contínua de noradrenalina e uma hidratação restritiva. O risco absoluto de transfusão de sangue durante a internação reduziu em 28%. Os autores concluíram ainda que este procedimento é fácil de realizar, barato e seguro^[57].

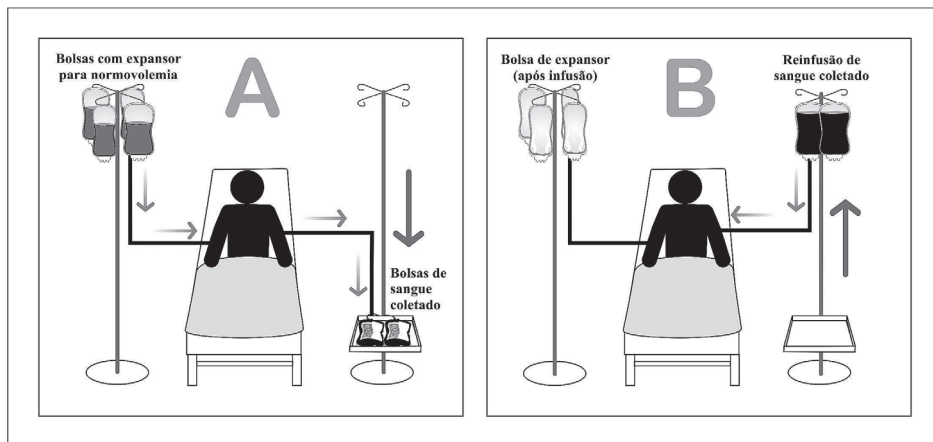


Fig. 3 - Representação esquemática da hemodiluição normovolêmica aguda - (A) Bolsas de sangue sendo retiradas imediatamente antes do início da cirurgia, juntamente com a infusão de expansor para manter a normovolemia. (B) Bolsas de sangue sendo reinfundidas durante e/ou imediatamente após o término da cirurgia.

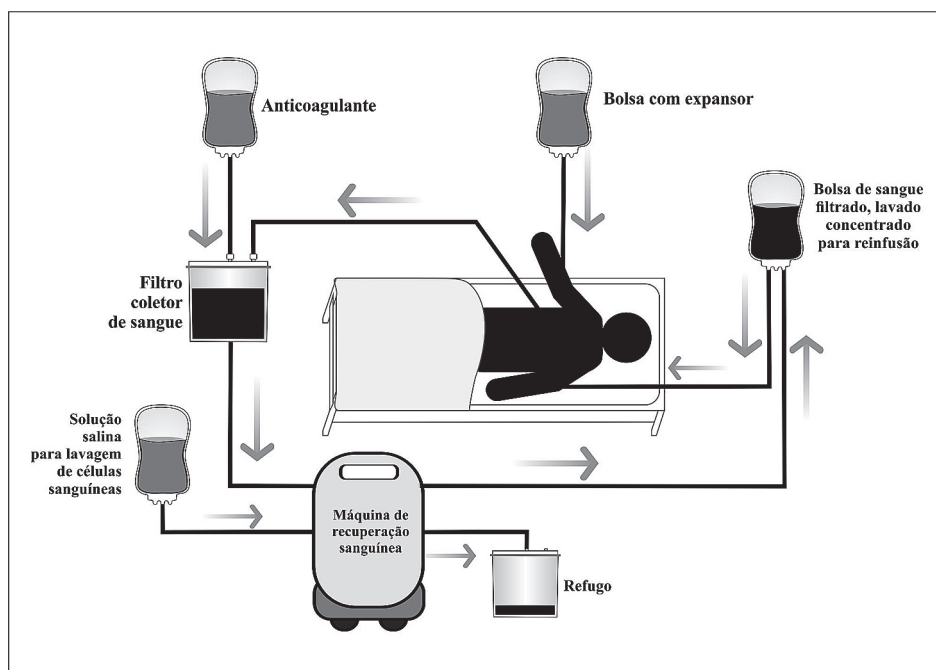


Fig. 4 - Representação esquemática da recuperação sanguínea intraoperatória - O sangue coletado é misturado com anticoagulante, filtrado, lavado, concentrado e devolvido ao paciente.

III - Tolerância à anemia

A tolerância individual de cada paciente à anemia é um dos fatores mais importantes no momento de decidir sobre transfundir ou não. Na literatura não temos estudos demonstrando um gatilho mínimo de hemoglobina para se recomendar uma hemotransfusão segura. No entanto, temos vários ensaios clínicos, randomizados demonstrando que uma estratégia restritiva de transfusão de sangue é segura e eficaz em reduzir o uso de sangue alogênico, e não aumenta o risco de complicações ou morte em cirurgias cardíacas em adultos^[12] e crianças^[58].

Através de uma meta-análise e revisão sistemática recente da literatura ficou comprovado que uma maior tolerância à anemia, uma conduta mais restritiva para transfundir, é realmente benéfica para pacientes criticamente doentes^[59].

Senay et al.^[14] verificaram que um hematócrito até 17% durante a CRM, é bem tolerado e não tem impacto adverso no resultado. O conhecimento deste fato resultaria em evitar muitas transfusões alogênicas desnecessárias, visto que, na maioria das vezes, não é o paciente, e sim, o médico que não tolera a anemia. Frequentemente, transfusões são indicadas

mediante valores laboratoriais de hemoglobina e/ou hematócrito. Essa prática não é recomendada por Murphy et al.^[60] ao considerarem as indicações de transfusão de sangue em cirurgias cardíacas, por ter evidência de que o hematócrito não é um indicador ideal da oferta de oxigênio aos tecidos.

A literatura evidencia que o ser humano é capaz de tolerar níveis extremamente baixos de hemoglobina. Graffeo et al.^[61] relataram um caso que, após um quadro de hemorragia grave e coagulação intravascular disseminada, chegou a um nadir mínimo de 1,9 g/dL de hemoglobina. Em outro relato, após cirurgia de grande escoliose toraco-lombar, a paciente também sobreviveu sem uso de transfusão de sangue, mesmo após atingir nível crítico de 1,4 g/dL de hemoglobina^[62]. Nestes dois casos, a tolerância à anemia foi uma opção terapêutica que resultou em economia de hemocomponentes para os bancos de sangue.

A Tabela 3 evidencia as principais ações para melhorar a tolerância à anemia. Esta estratégia envolve pelo menos duas terapias fundamentais:

1 - Otimização da entrega de oxigênio

a) Avaliar perfusão e oxigenação tecidual

Índices de perfusão global: os marcadores de hipoperfusão incluem oligúria, diminuição do sensório, acidose láctica, déficit ou excesso de bases e taquicardia.

Índices de perfusão regional: avaliar os marcadores de funções orgânicas: isquemia miocárdica (anormalidades do segmento ST), disfunção renal (decréscimo no débito urinário e/ou aumento dos níveis de ureia/creatinina) e disfunção do sistema nervoso central (estado mental alterado). Observar as evidências em combinação com os índices de perfusão/hipóxia tecidual^[63].

b) Aumentar o débito cardíaco

Otimizar o volume circulante

Conhecer a capacidade cardíaca do paciente. A pressão arterial média, ritmo cardíaco, padrão respiratório, débito urinário e balanço hídrico devem ser avaliados. A reposição de fluidos não deve ser baseada apenas na pressão arterial

ou na frequência cardíaca. Deverá ser individualizada com base em parâmetros fisiológicos que incluem uma contínua reavaliação da perfusão tecidual e da oxigenação, bem como da função hemodinâmica.

Se existir dúvida sobre o estado volêmico ou o débito cardíaco do paciente anêmico, faça uma avaliação apropriada do quadro clínico, por exemplo: prova de volume, ecoDoppler-cardiograma, etc.

Variações tanto na pressão arterial sistólica como na pressão de pulso com o ciclo ventilatório podem indicar depleção de volume no paciente em ventilação mecânica. Mesmo durante hipotensão relativa, o fluxo e a oxigenação do sangue microcirculatório nem sempre dependem da pressão arterial^[64].

Expansores de volume sem sangue

Cristaloides: a infusão deve ser de três mililitros de cristaloides para cada um mililitro de sangue perdido com uma velocidade de infusão de 60-80 ml/kg/hora (preferencialmente lactato de Ringer). O *Advanced Trauma Life Support* (ATLS) recomenda que no paciente traumatizado, se houve uma perda de 700 ml, o paciente receba 2.100 ml de cristaloides. Podem ser utilizadas: 1) solução salina normal, 2) soluções eletrolíticas balanceadas ou 3) solução salina hipertônica

Coloides (soluções de amido e gelatinas): dose de um mililitro de coloide para cada um mililitro de sangue perdido, sendo a dose máxima recomendada de 1.500 a 2.000 ml por dia.

Críteriosa reposição de fluidos. No paciente hipovolêmico, a estratégia de reposição de volume (tempo, ritmo de administração e a quantidade) pode ser mais importante do que a escolha do fluido. Existe o risco de se provocar mais sangramento por elevação excessiva da pressão arterial e hemodiluição em excesso. Administração criteriosa do volume com níveis baixos de hemoglobina pode otimizar o fluxo e a oxigenação microvascular, bem como aumentar a tolerância à anemia^[65]. Em quantidades moderadas, cristaloides não estão associados com efeitos colaterais significativos, particularmente em hemostasia. A infusão de cristalóide (lactato de Ringer) resultou em menor perda de sangue que os coloides (*Hydroxyethyl Starch*) em investigação recente^[66].

Tabela 3. Principais ações para melhorar tolerância à anemia.

Estudo	Principais ações para melhorar tolerância à anemia
Senay et al. ^[14]	Paciente tolera anemia no perioperatório
Graffeo et al. ^[61]	Paciente tolera anemia no pós-operatório
Salpeter et al. ^[59]	Conduta restritiva para transfusão sanguínea
Demetriades et al. ^[63]	Avaliar índices de perfusão/hipóxia tecidual
Murphy & Angelini ^[60]	Hematócrito não é um indicador ideal da oferta de oxigênio aos tecidos
Wettstein et al. ^[65]	Críteriosa reposição de volume para otimizar o fluxo e a oxigenação microvascular em anemia grave
Rasmussen et al. ^[66]	A infusão de cristalóide (lactato de Ringer) resulta em menor perda de sangue que os coloides
Perel et al. ^[67]	Corrigir hipovolemia com cristalóide, ao invés das soluções de amido, resulta em menor risco de mortalidade
Araújo Azi et al. ^[62]	Ventilação mecânica (hiperóxica) assegura a oxigenação dos tecidos na vigência de anemia aguda grave
Marik ^[72]	Manter a normotermia em doentes graves (aquecer pacientes hipotérmicos e resfriar pacientes febris)

Corrigir hipovolemia, se possível, sempre com cristaloi-de. Em uma revisão sistemática realizada pela *Cochrane Database of Systematic Reviews*^[67], os autores verificaram maior risco de mortalidade com as soluções de amido.

c) Oxigenoterapia precoce/Oxigênio suplementar

A tolerância à anemia pode ser aumentada ao ventilar o paciente com uma alta fração inspirada de oxigênio (FiO₂). Enquanto é mantida a normovolemia, a ventilação hiperóxi-ca (100% de oxigênio) pode ser considerada uma terapia de salvamento na vigência de hemorragia importante associada à anemia aguda grave com risco de morte^[62,68]. Ventilar com 100 % de oxigênio resulta em aumento rápido do conteúdo arterial de oxigênio, assegura a oxigenação dos tecidos mesmo com uma hemoglobina muito baixa e mostra ser uma estratégia importante em reduzir transfusão alogênica^[69].

Para pacientes com resposta insuficiente a outras medidas para a melhoria da oxigenação (exemplo: correção do volume em circulação, agentes vasoativos, inotrópicos), sugere-se empregar sedação e suporte ventilatório (pressão positiva contínua nas vias aéreas [CPAP], pressão positiva intermitente [BIPAP]). Quanto mais rápido for detectada e corrigida a deficiência de oxigênio nos tecidos, tanto maiores serão as probabilidades de melhores resultados.

Uma vez que a hipoxemia apresenta riscos imediatos maiores do que a toxicidade do oxigênio ou a hipercapnia, pode valer a pena correr os riscos envolvidos em frações supra-normais de oxigênio inspirado para sustentar a vida do paciente com anemia grave^[70].

O uso de terapia com oxigênio hiperbárico para alcançar uma alta tensão arterial (PaO₂) têm o potencial de salvar a vida do paciente com anemia grave^[71].

d) Compostos carreadores de oxigênio e soluções de hemoglobina polimerizada

O perfluorocarbono e MP4OX (*oxygenated polyethylene glycol-modified hemoglobin*) ainda necessitam de evidências garantindo segurança e eficácia, além de custo-efetividade.

2 - Minimização do consumo de oxigênio

a) Analgesia apropriada

b) Sedação e relaxantes musculares

Sugere-se administrar a menor dose efetiva para a menor duração de analgesia e sedação. Considerar bloqueio neuromuscular. Diminuir o consumo de oxigênio mediante a redução da taxa metabólica e prevenção de calafrios, agitação e ansiedade.

c) Ventilação mecânica

Pode ser recomendada em caso de anemia grave, para melhorar a oferta e reduzir o consumo de oxigênio pelos tecidos.

d) Controle da temperatura

Manter a normotermia (aquecer ativamente pacientes hipotérmicos e resfriar pacientes febris)^[72]. O uso de resfriamento terapêutico em pacientes com anemia grave em terapia intensiva pode reduzir a necessidade de oxigenação dos tecidos, diminuir a taxa metabólica e oferecer proteção cerebral em subgrupos de pacientes^[73].

DISCUSSÃO

A transfusão de sangue é na sua essência um transplante de células alogênicas, que consiste na infusão de grandes quantidades de antígenos estranhos na circulação do receptor, resultando em múltiplas reações inflamatórias e imunológicas^[74]. Esta é uma das principais explicações dos resultados adversos desta prática médica.

Centros em todo mundo buscam instituir protocolos para se racionar o uso do sangue e isso tornou-se um critério de qualidade hospitalar perseguido pelas agências certificadoras de qualidade, como por exemplo, a *Joint Commission International*^[75]. Vários caminhos podem ser utilizados como parte destes protocolos de conservação de sangue. É importante tornar conhecido as principais possibilidades terapêuticas às transfusões para economizar hemocomponentes, que já se encontram escassos nos bancos de sangue. Quando se tem o propósito e o envolvimento multiprofissional para gerenciar e conservar o sangue autólogo é possível realizar cirurgias cardíacas complexas, como um retransplante cardíaco, sem o uso de sangue alogênico^[54].

Mediante aplicação de uma ou mais estratégias, conforme expressas nas Tabelas 1, 2 e 3 é possível diminuir o consumo de sangue alogênico. Uma medida simples, mas de fundamental importância é o diagnóstico e tratamento de anemia com reposição de ferro, ácido fólico, vitamina B12 e, quando necessário, r-Hu-EPO. As principais ações para minimizar a perda de sangue envolvem eliminar múltiplas flebotomias rotineiras diárias, evitar ou reduzir o tempo de CEC, hemostasia meticulosa, hemostasia farmacológica com ácido tranexâmico ou ácido épsilon aminocapróico, uso de medicamentos que aumentam a atividade dos fatores de coagulação (desmopressina, r-FVIIa, CCP, Fator XIII), além da HNA e recuperação sanguínea intraoperatória (*cell saver*). Outra medida importante para racionar sangue é adotar uma conduta restritiva de transfusão, com ações para melhorar a oxigenação tecidual do paciente anêmico. Estas e outras estratégias estão descritas na Figura 2. Quanto mais terapias alternativas forem aplicadas, maior é a possibilidade de tratar um paciente sem a necessidade de transfusão^[76]. Os benefícios não estão restritos à esfera econômica, mas também à incidência e à gravidade das complicações, em particular a mortalidade, relacionadas às hemotransfusões alogênicas.

Esta revisão da literatura reúne múltiplas opções terapêuticas para reduzir o número de doentes transfundidos e a quantidade de sangue e seus componentes administrados a cada doente. Mas, antes de implantar tais medidas, é fundamental um desejo de mudar o comportamento transfusional, principalmente em relação à tolerância à anemia. Algumas medidas são simples e seguras e podem ser facilmente implementadas, outras requerem um processo bem orquestrado. Estas estratégias não são mutuamente exclusivas e a realidade de cada serviço pode guiar quais ações são melhores e mais

factíveis. Um centro médico que estabelece um processo de conservação de sangue autólogo pode reduzir em até 70% tanto no número de unidades de hemocomponentes infundidos, como o número de pacientes hemotransfundidos^[76]. Estimulamos este novo conceito na medicina transfusional que, com o menor uso de sangue alogênico em cirurgias cardíacas, poderá resultar em redução na morbimortalidade total dos pacientes, bem como amenizar a demanda nos bancos de sangue. Sugere-se novos estudos para avaliar segurança e eficácia das transfusões de sangue alogênico.

Uma das principais limitações para utilização de algumas destas opções às transfusões de sangue diz respeito ao custo e disponibilidade de determinada estratégia, como por exemplo, a máquina de recuperação sanguínea intraoperatória, certos medicamentos (r-Hu-TPO, eltrombopag, Fator VIIa, Fator XIII, CCP, CFH) e curva de aprendizado de técnicas cirúrgicas mais apuradas para evitar sangramentos. A técnica do *prime* autólogo retrógrado também é uma opção limitada, devido a potenciais complicações de instabilidade hemodinâmica, resultante da hipovolemia. Outra limitação para o emprego de algumas destas estratégias ocorrerá em cirurgias de emergências. Um fator importante a ser considerado em relação à prática transfusional e não transfusional é a avaliação do binômio risco/benefício. Quando decisões médicas são tomadas por equipes multidisciplinares há uma redução no potencial de causar dano pelo tratamento, quer para determinados subgrupos de pacientes ou mesmo para a população em geral.

CONCLUSÃO

Existem múltiplas estratégias clínicas e cirúrgicas com evidências em otimizar a massa eritrocitária e o estado de

coagulação, minimizar a perda de sangue e melhorar tolerância à anemia. Tratar anemia e plaquetopenia, suspender anticoagulantes e antiplaquetários, reduzir flebotomias rotineiras, técnica cirúrgica menos traumática com hipotermia e hipotensão moderada, hemostasia meticulosa, uso de agentes hemostáticos sistêmicos e tópicos, hemodiluição normovolêmica aguda, recuperação sanguínea intraoperatória, tolerância à anemia (oxigênio suplementar e normotermia), bem como várias outras opções terapêuticas mostram ser estratégias eficazes em reduzir transfusões de sangue alogênico. Estes recursos terapêuticos deveriam ser incorporados à prática médica mundial, visando diminuir o consumo de hemocomponentes, reduzir a morbimortalidade e custos hospitalares.

Papéis & responsabilidade dos autores

AAS	Análise e/ou interpretação dos dados, aprovação final do manuscrito, concepção e desenho do estudo, redação do manuscrito ou revisão crítica de seu conteúdo
JPS	Análise e/ou interpretação dos dados, aprovação final do manuscrito, redação do manuscrito ou revisão crítica de seu conteúdo
LFS	Aprovação final do manuscrito, redação do manuscrito ou revisão crítica de seu conteúdo
AGS	Análise e/ou interpretação dos dados, aprovação final do manuscrito, redação do manuscrito ou revisão crítica de seu conteúdo
RFP	Análise e/ou interpretação dos dados, aprovação final do manuscrito, redação do manuscrito ou revisão crítica de seu conteúdo
JFB	Aprovação final do manuscrito

REFERÊNCIAS

1. Bennett-Guerrero E, Zhao Y, O'Brien SM, Ferguson TB Jr, Peterson ED, Gammie JS, et al. Variation in use of blood transfusion in coronary artery bypass graft surgery. *JAMA*. 2010;304(14):1568-75.
2. Sojka BN, Sojka P. The blood donation experience: self-reported motives and obstacles for donating blood. *Vox Sang*. 2008;94(1):56-63.
3. Novaretti MCZ. Importância dos carreadores de oxigênio livre de células. *Rev Bras Hematol Hemoterapia*. 2007;29(4):394-405.
4. Mackenzie CF, Shander A. What to do if no blood is available but the patient is bleeding? *South Afr J Anaesth Analg*. 2008;14(1):39-43.
5. Koch CG, Li L, Duncan AI, Mihaljevic T, Cosgrove DM, Loop FD, et al. Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med*. 2006;34(6):1608-16.
6. Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SI, Culliford L, Angelini GD. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation*. 2007;116(22):2544-52.
7. Dorneles CC, Bodanese LC, Guaragna JCVC, Macagnan FE, Coelho JC, Borges AP, et al. O impacto da hemotransfusão na

- morbimortalidade pós-operatória de cirurgias cardíacas. Rev Bras Cir Cardiovasc. 2011;26(2):222-9.
8. Engoren MC, Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ. Effect of blood transfusion on long-term survival after cardiac operation. Ann Thorac Surg. 2002;74(4):1180-6.
 9. Santos AA, Sousa AG, Thomé HO, Machado RL, Piotto RF. Impact on early and late mortality after blood transfusion in coronary artery bypass graft surgery. Rev Bras Cir Cardiovasc. 2013;28(1):1-9.
 10. Santos AA, Sousa AG, Piotto RF, Pedroso JC. Mortality risk is dose-dependent on the number of packed red blood cell transfused after coronary artery bypass graft. Rev Bras Cir Cardiovasc. 2013;28(4):509-17.
 11. Shander A, Hofmann A, Ozawa S, Theusinger OM, Gombotz H, Spahn DR. Activity-based costs of blood transfusions in surgical patients at four hospitals. Transfusion. 2010;50(4):753-65.
 12. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, Nakamura RE, Silva CM, Santos MH, et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. JAMA. 2010;304(14):1559-67.
 13. Souza DD, Braile DM. Avaliação de nova técnica de hemoconcentração e da necessidade de transfusão de hemoderivados em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea. Rev Bras Cir Cardiovasc. 2004;19(3):287-94.
 14. Senay S, Toraman F, Karabulut H, Alhan C. Is it the patient or the physician who cannot tolerate anemia? A prospective analysis in 1854 non-transfused coronary artery surgery patients. Perfusion. 2009;24(6):373-80.
 15. Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force, Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP, Hessel EA 2nd, Haan CK, Royston BD, et al; Society of Cardiovascular Anesthesiologists Special Task Force on Blood Transfusion. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guidelines. Ann Thorac Surg. 2007;83(5 Suppl):S27-86.
 16. Menkis AH, Martin J, Cheng DC, Fitzgerald DC, Freedman JJ, Gao C, et al. Drug, devices, technologies, and techniques for blood management in minimally invasive and conventional cardiothoracic surgery: a consensus statement from the International Society for Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery (ISMICS) 2011. Innovations (Phila). 2012;7(4):229-41.
 17. Drews RE. Critical issues in hematology: anemia, thrombocytopenia, coagulopathy, and blood product transfusions in critically ill patients. Clin Chest Med. 2003;24(4):607-22.
 18. Goodnough LT. Iron deficiency syndromes and iron-restricted erythropoiesis (CME). Transfusion. 2012;52(7):1584-92.
 19. Swain RA, Kaplan B, Montgomery E. Iron deficiency anemia. When is parenteral therapy warranted? Postgrad Med. 1996;100(5):181-2.
 20. Weltert L, D'Alessandro S, Nardella S, Girola F, Bellisario A, Maselli D, et al. Preoperative very short-term, high-dose erythropoietin administration diminishes blood transfusion rate in off-pump coronary artery bypass: a randomized blind controlled study. J Thorac Cardiovasc Surg. 2010;139(3):621-6.
 21. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Shapiro MJ, et al; EPO Critical Care Trials Group. Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: a randomized controlled trial. JAMA. 2002;288(22):2827-35.
 22. Eckardt KU. Anaemia of critical illness: implications for understanding and treating rHuEPO resistance. Nephrol Dial Transplant. 2002;17(Suppl 5):48-55.
 23. Ohls RK, Harcum J, Schibler KR, Christensen RD. The effect of erythropoietin on the transfusion requirements of preterm infants weighing 750 grams or less: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Pediatr. 1997;131(5):661-5.
 24. Silverberg D, Wexler D, Blum M, Schwartz D, Iaina A. The use of androgens in anaemia resistant to erythropoietin and i.v. iron in patients with heart and renal failure. Nephrol Dial Transplant. 2004;19(4):1021.
 25. Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL, Goldfarb DS, Henderson WG, Kleinman JG, et al. Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Erythropoietin in Hemodialysis Patients. N Engl J Med. 1998;339(9):578-83.
 26. Stohlawetz PJ, Dzirlo L, Hergovich N, Lackner E, Mensik C, Eichler HG, et al. Effects of erythropoietin on platelet reactivity and thrombopoiesis in humans. Blood. 2000;95(9):2983-9.
 27. Drüeke T. Hyporesponsiveness to recombinant human erythropoietin. Nephrol Dial Transplant. 2001;16(Suppl 7):25-8.
 28. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, Piper M, Schwarzer G, Sandercock J, et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. J Natl Cancer Inst. 2006;98(10):708-14.
 29. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B, Kovaleva L, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2009;373(9664):641-8.
 30. Wang Y, Wang Z, Wu L, Zhang J, Wang J, Yan L. Recombinant human thrombopoietin is an effective treatment for thrombocytopenia in hemophagocytic lymphohistiocytosis. Ann Hematol. 2013;92(12):1695-9.
 31. Whitlock R, Crowther MA, Ng HJ. Bleeding in cardiac surgery:

- its prevention and treatment--an evidence-based review. *Crit Care Clin.* 2005;21(3):589-610.
32. Chu UB, Clevenger FW, Imami ER, Lampard SD, Frykberg ER, Tepas JJ 3rd. The impact of selective laboratory evaluation on utilization of laboratory resources and patient care in a level-I trauma center. *Am J Surg.* 1996;172(5):558-62.
33. Dech ZF, Szaflarski NL. Nursing strategies to minimize blood loss associated with phlebotomy. *AACN Clin Issues.* 1996;7(2):277-87.
34. Milas BL, Jobs DR, Gorman RC. Management of bleeding and coagulopathy after heart surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;12(4):326-36.
35. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, et al; CORONARY Investigators. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N Engl J Med.* 2012;366(16):1489-97.
36. Zangrillo A, Garozzo FA, Biondi-Zoccai G, Pappalardo F, Monaco F, et al. Miniaturized cardiopulmonary bypass improves short-term outcome in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139(5):1162-9.
37. Boodhwani M, Williams K, Babaev A, Gill G, Saleem N, Rubens FD. Ultrafiltration reduces blood transfusions following cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;30(6):892-7.
38. Rosengart TK, DeBois W, O'Hara M, Helm R, Gomez M, Lang SJ, et al. Retrograde autologous priming for cardiopulmonary bypass: a safe and effective means of decreasing hemodilution and transfusion requirements. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;115(2):426-38.
39. Van der Linden P, De Hert S, Daper A, Trenchant A, Jacobs D, De Boelpaep C, et al. A standardized multidisciplinary approach reduces the use of allogeneic blood products in patients undergoing cardiac surgery. *Can J Anaesth.* 2001;48(9):894-901.
40. Degoute CS. Controlled hypotension: a guide to drug choice. *Drugs.* 2007;67(7):1053-76.
41. Frenette L, Cox J, McArdle P, Eckhoff D, Bynon S. Conjugated estrogen reduces transfusion and coagulation factor requirements in orthotopic liver transplantation. *Anesth Analg.* 1998;86(6):1183-6.
42. Carless PA, Stokes BJ, Moxey AJ, Henry DA. Desmopressin use for minimizing perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD001884.
43. Crescenzi G, Landoni G, Biondi-Zoccai G, Pappalardo F, Nuzzi M, Bignami E, et al. Desmopressin reduces transfusion needs after surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Anesthesiology.* 2008;109(6):1063-76.
44. Prasad GV, Abidi SM, McCauley J, Johnston JR. Vitamin K deficiency with hemorrhage after kidney and combined kidney-pancreas transplantation. *Am J Kidney Dis.* 1999;33(5):963-5.
45. Lin Y, Stanworth S, Birchall J, Doree C, Hyde C. Recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without haemophilia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(2):CD005011.
46. Monroe DM, Hoffman M. What does it take to make the perfect clot? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(1):41-8.
47. Nienaber U, Innerhofer P, Westermann I, Schöchl H, Attal R, Breikopf R, et al. The impact of fresh frozen plasma vs coagulation factor concentrates on morbidity and mortality in trauma-associated haemorrhage and massive transfusion. *Injury.* 2011;42(7):697-701.
48. Rahe-Meyer N, Hanke A, Schmidt DS, Hagl C, Pichlmaier M. Fibrinogen concentrate reduces intraoperative bleeding when used as first-line hemostatic therapy during major aortic replacement surgery: results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145(3 Suppl):S178-85.
49. Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force, Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, Hammon JW, Reece TB, Saha SP, et al; Society of Cardiovascular Anesthesiologists Special Task Force on Blood Transfusion, International Consortium for Evidence Based Perfusion. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *Ann Thorac Surg.* 2011;91(3):944-82.
50. Abrishami A, Chung F, Wong J. Topical application of antifibrinolytic drugs for on-pump cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth.* 2009;56(3):202-12.
51. Licker M, Ellenberger C, Sierra J, Kalangos A, Diaper J, Morel D. Cardioprotective effects of acute normovolemic hemodilution in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Chest.* 2005;128(2):838-47.
52. Gross JB. Estimating allowable blood loss: corrected for dilution. *Anesthesiology.* 1983;58(3):277-80.
53. Davies L, Brown TJ, Haynes S, Payne K, Elliott RA, McCollum C. Cost-effectiveness of cell salvage and alternative methods of minimizing perioperative allogeneic blood transfusion: a systematic review and economic model. *Health Tech Assess.* 2006;10(44):iii-iv, ix-x, 1-210.
54. Santos AA, Silva JP, Fonseca L, Baumgratz JF. Retransplante cardíaco em criança sem o uso de hemoderivados. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2012;27(2):327-30.
55. Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, Pavie A, Kolh P, Lockowandt U, et al; EACTS Audit and Guidelines Committee. Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34(1):73-92.

56. Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, O'Connell D, Brown T, Fergusson DA. Cell salvage for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(4):CD001888.
57. Wuethrich PY, Studer UE, Thalmann GN, Burkhard FC. Intraoperative continuous norepinephrine infusion combined with restrictive deferred hydration significantly reduces the need for blood transfusion in patients undergoing open radical cystectomy: results of a prospective randomised trial. *Eur Urol*. 2014;66(2):352-60.
58. Lacroix J, Hebert PC, Hutchison JS, Hume HA, Tucci M, Ducruet T, et al.; TRIPICU Investigators; Canadian Critical Care Trials Group; Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med*. 2007;356(16):1609-19.
59. Salpeter SR, Buckley JS, Chatterjee S. Impact of more restrictive blood transfusion strategies on clinical outcomes: a meta-analysis and systematic review. *Am J Med*. 2014;127(2):124-131.
60. Murphy GJ, Angelini GD. Indications for blood transfusion in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2006;82(6):2323-34.
61. Graffeo C, Dishong W. Severe blood loss anemia in a Jehovah's Witness treated with adjunctive hyperbaric oxygen therapy. *Am J Emerg Med*. 2013;31(4):756.
62. Araújo Azi LM, Lopes FM, Garcia LV. Postoperative management of severe acute anemia in a Jehovah's Witness. *Transfusion*. 2014;54(4):1153-7.
63. Demetriades D, Chan LS, Bhasin P, Berne TV, Ramicone E, Huicochea F, et al. Relative bradycardia in patients with traumatic hypotension. *J Trauma*. 1998;45(3):534-9.
64. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med*. 2000;28(8):2729-32.
65. Wettstein R, Tsai AG, Erni D, Lukyanov AN, Torchilin VP, Intaglietta M, et al. Improving microcirculation is more effective than substitution of red blood cells to correct metabolic disorder in experimental hemorrhagic shock. *Shock*. 2004;21(3):235-40.
66. Rasmussen KC, Johansson PI, Højskov M, Kridina K, Kistorp T, Thind P, et al. Hydroxyethyl starch reduces coagulation competence and increases blood loss during major surgery: results from a randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2014;259(2):249-54.
67. Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2:CD000567.
68. Meier J, Kemming GI, Kisch-Wedel H, Wölkhammer S, Habler OP. Hyperoxic ventilation reduces 6-hour mortality at the critical hemoglobin concentration. *Anesthesiology*. 2004;100(1):70-6.
69. Habler O, Kleen M, Kemming G, Zwissler B. Hyperoxia in extreme hemodilution. *Eur Surg Res*. 2002;34(1-2):181-7.
70. Neff TA, Stocker R, Wight E, Spahn DR. Extreme intraoperative blood loss and hemodilution in a Jehovah's Witness: new aspects in postoperative management. *Anesthesiology*. 1999;91(6):1949-51.
71. Van Meter KW. A systematic review of the application of hyperbaric oxygen in the treatment of severe anemia: an evidence-based approach. *Undersea Hyperb Med*. 2005;32(1):61-83.
72. Marik PE. Fever in the ICU. *Chest*. 2000;117(3):855-69.
73. Akingbola OA, Custer JR, Bunchman TE, Sedman AB. Management of severe anemia without transfusion in a pediatric Jehovah's Witness patient. *Crit Care Med*. 1994;22(3):524-8.
74. Flohé S, Kobbe P, Nast-Kolb D. Immunological reactions secondary to blood transfusion. *Injury*. 2007;38(12):1405-8.
75. Kumar A. Perioperative management of anemia: limits of blood transfusion and alternatives to it. *Cleve Clin J Med*. 2009;76(Suppl 4):S112-8.
76. Timmouth A, Macdougall L, Fergusson D, Amin M, Graham ID, Hebert PC, et al. Reducing the amount of blood transfused: a systematic review of behavioral interventions to change physicians' transfusion practices. *Arch Intern Med*. 2005;165(8):845-52.