

CAPÍTULO 37

Anemia no Perioperatório - Quando e a Quem Trásfundir?

*Josenília Maria Alves Gomes - CE**

Introdução

Define-se por anemia a redução relativa ou absoluta da quantidade de glóbulos vermelhos circulantes determinando diminuição na capacidade de transporte de oxigênio pela redução proporcional dos níveis de hemoglobina, molécula presente em grandes quantidades nas hemácias, principal responsável pelo transporte de oxigênio no sangue. As causas de anemia são bastante variadas e vão desde à carência nutricional de ferro na dieta, doenças auto-imunes até neoplasias mieloproliferativas, passando pelas alterações congênitas na estrutura da hemoglobina. Detecta-se algum grau de anemia em 20 a 40% dos pacientes hospitalizados¹

Em relação ao período perioperatório, a perda sanguínea aguda pode ser considerada como a causa mais prevalente de anemia. De acordo com Stanworth e cols, as perdas cirúrgicas e o trauma são as duas maiores causas de transfusão sanguínea na Inglaterra.²

A decisão de transfundir ou não durante o período perioperatório foi durante muito tempo fundamentada no diagnóstico de anemia a partir de valores de hemoglobina menores que 10 e de hematócrito menores que 30³.

Entretanto, é cada vez maior o número de evidências revelando uma urgente necessidade de revisão destes valores considerados como gatilhos transfusionais e estabelecimento de protocolos baseados em dados clínicos e não exclusivamente em valores laboratoriais. Contudo, ainda não existe, de uma maneira geral, um consenso, de forma que, fica difícil definir com precisão quais valores podem ser considerados adequados e mais importante, como relacionar um gatilho apropriado para cada situação clínica especificamente. Neste ponto, a questão segue em aberto.

* Prof^a Dra. do Curso de Medicina da Universidade de Fortaleza TSA/SBA
Co-responsável pelo CET do Hospital Universitário Walter Cantídio

Em publicação recente, Shehata e cols. avaliaram o gatilho transfusional e os fatores que influenciaram médicos canadenses a optarem pela transfusão de pacientes coronariopatas submetidos à revascularização do miocárdio no período perioperatório, através da aplicação de um questionário destinado a cirurgiões e anesthesiologistas. Os fatores listados pelos 489 participantes foram baixo índice cardíaco, isquemia miocárdica, idade avançada. A maioria das transfusões ocorreu no pós-operatório e os níveis de hemoglobina pré-transfusional foram, em média, de $7,0 \pm 0,8$. Entretanto, o próprio autor conclui que mais e maiores estudos serão necessários no futuro para determinar como a transfusão baseada nestas variáveis afeta a morbi-mortalidade neste grupo de pacientes.⁴

O objetivo deste capítulo é fornecer uma revisão sobre a eficácia, os riscos e os efeitos colaterais relacionados à transfusão de sangue homólogo assim como fornecer subsídios teóricos para fundamentar a decisão sobre quando transfundir considerando a situação clínica do paciente.

Aspectos fisiopatológicos envolvidos no transporte de oxigênio

A maior parte das reações que compõem o metabolismo normal das células humanas ocorre em ambiente aeróbico, ou seja, o oxigênio é vital para manutenção das funções celulares básicas da grande maioria dos sistemas que formam o organismo humano. O oxigênio é transportado no sangue de duas maneiras: dissolvido no plasma (cerca de 2%) e ligado à hemoglobina (98%), sendo que em condições fisiológicas o transporte de O_2 dissolvido praticamente não possui representatividade na quantidade de oxigênio total que é entregue aos tecidos.

As hemácias são células extremamente específicas para a função que desempenham de transportar oxigênio. Isto pode ser provado inicialmente pela quantidade de hemoglobina que cada uma contém – cerca de 280 milhões de moléculas. A ausência de um núcleo propicia que todo o seu espaço interno esteja disponível para ser preenchido com O_2 e por não possuírem mitocôndrias geram ATP anaerobicamente, portanto não consomem qualquer fração do oxigênio que transportam. Finalmente, sua forma bicôncava provê uma enorme área de superfície para difusão de moléculas gasosas para dentro e fora facilmente⁵

O principal estímulo para eritropoiese é a redução da capacidade de transporte de oxigênio pelo sangue que deflagra o mecanismo renal produtor de eritropoietina, hormônio que atua sobre a medula óssea vermelha acelerando o desenvolvimento dos pró-eritroblastos, resultando no aumento da síntese de hemácias.⁶

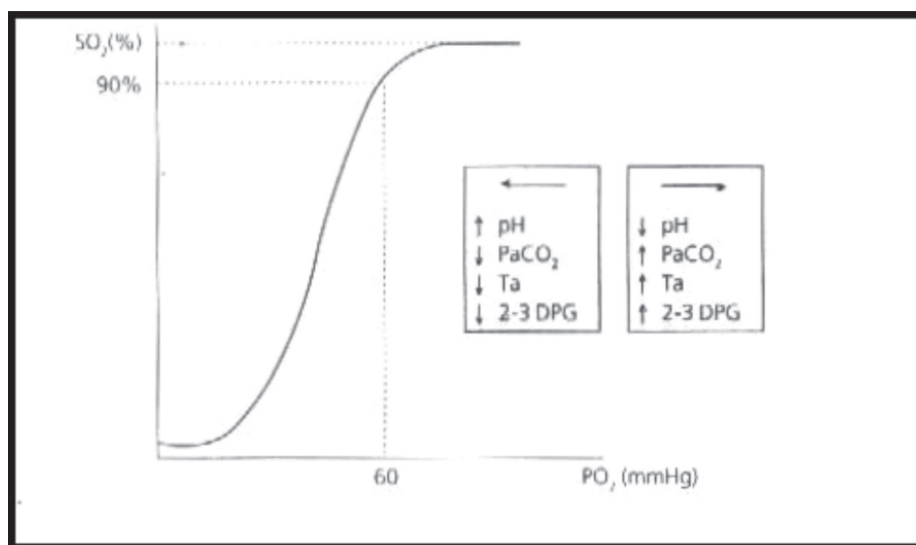
A molécula de hemoglobina é formada por uma proteína composta por quatro cadeias polipeptídicas (duas cadeias alfa e duas beta) mais quatro pigmentos não protéicos denominados hemes. Cada radical heme está conectado a uma cadeia polipeptídica através de um íon ferro que liga-se reversivelmente a uma molécula de oxigênio que é, desta forma, captado no pulmão, e transportado para todo o corpo. Nos tecidos a ligação ferro-oxigênio se desfaz e o oxigênio se difunde inicialmente para o líquido intersticial, depois para dentro da célula. O fator mais importante para determinar quanto de O_2 se combina com a hemoglobina é a pressão parcial de oxigênio no sangue (PO_2). Assim, em lugares onde a PO_2 é alta como nos capilares pulmonares o oxigênio se liga à hemoglobina e onde a PO_2 é baixa como nos tecidos periféricos, o oxigênio é liberado a partir da hemoglobina.

A quantidade normal transportada de oxigênio pela hemoglobina é de cerca de 19 ml por cada 100ml de sangue, sendo que deste total, em condições de repouso o tecido consome apenas cerca de 5 ml, ou seja, existe uma margem de segurança de aproximadamente 3 vezes. Portanto, de uma maneira geral, no repouso o consumo de oxigênio representa algo em torno de 25-30% do

que é fornecido pelo sangue, este fenômeno recebe a denominação de coeficiente de utilização. Entretanto, durante o estresse ou exercício físico extenuante, o coeficiente de utilização pode atingir valores de 75 a 85% e em algumas situações onde a taxa metabólica se encontra drasticamente elevada, o coeficiente de utilização pode chegar a 100%, ou seja, essencialmente todo o oxigênio do sangue está sendo utilizado pelos tecidos.⁷

Para compreender melhor como funciona este mecanismo, um conceito muito importante é o de saturação percentual de hemoglobina que expressa a saturação média da hemoglobina com oxigênio. A relação entre saturação percentual de hemoglobina e a PO_2 é ilustrada pela curva de dissociação oxigênio-hemoglobina (figura I) onde se pode observar que quando a PO_2 é alta, a hemoglobina se liga a grandes quantidades de O_2 e é quase 100% saturada, por outro lado, quando a PO_2 é baixa a hemoglobina fica apenas parcialmente saturada. Analisando cuidadosamente a curva observamos que com a PO_2 de 40 mmHg, que é a PO_2 média das células teciduais em repouso, 75% da hemoglobina ainda está saturada de O_2 . Este é o fundamento para a afirmação anterior de que no repouso, apenas 25% do oxigênio disponível é liberado da hemoglobina.⁸

Figura I - curva de dissociação da hemoglobina – saturação percentual da hemoglobina pelo oxigênio ($SO_2\%$) em função da pressão parcial (PO_2 – mmHg)



Embora a PO_2 seja o fator mais importante na determinação do percentual de saturação de O_2 da hemoglobina, diversos outros fatores influenciam a tensão ou afinidade com que a hemoglobina se liga ao oxigênio. Estes fatores deslocam a curva de dissociação para direita (reduzem a afinidade) ou para esquerda (aumentam a afinidade). Esta variação da afinidade é fundamental e nela se baseia todo mecanismo regulatório de ajuste do corpo às necessidades metabólicas dos tecidos sendo, portanto influenciada pelo pH, pressão parcial de CO_2 , temperatura e pela presença de uma enzima da hemácia denominada 2,3 – bifosfoglicerato (BPG), anteriormente denominada difosfoglicerato (DPG). Quanto maior o nível de 2,3 BPG da hemácia mais O_2 é liberado da hemoglobina.⁶

Além do conhecimento de princípios básicos sobre a fisiologia do transporte de oxigênio, aspectos fisiopatológicos relacionados à anemia também são considerados de suma importância no momento de decidir sobre a necessidade de transfusão sanguínea, como veremos a seguir.



Mecanismos de adaptação fisiológica à anemia normovolêmica

O suprimento de oxigênio para o corpo está intimamente condicionado, conforme acima descrito, às necessidades de oxigênio para que os tecidos possam manter a respiração aeróbica. O suprimento de oxigênio para todo o corpo (DO_2) é, portanto, resultado do produto do débito cardíaco (DC) pelo conteúdo arterial de oxigênio (CaO_2):

$$DO_2 = DC \times CaO_2$$

Onde o DO_2 é expresso em ml/min e CaO_2 em ml

O conteúdo arterial de oxigênio é o resultado da soma do oxigênio ligado à hemoglobina e o oxigênio dissolvido no plasma, sendo que este último, como já visto anteriormente representa apenas uma minúscula proporção, de aproximadamente 2% do total. Uma exceção ocorre nas situações de hemodiluição extrema associada a fornecimento de oxigênio a 100%. A ventilação hiperóxica associada à hemodiluição promove aumento considerável da quantidade de oxigênio transportado dissolvido que pode atingir proporções em torno de 74%. Isto ocorre com valores de hemoglobina em torno de 3g/dl e está associada à reduções significativas da mortalidade.⁹

Assim o principal objetivo diante da perda sanguínea abrupta deve ser a manutenção da normovolemia, pois em se mantendo a volemia adequada, diante da redução da concentração da hemoglobina, uma série de processos adaptativos ocorre resultando no que se convencionou denominar de anemia normovolêmica. Os principais mecanismos determinantes para adaptação à anemia incluem: aumento no débito cardíaco, redistribuição do fluxo sanguíneo entre os órgãos e finalmente, aumento da taxa de extração de oxigênio pelos tecidos.

Em resposta à anemia, o aumento do débito cardíaco se deve, primariamente, a dois mecanismos: redução da viscosidade sanguínea e estimulação do coração pelo sistema nervoso simpático. A redução da viscosidade favorece o retorno venoso melhorando a pré-carga e resulta também em queda da resistência vascular periférica atuando sobre a pós-carga¹⁰. A estimulação simpática aumenta o débito cardíaco pelo aumento da contratilidade miocárdica e da frequência cardíaca em condições fisiológicas, mas não em pacientes anestesiados como discutiremos adiante.¹¹

O fluxo sanguíneo regional também sofre alterações com redistribuição a partir de órgãos não vitais para órgãos vitais como o cérebro e o coração. Neste ponto, é preciso ressaltar que em condições normais o miocárdio possui uma alta taxa de extração de oxigênio, de maneira que o aumento no aporte de oxigênio é realizado basicamente por um aumento no fluxo coronariano enquanto o cérebro é capaz de aumentar significativamente a extração de oxigênio. Assim, verifica-se um aumento da extração tissular de oxigênio através da redistribuição do fluxo de acordo com a demanda metabólica regional e no nível da microcirculação existe uma melhor distribuição espacial e temporal das células vermelhas na rede de capilares.¹²

Outro mecanismo compensatório importante da anemia é a alteração da curva de dissociação da oxi-hemoglobina, pois a anemia estimula nas hemácias, a produção de 2,3-BPG que desvia a curva para direita. Assim, a afinidade do oxigênio pela hemoglobina diminui levando à maior liberação de oxigênio a nível tecidual.¹³

Quando todos os mecanismos compensatórios já não são suficientes para suprir as demandas metabólicas dos tecidos, a captação de oxigênio começa a cair e passa a ser dependente da oferta de oxigênio tecidual. A partir deste ponto, a hipóxia tecidual se instala. O nível de hemoglobina abaixo do qual este fenômeno ocorre é denominado **hemoglobina crítica**.¹⁴

A tolerância individual de cada paciente à anemia é um dos fatores mais importantes no momento de decidir sobre transfundir ou não. Desta forma, cada paciente deve ser avaliado indivi-

dualmente e aqui é preciso chamar atenção para algumas peculiaridades envolvidas quando este paciente que necessita transfusão está sob anestesia, pois é conhecido que os anestésicos em altas doses podem reduzir a captação de oxigênio sistêmico, além disso, os efeitos dos agentes anestésicos sobre o sistema cardiovascular afetam as respostas compensatórias relacionadas ao aumento do débito cardíaco, principalmente, o aumento da frequência cardíaca. Van der Linden e cols. demonstraram num modelo experimental utilizando cães que o aumento da profundidade anestésica utilizando halotano ou cetamina resultou em redução da tolerância à anemia aguda observada através do aumento significativo do nível da hemoglobina crítica.¹⁵

Quando transfundir? - Avaliação de riscos e benefícios

Em teoria, um aumento nos níveis de hemoglobina, da saturação de oxigênio e/ou do débito cardíaco promovem aumento relacionado da oferta de oxigênio aos tecidos. Contudo, como detalhado anteriormente, apesar de potencialmente atrativa, a estratégia de aumentar oferta de oxigênio através do aumento dos níveis de hemoglobina de forma indiscriminada, não parece ser a mais adequada.

Os benefícios da transfusão devem sempre ser confrontados com os riscos. A transfusão é na sua essência um transplante de células alogênicas e os riscos, apesar de não serem considerados como proibitivos não podem ser negligenciados. A transmissão de vírus como HIV e hepatites, é muito baixa, mas existe, principalmente nos países em desenvolvimento apesar dos avanços na sensibilidade dos testes identificadores. Outra consideração importante é de que sempre existe a potencialidade de transmissão de vírus não identificados até o presente momento, cujo risco é absolutamente desconhecido.

Comparadas com as infecções virais, as infecções bacterianas e a sepsis pós-transfusionais são mais comuns nos países desenvolvidos sendo que a contaminação de unidades de plaquetas ocorre mais frequentemente quando comparada aos hemoconcentrados, devido à temperatura de estocagem das plaquetas (20-24C) que favorece o crescimento bacteriano.¹⁶

Recentemente foi notificada no Reino Unido a transmissão de uma variante da doença de Creutzfeld –Jacob (“mal da vaca louca”) através de transfusão sanguínea.¹⁷ Conclui-se então que, apesar da demonstração de que a leucorredução é eficiente na prevenção da transmissão de encefalopatias espongiiformes associadas aos leucócitos, a técnica não consegue eliminar o risco.¹⁸

Além de tudo isso, a transfusão é responsável por alterações complexas do sistema imune produzindo imunomodulação transformando-se em um fator independente de risco para infecção hospitalar ou recidiva de neoplasias.¹⁹ Na mesma linha de raciocínio, Opelz e cols numa avaliação prospectiva de receptores de rins de cadáver em transplante renal demonstraram uma melhora na sobrevida do enxerto em pacientes que receberam 3 concentrados de hemácias antes do transplante.²⁰

Todos estes achados são úteis para explicar, parcialmente um dos efeitos imunomodulatórios: a imunossupressão. Por outro lado, entretanto é conveniente e importante descrever reverso da questão caracterizado pelo efeito pró-inflamatório que traduz-se mais intensamente na forma de lesão pulmonar aguda, entidade nosológica que carece de definição mais detalhada e que por este motivo tem diagnóstico ainda muito frequentemente confundido com outras condições como síndrome da angustia respiratória do adulto ou edema agudo de pulmão secundário à sobrecarga de volume e insuficiência cardíaca congestiva. Apesar da incerteza sobre a real incidência de lesão pulmonar aguda decorrente da falta de definição de critérios diagnósticos claros, os números provenientes de países como Canadá, Reino Unido e Estados Unidos são expressivos.^{21,22}



Finalmente, mas não menos importante, é fundamental que sejam considerados os custos relativos à utilização de hemoderivados e a escassez de doadores que é corriqueira na realidade dos nossos bancos de sangue.

Considerando, portanto, que transfusões que visem fornecer níveis supra-ótimos ($>10\text{g.dl}^{-1}$) de hemoglobina não são benéficas e, ao contrário podem ser deletérias, qual seria o nível mínimo de hemoglobina que poderia ser tolerado por um indivíduo saudável e como extrapolar este nível para condições clínicas onde co-existam doença grave, disfunção de órgãos ou sistemas? E no período perioperatório? A resposta é desconhecida, a informação necessária para definir precisamente quando uma transfusão sanguínea deve ser realizada não se encontra disponível na literatura. Apesar de numerosos, os estudos avaliando influência do gatilho transfusional na morbimortalidade dos pacientes, os dados disponíveis ainda são considerados insuficientes para determinar com total segurança o gatilho transfusional em pacientes cirúrgicos com perda sanguínea significativa.²³

Em um passado não muito distante, não se aceitava que a hemoglobina fosse mantida em níveis inferiores a 10g.dl^{-1} e era regra estabelecida que transfusão deveria sempre ser iniciada com o mínimo de duas unidades. Atualmente, tudo leva a crer que a base para esta recomendação está ligada mais fortemente à tradição do que à ciência. Estudos com humanos voluntários demonstraram que hemodiluição isovolêmica a níveis de hemoglobina de aproximadamente 5g.dl^{-1} não resultaram em evidência bioquímica de metabolismo anaeróbio.²⁴

Existem estudos experimentais demonstrando que a transfusão sanguínea apenas resultará em um real aumento do consumo de oxigênio pelos tecidos se existir hipóxia tecidual prévia representada pela dependência entre consumo e oferta de oxigênio. Nos casos onde não existe a dependência haverá aumento da concentração de hemoglobina, aumento da oferta (DO_2), mas não do consumo.²⁵ Esta informação foi comprovada por Herbert e cols que ao analisarem 18 estudos nos quais foram avaliados os efeitos da transfusão sanguínea nas variáveis determinantes de oxigenação tissular, observaram que apenas 5 estudos dentre os 18, apresentaram aumento do consumo de oxigênio em resposta à transfusão sanguínea.¹³

Assim, a correta opção por transfundir um paciente deve estar respaldada não apenas na necessidade de aumentar o conteúdo arterial de oxigênio ou a oferta aos tecidos. Acima de tudo, a transfusão deve estar associada a uma melhoria da eficiência no consumo de oxigênio pelos tecidos. O questionamento que surge a partir desta premissa, é óbvio e ao mesmo tempo complexo: Como identificar então, aqueles pacientes que vão realmente se beneficiar da transfusão, ou seja, onde o benefício supera o risco?

Existem numerosos estudos tratando sobre gatilho transfusionais. Entretanto, segundo Madjapour e Spahn²⁶ apenas um, o estudo TRICC- realizado por uma força tarefa reunindo médicos do Canadá, apresenta poder suficiente para avaliar os efeitos das transfusões na morbidade e mortalidade relacionada à transfusão, uma vez que foi prospectivo, controlado e aleatoriamente dividido em dois grupos. Foram envolvidos um total de 838 pacientes críticos admitidos na unidade de terapia intensiva com hemoglobina inicial de 9g.dl^{-1} . Os pacientes foram aleatoriamente divididos em dois grupos: um grupo restritivo (gatilho transfusional de 7g.dl^{-1}) ou grupo liberal (gatilho transfusional de 10g.dl^{-1}). A avaliação da mortalidade no prazo de 30 dias não foi diferente entre os dois grupos, entretanto, quando analisaram subgrupos incluindo pacientes menos gravemente enfermos (APACHE II <20) ou mais jovens (<55 anos), os autores demonstraram uma redução significativa da mortalidade nos pacientes que pertenciam ao grupo restritivo.²⁷ Ou seja, o estudo sugere que nos pacientes mais jovens e com quadro clínico mais estável parece ser mais benéfico e seguro retardar o momento da transfusão.

As testemunhas de Jeová por motivos religiosos não aceitam, sob nenhuma hipótese, transfusão de hemoderivados, de forma que hospitais americanos oferecem serviços especializados de cirurgia sem sangue e fornecem importantes e expressivas evidências para literatura, obtidas a partir do tratamento de pacientes testemunhas de Jeová sem a utilização de sangue e seus componentes. Em uma revisão sobre o assunto, Viele e Weiskopf relatam a experiência de 134 pacientes apresentando concentração de hemoglobina $< 8 \text{ g.dl}^{-1}$ ou hematócrito menor que 24%. Deste total, 50 pacientes foram a óbito; dentre eles, ²³ óbitos foram atribuídos exclusivamente à anemia, dos quais 18 tinham hemoglobina $< 5 \text{ g.dl}^{-1}$. Weiskopf e cols, estudando efeitos da anemia normovolêmica em voluntários saudáveis também encontrou um nível crítico de hemoglobina de 5 g.dl^{-1} .²⁴ Entretanto, Mathru e cols. avaliando pacientes submetidos a cirurgias eletivas demonstrou que uma redução dos níveis de hemoglobina para 5.9 g.dl^{-1} durante anemia normovolêmica reduz a oferta de oxigênio esplâncnico e pré-portal que foi acompanhado pelo aumentos dos níveis séricos de lactato e na fração b-hidroxibutirato/acetato sugerindo que o risco de hipoxemia do trato gastrointestinal pode está sendo subestimado durante manutenção de níveis de hemoglobina inferiores a 6 g.dl^{-1} .²⁸

Em resumo, uma recomendação bem recente, define a concentração de 6 g.dl^{-1} como sendo crítica e, portanto, funcionando como gatilho transfusional em indivíduos saudáveis.²³ Neste mesmo guia prático produzido e publicado pela Sociedade Americana de Anestesiologia (ASA) fica proposto que na faixa de variação entre 6 e 10 g/dl^{-1} , a decisão deve ser baseada na observação individual do risco de cada paciente para desenvolvimento de complicações relacionadas à oxigenação inadequada.

Os fatores de risco incluem reserva cardiopulmonar reduzida e situações onde existam aumento do metabolismo com conseqüente consumo exagerado de oxigênio.

Gatilho transfusional em pacientes de risco

Doença cardiovascular

Os pacientes com doença cardiovascular coexistente exigem consideração especial pois exibem um risco em particular, visto que, nas condições fisiológicas, o miocárdio extrai quase que a totalidade do oxigênio ofertado, assim qualquer aumento da demanda de oxigênio deve ser compensado com um aumento do fluxo coronariano que, nos pacientes com doença da artéria coronariana não pode ocorrer em face da obstrução mecânica no vaso. Assim, a isquemia miocárdica pode se desenvolver e resultar em alteração da contratilidade ventricular, que por sua vez limita o aumento compensatório do débito cardíaco prejudicando a resposta fisiológica global à anemia normovolêmica. Carson e cols. publicaram um estudo observacional envolvendo 1958 pacientes que se recusaram a receber transfusão sanguínea. As concentrações pré-operatórias de hemoglobina menores que $10-11 \text{ g.dl}^{-1}$ resultaram em maior mortalidade no grupo com doença cardíaca pré existente.²⁹

Entretanto, estudos mais recentes e amplos não confirmam esta correlação. Dentre eles, merece destaque uma análise de um subgrupo do estudo TRICC que sugeriu um gatilho transfusional restritivo de 7 g.dl^{-1} em pacientes críticos com doença cardiovascular.³⁰

Em outro estudo, o autor encontrou aumento da morbi-mortalidade pós-operatória apenas em níveis de hemoglobina abaixo de 6 g.dl^{-1} .³¹ Em recente análise de três estudos internacionais, envolvendo um total de 24.112 pacientes com síndrome coronariana aguda foi demonstrado que a transfusão sanguínea aumentou a mortalidade dentro do prazo observado de 30 dias de pacientes



com hematócrito acima de 25%. Com base nisto, os autores sugerem que um hematócrito de 25% pode ser bem tolerado sem transfusão de sangue com doença cardíaca isquêmica estável.³²

Outros autores demonstraram que estes pacientes toleram hemodiluição normovolêmica moderada principalmente sob anestesia quando a frequência cardíaca não se altera e isto pode ser explicado pelo aumento do fluxo através da área sub-estenótica da coronária durante hemodiluição progressiva.³³

Desta forma, apesar da grande variedade de estudos e da necessidade de melhores determinantes da real influência da transfusão na morbimortalidade deste grupo de pacientes, observa-se uma forte tendência atual para aplicação de técnicas restritivas de transfusão mesmo em pacientes portadores de doença coronariana, contudo a concentração exata da hemoglobina abaixo da qual se verifica isquemia miocárdica não foi determinada, mesmo porque ela vai depender do grau de estenose do vaso e quantos vasos são afetados. As recomendações são de que a transfusão seja realizada tão logo os sinais de oxigenação insuficiente comecem a se desenvolver, pois estudos clínicos e experimentais indicam que a transfusão reverte prontamente a isquemia induzida pela anemia.³¹

Os pacientes com doença valvar obstrutiva, estenose aórtica ou pulmonar que não possuem capacidade de alterar o débito cardíaco não suportam bem a hemodiluição, assim a transfusão deve ser indicada com níveis maiores de hemoglobina, apesar de que não existem estudos específicos a este respeito.³⁴

Pacientes gravemente enfermos na unidade de terapia intensiva - Pacientes sépticos

Outro grupo que merece uma avaliação particular é o de pacientes gravemente enfermos, no pós-operatório de cirurgia cardíaca, grandes cirurgias abdominais e pacientes sépticos.

No grupo tratado utilizando como gatilho transfusional os níveis de hemoglobina de $7\text{g}\cdot\text{dl}^{-1}$ o estudo TRICC documentou, quando da análise geral dos dados, uma tendência, não significativa, à redução da mortalidade em 30 dias (18,7% vs 23,3, $p = 0.11$). Contudo, uma redução significativa da mortalidade foi observada entre os pacientes mais estáveis, com quadro clínico de menor gravidade (8.7% vs 16.1%, $p = 0,03$) quando comparado com o grupo mais liberal que recebeu 54% mais transfusão. Os investigadores também observaram que a taxa de mortalidade em 30 dias foi significativamente mais baixa na estratégia restritiva entre os pacientes com quadro clínico melhor (escores de APACHE II < 20) e com menos de 55 anos de idade, conforme já mencionado anteriormente sugerindo que a estratégia restritiva com manutenção de níveis mais baixos de hemoglobina pode ser mais benéfica nos pacientes mais jovens com quadro clínico mais estável na terapia intensiva.

Em seqüência à publicação do estudo TRICC, Rivers e cols³⁵ documentaram que a utilização de um direcionamento precoce para uma meta baseada na saturação venosa central de oxigênio reduziu a mortalidade no grupo controle, que foi de 46.5% para 30.5% no grupo de terapia direcionada ($p=0,009$). Uma dentre as muitas intervenções direcionadas neste protocolo utilizado em pacientes nas fases precoces do choque, era a elevação das concentrações de hematócrito para 30%, se a saturação venosa central de oxigênio reduzia-se para 70%. Como consequência da terapia direcionada pela meta, 64% dos pacientes receberam transfusão sanguínea. Neste ponto é muito importante ressaltar que existem diferenças significantes entre a população envolvida no estudo de Rivers e no estudo TRICC, portanto a terapia direcionada para uma meta sob o aspecto de quando indicar a transfusão de sangue ainda necessita reavaliação e validação em outras subpopulações de pacientes críticos antes que possa ser instituída como regra.³⁶

Em estudo prospectivo observacional envolvendo 3534 pacientes, os autores encontraram que anemia e transfusão sanguínea são comuns em pacientes críticos, principalmente nos mais idosos e fornecem evidências de interrelação entre transfusão e função de órgãos, assim como, nível de hemoglobina, transfusão e mortalidade. Sob o ponto de vista dos autores, são necessários mais e maiores estudos para determinar a real necessidade de transfusão em pacientes críticos e também avaliar formas alternativas de reposição de hemoglobina como a eritropoietina recombinante humana, além de outras.³⁷

A sociedade Americana de Medicina Intensiva sugere que, nestes casos, onde existe aumento da taxa metabólica e conseqüente aumento do consumo de oxigênio, a concentração de hemoglobina deve ser mantida em níveis entre 8 – 10g.dl⁻¹, mas ainda existe necessidade de estudos bem delineados para provar a eficiência desta recomendação. Deve-se ainda ressaltar que antes de se realizar a transfusão, os fenômenos hemorrágicos comumente associados aos quadros sépticos devem ser controlados, a oxigenação otimizada e a normovolemia estabelecida.³⁸

Influência da idade: Idosos, crianças e neonatos

Pacientes com idade média entre 66 e 88 anos sem doença cardiovascular coexistente toleram bem a hemodiluição até níveis de hemoglobina em torno de 8.8 g.dl⁻¹³⁹

Crianças costumam tolerar bem baixos níveis de hemoglobina se a volemia normal for mantida. Em geral devem ser obedecidos os mesmos critérios transfusionais relacionados para adultos e freqüentemente mesmo em níveis de hemoglobina abaixo de 6g.dl⁻¹, a transfusão não está indicada. Em relação aos recém-natos existem considerações fisiológicas específicas relacionadas ao volume sanguíneo e aos maiores níveis de hemoglobina, assim como sintomas diferenciados e peculiares da anemia como apnéia, taquipnéia e bradicardia que destacam esta população que deve ser avaliada de forma especializada e cuidadosa.

Outros índices utilizados como gatilhos transfusionais - Gatilho fisiológicos

Antes de tomar a resolução de adotar qualquer que seja o nível de hemoglobina como gatilho fisiológico para transfusão, uma premissa básica deve ser cumprida. Trata-se da correção da hipovolemia, ou seja, a normovolemia deve obrigatoriamente ser restaurada. Nos pacientes anestesiados, a técnica e os parâmetros hemodinâmicos, assim como a oferta de O₂ devem ser otimizados e taquicardia pré-existente deve ser corrigida.

Os sinais globais de oxigenação inadequada incluem:

- Instabilidade hemodinâmica com hipotensão e taquicardia
- Saturação venosa mista de oxigênio (SVO₂) menor do que 50%
- Pressão parcial venosa mista de oxigênio (PVO₂) menor do que 32mmHg
- Alterações eletrocardiográficas recentes do segmento ST e anormalidades de parede no ecocardiograma (ECO).

Estes sinais podem ser incorporados como gatilhos transfusionais fisiológicos.

A tabela abaixo foi reproduzida e modificada a partir da publicação de Madjapour⁴⁰ e resume sugestões para indicação de transfusão sanguínea relacionando os gatilhos transfusionais fisiológicos ou baseados em níveis de hemoglobina, mostrando onde existe base de evidências e estabelecendo possíveis diferenças na avaliação durante o período perioperatório e na unidade de terapia intensiva.



Gatilho transfusional	Baseada em evidências	No Intraoperatório e na UTI
Fisiológico		
Hipotensão relativa	Sim	Sim
Taquicardia relativa	Sim	Sim
Recente depressão ST > 0,1mv	Sim	Sim
Recente elevação ST >0,2mv	Sim	Sim
Recente anormalidade no ECO	Sim	Sim
PVO ₂ - mmHg	<25	<32
SVO ₂ - %	<50	<60
Nível de hemoglobina g.dl -1		
Todos os pacientes	6	7
Pacientes > 80 anos		8
Doença coronariana ou ICC		8
SpO ₂ <90%		9
Febre/Hipermetabolismo		8

Conclusão

Os avanços na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos em qualquer processo saúde/doença produzem mudanças. Algumas delas são facilmente aceitáveis, outras representam quebras de paradigmas médicos.

Alterar o gatilho transfusional, há muitos anos determinado, reciclar a famosa regra do 10/30 não constitui o que exatamente possa ser classificado como uma tarefa fácil. Entretanto, as evidências nos empurram para esta reavaliação quando colocam vantagens relacionadas à sobrevida, à redução de mortalidade. É nossa obrigação, portanto, conhecermos, compreendermos todos os fundamentos que embasam estas novas propostas, que aliás, nem são tão novas, pois os primeiros trabalhos sobre o assunto datam do início dos anos 90. E a partir do conhecimento estabelecer um novo padrão de conduta pautada no fundamento científico e no bom senso.

Referências Bibliográficas

1. Zuckerman KZ - Enfoque sobre anemias em Goldman L e Ausiellon D - Cecil, Tratado de Medicina Interna. ed Elsevier, 2005; 1116-1118
2. Stanworth SJ, Cockburn HA, Boralessa H, Contreras M - Which groups of patient are transfused ? A study of red cell usage in London and Southeast England. Vox Sang 2002;83:352-357
3. Messmer KF - Acceptable hematocrit levels in surgical patients. World J Surg 1987;11:41-6.
4. Shehata N, Wilson K, Mazer D, et al - Factors affecting perioperative transfusion decisions in patients with coronary artery disease undergoing coronary artery bypass surgery. Anesthesiology 2006;105:19-27
5. Tortora GJ, Grabowski SR - Princípios de Anatomia e Fisiologia. Rio de Janeiro. Editora Guanabara Koogan, 2002;560.
6. Tortora GJ, Grabowski SR - Princípios de Anatomia e Fisiologia. Rio de Janeiro. Editora Guanabara Koogan, 2002; 732.
7. Morisaki H, Sibbald WJ. - Tissue oxygen delivery and the microcirculation. Crit Care Clin 2004;20:213-223.
8. Guyton AC, Hall JE - Textbook of Medical Physiology - Harcourt International Edition décima edição, 2000;468-469.

9. Meier J, Kemming GI, Kisch WH, et al - Hyperoxic ventilation reduces 6 hours mortality at the critical hemoglobin concentration. *Anesthesiology* 2004;100:70-6.
10. Doss DN, Estafanous FG, Ferrario CM, et al - Mechanisms of systemic vasodilation during normovolemic hemodilution. *Anesth Analg* 1995;81:30-4
11. Weiskopf RB, Feiner J, Hopf H, et al - Heart rate increases linearly in response to acute isovolemic anemia. *Transfusion* 2003;43:235-240
12. Ickx BE, Rigolet M, Van der Linden PJ - Cardiovascular and metabolic response to acute normovolemic anemia. Effects of anesthesia. *Anesthesiology* 2000; 93:1011-1016.
13. Herbert PC, Van der Linden P, Biro G, Hu LQ - Physiologic aspects of anemia. *Critic Care Clin* 2004;20:187-212
14. Van Bommel J, Siegmund M, Henry P, Trouwborst A, Ince C - Critical hematocrit in intestinal tissue oxygenation during severe normovolemic dilution. *Anesthesiology* 2001;94:152-160.
15. Van der Linden P, De Hert S, Mathieu N, et al - Tolerance to acute isovolemic hemodilution. *Anesthesiology* 2003; 99:97-104.
16. Wagner SJ Transfusion-transmitted bacterial infection: risks, source and interventions. *Vox sang* 2004;86: 157-163
17. Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS, et al - Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jacob disease by blood transfusion. *Lancet* 2004; 44: 489-500.
18. Gregory L, McCombie N, Palmer D et al - Effectiveness of leucoreduction for removal of infectivity of transmissible spongiform encephalopathies from blood. *Lancet* 2004;364:529-531
19. Taylor RW, Manganaro, L, O'Brien J - Impact of allogenic packed red blood cells transfusion on nosocomial infections rates in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2002 30:2249-2254
20. Opelz G, Vanrenterghem Y, Kirste G, et al - Prospective evaluation of pretransplant blood transfusion in cadáver kidney recipient. *Transplantation* 1997; 105:964-7.
21. Serious Harzadous of transfusion annual report 2003. The serious Hazard of transfusion steering group. Disponível no site:<http://shotuk.org/shot>
22. Kleinman S, Chan P, Robillard P - Risks associated with transfusion of cellular blood components in Canada. *Transf Med Rev* 2003;17: 120-162
23. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies. An updated report by the American Society of Anesthesiologists task force on perioperative blood transfusion and adjuvant therapies. *Anesthesiology* 2006;105:198-208.
24. Weiskopf RB, Viele Mk, Feiner J, et al - Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA* 1998, 279: 217-221
25. Fritzgerald RD, Martin CM, Dietz GE, et al - Transfusing red blood cells stored in citrate phosphate dextrose adenine-I for 28 days fails to improve tissue oxygenation in rats. *Crit Care Med* 1997;25:726-32.
26. Madjapour C Spahn DR - Allogenic red blood cell transfusions: efficacy, risks, alternatives and indications. *Br J Anaesth.* 2005;95(1):33-42.
27. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA et al - A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusions requirements in critical care. *N Eng J Med* 1999;340:409-417.
28. Mathru M, Solanki DR, Woodson LC, et al - Splanchnic Oxigen consuption is impaired during severe normovolemic anemia in anesthetized humans. *Anesthesiology* 2006;105:37-44.
29. Carson JL, Duff A, Poses RM, Berlin JA, et al. Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet* 1996;348:1055-1060.
30. Hebert PC, YetisirE, Martin C, et al - Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular disease? *Crit Care Med* 2001;29:227-234
31. Carson JL, Noveck H, Berlim JA, Gould AS - Mortality and morbidity in patients with very low postoperative Hb levels who decline blood transfusion. *Transfusion* 2002;42:812-818.
32. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, et al - Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome. *JAMA* 2004;292:1555-62.
33. Spahn DR, Smith LR, Schell RM, et al - Importance of severity of coronary artery disease for the tolerance



- of normovolemic hemodilution. Comparison of single vessel versus multivessel stenoses in a canine model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:231-239.
34. Madjapour C, Heindl V, Spahn DR. Risks, benefits, alternatives and indications of allogenic blood transfusions. *Minerva Anesthesiol* 2006;72:283-298.
 35. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early Goal Directed Therapy Collaborative Group - Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*, 2001 8;345(19):1368-77.
 36. Hebert PC, Tinmouth A, Corwin H - Anemia and red cells transfusion in critically ill patients *Crit Care Med* 2003;31- 12 (Suppl.) 672-677
 37. Vicent JL, Baron JF, Reinhart C, et al - Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002;288;12:1499-1507
 38. Practice parameters for hemodynamics support of sepsis in adult patient in sepsis. Task force of the American College of Critical care medicine, Society of critical care medicine. *Crit care med* 1999;27:639-660.
 39. Spahn A, Zollinger DR, Schlumpf RB, et al - Hemodilution tolerance in elderly patient without known cardiac disease. *Anesth Analg* 1996;82:681-686.
 40. Madjapour C, Spahn RD, Weiskopf RB - Anemia and perioperative red blood cell transfusion: A matter of tolerance *Crit Care Med* 2006;34(5):S102-108.