

Breve História da Transfusão. Transfusão de Concentrado Eritrocitário no doente crítico



***Dra. Carolina Melo e Costa
Interna de Imunohemoterapia
Serviço de Sangue – Hospital Dr. Prof. Fernando Fonseca***

Agradecimentos

Uma unidade de cuidados intensivos é de facto um mundo à parte, mas fundamental, do dia-a-dia de um Hospital. É importante passar pela experiência da rotina de uma UCI, não só pelo sentido profissional, mas também pessoal. Quero por isso agradecer a toda a equipa que trabalha diariamente na Unidade de Cuidados Intensivos Polivalentes do Hospital Dr. Prof. Fernando Fonseca, EPE, por toda a paciência e interesse que demonstraram ao longo do meu estágio nesta unidade.

Um muito obrigado ao Dr. Paulo Freitas por ter autorizado o meu estágio nesta unidade e um agradecimento especial ao Dr. Ramiro Carvalho, meu orientador de estágio pelo apoio sentido ao longo dos três meses de passagem na UCIP.

Quero deixar também o meu agradecimento ao meu orientador/tutor de internato, Dr. António Barra pela ajuda na escolha e orientação do tema deste trabalho.

Índice

Lista de abreviaturas	4
Resumo	5
Introdução	6
Breve história da transfusão Sanguínea	8
Grupos sanguíneos	10
Armazenamento de Componentes sanguíneos	11
Derivados sanguíneos	12
Terapêutica e derivados sanguíneos	12
Aférese	13
Efeitos adversos da transfusão sanguínea	13
Atualmente	14
A transfusão em Portugal	14
Alternativas à transfusão	16
Revisão Bibliográfica: Transfusão de CE no doente crítico	25
Discussão e Considerações finais	33
Recomendações da transfusão de CE	37
Algoritmo proposto	40
Referências bibliográficas	41
Anexos	43
Classificação de Basket	44
Escala de evidência	45
Escala de recomendações	46

Lista de Abreviaturas

ACD – acid citrate dextrose
ALI – acute lung injury
APACHE – Acute physiology and chronic Health Evaluation
ARDS – acute respiratory distress syndrome
AT – auto-transfusão
CE – concentrado eritrocitário
CMV - citomegalovirus
DCHAT – doença contra hospedeiro associada à transfusão
EAM – enfarte agudo do miocárdio
EAP – edema agudo do pulmão
EPO – eritropoietina
EPOHR – eritropoietina humana recombinante
HBOCs – Hemoglobin-based oxygen carriers
Hb – hemoglobina
Htc – hematócrito
HTLV – human T lymphotropic virus
MOF – multiple organ failure
NISHOT – Non infectious Serious Hazards of transfusion
PCR – paragem cardio-respiratória
PTT – púrpura trombocitopénica trombótica
RTNH – reacção transfusional não hemolítica
UCI – unidade de cuidados intensivos
TRALI – transfusion related acute lung injury
TACO – transfusion associated circulated overload
TRIM – transfusion associated immunomodulation
SAG – soro fisiológico, adenosine e glucose
SAGM – soro fisiológico, adenosina, glucose e manitol
SAPS – simplified acute physiology score
SCA – Síndrome Coronário Agudo
SOAP – sepsis occurrence in acutely ill patients
SOFA – sequential organ failure assessment

Resumo

A anemia é um problema comum no doente internado numa UCI. Surge nos primeiros dias e pode manter-se ou agravar-se durante o internamento. A sua etiologia é multifactorial e o tratamento mais utilizado é a transfusão de concentrado de eritrócitos. Cerca de 40 a 50%¹ de todos os doentes internados em UCI recebem, pelo menos uma unidade de concentrado eritrocitário e em média perto de 5 unidades durante o seu internamento. Estima-se que um terço de todos os doentes admitidos em UCI é transfundido com o objectivo principal, na maioria dos casos, de melhorar o transporte de oxigénio.

A transfusão de componentes sanguíneos acarreta riscos^{1,2,3,4} e há pouca evidência que a transfusão habitual de CE seja benéfica para o doente crítico com anemia hemodinamicamente estável³.

Foi feita uma revisão de alguma literatura existente sobre este tema dos últimos 15 anos com o objectivo de obter guidelines simples e práticos para uma melhor prática transfusional, adequada à nossa prática clínica, tentando assim ser mais racional no uso de componentes sanguíneos e evitando a exposição do doente aos efeitos adversos da transfusão, como o risco de infecção e de imunomodulação.

A pesquisa foi realizada através da internet: Medline, PubMed, Medscape, eMedicine através da Univadis, com as palavras-chave: transfusão, eritrócitos, anemia, doente crítico, trauma e guidelines. Foi feita também consulta em livros de texto.

A revisão bibliográfica demonstra, entre outros resultados, que não há benefícios numa estratégia "liberal" de transfusão (Hb <10g/dl) em doentes críticos sob ventilação mecânica, em comparação com uma estratégia "restritiva" transfusional (Hb <7g/dl)². A estratégia "restritiva" transfusional é tão eficaz quanto a estratégia "liberal" num doente crítico anémico hemodinamicamente estável, à excepção, possivelmente, do doente com isquémia do miocárdio.

A revisão bibliográfica também refere o uso de várias alternativas à transfusão de CE, já utilizadas actualmente, como a eritropoietina e outras ainda em estudo.

Introdução

A anemia, definida pela OMS como valor de Hb <13g/dl no homem adulto e valor de Hb <12 g/dl, na mulher não grávida, é frequente nos doentes internados numa unidade de cuidados intensivos¹. A anemia do doente crítico é uma identidade clínica distinta caracterizada pela diminuição da produção de eritropoietina e por irregularidades no metabolismo do ferro, semelhantes às que ocorrem no doente crónico: anemia da doença crónica.

A anemia do doente crítico é multifactorial. As causas incluem:

- Hemorragia continua decorrente de um procedimento cirúrgico e/ou trauma,
- Perdas sanguíneas do aparelho gastrointestinal,
- Flebotomias de pequena quantidade para avaliação laboratorial (hemograma, bioquímica, culturas microbiológicas). Em média, durante um internamento em UCI, um doente crítico pode perder um total de 762 ml de sangue para testes laboratoriais.
- Diminuição da eritropoiese. Esta diminuição está relacionada com vários factores, desde a resposta lenta da eritropoietina à diminuição da hemoglobina, à deficiência em ferro ou vitaminas e à resposta inflamatória (TNF, IL1 e 6). O aumento da hepcidina, hormona peptídica que regula o metabolismo e as reservas de ferro e a inflamação, também se inclui nas causas de diminuição da eritropoiese, bem como a insuficiência renal.

Vários estudos documentam a prevalência de anemia à data de admissão na UCIP. A transfusão de concentrado eritrocitário nos doentes críticos é muito comum. Cerca de 40 a 50% de todos os doentes internados em UCI recebem, pelo menos uma unidade de concentrado eritrocitário e em média perto de 5 unidades durante o seu internamento.

A transfusão de CE está indicada em situações de hemorragia e anemia, e em situações em que o objectivo é aumentar o transporte de oxigénio para os tecidos. Uma das indicações irrefutáveis da transfusão de CE é o choque hemorrágico, contudo a maioria das transfusões realizadas nas UCI, cerca de 90% (estudo CRIT), são realizadas em situações de anemia com o objectivo de melhorar o transporte de oxigénio. Alguns estudos realizados ao longo dos últimos anos demonstram que menos de 20% das transfusões aplicadas nas UCI são por choque hemorrágico.

O sangue é um recurso escasso e caro, e a transfusão de sangue alogénico tem riscos, sendo que a eficácia da transfusão de CE em doentes críticos ou de trauma com anemia hemodinamicamente estáveis não foi demonstrada na maioria dos estudos.⁵ Mesmo tendo em conta estes conhecimentos os doentes críticos continuam a ser largamente transfundidos para tratar a anemia. A decisão de transfundir tem sido baseada na concentração de hemoglobina e embora recentes dados sugiram que os doentes críticos em geral tolerem bem uma anemia de 7g/dl, não existe um limiar de hemoglobina consensual para a transfusão no doente crítico, já que parece que determinados doentes críticos, nomeadamente os com doença

coronária, cerebrovascular e cardio-pulmonar, tem uma menor tolerância à anemia que os doentes sem doença cardiovascular prévia⁶. Outros acreditam que determinadas situações clínicas (ARSD, MOF, lesão cerebral traumática e as doenças cerebrovasculares) necessitam de valores de hemoglobina maiores. Ao longo dos últimos anos foram surgindo vários estudos observacionais e randomizados com o intuito de alcançar um limiar transfusional consensual no doente crítico de modo a reduzir o número de unidades transfundidas. Os principais estudos conhecidos são:

- Estudo **TRICC** (transfusional requirements in critical care), Canadiano, 1999
- estudo **ABC** (Anemia and Blood Transfusion in critical ill), europeu, 2002;
- estudo **CRIT** (transfusion in critical and trauma patients), Americano, 2004

Estes estudos serão abordados neste trabalho bem como outros publicados nos últimos 15 anos. O objectivo da revisão bibliográfica feita é obter guidelines simples e práticos adequados ao dia a dia do nosso hospital, e à nossa prática clínica. Pretende-se com este trabalho alertar para o uso mais racional de componentes sanguíneos, melhorar a nossa prática transfusional, evitando assim a exposição do doente aos efeitos adversos da transfusão, como o risco de infecção e de imunomodulação.

Foram revistos também alguns guidelines de transfusão de CE já existentes e publicadas (anexos), nenhum deles dirigidos especificamente para o doente crítico.

O trabalho e as recomendações que daqui se concluem são dirigidas ao doente crítico com anemia hemodinamicamente estável. Não aborda a transfusão de CE em doentes com hemorragia não controlada e não aborda outros componentes sanguíneos como plasma e concentrado plaquetário.

Será feita uma breve referência à história da transfusão e às alternativas que actualmente estão disponíveis.

Serão ainda abordadas recomendações de transfusão em doentes neurológicos, com sépsis, com ALI e ARDS e recomendações relativas ao uso de componentes alternativos ao CE.

Além da lista de recomendações será proposto um modelo de algoritmo de transfusão do doente crítico.

Breve História da Transfusão Sanguínea

A transfusão sanguínea é uma das práticas médicas mais antigas do mundo. "A história da transfusão sanguínea faz parte da fábrica da história da humanidade: abrange religião, e superstição, bem como ciência tendo sobrevivido ao longo dos tempos desde os "humores circulatórios" à medicina moderna." De facto poucas outras substâncias provocam as mesmas emoções, tem as mesmas associações e/ou conduzem aos mesmos medos que o sangue.

O Homem desde cedo tomou conhecimento que o líquido avermelhado que corria do seu corpo era essencial à vida. Ao longo dos anos o sangue foi sendo considerado como uma força que "dá vida" com ligação aos Deuses e à fé religiosa. Nei Ching (cerca do ano 1000 AC) refere que *o sangue contém a alma*; os índios pré-colombianos norte americanos feriam o seu corpo para "extrair o *seu poder*"; os egípcios banhavam-se em sangue para recuperar forças; os romanos bebiam sangue dos gladiadores mortos para curar a epilepsia e para a *"restauração espiritual"*. Rituais de sangue persistiram até épocas históricas bem próximas de nós. Em Portugal, vestígios já posteriores ao nascimento de Cristo ainda existem como o Santuário de Panóias – Vila Real, construído entre os finais do século II e inícios do século III dc.

A transfusão é nos nossos dias uma arma terapêutica muito usada e determinante na mortalidade e morbidade dos doentes. Nos Estados Unidos estima-se que um em cada três americanos irá precisar da transfusão de um componente sanguíneo ao longo da sua vida.

A referência mais antiga conhecida que regista uma passagem que poderá representar uma transfusão, está num manuscrito hebreu que refere: *"Naam, chefe dos exércitos de Bem Adad, rei da Síria, doente com lepra, consultou médicos que...retiraram o sangue das suas veias e lhe administraram outro"*.

Durante a idade média devido ao carácter profundamente religioso e cheio de medos, existiu uma estagnação científica e só no início do renascimento, no século XV, ano de 1492 volta a haver referências ao sangue e à possibilidade de poder ser usado como cura dos "males humanos". Segundo relatos, em 1492 o papa Inocêncio VIII "agonizante por insuficiência renal crónica, recorre a um místico que promete curá-lo com sangue de três crianças de 10 anos, a quem é pago um ducado". Embora a forma como a administração foi feita não seja esclarecedora nem quais as consequências, serve este relato como prova que a mente humana nunca deixou de ver este precioso líquido como uma possível arma terapêutica.

Na primeira metade do século VII com a descoberta, por William Harvey, da circulação sanguínea, levantaram-se consideráveis especulações sobre a possibilidade da transfusão de sangue, bem como a infusão de medicamentos e provocou o aparecimento de várias propostas:

- ✓ **Andreas Libevius** (1615) – postula a possibilidade de transferir força e vitalidade de um jovem a um velho através da transfusão.
- ✓ **Givanni Colle** (1628) – sugere a transfusão como meio de prolongar a vida.
- ✓ **Frances Potter** (1639) – provável pioneiro da prática transfusional fundamentada na circulação sanguínea descoberta por Harvey. Aparentemente Potter idealizou a transfusão sanguínea em 1639 desenvolvendo instrumentos para tal. Em 1649 relatou uma tentativa de transfusão numa galinha; contudo, provavelmente por causa do tamanho da ave, a sua tentativa fracassou.
- ✓ **Sir Christopher Wren** (1656) – propôs a administração intravenosa de medicamentos nas veias de cães. Para este propósito idealizou uma cânula ligada a uma bexiga de animal.
- ✓ **Joannes Elsholtz** (1660) – iniciou as suas experiências na administração endovenosa de vinho e eméticos nas veias de cães.
- ✓ **Francesco Colli** (1660) – descreveu técnicas para a transfusão usando tubos de prata inseridos na veia do receptor que estavam conectados com a artéria de um animal. Apesar de referenciar que demonstrou este procedimento em 1664, nunca ocorreu uma apresentação pública.

Richard Lower, em 1665, registou a primeira transfusão sanguínea com sucesso: o médico manteve cães vivos com a transfusão de sangue de outros cães. Começou por tentar ligar a veia jugular de dois cães, mas o sangue rapidamente coagulou nos tubos. Em face destes resultados canulou a artéria cervical de um cão ligando-a à veia jugular de outro, exsanguinando o animal dador. Lower repetiu esta demonstração na Royal Society e foi documentado nas *Philosophical Transactions* em Dezembro de 1666. Com esta experiência, fica claro que Lower foi o primeiro a definir a transfusão sanguínea como importante para curar hemorragias graves.

Os primeiros registos de tentativa de tratar o sofrimento e a doença, em humanos, através da transfusão sanguínea datam de 1667 quando **Jean-Baptiste Denis** publicou no "*Philosophical Transactions*" a sua experiência ao transfundir, com sucesso um rapaz de 15 anos com uma doença febril de origem desconhecida, com sangue de carneiro. Repetiu a experiência ao transfundir um homem agitado de 34 anos, com sangue de carneiro. Nesta época acreditava-se que o sangue de carneiro tinha qualidades calmantes/relaxantes. Consequentemente nesta altura regista-se também a primeira reacção transfusional hemolítica: Denis relatou que no dia seguinte à transfusão, o doente manifestou hematúria, acabando por falecer. Por esta razão as transfusões foram consideradas como acto criminoso acabando o parlamento francês, a Royal Society de Londres e o Papa por proibirem a transfusão

Em 1818, James Blunt, obstetra, foi o primeiro a transfundir sangue humano com sucesso quando transfundiu uma doente com hemorragia pós-parto, com sangue do próprio marido. Blunt reconheceu que estava a substituir o volume sanguíneo perdido e não a dar uma "força vital". É aqui que a

medicina transfusional tem o seu impulso para a evolução e avanço até à era moderna.

Seguiram-se várias experiências, algumas bem sucedidas e outras não.

Em 1849, **Routh** faz uma revisão de todas as transfusões até à data e calcula a taxa de mortalidade, concluindo que tinha havido "*taxas de mortalidade bastantes inferiores às de uma hérnia ou iguais às de uma amputação*". Estes resultados mantêm a porta aberta da transfusão sanguínea e encorajam os médicos a novas experiências e à descoberta de utensílios como o de Blundell – Um deles consistia num instrumento em que o sangue era colhido num vaso de metal, envolvido em água quente e depois injectado numa veia do doente com a ajuda de uma seringa acoplada. Inventou também um tubo para transfusão directa cuja aplicação foi um relativo sucesso.

Entretanto na Sociedade Médica Inglesa e na sua congénere francesa a discussão continua acesa entre os adeptos e os opositores da transfusão, resultando num acordo: a transfusão era admitida só em situações excepcionais como: "*hemorragia grave, fraqueza extrema por dispepsia ou estenose do esófago, colapso (choque por febre), diarreia grave ou disenteria*". Actualmente, apenas a hemorragia grave tem indicação para a transfusão.

Nos Estados Unidos, a transfusão praticou-se provavelmente desde 1830 embora apenas haja provas da sua prática em 1860-1861 (New Orleans) e registos de 4 transfusões durante a guerra civil.

Uma das dificuldades mencionadas por Blundell foi a coagulação do sangue, encorajando a transfusão directa ligando a artéria do dador à veia do doente. Em 1835 **Bischoff** propõe o sangue desfibrinado, sugerindo uma variedade de técnicas, a maioria das quais incorporando alguma forma de agitação.

O primeiro a propor um anticoagulante é **Neudorfer** em 1860, recomendando bicarbonato de sódio. Foi depois proposto o fosfato de sódio, sem qualquer resultado. O século XIX termina sem estarem resolvidos os principais entraves que inviabilizavam a transfusão e que teriam que ser resolvidos.

Os avanços em diversas áreas permitiram o desenvolvimento da medicina transfusional e banco de sangue modernos. Estes avanços passaram pela descoberta dos grupos sanguíneos e dos derivados sanguíneos, e muito importante, pela capacidade de armazenar componentes sanguíneos.

A evolução da medicina transfusional passou ainda pela "descoberta" inevitável dos efeitos adversos da transfusão e por atitudes que evitassem estas reacções.

Grupos Sanguíneos

Karl Landsteiner, em 1900, publicou a primeira de uma série de publicações demonstrando a presença do **sistema ABO**, afirmando que "o sangue de um homem saudável aglutina não só com as células vermelhas dos

animais, mas também com as células vermelhas de outros humanos". Embora o uso desta informação para melhorar a segurança transfusional, tenha começado logo nos anos seguintes, só apenas em 1920 o uso da tipagem ABO passou a ser regular.

O **sistema Rh** foi descoberto em 1939-40 por Landsteiner, Weiner, Levine e Stetson, explicando a causa de muitas reacções transfusionais inesperadas.

Em 1945, Coombs, Mourant e Race descreveram o uso de um soro com anti-globulina humana para detectar anticorpos IgG nos testes de compatibilidade – **Teste de Coombs**, não sabendo eles que em 1908 Moreschi já tinha descrito a utilização deste soro. Hoje em dia o teste de Coombs continua a ser utilizado nas práticas laboratoriais de banco de sangue.

Armazenamento de componentes sanguíneos

Uma das dificuldades da transfusão, já mencionadas, a coagulação do sangue, encorajou a transfusão directa. A **transfusão directa** (anastomose da artéria do dador à veia do receptor) foi realizada em 1908 por Alexis Carrel (fig1) e a transfusão directa utilizando uma via de três lúmens foi utilizada na 2ª Guerra Mundial.



Fig.1 – Transfusão directa "person-to-person"

O deflagrar da 1ª Guerra Mundial (1914 – 1918), veio acelerar o desenvolvimento de processos práticos de transfusão em auxílio às vítimas da guerra. Em 1914 Rous e Turner, utilizavam o Citrato de sódio como **anticoagulante**, em pequena quantidade, misturado com glucose para armazenar pequenos depósitos de sangue antes de uma batalha. Estes depósitos podiam ser armazenados por apenas alguns dias.

Em 1917, Oswald Robertson, médico americano ligado ao exército inglês realiza as primeiras transfusões com sangue armazenado, durante a Batalha e Cambrai.

A 2ª Guerra Mundial (1938-1945) veio impulsionar a procura de melhores soluções transfusionais. Loutit e Mollinson, em 1943, desenvolveram a solução **ACD** (acid citrate dextrose), permitindo o armazenamento do sangue por semanas, facilitando assim a criação de bancos de sangue. É importante referir que a acidificação da solução com anticoagulante permitiu a esterilização e a redução da contaminação bacteriana das unidades armazenadas.



Fig.2 – sangue armazenado. Banco de sangue

A disponibilidade das soluções de conservação concomitantemente com o desenvolvimento de equipamentos eléctricos permitiu a organização de programas para a preservação de sangue

O primeiro banco de sangue referenciado como tal é o criado em Londres em 1930, e em 1951 é criada a primeira rede transfusional, nos estados Unidos.

Derivados sanguíneos

Em 1940, Edwin Cohn desenvolveu um processo de fraccionamento a frio (congelação pelo etanol) que permitiu isolar os constituintes do plasma: albumina, gamma-globulina e fibrinogénio, entre outros – **Fraccionamento de Cohn**. Este processo permitiu o uso da albumina como expansor de volume e a utilização da fracção com fibrinogénio (que contem factor VIII) para tratar a hemofilia A. O fibrinogénio como terapêutica caiu em desuso devido ao risco de hepatite B e o tratamento da hemofilia A limitou-se à administração de plasma fresco congelado. Quando em 1961, Paul e Shannon demonstraram que o precipitado formado quando o plasma era descongelado no frio (**crioprecipitado**) continha factor VIII, ocorreu uma revolução no tratamento da hemofilia A.

Em 1985, factor VIII e IX liofilizados ficaram disponíveis e em 1993 através da engenharia genética começou a ser produzido **factor VIII recombinante**. O facto IX recombinante só mais tarde estaria disponível – 1998.

Actualmente graças à engenharia genética os produtos plasmáticos são desprovidos de componentes humanos, incluindo o **facto VIIa**.

Terapêutica e componentes sanguíneos

Walter e Murphy, em 1950, introduziram os sacos de plástico (de PVC) em substituição das garrafas de vidro, para a colheita e armazenamento do sangue. Isto permitiu o desenvolvimento da terapêutica por componente sanguíneo. Começaram a ser utilizadas centrífugas refrigeradas para separar os componentes sanguíneos por densidade. Nesta altura foram criados também uns sacos satélites, associados ao saco de colheita principal, para posterior armazenamento dos componentes sanguíneos separados.

O concentrado de plaquetas, separado do sangue total colhido revelou-se muito útil no tratamento da trombocitopenia em 1961. Em 1972 as plaquetas começaram a ser colhidas por aférese.

Em 1967 foi introduzido no mercado um concentrado de **globulina Rh** que revelou ser eficaz na diminuição ou quase eliminação da doença hemolítica do recém-nascido a Rh.

Aférese

Em 1950, Cohn desenhou uma centrífuga para separar os componentes celulares do plasma. Como resultado do trabalho de diversos campos e áreas existiu um avanço na instrumentalização da aférese, permitindo que este processo ficasse cada vez mais disponível. O desenvolvimento da colheita por aférese permitiu a colheita de plaquetas e granulócitos de um único dador e a colheita de volumes suficientes de plasma para a produção de concentrados de factor, albumina, imunoglobulina e outros derivados.

A automatização da aférese expandiu e simplificou o uso desta modalidade de colheita, que é vital para o tratamento de várias doenças, como a PTT, e a drepanocitose. Em 2000 iniciou-se a colheita por aférese de eritrócitos, podendo hoje em dia colher-se todos os componentes por este processo.

Efeitos adversos da transfusão

Em 1960 os bancos de sangue constataram uma associação forte entre os dadores pagos e o elevado número de casos de transmissão da hepatite. Devido a este facto em 1970 iniciou-se uma transacção lenta e difícil para a dádiva de sangue benévola. Em 1971 introduziu-se o uso do teste para o antigénio de superfície da Hepatite B, que reduziu a transmissão de hepatite devido a transfusões sanguíneas.

Na década de 80, em 1985, e apenas dois anos após o primeiro caso descrito de transmissão de HIV por transfusão, foi introduzido um teste laboratorial para a detecção do antigénio do HIV.

Nos anos 90 testes para a detecção do VHC tornaram-se rotineiros.

Em 2000 a maioria dos centros de colheita de sangue, nos países desenvolvidos, adoptaram testes laboratoriais para a detecção de ácidos nucleicos virais, reduzindo assim o risco de transmissão por transfusão de HIV e HCV para menos que 1:1000000 unidades testadas. Desde esta altura tem vindo a crescer o reconhecimento da transmissibilidade de agentes infecciosos como o CMV, o Parvovírus B19, HTLV, vírus West Nile e do *Trypanosoma Cruzi* e os priões, o que tem permitido o crescimento também de várias abordagens para proteger a segurança do fornecimento de sangue. Em alguns casos novos testes tem sido implementados, noutros os componentes tem sido tratados para minimizar o risco de infecção de um dado agente usando a redução patogénica ou tecnologias de inactivação. Em determinadas situações os dadores com risco de transmitirem uma determinada doença são suspensos da dádiva na triagem.

Nos últimos 50 anos as complicações não infecciosas da transfusão também se tornaram evidentes: reacções transfusionais não hemolíticas (RTNH) e a doença contra hospedeiro associada à transfusão (DCHAT). Em 1962 Greenwalt e colegas demonstraram que a leucorredução através de filtros diminuía as reacções febris. A generalização da leucorredução iniciou-se nos anos 80 e tornou-se num processo pré armazenamento em todos os bancos de sangue nos anos 90. Nesta altura a leucorredução é associada também a uma diminuição das infecções por CMV e HTLV.

Em 1970 Graw e colegas usaram a irradiação para prevenirem a DCHAT.

Actualmente

Os campos da medicina transfusional e do banco de sangue continuam a desenvolver-se à medida que novos agentes infecciosos emergem e também porque há um maior reconhecimento dos riscos não infecciosos da transfusão.

O aumento do risco associado à transfusão em certos grupos populacionais, como os doentes críticos, os insuficientes cardíacos, e aqueles submetidos a cirurgia cardíaca, trouxe um novo desejo de perceber melhor os benefícios e efeitos adversos da transfusão sanguínea e da "storage lesion" do sangue. Existe um objectivo contínuo que é melhorar a terapia transfusional.

A segurança do doente expandiu no meio intra hospitalar, onde a identificação do doente e a terapêutica apropriada é crítica. Novas tecnologias para evitar a incompatibilidade ABO emergiram. A somar a este facto os eritrócitos estão a ser manipulados geneticamente em ambiente experimental com o objectivo de retirar os antigénios A e B de forma a criar um produto universal. Contudo estes produtos ainda não foram aprovados para utilização humana, pois nos ensaios clínicos demonstraram uma elevada mortalidade.

A transfusão sanguínea é um elemento crítico para o tratamento médico e cirúrgico e por esse motivo certamente, esta área continuará a evoluir no intuito de uma maior segurança e rendimento transfusional.

A transfusão em Portugal

Portugal acompanhou de perto todas as evoluções neste campo, ao longo dos tempos. Referências à sangria são feitas na literatura nacional do séc. XVIII e XIX. Exemplo paradigmático é a figura de João Semana nas "*Pupilas do Senhor Reitor*" de Júlio Dinis, que receita a sangria como cura de males, hoje inimagináveis.

No Hospital de Santo António, no Porto, parece datar de 1925 a primeira tentativa de organizar um Serviço de Sangue, sendo criado em 1932 o Serviço de Transfusões Sanguíneas de Urgência, que contava com a colaboração da PSP desta cidade. Tratava-se efectivamente de dádivas através da transfusão directa e os dadores eram pagos à unidade.

Referências evidenciam que entre 1935 e 1942 também já se efectuavam colheitas, principalmente nos Hospitais Civis de Lisboa, mas em número reduzido. No entanto, apenas em 1944 há o primeiro registo de dadores, por sinal o mais antigo da Europa.

Em 1959 foi oficialmente criado o Instituto Nacional de Sangue, que apenas tinha expressão nos Hospitais Cívicos de Lisboa. Tanto em Lisboa como no resto do país a transfusão era paga na sua grande maioria (valores compreendidos entre 100\$00 e 400\$00), ou resultante da coacção feita pelos hospitais aos doentes e seus familiares. Tudo isto implicava que os dadores fossem pessoas de fracos recursos económicos, de vigor físico muito baixo, muitas vezes pedintes mal alimentados.

O sangue era colhido em frascos de vidro lavados, esterilizados e reutilizados em condições hoje, de todo desaconselhadas. O ACD – Ácido cítrico, Citrato de Sódio e Dextrose – era o anticoagulante e conservante usado.

Os anos 80 foram os anos de Ouro para a transfusão. Foram anos importantes para a imunohemoterapia por vários factores:

- Implementação de testes de despiste da sífilis (VDRL) e da hepatite B;
- Substituição dos frascos de vidro reutilizados por sacos de PVC, esterilizados e descartáveis
- Utilização de sacos de PVC triplos para a separação de vários componentes em condições estéreis (colheita e separação em circuito fechado);
- Aumento da qualidade, especificidade e meios tecnológicos de determinação dos grupos sanguíneos, diminuindo erros de interpretação;
- Utilização de melhores soluções anticoagulantes e conservantes (SAG – soro fisiológico, adenina e glucose e depois SAGM com manitol);
- Implementação da desleucocitação/leucorredução de todas as unidades de CE e CP transfundidas
- Implementação da dádiva benévola
- Publicação de várias normas legais que instituíam boas práticas;
- Acreditação da área de imunohemoterapia como ciência e especialidade médica.

Nos anos que se seguiram outros factores foram importantes no avanço desta área. A implementação da inactivação de plasma e o aparecimento do complexo de protrombina humano vieram contribuir para uma melhor prática transfusional

Alternativas à transfusão

A “gestão de sangue” é o termo usado que descreve a prática de diminuição da utilização da transfusão heteróloga, sem no entanto pôr em risco a vida do doente. Uma melhor gestão das reservas de sangue tem criado a necessidade de procura de alternativas à transfusão.

Actualmente existe uma variedade de opções disponíveis alternativas à transfusão. Estas alternativas têm tido um grande progresso, principalmente, na área cirúrgica. No Reino Unido a área cirúrgica é a área onde se tem verificado uma descida cada vez maior no uso da transfusão heteróloga. Este facto deve-se ao evoluir da **auto-transfusão**:

- **pré-operatória** com controlo da anemia com a utilização de ferro e eritropoietina em alguns casos;
- **intra-operatória** – “RBC salvage” automática
- **pós-operatória** – reutilização dos eritrócitos dos drenos cirúrgicos.

Além destas alternativas relativas ao método de obter sangue para transfusão existem ainda as **alternativas medicamentosas** que tratam a anemia (ferro, eritropoietina) e que podem ajudar a controlar a hemorragia (os antifibrinolíticos, o factor VIIa recombinante). Estão ainda em estudo os chamados **substitutos do sangue** ou **transportadores artificiais de oxigénio**. O uso destas alternativas vai depender do quadro clínico do doente, se a anemia é crónica ou aguda e da etiologia da anemia: doença de base, terapêutica com quimioterapia, trauma ou cirurgia.

Abordarei sucintamente, tentando ser esquemática, cada uma destas alternativas com as vantagens e desvantagens de cada uma delas.

AUTO-TRANSFUSÃO

A colheita autóloga teve o seu pico nos finais dos anos 80 e inícios dos anos 90, quando o risco de transmissão de doenças pela transfusão sanguínea era elevado.

A colheita de sangue autólogo pode ser realizada antecipadamente à cirurgia, segundo um esquema semanal – **auto-transfusão pré-operatória** (1) ou pode ser recolhida no início do procedimento cirúrgico – **hemodiluição normovolémica aguda** (2).

As vantagens da auto-transfusão passam pelo facto de o risco de efeitos adversos (doenças transmitidas pela transfusão, TRALI, efeito de imunomodulação) ser menor em comparação com a transfusão heteróloga. Como desvantagem a literatura descreve o risco de contaminação bacteriana do produto final, nomeadamente a contaminação com a *Yersinia Enterocolitica*, uma causa comum de diarreia adquirida na comunidade.

1. Auto-transfusão pré-operatória

A colheita autóloga é realizada após pedido do médico cirurgião onde indica o número de unidades de CE que eventualmente o doente necessitará, o

diagnóstico do doente, tipo de procedimento e data da cirurgia. Devemos ter em conta o tipo de cirurgia, o tempo disponível para a doação e para a reconstrução hematopoiética, o hematócrito e hemoglobina do doente. As cirurgias onde a transfusão autóloga é mais utilizada são as cirurgias ortopédicas, cardíacas, vasculares, urológicas (prostatectomia radical), ginecológicas (histerectomia), cirurgia gastrointestinal e neurocirurgia. Quando é esperada uma grande perda hemorrágica e múltiplas unidades de AT são necessárias, a eritropoietina pode ser usada para aumentar a quantidade de sangue disponível para a doação.

O esquema de flebotomias é feito semanalmente (1 unidade de sangue total - \pm 450 ml) até à data da intervenção cirúrgica. Nas crianças é dada importância o peso. No nosso serviço está protocolado um máximo de 3 colheitas e a última colheita é realizada com uma semana de intervalo antes da cirurgia.

A doação autóloga é bem tolerada pelos grupos de risco: idosos, crianças, grávidas, desde que estes doentes tenham uma reserva de ferro satisfatória e que a eritropoiese ao nível da medula óssea não esteja comprometida. O esquema semanal das flebotomias pode causar um grau de anemia importante, expressando baixas reservas de ferro e uma resposta lenta ao nível da eritropoiese. É aconselhável prescrever ferro oral a estes doentes durante o esquema de flebotomias.

2. Hemodiluição Normovolémica aguda

A colheita de sangue autólogo no início da cirurgia para depois ser transfundido no doente no final da mesma teve início na cirurgia cardíaca. O objectivo, inicialmente, era o da prevenção de coagulopatias pós-operatório, através da manutenção *ex vivo* de plaquetas viáveis. Contudo vantagens adicionais foram observadas, relativamente à anemia iatrogénica. A hemodiluição contribui para a diminuição da perda de eritrócitos, isto é: um doente com um hematócrito de 45% e uma perda hemática de 2L durante a intervenção cirúrgica perde cerca de 900ml de eritrócitos, enquanto um doente com um hematócrito de 20% perde apenas 400ml de eritrócitos.

A técnica envolve a colheita de sangue para sacos de colheita standard com citrato e substituição do volume com cristalóides ou colóides. A monitorização cardíaca do doente durante todo o procedimento de hemodiluição é importante. Os eritrócitos colhidos serão reinfundidos à medida que forem necessários, reservando-se os sacos com maior concentração de eritrócitos para o final da cirurgia após a hemorragia estar controlada.

A hemodiluição é provavelmente mais barata que a auto-transfusão pré-operatória, e pode ser a única opção disponível quando numa situação de cirurgia urgente (não electiva).

Como "desvantagem" é referido que a anemia pode afectar o transporte de oxigénio, embora a descida concomitante da viscosidade de sangue e o aumento do débito cardíaco compensatório possa restabelecer esse transporte.

Auto-transfusão intra-operatória

Várias técnicas foram desenvolvidas para recuperar e reinfundir o sangue perdido durante uma intervenção cirúrgica. O método que é tido como o "gold standard" na reciclagem operativa é a recuperação de eritrócitos automática (Automated RBCs salvage). Nesta técnica o sangue colhido é filtrado e separado por centrifugação, lavado e resuspendido numa solução salina estéril. O produto final deste método é livre de contaminação. O processo de reciclagem pode demorar apenas 8 minutos, isto se o doente estiver com hemorragia abundante.

O sangue é colhido da ferida cirúrgica através de um cateter de sucção. Este cateter tem dois lúmens, um para aplicar soro fisiológico heparinizado (ou outro anticoagulante) no local da hemorragia, o outro cateter aspira o sangue já coagulado. O sangue colhido é então aspirado através de uma bomba para dentro da centrífuga para depois passar por um filtro. Após a centrifugação, o supernadante é desperdiçado e os eritrócitos são lavados e suspensos em solução salina para depois serem reinfundidos.

Vantagens: esta técnica produz eritrócitos lavados, não contaminados. Cada ciclo produz cerca de 50ml de eritrócitos com capacidade de transporte de oxigénio activa. O pH alcalino destas células diminui a acidose associada com a transfusão maciça. Não há risco de hipercaliémia pois os iões K^+ permanecem dentro dos eritrócitos.

Desvantagens: esta técnica requer pessoal treinado e equipamento automático que é dispendioso. A técnica não é recomendada em casos de contaminação com conteúdo biliar, células cancerígenas e líquido amniótico. Pode ainda causar embolia, mas é raro.

Auto-transfusão pós-operatória

A colheita e reinfusão, dos drenos cirúrgicos, é um método simples de auto-transfusão. Estes drenos podem ser drenos cirúrgicos do mediastino, após cirurgia cardíaca, do peritoneu após lesão hepática ou drenos do joelho ou anca após cirurgia ortopédica.

A técnica consiste em um saco de colheita que está conectado ao dreno cirúrgico por uma via de entrada. Existe outra via de entrada onde se pode conectar um sistema venoso. O sangue reinfundido passa através de um filtro. Nenhum anticoagulante é adicionado pois assume-se que este sangue não tem fibrinogénio, já que a formação de coágulo ocorreu na ferida cirúrgica.

Vantagens: é um método simples e fácil de utilizar e evita o uso de aparelhos mais caros e complicados. O sistema pode ser usado na enfermaria.

Desvantagens: o sangue colhido pode estar contaminado, já que é um sangue "não lavado" como acontece no método automático já referido anteriormente. A existência de "debris" celulares e leucócitos activados podem levar a problemas fisiológicos se grandes quantidades de sangue forem transfundidos. Os efeitos adversos podem passar pela dificuldade respiratória, hipotensão com reacção anafilática e febre. Quanto mais tarde se reinfunde os eritrócitos colhidos mais probabilidade existe de ocorrer efeitos adversos. Surpreendentemente existem poucos efeitos adversos reportados. Na prática a

reinfusão/transfusão de pouco volume parece ser clinicamente aceitável e bem tolerada pelo doente.

Não é aconselhável em casos em que há contaminação dos com conteúdo biliar, células cancerígenas e fluido amniótico.

ALTERNATIVAS MEDICAMENTOSAS

1. Ferro

A correcção da anemia ferropénica antes da intervenção cirúrgica diminui a necessidade de transfusão. Um número significativo de doentes que serão intervencionados cirurgicamente apresenta anemia ferropénica. Esta pode ser devida à doença de base ou, como na maioria dos idosos, devida a carência alimentar.

Se diagnosticada atempadamente antes da cirurgia o ferro oral é uma maneira económica de corrigir esta anemia ferropénica. Se não existir tempo ou se há intolerância ao ferro oral, o ferro endovenoso é seguro, eficaz e económico.

2. Eritropoietina

A eritropoietina, uma glicoproteína de 165 aminoácidos, corrige a anemia da insuficiência renal, de doença neoplásica, da quimioterapia, e causada pelo HIV. Pode ser utilizada no pré-operatório com ou sem auto-transfusão. São necessárias duas a quatro semanas para uma adequada estimulação da eritropoiese. O uso concomitante de suplementos de ferro maximiza o uso da eritropoietina.

A deficiência em ácido fólico, vitamina B12, vitamina C, a infecção, os estados inflamatórios e a perda hemorrágica crónica são causas de pouca resposta à eritropoietina.

Efeitos adversos: A eritropoietina está associada a eventos trombóticos, hipertensão (contraindicada em doentes com hipertensão), convulsões e muito raramente aplasia de eritrócitos

3. Antifibrinolíticos

Estes fármacos reduzem a perda hemática e a necessidade de transfusão. Os antifibrinolíticos como **aprotinina**, e os análogos da lisina (**ácido tranexâmico** e o **ácido aminocaproico**) inibem a fibrinólise.

A **aprotinina** é uma protease de pulmão de bovino, que inibe múltiplos mediadores da resposta inflamatória, fibrinólise e produção de trombina. Ela inibe a Kalikreina em altas doses e a plasmina em baixas doses. É utilizada nas cirurgias cardíacas com alto risco de hemorragia. A aprotinina reduz a necessidade de transfusão por diminuir a hemorragia. Como efeitos adversos refere-se a reacção anafilática e por isso deve ser administrado uma dose teste.

O **ácido tranexâmico** e o **ácido aminocaproico** bloqueiam a ligação da lisina ao plasminogénio, que inibe a formação de plasmina e consequentemente a fibrinólise. São utilizados em várias cirurgias e parecem ser tão eficazes como a aprotinina, sendo no entanto mais económicos. Estão referidos na literatura casos de complicações trombóticas no transplante hepático.

4. Factor VIIa recombinante

O factor VIIa liga-se ao factor tecidular para activar os factores IX e X, activando o factor V que converte protrombina em trombina. A trombina activa plaquetas, factor VII, V e XI. Depois o fibrinogénio é convertido em fibrina para a formação do coágulo.

O factor VIIa é licenciado para o tratamento de hemofílicos com inibidores, mas o seu uso em casos de hemorragia incontrolável ficou “famoso” depois de ser usada com sucesso num soldado israelita com hemorragia incontrolável pós-trauma. Depois deste caso vários estudos descreveram o uso deste factor como benéfico no tratamento de hemorragias maciças pós-trauma.

O factor VIIa pode diminuir a perda hemática e a necessidade de transfusão em casos de hemorragias incontroláveis em que não há resposta à terapêutica standard (transfusão de plaquetas, plasma e crioprecipitado), mas tem o risco de trombose com um aumento na mortalidade. O factor VIIa deve ser usado com cuidado em doentes com risco aumentado de trombose, como aqueles com história clínica de complicações trombóticas ou de distúrbios trombofilicos ou aqueles com história de coagulopatia intravascular disseminada.

DOSE: doses baixas (10-20µg/Kg) podem ser repetidas cada 15-30 minutos até uma dose máxima de 90-180µg/Kg em doentes com hemorragia “life-threatening”.

5. Complexo de protrombina Humano

O complexo de protrombina humano (Octaplex®) pertence ao grupo de medicamentos hemostáticos. É composto pelos factores de coagulação humana vitamina K dependentes (II, VII, IX e X).

É utilizado para tratar e prevenir hemorragias, diminuindo a utilização de concentrado eritrocitário. Deve ser usado com cuidado em doentes com elevado risco de trombose ou de coagulação intravascular disseminada. Deve-se ter em conta antecedentes de doença coronária e /ou hepática.

DOSE: a dose depende da situação clínica existente (profilaxia ou tratamento da hemorragia). No nosso serviço a dose utilizada é menor que a recomendada na bula, com eficácia terapêutica.

SUBSTITUTOS DO SANGUE ou transportadores artificiais de oxigénio

A capacidade de transfundir sangue e componentes sanguíneos foi um dos maiores avanços médicos do século XX. A transfusão moderna nos países desenvolvidos é uma prática médica universal segura. Contudo, continuam a existir alguns obstáculos à transfusão sanguínea:

- ✓ São necessários **dadores voluntários** – é cada vez mais difícil recrutar e manter os dadores benévolos
- ✓ A necessidade de tipagem, PAI, e compatibilidade, devido a anticorpos ABO naturais, ao polimorfismo da membrana dos eritrócitos e a sua imunogeneticidade. Apesar dos **testes pré-transfusionais** as reacções transfusionais imuno-mediadas ainda ocorrem, devido a aloimunização a antigénios dos eritrócitos, plaquetas e proteínas plasmáticas.

- ✓ A **semi-vida** de uma unidade de CE é de apenas 35 dias mesmo com a utilização de aditivos como o manitol, glucose e adenina. É inevitável o desperdício, por vezes, de algumas unidades.
- ✓ O potencial de **transmissão de agentes infecciosos**.
- ✓ **Erros de administração** podem causar incompatibilidades ABO
- ✓ **Objecções culturais e religiosas**.

Todos estes problemas da transfusão conduziram a uma procura, desde meados do século XIX, de um substituto do sangue. As propriedades de um substituto de sangue ideal seriam:

- Capacidade de transportar oxigénio aos tecidos
- Capacidade de realizar as trocas gasosas nos pulmões
- Expansor de volume
- Tempo de circulação prolongado
- Semi-vida prolongada
- Estável à temperatura ambiente e rapidamente disponível
- Não imunogénico – sem necessidade de testes pré-transfusionais
- Livre de agentes infecciosos, não tóxico e rapidamente excretado
- Facilmente esterilizado
- Custo económico

Actualmente existem duas linhas de investigação em grande desenvolvimento para o adquirir deste substituto ideal. 1) Desenvolvimento de fluidos baseados na hemoglobina, incluindo hemoglobina microencapsulada e hemoglobina humana recombinante. 2) a utilização de emulsões altamente fluorinadas, chamados de perfluoroquímicos (ou fluorocarbonos).

Existe ainda um grupo de investigação orientado para a remoção dos terminais de açúcar dos antígenos A e B, com o objectivo de criar um produto de eritrócitos universal (grupo O), quimicamente modificado.

1) Substitutos baseados na hemoglobina

Uma das maiores preocupações no desenvolvimento dos substitutos sanguíneos baseados na hemoglobina é a origem/fonte da hemoglobina. A hemoglobina de origem humana seria a ideal para este uso e uma fonte segura seria as unidades de CE fora de validade dos bancos de sangue, contudo, o desenvolvimento no tratamento e armazenamento dos componentes sanguíneos levaram à redução das unidades desperdiçadas e consequentemente à diminuição de matéria-prima. Por estes factores a hemoglobina primeiramente usada é a hemoglobina bovina.

Alguns destes substitutos têm efeitos adversos. A contaminação destas soluções com restos de eritrócitos, ferro livre e com grupos Hem pode causar insuficiência renal (nefrotoxicidade). Mesmo as soluções de hemoglobina purificadas laboratorialmente podem ter efeitos adversos cardiovasculares (vasoconstrição, aumento da tensão arterial e diminuição do débito cardíaco).

⇒ Substitutos de origem bovina

Hemopure[®] - Foi a primeira solução de hemoglobina bovina (Biopure, EUA) aprovada para usos clínicos, na África do Sul, para substituir as transfusões heterólogas durante as cirurgias. Este substituto diminui o risco da transmissão de HIV pela transfusão, um grave problema neste país. Outra das vantagens é que pode ser usada pelas testemunhas de Jeová, pois tem uma origem não-humana. Um problema ao utilizar este produto na Europa Ocidental e nos EUA é o facto da possibilidade de transmissão da Encefalopatia espongiforme bovina. Este fármaco terminou as fases II e III dos ensaios clínicos hospitalares confirmando-se a diminuição da necessidade de transfusão heteróloga.

OxyVita[™]

É a nova geração de produtos de origem bovina (OxyVita, EUA) que tem como propriedade principal evitar o efeito hipertensivo que este tipo de produtos revelou ter.

⇒ **Substitutos de origem humana**

Nas últimas décadas um número de substitutos baseados na hemoglobina de origem humana tem estado em desenvolvimento: Hemolink[™], Hemosol, Canadá; **PolyHeme[™]**, EUA, mas nenhum deles foi aprovado pela FDA. Apenas um destes substitutos de origem humana está sob ensaios clínicos - O PolyHeme.

O Hemospan[™] (Sangart, EUA), contém hemoglobina humana conjugada com glicopolietileno tratado com maleimido, dando uma massa molecular duas vezes maior que a do Hemopure[®]. Este aumento da massa molecular previne o extravasamento da circulação, pensando-se que este facto pode evitar efeitos colaterais de hipertensão. O Hemospan[™] tem também uma maior afinidade para o oxigénio que os eritrócitos e do que os substitutos baseados na hemoglobina criados anteriormente.

⇒ **Hemoglobina Microencapsulada**

Uma maneira de melhorar o tempo em circulação da hemoglobina modificada é envolver esta numa membrana lipídica. Os investigadores encapsularam a hemoglobina com 2,3 DPG, sendo este o primeiro passo para criarem eritrócitos sintéticos. Se esta for tratada com fosfato 5-piridoxal temos um produto estável.

O encapsulamento da hemoglobina previne a clearance renal da hemoglobina

⇒ **Hemoglobina Humana recombinante**

A hemoglobina humana recombinante tem sido sintetizada através da modificação genética de bactérias, leveduras e plantas ("fábricas celulares").

Este tipo de hemoglobina tem propriedades de ligação ao oxigénio semelhantes à hemoglobina humana.

Ao utilizarmos Hemoglobina recombinante evitamos a utilização de hemoglobina de fonte animal ou humana como matéria-prima e assim ultrapassa-se o problema dos agentes infecciosos.

A primeira geração de hemoglobina humana recombinante é conhecido como **Optro™** (Baxter, EUA). Algumas sequências de aminoácidos foram substituídas para evitar a dissociação molecular dando assim características de ligação ao oxigénio aceitáveis.

Na Europa existe um grupo de trabalho (Genomics and Blood Substitutes for 21st century europe) com um projecto interessante nesta área. Estão a desenvolver tecnologia que permita produzir novas proteínas Hem e substitutos do sangue utilizando microorganismos.

Tecnologia recombinante está a ser utilizada para produzir hemoglobinas “mutantes” com alteração da afinidade para o óxido nítrico, ultrapassando assim os efeitos adversos da hipertensão verificados com os substitutos baseados na hemoglobina descritos anteriormente.

Ainda não estão esclarecidos os custos da implementação desta técnica.

2) Emulsões Perfluoroquímicas

Os perfluoroquímicos são componentes orgânicos em que o hidrogénio é substituído por fluorina. Eles são fluidos inertes, sem cheiro e radiopacos. Não reagem quimicamente devido à força as suas ligações carbono-fluorina.

Os líquidos perfluoroquímicos dissolvem grandes volumes de gases respiratórios (volume de 45% de oxigénio por cada atmosfera a 37°C) e a relação entre tensão de oxigénio e pressão parcial é linear.

Como os líquidos perfluoroquímicos não se dissolvem na água ou sangue, eles tem de ser emulsionados antes da sua utilização intravascular. As moléculas de emulsão têm cerca de 0,2µm de tamanho. Após a injeção intravascular as moléculas emulsionadas são removidas da circulação e armazenadas temporariamente pelas células fagocíticas do sistema reticuloendotelial. Eventualmente estas moléculas são excretadas pelo corpo pela via respiratória.

Desde os anos 70 várias emulsões, contendo um ou mais perfluoroquímicos, foram desenvolvidos como potenciais terapêuticas de oxigénio. O primeiro destes a ser comercializado é chamado de **Fluosol®** (Corporação da cruz verde, Japão).

O **Fluosol®** foi o primeiro perfluoroquímico a ser avaliado como substituto do sangue/terapêutica de oxigénio em humanos e vários ensaios clínicos foram reportados em 1980. Foi aprovado, em 1990, pelo Comité Alimentar e de administração de drogas Americano para uso clínico, com doses restritas e em doentes com alto risco, com o objectivo de oxigenar o leito vascular coronário distal durante a realização de angioplastia. O Fluosol deixou de ser comercializado em 1994 por falta de interesse dos médicos e pelo desenvolvimento na área de angioplastia.

Na Rússia, em 1996 foi aprovado o **Perftoran**, um transportador de oxigénio baseado em perfluoroquímico, para utilizar em casos de anemia grave,

choque hemorrágico e cirurgia cardíaca. O Perftoran foi usado em mais de 2000 doentes, mas existe pouca informação disponível.

Mais recentemente apareceu o **Oxygent™**, produzido pela Alliance Pharmaceutical Corporation, São Diego. O **Oxygent™** contém 60% de perflubon com 4% de surfactante. É um produto estável até mais que 1 ano, à temperatura ambiente e com uma eliminação corporal rápida. Tem uma semi-vida de 4 horas. O **Oxygent™** foi testado em mais de 1300 doentes. A infusão deste composto em doentes com necessidade de oxigénio provou-se ser mais eficaz que a administração de coloides ou transfusão de sangue na manutenção da função cardíaca e no aporte de oxigénio aos tecidos e órgãos. Em 500 doentes cirúrgicos o tratamento com o **Oxygent™** reduziu a necessidade e a quantidade de transfusões.

Em 2001 foi suspenso o uso deste composto (fase III de um estudo em cirurgia cardíaca) para se avaliar o aumento da incidência de eventos isquémicos nos doentes. Novas licenças, acordos e estudos entre companhias farmacêuticas da China, Europa, e Canadá estão a ser desenvolvidos com o objectivo e introduzir este fármaco na prática clínica.

Revisão Bibliográfica

Nos últimos 15 anos, foram vários os estudos realizados com o objectivo de atingir um limiar transfusional consensual no doente internado numa UCI de modo a reduzir o número de unidades transfundidas. A revisão bibliográfica aqui apresentada irá basear-se nos estudos publicados que mais se destacaram e que foram um ponto de referência para os restantes estudos que existem sobre esta temática. São eles:

- Estudo **TRICC** (transfusional requirements in critical care), Canadano, 1999
- estudo **ABC** (Anemia and Blood Transfusion in critical ill), europeu, 2002;
- estudo **CRIT** (transfusion in critical and trauma patients), Americano, 2004

Outros estudos deram o seu contributo para o desenvolvimento clínico-científico sobre a transfusão de CE e anemia. São estudos de todos os cantos do mundo e com envolvimento de várias especialidades (anestesia, hematologia, cirurgia, emergência e medicina interna, entre outros), e que focam vários subtemas: repercussão hemodinâmica da anemia no doente crítico, os efeitos adversos da transfusão de CE como o risco de TRALI e TACO, o uso da eritropoietina como alternativa ou adjuvante à transfusão de CE e até mesmo se a idade do CE transfundido influencia ou não no prognóstico e outcome destes doentes. Outro dos temas abordado nestes estudos são os doentes cardíacos e se eles beneficiam ou não da transfusão de CE com o intuito de melhorar o transporte de oxigénio aos tecidos, nomeadamente o tecido cardíaco. Há também um estudo que relaciona a sépsis e o risco de infecção com a necessidade de transfusão.

Já nos anos 90 havia preocupação com o efeito da anemia em determinados grupos de doentes, é o que mostra AH Nelson e LA Fleisher com a publicação do seu trabalho *"Relationship between posoperative anemia and cardiac morbidity in high-risk vascular patients in the intensive care unit"* no Crit Care Med em 1993. Em 1996 JL Carson e colegas apresentam no Lancet um estudo sobre o efeito da anemia e da doença cardíaca na taxa de mortalidade e morbidade cirúrgica *"Effect of anemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity"*.

A preocupação de existir uma relação da idade dos componentes sanguíneos transfundidos com a mortalidade é expressa por Purdy et colegas em Dezembro 1997 no Jornal canadano de anestesia, no seu artigo *"Association of Mortality with age of blood transfused in septic ICU patients"*. Neste estudo os autores determinaram retrospectivamente a "idade" das unidades de CE transfundidas em doentes internados na UCI com o diagnóstico de sépsis grave, correlacionando esta variável com o "outcome" dos doentes. Dos 31 doentes com sépsis estudados 19 morreram e 12 sobreviveram. A média de "idade" das unidades de CE transfundidas nos doentes sobreviventes foi de 17 dias vs os 25 dias nos doentes que faleceram. Este foi o primeiro

estudo a correlacionar a mortalidade com a idade das unidades de CE transfundidas, deixando por responder a razão pela qual isto acontece.

Em Fevereiro de 1999 é publicado, no *The New England Journal of Medicine*, um estudo canadiano que tenta abordar e esclarecer sobre os riscos da anemia e os possíveis benefícios da transfusão de CE nos doentes críticos. Este estudo - "*Transfusional Requirements in Critical Care*" – torna-se o primeiro estudo multicêntrico e randomizado sobre este tema, até então, tornando-se um marco entre a comunidade científica. O estudo TRIC, que será descrito com mais pormenor posteriormente, compara a taxa de mortalidade e a gravidade da disfunção orgânica, determinando se uma estratégia de transfusão restritiva é igual a uma estratégia liberal de transfusão em doentes críticos.

A preocupação com doentes com patologia cardíaca tem-se mantido ao longo dos anos, não sendo por isso, de estranhar que estudos e artigos apareçam publicados em revistas conceituadas. É o caso do estudo de WC Wu, Rathore SS, Wang Y e Radford MJ, "*Blood Transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction*", publicado no *The New England Journal of Medicine* em Outubro de 2001. Este estudo é retrospectivo e incidiu sobre doentes com idade de 65 anos ou mais, hospitalizados com enfarte Agudo do miocárdio. O objectivo era determinar se haveria relação entre a transfusão de CE e a taxa de mortalidade aos 30 dias. Os autores conseguiram demonstrar que a transfusão de CE nestes doentes estava associada a uma diminuição da taxa de mortalidade a curto-prazo, se o hematócrito na admissão fosse de 30% ou inferior.

Em 2002 vários artigos foram partilhados com a comunidade científica abordando os riscos e benefícios da transfusão sanguínea no doente crítico. "*Blood transfusion in critical illness*" e "*Blood Transfusions may increase the risk of death in critically ill patients*" são dois exemplos desses estudos. Mas o que traria mais algum esclarecimento e compreensão seria o estudo europeu ABC "*Anemia and Blood Transfusion in critical ill patients*", um estudo observacional e prospectivo que tenta definir a incidência da anemia e o uso da transfusão de CE nos doentes críticos, explorando também os benefícios e riscos associados à transfusão na UCI e que associa a transfusão à taxa de mortalidade. Este estudo será também posteriormente melhor descrito.

Com o evoluir tecnológico e com todas as controvérsias sobre a transfusão de sangue, foi surgindo a necessidade de encontrar alternativas à transfusão. Em Junho de 2004 L Howard Corwin escreveu sobre a utilização da eritropoietina no doente crítico. "*Anemia and Blood transfusion in critically ill patient: role of erythropoietin*" foi o artigo publicado por este autor na *Critical Care*. Este autor relembra-nos que a eficácia do uso de eritropoietina humana recombinante pré-operatória em cirurgias electivas está provada e que nos doentes críticos com MOF a eritropoietina também estimula a eritropoiese. Ele refere que a utilização de eritropoietina reduz significativamente o uso de CE para transfusão.

Nesse mesmo ano, em Setembro, Maria I. Rudis em colaboração com outros autores publica um artigo ("*Managing Anemia in the Critically Ill*")

Patient)⁷ focando a gestão da anemia no doente crítico, abordando questões como a identificação precoce da anemia, a utilização de alternativas à transfusão (ferro, eritropoietina), substitutos do sangue e os custos/benefícios da transfusão e das alternativas e esta. Faz ainda algumas recomendações no uso destas alternativas à transfusão.

Ainda em 2004 foi publicado o estudo CRIT, ("transfusion in critical and trauma patients"), um estudo americano prospectivo observacional, multicêntrico que quantifica a incidência da anemia e da prática transfusional nas UCI nos EUA, analisando a relação entre o "outcome" clínico e a anemia e transfusão de CE. O estudo conclui que a anemia é comum no doente crítico persistindo durante o internamento na UCI, e está associada a um grande número de transfusões de CE. A transfusão de CE, ou a necessidade de transfusão de CE parece estar relacionada com "outcomes" clínicos piores. Este estudo será apresentado com maior descrição, posteriormente.

No ano de 2006, no mesmo mês (Julho) foram publicados um estudo epidemiológico observacional prospectivo e um artigo de revisão. O estudo observacional é um estudo brasileiro publicado na revista brasileira de terapia Intensiva: "*Transfusão de Sangue em terapia intensiva: um estudo epidemiológico observacional*", que avaliou durante 16 meses doentes internados em UCI transfundidos com CE. Teve em conta os scores APACHE II e SOFA, número de unidades transfundidas e razão da transfusão. Os autores deste estudo verificaram que os doentes com suporte ventilatório mecânico e com diagnóstico de cirrose hepática foram mais transfundidos e que estes ficaram também mais tempo internados. Os doentes com necessidade de mais transfusões tiveram scores APACHE II e SOFA mais altos. Este estudo fez ainda correlação com mortalidade hospitalar e quantidade de unidades transfundidas.

O artigo de revisão "*Anaemia during critical illness*" está publicado no British Journal of Anaesthesia e faz um sumário da patofisiologia da anemia e das consequências no doente crítico, discutindo os variados factores que podem influenciar o quadro de anemia. Abordam as alterações dos eritrócitos durante a doença crítica e a relevância clínica destas alterações. Este artigo aborda também o tratamento da anemia dando particular ênfase aos *triggers* de hemoglobina usados para transfusão de CE, principalmente em determinados subgrupos de doentes. Falam ainda da eritropoietina e da sua utilização.

Mesmo no século XXI há ainda questões por responder sobre a transfusão sanguínea e muitas controvérsias dividem a comunidade científica. Este facto é-nos mostrado por dois artigos publicados em 2007, um na Critical Care e outro na CHEST: "*Transfusion trigger in critically ill patients: has the puzzle been completed?*" e "*Controversies in RBC transfusion in critically ill*" respectivamente. O primeiro vem relembrar a estratégia restritiva do estudo TRICC e os benefícios e riscos de uma hemoglobina mais alta em alguns doentes. O segundo artigo aborda as diferentes práticas transfusionais no doente crítico, no doente com doença cardíaca e no doente com choque séptico e nas possíveis razões para o aparente não benefício da transfusão de CE.

Mais recentemente, em 2009, surgiram várias publicações relacionadas com este tema, entre elas um estudo brasileiro: "*transfusão de hemácias em terapia intensiva: controvérsias entre evidências*" que relata as controvérsias ainda existentes relativamente à transfusão de CE no doente crítico, alertando para a mudança de comportamento na prática médica, deixando os médicos de se basearem na crença para passarem a basear o seu critério transfusional na evidência.

Outro dos estudos publicados em 2009 foi o "*Clinical practice guideline: Red blood cell transfusion in adult trauma and critical care*", um artigo especial publicado na Critical Care Med por Lena M. Napolitano MD et al. Este artigo faz uma revisão bibliográfica dos estudos mais importantes desde o estudo TRICC em conjunto com reuniões, teleconferências com vários grupos de trabalho (Eastern Association for Surgery of Trauma, The American college of Critical Care Medicine da Sociedade de Medicina Intensiva). O objectivo deste trabalho foi chegar a guidelines e recomendações baseadas na evidência consensuais que ajudassem a comunidade médica no âmbito da transfusão em doentes críticos e de trauma.

Já este ano (2010) Sakr et al, publicou na Critical Care um estudo retrospectivo com dados recolhidos entre Março de 2004 e Julho de 2006 sobre a anemia e a transfusão sanguínea numa UCI cirúrgica. "*Anemia and blood transfusion in a surgical intensive care unit*". Neste estudo 1833 doentes receberam transfusão de CE. Concentrações baixas de Hb (Hb <9g/dl) associaram-se com valores de SAPII e SOFA mais altos, maior taxa de mortalidade e tempos de internamento maiores. Os doentes transfundidos tiveram maiores taxas de mortalidade que os doentes não transfundidos.

Em título de curiosidade não posso deixar de fazer referência a um artigo publicado recentemente no Journal of veterinary emergency and critical Care "*Controversies related to red blood cell transfusion in critically ill patients*". Este artigo mostra bem como este assunto é universal, não só preocupa "médicos de humanos" como médicos veterinários, existindo poucos estudos na área animal.

Seguidamente farei uma abordagem mais detalhada dos principais estudos referidos em todas as publicações.

ESTUDO TRICC²

Este estudo - "Transfusional Requirements in Critical Care" - é um estudo Canadano publicado no *The New England Journal of Medicine* em Fevereiro de 1999, com o objectivo de elucidar sobre os riscos da anemia e os possíveis benefícios da transfusão de CE nos doentes críticos. Foi o primeiro estudo controlado, randomizado e multicêntrico sobre esta matéria, onde se comparou a taxa de mortalidade (independentemente da causa) aos 30 dias e a gravidade da disfunção orgânica, determinando se uma estratégia de transfusão restritiva que mantém uma hemoglobina entre 7 e 9g/dl é igual a uma estratégia liberal que pretende manter a hemoglobina entre valores de 10 e 12 g/dl em doentes críticos.

Foram estudados entre Novembro de 2004 e Novembro de 2007, 838 doentes críticos normovolémicos após tratamento inicial e com um valor de hemoglobina inferiores a 9g/dl nas 72 horas após a admissão na UCI. Esta amostra foi dividida em dois grupos:

1. Grupo da **estratégia transfusional restritiva** (418 doentes) que receberam transfusão de CE com valores de Hb \leq 7g/dl com o objectivo de manterem uma hemoglobina entre 7 e 9g/dl.
2. Grupo da **estratégia transfusional liberal** (420 doentes) que receberam transfusão com valores de Hb $<$ 10g/dl com o objectivo de manterem a hemoglobina entre 10 e 12g/dl.

A idade média destes doentes foi calculada em $57,1 \pm 18,1$ (grupo restritivo) e $58,1 \pm 18,3$ (grupo liberal).

Os resultados deste estudo demonstram que a taxa de mortalidade em 30 dias após a admissão na UCI foi de 18,7% no grupo da estratégia restritiva e 23,3% no grupo da estratégia liberal. Outras taxas de mortalidade incluindo a taxa de mortalidade durante todo o internamento na UCI (13,9% vs 16,2%) e aos 60 dias de internamento na UCI (22,7% vs 26,5%) foram também mais baixas no grupo de estratégia restritiva.

Os eventos cardíacos (EAP e EAM) foram mais frequentes no grupo de estratégia liberal, contudo não houve diferenças significativas nas 48 horas precedentes à morte dos doentes que faleceram.

- ✓ taxa de eventos cardíacos (41% no grupo restritivo vs 44% grupo liberal),
- ✓ taxa de complicações infecciosas (3% vs 4% respectivamente)
- ✓ taxa de falência de órgão (37% vs 32% respectivamente)

Quando analisados os doentes de acordo com a idade ($<$ 55 anos vs \geq 55 anos) e valor de APACHE II (\leq 20 vs $>$ 20), não se verificaram diferenças significativas nas características de base. No grupo de estratégia restritiva 173 doentes tinham idade $<$ 55 anos, 207 doentes tinham um APACHE II \leq 20, 51 tinham patologia cardíaca, 100 lesão traumática e 114 infecção grave ou choque séptico. O grupo de estratégia liberal 161 doentes tinham idade $<$ 55 anos, 217 tinham APACHE II \leq 20, 175 com diagnóstico de patologia cardíaca, 100 com lesão traumática e 104 com infecção grave ou choque séptico.

Os outcomes dos dois grupos foram semelhantes para os doentes com idade \geq 55A e para os doentes com APACHE II $>$ 20, contudo a taxa de mortalidade aos 30 dias foi significativamente mais baixa no grupo de estratégia restritiva que no grupo liberal, nos doentes com APACHE II \leq 20 (8.7% vs 16.1%) e nos doentes com menos 55 anos (5.7% vs 13%).

Os resultados deste estudo permitiram concluir que:

- o uso de um limiar de hemoglobina de 7g/dl conjuntamente com uma manutenção da Hb entre os 7 e os 9g/dl foi tão eficaz e possivelmente superior a uma estratégia transfusional liberal (Hb de 10g/dl com manutenção da Hb entre 10 e 12 g/dl) no doente crítico normovolémico
- existe uma tendência para a diminuição da mortalidade a 30 dias nos doentes que foram tratados segundo as regras da estratégia transfusional restritiva

- as diferenças significativas nas taxas de mortalidade durante o internamento, de complicações cardíacas e de falência de órgão, favoreceram a estratégia transfusional restritiva.
- manter a Hb entre 7 e 9g/dl diminui a quantidade de unidades de CE transfundidas em 54%
- neste estudo as unidades de CE transfundidas com o objectivo de aumentar o transporte de oxigénio não ofereceram qualquer vantagem na sobrevivência nos doentes normovolémicos, quando os valores de Hb eram superiores a 7g/dl
- doentes com patologia cardíaca não tiveram piores *outcomes* quando utilizada a estratégia transfusional restritiva. Os autores acreditam que uma estratégia transfusional restritiva pode ser implementada em doentes com doença coronária, mas aconselham que deve ser considerada com muita precaução nos doentes com EAM e Angina instável.

ESTUDO ABC³

O estudo europeu "Anemia and Blood Transfusion in critical ill patients", publicado em 2002 é um estudo observacional e prospectivo que tenta definir a incidência da anemia e o uso da transfusão de CE nos doentes críticos, explorando também os benefícios e riscos associados à transfusão na UCI.

Este estudo apresenta dois componentes:

1. estudo de amostras de sangue que inclui 1136 doentes de 145 UCI da Europa ocidental
2. estudo da anemia e da transfusão de CE com 3534 doentes de 146 UCI da Europa central

Os doentes foram seguidos durante 28 dias ou até transferência, alta hospitalar ou morte e os parâmetros medidos incidiram sobre a frequência de flebotomias para avaliação laboratorial e o volume de sangue associado a esta flebotomia; nível de hemoglobina; frequência de transfusão; insuficiência de órgão (avaliada usando a escala SOFA) e a mortalidade. Estes parâmetros foram avaliados durante 2 semanas.

Como resultados os autores referiram:

- que o volume médio por flebotomia para avaliação analítica é de 10.3 ml, com uma média em 24h de um volume total de 41,1 ml. Existe uma correlação positiva entre a insuficiência de órgão e o número de flebotomias ($r=0,34$; $P<0.01$) e o volume total ($r=0,28$; $P<0.01$);
- o valor médio de hemoglobina na admissão na UCI foi de 11.3g/dl. 23% dos doentes (963/3295) apresentaram uma hemoglobina inferior a 10g/dl
- a frequência de transfusão durante o período de internamento na UCI foi de 37% (1307/3534). Doentes mais idosos e aqueles com um internamento maior na UCI foram mais transfundidos;
- ambas as taxas de mortalidade (geral e a da UCI) foram significativamente maiores em doentes que foram vs os que não foram

transfundidos com CE (UCI: 18.5% vs 10.1% respectivamente; geral: 29% vs 14.9% respectivamente);

- a taxa de mortalidade aos 28 dias foi de 22.7% para aqueles que receberam transfusão e de 17.1% para os que não receberam

O estudo ABC conclui que a anemia é comum no doente internado numa UCI e que a transfusão de CE também. O estudo evidencia ainda a associação entre transfusão e mortalidade.

ESTUDO CRIT⁴

Em 2004 um estudo americano prospectivo observacional, multicêntrico é publicado com o objectivo de quantificar a incidência da anemia e da prática transfusional nas UCI nos EUA, e de analisar a relação entre o "outcome" clínico e a anemia e transfusão de CE. Este estudo ficou conhecido por estudo CRIT - "transfusion in critical and trauma patients".

O estudo decorreu de Agosto de 2000 a Abril de 2001 com a colaboração de 284 UCI (médicas, cirúrgicas ou médico-cirúrgicas). A amostra estudada foi de 4892 doentes com idade superior a 18 anos e com internamento em UCI superior a 48 horas. A população estudada foi seguida durante 30 dias ou até alta hospitalar ou morte, se estas ocorressem antes do dia 30.

Os resultados mostraram que a hemoglobina média base foi de 11.4 ± 2.4 g/dl e que estes níveis desceram ao longo da duração do estudo. No geral 44% dos doentes receberam uma ou mais unidades de CE enquanto internados na UCI (média 4.6 unidades). O valor médio da hemoglobina pré-transfusional foi de 8.6 ± 1.7 g/dl com um tempo médio para a primeira transfusão na UCI de 2.3 ± 3.7 dias. O número de unidades transfundidas relacionou-se directamente com a mortalidade. A mortalidade foi de 10% nos doentes não transfundidos e 25% nos doentes que receberam 6 ou mais unidades de CE. O número de unidades transfundidas a cada doente associou-se ainda a um período mais longo de internamento comparado com os doentes que não forma transfundidos. Nos doentes que receberam mais transfusões também se verificaram mais complicações. Cerca de 4% das transfusões associaram-se a reacções com febre, sobrecarga hídrica e hipotensão.

Doentes com um valor base de hemoglobina baixo (≤ 8 g/dl) apresentaram mais instabilidade hemodinâmica, sépsis e hemorragia gastrointestinal, relacionando-se com anemia de doença crónica (neoplasia, insuficiência renal), enquanto em doentes com um valor base de hemoglobina mais alto (> 12 g/dl) se verificaram mais patologias do foro respiratório e cardiovascular.

Valores basais de hemoglobina ≤ 10 g/dl associaram-se a scores de APACHE II e SOFA mais altos a taxas de mortalidade e complicações maiores. O valor médio de APACHE II e SOFA foi de 19.7 ± 8.2 e 6.2 ± 3.7 respectivamente. Ambos os scores foram significativamente mais altos para os doentes com valores de hemoglobina ≤ 10 g/dl. Valores baixos de APACHE II (≤ 15) e de SOFA (≤ 6) relacionaram-se com uma diminuição significativa da transfusão de CE e poucas unidades de CE foram transfundidas. Houve uma relação significativa entre os scores SOFA e a necessidade de transfusão durante o

internamento na UCI (sem transfusão – SOFA 4-5; 1 a 6 unidades de CE – SOFA 6-7; mais de 6 unidades transfundidas – SOFA 8-9)

Houve pouca associação entre a idade do doente e a taxa de transfusão (42% de doentes com idades ≤ 50 anos vs 47% de doentes com ≥ 70 anos). Em geral a incidência da transfusão de CE foi relativamente consistente para todas as comorbilidades, existindo, contudo, uma tendência dos doentes com anemia pré-existente e doenças hematológica, receberem transfusão de CE com mais frequência (58.3% e 58.7% respectivamente).

O estudo conclui que a anemia é comum no doente crítico e persiste durante o internamento na UCI estando associada a grande número de transfusões de CE. A transfusão de CE, ou a necessidade de transfusão de CE parece estar relacionada com “outcomes” clínicos piores.

Todos os estudos aqui mencionados fazem referência a reacções relacionadas à transfusão de CE, reforçando a necessidade de ponderar o risco/benefício da transfusão.

Discussão e Considerações Finais

A anemia é um problema muito comum nos doentes internados em UCIs, mas as consequências e a sua influência na morbidade e mortalidade destes doentes continua a ser um tema pouco claro. Vários estudos observacionais, ao longo destas duas últimas décadas, tentaram estabelecer uma relação transfusão de CE/"outcome" clínico do doente. As questões difíceis de responder incidem:

1. No "trigger point" transfusional – valor de Hb a partir do qual é benéfica a transfusão
2. Na anemia no doente cardiovascular ou com sépsis
3. Nos benefícios e efeitos adversos da transfusão de CE

O modelo transfusional de CE, ao longo dos anos, foi sempre muito variado quer no âmbito da terapêutica quer nas diferentes equipas de cuidados intensivos. A principal razão deste facto é a dificuldade de saber qual o melhor valor de hemoglobina, a partir do qual se deve transfundir ou corrigir a anemia, sem colocar em risco a vida do doente.

Sem dúvida que a transfusão de CE tem um papel muito importante no tratamento do doente internado numa UCI com hipoxia por anemia, tendo em conta que nos vários estudos a razão predominante da transfusão foi a de melhorar o aporte de oxigénio aos tecidos. Contudo, a anemia parece ser bem tolerada por muitos doentes críticos e por outro lado a transfusão de CE tem sido associada ao aumento da morbidade e mortalidade nesta população. A "storage lesion" e os efeitos imunossupressores e pró-inflamatórios dos eritrócitos transfundidos podem limitar a eficácia desta terapêutica no aumento da oxigenação tecidual e contribuir assim para o aumento da morbidade e mortalidade documentadas.

Em 1996, Carson et al estudaram 1958 pacientes cirúrgicos cardiovasculares (70% mulheres) que se recusaram a ser transfundidos por questões religiosas. Carson destacou que o risco global de morte aumenta quando a concentração de hemoglobina diminui e que a tolerância a anemia ainda é menor na presença de doença cardiovascular. A probabilidade de morte, traduzida em razão de probabilidade, passaria de 2,3 vezes para 12,3 vezes quando ocorresse uma queda de hemoglobina pré-operatória de 10-10,9g/dl para 6 – 6,9g/dl. Este foi o maior estudo observacional e retrospectivo, publicado, sobre a história natural da anemia aguda em doentes não transfundidos submetidos a cirurgia cardiovascular, concluindo que um único "trigger point" de 10g/dl poderia não ser apropriado. O estudo de Carson defende que os potenciais benefícios de uma transfusão devem ser individualizados para cada doente, tendo em conta o estado hemodinâmico e cardiovascular do doente, a intensidade das perdas hemorrágicas no período peri e pós-operatório e a presença de doenças associadas. Punha-se assim em causa o método empírico de transfusão proposto por Adams e Lundy em 1942 (50 anos depois) que preconizava o modelo 10/30 (hemoglobina de 10 g/dl e hematócrito de 30%). O estudo de Hébert et al, de 2007 vai de encontro às conclusões de Carson. Este estudo sugere que a transfusão de CE deve

contemplar diversas situações clínicas, propondo alguns valores de hemoglobina para transfusão em determinadas situações clínicas. (tabela I)

De referir que este autor, Paul Hébert, é o autor do estudo TRICC de 1999 em que são comparadas duas estratégias transfusionais diferentes (restritiva e liberal), nas primeiras 72 horas de admissão na UCIP. Este trabalho é um dos mais consistentes da literatura tendo em conta os métodos utilizados e as conclusões a que chegaram. O estudo TRICC defende que deverá haver uma política mais restritiva quanto à utilização de CE para transfusão. Na comparação entre as duas estratégias estudadas observou-se que a mortalidade em 30 dias foi muito semelhante (18,7% no grupo restritivo vs 23,3% no grupo liberal) mas quando comparados os subgrupos, a mortalidade foi menor nos doentes mais novos (≤ 55 anos) e menos graves (APACHE II ≤ 20) do grupo restritivo (8,7% vs 16,1%).

Variáveis	"Trigger point" transfusional (Hb g/dl)	Meta de Hb (g/dl)
Doente crítico sem hemorragia	7	7-9
Doente crítico com sépsis (> 6h)	7	7-9
Doente crítico (< 6h)	8-10	10
Doente crítico com doença cardíaca crónica	7	7-9
Doente crítico com doença cardíaca aguda	8-10	10

Tabela I – sugestão de trigger points transfusionais. Adaptado de: Hebert PC, Tinmouth A, Corwin HL. Controversies in RBC transfusion in critically ill. Chest

O estudo europeu ABC e o estudo CRIT levantam importantes questões relativamente aos benefícios da transfusão no doente crítico com anemia, contribuindo, juntamente com o estudo TRICC, para uma melhor definição da prática transfusional actual. Os estudos ABC e CRIT utilizaram uma metodologia estatística, com a finalidade de analisar a relação entre transfusão e mortalidade, ajustando as diferenças entre os grupos. Estes estudos indicam um maior risco de morte nos doentes transfundidos. No estudo ABC, dos doentes que faleceram, 57,9% foram transfundidos contra 42,1% que não levaram transfusão. No estudo CRIT a mortalidade foi de 10% nos doentes não transfundidos e 25% nos doentes que receberam 6 ou mais unidades de CE.

Parece existir uma relação entre o número de unidades transfundidas a cada doente e o período de internamento segundo estes estudos. Nos doentes que receberam mais transfusões também se verificaram mais complicações. Cerca de 4% das transfusões associaram-se a reacções com febre, sobrecarga hídrica e hipotensão.

Outro factor demonstrado e discutido é o valor base de hemoglobina à data da admissão na UCI. Doentes com um valor base de hemoglobina baixo (≤ 8 g/dl) apresentaram mais instabilidade hemodinâmica, sépsis e hemorragia gastrointestinal. O estudo CRIT faz ainda uma associação entre o valor base de hemoglobina, valores de APACHE I e SOFA e mortalidade e morbidade. Valores basais de hemoglobina ≤ 10 g/dl associaram-se a scores de APACHE II e SOFA

mais altos a taxas de mortalidade e complicações maiores. Ambos os scores foram significativamente mais altos para os doentes com valores de hemoglobina $\leq 10\text{g/dl}$. Valores baixos de APACHE II (≤ 15) e de SOFA (≤ 6) relacionaram-se com uma diminuição significativa da transfusão de CE e poucas unidades de CE foram transfundidas. Houve uma relação significativa entre os scores SOFA e a necessidade de transfusão durante o internamento na UCI.

Os estudos referem que a transfusão de CE não é um substituto dos fluidos endovenosos e está documentado que para a maioria dos doentes internados numa UCI, uma Hb $\geq 7\text{g/dl}$ é bem tolerada se estiver mantida a normovolémia. Isto parece não ser verdade para todos os doentes. Os doentes mais idosos (idade ≥ 66 anos, com doença isquémica do miocárdio necessitam de um "trigger point" de Hb superior, não tolerando valores de Hb inferiores a 10g/dl . Os doentes com doença cardiovascular subjacente apresentam um maior risco de morte do que aqueles sem evidência de doença cardiovascular, para qualquer valor de hemoglobina. A patologia cardíaca está patente em todos os estudos, quando referem que a anemia não é bem tolerada por doentes com doença cardíaca.

Depois da revisão da literatura e tendo em conta os estudos aqui abordados podemos dizer (em jeito de considerações finais) que o valor de hemoglobina crítico abaixo do qual está indicada a transfusão de CE mantêm-se controverso e é por isso aconselhável englobar na decisão de transfundir ou não os marcadores de oxigenação tecidual (lactato, défice de bases, saturação oxigénio). O estudo TRICC permanece um marco científico já que foi o primeiro estudo multicêntrico e randomizado sobre critérios de transfusão em doentes críticos com a finalidade de descobrir um limiar universal para a correcção da anemia.

A implementação de guidelines baseadas na evidência para a transfusão de CE e de estratégias de gestão do banco de sangue podem ser muito importantes na redução do número de transfusões não indicadas. Esta redução no número de transfusões não necessárias pode melhorar o "outcome" do doente, diminuindo a morbidade e mortalidade, tendo em conta que mais de um terço dos doentes admitidos numa UCI, em todos os estudos revistos, foram transfundidos, sendo geralmente administrados duas unidades de CE de cada vez.

Do estudo de revisão a principal justificativa, comum, para a transfusão foi a anemia (melhorar o aporte de O₂), seguida da hemorragia. Os doentes mais transfundidos foram:

- doentes internados em pós-operatório de urgência
- doentes sob ventilação mecânica e com diagnóstico de cirrose hepática.

Estes doentes permaneceram mais tempo internados, referindo-se ainda que os doentes transfundidos apresentaram valores de APACHE II, SAPS II e SOFA e MODS mais elevados.

Outra das ilações a que a literatura actual parece chegar é o facto de que com a diminuição do risco de infeções transmitidas pela transfusão, aumentam as complicações denominadas de NISHOT (Non infectious Serious

Hazards of transfusion). Actualmente um doente transfundidos tem 1000 vezes mais probabilidade de ter outras reacções adversas (TRALI, TACO, PTT e hemólise, do que reacções relacionadas com infecções (HIV, HCV, HBV entre outros). Os estudos demonstram existirem reacções adversas importantes associadas à transfusão de CE. Além da aloimunização já conhecida e documentada, enumeram-se seguidamente algumas desses efeitos adversos:

- Aumento do risco da **infecção nosocomial** (infecção de feridas, pneumonia, sépsis) (nível 2)
- A transfusão de CE é um factor de risco independente para a **falência multiorgânica** (nível 2)
- Existe relação entre a transfusão e a lesão aguda pulmonar e Insuficiência respiratória aguda (**TRALI**) (nível 2)
- **Sobrecarga hídrica**: edema pulmonar e/ou sobrecarga circulatória pós-transfusional (**TACO**)
- **Reacções transfusionais agudas**, quer hemolíticas e não hemolíticas.
- Imunomodelação associada a transfusão (**TRIM**)
- **Microquimerismo linfocitário** associado à transfusão
- Hipotermia
- Coagulopatia (por diluição)
- Trombocitopénia com transfusão massiva

Os efeitos adversos da transfusão podem estar relacionados com alterações dos eritrócitos que ocorrem durante o armazenamento que incluem a diminuição da deformabilidade, alterações na capacidade de adesão e agregação, diminuição do 2,3 DPG e ATP e acumulação de componentes bioactivos com efeitos pró-inflamatórios. Chamamos a estas alterações "**storage lesion**". Estas alterações reduzem a viabilidade pós-transfusional dos eritrócitos. Actualmente recomenda-se transfundir estes doentes com unidades de CE com menos de 15 dias, pois parece diminuir as "storage lesion".

As recomendações baseadas na evidência respeitantes à utilização de eritrócitos para transfusão no doente crítico e de trauma são importantes para a gestão deste tipo de doentes. É importante referir ainda que o "trigger point" transfusional deve ser avaliado individualmente, baseado em múltiplos factores, que incluem:

- Alterações do estado de consciência
- Taquicardia
- Frequência respiratória
- Pressão arterial
- Output cardíaco
- pH arterial
- Deficits de bases
- Débito urinário

A transfusão guiada por níveis de hemoglobina e parâmetros fisiológicos hemodinâmicos individuais tendo em consideração o contexto clínico parece ser, actualmente, estratégia mais aceite do que a correcção arbitrária e isolada da hemoglobina.

Recomendações da transfusão de CE

As principais indicações de transfusão de CE são as situações em que é necessário **restabelecer o volume intravascular/volémia** e a **capacidade de transporte de oxigénio**.

As recomendações apresentadas são recomendações estabelecidas após a revisão de vários estudos ao longo dos últimos anos, utilizando-se a escala de recomendações (anexos)

Recomendações

A. Recomendações para transfusão de CE no doente crítico em geral

- Evidência de choque hemorrágico/hipovolémico (nível 1) **Hemorragia aguda.** (*Classe III e IV)
 - Perdas hemáticas da *Classe III*: entre os 30-40% (1500-2000ml) com sinais de hipotensão (pressão Sistólica <90mmHg) após administração de 2000 ml (geralmente) de cristalóides.
 - Perdas superiores a 40% (> 2000ml) – *Choque Hemorrágico*. **SEMPRE** indicado.
 - Perdas das **Classes I e II* não necessitam de transfusão de CE excepto em situações em que exista previamente uma anemia ou uma patologia cardio-pulmonar de base.
- Evidência de hemorragia aguda e instabilidade hemodinâmica e/ou transporte de oxigénio inadequado (nível 1)
- Anemia com estabilidade hemodinâmica: transfundir com hemoglobina inferior a 7g/dl. Uma Hb 7g/dl (Htc 20-21%) parece ser bem tolerada pela maioria dos doentes de trauma e é um “trigger point” aceitável assim que as lesões cirúrgicas sejam corrigidas e a hemostase seja atingida. (nível 1)
- Anemia com sinais de isquémia cardíaca: transfundir com valores de hemoglobina inferiores a 10g/dl (não esperar pelos 7g/dl) (nível 1)
- Em doentes críticos com patologia cardíaca estável considerar transfusão quando valores de Hb <7g/dl (estratégia “restritiva”. Não há vantagem em transfundir estes doentes com valores de Hb <10g/dl (estratégia “liberal”) (nível 2)
- Em doentes com mais de 65 anos de idade com cardiopatia instável e/ou pneumopatia transfundir quando Hb ≤8g/dl; se sintomáticos transfundir com Hb <10g/dl. Nestes doentes o objectivo é atingir uma Hb de 10g/dl. (nível 2)
- Em doentes urémicos em hemorragia activa transfundir se Hb <10g/dl (nível 2)

- Na ausência de hemorragia aguda as unidades transfundidas devem ser administradas uma de cada vez, reavaliando o valor de hemoglobina após cada unidade de CE (nível 2)
- Em doentes críticos com ventilação mecânica (VM) ponderar a transfusão quando Hb inferior a 7g/dl (estratégia "restritiva"). Não há vantagem em transfundir estes doentes com valores de Hb entre 7 e 10g/dl (estratégia "Liberal") (nível 2)
- Em doentes de trauma pós paragem cardio-respiratória transfundir quando Hb <7g/dl. Não há vantagem em transfundir estes doentes com Hb <10g/dl (nível 2)
- A transfusão de CE pode beneficiar doentes com diagnóstico de síndrome coronário agudo que tem anemia (Hb <8g/dl) à data da admissão hospitalar. (nível 3)
- A transfusão **não é recomendada** como método absoluto para melhorar o consumo tecidual de oxigénio (nível 2)
- A transfusão **não é recomendada**:
 - Na anemia assintomática ou que pode ser resolvida com outras armas terapêuticas, como é o caso da anemia ferropénica ou da anemia megaloblástica. Num estudo realizado a uma população idosa hospitalizada cerca de 40% das transfusões foram administradas por anemia, a maioria das quais ferropénica.
 - Em casos de necessidade de expandir o volume ou de aumentar a pressão oncótica
 - Nas deficiências nutricionais
 - Para apressar a recuperação para uma alta precoce, acelerar a cicatrização ou para uma sensação de bem-estar.

*Classificação de Baskett (ver anexos)

B. Recomendações de transfusão de CE na Sepsis

- Não existem dados suficientes para suportar o nível 1 de recomendações sobre este tema
- A necessidade de transfusão para cada doente séptico tem de ser avaliada individualmente, pois o "trigger point" óptimo nos doentes com sepsis não é conhecido e não há evidência que a transfusão sanguínea aumente a oxigenação tecidual. (nível 2)

C. Recomendações de transfusão de CE em doentes neurológicos

- Não há dados suficientes para suportar recomendações de nível 1 sobre este tema
- Não há benefício na estratégia de transfusão "liberal" (Hb <10g/dl) em doentes com lesão cerebral traumática moderada a grave. (nível 2)
- A decisão de transfundir doentes com hemorragia subaracnóideia tem de ser avaliada doente a doente, pois o "trigger point" óptimo não é

conhecido e não há evidência que a transfusão sanguínea melhore o prognóstico (nível 3)

D. Recomendações de transfusão de CE em doentes com risco de ALI e ARDS

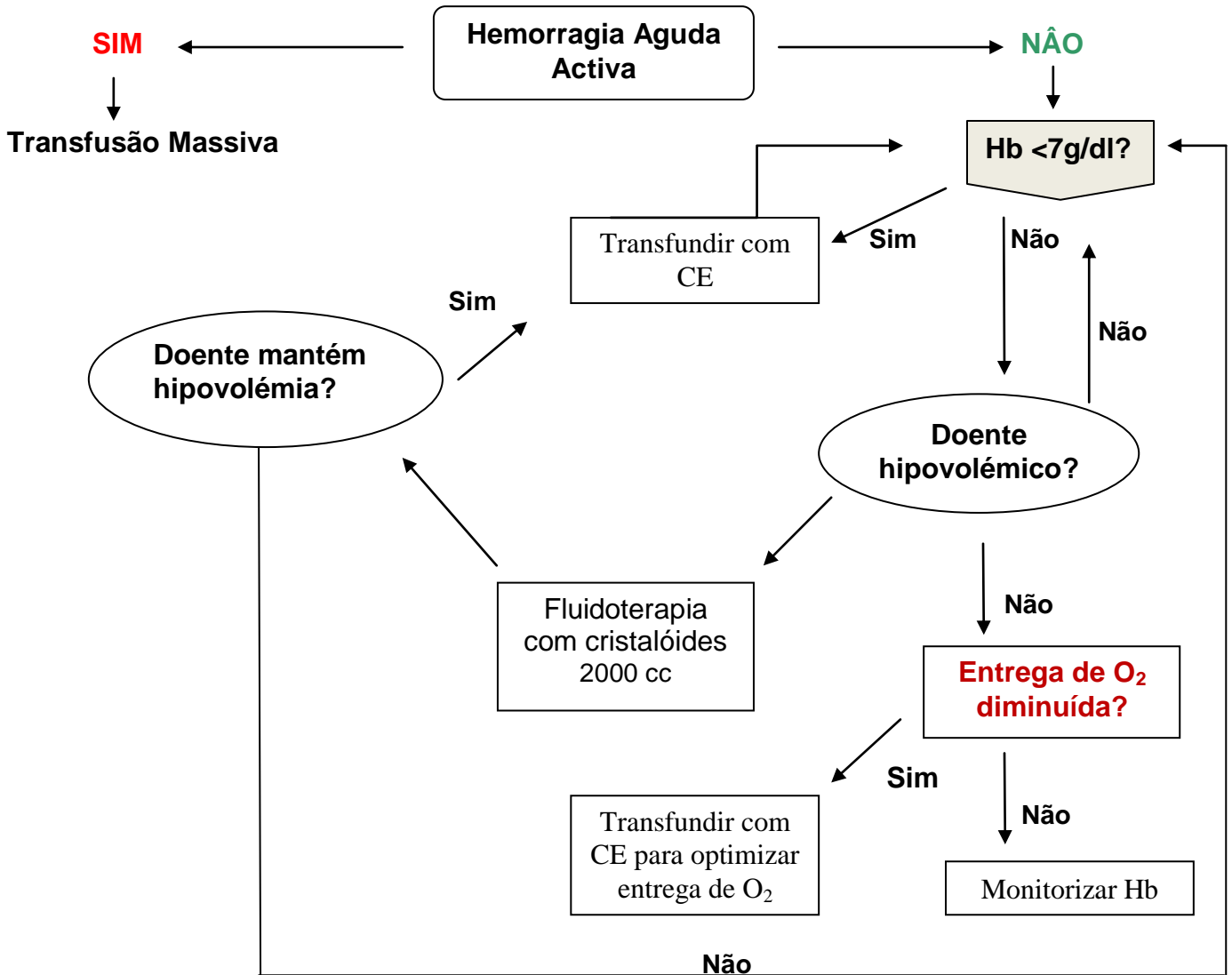
- Não há dados suficientes que suportem as recomendações de nível 1 sobre este tema
- Devem ser feitos todos os esforços para evitar transfundir doentes com risco de ALI e ARDS após realização de ressuscitação (pós PCR) (nível 2)
- Devem ser feitos todos os possíveis para diagnosticar e reportar situações de TRALI ao banco de sangue, pois demonstrou-se que esta é uma situação que conduz a alta morbidade e mortalidade (nível 2)
- A transfusão de CE não é recomendada como método para facilitar o desmame ventilatório (nível 2)

E. Recomendações em relação a alternativas à transfusão de CE

- Não há dados suficientes que suportem as recomendações de nível 1 sobre este tema
- A administração de eritropoietina humana aumenta a reticulose e o hematócrito e pode reduzir as necessidades transfusionais (nível 2)
- A utilização dos transportadores de oxigênio baseados na hemoglobina estão ainda em estudo e nos estados unidos ainda não foram aprovados para uso humano. (nível 3)

Algoritmo Proposto

ALGORITMO



1. Identificar o doente crítico com Hb <7g/dl (ou Htc <21%)
2. Se a Hb <7g/dl transfundir com CE
- para doentes com doença cardiovascular grave transfundir com um valor de Hb superior (< 10g/dl)
3. Se a Hb > 7g/dl avaliar se existe hipovolémia
4. Se existe hipovolémia administrar fluidos EV (normalmente 2000cc) para atingir normovolémia
5. Se o doente não está hipovolémico determinar se existe evidência de diminuição da entrega de O₂ aos tecidos (SvO₂ baixa, agravamento ou persistência do deficit de bases, presença ou agravamento da acidose láctica).
6. Se após a administração de fluidos EV não se atingir a normovolémia então transfundir. Transfundir uma unidade de cada vez e reavaliar a Hb entre as unidades transfundidas

Observações: algoritmo adaptado “Clinical practice guideline: Red blood cell transfusion in adult trauma and critical care”. Este algoritmo assume que a hemorragia activa aguda está controlada e que o doente está na UCI sem hemorragia activa

Referências Bibliográficas

1. Napolitano, Lena M. MD e tal. **Clinical practice guideline: Red blood cell transfusion in adult trauma and critical care.** Special Article. Critical Care Med 2009; vol 37, nº12
2. Canadian Critical Care Trials Group. **A Multicenter, randomized, controlled Clinical trial of Transfusion Requirements In Critical Care (TRICC study).** The New England Journal of Medicine, fevereiro 1999; 340 (6); pp409-417
3. Vincent JL, Baro JF, Reinhart K, Gattioni L, Thijs L, Webb A, Meier-Hellmann A, Nolett G, Peres-Bota D; ABC (Anemia and Blood Transfusion in Critical Care) Investigators. **Anemia and Blood Transfusion in critically ill patients.** JAMA. 2002; 288 (12): 1499-507
4. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Abraham E, et al. **The CRIT study: anemia and blood transfusion in the critically ill-current clinical practice in the United States.** Crit care Med. 2004; 32 (1): 39-52
5. Deborah Josefson, **Blood Transfusions may increase the risk of death in critically ill patients.** BMJ. Outubro 2002; 325-735.
6. Costa Filho, Rubens Carmo e colegas. **Transfusão de hemácias em terapia intensiva: controvérsias entre evidências.** Artigo de revisão. Revista brasileira de terapia intensiva 2009; 21(3): pp315-323
7. Hillyer, Christopher and others. **Transfusion Medicine and Hemostasis: Clínicas and laboratory aspects.** 1st ed. Elsevier
8. Sakr et al. **Anemia and blood transfusion in a surgical intensive care unit.** Critical Care. 2010, 14: R92. BioMed Central
9. Maria I. Rudis, Pharm.D., FCCM; Judith Jacobi, Pharm.D., FCCM, FCCP; Erkan Hassan, Pharm.D., FCCM; Joseph F. Dasta. **Managing Anemia in the Critically Ill Patient.** 2004;24(2) Pharmacotherapy Publications
10. Hébert PC, Tinmouth A, Corwin HL. **Controversies in RBC transfusion in critically ill.** CHEST. 2007; 131 (5):1583-90
11. Nelson AH, Fleisher LA, Rosenbaum SH. **Relationship between postoperative anemia and cardiac morbidity in high-risk vascular patients in the intensive care unit.** Crit Care Med. 1993;21(6):860-6
12. Wu WC, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. **Blood Transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction.** The New England Journal of Medicine. 2001; 345 (17):1230-6
13. *Prittie, Jennifer.* **Controversies related to red blood cell transfusion in critically ill patients.** Journal of veterinary Emergency and Critical care. 2010, 20 (2); pp167-176
14. Blood transfusion: indications and administration. National Guideline Clearinghouse. www.guideline.gov. 2008
15. Reiles, Eric and van der Linden, Philippe. **Transfusion trigger in critically ill patients: has the puzzle been completed?** Critical care 2007, 11: 142. BioMed Central Ltd

16. Khan, Hasrat et all. **Fresh-Frozen Plasma and Platelet transfusions are associated with development of acute lung injury in critically ill medical patients.** CHEST 2007; 131; 1308-1314
17. Rocco, José Rodolfo e colegas. **Transfusão de Sangue em terapia intensiva: um estudo epidemiológico observacional.** Revista brasileira de Terapia Intensiva; vol 18, Nº3; pp 242-250. Julho – Setembro 2006
18. Walsh, T.S and Saleh, Ezz-El-Din. **Anaemia during critical illness.** Review article. British Journal of Anaesthesia 97 (3); 278-291. 2006
19. Corwin, Howard L. **Anemia and Blood transfusion in critically ill patient: role of erythropoietin.** Critical Care. Junho 2004; 8 (suppl 2); pp42-44. BioMed Central Ltd
20. McCrossan, L; Masterson, G. **Blood transfusion in critical illness.** The Board of Management and trustees of the British Journal of Anaesthesia. Editorial III. 2002.
21. P.L. Mollinson et all, **Blood Transfusion in Clinical medicine**, p.382-383; 11º ed, 2005, **Blackwell Publishing**
22. Murphy, Michael and Pamphilon, Derwood, **Practical Transfusion Medicine**, 2ª ed, Blackwell Publishing
23. **Transfusion Guidelines For Blood Components**, Recommendations of the medical Advisory Committee of The American Red Cross Blood Services – NEw Englan Region; Dezembro 2003
24. Martin Gladys, **Indication for Blood Transfusion**, Julho 2005
25. **Guidelines for The clinical use od red cell transfusion.** Br J Haematol.2001
26. **Transfusion Medicine Update**, The Institute for Transfusion Medicine, Sept/Oct 1997
27. Arturo Villazón et all, **Transfusion en Urgencias**
28. Purdy, FR; Tweeddale, MG; Merrick, PM. **Association of Mortality with age of blood Trasnfused in septic ICU patients**, Canadian Journal of Anaesthesiology, Dezembro 1997. 44 (12): 1256-61

Anexos

I. Classificação de Baskett**Classificação de Baskett**

	Classe I	Classe II	Classe III	Classe IV
Perdas Hemáticas %	≤15% (750 ml)	15-30% (750-1500ml)	30-40% (1500-2000ml)	>40% > 2000 ml
PA Sistólica	normal	normal	baixa	Muito baixa
PA diastólica	normal	elevada	baixa	Indetectável
Pulso (bpm)	Leve Taquicárdia	100 a 120	120	>120
Enchimento capilar	Normal	Lento (>2s)	Lento (>2s)	Indetectável
Frequência Respiratória	Normal	Normal	Taquipneia >20	Taquipneia >20
Fluxo urinário	>30	20-30	10-20	0-10
Extremidades	Normais	Pálidas	Pálidas	Pálidas/frias
Cor e textura da pele	Normal	Pálida	Pálida	Cinzenta
Estado Mental	Alerta	Ansioso, Agressivo	Ansioso, Agressivo, Sonolento	Sonolento, Confuso, Inconsciente

II. Escala de Evidência

- **Classe I** – ensaios randomizados prospectivos. Alguns podem ter poucos números ou sofrerem de deficits na metodologia usada;
- **Classe II** – Estudos clínicos em que os dados foram colhidos prospectivamente e a análise foi retrospectiva baseada em dados credíveis. Estes estudos incluem: estudos observacionais, estudos prospectivos *cohort*, estudos de prevalência, e estudos retrospectivos caso controlo;
- **Classe III** – estudos clínicos baseados em dados retrospectivos. A evidência utilizada nesta classe inclui revisão de dados e registos e vários “case reviews” com opinião de experts.

III. Escala de Recomendações

- **Nível 1** – A recomendação é fortemente justificável apenas baseada na informação científica disponível. Este nível de recomendação é geralmente baseada na Classe I de evidência, contudo uma classe II forte pode formar a base para a recomendação de nível 1, principalmente se não for possível testar o tema num formato randomizado. Uma Classe 1 de evidência pode não ser capaz de suportar por si só uma recomendação de nível 1.
- **Nível 2** – A recomendação é razoavelmente justificável por evidência científica disponível e fortemente suportada por opiniões de experts. Esta recomendação é geralmente suportada por uma Classe 2 de evidência ou por uma Classe III preponderante.
- **Nível 3** – A recomendação é suportado por dados clínicos disponíveis, mas sem evidência científica. Esta recomendação é geralmente suportada pela Classe III de evidência. Este tipo de recomendação é útil para efeitos educacionais e para futuras pesquisas clínico-científicas.