

Transfusão no Doente Crítico

Vanessa de Oliveira

Internato Complementar de Imunoemoterapia – 2º ano

Serviço de Sangue e Medicina Transfusional

Directora Serviço: Dra Anabela Lichtner
Orientador de Formação: Dr António Barra

Particularidades do doente crítico

Com risco ou falência de uma ou mais funções vitais

Necessidade de monitorização e meios de suporte para a sua sobrevivência

Menor tolerância a alterações na oxigenação tecidual

Alterações na hemostase primária e secundária

Estado pró-inflamatório

Multipatologia

Polimedicado

Idoso

Anemia no doente crítico

- Anemia é uma patologia comum nos doentes em UCI (etiologia multifactorial)
- Mais de 29% dos doentes em UCI têm anemia (>70% após uma semana em UCI)
- Cerca de 25-50% dos doentes em UCI recebem transfusão de CE
- Transfusão em UCI usada para:
 - Correção de anemia
 - Aumentar o aporte de O₂
 - Aumentar a oxigenação dos tecidos

Dados transfusionais em Portugal em 2015

Total de colheitas no HFF
4318

Total de transfusões de
CE no Banco Sangue HFF
7921

Total de pedidos de CE pelas
UCI ao Banco Sangue HFF
832

Hospital Prof. Fernando Fonseca, 2015

Doentes transfundidos
99260

Concentrado Eritrocitário (CE)
312 906
Pools de plaquetas
36 248

Estratégia restritiva da transfusão

Vários estudos apoiam uma estratégia restritiva para a transfusão de CEs:

- estudo TRICC: *trigger* transfusional restritivo usava valores de Hb <7g/dL no doente crítico
- estudo TRACS: doentes pós-cirurgia cardíaca. *Trigger* transfusional restritivo era manter o hematócrito $\geq 24\%$ (média de Hb 9,1g/dL)
- estudo FOCUS: doentes com patologia cardiovascular e submetidos a cirurgia da anca (traumática). *Trigger* transfusional de Hb <8g/dL.

Normas de orientação clínica para transfusão de CE

NOC 038/2012

- Hb <7g/dL para doentes críticos, manter Hb 7-9g/dL (*Nível de evidência A, Grau de recomendação I*)
- Não há estudos que permitam decidir qual a melhor estratégia transfusional no doente com síndrome coronário agudo e com anemia à data do diagnóstico (política transfusional restritiva - Hb 7-8g/dl ou uma política liberal- Hb > 8g/dl). (*Nível de evidência C, Grau de recomendação III*)

Recomendações para transfusão de CE no doente crítico

BCSH Transfusion Task Force + Intensive Care Society (2013)

- Na fase inicial de sépsis grave, em doentes com evidente déficit de oxigenação, manter Hb 9-10g/dL (Grau 2C). Fase tardia de sépsis grave manter Hb 7-9g/dL (Grau 1B)
- Em doentes com hemorragia subaracnoideia manter Hb 8-10g/dL (grau 2D)
- AVC isquémico agudo, manter Hb >9g/dL (Grau 2D)
- Doentes com lesão cerebral traumática manter Hb 7-9g/dL (Grau 2D). Em caso de evidência de isquémia cerebral manter Hb >9g/dL (Grau 2D)

Recomendações para transfusão de CE no doente crítico

BCSH Transfusion Task Force + Intensive Care Society (2013)

- Doentes críticos com anemia e angina estável devem manter Hb >7g/dL. Ainda se desconhece o benefício de transfundir para manter Hb >10g/dL nestes doentes (Grau 2B).
- Doentes com síndrome coronário agudo devem manter níveis de Hb >8-9g/dL (Grau 2C)

Ventilação mecânica:

- Transfusão não deve ser usada como medida auxiliar no desmame do doente da ventilação mecânica desde que o doente tenha Hb >7g/dL

Tempo de armazenamento dos CEs

O tempo de armazenamento dos eritrócitos tem influência no *outcome* pós-tansfusional do doente crítico?

Tempo máximo de armazenamento de CE – 42 dias

“Storage lesion”

alterações bioquímicas e mecânicas nos eritrócitos durante o armazenamento



- Eritrócitos menos eficazes no transporte de O₂
- Acumulação de substâncias derivadas do metabolismo celular (acumulação de potássio)

Relevância do tempo de armazenamento de CE no doente crítico

- Doente crítico:
 - Particularmente susceptível aos efeitos adversos resultantes do armazenamento de CE

“Two-hit model”

- Têm alterações na microcirculação e perfusão periférica
- Estado pró-inflamatório favorável à presença de neutrófilos activados que, em contacto com substâncias geradas pelo armazenamento do CE, leva a um aumento da adesão leucocitária

Aubron *et al.* “Age of red blood cells and transfusion in critically ill patients”, *Annals of Intensive Care*, 2013

Devemos usar, no doente crítico, CEs “frescos” com um tempo de armazenamento <8 dias?

Estudos realizados

Estudos iniciais:

Tempo de armazenamento de CE



Aumento da mortalidade ao dia 30
Aumento das infecções

Estudos com muitas limitações:

- heterogeneidade (características dos CEs, nas populações incluídas...)
- Insuficiente qualidade de metodologia

Actualmente:

- RCT (randomized controlled trial)

RECESS – doentes submetidos a cirurgia cardíaca (Steiner *et al.*, NEJM, 2015)

ABLE – doentes em UCI (Lacroix *et al.*, NEJM, 2015)

ARIPI – recém-nascidos (Fergusson *et al.*, JAMA, 2012)

TOTAL - crianças (malária e drepanocitose) (Dhabangi *et al.*, JAMA, 2015)

Não encontraram diferenças nos *outcomes* primários ou secundários após utilização de CE com menor tempo de armazenamento

Recomendações para transfusão de CE no doente crítico

BCSH Transfusion Task Force + Intensive Care Society (2013)

A evidência é insuficiente para apoiar a administração, por rotina, de unidades de CE “mais frescas”, no doente crítico .

Valores de hemoglobina e *trigger* transfusional

- Limitação das *guidelines*: usar valores de Hb como *triggers* da transfusão
 - Hb é uma medida da capacidade de transporte de O₂ pelo sangue
 - Não indica:
 - Quanto O₂ é libertado nos tecidos
 - Nem o nível de oxigenação dos tecidos
- Poderão outros parâmetros não invasivos ser usados como *triggers* transfusionais?
 - Calcémia
 - Lactatos
 - *Base Excess*

Utilização de outros parâmetros como *triggers* transfusionais

- Níveis elevados de lactato - relacionados com inadequada oxigenação tecidual
- À admissão hospitalar, níveis de lactato elevados predizem elevada mortalidade e morbidade

Estudo prospectivo observacional: níveis lactato ($\geq 2,4$ mmol/L) são melhores indicadores de doentes com necessidade transfusional de CE

(Calcémia e *base excess* sem estudos publicados)

Ponderar alternativas à transfusão de CE?

Eritropoietina

- não é aconselhada em doentes críticos devido à falta de estudos relativamente à segurança e eficácia (Grau 1B)

Terapia com ferro endovenoso

- difícil interpretar verdadeiro déficit de ferro num doente crítico com aumento dos parâmetros inflamatórios
- na ausência de um evidente déficit de ferro, a suplementação de ferro como rotina não está aconselhada no doente crítico (Grau 2D)

Devemos usar Fe e.v. no doente crítico?

“Iron supplementation to treat anaemia in adult critical care patients: a systematic review and meta-analysis”

- Analisou 5RCT, várias vias de administração de Fe (em 4 desses estudos via e.v.)
- Heterogeneidade no design dos estudos, outcomes...
- A suplementação com Fe não diminuiu as necessidades transfusionais no doente crítico

“Intravenous iron or placebo for anaemia in intensive care: the IRONMAN multicentre randomized blinded trial”

- Em doentes críticos, a administração de Fe ev (Ferinject) não reduziu as necessidades de transfusão de CE durante o internamento, no entanto verificaram-se concentrações de Hb mais altas nestes doentes à data de alta

Mais estudos são necessários para podermos estabelecer uma conclusão

Factores pró-inflamatórios da transfusão

1. Substâncias (citocinas, anticorpos, ...) presentes no componente sanguíneo (TRALI, RFNH, reacção alérgica)
2. Substâncias pró-inflamatórias na superfície das plaquetas ou eritrócitos transfundidos
3. Possibilidade de presença de agentes infecciosos presentes no componente sanguíneo
4. Leucócitos presentes no componente sanguíneo (leucoredução)

Transfusão como um estímulo (stress) pró-inflamatório

O doente crítico já se encontra num estado inflamatório !!

- Plaquetas e eritrócitos expressam sensores pró-inflamatórios (TLR, DAMP,...) que induzem e exacerbam uma resposta inflamatória imune auxiliada pelo estado pró-inflamatório destes doentes
- Plaquetas expressam antigénios HLA classe I



AUMENTO DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA!

TLR – toll-like receptor

DAMP – danger/damage-associated molecular patterns

Modelo “two-hit”

HIT 1:

Estado pró-
inflamatório
do doente
crítico

Sistema
imunitário
activado

HIT 2:
TRANSFUSÃO

Inflamação
Sobre-
activação do
sistema
imunitário

Consequências da inflamação induzida pela transfusão

- Aloimunização
- Aumento da fagocitose eritrocitária no baço
- TRIM (*transfusion-related immune modulation*)
 - Envolve células do sistema imunitário adaptativo
 - Induz, a longo prazo, diminuição da “vigilância” imunitária
 - Imunossupressão
 - Aumento das infecções pós-transfusionais
 - Aumento do risco de desenvolver tumores

Recomendações para a transfusão de plaquetas

NOC 010/2012

Transfusão terapêutica, se existir hemorragia atribuível à trombocitopénia:

- Doentes com plaquetas $<50 \times 10^9/L$ em situação de hemorragia (*Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIb*)
- Manter plaquetas $>50 \times 10^9/L$, em politraumatizados e em doentes submetidos a transfusão maciça (*Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIb*)
- Manter plaquetas $> 50 \times 10^9/L$, em doentes com CID e hemorragia, após tratamento da causa e corrigidos os defeitos da coagulação (*Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIb*);
- Em cirurgia cardio-pulmonar com circulação extracorporeal recomenda-se a administração de plaquetas aos doentes que no final da intervenção continuam com baixa contagem de plaquetas e sintomatologia hemorrágica microvascular não atribuível à cirurgia ou a alterações da hemóstase (*Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIa*);
- Em contexto de trombocitopatia, para efeitos de decisão transfusional, a contagem plaquetária é irrelevante (*Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIa*).

Recomendações para a transfusão de plaquetas

NOC 010/2012

Transfusão profiláctica, (doentes com trombocitopenia central secundária a patologia, terapêutica citotóxica ou radioterapia e sem hemorragia activa)

- doentes com plaquetas $<50 \times 10^9/L$. Em procedimentos invasivos: biópsia hepática, endoscopia com biópsia, colocação de catéter venoso central, punção lombar (*Nível de Evidência B, Grau de Recomendação IIb*).
- doentes com plaquetas $<10 \times 10^9/L$, com factores de risco hemorrágico concomitante: febre, infecção, mucosite, ou outras coagulopatias associadas (*Nível de Evidência A, Grau de Recomendação IIa*).
- doentes com plaquetas $<20 \times 10^9/L$ e factores de risco hemorrágico acrescido: anticoagulação, descida brusca das plaquetas nas últimas 24 horas, hipertensão arterial (*Nível de Evidência B, Grau de Recomendação IIb*).

van de Weerd EK *et al.*, "The practice of platelet transfusion prior to central venous catheterization in presence of coagulopathy: a national survey among clinicians", *Vox Sanguinis*, 2017

Estcourt LJ *et al.*, "Comparison of different platelet transfusion thresholds prior to insertion of central lines in patients with thrombocytopenia", *Cochrane Database Syst Rev*. Author manuscript; available in PMC 2016 February 16.

Quais as consequências da transfusão de plaquetas para o doente crítico?

- Plaquetas
 - Células extremamente reactivas
 - Libertam grânulos/citocinas como resposta induzida pelo stress inflamatório
- Consequências
 - TRALI (grande parte atribuído á transfusão de plaquetas em especial no doente crítico!!)
 - Reacções alérgicas pós-transfusionais
 - RFNH

Nenhuma após
transfusão de
plaquetas



Em 2015 - 7 reacções transfusionais:

- 5 RFNH
- 1 sobrecarga volémica
- 1 alérgica

Como minimizar a inflamação induzida pela transfusão de plaquetas?

- Transfusão de plaquetas isogrupais
- Optimizar o processo de separação
 - Pela sua natureza é quase impossível não activar as plaquetas durante o processo de separação
- Tempo de armazenamento
 - A 37°C, apenas 5 dias (difícil diminuir ainda mais neste ponto)

Recomendações para a transfusão de plasma

- Hemorragia devida a deficiência múltipla de factores, incluindo doença hepática, coagulação intravascular disseminada (CID), trauma, transfusão maciça, cirurgia de *bypass* cardiovascular, hemorragia microvascular com razão de tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA) e/ou tempo de protrombina (TP) ≥ 1.5 X o valor normal de referência (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIb)
- Deficiência isolada de fator V (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)
- Reposição profilática ou terapêutica de deficiência congênita de um fator procoagulante ou anticoagulante, quando não existam disponíveis, no momento, concentrados específicos, em presença de situação clínica que justifique o tratamento de substituição (hemorragia ou trombose, conforme a deficiência em causa) (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)

Recomendações para a transfusão de plasma

- Tratamento da púrpura trombocitopénica trombótica ou outras síndromes de microangiopatia trombótica, nomeadamente síndrome hemolítico urémico e síndrome de HELLP (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação I)
- Hemorragia associada a terapêutica trombolítica (ativador tecidual do plasminogénio, estreptoquinase, uroquinase), apenas em presença de hiperfibrinólise disseminada com consumo de fatores (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIb)
- **Profilaxia** em contexto de preparação para procedimentos invasivos em doentes com deficiência adquirida de factores, sem hemorragia, se apresentarem razão de TTPA e/ou TP superior a 1.5X o normal (INR \geq 1.8), avaliando o risco hemorrágico da manobra e as condições clínicas do doente (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIa)

Efeitos adversos da transfusão de plasma (PFC)

- Em doentes com patologia traumática verificou-se aumento de falência multiorgão e ARDS por cada unidade de plasma transfundido
- Doentes transfundidos com várias unidades de plasma têm mais complicações durante o internamento
- Doentes críticos transfundidos com plasma sofrem mais infecções nosocomiais
- **Mortalidade:** diminui em doentes críticos transfundidos com plasma

Efeitos adversos

- TRALI/ARDS
- TACO
- Reacções alérgicas e anafiláticas
- ...

Conclusões

A transfusão é um PROCESSO DINÂMICO!!!!
Não uma mera infusão terapêutica

A transfusão está associada a efeitos adversos para o doente crítico e a razão benefício/risco deve ser ponderada para cada situação