



**CONSENSO DA ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA,
HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR SOBRE
PATIENT BLOOD MANAGEMENT**



1A EDIÇÃO
PUBLICADA EM 26 DE OUTUBRO DE 2023

DIRETORIA ABHH – 2022-2023

Presidente: José Francisco Comenalli Marques Junior
Vice-Presidente: Angelo Maiolino
Diretor Administrativo: Dante Mario Langhi Júnior
Vice-Diretora Administrativa: Silvia Maria Meira Magalhães
Diretor Científico: Dimas Tadeu Covas
Vice-Diretor Científico: Rodrigo do Tocantins Calado de Saloma Rodrigues
Diretor Financeiro: Alfredo Mendrone Junior
Vice-Diretor Financeiro: Leny Nascimento da Motta Passos
Diretor de Comunicação: Renato Sampaio Tavares
Vice-Diretor de Comunicação: Jorge Vaz Pinto Neto
Diretor de Relações Institucionais: Eduardo Magalhães Rego
Vice-Diretor de Relações Institucionais: Carlos Sérgio Chiattonne
Diretor de Defesa Profissional: Glaciano Nogueira Ribeiro
Vice-Diretor de Defesa Profissional: Celso Arrais Rodrigues da Silva
Coordenador de Comitês: Carmino Antônio de Souza
Diretores Científicos Eméritos:
Roberto Passetto Falcão
José Orlando Bordin

GRUPO DE TRABALHO

Aline Paulin Pimenta Achê
Bruno Deltreggia Benites
Cesar de Almeida Neto
Dante Mario Langhi Junior
Denise Menezes Brunetta
Enis Donizetti
Fernanda Vieira Perini
Flavia Leite
Gil Cunha De Santis
Glaciano Ribeiro
Guilherme Rabello
José Francisco Comenalli Marques Junior
Juan Carlos Montano-Pedroso
Lorena Costa
Luciana Correa Oliveira
Maria Cristina Martins de Almeida Macedo
Mariana Munari Magnus
Roberto Luiz da Silva
Roseny dos Reis Rodrigues
Selma Soriano
Silvana Biagini
Silvia Renata C Parolin Rizzo
Susankerle de Oliveira Costa Alves
Wilson Folador

COORDENAÇÃO GERAL

Dante Mario Langhi Junior
Guilherme Rabello

PRODUÇÃO E DIAGRAMAÇÃO

Alessandro Azevedo
Limão Cravo Estudio Criativo

TRADUÇÃO

Fernanda Udinal
Rising up Suporte Linguístico

Prezados Colegas,

A ABHH em janeiro de 2023 deu início a um novo projeto temático da instituição denominado “ABHH Patient Blood Management (ABHH-PBM)”, voltado a promover a conscientização, educação, capacitação e desenvolvimento de novos modelos de cuidados dos pacientes apoiados nos conceitos mais novos de gerenciamento e manejo do sangue do paciente.

A iniciativa atende a uma chamada promovida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2021. O objetivo central do PBM é melhorar os resultados clínicos dos pacientes, enquanto economiza recursos de saúde e reduz custos. Outros importantes fatores ligados à implementação sistemática, educação continuada, integração multidisciplinar e multiprofissional do PBM são também pilares nesse processo.

Deste modo, a ABHH decidiu responder a essa chamada da OMS lançando esse Projeto ABHH-PBM no qual tem empregado esforços de gerar referências técnicas abalizadas aos profissionais envolvidos na Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, bem como para outras áreas da saúde que lidam com a jornada do paciente no tocante à prática hemoterápica. O lançamento do Consenso PBM-ABHH no Hemo 2023 é resultado desse trabalho. O Consenso PBM-ABHH explora temas centrais, como a definição atual usada pela OMS, o cenário mundial e brasileiro, os 3 pilares do PBM e suas principais recomendações. Servirá de referência básica para os profissionais que desejam atuar e implementar um programa de PBM em suas instituições.

Como tem feito em sua história, a ABHH também envidará esforços em cooperar e integrar com outras entidades médicas e governamentais para acelerarmos o conhecimento relacionado ao PBM, fortalecendo assim sua missão de prezar pela qualidade e equidade no tratamento dos pacientes.

Para coordenar este Projeto, foi convidado o Dr. Guilherme Rabello, (Head de Inovação no Instituto do Coração do HCFMUSP), um especialista reconhecido na área de PBM e que tem atuado em diferentes frentes nacionais e internacionais nesse tema. Ele estará acompanhado pelo Prof. Dr Dante Langhi, Diretor da ABHH e hemoterapeuta da UNIFESP e Santa Casa de São Paulo, além de representantes da gestão da ABHH. Participam também outros especialistas da ABHH e de áreas multiprofissionais para os grupos de trabalho que serão criados para o Projeto.

Estamos confiantes dos positivos resultados que tal iniciativa da ABHH está produzindo e convidamos todos a participarem desta jornada!

Boa leitura e efetiva aplicação no dia a dia.

Dante Langhi Jr

Diretor da ABHH

Guilherme Rabello

Head de Inovação no Instituto do Coração do HCFMUSP

Sumário

Introdução

Cenário do PBM.....	06
Definição do PBM	10
Implementação do PBM	12

Pilar 1 - Pré-Operatório

Avaliação clínica e laboratorial do paciente no pré-operatório	18
Manejo da anemia do paciente no pré-operatório	23
Avaliação e manejo da coagulação no pré-operatório.....	30

Pilar 2 - Intraoperatório

Hemostasia	40
Antifibrinolíticos	48
Hemodiluição normovolêmica aguda e autotransfusão intraoperatória ...	56
Hipotermia acidental intraoperatória	61
Manejo do sangramento crítico	68

Pilar 3 - Pós-Operatório

Tolerância à anemia	78
Avaliação e manejo da anemia no pós-operatório	83
Mecanismos de tolerância à anemia.	88





Histórico e cenário do PBM no mundo e no Brasil

Juan Carlos Montano-Pedroso ^{1,2}; Silvana Biagini ³; Maria Cristina Martins de Almeida Macedo ¹²; Glaciano Ribeiro ^{6,7}; José Francisco Comenalli Marques Junior ⁸; Silvia Renata Cornélio Parolin Rizzo ⁹; Guilherme Rabello ¹⁰; Dante Mario Langhi Junior ¹¹

- (1) Universidade Federal de São Paulo - Unifesp
 (2) Instituto de Assistência Médica do Servidor Público Estadual – Iamspe
 (3) Hospital Guilherme Álvaro e Complexo Hospitalar dos Estivadores
 (4) Diagnósticos da América – DASA
 (5) Universidade de São Paulo
 (6) Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
 (7) Grupo HHEMO
 (8) Hospital Vera Cruz Campinas
 (9) Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular
 (10) Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
 (11) Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (EPM UNIFESP)
 (12) IBCC (Instituto Brasileiro de Controle do Câncer) e Hospital São Camilo Pompéia

PALAVRAS-CHAVE

Empoderamento
 Organização Mundial de Saúde
 Gerenciamento do sangue do paciente
 Uso racional de sangue
 Medicina baseada em evidências

RESUMO

O Gerenciamento do Sangue do Paciente (também conhecido pelo termo em inglês Patient Blood Management, ou simplesmente PBM) é uma abordagem multidimensional que busca otimizar o uso do sangue e seus componentes em pacientes. Surgiu como resposta à necessidade de reduzir a exposição desnecessária a transfusões sanguíneas e seus potenciais riscos. No passado, a transfusão de sangue era frequentemente utilizada de forma excessiva, resultando em complicações e custos elevados. O advento do Gerenciamento do Sangue do Paciente trouxe uma mudança de paradigma, enfatizando a prevenção de anemia, o controle de sangramento e a maximização da produção de células sanguíneas no próprio organismo. As diretrizes do PBM incluem a identificação precoce de anemia, estratégias para minimizar a perda sanguínea durante cirurgias, técnicas de preservação de sangue intraoperatórias, otimização da hemoglobina pré-operatória e abordagens baseadas em evidências para o uso racional de transfusões sanguíneas. Essa abordagem multidisciplinar envolve médicos, enfermeiros, farmacêuticos e outros profissionais de saúde, visando melhorar os resultados clínicos, reduzir complicações relacionadas à transfusão e diminuir os custos associados. O PBM continua a evoluir com base em pesquisas e evidências clínicas, promovendo uma prática mais segura, eficaz e centrada no paciente. Sua implementação tem se mostrado benéfica em diversos contextos médicos, contribuindo para a melhoria da qualidade do cuidado prestado aos pacientes. Nosso objetivo com esse Consenso é apresentar aos leitores uma visão ampla e diversificada sobre o PBM, para que tenhamos as bases de construção para implementarmos essa nova abordagem de manejo do sangue dos pacientes.

Introdução ao PBM – Histórico

O sangue tem sido utilizado como tratamento para diversas doenças desde os tempos antigos. Faraós usavam o sangue para curar filariose, enquanto, na Roma antiga, o sangue de gladiadores vencidos era bebido para tratar epilepsia. A transfusão de sangue começou a ser abordada de forma mais fisiológica somente após a descrição do sistema circulatório por Harvey em 1628.¹

A primeira transfusão de sangue em um ser humano foi realizada em Paris por Jean Baptiste Denis, em 1667, que realizou a transfusão de sangue de um animal para um jovem.² James Blundell, um obstetra de Londres, publicou o uso de transfusões de sangue entre humanos em 1818, mas frequentes reações de incompatibilidade e a impossibilidade de armazenamento foram obstáculos para a sua popularização.³

A descoberta dos tipos sanguíneos, em 1901, pelo médico Karl Landsteiner reduziu as reações de incompatibilidade. Em 1914, publica-se que o sangue pode ser anticoagulado com o uso de citrato, permitindo sua estocagem. Em 1932, na cidade de Lenigrado, tem origem o primeiro banco de sangue. Em 1942, uma regra baseada meramente na opinião de especialista para transfundir quando o paciente apresenta hemoglobina (Hb) inferior a 10 g/dL é publicada e torna-se referência por décadas.¹

A década de 50 foi marcada pelo aumento intenso do uso de sangue, em resposta à demanda criada pela cirurgia de coração aberto e pelos avanços no tratamento do trauma. No Brasil, em 1950, a Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia é fundada, consolidando as duas especialidades irmãs.⁴

O sangue torna-se uma mercadoria valiosa a ser comprada e vendida. No entanto, nas décadas de 60 e 70, observa-se o surgimento de hepatites pós-transfusionais, as quais ocorriam principalmente com o sangue obtido de doadores que recebiam pagamento, levando a Food and Drug Administration (FDA) a proibir essa prática em 1975. Apesar disso, casos de hepatite não A não B ainda ocorriam com frequência e, em 1982, foi descoberto o vírus HIV, transmitido pelo sangue. Em 1988, o vírus da hepatite C foi identificado como o agente causador das hepatites não A não B. Medidas de segurança foram implementadas, incluindo triagem de doadores e testes mais eficazes para promover transfusões de sangue mais seguras.^{1,5}

Introdução ao PBM – cenário mundial e brasileiro

Atualmente, a transfusão de sangue é um dos procedimentos mais realizados durante internações hospitalares nos Estados Unidos.⁶ O Brasil realizou, em 2019, mais de 2,95 milhões de transfusões⁷, enquanto a Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que mais de 112 milhões de bolsas de sangue são coletadas anualmente no mundo.⁸

Por outro lado, um conceito que vem ganhando atenção no meio científico é o da Medicina Baseada em Evidências (MBE), trata-se de uma abordagem que otimiza a tomada de decisão médica, enfatizando o uso de evidências de pesquisas bem conduzidas que comprovem a eficácia e a segurança dos tratamentos. O termo foi utilizado pela primeira vez por pesquisadores da Universidade McMaster, no Canadá, nos anos 90, com o objetivo de incorporar achados de pesquisas clínicas no processo de tomada de decisão para levar mais ciência à medicina.⁹ Observa-se, portanto, que o movimento da Medicina Baseada em Evidências

começou a ganhar corpo apenas após a transfusão de sangue já ter se tornado um tratamento muito popular.

Na concepção da MBE, os ensaios clínicos randomizados são considerados o estudo primário de maior evidência científica. Embora inexistam ensaios clínicos randomizados comparando transfusão de sangue com placebo^{10,11}, ensaios clínicos randomizados comparando uma estratégia transfusional liberal, onde se transfunde mais para manter maiores valores de Hb, versus restritiva, onde se transfunde menos para manter menores valores de Hb, foram conduzidos, sendo o TRICC trial o primeiro a fazer esse tipo de comparação no final da década de 90.¹² Esse estudo, realizado em pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), concluiu que não houve diferenças estatísticas na sobrevida geral, porém observou menor mortalidade no grupo restritivo durante a hospitalização.

Após a publicação do TRICC trial, outros ensaios clínicos randomizados comparando uma estratégia transfusional restritiva com uma liberal em diferentes situações clínicas foram realizados, como cirurgia cardíaca e sangramento digestivo, e concluíram que as estratégias transfusionais mais restritivas apresentaram menor mortalidade e menos desfechos clínicos adversos. Uma revisão sistemática com metanálise desses ensaios clínicos randomizados confirmou esses achados.¹³

Com base nas revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados, as diretrizes atuais recomendam uma transfusão restritiva em vez de uma liberal para a maioria dos pacientes.¹⁴ No entanto, tais diretrizes não consideram uma limitação importante desses ensaios clínicos: a falta de um grupo controle placebo. Trentino e colaboradores (2020) mencionaram que esses estudos não foram projetados para testar especificamente a eficácia da transfusão, pois não comparam a transfusão de sangue com placebo.¹⁵

Apesar de não existirem ensaios clínicos randomizados que tenham comparado a transfusão de sangue versus a não transfusão, há estudos observacionais que fizeram esse tipo de comparação. Uma revisão sistemática com metanálise desses estudos avaliou desfechos clínicos em 272.596 pacientes críticos e observou que em 42 dos 45 estudos os riscos das transfusões superaram os benefícios. Em 17 de 18 estudos, a transfusão foi um fator independente associado a maior mortalidade.¹⁶ Uma análise dos critérios de causalidade de Bradford Hill concluiu que todos os critérios foram atendidos em relação aos resultados adversos associados à transfusão.^{17,18}

Os efeitos clínicos observados com a transfusão de sangue são atribuídos principalmente às ações deletérias que a transfusão pode gerar no sistema imunológico de quem a recebe, chamadas de imunomodulação associada à transfusão¹⁹, e às várias alterações que ocorrem nas hemácias estocadas nas bolsas de sangue, tais como alterações biomecânicas, biofísicas e morfológicas, algumas delas irreversíveis²⁰, com início após apenas poucas horas de armazenamento²¹, que podem prejudicar o funcionamento das hemácias e causar danos no organismo do receptor, chamadas de lesão por estocagem.^{22,23}

Surgimento do PBM

Diante do cenário, constatado na literatura por Shander e colaboradores (2011), no qual uma parcela significativa das transfusões de sangue é considerada inapropriada²⁴ e o acúmulo de evidências apontam que uma maior restrição das transfusões promove melhores desfechos clínicos²⁵, uma nova abordagem

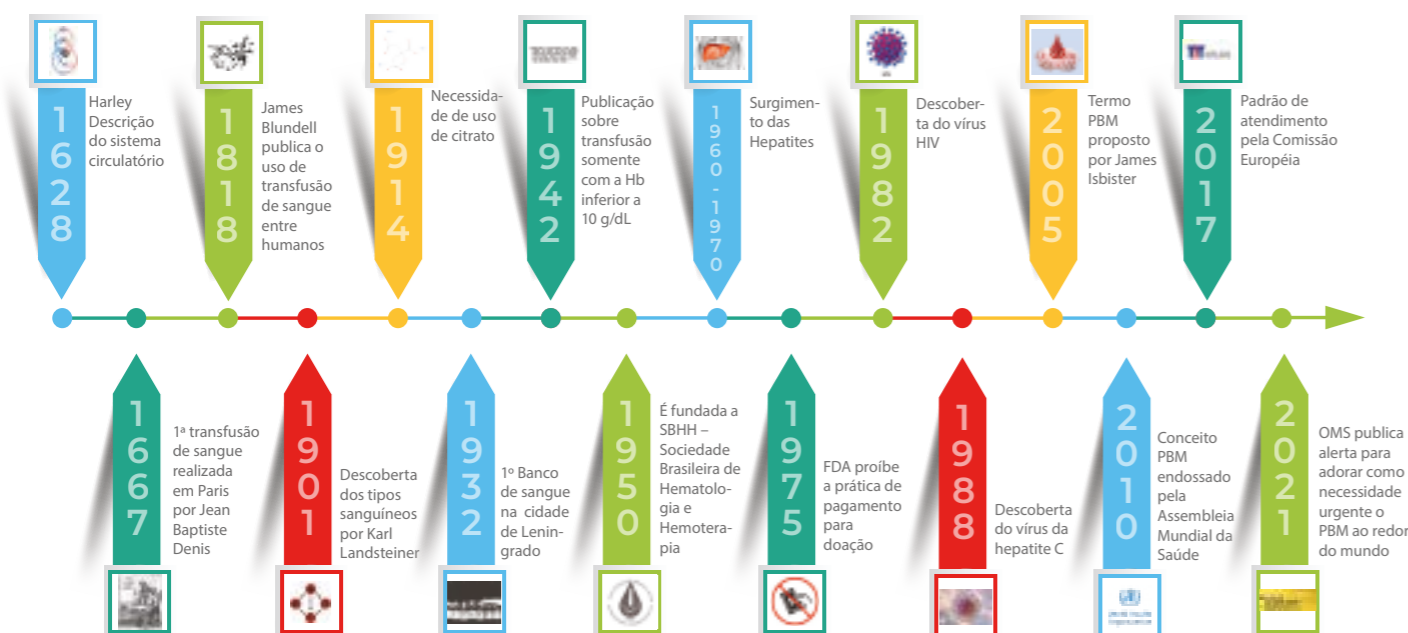
de tratamento, chamada Gerenciamento de Sangue do Paciente (Patient Blood Management, PBM em inglês), tem sido recomendada na literatura médica²⁶. Uma revisão sistemática com metanálise, contemplando 235.779 pacientes, concluiu que o uso do PBM está associado a uma redução das transfusões de sangue, assim como de complicações como insuficiência renal aguda, infecção, eventos tromboembólicos, mortalidade e tempo de internação hospitalar.²⁷ Além de promover melhores desfechos clínicos, estudos científicos concluíram que o PBM propicia economias significativas de recursos financeiros.^{28,29}

O termo PBM foi originalmente proposto em 2005 por James Isbister em uma reunião do conselho da Medical Society for Blood Management e apareceu pela primeira vez na literatura em 2008.³⁰ O conceito de PBM foi endossado em 2010 pela Assembleia Mundial da Saúde por meio da resolução WHA 63.12.

Em 2017, foi recomendado como padrão de atendimento pela Comissão Europeia e, em 2019, pela Sociedade Americana de Hematologia³¹. Em 2021, a OMS publicou um alerta para a necessidade urgente de se adotar o PBM ao redor do mundo.³² Um próximo artigo abordará a definição e conceito desta nova abordagem médica.

RECOMENDAÇÕES:

- Faz-se necessário que os profissionais da saúde, sociedades médicas, gestores hospitalares e agentes governamentais, envolvidos diretamente e indiretamente na cadeia do sangue, passem a discutir o manejo do sangue dos pacientes dentro do conceito do PBM.



CONCLUSÃO

O Gerenciamento do Sangue do Paciente, ou PBM, representa uma abordagem inovadora e abrangente para otimizar o uso de sangue e seus componentes, priorizando a segurança e o bem-estar dos pacientes. Ao adotar estratégias baseadas em evidências para prevenção de anemia, controle de sangramento e uso racional de transfusões sanguíneas, essa abordagem multidisciplinar tem demonstrado benefícios significativos na melhoria dos resultados clínicos, na redução de complicações e nos custos associados. Com o contínuo avanço das pesquisas e a crescente conscientização sobre a importância do Gerenciamento do Sangue do Paciente, espera-se que sua implementação se torne cada vez mais difundida, proporcionando um cuidado de qualidade e centrado no paciente, contribuindo para o aprimoramento da prática médica como um todo.

REFERÊNCIAS

1. Zauder HL, Stehling L. Transfusion Medicine and Alternatives to Blood Transfusion [Internet]. First. Network for advancement of transfusion alternatives; 2000. 11 p.

2. Farr a D. The first human blood transfusion. Med Hist [Internet]. 1980 Apr;24(2):143-62.

3. Fastag E, Sternbach G. RICHARD LOWER: THE ORIGINS OF BLOOD TRANSFUSION. J Emerg Med. 2013;(March 2012):1-5.

4. Junqueira PC, Rosenblit J, Hamerschlag N. História da Hemoterapia no Brasil. Rev Bras Hematol Hemoter [Internet]. 2005 Sep [cited 2023 Apr 26];27(3):201-7.

5. Tobler LH, Busch MP. History of posttransfusion hepatitis. Clin Chem [Internet]. 1997 Aug;43(8 Pt 2):1487-93.

6. Pfuntner A, Wier L, Stocks C. STATISTICAL BRIEF - Most Frequent Procedures Performed in U.S. Hospitals, 2010. Agency for Healthcare Research and Quality [Internet]. 2013;1-9.

7. Ministério da Saúde. Brasil consegue ampliar transfusões de sangue, mas coleta diminui — Ministério da Saúde [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 26]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2020/junho/brasil-consegue-ampliar-transfusoes-de-sangue-mas-coleta-diminui>

8. Roberts N, James S, Delaney M, Fitzmaurice C. The global need and availability of blood products: a modelling study. Lancet Haematol [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2023 May 7];6(12): e606-15.

9. Straus SE, McAlister FA. Evidence-based medicine: a commentary on common criticisms. Can Med Assoc J. 2000 Oct

3;163(7):837 LP - 841.

10. Carson JL, Reynolds RC, Klein HG. Bad bad blood? Crit Care Med [Internet]. 2008 Sep [cited 2018 Jul 27];36(9):2707-8.

11. Kumar A. Perioperative management of anemia: Limits of blood transfusion and alternatives to it. Cleve Clin J Med. 2009;76(SUPPL. 4): S112-8.

12. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A Multicenter, Randomized, Controlled Clinical Trial of Transfusion Requirements in Critical Care. New England Journal of Medicine [Internet]. 1999 Feb 11;340(6):409-17.

13. Salpeter SR, Buckley JS, Chatterjee S. Impact of more restrictive blood transfusion strategies on clinical outcomes: A meta-analysis and systematic review. Am J Med [Internet]. 2014 Dec 19;127(2):124-131.e3.

14. Pavenski K, Stanworth S, Fung M, Wood EM, Pink J, Murphy MF, et al. Quality of Evidence-Based Guidelines for Transfusion of Red Blood Cells and Plasma: A Systematic Review. Transfus Med Rev. 2018 Jul 1;32(3):135-43.

15. Trentino KM, Farmer SL, Isbister JP, Sanfilippo FM, Leahy MF, Hofmann A, et al. Restrictive Versus Liberal Transfusion Trials: Are They Asking the Right Question? Anesth Analg [Internet]. 2020;131(6):1950-5.

16. Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. Crit Care Med. 2008;36(9):2667-74.

17. Trentino K, Farmer S, Gross I, Shander A, Isbister J. Observational studies - should we simply ignore them in assessing transfusion outcomes? BMC Anesthesiol. 2016;16(1):96.

18. Isbister JP, Shander A, Spahn DR, Erhard J, Farmer SL, Hofmann A. Adverse Blood Transfusion Outcomes: Establishing Causation. Transfus Med Rev [Internet]. 2011;25(2):89-101.

19. Refaai MA, Blumberg N. Transfusion immunomodulation from a clinical perspective: An update. Expert Rev Hematol. 2013;6(6):653-63.

20. Azouzi S, Romana M, Arashiki N, Takakuwa Y, el Nemer W, Peyrard T, et al. Band 3 phosphorylation induces irreversible alterations of stored red blood cells. Am J Hematol [Internet]. 2018 May 1;93(5): E110-2.

21. Bennett-Guerrero E, Veldman TH, Doctor A, Telen MJ, Ortel TL, Reid TS, et al. Evolution of adverse changes in stored RBCs. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2007;104(43):17063-8.

22. Yoshida T, Prudent M, D'Alessandro A. Red blood cell storage lesion: Causes and potential clinical consequences. Blood Transfusion. 2019;17(1):27-52.

23. Bruun-Rasmussen P, Andersen PK, Banasik K, Brunak S, Johansson PI. Intervening on the storage time of RBC units and its effects on adverse recipient outcomes using real-world data. Blood [Internet]. 2022 Jun 23 [cited 2022 Jun 24];139(25).

24. Shander A, Fink A, Javidroozi M, Erhard J, Farmer SL, Corwin H, et al. Appropriateness of allogeneic red blood cell transfusion: the international consensus conference on transfusion outcomes. Transfus Med Rev [Internet]. 2011 [cited 2023 May 6];25(3).

25. Ivascu Girardi N, Cushing MM, Evered LA, Benedetto U, Schwann TA, Kurlansky P, et al. Incidence and Impact of a Single-Unit Red Blood Cell Transfusion: Analysis of The Society of Thoracic Surgeons Database 2010-2019. Ann Thorac Surg [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2023 May 1];115(4).

26. Spahn DR. Patient Blood Management: the new standard [Internet]. Vol. 57, Transfusion. Blackwell Publishing Inc.; 2017 [cited 2021 May 5]. p. 1325-7.

27. Althoff FC, Neb H, Herrmann E, Trentino KM, Vernich L, Füllenbach C, et al. Multimodal Patient Blood Management Program Based on a Three-pillar Strategy: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Surg. 2019;269(5):794-804.

28. Meybohm P, Straub N, Füllenbach C, Judd L, Kleinerüschkamp A, Taeuber I, et al. Health economics of Patient Blood Management: a cost-benefit analysis based on a meta-analysis. Vox Sang [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2023 May 9];115(2):182-8.

29. Kaserer A, Rössler J, Braun J, Farokhzad F, Pape HC, Dutkowski P, et al. Impact of a Patient Blood Management monitoring and feedback programme on allogeneic blood transfusions and related costs. Anaesthesia [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2023 May 9];74(12):1534-41.

30. Isbister JP. The three-pillar matrix of patient blood management--an overview. Best Pract Res Clin Anaesthesiol [Internet]. 2013 Mar [cited 2023 May 8];27(1):69-84.

31. Murphy MF, Palmer A. Patient blood management as the standard of care. Hematology: the American Society of Hematology Education Program [Internet]. 2019 Dec 12 [cited 2023 May 7];2019(1):583.

32. WHO. THE URGENT NEED TO IMPLEMENT PATIENT BLOOD MANAGEMENT: Policy Brief. 2021 [cited 2022 Mar 25]; Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/346655/9789240035744-eng.pdf>

REFERÊNCIAS VIRTUAIS COMPLEMENTARES

1. PBM – Patient Blood Management: II Série de Webinar de Hemoterapia – link de acesso: <https://youtu.be/PByjCH9gFzo>

2. HEMO PLAY Podcast #Ep48 - Conheça o projeto PBM da ABHH – link de acesso: <https://youtu.be/TyegH31X7cI>

3. WEBINAR COLABORATIVO SOBRE PATIENT BLOOD MANAGEMENT – link de acesso: https://youtu.be/V1-iIHn_KZo



Definição de PBM (patient blood management)

Juan Carlos Montano-Pedroso ^{1,2}; Maria Cristina Martins de Almeida Macedo ¹²; Silvana Biagini ⁵; Glaciano Ribeiro ^{6,7}; José Francisco Comenalli Marques Junior ⁸; Silvia Renata Cornélio Parolin Rizzo ⁹; Guilherme Rabello ¹⁰; Dante Mario Langhi Junior ¹¹

(1) Universidade Federal de São Paulo - Unifesp

(2) Instituto de Assistência Médica do Servidor Público Estadual – Iamspe

(3) Diagnósticos da América – DASA

(4) Universidade de São Paulo

(5) Hospital Guilherme Álvaro e Complexo Hospitalar dos Estivadores

(6) Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

(7) Grupo HHEMO

(8) Hospital Vera Cruz Campinas

(9) Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular

(10) Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

(11) Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (EPM UNIFESP)

(12) IBCC (Instituto Brasileiro de Controle do Câncer) e Hospital São Camilo Pompéia

PALAVRAS-CHAVE

Abordagem centrada no paciente

Empoderamento

Gerenciamento de sangue do

paciente

Patient Blood Management

Transfusão de Sangue

RESUMO

Gerenciar o sangue e o sistema hematopoiético do paciente é como gerenciar qualquer um dos outros órgãos e sistemas de órgãos durante o atendimento ao paciente. Os especialistas controlam o coração, os rins, o sistema endócrino, etc. O sangue do paciente requer um tratamento clínico semelhante. O sistema hematopoiético e seus produtos circulatórios são fundamentais para o funcionamento saudável do organismo humano. Em termos simples, o Patient Blood Management (PBM) é uma abordagem organizada e centrada no paciente, na qual toda a equipe de saúde coordena esforços para melhorar os resultados, gerenciando e preservando o sangue do próprio paciente. Ao reduzir a dependência de transfusões de sangue, o PBM busca melhorar os resultados clínicos, reduzir os riscos e custos associados às transfusões e melhorar a segurança e a qualidade do atendimento ao paciente. Essencialmente, o conceito de PBM é sobre gerenciamento holístico e preservação do sangue do próprio paciente em todo o contexto médico e cirúrgico.

DEFINIÇÃO

Como é sabido, o termo PBM foi originalmente proposto em 2005 por James Isbister, em uma reunião do conselho da Medical Society for Blood Management, e apareceu pela primeira vez na literatura em 2008.¹ Porém muito antes de se ter um conceito de Patient Blood Management, podemos dizer que ele começa a ser estruturado com o renomado cirurgião cardíaco Dr. Denton Cooley. O Dr. Cooley, também reconhecido como “o pai da cirurgia sem sangue”, foi pioneiro na cirurgia de coração aberto sem transfusão de sangue no Texas Heart Institute, no início dos anos 1960. Naquela época, essas cirurgias regularmente consumiam dezenas de unidades de sangue para preencher o circuito da máquina coração-pulmão e durante o procedimento em si.² Os pacientes que recusavam a transfusão de sangue e solicitavam uma abordagem “sem sangue” o procuravam para cirurgia. Cooley sentiu que esses pacientes precisavam ser cuidados como qualquer outro e, por isso, desenvolveu uma abordagem diferente, “outra maneira”, de administrar seus cuidados. Isso envolvia três etapas básicas que mais tarde seriam descritas como os três pilares do Gerenciamento de Sangue do Paciente.³ Esse foi de fato o início de uma nova maneira de abordar o atendimento ao paciente cirúrgico. Em vez de simplesmente confiar na transfusão de sangue de outras pessoas, essa abordagem se concentrava na preservação e no gerenciamento do sangue do próprio paciente.^{2,4}

O Gerenciamento de Sangue do Paciente, ou Patient Blood Management (PBM), é definido atualmente como uma “abordagem centrada no paciente, sistemática e baseada em evidências para melhorar os resultados do paciente, gerenciando e preservando o sangue do próprio paciente, ao mesmo tempo em que promove a segurança e o empoderamento do paciente.”¹

O PBM envolve a aplicação oportuna e multidisciplinar de conceitos médicos e cirúrgicos baseados em evidências com o objetivo de: 1) triagem, diagnóstico e tratamento adequado da anemia; 2) minimização de perdas sanguíneas cirúrgicas, procedimentais e iatrogênicas e gerenciamento do sangramento por coagulopatia durante todo o tratamento; e 3) tolerância da anemia do paciente enquanto o tratamento apropriado é iniciado. Essa definição também enfatiza o papel crítico da escolha informada pelo paciente.

O objetivo do PBM não se limita a reduzir as transfusões de sangue per se. Em vez de a transfusão ser uma decisão padrão com base em uma concentração de hemoglobina específica, o PBM focaliza a importância do próprio sangue do paciente como um recurso natural, valioso e único, o qual deve ser conservado e gerenciado de maneira adequada, de forma que uma redução no número de transfusões seja uma consequência natural do uso direto do PBM. A adesão aos princípios do uso racional do sangue, ou seja, transfusões indicadas na dose mínima necessária para manutenção de um determinado valor laboratorial de hemoglobina, ajuda a minimizar a transfusão. No entanto, tais programas, projetados para reduzir a transfusão, têm um foco restrito em comparação com a abordagem clínica mais ampla do PBM.

Entendido o conceito e a importância do PBM, é necessário encontrar uma maneira efetiva de implementá-lo nos hospitais e serviços médicos, incluindo os de nível ambulatorial. Todos os setores da assistência médica devem estar alinhados com as propostas e objetivos do PBM. Este tema da implementação

está sendo abordado no artigo Implementação do PBM – Patient Blood Management deste Consenso.

RECOMENDAÇÕES:

- Para que a implementação do PBM seja bem-sucedida, requer-se uma abordagem multidisciplinar, envolvendo profissionais de diferentes áreas, incluindo médicos, cirurgiões, anestesiolistas, hematologistas, entre outros profissionais. A educação e a conscientização sobre as diretrizes do PBM são essenciais para garantir sua adoção e efetividade.

CONCLUSÃO

O PBM adota uma abordagem individualizada e multidisciplinar para o gerenciamento do sangue de um paciente, por meio da avaliação e do desenvolvimento de um plano de gerenciamento para otimizar o sangue do próprio paciente (identificar e corrigir condições como anemia ou deficiência de ferro), minimizar perdas sanguíneas (como técnicas cirúrgicas que reduzem a perda de sangue) e otimizar a tolerância à anemia.

Ele deve ser o padrão de cuidado aplicado por todos os médicos para pacientes que enfrentam uma intervenção médica ou cirúrgica com alto risco de perda significativa de sangue. O melhor e mais seguro sangue para os pacientes é o seu próprio sangue circulante.

REFERÊNCIAS

- Shander A, Hardy JF, Ozawa S, Farmer SL, Hofmann A, Frank SM, et al. A Global Definition of Patient Blood Management. *Anesth Analg* [Internet]. 2022 Sep 1;135(3):476-88.
- Isbister JP. The three-pillar matrix of patient blood management - an overview. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* [Internet]. 2013 Mar;27(1):69-84.
- Cooley DA. Conservation of blood during cardiovascular surgery. *Am J Surg* 1995;170:53S-9S.
- Farmer SL, Isbister JP, Gross I, Estioko MR, Shander A. Patient choice and the drive for change. In: Farmer SL, Gross I, Shander A, eds. *Blood Works: an owner's guide: what every person needs to know before they are a patient*. Westport: City Point Press; 2022. p.42-73.

REFERÊNCIAS VIRTUAIS COMPLEMENTARES

- S1 - PBM – Patient Blood Management: II Série de Webinar de Hemoterapia – link de acesso: <https://youtu.be/PByJcH9gFzo>
- HEMO PLAY Podcast #Ep48 - Conheça o projeto PBM da ABHH – link de acesso: <https://youtu.be/TyegH31X7cI>
- WEBINAR COLABORATIVO SOBRE PATIENT BLOOD MANAGEMENT – link de acesso: https://youtu.be/V1-iIHN_KZo



Implementação do PBM – patient blood management

Maria Cristina Martins de Almeida Macedo¹²; **Silvana Biagini**³; **Juan Carlos Montano-Pedroso**^{4,5}; **Glaciano Ribeiro**^{6,7}; **José Francisco Comenalli Marques Junior**⁸; **Silvia Renata Cornélio Parolin Rizzo**⁹; **Guilherme Rabello**¹⁰; **Dante Mario Langhi Junior**¹¹

(1) Diagnósticos da América – DASA

(2) Universidade de São Paulo

(3) Hospital Guilherme Álvaro e Complexo Hospitalar dos Estivadores

(4) Universidade Federal de São Paulo - Unifesp

(5) Instituto de Assistência Médica do Servidor Público Estadual – Iamsp

(6) Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

(7) Grupo HHEMO

(8) Hospital Vera Cruz Campinas

(9) Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular

(10) Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

(11) Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (EPM UNIFESP)

(12) IBCC (Instituto Brasileiro de Controle do Câncer) e Hospital São Camilo Pompéia

PALAVRAS-CHAVE

Antifibrinolíticos
Assistência médica
Coagulopatia
Hemodiluição
Hemostasia

RESUMO

O Patient Blood Management (PBM) é uma abordagem holística para o gerenciamento do sangue como um recurso para cada paciente; trata-se de uma estratégia multimodal que se concretiza através da utilização de um conjunto de técnicas que podem ser aplicadas em casos individuais. De fato, o resultado geral resultante da implementação do PBM não pode ser totalmente apreciado e explicado simplesmente somando os efeitos das estratégias e técnicas individuais usadas, uma vez que elas só podem produzir o resultado ideal esperado se usadas em combinação. A implementação de um programa de PBM na área da saúde pode trazer vários benefícios e melhorar os resultados do paciente, como melhoria da segurança do paciente, melhores desfechos, economia de custos, conservação de recursos, prática baseada em evidências, alternativas de transfusão, melhoria da qualidade, conformidade com padrões de acreditação, cuidado centrado no paciente e educação e treinamento profissional.

Implementação do PBM

O PBM não é um simples protocolo, não é uma mudança de processo isolado, não se reduz a hábitos individuais de um profissional, não se concentra em reduzir gastos ou economizar recursos, não é a busca por resultados clínicos pontuais. Implementar o PBM visa coordenar todos esses aspectos e ainda outros, por isso ele é uma mudança de filosofia de cuidado centrada no paciente.

A maior dificuldade na implementação do programa de PBM é a falta de uma prática reprodutível amplamente aceita para colocá-lo em prática e monitorá-lo.¹ No entanto, há sugestões e experiências bem-sucedidas compartilhadas por diferentes grupos. Como se trata de um processo multidisciplinar, é fundamental o engajamento positivo das diversas áreas, sob orientação da Direção Institucional.

É importante ressaltar que a implantação do PBM pode enfrentar várias dificuldades.² Os médicos e demais funcionários podem resistir à implantação de uma nova diretriz institucional por não compreenderem sua real utilidade clínica e considerarem apenas mais uma medida burocrática. Portanto, atitudes que promovam o comprometimento das equipes são fundamentais, como ações informatizadas, agilidade nos procedimentos e o compartilhamento dos resultados clínicos e financeiros obtidos com o programa de PBM com as equipes.

Em 2018, uma conferência realizada em Frankfurt³ revisou sistematicamente a literatura para obter recomendações relacionadas ao PBM. Foram geradas 12 recomendações gerais, incluindo quatro para o manejo da anemia pré-operatória, nove para os limites transfusionais e três para a implementação do programa de PBM. Essas recomendações abordaram temas como: a) efeitos adversos e desfechos clínicos relevantes; b) conformidade, aderência e aceitação do programa; c) custo-efetividade.

Os pilares de PBM

A implantação do programa de PBM deve considerar e viabilizar a realização dos 3 pilares:⁴

1) Triage, diagnóstico e tratamento adequado da anemia; 2) minimização de perdas sanguíneas cirúrgicas, procedimentais e iatrogênicas e gerenciamento do sangramento por coagulopatia durante todo o tratamento; e 3) tolerância da anemia do paciente.

1. Manejo da anemia: detectar anemia, identificar sua causa, utilizar agentes de suporte e reduzir o consumo de oxigênio.

2. Estratégias multidisciplinares para conservar o sangue do próprio paciente, incluindo otimização da hemostasia e/ou coagulopatia: reduzir perdas sanguíneas, coletar exames de forma racional (microtubos), utilizar técnicas cirúrgicas que minimizem a perda de sangue, considerar autotransfusão programada, realizar recuperação intraoperatória de células e aplicar hemodiluição normovolêmica. Avaliar a hemostasia, tratar a coagulopatia, reverter a anticoagulação, usar antifibrinolíticos, considerar a administração de desmopressina, reduzir os critérios para transfusão de plaquetas e realizar transfusão de componentes específicos, se necessário.

3. Tolerância da anemia: aproveitar e otimizar a reserva fisiológica da anemia do paciente ao formular um plano de manejo específico do paciente, usando modalidades apropriadas de conservação de sangue para minimizar as perdas de sangue, otimizar a massa de glóbulos vermelhos e controlar a anemia. Definir limites restritivos de transfusão e otimizar a oferta/consumo de oxigênio. Reduzir as flebotomias diagnósticas.⁵

Cuidado centrado no paciente

O PBM enfatiza o cuidado centrado no paciente ao colocar o paciente como figura central do tratamento, compartilhar informações e decisões, obter termos de consentimento e embasar as decisões terapêuticas em dados específicos do paciente (idade, comorbidades, diagnóstico, fase da doença, reserva hemodinâmica, oxigenação, entre outros). Assim, a decisão de realizar transfusão será baseada nos dados clínicos do paciente, levando em consideração sua situação individual, em vez de valores laboratoriais pré-estabelecidos.

A Espanha desenvolveu um método de implementação do PBM que foi gradualmente incorporado em diversos hospitais, atualmente sendo utilizado em 59 instituições. Esse programa, chamado MAPBM (Maturity Assessment PBM), tem como objetivo estabelecer medidas objetivas, obter um benchmark, facilitar o acesso e divulgar os resultados dos programas de PBM.¹ A própria União Europeia publicou um guia prático sobre implementação do PBM tanto em hospitais⁶ como no âmbito nacional.⁷

No Brasil, Benites e colaboradores (2019) relataram uma experiência positiva de implementação de um programa de PBM num hospital universitário.⁸ Segundo os autores, “O projeto foi prontamente aprovado pela Diretoria do hospital pela relevância da proposta, que exigiu poucos recursos financeiros, pois o projeto se baseia principalmente na reorganização dos fluxos de trabalho”.

O programa de PBM pode abranger mais de 100 procedimentos diferentes, divididos nos três pilares. No entanto, recomenda-se que as propostas e medidas de PBM sejam implementadas em forma de “pacotes”, visando maior efetividade.⁹ Esse pacote de medidas deve ser considerado como base e adaptado às condições de cada instituição, levando em conta sua complexidade, equipe e custos envolvidos no programa. Portanto, a instituição de saúde deve selecionar as iniciativas prioritárias e definir o tipo de programa de PBM a ser implementado. Pode ser uma abordagem mais simples para uso interno institucional ou um programa mais robusto, visando auditorias e credenciamento por grupos especializados, como a Joint Commission e a Association for the Advancement of Blood & Biotherapies (AABB).^{4,10}

Sugestões de pacotes de medidas a serem implementados

a. Criação de um grupo de coordenação do projeto PBM, responsável por implementar atividades de educação e treinamento em diferentes áreas dos setores de saúde.⁹ Esse grupo deve ser multidisciplinar e incluir profissionais como chefe de equipe clínica, chefe de equipe executivo, anestesiista, cirurgião, intensivista, enfermeiro, gastroenterologista, hematologista, cardiologista, gineco-obstetra, representante financeiro, técnico de informática e representante de pacientes.

b. Estabelecimento de um método objetivo de mensuração para coletar dados e avaliar a eficácia do PBM. Isso inclui indicadores

como número de atendimentos, abordagens terapêuticas pré-operatórias, número de transfusões, tempo de internação, taxa de mortalidade, reações transfusionais, custos, entre outros.^{2,3}

c. Implementação de um programa de educação para médicos e enfermeiros em áreas prioritárias, como centro cirúrgico, UTI, pronto-socorro e laboratórios. Além disso, é importante contemplar ambulatórios de diferentes especialidades, cursos de formação para enfermeiros, faculdades de enfermagem e medicina, residências médicas e de enfermagem, cursos de especialização e programas para leigos/pacientes. Esses cursos podem ser oferecidos em formato presencial e/ou on-line.

Os três pilares do PBM e a sua matriz estratégica (3 fases de tratamento)

	Primeiro pilar Otimizar a massa eritrocitária	Segundo pilar Minimizar a perda sanguínea e sangramento	Terceiro pilar Controlar e otimizar a reserva fisiológica da anemia
PRÉ-OP	- Detectar a anemia - Identificar a(s) doença(s) subjacente(s) causadoras da anemia - Manter a(s) doença(s) - Encaminhar para maior avaliação se necessário - Tratar as reservas de ferro subótimas/deficiência de ferro/anemia de doença crônica/eritropoiese com restrição de ferro - Tratar outras deficiências hematínicas Obs.: A anemia é uma contraindicação para cirurgia eletiva.	- Identificar e manejar o risco de sangramento - Minimizar a perda sanguínea iatrogênica - Planejar e ensaiar o procedimento	- Avaliar/otimizar a reserva fisiológica do paciente e os fatores de risco - Comparar perda sanguínea estimada com perda sanguínea tolerável pelo paciente - Formular um plano de manejo específico para o paciente usando modalidades adequadas de conservação de sangue para minimizar a perda sanguínea, otimizar a massa eritrocitária e manejar a anemia
INTRAOP	Tempo de cirurgia com otimização hematológica	- Homeostase e técnicas cirúrgicas meticulosas - Dispositivos cirúrgicos que poupem sangue - Estratégias anestésicas que conservem sangue - Opções de sangue autólogo - Manter a normotermia - Agentes farmacológicos/hemostáticos	- Otimizar o débito cardíaco - Otimizar a ventilação e a oxigenação
PÓS-OP	- Otimizar a eritropoiese - Ficar atento a interações medicamentosas que possam aumentar a anemia	- Monitoramento atento e manejo do sangramento pós-operatório - Evitar hemorragia secundária - Aquecimento rápido/manter normotermia (exceto se hipotermia especificamente indicada) - Resgate de sangue autólogo - Minimizar a perda sanguínea iatrogênica - Manejo da hemostasia/anticoagulação - Profilaxia de sangramento GI superior - Prevenir/tratar infecções imediatamente - Ficar atento aos efeitos adversos da medicação	- Otimizar a reserva de anemia - Maximizar a entrega de oxigênio - Minimizar o consumo de oxigênio - Prevenir/tratar infecções imediatamente - Limiares restritivos de transfusão

Abordagem perioperatória multimodal específica para o paciente com equipe multidisciplinar

Adaptado de: Thomson, J & Hofmann, Axel & Barrett, Claire & Beeton, A & Bellairs, G & Boretti, L & Coetzee, Marius & Farmer, Shannon & Gibbs, Matthew & Gombotz, H & Hilton, Caroline & Kassianides, C & Louw, Vernon & Lundgren, C & Mahlangu, Johnny & Noel, Colin & Rambiritch, V & Schneider, Frank & Verburgh, Estelle & Patie, A. (2019). Patient blood management: A solution for South Africa. *South African Medical Journal*. 109. 471. 10.7196/SAMJ.2019.v109i7.13859.⁵

RECOMENDAÇÕES:

- A implementação do PBM é desafiadora devido ao nível de complexidade e à necessidade de gerenciar um número incommumente grande de diversos grupos de partes interessadas. Por isso, recomenda-se que seja criado um grupo de coordenação de implementação do PBM nos hospitais, com suporte das lideranças de gestão, médicas, hemoterapia, equipes multiprofissionais e de apoio aos pacientes.

CONCLUSÃO

Conclui-se que a implementação de um programa de PBM revela-se de extrema importância para a melhoria dos cuidados de saúde. Além de promover benefícios clínicos significativos, sua implementação também apresenta vantagens econômicas. Ao adotar o PBM, os recursos hospitalares podem ser direcionados de forma mais custo-efetiva, beneficiando tanto os pacientes quanto as instituições de saúde. Portanto, é imperativo que os

d. Desenvolvimento de protocolos gerais de PBM e protocolos específicos para áreas como cardiologia, transplantes, obstetrícia, cirurgia vascular, entre outros^{11,12}. Isso inclui ambulatório PBM pré-cirúrgico, algoritmos de transfusão, protocolos perioperatórios/pacientes internados (cobrindo o período antes e depois da cirurgia), checklists para situações específicas e protocolos de transfusão maciça em casos como pós-parto, pós-trauma, transplantes e cirurgia cardíaca.

e. Incorporação de suporte eletrônico que auxilie na decisão da prática transfusional, especialmente nas especialidades cirúrgicas e clínicas.^{13,14,15}

gestores e profissionais de saúde considerem seriamente a implementação de programas de PBM como uma estratégia crucial para aprimorar a qualidade do atendimento e otimizar os recursos disponíveis. Uma série de artigos será publicada, abordando em maior profundidade os pilares do PBM para contribuir neste processo.

REFERÊNCIAS

- Bisbe E, Garcia-Casanovas A, Illa C, Varela J, Basora M, Barquero M, et al. Maturity Assessment model for Patient Blood Management to assist hospitals in improving patients' safety and outcomes. *The MAPBM project. Blood Transfus* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2023 May 7];19(3):205-15.
- Sullivan HC, Roback JD. The pillars of patient blood management: key to successful implementation (Article, p. 2840). *Transfusion (Paris)* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2023 May 7];59(9):2763-7.
- Mueller MM, Van Remoortel H, Meybohm P, Aranko K, Aubron

C, Burger R, et al. Patient Blood Management: Recommendations From the 2018 Frankfurt Consensus Conference. *JAMA* [Internet]. 2019 Mar 12 [cited 2023 May 8];321(10):983-97.

04. Meybohm P, Richards T, Isbister J, Hofmann A, Shander A, Goodnough LT, et al. Patient Blood Management Bundles to Facilitate Implementation. *Transfus Med Rev* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2023 May 7];31(1):62-71.

05. Thomson J, Hofmann A, et al. (2019). Patient blood management: A solution for South Africa. *South African Medical Journal*. 109. 471. 10.7196/SAMJ.2019.v109i7.13859.

06. Gombotz H, Kastner P, Nørgaard A, Hofmann A. Supporting Patient Blood Management in the EU A Practical Implementation Guide for Hospitals. European Commission - Directorate-General for Health and Food Safety. 2017.

07. Hofmann A, Nørgaard A, Kurz J, Choorapoikayil S, Meybohm P, Zacharowski K, et al. Building national programmes of Patient Blood Management (PBM) in the EU - A Guide for Health Authorities. European Commission - Directorate-General for Health and Food Safety. 2017 Mar 31.

08. Benites BD, Addas-Carvalho M. Implementing a patient blood management programme in Brazil: challenges and implications for developing countries. *ISBT Sci Ser*. 2019;14(2):218-25.

09. Meybohm P, Froessler B, Goodnough LT, Klein AA, Muñoz M, Murphy MF, et al. "Simplified International Recommendations for the Implementation of Patient Blood Management" (SIR-4PBM). *Perioperative Medicine* [Internet]. 2017 Dec [cited 2023 May 7];6(1).

10. Murphy MF, Palmer A. Patient blood management as the standard of care. *Hematology: the American Society of Hematology Education Program* [Internet]. 2019 Dec 12 [cited 2023 May 7];2019(1):583.

11. Chau M, Gohil D, Schofield N, Abeysiri S, Klein AA, Richards T. Development and feasibility of a Patient Blood Management implementation programme in vascular surgery. *Vasc Med* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2023 May 7];25(1):41-6.

12. Shander A, Javidrooz M, Lobel G. Patient Blood Management in the Intensive Care Unit. *Transfus Med Rev* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2023 May 7];31(4):264-71.

13. Atia J, Evison F, Gallier S, Pettler S, Garrick M, Ball S, et al. Effectiveness of clinical decision support in controlling inappropriate red blood cell and platelet transfusions, speciality specific responses and behavioural change. *BMC Med Inform Decis Mak* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 May 7];22(1).

14. Goodnough LT, Hollenhorst MA. Clinical decision support and improved blood use in patient blood management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* [Internet]. 2019 Dec 6 [cited 2023 May 7];2019(1):577-82.

15. Department of Health, Victoria, Australia. Patient Blood Management. [Accessed on 03/07/2023]. Available at: <http://www.health.vic.gov.au/bloodmatters/management/index.htm>

REFERÊNCIAS VIRTUAIS COMPLEMENTARES

- PBM – Patient Blood Management: II Série de Webinar de Hemoterapia – link de acesso: <https://youtu.be/PByJcH9gFzo>
- HEMO PLAY Podcast #Ep48 - Conheça o projeto PBM da ABHH – link de acesso: <https://youtu.be/TyegH31X7cl>
- WEBINAR COLABORATIVO SOBRE PATIENT BLOOD MANAGEMENT – link de acesso: https://youtu.be/V1-iHN_KZo



PILAR 1 PRÉ-OPERATÓRIO



Avaliação clínica e laboratorial do paciente no pré-operatório

Roberto Luiz da Silva ¹; Bruno Deltreggia Benites ²; Flavia Leite ³; Selma Soriano ⁴; Susankerle de Oliveira Costa Alves ⁵; Silvia Renata Cornélio Parolin Rizzo ⁶; Guilherme Rabello ⁷; Dante Mario Langhi Junior ⁸

- (1) IBCC (Instituto Brasileiro de Controle do Câncer) e Hospital São Camilo Pompéia
 (2) Centro de Hematologia e Hemoterapia da Universidade Estadual de Campinas (Hemocentro UNICAMP)
 (3) Hemocentro de Ribeirão Preto, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP)
 (4) Fundação HEMOPA Hemocentro Coordenador do Estado do Pará
 (5) Chamberlain University
 (6) Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular
 (7) Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
 (8) Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (EPM UNIFESP)

PALAVRAS-CHAVE

Conservação de sangue
 Sangramento cirúrgico
 Uso racional de sangue
 Gerenciamento do sangue do paciente
 PBM – Patient Blood Management

RESUMO

A avaliação clínica e laboratorial do paciente no pré-operatório é uma etapa essencial para garantir a segurança e o sucesso de qualquer procedimento cirúrgico. Essa avaliação visa identificar quaisquer condições médicas subjacentes e fatores de risco e determinar a aptidão para a cirurgia. Através dessa etapa, a equipe médica pode personalizar o plano de cuidado para atender às necessidades específicas de cada paciente, aumentando as chances de um procedimento bem-sucedido. Uma boa avaliação clínica e exames laboratoriais abrangentes, quando integrados a uma abordagem de gerenciamento de sangue do paciente, são inestimáveis para promover a segurança do cuidado, reduzir os riscos de transfusão, melhorar os resultados cirúrgicos e otimizar a utilização de recursos. Essa abordagem não apenas eleva a qualidade da assistência, mas também se alinha com a prática baseada em evidências e os princípios centrados no paciente, tornando-se um componente essencial do processo perioperatório.

Avaliação clínica e laboratorial do paciente no pré-operatório

A avaliação do paciente no pré-operatório é crucial para o diagnóstico precoce e tratamento de condições que possam comprometer de forma desfavorável a sua evolução, tanto no intraoperatório, como no pós-operatório. Assim, no pré-operatório, uma abordagem sistemática, incluindo avaliação clínica e laboratorial, deve minimizar ou até eliminar os fatores de risco identificados e pode contribuir para um menor tempo de internação, menor risco de complicações e melhores desfechos clínicos.¹ Portanto, é recomendado que todo serviço tenha um protocolo com algoritmo de avaliação do paciente no pré-operatório. A existência de um protocolo garante que pacientes de maior risco sejam submetidos à avaliação adicional necessária e evita avaliações desnecessárias em pacientes com baixo risco de complicações.² Neste artigo, são propostas recomendações baseadas na literatura vigente, no entanto, cada centro deve adaptar essas recomendações a sua realidade.

O Patient Blood Management (PBM) é uma abordagem centrada no paciente, sistemática e baseada em evidências que visa melhorar o desfecho clínico por meio do gerenciamento e preservação do sangue do próprio paciente.^{3,4} O pré-operatório é a

primeira oportunidade para aplicar os três pilares do PBM, sendo que o diagnóstico e tratamento da anemia, da deficiência de ferro (DF), bem como a otimização da coagulação antes da cirurgia, são dois pontos essenciais para o sucesso dessa abordagem. Dessa forma, a avaliação pré-operatória deve ser iniciada assim que a cirurgia é indicada, permitindo o diagnóstico precoce da anemia e de distúrbios da coagulação, garantindo assim um intervalo de tempo adequado de pelo menos quatro semanas para o seu manejo até a data da cirurgia. Caso seja diagnosticada anemia, é necessário prosseguir a investigação de coagulopatia e as cirurgias eletivas não oncológicas devem ser, sempre que possível, adiadas até a resolução da anemia e coagulopatia. A avaliação no pré-operatório deve incluir uma entrevista e exame físico direcionados para identificar o paciente com maior risco de sangramento. Idade avançada, sexo feminino, baixo peso corporal, doença renal crônica e doença hepática são características associadas ao maior risco de transfusão no perioperatório. O paciente deve ser questionado sobre sinais e sintomas de anemia, manifestações hemorrágicas, fatores de risco para anemia e DF, história familiar conhecida de anemia ou de coagulopatias hereditárias, bem como o uso de medicamentos alopatícos e homeopáticos que aumentam o risco de sangramento, especialmente antiagregantes plaquetários e anticoagulantes (Quadro 1).

Quadro 1. Entrevista clínica pré-operatória

História familiar de anemia ou discrasia sanguínea (sangramento gengival, epistaxe, formação de hematomas espontâneos ou sangramento desproporcional ao trauma)*.
História pessoal de sangramento* ou formação de hematomas espontâneos.
História menstrual* e gestacional. Questionar sobre risco de gestação atual se mulher em idade fértil.
Restrições alimentares, dieta vegetariana e vegana.
Uso de medicamentos: AINE (anti-inflamatório não esteroide), antiagregantes plaquetários (AAS, antagonistas P2Y12 e GpIIb/IIIa), uso de anticoagulantes: inibidores da vitamina K (Marevan), inibidores de trombina (Dabigatram), inibidores do fator Xa (rivaroxabana, apixabana).
História de síndrome de má absorção intestinal (doença inflamatória intestinal, doença celíaca, cirurgia gastrointestinal prévia).
Comorbidades: insuficiência renal, cirrose, diabetes, doença oncológica, eventos trombóticos (avaliar risco de descontinuar antiagregantes plaquetários e anticoagulantes), etc.
Histórico transfusional: número de transfusões, hemocomponente transfundido, reações transfusionais, dificuldade de encontrar sangue compatível no passado.
Questionar sobre recusa transfusional por questões religiosas/morais.
Explicar chances de precisar de transfusão. Explicar riscos envolvidos na transfusão.

*Se história de sangramento atípico/aumentado, é recomendado aplicar uma ferramenta validada para estimar o risco de distúrbio da coagulação (Bleeding Assessment Tool).⁵

A anemia afeta de 30 a 40% dos pacientes no pré-operatório e é um fator de risco independente para transfusão, estando também associada à maior mortalidade e morbidade perioperatória, incluindo lesão renal, eventos cardiovasculares e maior taxa de readmissões hospitalares. A transfusão, por sua vez, está associada a maior morbimortalidade, maior taxa de infecção, readmissão hospitalar e maior tempo de internação. Ainda assim, é comum a utilização inapropriada de transfusões de hemácias em pacientes com anemia que não foi reconhecida e tampouco tratada adequadamente no pré-operatório.⁶

A investigação de anemia deve ser realizada para todo paciente que será submetido à cirurgia com perda de sangue estimada >500ml ou com risco de transfusão >10%. Também devem ser investigados pacientes com queixas sugestivas de anemia ou com fatores de risco para anemia e/ou DF.⁷ Devido à alta prevalência e impacto clínico negativo, é recomendado que a presença de

DF seja investigada em toda população de risco, mesmo na ausência de anemia.⁷ Além disso, sugere-se a avaliação da deficiência de B12 e ácido fólico, mesmo na ausência de anemia. Isso porque, ainda que menos prevalentes (10%), são dois fatores de risco reversíveis e cuja deficiência pode comprometer a recuperação da anemia no pós-operatório.⁶ É aconselhável que exista um algoritmo local para triagem, investigação e tratamento da anemia.⁸ Outros exames, como contagem de reticulócitos, proteína C reativa, TSH, entre outros, podem ser solicitados posteriormente, ou ainda em paralelo com os exames iniciais, no intuito de agilizar a investigação pré-operatória.

O Quadro 2 resume os exames laboratoriais iniciais que devem ser solicitados de acordo com o porte da cirurgia e o risco individual do paciente. Os exames devem ser coletados no mínimo quatro semanas antes da data prevista da cirurgia para permitir

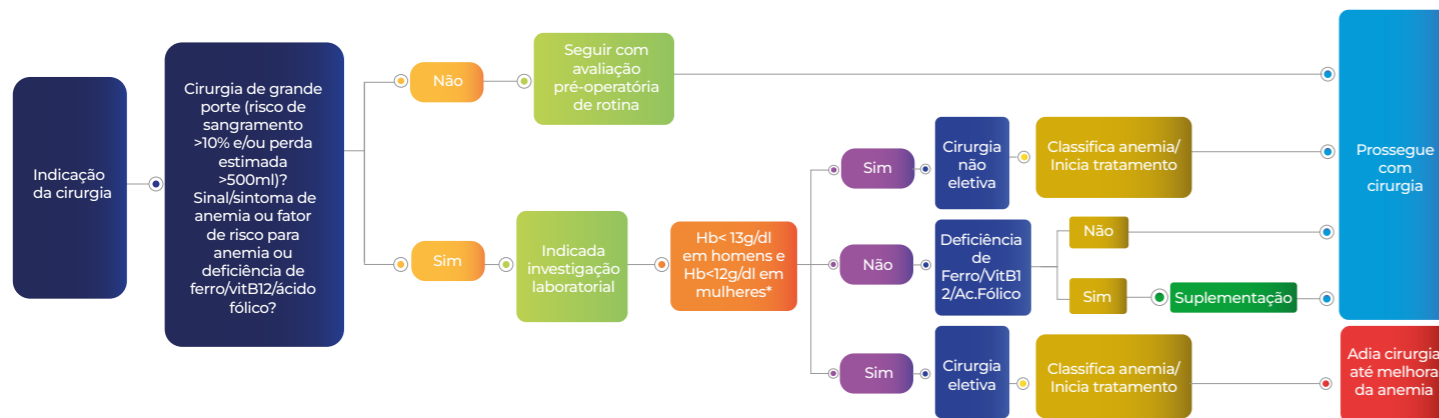
uma adequada investigação e tratamento. A Figura 1 traz uma sugestão de abordagem inicial do paciente com anemia. Maiores detalhes sobre a investigação e tratamento da anemia no

pré-operatório são discutidos em outro artigo sobre o manejo da anemia do paciente no pré-operatório neste consenso.

Quadro 1. Entrevista clínica pré-operatória				
Porte da cirurgia	Exames Laboratoriais	ASA1	ASA2	ASA 3-4
Pequeno	Hemograma	Não solicitar de rotina	Não solicitar de rotina	Não solicitar de rotina
	Coagulograma	Não solicitar de rotina	Não solicitar de rotina	Não solicitar de rotina
	Função renal	Não solicitar de rotina	Não solicitar de rotina	Solicitar se risco de LRA
Médio	Hemograma	Não solicitar de rotina	Não solicitar de rotina	Solicitar se doença cardiovascular ou doença renal
	Coagulograma	Se uso de anticoagulante*	Se uso de anticoagulante*	Se uso de anticoagulante* ou doença hepática
	Função renal	Não solicitar de rotina	Solicitar se risco de LRA	Sim
	Hemograma	Sim	Sim	Sim
Grande/Complexo	Estudo do ferro/VitB12/ácido fólico**	Sim	Sim	Sim
	Coagulograma*	Se uso de anticoagulante*	Se uso de anticoagulante*	Se uso de anticoagulante* ou doença hepática
	Função renal	Solicitar se risco de LRA	Sim	Sim

Fonte: ASA (American Society of Anesthesiologists) - Classificação: ASA1 (saúdável, sem comorbidades); ASA2 (doença sistêmica leve, sem limitações funcionais significativas); ASA3 (doença grave, com limitação funcional importante); ASA4 (doença grave com ameaça constante à vida); LRA: lesão renal aguda. Adaptado de Excellence e People (2008)*. *Solicitar exame e fazer planejamento conforme anticoagulante em uso. A realização de TP/TTPa não é recomendada de rotina por não ser capaz de estimar o risco de sangramento na ausência de história clínica de manifestações hemorrágicas. **Solicitar para todo paciente que será submetido à cirurgia de grande porte e para qualquer paciente com sinal/sintoma de anemia ou com fator de risco para anemia/deficiência de ferro ou de vitaminas.

Figura 1. Avaliação inicial da anemia no pré-operatório.



*Alguns especialistas sugerem o mesmo corte de 13g/dl para mulheres, uma vez que o volume de sangue perdido na cirurgia é o mesmo para ambos, porém representa um percentual maior para mulher, que tem um volume sanguíneo em geral menor. Adaptado de Gómez-Ramírez et al (2019).6

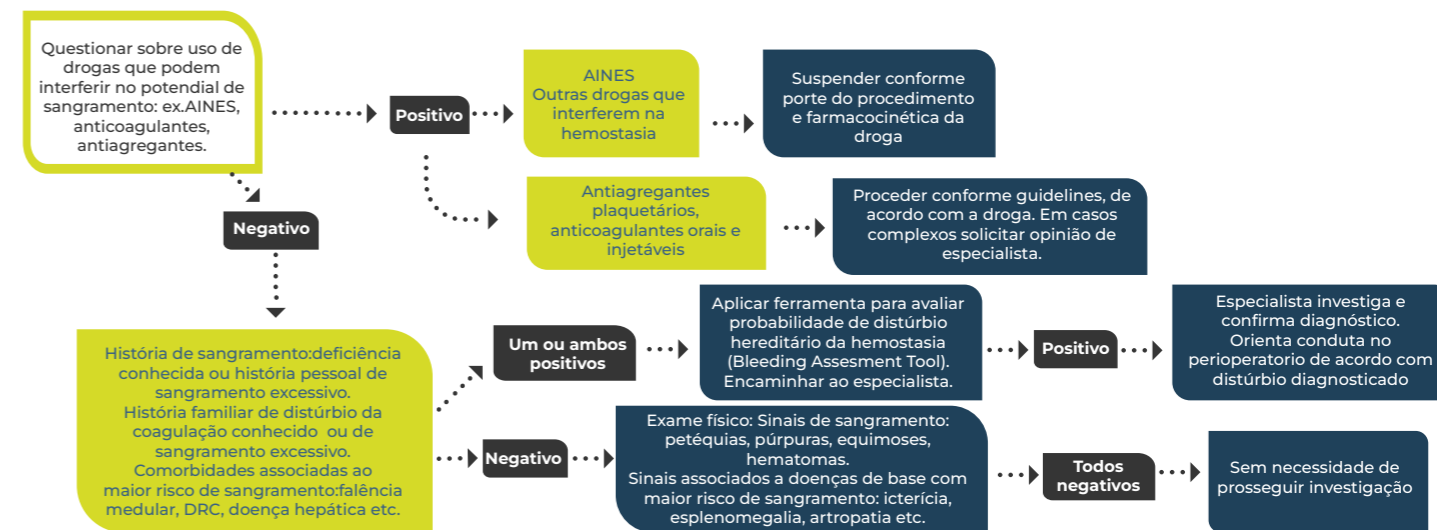
A transfusão de hemocomponentes deve ser indicada criteriosamente, quando, após investigação e tratamentos adequados, não houver recuperação satisfatória da hemoglobina e houver concomitantemente sinais de comprometimento da oxigenação tecidual e/ou instabilidade hemodinâmica. A transfusão de hemácias não deve ser utilizada para corrigir a anemia leve a moderada no pré-operatório. Além disso, quando a transfusão estiver indicada, deve-se optar por estratégia transfusional restritiva que não seja inferior à estratégia liberal e ainda reduza os riscos associados à transfusão.⁸ Na anemia ferropriva, o tratamento de escolha é o ferro, ficando a transfusão de hemácias restrita aos casos muito graves. Nesses casos, o volume a ser transfundido deve ser suficiente para melhorar os sintomas de hipóxia tecidual e o tratamento deve seguir com a reposição de

ferro.⁷ A hemorragia ainda é a intercorrência mais comum no perioperatório. Apesar de fatores locais e inerentes ao procedimento cirúrgico estarem envolvidos, muitos fatores de risco relacionados ao paciente podem ser identificados e manejados no pré-operatório. Se a entrevista inicial for positiva para história de sangramento, é recomendada a aplicação de uma ferramenta validada para avaliação do risco de sangramento (Bleeding Assessment Tool).⁵ Muitos ainda consideram padrão a realização de rotina de TP (tempo de protrombina) e TTPa (tempo de tromboplastina parcialmente ativada) para avaliar o risco de sangramento no paciente cirúrgico, no entanto, as evidências não apoiam essa estratégia e as diretrizes atuais não preconizam o uso indiscriminado desses testes para todo paciente, uma vez que eles não

são capazes de prever o risco de sangramento nos pacientes sem história sugestiva.^{9,10} A Figura 2 traz uma sugestão da abor-

dagem inicial do risco de sangramento.

Figura 2. Avaliação clínica inicial da hemostasia no pré-operatório.



Adaptado de National Blood Authority (2015).¹¹

Para qualquer procedimento cirúrgico que possa ser antecipada uma perda relevante de sangue pelo paciente, como em cirurgias grandes e complexas com alto risco conhecido de perda significativa de sangue, discussões envolvendo a equipe cirúrgica, o anestesista e o hematologista/hemoterapeuta podem identificar oportunidades para planejar medidas pré-operatórias ou intraoperatórias no intuito de reduzir a chance de transfusão alogênica. Deve-se ainda discutir quando pode haver benefício da doação de sangue autóloga pré-operatória, da hemodiluição normovolêmica aguda (ANH) ou da recuperação de sangue no intraoperatório.^{12,13,14} Todo serviço que realiza cirurgias de maior porte deve ter um protocolo escrito, descrevendo a indicação de cada uma dessas modalidades, bem como o procedimento em si.¹²

O benefício da doação autóloga em relação à redução da probabilidade de transfusão alogênica é relativamente pequeno e pode, na verdade, aumentar o risco de anemia no pós-operatório, especialmente se a doação for realizada próxima à data da cirurgia, sem tempo suficiente para recuperação da massa eritrocitária e/ou sem adequada suplementação de ferro em paralelo. Assim, a doação autóloga tem especial valor quando o paciente recusa a transfusão alogênica ou se existe aloimunização complexa e dificuldade de encontrar doador compatível.¹²

RECOMENDAÇÕES:

- Recomendamos que seja realizada uma boa avaliação clínica e laboratorial do paciente, no pré-operatório ou quadros de anemia e potencial distúrbios de coagulação, visando promover a segurança do paciente, reduzir os riscos de transfusão, melhorar os resultados cirúrgicos e otimizar a utilização de recursos.
- A investigação de anemia deve ser realizada para todo paciente que será submetido à cirurgia com perda de sangue estimada >500mL ou com risco de transfusão >10%. Também devem ser investigados pacientes com queixas sugestivas de anemia ou com fatores de risco para anemia e/ou

- deficiência de ferro.
- Se a entrevista inicial for positiva para história de sangramento, é sugerida a aplicação de uma ferramenta validada para avaliação do risco de sangramento.
- Todo serviço que realiza cirurgias de maior porte deve ter protocolo de doação de sangue autóloga pré-operatória, de hemodiluição normovolêmica aguda (ANH) ou de recuperação de sangue no intraoperatório como parte da avaliação pré-operatória do paciente cirúrgico.

CONCLUSÃO

Uma boa avaliação clínica e exames laboratoriais abrangentes, quando integrados a uma abordagem de gerenciamento de sangue do paciente, são inestimáveis para promover a segurança, reduzir os riscos de transfusão, melhorar os resultados cirúrgicos e otimizar a utilização de recursos. Essa abordagem não apenas aprimora o atendimento como também se alinha à prática baseada em evidências e aos princípios centrados no paciente, tornando-se um componente essencial do processo pré-operatório.

REFERÊNCIAS

1. Shander A, Hardy JF, Ozawa S, Farmer SL, Hofmann A, Frank SM, et al. A Global Definition of Patient Blood Management. Anesth Analg. 2022;135(3):476-88.
2. Excellence C, People R. NICE Guidance. 2018;12-6.
3. Blood FORP, Programs M. Administrative and Clinical Standards.
4. Tibi P, McClure RS, Huang J, Baker RA, Fitzgerald D, Mazer CD, et al. STS/SCA/AmSECT/SABM Update to the Clinical Practice Guidelines on Patient Blood Management. Ann Thorac Surg [Internet]. 2021;112(3):981-1004.
5. Tool BA, Questionnaire AS, Bleeding NEW, For S, Bleeding I, Of O. ISTH/SSC New Bleeding Score for Inherited Bleeding Disorders. J Thromb Haemost. 2011;8(January 2008):2063-5.

6. Gómez-Ramírez S, Bisbe E, Shander A, Spahn DR, Muñoz M. Management of Perioperative Iron Deficiency Anemia. *Acta Haematol.* 2019;142(1):21-9.
7. Cappellini MD, Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency anaemia revisited. *J Intern Med.* 2020;287(2):153-70.
8. Kietai S, Ahmed A, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, et al. Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care: Second update 2022. Vol. 40, *European Journal of Anaesthesiology.* 2023. 226-304 p.
9. Thiruvankatarajan V, Pruet A, Adhikary S Das. Coagulation testing in the perioperative period. *Indian J Anaesth.* 2014;58(5):565-72.
10. Chee YL, Crawford JC. Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures British Committee for Standards in Haematology. 2008;496-504.
11. NBA. Preoperative Bleeding Risk Assessment Tool. National Blood Authority Australia. 2015.
12. Technical Manual. American Association of Blood Banks. 2020. 1-33 p.
13. Desai N, Schofield N, Richards T. Perioperative patient blood management to improve outcomes. *Anesth Analg.* 2018;127(5):1211-20.
14. Shander A, Isbister J, Gombotz H. Patient blood management: The global view. *Transfusion.* 2016;56:S94-102.



Manejo da anemia do paciente no pré-operatório

Bruno Deltreggia Benites ¹; Flavia Leite ²; Selma Soriano ³; Roberto Luiz da Silva ⁴; Susankerle de Oliveira Costa Alves ⁵; Silvia Renata Cornélio Parolin Rizzo ⁶; Guilherme Rabello ⁷; Dante Mario Langhi Junior ⁸

- (1) Centro de Hematologia e Hemoterapia da Universidade Estadual de Campinas (Hemocentro UNICAMP)
 (2) Hemocentro de Ribeirão Preto, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP)
 (3) Fundação HEMOPA Hemocentro Coordenador do Estado do Pará
 (4) IBCC (Instituto Brasileiro de Controle do Câncer) e Hospital São Camilo Pompéia
 (5) Chamberlain University
 (6) Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular
 (7) Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
 (8) Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (EPM UNIFESP)

PALAVRAS-CHAVE

Hemorragia
 Deficiência de ferro
 Reposição de ferro
 Eritropoetina
 Suporte nutricional

RESUMO

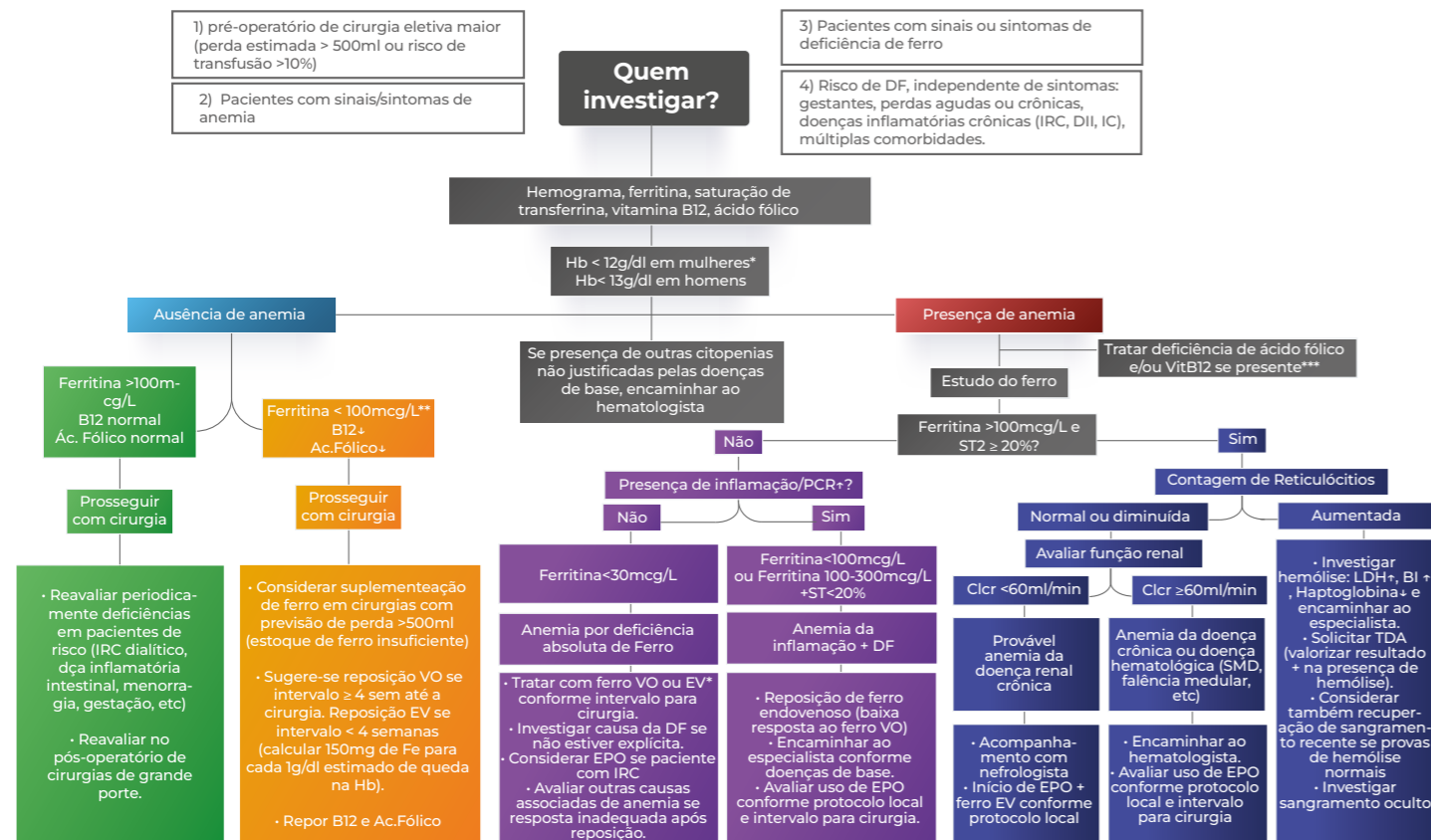
Gerenciar a anemia antes da cirurgia é de extrema importância, pois trata-se de uma condição clínica que pode afetar significativamente os resultados do paciente e aumentar os riscos cirúrgicos. A anemia é caracterizada por uma diminuição no número de glóbulos vermelhos ou nos níveis de hemoglobina, levando à redução da capacidade de transporte de oxigênio no sangue. Seu tratamento adequado requer uma abordagem multifacetada para garantir que os pacientes estejam nas melhores condições possíveis para a cirurgia e para minimizar possíveis complicações. O desafio está em reconhecer a anemia precocemente e implementar intervenções oportunas para corrigi-la. Pacientes anêmicos são mais suscetíveis a complicações cirúrgicas, como aumento das taxas de infecção, cicatrização mais lenta de feridas e maior risco de eventos cardiovasculares durante e após a cirurgia. Além disso, a anemia pode exacerbar condições médicas existentes, causando maior sobrecarga nos órgãos e sistemas orgânicos. Para corrigir a anemia e otimizar os resultados dos pacientes, várias medidas necessárias devem ser tomadas, porém a mais comum é identificar e corrigir a deficiência de ferro.

Manejo da anemia no pré-operatório

Cerca de um terço da população mundial tem algum grau de anemia. A Organização Mundial de Saúde (OMS) define a anemia como Hb<12g/dl na mulher e Hb<13g/dl no homem.¹ A deficiência de ferro é a causa mais comum de anemia e pode ser desencadeada pelo aumento da demanda fisiológica de ferro (crianças, estirão de crescimento, gestantes), por baixa ingestão (desnutrição, dietas vegetarianas ou veganas), por má absorção (causas cirúrgicas, doença inflamatórias, doença celíaca) e por perdas crônicas (menorragia, úlcera gástrica, hematuria, etc.).^{2,3} A segunda causa mais frequente de anemia é conhecida como anemia da inflamação e está associada a quadros como neoplasias, doenças crônicas (insuficiência cardíaca, insuficiência renal, doença pulmonar obstrutiva crônica) e doenças autoimunes. Na anemia da inflamação pode existir um componente de deficiência funcional de ferro, em que este não é disponibilizado para a eritropoese. Isso ocorre principalmente pelo aumento do hormônio hepcidina, que é estimulado por citocinas inflamatórias.¹ Uma pequena parcela dos casos de anemia está associada a deficiências de elementos como vitamina B12 e ácido fólico, por falta de ingestão ou por quadros disabsortivos.⁴ A prevalência de anemia no pré-operatório encontra-se em torno de 36%, variando conforme fatores demográficos e doença de

base. No pós-operatório, a prevalência de anemia pode chegar a 80-90%.⁵ Assim como na população geral, a deficiência de ferro (DF) também é a causa mais comum de anemia entre pacientes que serão submetidos à cirurgia, chegando a representar dois terços dos casos.¹ Dessa forma, em grande parte dos casos, o diagnóstico da causa da anemia é passível de ser realizado pelo médico não especialista, por meio de exames laboratoriais amplamente acessíveis e de fácil interpretação.¹ Após avaliação inicial, se a causa da anemia não for óbvia, se houver outra citopenia associada (não explicada pela doença de base) ou se houver evidência de outros mecanismos de anemia, como a presença de hemólise, o paciente deve ser encaminhado ao especialista. Cada centro deve ter um algoritmo de investigação inicial da anemia no pré-operatório adaptado a sua realidade, considerando a complexidade dos pacientes e a disponibilidade de exames. Todo protocolo deve incluir, no mínimo, hemograma e estudo do ferro (ferritina e saturação da transferrina) para pacientes que serão submetidos a cirurgias com risco de transfusão >10% e/ou perda estimada >500ml. Também devem ser investigados pacientes com sinal/sintoma de anemia, de DF ou com fator de risco para ambas.¹ O Quadro 1 do Apêndice traz um resumo da utilidade de cada exame na investigação da anemia, enquanto a Figura 1 é um exemplo de algoritmo para a abordagem da anemia no pré-operatório pelo médico não hematologista.

Figura 1. Algoritmo para investigação e tratamento da anemia no pré-operatório.



*Alguns especialistas sugerem o mesmo corte de 13g/dl para mulheres, alegando que o volume de sangue perdido na cirurgia é o mesmo para ambos, porém representa um percentual maior para mulher, que tem um volume sanguíneo em geral menor. **A ferritina <100mcg/L, apesar de refletir um estoque adequado de ferro, no contexto de uma cirurgia de grande porte, é considerada como um estoque insuficiente de ferro para a recuperação adequada da massa eritrocitária, sendo indicada a suplementação no pré-operatório. ***A reposição deve ser feita a qualquer momento da investigação, uma vez diagnosticada a deficiência. Para pacientes com má absorção, preferir reposição de VitB12 injetável. DF: deficiência de ferro; IRC: insuficiência renal crônica; DII: doença inflamatória intestinal; IC: insuficiência cardíaca; PCR: proteína C reativa; EPO: eritropoietina; SMD: síndrome mielodisplásica; TDA: teste direto da antiglobulina (Coombs direto); Clcr: clearance de creatinina. Adaptado de 1, 5, 11.

Tratamento da deficiência de ferro

Com a confirmação da ferropenia como causa da anemia, duas medidas precisam ser instituídas em paralelo: a) a identificação de possível sangramento e sua causa, caso não seja evidente e b) a escolha da terapia de reposição mais adequada para cada paciente e contexto específico, que poderá ser realizada de forma geral com o emprego de uma das três abordagens seguintes:

- formulações de ferro oral.
- formulações de ferro injetável de baixa dosagem.
- formulações de ferro injetável de alta dosagem.

Para definir a melhor estratégia de reposição em cada cenário específico, é importante considerar fatores, como:

Intensidade da anemia e possíveis repercussões orgânicas:

Pacientes com anemia mais acentuada, sintomas expressivos ou com comorbidades importantes, como cardiopatia ou quadros isquêmicos, podem não ser beneficiados completamente com o uso de formulações por via oral ou parenterais de baixa dosagem, considerando-se o maior tempo necessário até a recuperação da eritropoiese.

Intervalo até o procedimento cirúrgico:

No pré-operatório, a reposição endovenosa favorece uma recuperação mais rápida da hemoglobina e deve ser preferida à reposição oral, especialmente se o intervalo para a cirurgia for inferior a seis semanas.⁶ Contudo, mesmo com formulações de ferro endovenoso de alta dosagem, um intervalo de pelo menos 10 dias entre a infusão e a realização do procedimento cirúrgico é recomendado para atingir uma resposta satisfatória.⁷

Intolerância gastrointestinal:

Além de limitações nas taxas de absorção (máximo 25-30mg de ferro elementar/dia), as formulações orais podem levar a efeitos colaterais consideráveis, como dor epigástrica, pirose, náuseas e constipação intestinal, que podem impedir o prosseguimento do tratamento em uma parcela significativa dos pacientes. Pacientes com doenças inflamatórias intestinais em atividade também podem ter sintomas agravados.⁸

Absorção comprometida:

Para pacientes com problemas de absorção (doença inflamatória intestinal, gastrite atrófica, gastrectomia, bariátrica, etc.) ou ainda pacientes com doenças crônicas/inflamatórias (insuficiência renal, insuficiência cardíaca, DII, etc.) preferir a reposição endovenosa, uma vez que a absorção do ferro oral estará comprometida.

Disponibilidade/acesso:

Pacientes em contexto socioeconômico mais restrito podem ter importantes barreiras ao acesso às formulações injetáveis, principalmente as de alta dosagem, considerando seu custo mais alto e a necessidade de um centro para a infusão.

Acesso venoso:

Paciente com necessidade de reposição endovenosa e com acesso venoso difícil deve ter benefício com o uso do ferro de alta dosagem, já que, em geral, uma infusão é suficiente para a reposição completa.

O Quadro 1 resume as principais vantagens e desvantagens das alternativas para a reposição de ferro.

Quadro 1. Principais características comparando formulações de ferro para uso oral ou parenteral.

	Oral	Intravenoso
Posologia e administração	Fácil administração, mas requerem uso diário e por longos períodos	Requer centro para infusões; algumas formulações com possibilidade de infusão única
Absorção	Restrita e reduzida em condições inflamatórias	Não influenciada por inflamação
Efeitos sobre o trato gastrointestinal	Epigastralgia, pirose, náuseas, constipação intestinal	Raros
Outros efeitos colaterais	Alterações na coloração da pele	Reações no local da punção, cefaleia, hipofosfatemia com algumas formulações
Resposta terapêutica	Limitada pelos efeitos colaterais e situações de limitação da absorção	Restabelecimento dos níveis de Hb e estoques de forma mais rápida
Acesso dos pacientes	Ampla disponibilidade, baixo custo	Formulações de alta dosagem com maior custo, e necessário centro infusional

Adaptado de Cappellini, Musallam e Taher (2020)¹.

1.1 Reposição oral de ferro

A dose tradicionalmente indicada para reposição do ferro é de 100-200mg de ferro elementar ao dia, divididas em duas a três tomadas. Porém, estudos mais recentes mostraram que o uso de dose única diária e em dias alternados melhorou a fração absorvida de ferro e reduziu efeitos adversos.⁸ Assim, a tendência

atual é indicar doses menores de ferro elementar (60-120mg) em uma única tomada diária e em dias alternados.⁹ Uma opção também, em caso de intolerância por via oral, é trocar a formulação oral, por exemplo, de sulfato ferroso para ferro polimalto-sado.

A Tabela 1 traz a concentração de ferro elementar de algumas das formulações orais.

Tabela 1. Principais sais de ferro oral.

Sal de Ferro	Apresentação	Concentração de Fe elementar
Sulfato Ferroso (20% de Fe elementar)	Drágeas/Cápsulas:200mg	40mg
	Drágeas/Cápsulas:300mg	60mg
	Drágeas/Cápsulas:500mg	100mg
	Gotas: 125mg/ml	25mg/ml
Hidróxido de Ferro III polimaltosado (30% de Fe elementar)	Comprimido: 435mg	123mg
	Comprimido mastigável: 330mg	100mg
	Solução: 330mg/ml	100mg/ml
	Gotas:182mg/ml	50mg/ml
Ferro quelato glicinato (20% de Fe elementar)	Comprimidos: 150mg	30mg
	Comprimidos:300mg	60mg
	Comprimido mastigável:500mg	100mg
	Gotas:250mg/ml	50mg/ml
Ferrocarbonila (33% de Fe elementar)	Drágeas: 400mg	120mg

Adaptado de Zago MA, Falcão RP e Pasquini R; Tratado de Hematologia, 2013 Atheneu.

1.2 Reposição de ferro endovenoso

O Quadro 2 resume as principais indicações do uso do ferro endovenoso, enquanto a Tabela 2 descreve as características das formulações de ferro endovenoso disponíveis no país. É impor-

tante lembrar que apesar de reações graves, como reações anafilactóides, serem raras (<1:200.000), a infusão deve ser realizada em local com equipe treinada e estrutura adequada para atender eventual intercorrência. É recomendado que o paciente fique em observação por 30 minutos após o término da infusão.¹⁰

Quadro 2. Potenciais indicações de reposição de ferro por via parenteral.

Intolerância e/ou falha de resposta às formulações orais
Uso concomitante de agentes estimuladores da eritropoiese
Pós-cirurgia bariátrica (e outras condições com limitação absorptiva)
Doença Inflamatória Intestinal
Pré-operatório (especialmente com intervalo <6 semanas da cirurgia)
Pós-operatório
Como poupador de transfusões alogênicas em programas de PBM
Insuficiência cardíaca
Insuficiência renal crônica e hemodiálise
Gestação (segundo e terceiro trimestres)

Adaptado de Cappellini, Musallam e Taher (2020).¹

Tabela 2. Características das formulações de ferro endovenoso.

	Sacarato de hidróxido férrico	Carboximaltose férrica	Derisomaltose férrica
Apresentação (ampola)	100mg/5ml	500mg/10ml	500/5ml e 1000mg/10ml
Dose máxima por infusão	200mg	20mg/Kg ou 1000mg	20mg/Kg
Diluição (solução)	Soro fisiológico 0,9%	Puro ou soro fisiológico 0,9%	Puro ou soro fisiológico 0,9%
Máxima diluição	1mg de ferro/ml	2mg de ferro/ml	25mg/ml
Tempo de infusão	100mg: ≥15min 200mg: ≥30min	≥15 min	≥15 min
Necessidade de dose teste	Não	Não	Não
Intervalos	Até 3x/semana (máximo de 600mg/semana)	Se dose total > 20mg/Kg, dividir em duas dose com 1 semana de intervalo	Se dose total > 20mg/Kg, dividir em duas dose com 1 semana de intervalo
Uso pediátrico*	Sim	Não	Não
Uso na gestação**	Sim	Sim	Sim

*Dose máxima de 3mg de ferro elementar/Kg por dose. Não ultrapassar dose total reposição de 500mg.

**Uso a partir do segundo trimestre de gestação.

Auerbach, Michael; Adamson, John W. How we diagnose and treat iron deficiency anemia; AJH; 2016 e Girelli D et al ; Modern iron replacement therapy: clinical and pathophysiological insights International Journal of Hematology (2018) 107:16-30

A dose total de ferro a ser repostada pode ser calculada pela fórmula de Ganzoni. A Figura 2 traz um exemplo do cálculo. Para as formulações de alta dosagem também existem tabelas simplifi-

cadas para determinar a quantidade a ser repostada, ver Tabelas 3 e 4 no apêndice.

Figura 2. Cálculo da reposição de ferro parenteral.

Necessidade de ferro (mg de ferro) = Peso corporal* (Kg) x (Hb pretendida- Hb real) x 2,4 + Ferro para reservas* (500-1000mg de ferro ou 10-15mg/Kg)
 Exemplo: Mulher de 49 anos, menorragia, intolerância ao ferro oral, com 65Kg, Hb atual : 7,5g/dl, Ferritina:3mcg/L, pré-operatório de histerectomia (Hb desejada: 13g/dl).
 Cálculo $65 \times (13 - 7,5) \times 2,4 + 500 = 858 + 500 = 1.358$ mg de ferro
 Sacarato de hidróxido férrico (100mg/ampola) :
 14 ampolas : 7 infusões de 200mg (máximo 3 infusões por semana ou 600mg/semana)
 Derisomaltose Férrica (500 mg e 1000mg/ampola)
 Dose de 1.500mg (23mg/kg) - máx 20mg/Kg por infusão - Dividir em duas infusões com intervalo de 1 semana
 Carboximaltose férrica (500mg/ampola)
 Dose de 1.500mg (23mg/Kg)- (máx de 1000mg/sem ou 20mg/Kg por infusão) - Dividir em duas infusões com intervalo de 1 semana
 *Utilizar peso corporal ideal para obesos e pré-gestacional

Girelli D et al ; Modern iron replacement therapy: clinical and pathophysiological insights International Journal of Hematology (2018) 107:16-30

2. Uso da eritropoietina no pré-operatório

O uso de eritropoietina recombinante (EPOr) vem sendo recomendado na presença de anemia pré-operatória após terem sido excluídas deficiências nutricionais, doenças malignas hematológicas e doenças autoimunes.⁶ A EPOr pode ser utilizada em protocolos de tratamento pré-operatório na anemia da doença crônica/inflamação, se não houver contraindicações e sempre com tratamento em paralelo da doença de base.⁵ Pacientes idosos com doença renal crônica ou síndrome mielodisplásica costumam ter boa resposta à EPO. É importante assegurar que o estoque de ferro esteja adequado quando iniciar a EPO. Nesse caso, deve-se preferir o uso do ferro endovenoso.⁵

A EPOr vem sendo cada vez mais utilizada nos protocolos de Patient Blood Management (PBM) para otimizar a massa eritrocitária no pré-operatório e com isso reduzir o número de transfusões. A experiência, especialmente em cirurgias ortopédicas

de maior porte, como artroplastia de quadril e de joelho, mostra melhora significativa da hemoglobina e diminuição da necessidade transfusional, sem aumento da mortalidade ou de eventos adversos.¹¹ Bons resultados também estão sendo obtidos em cirurgia cardíaca, mesmo com curto intervalo para a cirurgia, utilizando dose alta de EPO em poucas aplicações.¹² Sempre devem ser pesados os riscos e benefícios da EPO e para isso deve-se considerar a causa subjacente e gravidade da anemia, características individuais do paciente, tipo de procedimento e uso de tromboprofilaxia venosa perioperatória. A maior preocupação é o aumento do risco de eventos trombóticos, que foi observado com o uso prolongado de EPO visando níveis altos de hemoglobina (>13 g/dl) em pacientes com doença renal crônica e doenças oncológicas.^{13,14} Assim, ao definir um protocolo institucional de PBM, o uso da EPOr não deve ser adotado como uma medida universal para correção de anemia em qualquer paciente ou para qualquer procedimento, é necessário adotar

diretrizes baseadas em evidências e também individualizar o risco do paciente.

Para mais informações sobre recomendações para a terapia com eritropoietina (EPO), veja o apêndice.

RECOMENDAÇÕES:

Recomendamos que para o efetivo manejo da anemia dos pacientes, as seguintes ações sejam observadas:

- Detecção precoce: a triagem regular de anemia, especialmente em pacientes de alto risco ou agendados para cirurgias eletivas, é vital. Isso permite que os profissionais de saúde identifiquem a anemia em um estágio inicial e implementem intervenções apropriadas prontamente.
- Identificação das causas subjacentes: é essencial identificar e abordar as causas subjacentes da anemia, que podem variar de deficiências nutricionais (por exemplo, ferro, vitamina B12, folato) a doenças crônicas ou distúrbios hemorrágicos.
- Suporte nutricional: em casos de deficiências nutricionais, deve-se prescrever suplementação adequada e modificações dietéticas para restaurar os níveis adequados de ferro, vitaminas ou minerais.
- Reposição de ferro: a anemia por deficiência de ferro é um dos tipos mais comuns de anemia. A suplementação oral ou intravenosa de ferro pode ser prescrita para repor os estoques de ferro e aumentar os níveis de hemoglobina.
- Terapia com eritropoietina (EPO): em certas situações, principalmente para pacientes incapazes de receber transfusões de sangue, agentes estimulantes de eritropoietina (ESA) podem ser usados para estimular a produção de glóbulos vermelhos.
- Otimização pré-operatória: se a cirurgia for planejada, deve-se permitir tempo suficiente para a correção da anemia antes do procedimento. Isso pode envolver o adiamento de cirurgias eletivas, se possível, para dar ao paciente tempo suficiente para responder ao tratamento.
- Cuidado colaborativo: o manejo eficaz da anemia requer colaboração entre diferentes especialidades médicas, incluindo cirurgiões, hematologistas e anestesiológicos. Cada um desempenha um papel crucial na avaliação e abordagem do estado de anemia do paciente e na coordenação dos cuidados adequados.

CONCLUSÃO

Ao gerenciar de forma eficaz a anemia, especialmente antes e depois de cirurgias, os profissionais de saúde podem melhorar de forma significativa os desfechos dos pacientes, reduzir os riscos cirúrgicos e melhorar a recuperação pós-operatória. A detecção precoce, abordando as causas subjacentes e implementando as intervenções necessárias, são etapas essenciais para garantir que os pacientes estejam nas melhores condições possíveis para a cirurgia e possam se submeter ao procedimento com complicações minimizadas.

REFERÊNCIAS

01. Cappellini MD, Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency anaemia revisited. *J Intern Med.* 2020;287(2):153-70.

02. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet.* 2016;387(10021):907-16

03. Pasricha SR, Tye-Din J, Muckenthaler MU, Swinkels DW. Iron deficiency. *Lancet [Internet].* 2021;397(10270):233-48.

04. Shander A, Hardy JF, Ozawa S, Farmer SL, Hofmann A, Frank SM, et al. A Global Definition of Patient Blood Management. *Anesth Analg.* 2022;135(3):476-88.

05. Gómez-Ramírez S, Bisbe E, Shander A, Spahn DR, Muñoz M. Management of Perioperative Iron Deficiency Anemia. *Acta Haematol.* 2019;142(1):21-9.

06. Kietai S, Ahmed A, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, et al. Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care: Second update 2022. Vol. 40, *European Journal of Anaesthesiology.* 2023. 226-304 p.

07. Neef V, Baumgarten P, Noone S, Piekarski F, Triphaus C, Kleineruschkamp A, et al. The impact of timing of intravenous iron supplementation on preoperative haemoglobin in patients scheduled for major surgery. *Blood Transfus.* 2022;20(3):188-97.

08. Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, Zeder C, Geurts-Moespot AJ, Swinkels DW, et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet Haematol.* 2017;4(11):e524-33.

09. Stoffel NU, von Siebenthal HK, Moretti D, Zimmermann MB. Oral iron supplementation in iron-deficient women: How much and how often? *Mol Aspects Med [Internet].* 2020;75(May):100865.

10. Rampton D, Folkersen J, Fishbane S, Hedenus M, Howaldt S, Locatelli F, et al. Hypersensitivity reactions to intravenous iron: Guidance for risk minimization and management. *Haematologica.* 2014;99(11):1671-6.

11. Goodnough LT, Maniatis A, Earnshaw P, Benoni G, Beris P, Bisbe E, et al. Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines. *Br J Anaesth.* 2011;106(1):13-22.

12. Tibi P, McClure RS, Huang J, Baker RA, Fitzgerald D, Mazer CD, et al. STS/SCA/AmSECT/SABM Update to the Clinical Practice Guidelines on Patient Blood Management. *Ann Thorac Surg [Internet].* 2021;112(3):981-1004.

13. Aapro M, Scherhag A, Burger HU. Effect of treatment with epoetin-β on survival, tumour progression and thromboembolic events in patients with cancer: An updated meta-analysis of 12 randomised controlled studies including 2301 patients. *Br J Cancer.* 2008;99(1):14-22.

14. Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. 2006;381-8.

APÊNDICE

Quadro 1. Exames úteis na investigação inicial da anemia.

Exame	Utilidade		
Hemograma	Indica nível de hemoglobina, (presença e ausência de anemia). Permite avaliar VCM/HCM/RDW, os quais ajudam a pensar no tipo de anemia. Indica a existência de outras citopenias (leucopenia, plaquetopenia).	VCM <80fL (microcítica)	Deficiência de ferro, talassemias, anemia sideroblástica.
		VCM 81-95fL (normocítica)	Anemia da doença crônica, deficiência combinada (ferro+VitB12/ac fólico), SMD, anemia hemolítica.
		VCM>95fL (macrocítica)	Deficiência de ácido fólico/VitB12, etilismo, cirrose, SMD, reticulocitose (hemólise), autoaglutinação.
Contagem de reticulócitos	Quando aumentada, indica tentativa da medula de compensar a destruição periférica dos eritrócitos (anemias hemolíticas), ou seja, a eritropoese está preservada. A contagem baixa sugere comprometimento da eritropoese por causas carenciais, deficiência de EPO (IRC), falências medulares, neoplasias hematológicas, entre outros.		
Ferritina	É o teste mais específico e que melhor reflete o estoque corporal de ferro. É amplamente disponível e padronizado. A ferritina sérica <15mcg/L é confirmatória para DF. O valor <30 mcg/L tem maior sensibilidade (92%) e especificidade semelhante (98%), sendo mais utilizado. A presença de inflamação faz com que a ferritina aumente (proteína de fase aguda) interferindo na avaliação da DF. Atualmente, níveis séricos de ferritina <100 mcg/L são aceitos para diagnosticar DF em condições inflamatórias crônicas (também é comumente recomendado em idosos e em pós-operatório). Para níveis de ferritina 100-300mcg/L na presença de inflamação, recomenda-se utilizar a saturação da transferrina (<20%) em conjunto com a ferritina para definir a DF.7		
Saturação da transferrina (ST)	A ST <16% é comumente usada para diagnosticar DF, enquanto na presença de inflamação, a ST <20% é mais aceita. Se o laboratório não disponibiliza o valor da ST diretamente, ela pode ser calculada pela relação do Fe sérico/capacidade total de ligação do ferro ou ainda Fe sérico/(capacidade latente de ligação do Fe+Fe sérico).		
LDH	Aumentado nas anemias hemolíticas, eritropoese ineficaz, anemia megaloblástica. O LDH aumentado em conjunto com aumento de reticulócitos e/ou de bilirrubina indireta deve levantar a suspeita de hemólise.		
Haptoglobina	Marcador bastante sensível e específico para a presença de hemólise. Se liga ao heme livre e é rapidamente removida da circulação, portanto está reduzida na presença de hemólise, inclusive na hemólise intramedular observada na anemia megaloblástica. Pode estar aumentada na presença de inflamação, mas esse aumento em geral não é suficiente para mascarar a hemólise. Está reduzida na doença hepática crônica.18		
Teste direto da antiglobulina (TDA ou Coombs direto)	O TDA tem baixo valor preditivo positivo na ausência de hemólise. Ou seja, ele não deve ser utilizado na investigação inicial da anemia. Ele deve ser solicitado quando há indícios de que a anemia é hemolítica, com o objetivo de investigar se há componente imune envolvido na destruição dos eritrócitos.		
Bilirrubinas	Especialmente útil para avaliar presença de componente hemolítico, em que pode haver aumento da bilirrubina indireta.		
Dosagem de Vitamina B12 e ácido fólico	Amplamente disponíveis. Considerar a dosagem e reposição em todo paciente com fator de risco para essas deficiências (dieta restrita, gastrite atrófica, doenças inflamatórias intestinais, etc.) ou que serão submetidos a procedimentos com risco de sangramento maior.		
Outros: Função renal, Hb glicada, PCR, TSH, enzimas e função hepáticas.	Na presença de anemia, especialmente quando já afastada deficiência absoluta de ferro como causa, é importante avaliar a presença de outras comorbidades e inflamação.		

Tabela 3. Tabela simplificada para cálculo da carboximaltose férrica.

Hb(g/dl)	Peso corporal de 35 a <70Kg	Peso corporal ≥70Kg
<10	1.500mg	2.000mg
≥10	1.000mg	1.500mg

Tabela 4. Tabela simplificada para cálculo da derisomaltose férrica.

Hb (g/dl)	Peso corporal <50kg	Peso corporal de 50 a <70Kg	Peso corporal ≥70Kg
<10	500mg	1.500mg	2.000mg
≥10	500mg	1.000mg	1.500mg



Avaliação e manejo da coagulação no pré-operatório

Flavia Leite ¹; Bruno Deltreggia Benites ²; Roberto Luiz da Silva ³; Selma Soriano ⁴; Susankerle de Oliveira Costa Alves ⁵; Sílvia Renata Cornélio Parolin Rizzo ⁶; Guilherme Rabello ⁷; Dante Mario Langhi Junior ⁸

- (1) Hemocentro de Ribeirão Preto, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP)
 (2) Centro de Hematologia e Hemoterapia da Universidade Estadual de Campinas (Hemocentro UNICAMP)
 (3) IBCC (Instituto Brasileiro de Controle do Câncer) e Hospital São Camilo Pompéia
 (4) Fundação HEMOPA Hemocentro Coordenador do Estado do Pará
 (5) Chamberlain University
 (6) Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular
 (7) Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
 (8) Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (EPM UNIFESP)

PALAVRAS-CHAVE

Avaliação clínica
 Exames laboratoriais
 Anemia
 Conservação de sangue
 Gerenciamento do sangue do paciente

RESUMO

Gerenciar os distúrbios de coagulação de um paciente e os riscos potenciais de sangramento, especialmente no contexto de medicamentos anticoagulantes, é de imenso valor tanto no âmbito clínico quanto antes da cirurgia. Distúrbios de coagulação podem levar a complicações hemorrágicas, afetando a segurança do paciente e os resultados cirúrgicos. O uso de protocolos de gerenciamento de sangue do paciente (PBM, do inglês Patient Blood Management) oferece uma abordagem abrangente e baseada em evidências para enfrentar esses desafios de maneira eficaz. O desafio está em encontrar um equilíbrio delicado entre a prevenção de eventos tromboembólicos (coágulos sanguíneos) e a redução dos riscos de sangramento. Medicamentos anticoagulantes, embora cruciais para prevenir a formação de coágulos, podem aumentar o potencial de sangramento durante procedimentos cirúrgicos. Os protocolos de gerenciamento de sangue do paciente visam otimizar os resultados do paciente, minimizando a perda de sangue e transfusões desnecessárias.

Avaliação e manejo da coagulação no pré-operatório

1. Manejo da trombocitopenia do pré-operatório

A trombocitopenia é definida como uma contagem de plaquetas abaixo de 150 x10⁹/L e ocorre em cerca de 5 a 10% dos pacientes no pré-operatório. A contagem basal de plaquetas de um indivíduo é relativamente estável ao longo da vida de forma que uma alteração importante na contagem basal pode ser secundária a uma alteração fisiológica, como ocorre na gravidez, ou a um processo patológico. Embora a função hemostática dependa de múltiplos fatores, o número e a função plaquetária são elementos-chave.¹ Em paciente em pré-operatório de cirurgia eletiva

com plaquetopenia sem etiologia clara, não se deve indicar a transfusão de plaquetas antes de esclarecer a causa.² O Quadro 01 resume os principais mecanismos relacionados à trombocitopenia que devem ser considerados no pré-operatório.

A função plaquetária pode estar comprometida por drogas como os próprios antiagregantes, por anti-inflamatórios não esteróides (AINES), anticonvulsivantes e antidepressivos. Também pode estar comprometida na uremia, na sepse (disfunção plaquetária induzida por bactéria) e, é claro, nas plaquetopatias hereditárias. Assim, a história clínica de sangramento é fundamental no pré-operatório e guiará a necessidade de prosseguir a investigação antes da cirurgia.

Mecanismo	Causas
Pseudotrombocitopenia	Agregação plaquetária in vitro induzida por EDTA no tubo de coleta.
Maior consumo plaquetário	Sangramento ativo, hemorragia maciça, coagulação intravascular disseminada, sepse, circulação extracorpórea.
Sequestro	Hepatoesplenomegalia.
Menor produção de plaquetas	Quimioterapia, radioterapia, intoxicação pelo álcool (ou outras drogas), infecção viral (HIV, HCV, CMV, EBV), infiltração da medula óssea (leucemia, linfomas, outros tumores), infecção, doença hepática (diminuição de trombopoetina).
Destrução plaquetária	Trombocitopenia imune, trombocitopenia imune induzida por drogas, trombocitopenia induzida por heparina (HIT), microangiopatias trombóticas, púrpura pós-transfusional, ECMO, by-pass cardiopulmonar.

Adaptado de Estcourt et al (2017).²

Para fins cirúrgicos, a trombocitopenia pode ser caracterizada como leve (100 a 149 10⁹/L), moderada (50 a 109/L) e grave (<50 x10⁹/L). Apesar dessa classificação, sabe-se que a relação da contagem com o risco de sangramento não é linear e que a capacidade hemostática depende de outras variáveis. Estudos sugerem que o risco de sangramento espontâneo é difícil de prever até que a contagem de plaquetas atinja valores muito baixos (<10x 10⁹/L). Além da contagem de plaquetas, muitos outros fatores afetam a probabilidade de sangramento, incluindo a causa da plaquetopenia, a idade do paciente, bem como a presença concomitante de infecção/sepse e uso de medicamentos. Todas essas variáveis devem ser consideradas antes de indicar a transfusão de plaquetas.³

Existem poucos dados para guiar os gatilhos para a transfusão de plaquetas em procedimentos cirúrgicos. As recomendações são em sua maioria baseadas em estudos com fraca evidência e em opiniões de especialistas. A maior experiência acaba sendo proveniente de estudos envolvendo pacientes oncológicos e hematológicos. A transfusão de plaquetas pode ser indicada para a profilaxia de sangramento em pacientes com contagens muito baixas (e presença de fatores de risco para sangramento maior) e pré-procedimentos invasivos, ou como terapêutica, para o tratamento do sangramento ativo. Os gatilhos para indicar a transfusão profilática de plaquetas variam de acordo com o procedimento e, muitas vezes, não há consenso entre especialistas. O Quadro 1A, no Apêndice, resume algumas das indicações de transfusão profilática.⁴

Outras medidas não transfusionais podem ser consideradas para controlar o sangramento associado à plaquetopenia. O uso de antifibrinolíticos em pacientes com plaquetopenia por falência medular pode reduzir o sangramento e a necessidade transfusional. Também são utilizados no controle de sangramentos em pacientes com disfunção plaquetária e devem ser indicados na hemorragia associada ao trauma e no paciente candidato à cirurgia de grande porte com previsão de perda > 500mL. O uso de DDAVP (desmopressina) pode ser útil no tratamento do sangramento em pacientes com suspeita de disfunção plaquetária secundária à uremia, uma vez que ela aumenta a liberação de múltiplos de Von Willebrand pelo endotélio, porém é eficaz por um curto período de tempo, pois exibe taquifilaxia após as primeiras doses. Ela também pode ser utilizada em plaquetopatias hereditárias, no controle de sangramentos de menor magnitude, em geral, associadas a um antifibrinolítico.^{2,5} Mais detalhes sobre os antifibrinolíticos estão considerados em artigo que faz parte deste consenso.

Estudos com agonistas do receptor de trombopoetina (TPO) mostram que essa classe de medicamentos pode ser uma alternativa para melhorar a contagem plaquetária antes de procedimentos cirúrgicos de grande porte em diferentes patologias (doenças hematológicas, trombocitopenia imune, toxicidade à quimioterapia e doença de depósito), especialmente na doença hepática crônica. Apesar de reduzir a necessidade transfusional de plaquetas e os riscos associados (reações alérgicas, aloimunização/refratariedade plaquetária, transfusion-related acute

lung injury- TRALI, sepse, etc.), o custo da droga ainda limita seu uso na rotina.^{6,7} No que diz respeito aos agentes by-pass, como o Fator VIIr, o CCP (concentrado de complexo protrombínico) e o CCPA (concentrado de complexo protrombínico ativado), não há evidência que favoreça o uso desses agentes na profilaxia ou tratamento do sangramento em pacientes com plaquetopenia, com exceção do uso do fator VIIa, que pode ser indicado em casos mais graves de disfunção plaquetária hereditária (Trombastenia de Glanzmann).^{1,2}

1.1 Manejo da antiagregação plaquetária em procedimentos eletivos

A decisão de suspender a antiagregação deve levar em conta o risco potencial de sangramento no procedimento cirúrgico e, por outro lado, o risco de eventos trombóticos considerando o motivo que indicou a antiagregação. As propriedades farmacológicas de cada antiplaquetário guiarão o momento da interrupção e da retomada no pós-operatório. O ácido acetilsalicílico (AAS) e os inibidores de P2Y12, clopidogrel e prasugrel, inibem irreversivelmente a função plaquetária e, quando necessário, a suspensão deve ocorrer com maior antecedência para permitir a restauração da função plaquetária. O inibidor P2Y12 ticagrelor, por sua vez, inibe reversivelmente a função plaquetária, sendo necessário pelo menos de dois a três dias.⁸

AAS: Para pacientes em uso de AAS que serão submetidos à cirurgia eletiva, é recomendada a manutenção do antiagregante, inclusive em cirurgias cardíacas. A suspensão deve ser considerada quando o AAS é usado como profilaxia primária e em casos com alto risco de sangramento, como neurocirurgias, sendo sugerida a suspensão com 5 dias antes do procedimento.^{8,9} Para procedimentos menores como extração dentária, procedimentos dermatológicos e oftalmológicos, também não se recomenda a suspensão de rotina do AAS.⁸

Inibidores P2Y12: Para pacientes que serão submetidos a cirurgias cardíacas e não cardíacas, sugere-se a suspensão dos inibidores P2Y12. Recomenda-se a suspensão do clopidogrel com cinco dias de antecedência, o ticagrelor com três a cinco dias e o prasugrel com sete dias de antecedência.⁸ Para procedimentos menores como extração dentária, procedimentos dermatológi-

cos e oftalmológicos, não se recomenda a suspensão de rotina dos inibidores P2Y12.

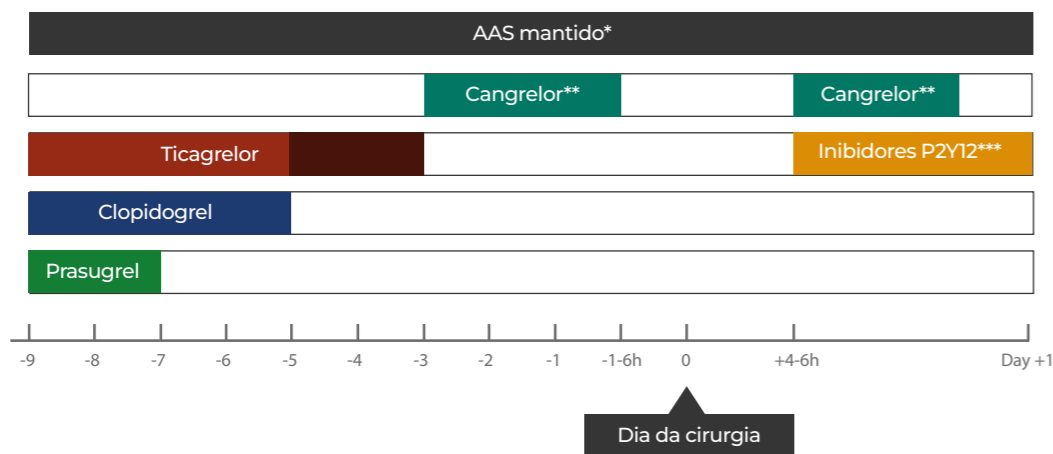
Dupla antiagregação: Para pacientes com doença arterial coronariana com implante de stent recente, que serão submetidos à cirurgia, não é recomendada a suspensão da dupla antiagregação (AAS + inibidor P2Y12). Quando possível, o procedimento cirúrgico deve ser adiado. Se a colocação do stent ocorreu há menos de 12 semanas, preconiza-se manter a dupla antiagregação ou suspender apenas um antiagregante. Se o implante do stent tiver ocorrido há mais de três meses, recomenda-se suspender o inibidor P2Y12. A decisão deve envolver o cardiologista, uma vez que diversos fatores devem pesar na decisão: o tipo de stent (se com fármaco ou não), o tempo de stent, o número e a localização dos implantes. A suspensão de rotina da dupla agregação utilizando ponte com inibidor IIb/IIIa (Cangrelor) ou HBPM não é recomendada. Ainda, para pacientes em dupla agregação que serão submetidos a procedimentos com baixo risco de sangramento, sugere-se a suspensão apenas do inibidor P2Y12.⁸

Testes de função plaquetária: Em pacientes recebendo terapia com drogas antiplaquetárias que passarão por procedimento eletivo, não é atualmente recomendado o uso rotineiro de testes de função plaquetária no pré-operatório para guiar o manejo antiplaquetário pré-operatório. O teste de função plaquetária pode ser usado com um possível benefício em certos cenários, como pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica que começaram recentemente a tomar um inibidor de P2Y12, mas deve-se levar em conta os custos consideráveis para sua implementação.⁸

O paciente deve ser questionado também sobre o uso de outros inibidores da função plaquetária menos comumente usados que também devem ser suspensos. Essas drogas incluem cilostazol, dipiridamol e pentoxifilina, com meia-vida de 2 a 10 horas. Os anti-inflamatórios não esteroides têm propriedades antiplaquetárias reversíveis com meias-vidas que variam de 2 a 6 horas (ibuprofeno, cetoprofeno, indometacina), de 7 a 15 horas (celecoxibe, naproxeno), a de aproximadamente 20 horas (meloxicam, piroxicam).

A Figura 1 resume a abordagem pré-operatória dos antiagregantes.

Figura 1. Abordagem pré-operatória dos antiagregantes.



*Recomenda-se manter a droga. Considerar a suspensão em procedimentos com alto risco de sangramento, como em neurocirurgias. **Ponte com Cangrelor não indicada de rotina, deve ser considerada em pacientes com alto risco de trombose e seu início deve ocorrer 72 horas após a descontinuação do inibidor P2Y12. ***Devem ser reiniciados dentro de 24 horas pós-procedimento na dose de manutenção. † A suspensão deve ocorrer 3 a 5 dias pré-procedimento. ‡ A suspensão deve ocorrer 5 dias pré-procedimento. § A suspensão deve ocorrer 7 a 10 dias pré-procedimento. Adaptado de Douketis et al (2022).⁸

1.2 Manejo dos anticoagulantes orais em procedimentos eletivos

AO manejo dos anticoagulantes orais (ACO) no pré-operatório dependerá das características do ACO, do risco de sangramento associado ao procedimento e ao paciente, bem como dos fatores de risco para eventos tromboembólicos. O risco de sangramento em cada procedimento deve determinar se o ACO deve ser suspenso, quando deve ser suspenso e quando deve ser reiniciado no pós-operatório. Em paralelo, o risco de eventos tromboembó-

licos vai indicar se é necessário realizar transição para heparina não fracionada ou de baixo peso molecular para minimizar o risco de novo evento no pré-operatório.¹⁰

Os procedimentos devem ser classificados como sendo de risco mínimo de sangramento, risco baixo/moderado ou risco alto (Quadro 2), assim como o risco de tromboembolismo venoso para cada paciente deve ser estimado (Quadro 3). Recomenda-se que os serviços utilizem ferramentas padronizadas para estratificação do risco de sangramento e de tromboembolismo venoso (TEV).

Risco de sangramento do procedimento	Exemplos de procedimentos
Alto (sangramento maior em 30 dias >2%)	Qualquer cirurgia maior (duração >45 min) e anestesia neuroaxial. Cirurgia cardíaca, intracraniana, medula espinhal. Cirurgia oncológica, cirurgia ortopédica maior, cirurgia plástica reconstrutiva, cirurgia urológica ou gastrointestinal (especialmente com anastomose), ressecção transuretral da próstata, bexiga ou ablação de tumor, nefrectomia, biópsia renal, ressecção de pólipos colônicos, ressecção intestinal, gastrostomia percutânea, CPRE, cirurgias em órgãos muito vascularizados (rins, fígado, baço).
Baixo a moderado (sangramento maior em 30 dias 0-2%)	Artroscopia, biópsia de linfonodos e cutânea, cirurgia de pé/mãos, coronariografia, procedimentos endoscópicos com ou sem biópsia (endoscopia, colonoscopia, broncoscopia), histerectomia abdominal, colecistectomia, herniorrafia abdominal, cirurgia hemorroidária, injeção epidural.
Mínimo (sangramento maior em 30 dias =0%)	Procedimentos dermatológicos menores (excisão basocelular e espinocelular, ceratoses actínicas e nevos), cirurgia de catarata. Pequenos procedimentos dentários (extrações, restaurações, próteses, endodontia), limpeza dentária. Implante de marca-passo ou cardiodesfibrilador.

Adaptado de Spyropoulos et al (2019).¹⁰

Categoria de risco	Valva mecânica cardíaca	Fibrilação atrial	Tromboembolismo venoso (TEV)
Alto	-Valva mecânica mitral - Valva em gaiola ou disco basculante mitral/aórtico - AVC ou AIT <3 meses	-CHADS2 escore 5 ou 6 -CHA2DS2VASC escore ≥7 -AVC ou AIT < 3 meses -Doença reumática valvar	-Deficiência de proteína C, S ou antitrombina - Anticorpo antifosfolípide - Trombofilias múltiplas - Trombose de filtro de veia cava - Doença oncológica em atividade
Moderado	- Prótese valvar aórtica de duplo folheto com fatores de risco maiores para AVCb	- CHADS2 escore 3 ou 4 - CHA2DS2VASC escore 5 ou 6	- TEV nos últimos 3-12 meses - TEV recorrente - Trombofilia não grave - Doença oncológica em atividade ou recente
Baixo	- Prótese valvar aórtica de duplo folheto sem fatores de risco maiores para AVCb	- CHADS2 escore 0 a 2 sem antecedente de AVC/AIT - CHA2DS2VASC escore 1 a 4	- TEV há mais de 12 meses

(a) Câncer de pâncreas, doença mieloproliferativa, tumor cerebral, câncer gástrico.
(b) Fibrilação atrial, AVC ou AIT prévios, hipertensão, diabetes, insuficiência cardíaca, idade >75 anos.
(c) História de doença oncológica, exceto lesões de pele não melanoma. Adaptado de Spyropoulos et al (2019).¹⁰

A abordagem clínica dependerá do anticoagulante em uso, se inibidor da vitamina K (IVK) ou anticoagulantes diretos (DOAC). Em geral, a suspensão dos ACO não é recomendada de rotina para procedimentos com risco mínimo de sangramento. Para procedimentos com maior risco, os ACO devem ser interrompidos. No caso dos DOACs, não se recomenda a ponte com heparina, isso porque a meia-vida dessas drogas é curta, permitindo a suspensão mais próxima ao procedimento. Já para pacientes em uso de varfarina, a ponte pode ser considerada em pacientes com risco alto ou intermediário de TEV, mas não é indicada em

pacientes com baixo risco de TEV (Quadro 1B, no Apêndice).¹¹ Quando indicada a ponte com heparina, a programação deve envolver a realização de INR sete dias antes do procedimento, a suspensão da droga (D-6 a D-5), a introdução da HBPM no D-3 e a repetição do INR no D-1 para avaliar a necessidade de VitK adicional (Quadro 1C, no Apêndice). O momento da suspensão dos DOACs, bem como de sua reintrodução, dependerá do risco do procedimento e da função renal do paciente (Quadro 04).

Quadro 04. Manejo no pré-operatório dos anticoagulantes diretos.

	Função renal Cl cr (ml/min)	Suspensão (no de dias antes da cirurgia)		Reintrodução (horas após a cirurgia)	
		Risco cirúrgico de sangramento		Risco cirúrgico de sangramento	
		Baixo	Alto ^a	Baixo	Alto
Dabigatran	>50	2	3		
	30-50	3	4-5		
Rivaroxabana	>50	2	3		
	30-50	2	3	24 horas	48-72 horas ^b
Apixabana	15-29,9 ^c	Individualizar	Individualizar		
	>50	2	3		
	30-50	2	3		
Edoxabana	15-29,9	Individualizar	Individualizar		
	>50	2	3		

Clcr: clearance de creatinina; (a) Inclui qualquer cirurgia envolvendo anestesia de neuroeixo. (b) Para pacientes com alto risco de TEV, considerar reiniciar dose reduzida de Dabigatran (75mg 2x dia), rivaroxabana (10mg/dia) ou apixabana (2,5mg, 2x/dia) na tarde após a cirurgia e no primeiro pós-operatório. (c) Valor considerado para pacientes recebendo dose de 15mg/dia de Rivaroxabana. Adaptado de Spyropoulos et al (2016).¹¹

1.3 Reversão da anticoagulação oral na emergência

Situações envolvendo hemorragia grave associada aos ACOs, acidente vascular cerebral hemorrágico ou casos de cirurgias de urgência/emergência podem exigir a rápida reversão da anticoagulação. É fundamental que todo serviço tenha estabelecido um protocolo para reversão de acordo com a terapia anticoagulante em uso.

1.3.1 Reversão dos inibidores de vitamina K

Mesmo sendo administrada por via endovenosa, a vitamina K pode levar horas para reverter a ACO, pois dependerá da produção dos fatores II, VII, IX e X pelo fígado. Isso torna o seu uso inadequado como única estratégia de reversão diante de hemorragias graves e ameaçadoras à vida. Historicamente, o plasma fresco congelado (PFC) foi amplamente aplicado na reversão dos inibidores da vitamina K, mas sua eficácia na urgência nunca foi estabelecida. Além disso, o uso do plasma implica atraso para início da terapia devido à necessidade de tipagem ABO e de descongelamento; outro fator limitante é o volume de plasma para reversão, que geralmente é alto e pode exigir um maior tempo para infusão. Por se tratar de um hemocomponente, o paciente está exposto ao risco de reações transfusionais, como sobrecarga volêmica, TRALI (transfusion associated acute lung injury), transmissão de doenças infecciosas, reações alérgicas, etc.

O concentrado de complexo protrombínico (CCP) foi inicialmente desenvolvido para atender pacientes com deficiências hereditárias de fatores da coagulação, em especial, pacientes com hemofilia A e B; porém, com o tempo passou a ser utilizado para reverter a ação dos inibidores de vitamina K e foi aprovado pelo FDA em 2013 para esse fim. Nos estudos, o CPP reverteu mais rapidamente o INR que o PFC e sua resposta clínica não foi inferior. Além disso, a ocorrência de eventos tromboembólicos não foi superior com o CPP. Portanto, atualmente o CPP, associado à vitamina K endovenosa, é considerado a primeira escolha na reversão de urgência dos inibidores da vitamina K.⁹

1.3.2 Reversão dos DOACs

A experiência com os DOACs, antes do desenvolvimento de seu antídoto, mostra que muitos pacientes com sangramento associado a essas drogas não requerem agentes de reversão e podem ser controlados apenas com medidas de suporte. Tais medidas incluem a descontinuação do DOAC e de outros medicamentos conhecidos por interferir na hemostasia, compressão local ou abordagem direta do local do sangramento, ressuscitação volêmica e, quando necessário, suporte transfusional. Pacientes com sangramento mucoso podem se beneficiar da terapia antifibrinolítica. O carvão ativado oral pode ser usado para remover o DOAC não absorvido do trato gastrointestinal, particularmente, se tiver sido tomado nas últimas horas. Assim, os agentes de reversão devem ser reservados para sangramento com risco de vida, sangramento em local crítico, como sistema nervoso central, ou sangramento importante que não responde às medidas de apoio acima mencionadas.¹²

Ao considerar um agente de reversão, é importante avaliar o grau de anticoagulação e a probabilidade de o anticoagulante estar contribuindo para o sangramento. Se ensaios para medir a concentração plasmática de DOAC não estiverem disponíveis, o grau de anticoagulação pode ser estimado com base no agente específico, na dose, no intervalo desde a última tomada e na função renal e hepática. Dessa forma, o uso de um agente de reversão deve ser considerado quando estimado um nível sérico clinicamente relevante de DOAC.¹²

Dois agentes de reversão específicos foram aprovados pelo Food and Drug Administration (FDA) nos EUA: o idarucizumabe para reversão de dabigatran e o andexanet alfa (fator Xa recombinante inativado) para a reversão de apixabana e rivaroxabana. O uso do concentrado de complexo protrombínico (CCP) é considerado off-label e controverso para tratamento de sangramento grave na ausência dos inibidores específicos dos DOACs.

1.4 Manejo das coagulopatias hereditárias no pré-operatório

No pré-operatório, os pacientes com coagulopatias hereditárias devem ser avaliados em conjunto com o hematologista que os

acompanha. Em casos suspeitos, porém não confirmados de distúrbios hereditários da coagulação, é recomendado que a cirurgia seja adiada até que o diagnóstico seja concluído, permitindo uma conduta direcionada para cada distúrbio específico. A doença de Von Willebrand (DVW) e as hemofilias (deficiência de fator VIII ou IX) são as coagulopatias hereditárias mais comuns.^{13,14} São consideradas coagulopatias raras as deficiências de fatores I (fibrinogênio), II (protrombina), V, VII, X e XIII.¹⁵ É importante destacar que não se deve indicar o uso de hemocomponentes (plasma fresco congelado ou crioprecipitado) para a correção de deficiências hereditárias de fatores da coagulação para as quais estejam disponíveis hemoderivados contendo os fatores específicos (concentrado de Fator VIII, IX, XI, XIII, CP, CPA, Fator VIII+ Von Willebrand, fibrinogênio) ou ainda fatores recombinantes (Fator VIIr, Fator VIIr).^{13,14,15}

1.5 Indicação de outras possíveis situações que afetam a coagulação

O médico deverá avaliar outras condições que afetam a coagulação de um paciente e que não estejam diretamente ligadas a coagulopatias hereditárias, uso de DOACs (anticoagulantes orais diretos), antiagregantes e antiplaquetários, tais como:

Doenças hepáticas: distúrbios hepáticos, como cirrose e hepatite, podem interferir na produção de proteínas de coagulação pelo fígado, como a síntese de fatores de coagulação. Isso pode resultar em um desequilíbrio nas vias de coagulação e sangramento anormal.

Síndrome hepatorenal: nesta condição, a função renal é afetada devido a doenças hepáticas graves. Isso pode levar a distúrbios de coagulação decorrentes da insuficiência renal e suas implicações no equilíbrio dos componentes do sangue.

Hemangiomas no fígado: tumores benignos no fígado, como hemangiomas, podem causar distúrbios de coagulação, em função das interações complexas com as vias de coagulação.

É importante lembrar que a coagulação é um processo complexo e interconectado, envolvendo múltiplos fatores. Portanto, qualquer condição médica que afete o fígado, o sistema circulatório ou a produção de componentes sanguíneos pode ter implicações na coagulação do paciente. Sempre é recomendado que um médico ou especialista avalie individualmente o paciente e sua condição médica específica para fornecer diagnóstico e tratamento adequados.

RECOMENDAÇÕES:

Recomendamos que, para o efetivo manejo da hemostasia pré-operatória, as seguintes ações sejam observadas:

- Pacientes com fatores de risco individuais ou familiares, identificados como potencialmente interferentes na coagulação sanguínea, devem ser avaliados de forma criteriosa, com eventual suspensão da cirurgia eletiva até que se complete a avaliação diagnóstica.
- Pacientes com trombocitopenia devem ser avaliados considerando a magnitude da trombocitopenia, sua etiologia e fatores de risco adicionais para sangramento, ficando as transfusões de plaquetas, em geral, reservadas a situações de sangramento evidente ou antes de procedimentos invasivos com contagens consideravelmente baixas.
- A decisão de suspender a antiagregação plaquetária no

pré-operatório deve levar em conta o risco potencial de sangramento no procedimento cirúrgico e, por outro lado, o risco de eventos trombóticos considerando o motivo que indicou a antiagregação, assim como a meia-vida de cada droga.

- É necessária a suspensão dos anticoagulantes orais pré-procedimento, em intervalos guiados pela meia-vida de cada droga. Não está indicada a ponte com heparina para os DOACs.
- O manejo do sangramento agudo envolvendo IVK em cirurgias de urgência deve considerar o uso de vitamina K intravenosa associada à reposição de fatores de coagulação, preferencialmente complexo protrombínico.
- O manejo da deficiência de fatores específicos da coagulação deve ser realizado com hemoderivados específicos para cada fator.

CONCLUSÃO

Os protocolos de gerenciamento de sangue do paciente concentram-se no atendimento personalizado, incorporando estratégias baseadas em evidências para otimizar o estado hemostático do paciente antes e durante a cirurgia. Ao empregar esses princípios, os profissionais de saúde podem aumentar a segurança do paciente, reduzir as necessidades de transfusão, melhorar os resultados cirúrgicos e fornecer cuidados personalizados de alta qualidade para pacientes com distúrbios de coagulação e riscos de sangramento.

REFERÊNCIAS

01. Nagrebetsky A, Al-Samkari H, Davis NM, Kuter DJ, Wiener-Kronish JP. Perioperative thrombocytopenia: evidence, evaluation, and emerging therapies. Br J Anaesth [Internet]. 2019;122(1):19-31. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.09.010>

02. Estcourt LJ, Birchall J, Allard S, Bassej SJ, Hersey P, Kerr JP, et al. Guidelines for the use of platelet transfusions. Br J Haematol. 2017;176(3):365-94.

03. Nagrebetsky A, Al-Samkari H, Davis NM, Kuter DJ, Wiener-Kronish JP. Perioperative thrombocytopenia: evidence, evaluation, and emerging therapies. Br J Anaesth. 2019 Jan;122(1):19-31. doi: 10.1016/j.bja.2018.09.010.

04. Thiele T, Greinacher A. Platelet Transfusion in Perioperative Medicine. Semin Thromb Hemost. 2020 Feb;46(1):50-61.

05. Patel PA, Wyrobek JA, Butwick AJ, Pivalizza EG, Hare GMT, Mazer CD, Goobie SM. Update on Applications and Limitations of Perioperative Tranexamic Acid. Anesth Analg. 2022 Sep 1;135(3):460-473. doi: 10.1213/ANE.0000000000006039.

06. Al-Samkari H, Marshall AL, Goodarzi K, Kuter DJ. Romiplostim for the management of perioperative thrombocytopenia. Br J Haematol. 2018;182(1):106-13.

07. Terrault N, Chen YC, Izumi N, Kayali Z, Mitrut P, Tak WY, et al. Avatrombopag Before Procedures Reduces Need for Platelet Transfusion in Patients With Chronic Liver Disease and Thrombocytopenia. Gastroenterology [Internet]. 2018;155(3):705-18. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.05.025>

08. Douketis JD, Spyropoulos AC, Murad MH, Arcelus JI, Dager WE, Dunn AS, et al. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy: An American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline. Chest [Internet]. 2022;162(5):e207-43. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.07.025>

09. Kietai S, Ahmed A, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, et al. Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care: Second update 2022. Vol. 40, European Journal of Anaesthesiology. 2023. 226-304 p.

10. Spyropoulos AC, Brohi K, Caprini J, Samama CM, Siegal D, Tafur A, et al. Scientific and Standardization Committee Communication: Guidance document on the periprocedural management of patients on chronic oral anticoagulant therapy: Recommendations for standardized reporting of procedural/surgical bleed risk and patient-specific. J Thromb Haemost. 2019;17(11):1966-72.

11 Spyropoulos AC, Al-Badri A, Sherwood MW, Douketis JD. Peri-

procedural management of patients receiving a vitamin K antagonist or a direct oral anticoagulant requiring an elective procedure or surgery. J Thromb Haemost. 2016;14(5):875-85.

12. Cuker A, Burnett A, Triller D, Crowther M, Ansell J, Van Cott EM, et al. Reversal of direct oral anticoagulants: Guidance from the Anticoagulation Forum. Am J Hematol. 2019;94(6):697-709.

13 Ministério da Saúde. Manual de Hemofilia. Vol. 1. 2015. 80 p.

14. Santos MPL, Neto SAM, Assis DFP de, Filho THN da S, Filho ÁGS. Doença De Von Willebrand. Genética médica aplicada à prática clínica. 2021. 120-129 p.

15 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Manual das Coagulopatias Hereditárias Raras [Internet]. 2015. 68 p.

APÊNDICE

	Condição clínica	Contagem recomendada
Indicação profilática (sem sangramento ou grau 1*)	Aplasia transitória medular secundária à quimioterapia ou transplante alogênico	>= 10 mil**
	Plaquetopenia em paciente com aplasia transitória secundária à quimioterapia ou transplante alogênico sem sangramento, mas com fator de risco*	>= 20mil
	Aplasia medular crônica em que não é prevista recuperação da contagem de plaquetas em tratamento medicamentoso intensivo	>=10mil
	Aplasia medular crônica em que não é prevista recuperação da contagem de plaquetas.	Não indicar de rotina transfusão profilática
	Aplasia medular crônica para evitar recorrência de sangramento >=grau 2	Avaliar individualmente cada caso
	Biópsia e punção de medula, inserção periférica de cateter, cirurgia de catarata, remoção de cateter venoso central	Não indicar de rotina transfusão profilática
	Aplasia crônica estável, distúrbio da função plaquetária, consumo ou destruição (CIVD, PTT), trombocitopenia imune (PTI, HIT, PPT)	Transfusão profilática não indicada
	Aplasia transitória ou crônica com fatores de risco (paciente crítico, outros distúrbios da coagulação associados, sepse, uso de antibióticos)	>= 10-20 mil
	Implantação de cateter venoso central (guiado por ultrassom, equipe experiente)	>20 mil
	Indicação terapêutica	Punção lombar
Inserção de remoção de cateter epidural		>=80 mil
Cirurgia maior		>50 mil
Biópsia hepática percutânea		>50 mil
Neurocirurgia ou cirurgia oftalmológica posterior		>100 mil
Hemorragia grave		>50 mil
Politrauma, lesão cerebral, AVCh		>100 mil
Sangramento grau >=2 não grave		>30 mil

Adaptado de Estcourt et al (2017).² **Considerar não realizar profilaxia em transplante autólogo.

Risco de TEV	Tipo de ACO	Alto risco de sangramento	Baixo risco de sangramento	Mínimo risco de sangramento
Alto	IVK	Interromper varfarina e considerar ponte com HBPM conforme julgamento clínico e evidências ^{a,b}		Não interromper terapia anticoagulante ^c
	DOAC	Interromper DOAC. Ponte com HBPM não recomendada		
Intermediário	IVK	Considerar suspender varfarina sem ponte com HBPM com base em julgamento clínico e evidências ^{a,b}		
	DOAC	Interromper DOAC. Ponte com HBPM não recomendada		
Baixo	IVK	Interromper varfarina. Sem necessidade de ponte com HBPM ^b		
	DOAC	Interromper DOAC. Ponte com HBPM não recomendada		

Adaptado de Spyropoulos et al (2016).¹¹ HBPM: heparina de baixo peso molecular. (a) Na fibrilação atrial, considerar ponte para pacientes com CHADS2 de alto risco (pontuações de 5 e 6). (b) Considerar dose profilática de HBPM em pacientes submetidos a procedimentos com alto risco de sangramento ou procedimentos de grande porte associados a um maior risco de TEV. (c) Pode-se considerar suspensão de DOAC apenas no dia do procedimento.

Quadro 1C. Manejo da varfarina no pré-operatório com ponte de heparina de baixo peso molecular.

Dia do pré-operatório	Varfarina	HBPM	INR
D-7 a -10	Suspender a droga	Sem heparina	Avaliar INR, função renal, hemograma completo
D - 6 a -5	Dose suspensa	Sem heparina	-----
D- 4	Dose suspensa	Sem heparina	-----
D- 3	Dose suspensa	Iniciar dose terapêutica*	-----
D- 2	Dose suspensa	Manter dose terapêutica	
D- 1	Dose suspensa	Última dose pelo menos 24 horas antes do horário programado da cirurgia (50% da dose diária)	Avaliar INR: -Se <1,5 seguir com cirurgia -Se <1,8 e >1,5 considerar dose VO de vitK (1,0-2,5mg)
D 0	Dose suspensa	Sem heparina	
D +1	Reiniciar dose habitual	Reiniciar se procedimento de baixo risco de sangramento	---
D+ 2 ou +3	Manter dose habitual	Reiniciar se procedimento de alto risco de sangramento	---
D+4	Manter dose habitual	Suspender HBPM quando INR>1,9	Avaliar INR
D+ 7 a D+10	Manter dose habitual	-----	Avaliar INR

Adaptado de Spyropoulos et al (2016).¹¹ HBPM: heparina de baixo peso molecular. *Dose subcutânea de 1mg/Kg de 12/12h ou 1,5mg/Kg uma vez ao dia.



PILAR 2 INTRAOPERATÓRIO



Hemostasia intraoperatória e reposição volêmica

Juan Carlos Montano-Pedroso ^{1,2}, Roseny dos Reis Rodrigues ^{3,4}; Fernanda Vieira Perini ^{5,6}; Luciana Correa Oliveira ⁷; Enis Donizetti ⁸; Silvia Renata Cornélio Parolin Rizzo ⁹; Guilherme Rabello ¹⁰; Dante Mario Langhi Junior ¹¹

(1) Universidade Federal de São Paulo - Unifesp

(2) Instituto de Assistência Médica do Servidor Público Estadual – Iamspe

(3) Hospital Israelita Albert Einstein São Paulo

(4) Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

(5) Grupo GSH – Gestor de Serviços de Hemoterapia

(6) Associação Beneficente Síria – HCOR

(7) Hemocentro de Ribeirão Preto, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP)

(8) Hospital Sírio Libanês

(9) Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular

(10) Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

(11) Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (EPM UNIFESP)

PALAVRAS-CHAVE

Sangramento

Hemostasia intraoperatória

Agentes hemostáticos

Reposição volêmica

Fluidoterapia intraoperatória

RESUMO

A hemostasia desempenha um papel crítico em procedimentos cirúrgicos, sendo essencial para um desfecho bem-sucedido. Além disso, avanços em agentes hemostáticos oferecem novas abordagens para controlar sangramentos, tornando as cirurgias mais seguras. A escolha adequada desses agentes é crucial. A reposição volêmica, outra parte integrante do Patient Blood Management (PBM), mantém a perfusão tecidual, prevenindo danos celulares. A individualização na administração de fluidos é vital, com a escolha entre cristaloídes e colóides dependendo do caso. Colóides, ao contrário dos cristaloídes, aumentam a pressão oncótica, contribuindo para a retenção de líquidos no espaço intravascular. A compreensão desses aspectos é fundamental para garantir uma cirurgia segura e eficaz, minimizando complicações relacionadas à perda de sangue e manutenção do estado hemodinâmico do paciente.

I. O papel fundamental da hemostasia no manejo e estabilização do paciente cirúrgico

A hemostasia, sem dúvida, desempenha um papel crítico e de importância fundamental em todos os procedimentos cirúrgicos. Sua gestão eficaz começa com a identificação e manejo pré-operatório de fatores de risco para maior sangramento, embora, neste artigo, será dado enfoque ao período intraoperatório, por meio da aplicação de técnicas cirúrgicas sólidas e suporte anestésico adequado, constituindo os pilares essenciais para um desfecho cirúrgico bem-sucedido.¹ Atualmente o controle da hemorragia pode se beneficiar de soluções inovadoras, que, juntamente com as habilidades da equipe cirúrgica, podem contribuir para reduzir ou controlar a perda de sangue.²

O avanço contínuo da biotecnologia tem resultado no desenvolvimento de agentes hemostáticos tópicos, oferecendo aos cirurgiões um arsenal mais amplo de opções para lidar com o desafio da hemostasia. Esses agentes abrangem desde soluções hemostáticas absorvíveis, como gelatinas, colágeno microfibrilar e celulose oxidada regenerada, até opções biologicamente ativas, como a trombina, colas biológicas e outras combinações de substâncias.^{3,4,5,6,7,8}

Esses avanços não apenas enriquecem as opções do cirurgião, mas também abrem novos horizontes no tratamento de sangramentos difíceis de controlar. Ao combinar a perícia cirúrgica com essas soluções inovadoras, é possível alcançar uma gestão mais eficaz da hemostasia, reduzindo os riscos associados à perda de sangue excessiva e, por fim, proporcionando aos pacientes uma cirurgia mais eficaz e segura.

II. Agentes hemostáticos: explorando opções para o controle de hemorragias cirúrgicas

A eficácia da hemostasia é um fator crítico em procedimentos cirúrgicos e avanços contínuos na medicina têm proporcionado uma gama diversificada de agentes hemostáticos para atender às necessidades dos cirurgiões.^{5,6,7}

No contexto cirúrgico, uma variedade de agentes hemostáticos está disponível para uso intraoperatório, cada um com mecanismos e aplicações distintas. Esses agentes podem ser classificados como ativos ou passivos, dependendo de sua ação na promoção da hemostasia.^{9,10,11,12,13}

Agentes ativos

Os agentes hemostáticos ativos desempenham um papel direto na promoção da coagulação sanguínea. Entre eles, destacam-se os produtos que contêm trombina, uma enzima chave no processo de coagulação. Esses produtos aceleram a conversão de fibrinogênio em fibrina, promovendo a formação rápida de um coágulo estável. A trombina tópica é frequentemente utilizada em cirurgias vasculares e hepáticas devido à sua eficácia na hemostasia localizada.

Agentes passivos

Os agentes hemostáticos passivos, por outro lado, funcionam criando uma matriz ou barreira mecânica que auxilia na hemostasia. Exemplos incluem géis, esponjas e ligaduras absorvíveis. Esses materiais promovem a agregação plaquetária, pro-

porcionando um suporte físico para a formação de coágulos e acelerando o processo de cicatrização. São especialmente úteis em procedimentos cirúrgicos em que é necessária a oclusão de áreas maiores, como a ressecção hepática.

Os agentes hemostáticos também podem ser classificados segundo três categorias principais: absorvíveis, biológicos e sintéticos.

Agentes absorvíveis

1. Celulose oxidada regenerada (Surgicel Original®, Surgicel Nu-Knit®, Surgicel Fibrillar®, Interceed®, Gelitacel®): Esses produtos, derivados de celulose, são eficazes na promoção da hemostasia. Eles são aplicados diretamente no local da hemorragia e atuam absorvendo o sangue, formando um gel que auxilia na coagulação. Sua absorção gradual pelo corpo facilita a cicatrização.

2. Gelatinas (Surgifoam®, Gelfoam®, Gelfilm®, Gelita-spon®, Geli putty®, FloSeal®): As gelatinas são materiais porosos que também promovem a hemostasia absorvendo o sangue. Além disso, muitas delas podem ser usadas como veículos para outros agentes hemostáticos ou fármacos. O FloSeal, por exemplo, é uma combinação de matriz de gelatina e trombina.

3. Colágeno microfibrilar (Instat®, Helitene®, Helistat®, Avitene®, Avitene flour®, Avitene Ultrafoam®, EndoAvitene®, Avitene Ultrawrap®): O colágeno microfibrilar promove a hemostasia por meio de sua capacidade de atrair plaquetas e estimular a coagulação. Esses produtos são conhecidos por sua biocompatibilidade e dissolução gradual no corpo, facilitando a cicatrização.

Agentes biológicos

1. Selantes de fibrina (Evicel®, Tisseal®, Crosseal®, Quixil®): Esses selantes são compostos por fibrina e trombina. Quando misturados e aplicados no local da hemorragia, formam uma matriz semelhante a uma teia que promove a coagulação. São particularmente eficazes em cirurgias vasculares e em locais onde a sutura não é apropriada.

2. Trombina tópica (Evithrom®, Recothrom®, Thrombin-JMI®): A trombina tópica é uma enzima que converte o fibrinogênio em fibrina, promovendo a formação de coágulos. Pode ser usada sozinha ou em combinação com outros selantes de fibrina.

Agentes sintéticos

1. Adesivo de glutaraldeído e albumina bovina (BioGlue®): O BioGlue é um adesivo cirúrgico sintético que adere a tecidos e vasos sanguíneos, selando-os de forma eficaz. É frequentemente utilizado em procedimentos cardíacos.

2. Adesivos de cianoacrilato (Dermabond®, Omnex®): Os adesivos de cianoacrilato são aplicados diretamente na pele e são usados principalmente para fechar incisões cutâneas, evitando a necessidade de suturas em algumas situações.

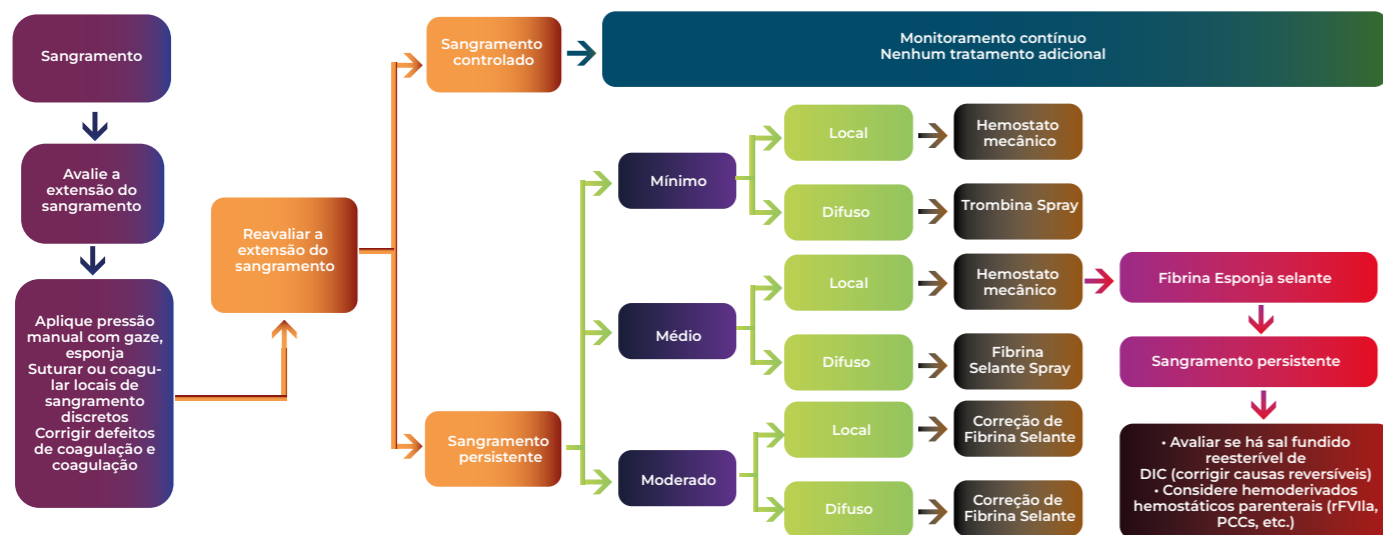
3. Polietilenoglicol (CoSeal®): O polietilenoglicol é um selante sintético usado em cirurgias cardíacas e vasculares. Ele ajuda a prevenir vazamentos em anastomoses e suturas.

O agente ideal é caracterizado por sua facilidade de aplicação, eficácia comprovada, versatilidade para ser utilizado em diferentes cenários cirúrgicos, ausência de reações alérgicas, capacidade de absorção completa e custo acessível. A escolha do agente hemostático apropriado depende do tipo de cirurgia, do

tipo e da quantidade de sangramento, do local da hemorragia e preferências do cirurgião. A grande quantidade de agentes disponíveis pode gerar dificuldades para que os médicos possam realizar suas escolhas. A figura abaixo traz uma proposta de algoritmo de tratamento, a fim de facilitar a escolha por parte

do cirurgião, conforme publicado por Shander e colaboradores (2014).⁸ O conhecimento e a utilização adequada desses agentes são fundamentais para garantir uma cirurgia segura e bem-sucedida, minimizando o risco de complicações decorrentes de hemorragias.^{6,14}

Figura 1. Algoritmo de tratamento de hemostasia tóxica.



Adaptado de Krajewski et al. (2015).¹⁵

III. Fluidoterapia intravenosa e sua relevância

Exploração da função crucial da fluidoterapia intravenosa na manutenção do estado hemodinâmico durante a cirurgia.

A reposição volêmica é pedra angular do tratamento de pacien-

tes graves, sobretudo em pacientes hipovolêmicos. É sabido que a volemia adequada faz parte do contexto de otimização da oferta de oxigênio que, por sua vez, tem impacto na redução do tempo de internação, melhora de variáveis de perfusão e mortalidade (Figura 2).²

Figura 2. Metas da reposição volêmica.

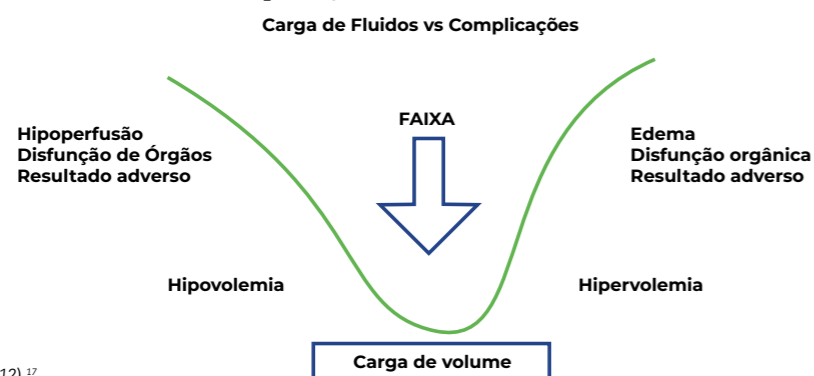
Metas da reposição volêmica
Otimizar o transporte de oxigênio
Interromper o desenvolvimento de hipoperfusão tecidual
Reduzir a incidência de falências orgânicas
Reduzir a morbi-mortalidade
Reduzir o tempo de internação hospitalar

Adaptado de Samuđrala S. Topical hemostatic agents in surgery: a surgeon's perspective. AORN J. 2008 Sep;88(3):S2-11 2

A curva de volemia ideal é representada por uma curva em V, onde a euvolemia é representada pela parte mais baixa da curva (Figura 3). Tanto a hipovolemia quanto a hipervolemia estão associadas com desfechos clínicos negativos. A hipovolemia está

associada à acidose metabólica, disfunção renal, hipoperfusão e outras consequências; a hipervolemia, por sua vez, está associada à lesão do glicocalix, excesso de água extra vascular pulmonar, edema intersticial e também coagulopatia dilucional.¹⁷

Figura 3. Carga de Fluidos versus Complicações



Adaptado de Doherty e Buggy (2012).¹⁷

As perguntas mais pertinentes que devem ser feitas antes de iniciarmos reposição volêmica nos pacientes são as quatro a seguir.

Qual é o tipo de fluido: cristaloides ou coloides?

Qual é a composição do fluido?

Qual a quantidade do fluido?

Qual momento de administrar o fluido?

Durante uma cirurgia, por exemplo, o corpo exige uma quantidade constante de oxigênio e nutrientes para manter a função celular adequada. A fluidoterapia intravenosa desempenha um papel vital na garantia de que o fluxo sanguíneo seja mantido em níveis suficientes para sustentar a perfusão tecidual. Por meio da administração adequada de fluidos, é possível prevenir a hipoperfusão que poderia levar a lesões celulares e disfunção de órgãos.

Individualização e monitoramento constante

Cada paciente é único e as necessidades de fluidos variam. Portanto, a administração de fluidos deve ser individualizada com base na condição do paciente, no tipo de cirurgia e na perda de fluidos estimada. Além disso, o monitoramento contínuo dos parâmetros hemodinâmicos, como a pressão arterial, a frequência cardíaca e a diurese, é essencial para ajustar a administração de fluidos de forma apropriada ao longo do procedimento cirúrgico.

Discussão sobre a perfusão tecidual e sua dependência da adequada reposição volêmica.

A perfusão tecidual é um aspecto vital para a saúde dos tecidos e órgãos do corpo. Durante uma cirurgia, as perdas de fluidos podem ser significativas, seja por hemorragias controladas ou por evaporação e perda insensível. A administração de fluidos intravenosos visa repor essas perdas e manter o volume circulante, garantindo que o sangue continue a ser entregue eficientemente aos tecidos e órgãos. Para alcançar uma reposição volêmica adequada, o anestesista deve considerar vários fatores, incluindo o tipo de cirurgia, o estado de saúde do paciente e a perda estimada de fluidos.

A administração de soluções intravenosas isotônicas, como o Ringer lactato ou o soro fisiológico, é comum para restaurar o volume sanguíneo de forma eficaz. No entanto, a individualização é fundamental, pois a necessidade de fluidos pode variar consideravelmente. A adequação da reposição volêmica deve ser monitorada de perto. Os parâmetros hemodinâmicos, como a pressão arterial, a frequência cardíaca e a diurese, devem ser avaliados regularmente durante a cirurgia. Isso permite ajustes precisos na administração de fluidos conforme necessário para manter a perfusão tecidual ideal.

Por outro lado, o desenvolvimento de hipervolemia se dá geralmente pela administração excessiva de volume. Em muitos casos, o fluido intraoperatório é administrado para tratar instabilidade hemodinâmica devido à vasodilatação, sangramento cirúrgico, disfunção miocárdica ou permeabilidade vascular, o que costuma resultar em sobrecarga de fluidos no pós-operatório. Embora o jejum pré-operatório durante a noite por aproximadamente 10 horas não reduza significativamente o volume intravascular, o período de jejum é limitado para evitar a desidratação pré-operatória. Os pacientes são incentivados a consumir líquidos orais claros até duas horas antes da cirurgia.

A oligúria (débito urinário <0,5 mL/kg por hora) é um indicador comumente usado de hipovolemia. Contudo, a oligúria por si só não é indicação suficiente para administração de fluidos em pacientes submetidos à anestesia e cirurgia. Por exemplo, os anestésicos inalatórios, bem como o estresse cirúrgico, podem reduzir o débito urinário em pacientes que estão realmente euvolêmicos, levando à sobrecarga de fluidos se o fluido for administrado para tratar a oligúria.¹⁷

IV. Reposição volêmica: cristaloides vs. coloides

Diferenças entre cristaloides e coloides.

É sabido que ainda não existe o fluido ideal; todos os fluidos, em maior ou menor grau, podem interferir com a coagulação sanguínea. Fluidos em excesso de qualquer natureza podem induzir a coagulopatia dilucional.

Na prática médica, a escolha entre soluções cristaloides e coloides para a reposição de fluidos é uma decisão crucial, com implicações significativas na manutenção da homeostase e no tratamento de pacientes. Ambos os tipos de soluções têm seu lugar e utilidade, mas suas características e mecanismos de ação diferem substancialmente.^{18,19,20}

Soluções cristaloides

Cristaloides são soluções de eletrólitos e água estéril que podem ser isotônicas, hipotônicas ou hipertônicas em relação ao plasma. Soluções eletrolíticas balanceadas (também denominadas soluções cristaloides tamponadas) que possuem uma composição eletrolítica semelhante ao plasma com a adição de um tampão (por exemplo, lactato) são mais utilizadas. Os exemplos incluem solução de Ringer com lactato ou Plasmalyte®.

Habitualmente, uma solução cristalóide eletrolítica balanceada é selecionada para administração rotineira de fluidos perioperatórios para manter a normovolemia intraoperatória. Durante procedimentos cirúrgicos de grande porte, administram-se aproximadamente 3 mL/kg por hora para repor perdas sensíveis e insensíveis e apoiar a taxa metabólica basal, e bolus de fluidos (normalmente 250 mL) são administrados em pacientes responsivos ao volume para otimizar o volume intravascular e substituição do sangue perdido por cristaloides numa base de volume de 1,5:1,0. Soluções contendo dextrose são evitadas devido aos supostos efeitos adversos da hiperglicemia.

A administração de um grande volume de solução salina normal (soro fisiológico – SF 0,9%) é evitada, pois tem sido associada à acidose hiperclorêmica. O risco de outros resultados adversos, particularmente lesão renal aguda, tem sido associado ao SF em vários estudos observacionais e randomizados.¹⁵ No entanto, os resultados não são consistentes em pacientes que não recebem grandes volumes de SF²¹ ou que não estão gravemente doentes.²²

Soluções coloides

Os coloides são derivados do plasma humano (por exemplo, albumina humana, plasma fresco congelado [PFC]) ou preparações semissintéticas (por exemplo, hidroxietilamido [HES], gelatinas). Os coloides podem ser dissolvidos em solução salina isotônica ou em uma solução com concentração eletrolítica balanceada semelhante ao plasma.

Alguns médicos preferem usar coloides em pacientes ou situa-

ções selecionadas na tentativa de expandir o volume microvascular com vazamento capilar mínimo em pacientes responsivos a fluidos, minimizando assim a quantidade total de fluido administrado e a formação de edema. Por exemplo, durante a perda de sangue, os coloides podem ser administrados numa base de volume de 1:1. A administração de albumina a 20% resulta em uma expansão duradoura do volume plasmático que dura até o período pós-operatório.

Contudo, as evidências de que as soluções coloidais são superiores às soluções cristaloides eletrolíticas balanceadas são escassas.²³ No geral, recomenda-se minimizar o uso de coloides, uma vez que eles não proporcionam benefícios hemodinâmicos significativos em relação aos cristaloides. Quando um coloide é selecionado para expandir o volume microvascular, utiliza-se albumina em vez de hidroxietilamidos.

Albumina

A albumina sérica humana está disponível em soluções de 5 e 25 por cento. Em algumas partes do mundo, a albumina sérica humana está disponível em soluções de 4 e 20 por cento. A albumina humana a 5% tem um efeito de volume (isto é, a porcentagem de líquido administrado que permanece intravascular) de 70%, enquanto a solução de albumina a 25% é isosmótica com o plasma. No Brasil, a albumina humana disponível no SUS é a 20%.²⁴ A albumina humana é pasteurizada e não transmite nenhuma doença infecciosa conhecida.

Hidroxietilamidos (HES)

Soluções HES são coloides sintéticos, identificados por três números correspondentes à concentração, peso molecular e substituição molar (ou seja, a média de grupos hidroxietil por unidade de glicose). Devido a preocupações relativas à toxicidade renal e aos efeitos na hemostasia, a administração de soluções

HES é restrita na Europa e na América do Norte.

Uma revisão sistemática de 2018 em pacientes gravemente enfermos com diagnósticos médicos e cirúrgicos observou uma maior incidência de terapia renal substitutiva naqueles que receberam soluções de HES em comparação com aqueles que receberam cristaloides.²³ Todavia, os dados não são consistentes. Uma meta-análise de ensaios randomizados de 2022 observou que a reposição intraoperatória do volume intravascular com HES durante cirurgia abdominal aberta não foi associada ao aumento do risco de lesão renal aguda após 30 dias de pós-operatório em comparação com o uso de soluções cristaloides.²⁵

Como os produtos HES prejudicam a reatividade plaquetária e diminuem as concentrações plasmáticas circulantes do fator VIII de coagulação e do fator von Willebrand, a administração pode resultar no enfraquecimento da formação de coágulos e em mais transfusões de produtos sanguíneos, incluindo PFC, crioprecipitado e plaquetas, em comparação com outras opções de fluidos. Uma revisão sistemática de 2018 de ensaios randomizados com pacientes gravemente enfermos observou uma maior incidência de transfusão naqueles que receberam soluções HES em comparação àqueles que receberam cristaloides.²³ Sabemos que as diferenças entre cristaloides e coloides vão além das suas características moleculares; embora os coloides exerçam maior força colóido-osmótica por conta de seu maior poder oncótico e de atrair a água para o intravascular, esse benefício não foi traduzido em relevância clínica ao ser comparado com os cristaloides.^{26,27,28} Apesar da ação de melhora da volemia com menores quantidades de volume, as soluções coloides foram mais associadas com desfechos clínicos diversos; prurido, reações anafiláticas e anafilactoides foram bem descritas principalmente com os coloides das primeiras gerações; porém mesmo os coloides de gerações mais recentes estão associados com disfunção renal e alteração da hemostasia em pacientes críticos.²⁹ Seguem abaixo as principais alterações do coloide na coagulação (Figura 4).

Figura 4. Efeito anticoagulante específico de coloides

Coagulação plasmática
Síndrome de von Willebrand adquirida e diminuição de fator VIII
Redução na geração de trombos
Redução das interações trombina-fibrinogênio
Redução da interação de fator XIII-polímero de fibrina
Melhor resposta fibrinolítica
Reatividade plaquetária
Disponibilidade reduzida de glicoproteína IIb-IIIa
Agregação e aderência plaquetária reduzida

Adaptado de Kozek-Langenecker (2015).²⁹

Gelatinas

As gelatinas não são usadas nos Estados Unidos devido à sua curta duração de ação (duas a três horas) e devido à rápida excreção na urina, possíveis efeitos na coagulação e uma incidência relativamente alta de anafilaxia. As gelatinas são usadas em alguns países, como o Brasil, porque são baratas e têm um efeito de volume de 70 a 80 por cento.

A composição do fluido também pode interferir na coagulação

dos pacientes críticos. É bem descrito que reposições volêmicas vigorosas com soluções salinas a 0,9% estão mais associadas com acidose metabólica hiperclorêmica por conta do seu pH mais baixo e da sua quantidade aumentada de cloro. A acidose, por sua vez, sabidamente, dificulta a coagulação pois piora as reações enzimáticas necessárias para a manutenção da homeostasia e da hemostasia.

Ainda é importante lembrar que as soluções cristaloides balanceadas, embora tenham um pH mais próximo do pH fisiológico,

não possuem o íon cálcio; este íon, que é o IV cofator da coagulação, precisa ser repostado em situações críticas que estejam cursando com sangramento importante ou naqueles pacientes que estejam sendo transfundidos pois o citrato das bolsas diminui os níveis séricos do cálcio.

Como dito anteriormente, a quantidade ideal de fluido é importante não somente para a coagulação, mas também para a manutenção das funções orgânicas em geral. O excesso de fluidos, de qualquer natureza, pode piorar a coagulopatia por induzir a um mecanismo de diluição dos fatores de coagulação, além de disfunção de proteases.^{30,31}

Por fim, sabemos que os pacientes passam por fases resuscitativas diferentes ao longo da sua internação. De modo geral, pacientes agudos (por exemplo: politraumas, desidratados, afecções intra-abdominais) necessitam de mais volume nos momentos próximos a sua chegada, momento em que a reposição volêmica é fundamental para mudar seus desfechos clínicos; e menos volume ao longo da sua internação, em que, após restaurar a homeostasia dos sistemas orgânicos ou as variáveis microcirculatórias, os fluidos fazem parte do contexto de uma fase de manutenção e de reequilíbrio. O excesso de fluidos notificado nessas fases está associado com efeitos danosos como os já descritos acima.

Escolhendo uma estratégia de gerenciamento de fluidos

A estratégia de gerenciamento de fluidos intraoperatórios e a seleção de monitoramento não invasivo ou invasivo baseiam-se na perda de sangue esperada e na probabilidade de alterações de fluidos não hemorrágicos (por exemplo, de cavidades corporais abertas e feridas) durante o procedimento cirúrgico planejado. Outros fatores que influenciam essas decisões incluem comorbidades do paciente (por exemplo, anemia, insuficiência cardíaca congestiva [ICC], doença pulmonar obstrutiva crônica [DPOC]) e disposição pós-operatória planejada (por exemplo, casa, enfermaria, unidade de terapia intensiva).

Cirurgia minimamente/moderadamente invasiva

Para a maioria das cirurgias relativamente breves, minimamente ou moderadamente invasivas, com deambulação pós-operatória precoce planejada, administra-se de 1 a 2 L de uma solução eletrolítica balanceada para procedimentos que não causarão alterações significativas de fluidos ou perda de sangue. Esse volume de fluido é administrado durante a cirurgia durante um período de 30 minutos a duas horas. Essa administração empírica, mas limitada, de fluidos para cirurgias menos invasivas em pacientes ambulatoriais aborda a desidratação leve causada pelo jejum pré-operatório e está associada a menos risco de náuseas e vômitos pós-operatórios ou dor em comparação com controles que recebem líquidos mínimos. Em pacientes com história de ICC ou DPOC, o líquido é administrado com cautela.

Cirurgia invasiva de grande porte

Estratégia restritiva (equilíbrio zero)^{32,33,34} - Para cirurgias invasivas de grande porte com perda sanguínea esperada < 500 mL, emprega-se uma abordagem restritiva de equilíbrio zero que minimiza a administração de fluidos, especialmente se nenhum monitoramento invasivo de parâmetros hemodinâmicos

for planejado. Com essa abordagem, apenas o líquido perdido durante a cirurgia é repostado, incluindo as seguintes estratégias:

- Durante o período intraoperatório, os pacientes recebem uma solução cristalóide eletrolítica balanceada administrada a uma taxa de aproximadamente 3 mL/kg por hora para repor perdas sensíveis e insensíveis e apoiar a taxa metabólica.
- Em caso de perda de sangue, pode ser administrado líquido adicional. Estudos sugerem que a proporção ideal de volume de cristalóide para sangue é de aproximadamente 1,5:1,0, e que a proporção ideal de coloide para sangue é de 1:1.
- Evita-se a “pré-carga” de cristaloides antes de um bloqueio neuroaxial ou indução de anestesia geral.
- Evita-se a substituição de perdas não anatômicas do “terceiro espaço”, pois as evidências sugerem que esta prática não traz benefícios e pode causar morbidade.
- Evita-se anestesia extremamente profunda que pode resultar em hipotensão tratada com fluido adicional desnecessário.
- A administração de um volume total de soluções eletrolíticas balanceadas que exceda modestamente o balanço hídrico zero é apropriada em pacientes com evidência de hipovolemia.

Gerenciamento de fluido direcionado por metas

Para cirurgias invasivas de grande porte com perdas sanguíneas significativas previstas (por exemplo, >500 mL) e/ou alterações de fluidos, recomenda-se empregar uma abordagem direcionada a metas para administração de fluidos usando um ou mais parâmetros hemodinâmicos invasivos para atingir uma meta pré-especificada. Por exemplo, pode ser utilizado o traçado da forma de onda intra-arterial para medições automatizadas de variações de pressão de pulso (VPP) ou variação de volume sistólico, ou VPP estimado visualmente ou calculado manualmente ou variações de pressão sistólica, a fim de determinar respostas a bolus de fluido (normalmente incrementos de 250 mL).

Recomendações práticas para hemostasia e reposição volêmica

Hemostasia intraoperatória:

1. Minimização da perda de sangue: Comece adotando uma abordagem proativa para minimizar a perda de sangue. Isso inclui técnicas cirúrgicas cuidadosas, uso de eletrocautério preciso e controle adequado dos vasos sanguíneos.
2. Monitoramento contínuo: Mantenha um monitoramento constante da hemorragia durante a cirurgia. Isso pode ser alcançado por meio da avaliação visual (como por meio de escala de sangramento como a Vibe Scale^{7,8}) e do uso de dispositivos como a balança de sangue.
3. Agentes hemostáticos: Esteja familiarizado com os agentes hemostáticos disponíveis e escolha-os com sabedoria. Lembre-se de que nem todas as situações exigem o mesmo agente. Os agentes tópicos, como esponjas hemostáticas ou selantes de fibrina, podem ser particularmente úteis em cirurgias com potencial para sangramento.

Reposição volumétrica intraoperatória:

1. Avaliação prévia: Realize uma avaliação completa do paciente antes da cirurgia para determinar o status de volume e prever as perdas de fluidos estimadas. Isso ajuda a personalizar a estratégia de reposição de fluidos.
2. Individualização: Não há abordagem única para a reposição

volumétrica. Leve em consideração a idade, comorbidades, tipo de cirurgia e perdas estimadas ao personalizar o plano de reposição de fluidos.

3. Cristaloídes vs. colóides: Compreenda as diferenças entre cristaloídes e colóides. Os cristaloídes são frequentemente usados como primeira escolha devido à sua disponibilidade e baixo custo, mas os colóides podem ser necessários em situações específicas para manter a pressão coloidosmótica.

4. Monitoramento hemodinâmico: Utilize o monitoramento hemodinâmico, como a pressão arterial invasiva, para avaliar a resposta do paciente à reposição volumétrica e fazer ajustes conforme necessário.

5. Limitação de fluidos: Evite a administração excessiva de fluidos, o que pode levar à sobrecarga de volume. Use a abordagem Goal-Directed Therapy (Terapia Direcionada a Metas) para definir metas específicas de hemodinâmica e otimizar a reposição de fluidos de acordo com essas metas.

CONCLUSÃO

A hemostasia e a reposição volêmica intraoperatória desempenham um papel central no conceito de Patient Blood Management (PBM), que visa otimizar o cuidado do paciente e reduzir a necessidade de transfusões sanguíneas. Ao controlar a hemostasia de forma eficaz durante a cirurgia e aplicar fluidoterapia intraoperatória adequada, os profissionais de saúde podem minimizar o risco de perda sanguínea excessiva, transfusões e complicações associadas. Isso não apenas melhora a segurança do paciente, mas também resulta em economia de recursos médicos.

REFERÊNCIAS

- Spahn, Donat R.; Kaserer, Alexander. Management of severe peri-operative bleeding: A call for action by the ESAIC. *European Journal of Anaesthesiology* 40(4):p 223-225, April 2023.
- Samudrala S. Topical hemostatic agents in surgery: a surgeon's perspective. *AORN J.* 2008 Sep;88(3):S2-11.
- Spotnitz WD, Burks S. Hemostats, sealants, and adhesives: components of the surgical toolbox. *Transfusion.* 2008;48(7):1502-1516.
- Pereira BM, Bortoto JB, Fraga GP. Topical hemostatic agents in surgery: review and prospects. *Rev Col Bras Cir.* 2018 Oct 18;45(5):e1900.
- Allotey JK, King AH, Kumins NH, Wong VL, Harth KC, Cho JS, Kashyap VS. Systematic review of hemostatic agents used in vascular surgery. *J Vasc Surg.* 2021 Jun;73(6):2189-2197.
- Ozawa S. Patient blood management: use of topical hemostatic and sealant agents. *AORN J.* 2013 Nov;98(5):461-78.
- ASSOCIATION OF PERIOPERATIVE REGISTERED NURSES. Management of Surgical Hemostasis: An Independent Study Guide, 2013. Available from <https://www.aorn.org/docs/default-source/aorn/toolkits/medication-management-of-surgical-hemostasis-independent-study-guide.pdf>
- Shander A, Kaplan LJ, Harris MT, Gross I, Nagarsheth NP, Nemeth J, Ozawa S, Riley JB, Ashton M, Ferraris VA. Topical hemostatic therapy in surgery: bridging the knowledge and practice gap. *J Am Coll Surg.* 2014 Sep;219(3):570-9.e4.
- Iannitti DA, Kim C, Ito D, Epstein J. Impact of an active hemostatic product treatment approach on bleeding-related complications and hospital costs among inpatient surgeries in the

United States. *J Med Econ.* 2021 Jan-Dec;24(1):514-523.

- Nasso G, et al. Prospective, randomized clinical trial of the FloSeal matrix sealant in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(5):1520-6.
- Slezak et al. A Comparative Efficacy Evaluation of Recombinant Topical Thrombin (RECOTHROM®) With A Gelatin Sponge Carrier Versus Topical Oxidized Regenerated Cellulose In A Porcine Liver Bleeding Model. *J Invest Surg.* 2021 Aug;34(8):862-868.
- Dwyer, et al. Thrombin based gelatin matrix and fibrin sealant mediated clot formation in the presence of clopidogrel. *Thrombosis J* 12, 10 (2014).
- Oz MC, et al.. Controlled clinical trial of a novel hemostatic agent in cardiac surgery. The Fusion Matrix Study Group. *Ann Thorac Surg.* 2000 May;69(5):1376.
- Huang L, Liu GL, Kaye AD, Liu H. Advances in Topical Hemostatic Agent Therapies: A Comprehensive Update. *Adv Ther.* 2020 Oct;37(10):4132-4148.
- Krajewski ML, Raghunathan K, Paluszkiwicz SM, Schermer CR, Shaw AD. Meta-analysis of high- versus low-chloride content in perioperative and critical care fluid resuscitation. *Br J Surg.* 2015 Jan;102(1):24-36. doi: 10.1002/bjs.9651. Epub 2014 Oct 30. PMID: 25357011; PMCID: PMC4282059.
- Doherty M., Buggy D. J. Intraoperative fluids: how much is too much? *British Journal of Anaesthesia* 109 (1): 69-79 (2012) Advance Access publication 1 June 2012.
- Connolly CM, Kramer GC, Hahn RG, Chaisson NF, Svensén CH, Kirschner RA, Hastings DA, Chinkes DL, Prough DS. Isoflurane but not mechanical ventilation promotes extravascular fluid accumulation during crystalloid volume loading. *Anesthesiology.* 2003 Mar;98(3):670-81.
- S. H. Qureshi, S. I. Rizvi, N. N. Patel, and G. J. Murphy, "Meta-analysis of colloids versus crystalloids in critically ill, trauma and surgical patients," *British Journal of Surgery*, vol. 103, no. 1, pp. 14-26, 2016.
- Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, Butler AR, Alderson P, Smith AF, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Aug 3;8(8):CD000567.
- Orbegozo Cortés D, Gamarano Barros T, Njimi H, Vincent JL. Crystalloids versus colloids: exploring differences in fluid requirements by systematic review and meta-regression. *Anesth Analg.* 2015 Feb;120(2):389-402.
- Kawano-Dourado L, Zampieri FG, Azevedo LCP, Corrêa TD, Figueiró M, Semler MW, Kellum JA, Cavalcanti AB. Low- Versus High-Chloride Content Intravenous Solutions for Critically Ill and Perioperative Adult Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesth Analg.* 2018 Feb;126(2):513-521.
- Bampoe S, Odor PM, Dushianthan A, Bennett-Guerrero E, Cro S, Gan TJ, Grocott MP, James MF, Mythen MG, O'Malley CM, Roche AM, Rowan K, Burdett E. Perioperative administration of buffered versus non-buffered crystalloid intravenous fluid to improve outcomes following adult surgical procedures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Sep 21;9(9):CD004089.
- Noonpradej S, Akaraborworn O. Intravenous Fluid of Choice in Major Abdominal Surgery: A Systematic Review. *Crit Care Res Pract.* 2020 Aug 3;2020:2170828.
- BRASIL. Nota Técnica N°216/2013 do Ministério da Saúde. Disponível em <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/conjur/demandas-judiciais/notas-tecnicas/notas-tecnicas-medicamentos/notas-tecnicas/a/albumina-humana.pdf>
- Pensier J, Deffontis L, Rollé A, Aarab Y, Capdevila M, Monet

C, Carr J, Futier E, Molinari N, Jaber S, De Jong A. Hydroxyethyl Starch for Fluid Management in Patients Undergoing Major Abdominal Surgery: A Systematic Review With Meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *Anesth Analg.* 2022 Apr 1;134(4):686-695.. Erratum in: *Anesth Analg.* 2022 Sep 1;135(3):e20.

26 - A Comparison of Albumin and Saline for Fluid Resuscitation in the Intensive Care Unit; List of authors. The SAFE Study Investigators* May 27, 2004 *N Engl J Med* 2004; 350:2247-2256. DOI: 10.1056/NEJMoa040232.

27. ANZICS Clinical Trials Group, Institute for International Health SAFE Study Investigators. The Saline vs. Albumin Fluid Evaluation (SAFE) Study (ISRCTN76588266): design and conduct of a multi-centre, blinded randomised controlled trial of intravenous fluid resuscitation in critically ill patients. London: BMJ Publishing, 2004.

28. Djillali Annane; Shidasp Siarni; Samir Jaber; et al; Effects of Fluid Resuscitation With Colloids vs Crystalloids on Mortality in Critically Ill Patients Presenting With Hypovolemic ShockThe CRISTAL Randomized Trial; *JAMA.* 2013;310(17):1809-1817.

29. Sibylle A Kozek-Langenecker. Fluids and coagulation. *Curr Opin Crit Care* 2015 Aug;21(4):285-91.

30. Hiroyasu Ishikura and Taisuke Kitamura; Trauma-induced coagulopathy and critical bleeding: the role of plasma and platelet transfusion; *J Intensive Care.* 2017; 5: 2. Published online 2017 Jan 20.

31. Silvie Sevcikova, Miroslav Durila, and Tomas Vymazal; Rotational thromboelastometry assessment of ballanced crystalloid, hydroxyethyl starch and gelatin effects on coagulation: a randomized trial *Braz J Anesthesiol* 2019Jul-Aug;69(4):38 389.

32. Lobo SM, Ronchi LS, Oliveira NE, Brandão PG, Froes A, Cunrath GS, Nishiyama KG, Netinho JG, Lobo FR. Restrictive strategy of intraoperative fluid maintenance during optimization of oxygen delivery decreases major complications after high-risk surgery. *Crit Care.* 2011;15(5):R226.

33. Ramia JM, Aparicio-López D, Asencio-Pascual JM, Blanco-Fernández G, Cugat-Andorrá E, Gómez-Bravo MÁ, López-Ben S, Martín-Pérez E, Sabater L, Serradilla-Martín M. Applicability and reproducibility of the validated intraoperative bleeding severity scale (VIBe scale) in liver surgery: A multicenter study. *Surgery.* 2022 Oct;172(4):1141-1146.

34. Sciubba DM, Khanna N, Pennington Z, Singh RK. VIBe Scale: Validation of the Intraoperative Bleeding Severity Scale by Spine Surgeons. *Int J Spine Surg.* 2022 Jul 13;16(4):740-7.



Antifibrinolíticos

Juan Carlos Montano-Pedroso ^{1,2}; Fernanda Vieira Perini ^{3,4}; Enis Donizetti ⁵; Luciana Correa Oliveira ⁶; Roseny dos Reis Rodrigues ^{7,8}; Silvia Renata Cornélio Parolin ⁹; Guilherme Rabello ¹⁰; Dante Mario Langhi Junior ¹¹

(1) Universidade Federal de São Paulo - Unifesp

(2) Instituto de Assistência Médica do Servidor Público Estadual – Iamsp

(3) Grupo GSH – Gestor de Serviços de Hemoterapia

(4) Associação Beneficente Síria – HCOR

(5) Hospital Sírio Libanês

(6) Hemocentro de Ribeirão Preto, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP)

(7) Hospital Israelita Albert Einstein São Paulo

(8) Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

(9) Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular

(10) Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

(11) Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (EPM UNIFESP)

PALAVRAS-CHAVE

Antifibrinolítico

Ácido tranexâmico

Ácido aminocaproico

Aprotinina

Medicina baseada em evidências

RESUMO

O uso de estratégias para reduzir a perda de sangue e transfusões é essencial no tratamento de pacientes cirúrgicos, incluindo cirurgias cardíacas complexas e com circulação extracorpórea (CEC). Os antifibrinolíticos, como o ácido épsilon-aminocaproico (EACA) e o ácido tranexâmico (TXA), são amplamente utilizados nesses procedimentos, além de em outras especialidades cirúrgicas. Esses medicamentos estão incluídos na lista de “medicamentos essenciais” da Organização Mundial da Saúde (OMS). Diversas evidências científicas demonstram a eficácia do EACA na redução da hemorragia e do uso de transfusão em cirurgia cardíaca. O EACA recebeu uma alta recomendação para o uso em cirurgia cardíaca na American Society of Anesthesiology Task Force on Perioperative Blood Management. Quanto à segurança do EACA, não há evidências robustas de seu potencial trombótico significativamente preocupante. O TXA também se mostrou eficaz na redução do uso de transfusão sanguínea em cirurgia cardíaca e não cardíaca, sendo considerado mais seguro do que outros agentes antifibrinolíticos. Não há evidências de aumento do risco de eventos tromboembólicos com o TXA, mas doses superiores a 2 g por dia foram associadas a um risco maior de convulsões. É importante ajustar a dose em pacientes com comprometimento renal. Em conclusão, os antifibrinolíticos, como o EACA e o TXA, são eficazes em reduzir a perda de sangue e o uso de transfusão em cirurgias cardíacas e não cardíacas, sem efeitos adversos graves.

Antifibrinolíticos

O uso de estratégias para reduzir a perda de sangue assim como o uso de transfusão é crucial no tratamento de pacientes cirúrgicos. Os antifibrinolíticos são amplamente utilizados em cirurgias cardíacas complexas e cirurgias cardíacas com circulação extracorpórea (CEC), conforme recomendado pelas Diretrizes de Prática Clínica da Sociedade de Cirurgiões Torácicos (STS) e da Sociedade de Anestesiologistas Cardiovasculares (SCA).¹ Fora do contexto da cirurgia cardíaca, seu uso perioperatório tem aumentado para reduzir a perda de sangue.²

Os antifibrinolíticos estão incluídos na lista de “medicamentos essenciais” da Organização Mundial da Saúde (OMS)³ e são utilizados em diversos protocolos de gerenciamento de trauma, prevenção e tratamento da hemorragia pós-parto, além de várias especialidades cirúrgicas. No entanto, com o aumento do uso desses agentes, surgiram preocupações sobre seu uso seguro. Os antifibrinolíticos incluem o ácido épsilon-aminocaproico (EACA), o ácido tranexâmico (TXA) e a aprotinina

Ácido épsilon-aminocaproico

O ácido épsilon-aminocaproico (EACA) é um cristal incolor altamente solúvel em água e um análogo sintético da lisina. Ele atua bloqueando a conversão do plasminogênio em plasmina, inibindo a fibrinólise.

Histórico

O ácido épsilon-aminocaproico foi estudado em laboratório pela primeira vez em 1914 e teve sua pesquisa em seres humanos ampliada no final dos anos 1950.⁴ Pesquisadores japoneses testaram sua utilização no tratamento de diversas doenças, como dismenorreia, êmese gravídica e toxemia da gravidez, e observaram que o ácido épsilon-aminocaproico foi eficaz com efeitos secundários mínimos. Na época, sua atividade fibrinolítica não foi medida, mas estudos posteriores mostraram que o EACA era um inibidor potente da ativação do plasminogênio. Os pesquisadores rapidamente reconheceram o potencial do EACA para controlar a hemorragia em diferentes cenários clínicos, incluindo a cirurgia. Na década de 1960, o EACA foi utilizado pela primeira vez na cirurgia de prostatectomia, com resultados significativos na redução da perda de sangue.⁵ O EACA foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos em 1964.

Mecanismo de ação e farmacocinética

A enzima proteolítica plasmina normalmente hidrolisa a fibrina polimerizada, resultando na fibrinólise e dissolução do coágulo de fibrina. O EACA modula a via fibrinolítica, ligando-se reversivelmente aos locais de ligação à lisina do plasminogênio. Essa ação impede a liberação de plasmina e inibe a fibrinólise, melhorando a hemostase.

A administração intravenosa do EACA atinge concentrações séricas máximas em aproximadamente 10 minutos. Após administração prolongada, o EACA se distribui nos compartimentos intra e extravasculares, penetra nos glóbulos vermelhos e outras células dos tecidos. O EACA é principalmente excretado pelos rins, sendo que a depuração renal se assemelha à depuração da creatinina, com uma meia-vida de eliminação de duas horas.²

Administração

Não existe uma diretriz padrão para a dosagem de EACA e foram utilizados vários regimes de dosagem em ensaios clínicos. A dose de EACA pode ser administrada no momento da indução ou após a anticoagulação para circulação extra-corpórea (CEC), mas antes do início da CEC. A Tabela 1, presente no Apêndice, apresenta estratégias de dosagem comuns em cirurgia cardíaca e não cardíaca.²

Evidências científicas de eficácia

O EACA mostrou eficácia na redução da hemorragia e das necessidades transfusionais em cirurgia cardíaca com CEC em adultos. Uma meta-análise de 2007 comparou os três agentes antifibrinolíticos e demonstrou que o EACA é eficaz na redução da perda de sangue e de transfusão em cirurgia cardíaca, sem aumentar os efeitos adversos.⁶ O estudo BART de 2008, um ensaio randomizado multicêntrico cego, comparou a aprotinina, o TXA e o EACA em cirurgia cardíaca de alto risco, mostrando que os três agentes diminuíram a hemorragia pós-operatória, mas a aprotinina apresentou maior taxa de mortalidade.⁷

Uma revisão sistemática Cochrane de 2011 evidenciou que o EACA reduz a transfusão sanguínea em cirurgia cardíaca em 30% (risco relativo (RR), 0,70; IC 95%, 0,52 - 0,93) e em 19% para cirurgias em geral (risco relativo (RR), 0,81 (IC 95% 0,67 - 0,99). A mortalidade parece não ter sido afetada pelo tratamento com qualquer um dos fármacos antifibrinolíticos e os análogos da lisina não apresentaram efeitos adversos graves.⁸ O EACA recebeu uma alta recomendação para o uso em cirurgia cardíaca na edição de 2015 da American Society of Anesthesiology Task Force on Perioperative Blood Management.⁹

Segurança

Em geral, o EACA é bem tolerado. Devido à sua ação na via fibrinolítica, existe o potencial teórico de gerar um estado pró-trombótico com as consequentes complicações tromboembólicas. Entretanto, não existem ensaios ou estudos científicos robustos que indiquem que o EACA tem um potencial trombótico significativamente preocupante. Os relatos de trombose são isolados e estudos não encontraram diferenças claras entre os grupos de tratamento e controle.²

A relação entre o EACA e a lesão renal é contraditória. Uma revisão Cochrane de 2011 não encontrou aumentos na lesão renal aguda associada ao EACA quando comparado com placebo.⁸ Rabdomiólise e miopatia são efeitos adversos relatados com o uso crônico de EACA. O EACA também foi associado a casos de trombose cerebral, sendo necessário ter precaução em casos de traumatismo craniano e hemorragia subaracnóide. Ele é contraindicado na coagulação intravascular disseminada.²

O conservante álcool benzílico utilizado nas formulações intravenosas de EACA tem sido associado a uma síndrome potencialmente letal em bebês e recém-nascidos de baixo peso, conhecida como “síndrome de gasping”. Entretanto, não existem dados ou relatos de casos que impliquem especificamente o EACA. Há algumas contraindicações relativas, como hipersensibilidade ao álcool benzílico, parabenos, gravidez e aleitamento.² A Tabela 2, presente no Apêndice, contém uma lista de vários cenários clínicos e precauções e riscos associados ao uso do EACA.

Ácido tranexâmico

Semelhante ao EACA, o TXA também é um derivado sintético da lisina, que bloqueia competitivamente o local de ligação da lisina no plasminogênio, inibindo assim a fibrinólise. ¹⁰

Histórico

O TXA foi originalmente descoberto pelo pesquisador japonês Utako Okamoto na década de 1950. Okamoto e seu grupo publicaram pela primeira vez as descobertas sobre seu novo medicamento na década de 60¹¹ e as aplicações originais do TXA foram no tratamento de hemorragia pós-parto e hemofilia. Foi somente na década de 1990 que o uso do TXA foi aplicado em cirurgia cardíaca.

Mecanismo de ação e farmacocinética

O TXA bloqueia reversivelmente os locais de ligação à lisina nas moléculas de TPA e plasminogênio, resultando em antifibrinólise. Ele atua sobretudo no bloqueio do local de alta afinidade. As propriedades farmacocinéticas do TXA variam com a via de administração e comorbidades, como insuficiência renal. O TXA tem baixa ligação com as proteínas plasmáticas e é minimamente metabolizado, sendo encontrado em maior quantidade no fígado, rins e pulmões. A administração intravenosa atinge concentrações séricas máximas em cerca de 5 minutos. A meia-vida plasmática é de aproximadamente 2 horas, mantendo níveis terapêuticos por 6 a 8 horas.

O TXA atravessa a placenta, mas a concentração no leite materno é muito baixa, sem efeitos adversos significativos para os bebês amamentados. A eliminação do TXA segue uma cinética de primeira ordem via filtração glomerular, portanto, ajustes de dosagem devem ser feitos em pacientes com função renal comprometida. ²

Administração

O TXA pode ser administrado por via intravenosa, intramuscular, tópica, oral e até mesmo nebulizado¹². Foi relatado que níveis plasmáticos de 10 mg/L inibem apenas 80% da atividade do TPA, enquanto uma dose dez vezes maior (100 mg/L) é necessária para inibição de 100%.(2) A Tabela 1, presente no Apêndice, apresenta estratégias de dosagem comuns em cirurgia cardíaca e não cardíaca. ²

Evidências científicas de eficácia

O TXA se tornou um componente essencial da terapia antifibrinolítica por ser considerado mais seguro do que outros agentes, conforme demonstrado no estudo BART.7 Uma revisão sistemática e meta-análise de 2011, envolvendo oito estudos e 544 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, constatou que o TXA reduziu significativamente o uso de transfusão de sangue.¹³ Esses resultados foram corroborados por outra revisão sistemática e meta-análise de 2012, que analisou evidências de várias décadas e especificamente a quantidade de sangue transfundido em cirurgia cardíaca.¹⁴ Nessa análise, que incluiu 42 estudos, verificou-se que o TXA é altamente eficaz na redução do risco de transfusão (RR 0.65; IC 95%, 0.60 - 0.70, p<0.001).

Em 2010, foi realizado o maior estudo clínico prospectivo até en-

tão, chamado CRASH-2, que envolveu 20.211 pacientes adultos com trauma em 274 hospitais de 40 países.¹⁵ O objetivo do estudo foi avaliar os efeitos da administração precoce de TXA na mortalidade, doença vascular oclusiva e transfusão de sangue em vítimas de trauma. Comparando o grupo que recebeu TXA com o grupo que recebeu placebo, foi observada uma redução significativa na mortalidade total, bem como no risco de morte por sangramento (RR 0,85; IC de 95%, 0,76 - 0,96, p=0,0077). É importante ressaltar que os benefícios do TXA foram observados apenas quando administrado dentro de três horas após a apresentação do paciente.

Uma revisão sistemática com metanálise em pacientes submetidos a cirurgias não cardíacas incluiu 69 ensaios clínicos randomizados, contemplando 6.157 pacientes.¹⁶ O TXA reduziu a proporção de pacientes que receberam transfusão de sangue (RR 0,59; IC 95% 0,48 a 0,72) e o volume de hemácias transfundidas (MD -0,51 unidades de hemácias; IC 95% -0,13 a -0,9 unidades) em comparação com placebo ou tratamento usual. O TXA não foi associado a diferenças na trombose venosa profunda, embolia pulmonar, mortalidade por todas as causas, tempo de internação hospitalar, necessidade de reoperação devido à hemorragia, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou convulsão.

Segurança

A excreção de TXA depende da função renal, sendo reduzida com o aumento dos níveis de creatinina plasmática. Portanto, é necessário ter cautela ao administrar o medicamento a pacientes com comprometimento renal, ajustando a dose conforme necessário.

O uso do TXA em cirurgias não cardíacas tem aumentado nos últimos anos, principalmente em virtude da relativa segurança do medicamento em relação a eventos tromboembólicos, conforme demonstrado na maioria das análises retrospectivas. Em 2016, foi publicado o primeiro estudo que examinou prospectivamente os riscos tromboembólicos do TXA em cirurgia de revascularização miocárdica com e sem circulação extracorpórea, contemplando 4.662 pacientes.¹⁷ Entre os pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, o ácido tranexâmico foi associado a um menor risco de sangramento do que o placebo, sem maior risco de morte ou complicações trombóticas em 30 dias após a cirurgia. No estudo CRASH-2, que analisou o uso de TXA em trauma, também não foram observadas diferenças significativas nos eventos trombóticos entre os grupos.¹⁵ Uma revisão sistemática com meta-análise de ensaios clínicos randomizados foi realizada para avaliar a segurança do TXA em pacientes com sangramento.¹⁸ Um total de 234 estudos com 102.681 pacientes incluídos na meta-análise. Em pacientes com sangramento, não houve evidência de que o TXA aumentasse o risco de eventos trombóticos, tromboembolismo venoso, síndrome coronariana aguda ou acidente vascular cerebral. Mais recentemente, foi publicado o Perioperative Ischemic Evaluation–3 (POISE-3) trial, que avaliou a eficácia e segurança do uso do TXA em pacientes submetidos a cirurgias não cardíacas.¹⁹ Esse ensaio clínico randomizado multicêntrico placebo controlado duplo cego contemplou 9535 pacientes. A incidência de sangramento foi significativamente menor com ácido tranexâmico do que com placebo. O desfecho de segurança composto de infarto do miocárdio, elevação isolada de troponina isquêmica, acidente vascular cerebral não hemorrágico, trom-

bose arterial periférica e tromboembolismo venoso proximal sintomático em 30 dias foi semelhante entre os grupos (14,2% vs. 13,9%, HR 1,02; IC 95% 0,92-1,14], mas o valor de P para não inferioridade não foi atingido (P=0,04).

Embora não haja evidências de um aumento do risco de eventos tromboembólicos em estudos de grande porte, alguns autores recomendam cautela ao administrar o medicamento a pacientes com histórico de eventos tromboembólicos, estados de hipercoagulabilidade ou uso de outros medicamentos pró-trombóticos.2 Nesses casos, o TXA tópico pode ser uma opção melhor em pacientes com risco trombótico aumentado. Em uma revisão sistemática com meta-análise de 71 estudos (7.539 pacientes), o TXA tópico reduziu a incidência de transfusão de sangue sem nenhum evento adverso notável associado ao TXA em adultos submetidos à cirurgia.²⁰ Apesar da revisão sistemática com meta-análise de ensaios clínicos randomizados realizada para avaliar a segurança do TXA em pacientes com sangramento não ter encontrado aumento do risco de eventos trombóticos¹⁸, ela identificou um aumento do risco de convulsões dose-dependente, sendo que doses superiores a 2 g por dia foram associadas a um risco maior de convulsão. No estudo POISE-3, uma dose de ácido tranexâmico de 2 g por dia foi avaliada em comparação com placebo, e as convulsões foram semelhantes e incomuns nos dois grupos.19 A Tabela 2, presente no Apêndice, contém precauções relacionadas ao uso do TXA para uma administração segura e eficaz do medicamento.

Aprotinina

A aprotinina é um polipeptídeo de cadeia única de 58 amino-ácidos de ocorrência natural, originalmente extraído de tecido bovino e atualmente produzido com tecnologia recombinante. A aprotinina, inicialmente descrita na década de 1930, entrou no cenário clínico na década de 1950 para tratar condições hiperfibrinolíticas, como pancreatite. No início da década de 1980, Kirkland e colaboradores fizeram uma descoberta acidental sobre as propriedades pró-hemostáticas da aprotinina durante a cirurgia de circulação extracorpórea (CEC), ao observarem um “campo cirúrgico cardíaco excepcionalmente seco” após o uso da aprotinina para atenuar a resposta inflamatória e a síndrome pós-perfusão associadas à CEC.² Estudos subsequentes concentraram-se nos efeitos da aprotinina na coagulação, com um artigo de referência demonstrando sua capacidade de reduzir significativamente a perda de sangue e o uso da transfusão em cirurgias cardíacas.²¹ Em 1993, a aprotinina recebeu aprovação da FDA para uso rotineiro em cirurgia de revascularização miocárdica.

Um desafio para o uso da aprotinina ocorreu com a publicação do estudo de Mangano et al. em 2006.²² O estudo com 4.374 pacientes adultos submetidos à cirurgia coronariana revelou que o uso da aprotinina estava associado a um maior risco de complicações, como insuficiência renal. Um segundo estudo conduzido no mesmo ano também relatou um aumento de disfunção renal com aprotinina.²³ Esses achados levaram a FDA a adicionar a disfunção renal às preocupações de segurança já existentes sobre a aprotinina.

No entanto, a associação direta entre aprotinina e disfunção renal perioperatória foi questionada devido à relação existente entre transfusão e insuficiência renal, que dificultou a identificação do papel da aprotinina no desenvolvimento dessa dis-

função. A situação, porém, se agravou com a publicação dos resultados do BART trial em 2008⁷, que observou um aumento na mortalidade entre os pacientes tratados com aprotinina em comparação com aqueles tratados com TXA ou EACA, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa. Os resultados desses estudos levaram à retirada da aprotinina dos Estados Unidos no final de 2007, seguida por agências reguladoras que suspenderam a licença do medicamento no Canadá e na Europa em 2008.² Ademais, uma revisão da Cochrane de 2011 concluiu que, embora a aprotinina pudesse ser mais eficaz na redução da perda de sangue e no uso de transfusão em comparação com outros medicamentos antifibrinolíticos, ela estava associada a um risco maior de morte.⁸ Contudo, os estudos que embasam essas evidências foram contestados, levantando questões metodológicas.²⁴ Preocupações sobre o estudo BART levaram a autoridade reguladora do Canadá a convocar um painel consultivo para examinar essas questões. O painel identificou problemas metodológicos sérios no estudo e concluiu que o benefício do uso da aprotinina em cirurgias cardíacas não complexas poderia superar o risco. Como resultado, a aprotinina foi disponibilizada novamente no Canadá.²⁵ Em 2012, a Agência Europeia de Medicamentos também recomendou o levantamento da suspensão da aprotinina após revisar os riscos e benefícios dos medicamentos antifibrinolíticos. No entanto, é importante mencionar que os autores do estudo BART refutaram essas conclusões.²⁶ O laboratório Nordic® tornou-se distribuidor da aprotinina no lugar da Bayer® em 2012 e iniciou uma coleta de dados para avaliação de segurança. Essa controvérsia em torno da aprotinina gerou confusão entre os médicos em relação ao seu papel, especialmente após a liberação da licença pela Agência Europeia de Medicamentos.²⁵

Mecanismo de ação e farmacocinética

A aprotinina inibe a ação de várias serino-proteases (como tripsina, quimotripsina, plasmina e calicreína tecidual e plasmática) por meio da formação de complexos inibidores de enzimas reversíveis. Ao inibir a calicreína, a aprotinina inibe indiretamente a formação do fator XII ativado, uma reação bioquímica normalmente amplificada pela calicreína por meio de um mecanismo de feedback positivo. Portanto, a aprotinina inibe o início da coagulação e da fibrinólise induzidas pelo contato do sangue com uma superfície estranha.²⁷ A aprotinina é metabolizada por enzimas lisossômicas e excretada por via renal com uma meia-vida de eliminação de 5 a 10 horas.

Administração

A aprotinina é inativa quando administrada por via oral. É administrada por via intravenosa em uma dose de ataque inicial, seguida de uma infusão contínua.²⁷

Evidências científicas e segurança

A única contraindicação absoluta à aprotinina é um teste de anticorpos IgG específico para aprotinina positivo antes do uso. Entretanto, não existem diretrizes para a aplicação desse teste. É preciso haver contingências para reações de anafilaxia ou anafilactoides sempre que o medicamento for usado e deve-se ter cuidado especial com os pacientes que receberam aprotinina

nos últimos 12 meses. A aprotinina também pode elevar ou prolongar falsamente vários índices de coagulação in vitro, incluindo o tempo de tromboplastina parcial e as medições do tempo de coagulação ativada. Por esse motivo, recomenda-se o monitoramento da anticoagulação com testes específicos (TCA de celite mínimo de 750 segundos ou TCA de caulino de 480 segundos).² A aprotinina é um potente inibidor da fibrinólise e é eficaz na redução da transfusão em cirurgia cardíaca. Todavia, seu perfil de segurança, abordado anteriormente, continua sendo motivo de controvérsia entre especialistas do mundo todo.² Uma discussão dessas controvérsias vai além do objetivo deste texto. Embora não estejam isentos de possíveis vieses, os dados cole-

tados no registro de segurança do laboratório Nordic® podem ajudar a avaliar melhor as controvérsias de segurança da aprotinina. As perspectivas para a aprotinina podem incluir a avaliação de sua eficácia e segurança em cirurgias complexas e de maior risco em ensaios clínicos randomizados robustos. Vários estudos sugerem que nesses procedimentos mais complexos, a aprotinina pode ter vantagens sobre as outras drogas antifibrinolíticas disponíveis.²⁵ No entanto, dadas as indicações restritas e as controvérsias, ainda não está claro se os médicos que ficaram acostumados a realizar cirurgias sem aprotinina irão reinvestir sua confiança nesse medicamento.

Tabela 1. Estratégias de dosagem de EACA e TXA em adultos e crianças.2

	EACA	TXA
Cirurgia Cardíaca - Adulto	1) Protocolo de Butterworth et al Dose inicial - na indução	Potencial de alto sangramento - "Regime de alta dose" Protocolo do estudo BART; Hodgon et al; Sharma et al
	a) 80 mg/kg durante 20 min, ou	Dose inicial na indução 5 ml de dose de teste da dose total de 30 mg/kg (misturada em 250 ml de solução salina) durante 10 minutos - seguida pelo equilíbrio do total + 2 mg/kg no prime da CEC
	b) 60 mg/kg durante 20 min + 10 mg/kg em CEC prime dose inicial - após administração de heparina 70 mg/kg durante 20 min Manutenção 30 mg/kg/h (x 4h total)	Manutenção 16 mg/kg/h, até o fechamento da esternotomia
Cirurgia Cardíaca - Pediátrica	2) Protocolo do estudo BART Dose inicial na indução 200 mg dose de teste durante 10 min seguida de 9800 mg Manutenção 2 g/h até ao encerramento da esternotomia	Potencial de baixo sangramento - "Regime de baixa dose" "Dose inicial na indução 10 mg/kg + 1 mg/kg no início da CEC
	3) Protocolo de Greilich et al Dose inicial na indução 100 mg/kg + 5 g no início da CEC Manutenção 30 mg/kg/h	Manutenção 1 mg/kg/h
	Pacientes pediátricos Dose inicial 75 mg/kg durante 10 minutos, repetida no início da CEC Manutenção 75 mg/kg/h	Ajuste da dosagem renal para atingir a concentração plasmática de 100 mg/L
Cirurgia de Coluna - Adulto	Bolus 100 mg/kg durante 15 minutos antes da incisão Manutenção 10 mg/kg/h durante a cirurgia	% TFG
	<25 kg: 100 mg/kg dose inicial e 40 mg/kg/h manutenção 25-50 kg: 100 mg/kg dose inicial e 35 mg/kg/h manutenção ≥50 kg: 100 mg/kg dose inicial e 30 mg/kg/h manutenção	Taxa de infusão de
Cirurgia de Coluna - Pediátrico		100 75 50 25 10 5 1
		16 12 6 5 1,6 0,8 0,16
Artroplastia Total de Quadril		Dose inicial: 5-40kg: 6,4 mg/kg Manutenção (mg/h)
	Dose de 10 g ao longo de 10 minutos no início da cimentação do implante	5kg: 15,5 10kg: 26,8 15kg: 36,9 20kg: 46,3 25kg: 55,2 30kg: 63,9 35kg: 72,2 40kg: 80,4
Artroplastia Total de Joelho		Bolus 10 - 20 mg/kg (máximo de 1 g) - pré-incisão Manutenção 10 - 20 mg/kg por 3 - 12 h
		Bolus de 10 a 20 mg/kg (máximo de 1 g), idealmente administrado 5 a 20 minutos antes da deflação do torniquete Manutenção de 10 a 20 mg/kg por 3 a 12 horas
Hemorragia Subaracnóidea Aneurismática		Bolus 10 - 20 mg/kg (máximo de 1 g) - pré-incisão Manutenção 10 - 20 mg/kg por 3 - 12 h
		Bolus 5 - 10 g na emergência ou durante o transporte Manutenção 2 g/h até o procedimento endovascular (durante < 72 h no máximo)

	EACA	TXA
Transplante Ortotópico de Fígado		
Trauma		Bolus 1 g em 10 min Manutenção 1 g em 8 h
Hemorragia Pós-Parto		0,5 - 1 g, 30 minutos antes da incisão
Craniossinostose		Dose inicial de 50 mg/kg, seguida de infusão de 5 mg/kg/h

Tabela 2. Precauções/contraindicações para o uso perioperatório de antifibrinolíticos.

	EACA	TXA
Cenário clínico/condição do paciente		
Alergia ou hipersensibilidade	- Possível anafilaxia com o uso - Hipersensibilidade ao composto ativo - Hipersensibilidade ao álcool benzílico (usado na formulação intravenosa) - Hipersensibilidade ao parabeno (usado na preparação oral)	Possível anafilaxia com o uso
Histórico de trombose venosa ou arterial significativa ou evento tromboembólico	- Trombose venosa - Embolia pulmonar - Trombose coronariana, deve-se levar em consideração o uso de stent coronariano - Trombose cerebral - Necrose cortical renal aguda - Obstrução da veia ou artéria central da retina	Use precauções semelhantes associadas ao EACA
Estados Hipercoaguláveis Hereditários	- Deficiência de antitrombina - Mutações do fator V de Leiden - Mutações do gene da protrombina - Deficiência de proteína C ou S - Disfibrinogemias - Deficiência do fator XII	Use precauções semelhantes associadas ao EACA
Estados hipercoaguláveis adquiridos e não primários (incluindo fatores de risco para)	- Trombose prévia/tromboembolismo - Malignidade - especialmente doença avançada - Síndrome antifosfolípide - Procedimento cirúrgico importante recente - Imobilização prolongada - Uso prévio de heparina (trombocitopenia induzida por heparina com trombose) - Terapia de reposição hormonal/uso de contraceptivo oral - Síndrome nefrótica - Policitemia vera; - Trombocitemia - Infecção por HIV/terapia HAART - Insuficiência cardíaca congestiva - Cateteres venosos centrais/ferramentas - Gravidez - Terapia com bevacizumabe, tamoxifeno ou testosterona	Use precauções semelhantes associadas ao EACA
Insuficiência renal / Distúrbio eletrolítico	Principalmente a excreção renal e o potencial de toxicidade aumentam com a insuficiência renal	Potencial de toxicidade aumenta com a insuficiência renal
Hemorragia subaracnóidea ou lesão cerebral traumática concomitante	A lesão cerebral traumática está independentemente associada ao estado de hipercoagulabilidade; recomenda-se apenas um curso curto (<72 horas)	Use precauções semelhantes associadas ao EACA
Histórico de distúrbio convulsivo ou distúrbio convulsivo mal controlado	Doses superiores a 2 g por dia foram associadas a um risco maior de convulsão	
Tratamento concomitante com outros procoagulantes	Risco de trombose aumentado com o uso de Complexo de Fator IX e concentrados coagulantes anti-inibidores	Use precauções semelhantes associadas ao EACA

	EACA	TXA
Coagulação intravascular disseminada	Risco de trombose; pode exigir o uso concomitante de heparina	Use precauções semelhantes associadas ao EACA
Gravidez	- Categoria C; sem estudos em animais; sem dados controlados na gravidez humana - Recomendado apenas quando benefício > risco	Agente de categoria B, mas não há estudos bem controlados sobre o uso durante a gravidez; o uso na gravidez deve ser limitado.
Diversos	Cromatopsia e deficiência visual foram relatadas no uso em hemofílicos	

RECOMENDAÇÕES:

- Recomendamos que um análogo de lisina, como o ácido tranexâmico ou o EACA, sejam considerados em todos os adultos submetidos à cirurgia, em especial nos pacientes com expectativa de perda sanguínea moderada (> 500 ml), desde que não apresentem contraindicações ao seu uso.
- Recomendamos que o uso do ácido tranexâmico como o análogo de lisina seja usado preferencialmente, devido ao maior volume de literatura comprovando a eficácia e segurança do medicamento em diversos cenários clínicos em comparação com o EACA.

CONCLUSÃO

Em conclusão, os antifibrinolíticos, incluindo o ácido épsilon-aminocaproico (EACA) e o ácido tranexâmico (TXA), desempenham um papel crucial na redução da perda de sangue e na diminuição do uso de transfusões em pacientes cirúrgicos, tanto em cirurgias cardíacas como em procedimentos não cardíacos. As evidências científicas demonstram a eficácia desses medicamentos, conforme recomendado por diretrizes clínicas e incluídos na lista de “medicamentos essenciais” da Organização Mundial da Saúde. Além disso, eles são considerados seguros, não havendo evidências de aumento de fenômenos tromboembólicos ou outros eventos adversos. Esses achados reforçam a importância do uso adequado dos antifibrinolíticos para otimizar os resultados clínicos e melhorar a segurança dos pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos. Futuras pesquisas podem continuar explorando seu potencial terapêutico e aprimorando seu uso na prática clínica.

REFERÊNCIAS

01. Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, Hammon JW, Reece TB, Saha SP, et al. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2011 Mar [cited 2023 May 15];91(3):944-82.

02. Gerstein NS, Brierley JK, Windsor J, Panikkath P V., Ram H, Gelfenbeyn KM, et al. Antifibrinolytic Agents in Cardiac and Noncardiac Surgery: A Comprehensive Overview and Update. *J Cardiothorac Vasc Anesth* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2023 May 15];31(6):2183-205.

03. WHO Model Lists of Essential Medicines [Internet]. [cited 2023 May 15]. Available from: <https://www.who.int/groups/expert-committee-on-selection-and-use-of-essential-medicines/essential-medicines-lists>

04. Nilsson IM, Sjoerdsma A, Waldenström J. Antifibrinolytic activity and metabolism of 6-aminocaproic acid in man. *Lancet*

[Internet]. 1960 Jun 18 [cited 2023 May 17];1(7138):1322-6.

05. Sack E, Spaet TH, Gentile RL, Hudson PB. Reduction of post-prostatectomy bleeding by epsilon-aminocaproic acid. *N Engl J Med* [Internet]. 1962 Mar 15 [cited 2023 May 17];266(11):541-3.

06. Brown JR, Birkmeyer NJO, O'Connor GT. Meta-analysis comparing the effectiveness and adverse outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery. *Circulation* [Internet]. 2007 Jun [cited 2023 May 17];115(22):2801-13.

07. Fergusson DA, Hébert PC, Mazer CD, Frenes S, MacAdams C, Murkin JM, et al. A Comparison of Aprotinin and Lysine Analogues in High-Risk Cardiac Surgery. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2008 May 29 [cited 2023 May 17];358(22):2319-31.

08. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, Fergusson DA, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2011 Mar 16 [cited 2023 May 17];2011(3).

09. Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management*. *Anesthesiology* [Internet]. 2015 Feb 2 [cited 2023 May 17];122(2):241-75.

10. Relke N, Chornenki NLJ, Sholzberg M. Tranexamic acid evidence and controversies: An illustrated review. *Res Pract Thromb Haemost* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2023 May 19];5(5).

11. Okamoto S, Sato S, Takada Y, Okamoto U. AN ACTIVE STEREO-ISOMER (TRANS-FORM) OF AMCHA AND ITS ANTIFIBRINOLYTIC (ANTIPLASMINIC) ACTION IN VITRO AND IN VIVO. *Keio J Med* [Internet]. 1964 [cited 2023 May 19];13(4):177-85.

12. Gopinath B, Mishra PR, Aggarwal P, Nayaka R, Naik SR, Kappagantu V, et al. Nebulized vs IV Tranexamic Acid for Hemoptysis: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Chest* [Internet]. 2023 May [cited 2023 May 20];163(5).

13. Adler Ma SC, Brindle W, Burton G, Gallacher S, Hong FC, Manelius I, et al. Tranexamic acid is associated with less blood transfusion in off-pump coronary artery bypass graft surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* [Internet]. 2011 Feb [cited 2023 May 19];25(1):26-35.

14. Ker K, Edwards P, Perel P, Shakur H, Roberts I. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2012 May 26 [cited 2023 May 19];344(7858).

15. Ollidashi F, Kerçi M, Zhurda T, Ruçi K, Banushi A, Traverso MS, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2010 [cited 2023 May 19];376(9734):23-32.

16. Houston BL, Uminski K, Mutter T, Rimmer E, Houston DS, Menard CE, et al. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Major Non-Cardiac Surgeries at High Risk for Transfusion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transfus Med Rev* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 May 19];34(1):51-62.

17. Myles PS, Smith JA, Forbes A, Silbert B, Jayarajah M, Painter T, et al. Tranexamic Acid in Patients Undergoing Coronary-Artery Surgery. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Jan 12 [cited 2023 May 19];376(2):136-48.

18. Murao S, Nakata H, Roberts I, Yamakawa K. Effect of tranexamic acid on thrombotic events and seizures in bleeding patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 May 19];25(1).

19. Devereaux PJ, Marcucci M, Painter TW, Conen D, Lomivorotov V, Sessler DI, et al. Tranexamic Acid in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2022 May 26 [cited 2023 May 19];386(21):1986-97.

20. Teoh WY, Tan TG, Ng KT, Ong KX, Chan XL, Hung Tsan SE, et al. Prophylactic Topical Tranexamic Acid Versus Placebo in Surgical Patients: A Systematic Review and Meta-analysis*. *Ann Surg* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2023 May 19];273(4):676-83.

21. Royston D, Taylor KM, Bidstrup BP, Sapsford RN. Effect of aprotinin on need for blood transfusion after repeat open-heart surgery. *Lancet* [Internet]. 1987 Dec 5 [cited 2023 May 20];2(8571):1289-91.

22. Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Jan 26 [cited 2023 May 20];354(4):353-65.

23. Karkouti K, Beattie WS, Dattilo KM, McCluskey SA, Ghannam M, Hamdy A, et al. A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high-transfusion-risk cardiac surgery. *Transfusion (Paris)* [Internet]. 2006 Mar [cited 2023 May 20];46(3):327-38.

24. McMullan V, Alston RP. III. Aprotinin and cardiac surgery: A sorry tale of evidence misused. *Br J Anaesth* [Internet]. 2013 May 1 [cited 2023 May 20];110(5):675-8.

25. De Hert S, Gill R, Habre W, Lancé M, Llau J, Meier J, et al. Aprotinin: Is it time to reconsider? *Eur J Anaesthesiol* [Internet]. 2015 [cited 2023 May 20];32(9):591-5.

26. Hébert PC, Fergusson DA, Hutton B, Mazer CD, Frenes S, Blajchman M, et al. Regulatory decisions pertaining to aprotinin may be putting patients at risk. *CMAJ : Canadian Medical Association Journal* [Internet]. 2014 Dec 12 [cited 2023 May 20];186(18):1379.

27. Mannucci PM. Hemostatic Drugs. <https://doi.org/10.1056/NEJM199807233390407> [Internet]. 1998 Jul 23 [cited 2023 May 20];339(4):245-53.



Hemodiluição normovolêmica aguda e autotransusão intraoperatória

Fernanda Vieira Perini ^{1,2}; Juan Carlos Montano-Pedroso ^{3,4}; Luciana Correa Oliveira ⁵; Enis Donizetti ⁶; Roseny dos Reis Rodrigues ^{7,8}; Silvia Renata Cornélio Parolin Rizzo ⁹; Guilherme Rabello ¹⁰; Dante Mario Langhi Junior ¹¹

- (1) Grupo GSH – Gestor de Serviços de Hemoterapia
 (2) Associação Beneficente Síria – HCOR
 (3) Universidade Federal de São Paulo - Unifesp
 (4) Instituto de Assistência Médica do Servidor Público Estadual – Iamsp
 (5) Hemocentro de Ribeirão Preto, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP)
 (6) Hospital Sírio Libanês
 (7) Hospital Israelita Albert Einstein São Paulo
 (8) Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
 (9) Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular
 (10) Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
 (11) Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (EPM UNIFESP)

PALAVRAS-CHAVE

Hemodiluição
 Reinfusão
 Cirurgia cardíaca
 Manejo intraoperatório
 Sangramento cirúrgico

RESUMO

A transfusão de sangue autóloga pode ser obtida por meio de diferentes técnicas, incluindo a doação pelo paciente de sangue antes da cirurgia (pré-depósito), por meio da coleta de sangue do paciente imediatamente antes da operação com substituição por coloides ou expansores de plasma (hemodiluição normovolêmica aguda) ou por meio de resgate de sangue perdido, durante ou imediatamente após a cirurgia, e sua retransusão após a lavagem (recuperação intraoperatória ou pós-operatória). Focalizaremos os dois métodos empregados no intraoperatório que são de fundamental importância no manejo e conservação do sangue do próprio paciente.

Hemodiluição normovolêmica aguda

A hemodiluição normovolêmica aguda (HNA) foi introduzida na década de 1970 e inicialmente utilizada em cirúrgicas cardíacas, mas seu uso vem crescendo em diversas outras áreas cirúrgicas¹ que tenham previsão de grande perda sanguínea, visando a conservação de sangue do próprio paciente. A HNA é um procedimento simples e de baixo custo, sem evidências de coagulação, hemólise, fibrinólise ou atividade imunológica no sangue coletado.² É a única técnica capaz de coletar “sangue total fresco”. A hemodiluição normovolêmica aguda é uma técnica que envolve a remoção de sangue do paciente já dentro da sala cirúrgica, com o devido monitoramento, logo após a indução anestésica, com manutenção da normovolemia com reposição de cristaloídes e/ou coloides. A quantidade de sangue removido varia entre uma a três unidades (450 a 500 mL cada) e esse sangue é utilizado no paciente durante ou logo após a cirurgia dentro do período de 8 horas.

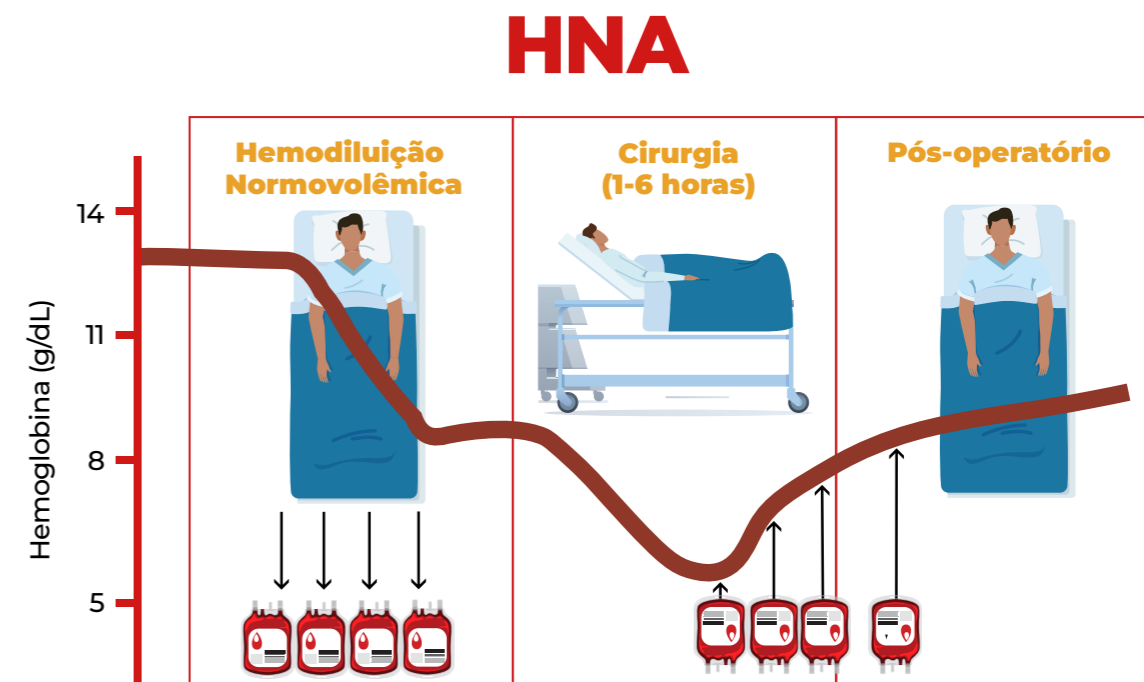
Para o cálculo de retirada, temos uma fórmula para auxílio proposta por Gross:

$$V = EBV \times (H_i - H_f) / H_{av}$$

Onde:
 V = volume de sangue a ser tirado
 EBV = vol. sangue estimado do paciente, geralmente 70 ml/Kg x peso do paciente em Kg
 H_i = hematócrito inicial antes do procedimento
 H_f = hematócrito final desejado após a hemodiluição
 H_{av} = hematócrito médio do procedimento

Cada unidade de sangue deve ser rotulada com o nome do paciente, número do registro, hora da retirada do sangue e número sequencial (se mais de uma unidade for retirada). Lembrando que a reinfusão das unidades de sangue total proporciona ao paciente o retorno dos seus glóbulos vermelhos, fatores de coagulação e plaquetas e deve ser feita em ordem inversa, isso é, a última bolsa colhida é a primeira a ser transfundida, devido aos fatores de coagulação e plaquetas que estarão em maiores concentrações/atividades.

Figura 1. Título da figura. – Processo da hemodiluição normovolêmica aguda no perioperatório.



Fonte: <https://medicine.okstate.edu/gme/quality-symposium/posters-2022/poster-23.pdf>
 HNA (hemodiluição Normovolêmica Aguda)

O objetivo da HNA é reduzir a concentração de hemácias na circulação do paciente, diminuindo assim a sua perda sanguínea durante todo o procedimento cirúrgico, mantendo o volume sanguíneo normal e evitando a anemia. Reduz também a necessidade de transfusão de concentrado de hemácias alogênicas. Existem muitos outros efeitos benéficos possíveis da HNA, incluindo risco reduzido de efeitos adversos como reações e infecções relacionadas à transfusão de sangue alogênico, menor dano eritrocitário, menor impacto na coagulação, preservação da massa de hemácias e plaquetas, bem como melhora da perfusão durante a circulação extracorpórea (CEC), resultando em aumento da entrega do oxigênio tecidual.³ Em pacientes com níveis iniciais de hemoglobina normais ou elevados submetidos

à cirurgia cardíaca, a viscosidade sanguínea associada à anemia induzida pode ter efeitos cardioprotetores.⁴ É importante observar que a HNA pode não ser adequada para todos os pacientes. Pacientes com anemia preexistente ou aqueles que não toleram a redução do volume sanguíneo podem não ser candidatos ideais. Portanto, fração de ejeção baixa (<45%), insuficiência renal com oligúria e hemoglobina basal baixa (<11) são contraindicações para a HNA. Uma limitação relevante do uso da HNA é o desconhecimento da técnica pelas equipes, principalmente pelos anestesiologistas que não estão habituados ao uso e, assim, a adesão à técnica acaba sendo prejudicada. A decisão de realizar a HNA deve ser baseada em uma avaliação completa do histórico médico do paciente, da

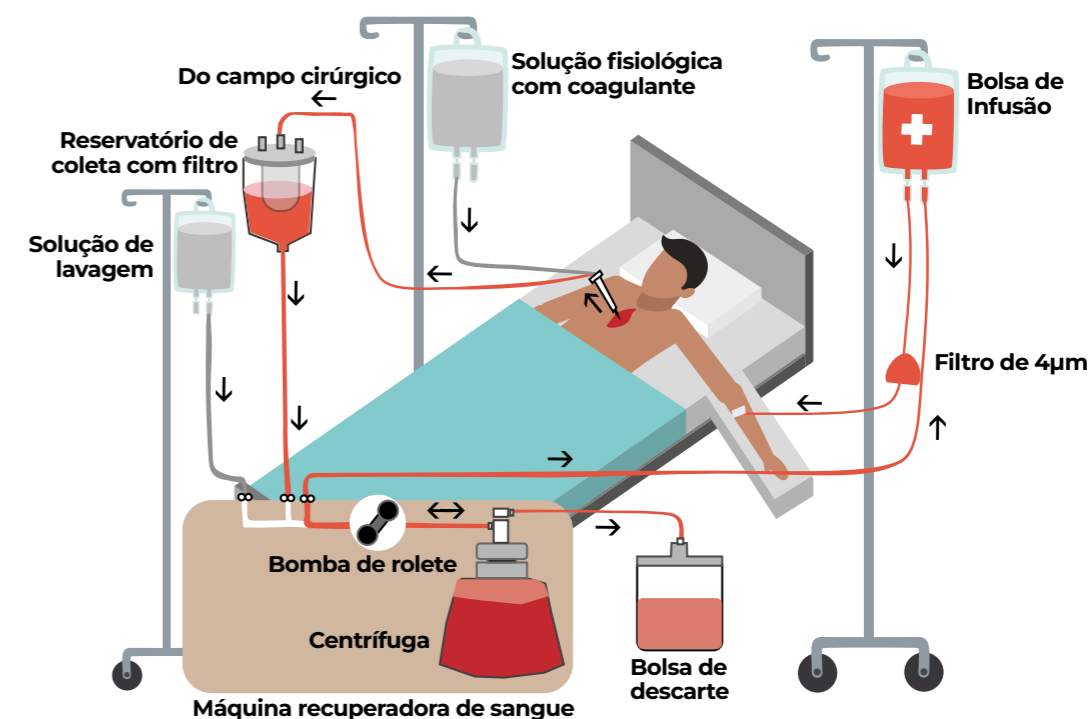
condição e dos riscos e benefícios potenciais. Uma metanálise de 2017 de estudos randomizados limitados à cirurgia cardíaca, que comparou a HNA e os casos onde a técnica não foi empregada, encontrou reduções em transfusões alogênicas³. Outra metanálise de 2015 verificou uma redução de 25% nos casos em que a HNA foi utilizada comparando ao seu não uso em qualquer tipo de cirurgia.⁵ Outra publicação de 2020, relacionada a cirurgias ortopédicas de grande porte, demonstrou que a necessidade de sangue alogênico foi significativamente menor no grupo HNA em comparação com o grupo controle e as complicações pós-operatórias foram significativamente menores no grupo HNA em comparação ao grupo controle também.⁶ Resultados positivos também foram encontrados em um estudo retrospectivo do Japão. Saito et al. avaliaram a eficácia da HNA na redução da transfusão pré-operatório em 586 pacientes com câncer ginecológico. Os resultados desse estudo demonstraram uma taxa de transfusão pré-operatória significativamente menor no grupo que realizou HNA em comparação com o grupo que não realizou (3,5% vs. 11,8%; p < 0,001).¹² Outro estudo da HC-FMRP- USP realizou levantamento retrospectivo de cirurgia para correção eletiva de escoliose com e sem uso da HNA, os resultados foram redução do volume de sangue autólogo utilizado pelo grupo hemodiluição. A porcentagem de pacientes que necessitou transfusão foi de 12,5% no grupo Hemodiluição, enquanto no Grupo Controle foi de 70,69%.⁸

Autotransfusão intraoperatória

Como um dos principais focos no segundo pilar do Patient Blood Management (PBM), minimizando as perdas sanguíneas, temos como uma ferramenta muito importante a recuperação de sangue autólogo intraoperatório, que é feita por meio de processadoras celulares (equipamentos), também conhecidos como Cell Salvaged, que são utilizadas principalmente em cirurgias de grande porte, como as cirurgias cardíacas, porém seu uso vem aumentando em outros tipos de cirurgia. O processo de coleta, filtragem e lavagem do sangue do campo cirúrgico a fim de produzir sangue autólogo para a transfusão de volta ao paciente é conhecido como recuperação de sangue intraoperatório. Os glóbulos vermelhos são mantidos, mas plasma, plaquetas, heparina, hemoglobina livre e mediadores inflamatórios são descartados juntamente com uma solução de salina. Os equipamentos utilizados, nesse processo, extraem o sangue que é então combinado com soro fisiológico heparinizado ou anticoagulante citrato. O sangue aspirado do campo cirúrgico retorna ao paciente durante a cirurgia como um sangue autólogo. No passado recente, alguns cirurgiões cardíacos não eram adeptos ao uso de recuperação intraoperatória devido à crença de que a heparina utilizada no equipamento, durante o seu funcionamento, poderia provocar algum tipo de sangramento. No entanto, já foi demonstrado que as concentrações residuais de heparina no produto final são clinicamente insignificantes e não aumentam o risco de hemorragia intra e pós-operatória.⁹ Os pacientes com perda sanguínea intraoperatória estimada, em pelo menos 500-1000 mL ou entre 10%¹⁰ e 20% do volume sanguíneo, têm indicação para o uso da recuperação intraoperatória. Casos de infecção generalizada, infecção de sítio cirúrgico, pa-

cientes com neoplasia ou cirurgia para remoção de tumores são tradicionalmente contraindicações para o uso de recuperação intraoperatória, mas existem cada vez mais evidências que suportam o uso nesses cenários. Com o uso de um filtro de leucodepleção, há uma redução de 99% da contaminação bacteriana.¹¹ Além disso, o risco mínimo de infecção bacteriana deve ser pesado versus o aumento de risco de infecção pela imunomodulação secundária que pode ser desencadeada pela transfusão de sangue alogênico.¹² Embora o sangue autólogo recuperado seja uma opção para a conservação de sangue pré-operatória nas cirurgias oncológicas, muitas vezes, não é utilizado em função da preocupação em reinfundir células tumorais e, assim, causar disseminação do tumor. Estudos não mostraram uma associação entre o uso da recuperação intraoperatória e a disseminação de metástase durante cirurgia oncológica.^{13,14} Portanto, esses achados abrem uma nova perspectiva na indicação da recuperação autóloga intraoperatória. Outro grupo de pacientes em que o uso da autotransfusão intraoperatória vem aumentando são os pacientes pediátricos submetidos à cirurgia cardíaca. Era uma população tradicionalmente em que o seu uso era excluído com base no pensamento de que o volume recuperado não justificaria a despesa. Esse modo de pensar mudou com evidências da diminuição de transfusão e parte de uma estratégia de conservação de sangue, uma vez que o concentrado autólogo pode ser transfundido conforme necessário para o paciente sem os riscos associados à transfusão alogênica. Também vale citar que temos diferentes tamanhos de bowls que são adequados de acordo com o peso do paciente para conseguir uma máxima recuperação sem prejudicar esse rendimento com a variabilidade de tamanho do paciente. Há uma literatura crescente apoiando o uso de cell salvaged em cirurgia cardíaca pediátrica como um componente de programas de conservação de sangue.^{15,16,17} Em uma meta-análise, Wang et al.¹⁸ mostraram que o uso da recuperação de sangue intraoperatória reduziu a taxa de exposição a concentrado de hemácias, sem ter efeito sobre o número de transfusão de plasma fresco congelado ou concentrado de plaquetas. Da mesma forma, uma revisão Cochrane, em 2010, demonstrou que o risco de transfusão foi reduzido em média 34% em pacientes submetidos a cirurgias cardíacas com o uso de recuperação de sangue intraoperatória.¹⁹ As diretrizes de 2014 da European Society of Cardiology (ESC)/EACTS sobre revascularização do miocárdio defendem o uso de cell salvaged.²⁰ O seu uso também é recomendado pela Sociedade Americana de Cirurgiões Torácicos (STS) e pela Sociedade Cardiovascular de Anestesiologia (SCA) como um procedimento de rotina (Classe I, Nível de Evidência A).²¹ A maioria das processadoras celulares utilizadas atualmente no mercado é de fluxo sanguíneo “semi-contínuo”, em que cada fase do processo trabalha isoladamente. Essa característica permite uma enorme interação com a perfusão/circulação extracorpórea, mas deve ser vista com cautela, pois o operador da máquina pode interferir nessas fases e, consequentemente, obter um concentrado de glóbulos autólogos lavados de baixa qualidade. É recomendável, portanto, que haja um programa monitorado de treinamento e capacitação desses operadores e, sobretudo, seja feito um controle de qualidade desse produto final, que será reinfundido no paciente.

Figura 2 - Representação dos componentes utilizados na técnica de recuperação de autotransfusão intra-operatória.



(Adaptado de <https://www.cardiosurgerypost.com/single-post/autotransfusao-intra-operatoria>)

RECOMENDAÇÕES

- Recomendamos o uso da hemodiluição normovolêmica aguda e da cell salvage em casos de cirurgias de grande porte e complexidade, principalmente, em cirurgias de grande porte e complexidade, sobretudo, em cirurgias com alto risco de perda sanguínea significativa.
- É fundamental que a equipe médica e enfermagem esteja devidamente treinada e familiarizada com o uso adequado das técnicas para garantir a segurança e eficácia do procedimento.

CONCLUSÃO

Para que estratégias de recuperação de sangue intraoperatória sejam utilizadas, com objetivo de eliminar transfusões inapropriadas e desnecessárias, faz-se necessário que hospitais e sistemas de saúde desenvolvam um programa, uma infraestrutura e um time focado e treinado que promova mudanças na prática clínica habitual. Hoje isso é alcançado através da compreensão do Gerenciamento de Sangue do Paciente (Patient Blood Management, ou PBM), definido atualmente como uma abordagem centrada no paciente, sistemática e baseada em evidências para melhorar os resultados do paciente, gerenciando e preservando o sangue do próprio paciente, ao mesmo tempo que promove a segurança e seu empoderamento.

REFERÊNCIAS

01. Likosky DS, Dickinson TA, Paugh TA. Blood conservation - A team sport. J Extra Corpor Technol 2016;48:99-104.
 02. H.I. Flom-Halvorsen, E. Ovrum, R. Oystese, F. Brosstad, Quality of intraoperative autologous blood withdrawal used for re-

transfusion after cardiopulmonary bypass, Ann. Thorac. Surg. 76 (3) (2003) 744-748, discussion 748.
 03. Barile L, Fominskiy E, Di Tomasso N, et al. Acute Normovolemic Hemodilution Reduces Allogeneic Red Blood Cell Transfusion in Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. Anesth Analg 2016;124:743-752.
 04. Licker M, Sierra J, Kalangos A, et al. Cardioprotective effects of acute normovolemic hemodilution in patients with severe aortic stenosis undergoing valve replacement. Transfusion 2007; 47:341.
 05. Zhou X, Zhang C, Wang Y, et al. Preoperative Acute Normovolemic Hemodilution for Minimizing Allogeneic Blood Transfusion: A Meta-Analysis. Anesth Analg 2015; 121:1443.
 06. Bansal N, Kaur G, Garg S, Gombar S. Acute normovolemic hemodilution in major orthopedic surgery. J Clin Orthop Trauma. 2020 Oct;11(Suppl 5):S844-S848. doi: 10.1016/j.jcot.2020.06.017. Epub 2020 Jun 11. PMID: 32999566; PMCID: PMC7503082.
 07. J.Saito,etal.Theefficacyofacutenormovolemicmodilutionforpreventingperioperative allogeneic blood transfusion in gynecological cancer patients, 60 (2019) 42.
 08. Nobre LV, Garcia LV. Role of acute hemodilution in blood transfusion rate in patients submitted to scoliosis surgery: observational retrospective study. Rev Bras Anesthesiol [Internet]. 2020May;70(3):209-14.
 09. Vieira SD, da Cunha Vieira Perini F, de Sousa LCB, Buffolo E, Chacur P, Arrais M, Jatene FB. Autologous blood salvage in cardiac surgery: clinical evaluation, efficacy and levels of residual heparin. Hematol Transfus Cell Ther. 2021 Jan-Mar; 43 (1): 1-8. doi: 10.1016/j.htct. 2019. 08. 005. Epub 2019 Nov 7. PMID: 31791879; PMCID: PMC7910157.
 10. Klein, A.A.; Bailey, C.R.; Charlton, A.J.; Evans, E.; Guckian-Fisher, M.; McCrossan, R.; Nimmo, A.F.; Payne, S.; Shreeve, K.; Smith, J.; et al. Association of Anaesthetists guidelines: Cell salva-

ge for peri-operative blood conservation 2018. *Anaesthesia* 2018, 73, 1141–1150

11. Waters JH, Tuohy MJ, Hobson DF, Procop G. Bacterial reduction by cell salvage washing and leukocyte depletion filtration. *Anesthesiology* 2003; 99: 652 – 655.

12. Kim JL, Park JH, Han SB, Cho IY, Jang KM. Allogeneic blood transfusion is a significant risk factor for surgical-site infection following total hip and knee arthroplasty: a meta-analysis. *J Arthroplasty* 2017; 32: 320–325.

13. Kumar N, Zaw AS, Kantharajanna SB, Khoo BL, Lim CT, Thiery JP. Metastatic efficiency of tumour cells can be impaired by intraoperative cell salvage process: truth or conjecture? *Transfus Med.* 2017 Oct;27 Suppl 5:327-334. doi: 10.1111/tme.12453. Epub 2017 Aug 23. PMID: 28833768.

14. Aye Sandar Zaw, Shashidhar Bangalore Kantharajanna, Nareskumar, Is Autologous Salvaged Blood a Viable Option for Patient Blood Management in Oncologic Surgery?, *Transfusion Medicine Reviews*, Volume 31, Issue 1, 2017, Pages 56-61, ISSN 0887-7963.

15. Nathan M, Tishler B, Gauvreau K, et al. A red cell preservation strategy reduces postoperative transfusions in pediatric heart surgery patients. *Paediatr Anaesth.* 2018;28(5):450–457. doi:10.1111/pan.13368.

16. Karimi M, Florentino-Pineda I, Weathered T, et al. Blood conservation operations in pediatric cardiac patients: a paradigm shift of blood use. *Ann Thorac Surg.* 2013;95(3):962–967. doi:10.1016/j.athoracsur.2012.09.029.

17. Karimi M, Sullivan JM, Linthicum C, Mathew A. Blood conservation pediatric cardiac surgery in all ages and complexity levels. *World J Cardiol.* 2017;9(4):332–338. doi:10.4330/wjc.v9.i4.332.

18. Wang G, Bainbridge D, Martin J, Cheng D: The efficacy of an intraoperative cell saver during cardiac surgery: a meta-analysis of randomized trials. *Anesth Analg.* 2009, 109:320-30.

19. Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, O'Connell D, Brown T, Fergusson DA: Cell salvage for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010, CD001888.

20. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al.: 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: the task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2014, 35:2541-619.

21. Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, et al.: 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *Ann Thorac Surg.* 2011, 91:944-82.



Hipotermia acidental intraoperatória

Enis Donizetti ¹; Fernanda Vieira Perini ^{2,3}; Roseny dos Reis Rodrigues ^{4,5}; Juan Carlos Montano-Pedroso ^{6,7}; Luciana Correa Oliveira ⁸; Silvia Renata Cornélio Parolin Rizzo ⁹; Guilherme Rabello ¹⁰; Dante Mario Langhi Junior ¹¹

- (1) Hospital Sírio Libanês
 (2) Grupo GSH – Gestor de Serviços de Hemoterapia
 (3) Associação Beneficente Síria – HCOR
 (4) Hospital Israelita Albert Einstein São Paulo
 (5) Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
 (6) Universidade Federal de São Paulo - Unifesp
 (7) Instituto de Assistência Médica do Servidor Público Estadual – Iamspe
 (8) Hemocentro de Ribeirão Preto, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP)
 (9) Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular
 (10) Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
 (11) Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (EPM UNIFESP)

PALAVRAS-CHAVE

Hipotermia intraoperatória
 Hipotermia pré-operatória
 Termorregulação
 Manejo intraoperatório
 Gerenciamento do sangue do paciente

RESUMO

A hipotermia acidental intraoperatória representa uma ameaça significativa ao paciente cirúrgico, pois pode levar a uma série de efeitos deletérios, incluindo complicações cardiovasculares, aumento do risco de infecções, retardo na recuperação pós-operatória e prolongamento da internação hospitalar. Controlar a temperatura corporal do paciente durante todo o procedimento cirúrgico é essencial para prevenir esses desfechos adversos. Nesse contexto, o Patient Blood Management (PBM) desempenha um papel fundamental, pois a hipotermia pode levar a coagulopatias e aumentar a necessidade de transfusões sanguíneas. Estratégias abrangentes que incluem medidas preventivas, como o uso de aquecimento perioperatório, aliadas à comunicação eficaz entre a equipe cirúrgica, garantem que a prevenção e a intervenção ativa da hipotermia sejam prioridades em cada etapa da jornada do paciente cirúrgico. Isso não apenas melhora a segurança do paciente, mas também contribui para uma utilização mais eficaz dos recursos sanguíneos, alinhando-se com os princípios fundamentais do PBM.

Hipotermia acidental intraoperatória

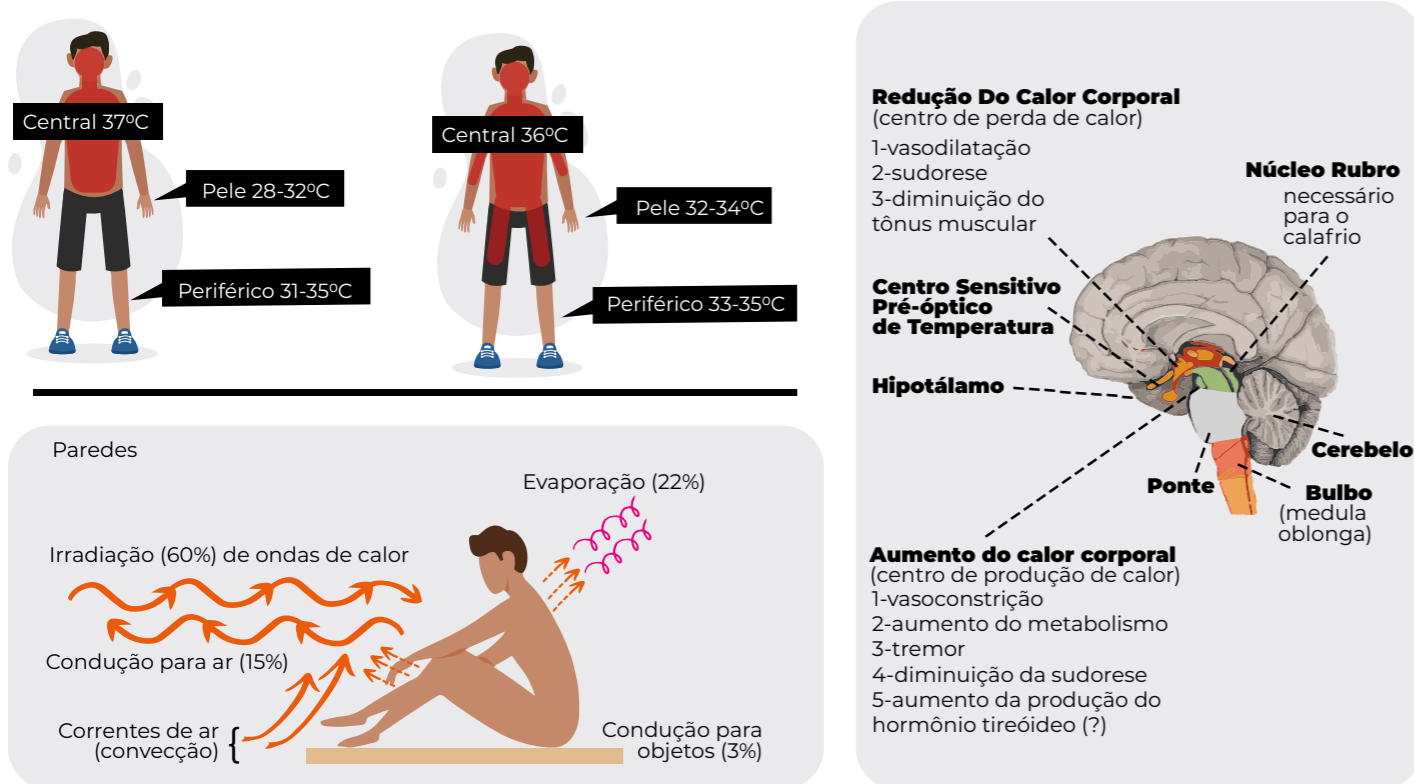
A hipotermia acidental intraoperatória refere-se a uma situação em que a temperatura corporal do paciente cai abaixo do normal durante um procedimento cirúrgico. A fisiopatologia desse fenômeno envolve uma combinação de fatores. Um dos principais contribuintes para a hipotermia intraoperatória é a exposição do paciente a um ambiente frio. As salas de cirurgia são normalmente mantidas em temperaturas mais baixas para reduzir o risco de crescimento bacteriano, mas isso pode resultar na perda de calor do corpo do paciente. Além disso, a administração de anestesia pode levar a uma diminuição da capacidade de regular a temperatura corporal, por uma ação dos anestésicos sobre o centro regulador localizado junto ao hipotálamo, diminuindo a resposta aferente de resposta à hipotermia.

Já a hipotermia inadvertida pré-operatória se coloca entre os principais eventos adversos no curso do cuidado do paciente

hospitalizado, seja no centro cirúrgico ou em unidades de procedimentos intervencionistas, dados de literatura reportam incidências acima de 20% no período pré-operatório, podendo chegar acima de 60% no pós-operatório¹, a jornada desse grupo de pacientes atualmente tem sido objeto da estruturação de um modelo de Cuidado Horizontal, com estratégias, protocolos, orientações gerais, entre outros, no intuito de reduzir morbidade e tornar a jornada desse paciente segura, positiva e focada na prevenção de eventos que são amplamente conhecidos dos atores envolvidos no cuidado pré-operatório.

Define-se hipotermia pré-operatória como uma temperatura corporal central abaixo de 36°C (96.8°F) em qualquer momento durante o período pré-operatório. Após a indução da anestesia, a causa mais importante da hipotermia pré-operatória é a distribuição do calor corporal do centro para a periferia, um efeito que contribui para grande parte da redução da temperatura central durante a primeira hora de anestesia² (Figura 1).

Figura 1. Mecanismos de distribuição do calor corporal



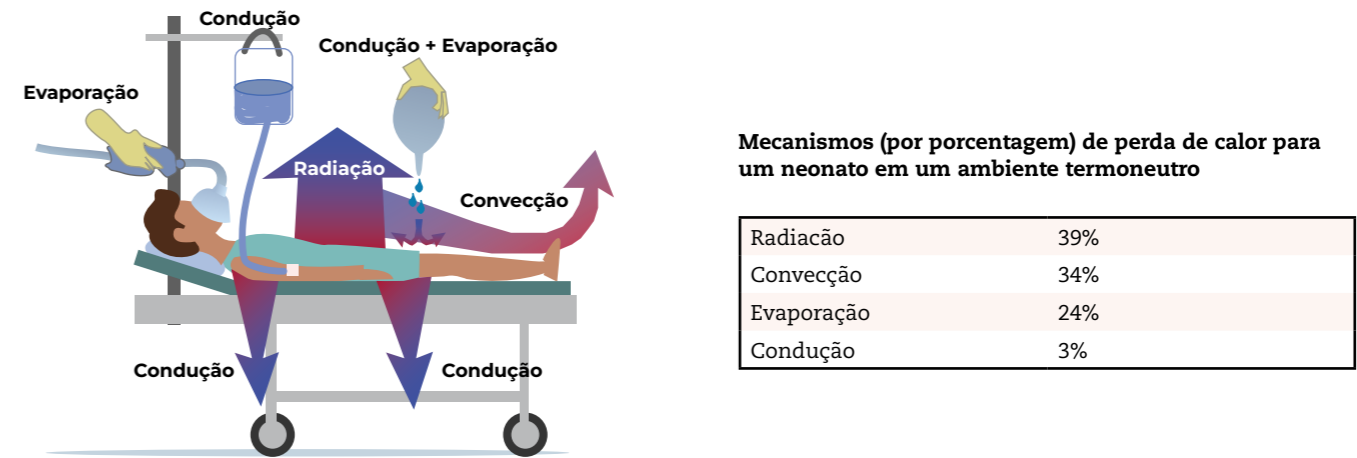
Adaptado de Silva, Enis & Fernandes, Florentino & Mendes, Florentino & Braz, Leandro & Fernandes, Gastão & Neto, Duval & Fernando, Luis & Falcão, Luiz Fernando & Galhardo, Carlos & Montagnini, André & Henrique, Eduardo & Joaquim, Giroud & Caio, Ricardo & Bernardis, Ricardo & Poveda, Vanessa & Godoy, Virginia & Cagnolati, Daniel & Silva, Ligia & Mathias, Telles & Laflamme, Claude. (2018). Brazilian guidelines on interventions for preventing and treating inadvertent perioperative hypothermia in adults-produced by the São Paulo State Society of Anesthesiology, J Infect Control 2018;7(1):01-162

Termorregulação

Um dos principais mecanismos de perda de calor envolve a radiação e convecção durante a cirurgia, visto que os pacientes estão frequentemente expostos no campo cirúrgico, necessário para realização da cirurgia, e podem ainda ser submetidos a procedimentos que envolvem a manipulação de órgãos internos e também contribuem para a perda de calor. Além disso, o uso de fluidos intravenosos frios e o uso de sistemas de ar-condicionado também podem contribuir para a hipotermia. A fisiopatologia

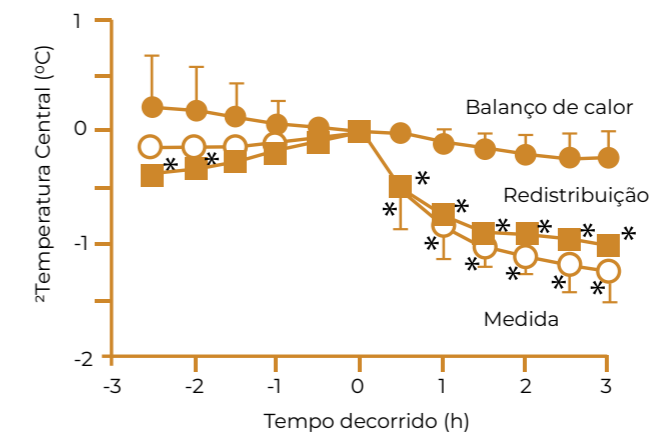
da hipotermia intraoperatória acidental gira em torno de um desequilíbrio entre a produção e a perda de calor. A produção de calor pode ser prejudicada por fatores como diminuição da taxa metabólica durante a anestesia, diminuição da atividade muscular e efeitos de resfriamento dos fluidos intravenosos. A perda de calor, por outro lado, pode ocorrer por condução (transferência direta de calor para uma superfície mais fria), convecção (transferência de calor para o ar circundante), evaporação (perda de calor através de superfícies corporais) (Figuras 2 e 3).

Figura 2. Termorregulação: mecanismos perioperatórios.



Gurtner C, Paul O, Bissonette B: Temperature regulation: physiology and pharmacology. In Bissonette B, Dalens B, editors: Pediatric anesthesia: principles and practice, New York, 2002, McGraw-Hill

Figura 3. Fisiologia da termorregulação. hipotermia x anestesia geral

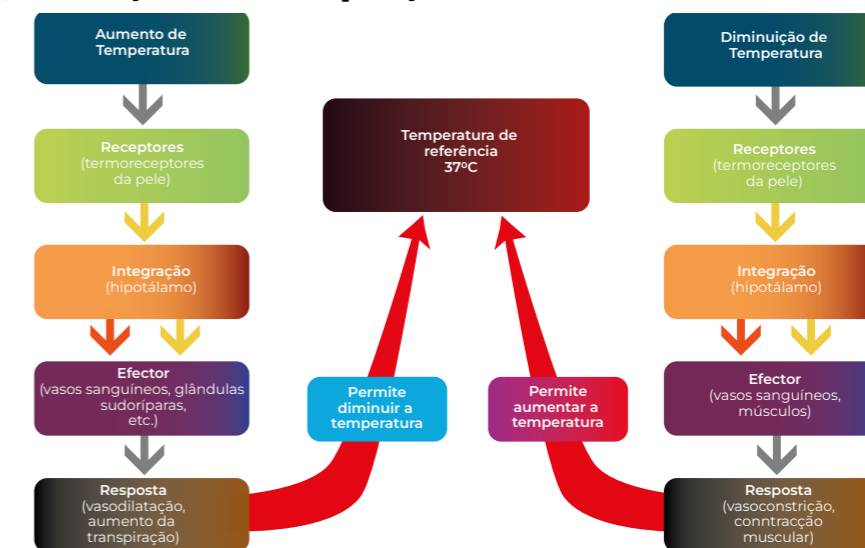


Adaptado de Kurz (2008). Kurz A. Physiology of thermoregulation. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2008 Dec;22(4):627-44.

Os efeitos deletérios da hipotermia se desenvolvem sobre vários sistemas e estruturas corporais, impactando negativamente no desfecho do paciente cirúrgico. A própria hipotermia pode atrasar a cicatrização e predispor os pacientes a infecções de feridas. A manutenção da normotermia no intraoperatório provavelmente diminuirá a incidência de complicações infecciosas em pacientes submetidos à ressecção colorretal e encurtará suas hospitalizações.⁵ A hipotermia aumenta a perda de sangue e a possibilidade de

infecções no sítio cirúrgico, além de prolongar a recuperação pós-operatória. Portanto, a hipotermia não terapêutica inadvertida é considerada um efeito adverso da anestesia geral e regional, o que significa que compreender a hipotermia e suas complicações e estratégias efetivas para sua prevenção no período perioperatório é fundamental para os provedores de cuidados à saúde. É também essencial planejar intervenções efetivas que minimizem ou facilitem a prevenção de complicações resultantes da anestesia (Figura 4).²

Figura 4. Hipotermia, intervenções e suas complicações



Complicações da Hipotermia	
Sistemas	Complicações
Cardiovascular	Isquemia miocárdia
	Hipertensão arterial
	Taquicardia
	Trombose venosa profunda
Coagulação	Ativação plaquetária Coagulopatia
Imunológico	Aumento da incidência de infecção no local cirúrgico
Alterações hidroeletrólíticas	Hipocalemia
	Hipomagnesemia
	Hipofosfatemia
Alterações endócrino-metabólicas	↓ Corticóides
	↓ Insulina
	↑ Resistência periférica a insulina
	↑ TSH → ↑ tiroxina
	Hipoglicemia
	Hipoclicemia

Adaptado de Silva, Enis & Fernandes, Florentino & Mendes, Florentino & Braz, Leandro & Fernandes, Gastão & Neto, Duval & Fernando, Luis & Falcão, Luiz Fernando & Galhardo, Carlos & Montagnini, André & Henrique, Eduardo & Joaquim, Giroud & Caio, Ricardo & Bernardis, Ricardo & Poveda, Vanessa & Godoy, Virginia & Cagnolati, Daniel & Silva, Lígia & Mathias, Telles & Laflamme, Claude. (2018). Brazilian guidelines on interventions for preventing and treating inadvertent perioperative hypothermia in adults-produced by the São Paulo State Society of Anesthesiology, J Infect Control 2018;7(1):01-162

A organização de uma estratégia ampla voltada à prevenção e intervenção ativa em situações que envolvem a jornada do paciente cirúrgico deve ser uma premissa do bom cuidado dedicado ao paciente, é fundamental uma comunicação com a equipe cirúrgica para compreensão e preocupação sobre como esses eventos são essenciais na prevenção. Dentre eles, podemos destacar informações e comunicação com o paciente e familiares, tempo de jejum pré-operatório, ocorrência de náuseas e vômitos no período pós-operatório, retorno da ingestão oral ao paciente, orientação de cessar tabagismo no pré-operatório, redução no uso de opioides no intra e pós-operatório e hipotermia acidental intraoperatória.

Tais estratégias podem ser otimizadas com ações que busquem correção de eventos de alta prevalência nesse grupo de pacientes ainda no período pré-operatório, dentre elas, vamos salientar a redução na ocorrência da hipotermia inadvertida pré-operatória, por meio de uma estratégia de pré-aquecimento utilizando sistemas ativos de transferência de calor (como as mantas térmicas, uma técnica que usa a convecção como meio de transferência de calor) ainda na unidade de internação. Sua manutenção no intra e pós-operatório cria uma estratégia que otimiza o cuidado e reduz sobremaneira a ocorrência de hipotermia, e ainda traz vantagens clínicas e na experiência do paciente na sua jornada (Tabela 1).⁶

Tabela 1. Consequências da hipotermia leve perioperatória e perianestésica em humanos

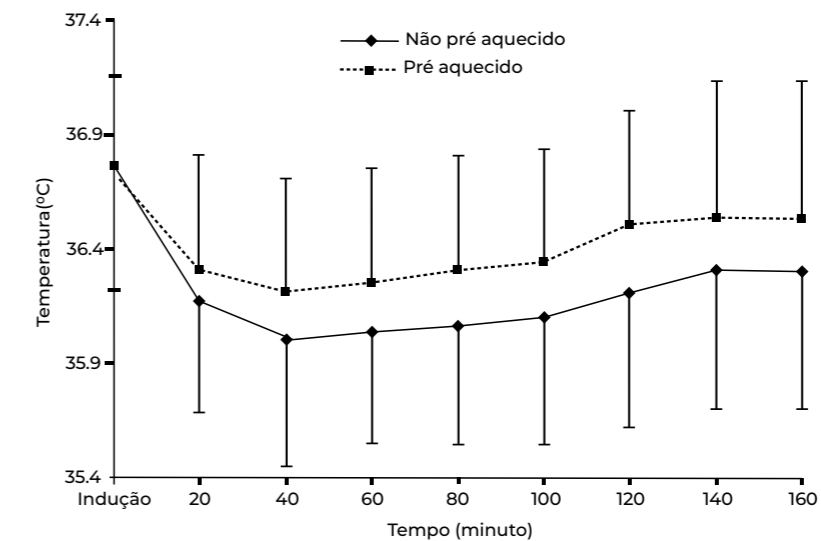
Consequência	Autor	N	VT _{core} (°C)	Normotérmico	Hipotérmico	P
Eventos cardíacos mórbidos		300	1.3	1.4%	6.3%	< 0.05
Taquicardia ventricular pós-operatória	Frank, et al ³⁴	300	1.3	2.4%	7.9%	< 0.05
Ativação adrenérgica	Frank, et al ³⁵	74	1.5	330 ± 30	480 ± 70	< 0.05
Infecção de ferida cirúrgica	Kurtz, et al ⁴³	200	1.9	pg/ml 6%	pg/ml 19%	< 0.01
Duração da hospitalização	Kurtz, et al ⁴³	200	1.9	12.1 ± 4.4 dias	14.7 ± 6.5 dias	< 0.01
Proliferação linfocítica 24h após anestesia	Beilin, et al ⁶⁵	60	1.0	4800 CPM	2750 CPM	< 0.05
Necessidade de transfusão alogênica	Schmied, et al ⁶⁴	60	1.6	1 unidade	8 unidades	< 0.05
Perda sanguínea intraoperatória	Schmied, et al ⁶⁴	60	1.6	1.7 ± 0.3 L	2.2 ± 0.5 L	< 0.001
Perda sanguínea intraoperatória	Winkler, et al ²³	150	0.4	488 ml	618 ml	< 0.005
Perda sanguínea intraoperatória	Winkler, et al ⁶⁶	46	0.5	516 ± 272 ml	702 ± 344 ml	< 0.05
Perda sanguínea intraoperatória	Johansson, et al ²²	50	0.8	665 ± 292 ml	698 ± 314 ml	NS
Excreção urinária de nitrogênio	Carli, et al ⁴⁵	12	1.5	982 mmol/dias	1798 mmol/dias	< 0.05
Mortalidade por trauma em 24h	Giantilello, et al ⁴⁵	57	1.0-2.0	7%	43%	< 0.05
Duração do vecurônio	Heier, et al ⁵	20	2.0	28 ± 4 min	62 ± 8 min	< 0.001
KeO para vecurônio	Caldwell, et al ⁶	12	2.0	0.20 min ⁻¹	0.15min ⁻¹	< 0.05
Duração do atracúrio	Leslie, et al ¹	6	3.0	44 ± 4 min	68 ± 7 min	< 0.05
Tremor pós-operatório	Just, et al ²⁹	14	2.3	141 ± 9 ml min ⁻¹ m ⁻²	269 ± 60 ml min ⁻¹ m ⁻²	< 0.001
Duração da recuperação pós-anestesia	Lenhardt, et al ⁶⁸	150	1.9	53 ± 36 min	94 ± 65 min	< 0.001
Desconforto térmico	Kurz, et al ⁴⁹	74	2.6	50 ± 10 mm	18 ± 9 mm VAS	< 0.001

Adaptado de ⁶ (Reynolds L, Beckmann J, Kurz A. Perioperative complications of hypothermia. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2008 Dec;22(4):645-57)

Esses pacientes foram pré-aquecidos na unidade de internação por meio de sistema de aquecimento ativo por ar aquecido – Bair Hugger, por 60 minutos, e continuaram o aquecimento ativo no intraoperatório. Trinta e um pacientes foram pré-aquecidos e 37 pacientes estavam no grupo controle. Houve uma diminuição

menor de 0,3°C na temperatura central média no grupo pré-aquecido aos 40, 60 e 80 minutos pós-indução (P<0,05). A temperatura foi mantida acima do limiar hipotérmico de 36°C em 21 (68%) pacientes do grupo pré-aquecido, em comparação com 16 (43%) pacientes do grupo controle (P<0,05) (Figura 5).⁷

Figura 5. Temperaturas médias intraoperatórias (°C) utilizadas para cálculo da AUC (sigla em inglês para área sob a curva).



Adaptado de Andrzejowski et al Andrzejowski J, Hoyle J, Eapen G, Turnbull D. Effect of prewarming on post-induction core temperature and the incidence of inadvertent perioperative hypothermia in patients undergoing general anaesthesia. Br J Anaesth. 2008 Nov;101(5):627-31. ⁷

Os pacientes devem ser bem-informados sobre o procedimento cirúrgico e discutir quaisquer preocupações que tenham em relação à hipotermia com seus profissionais de saúde. Cada caso é único e as medidas preventivas podem variar dependendo das características do paciente e do tipo de cirurgia a ser realizada. Além disso, descobrimos que os pacientes têm maior risco de recorrência de câncer em 1 ano se apresentarem baixa temperatura corporal basal pré-operatória (<36,6 °C) (17 vs. 10%, P = 0,034). A baixa temperatura corporal (D0-MBT < 37,4 °C) após a

cirurgia foi um preditor independente de maus resultados de sobrevida em pacientes com câncer retal.⁸ A temperatura corporal não é homogênea: no paciente cirúrgico, as temperaturas torácicas profunda, abdominal e do sistema nervoso central (ou seja, central) geralmente variam de 2 a 4°C em relação aos braços e as pernas – e grande parte da superfície da pele ainda é mais fria. Ao contrário da temperatura central, que é rigidamente regulada, a temperatura da pele varia acentuadamente em função da exposição ambiental (Box 1).

Box 1. Fatores de risco da hipotermia.

A revisão dos fatores de risco destacou que os seguintes fatores aumentaram o risco de hipotermia:

- Grau ASA maior que I.
- Temperatura pré-operatória baixa do paciente
- Anestesia regional e geral combinada.
- Cirurgia de grande porte ou intermediária.
- Fluidos intravenosos não aquecidos, fluidos de irrigação e sangue.
- Temperatura baixa da sala.

Fluidos de irrigação e sangue não foram usados para detecção de casos daqueles com maior risco porque o GDD recomendou que todos os fluidos e sangue deveriam ser aquecidos.

A temperatura mais baixa da sala também não foi utilizada para a detecção de casos porque o GDD recomendou que a temperatura da sala fosse de pelo menos 21°C durante a preparação dos pacientes e que os mecanismos de aquecimento fossem devidamente preparados para uso.

Adaptado de Silva, Enis & Fernandes, Florentino & Mendes, Florentino & Braz, Leandro & Fernandes, Gastão & Neto, Duval & Fernando, Luis & Falcão, Luiz Fernando & Galhardo, Carlos & Montagnini, André & Henrique, Eduardo & Joaquim, Giroud & Caio, Ricardo & Bernardis, Ricardo & Poveda, Vanessa & Godoy, Virginia & Cagnolati, Daniel & Silva, Lígia & Mathias, Telles & Laflamme, Claude. (2018). Brazilian guidelines on interventions for preventing and treating inadvertent perioperative hypothermia in adults-produced by the São Paulo State Society of Anesthesiology, J Infect Control 2018;7(1):01-162
NICE Clinical-Practice-Guideline the management of inadvertent perioperative hypothermia in adults. National Collaborating Centre for Nursing and Supportive Care commissioned by National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) <http://guidance.nice.org.uk/CG65>. 2014. ⁹

A temperatura dos tecidos periféricos (principalmente braços e pernas) depende da exposição atual, histórico de exposição, temperatura central e vasomotricidade termorreguladora. A temperatura central, embora não caracterize completamente o conteúdo e a distribuição do calor corporal, é o melhor indicador individual do estado térmico em humanos. O monitoramento da temperatura central (por exemplo, membrana timpânica, artéria pulmonar, esôfago distal e nasofaringe) é usado para monitorar a hipotermia intraoperatória, evitar superaquecimento e facilitar a detecção de hipertermia maligna. Como esses sites não estão necessariamente disponíveis ou convenientes, uma variedade de near-core sites também é usada clinicamente. Eles

incluem a boca, axila, bexiga, reto e superfície da pele. Cada um tem limitações distintas, mas pode ser usado, de forma clínica, em circunstâncias apropriadas. O nível de precisão é clinicamente necessário ainda não foi estabelecido. Porém, uma boa regra prática, que tem sido usada em muitos estudos, é que a imprecisão combinada de uma combinação local/termômetro não deve exceder 0,5°C. Uma base para essa escolha é que é a menor diferença se mostrou associada a complicações induzidas por hipotermia. A medida da temperatura timpânica por sensor de temperatura colocado no canal do tímpano ou junto ao sistema nervoso central (SNC, região frontal) permite medidas mais precisas e contínuas da temperatura central.

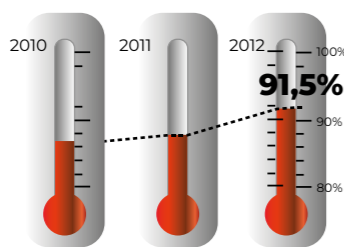
Figura 6. Gerenciamento da temperatura intraoperatória

O manejo da temperatura intraoperatória é mais que ficar aquecido no final do procedimento

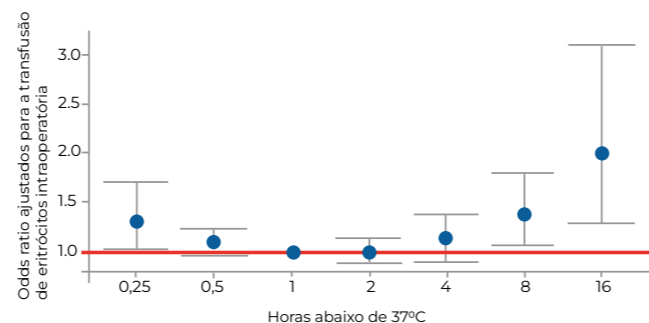
Em um conjunto de dados nacionais a partir de 2012, **69,6%** dos provedores elegíveis tiveram um desempenho maior que 90%...



...e **91,5%** das anestésias em 2012 atenderam aos critérios de medição de temperatura perioperatória...



...mas dados recentes sugerem que a temperatura intraoperatória pode também ser importante, com uma associação encontrada entre a hipotermia intraoperatória e a transfusão.



O atual fim do caso da métrica de manejo de temperatura perioperatória está definida como “a porcentagem de pacientes... sob anestesia geral ou neuroaxial com duração igual ou maior a 60 minutos, exceto os pacientes submetidos a a by-pass cardiopulmonar, para quem o aquecimento ativo também é usado de forma intraoperatória a fim de manter a normotermia, ou pelo menos uma temperatura corporal igual ou maior que 36 graus centígrados (ou 96,8 graus Fahrenheit) foi registrada dentro dos 30 minutos imediatamente antes ou os 15 minutos imediatamente após o tempo final da anestesia. **A performance histórica dessa métrica foi extraída do relatório Physician Quality Report System dos Centros de Serviço do Medicare e Medicaid mais recente para os 10.595 provedores elegíveis para os quais 3 anos de dados de medição estavam disponíveis. Os odds ratio ajustados para a transfusão de eritrócitos intraoperatória foram extraídos diretamente de uma análise recente dos padrões de temperatura intraoperatório e estão exibidos com barras de erro indicando os intervalos de confiança de 95%.

Adaptado de Sun et al. (2015). Sun Z, Honar H, Sessler DI, Dalton JE, Yang D, Panjasawatwong K, Deroee AF, Salmasi V, Saager L, Kurz A. Intraoperative core temperature patterns, transfusion requirement, and hospital duration in patients warmed with forced air. *Anesthesiology*. 2015 Feb;122(2):276-85¹⁰.

RECOMENDAÇÕES

- A prevenção ativa da hipotermia intraoperatória é essencial para o cuidado adequado do paciente cirúrgico. Isso inclui medidas como o pré-aquecimento utilizando sistemas de aquecimento ativo por ar aquecido, como o Bair Hugger, na unidade de internação, bem como a manutenção do aquecimento perioperatório.
- Uma comunicação efetiva com a equipe cirúrgica é essencial para garantir que a prevenção da hipotermia seja uma prioridade em todas as fases da cirurgia. A compreensão compartilhada dos riscos associados à hipotermia e das estratégias de prevenção é fundamental para garantir uma abordagem coordenada e eficaz.
- O monitoramento preciso da temperatura corporal, preferencialmente utilizando métodos de medida da temperatura central, como a membrana timpânica, artéria pulmonar, esôfago distal ou nasofaringe, é crucial para detectar e prevenir a hipotermia durante a cirurgia. Isso permite intervenções oportunas para manter a temperatura corporal do paciente dentro dos limites normais.

CONCLUSÃO

A hipotermia intraoperatória acidental ocorre devido a uma combinação de fatores como ambiente cirúrgico frio, comprometimento da regulação da temperatura induzida pela anestesia, exposição do corpo do paciente e uso de determinadas intervenções médicas. Compreender a fisiopatologia desta condição é crucial para implementar medidas preventivas eficazes e otimizar os resultados dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. QUEIROZ, Gabriela. Fatores de risco para hipotermia perioperatória. Afya. Disponível em <https://pebmed.com.br/fatores-de-risco-para-hipotermia-perioperatoria>.
2. Silva, Enis & Fernandes, Florentino & Mendes, Florentino & Braz, Leandro & Fernandes, Gastão & Neto, Duval & Fernando, Luis & Falcão, Luiz Fernando & Galhardo, Carlos & Montagnini, André & Henrique, Eduardo & Joaquim, Giroud & Caio, Ricardo & Bernardis, Ricardo & Poveda, Vanessa & Godoy, Virgínia & Cagnolati, Daniel & Silva, Lígia & Mathias, Telles & Laflamme, Claude.

(2018). Brazilian guidelines on interventions for preventing and treating inadvertent perioperative hypothermia in adults-produced by the São Paulo State Society of Anesthesiology, *J Infect Control* 2018;7(1):01-16.

3. Gurtner C, Paul O, Bissonnette B: Temperature regulation: physiology and pharmacology. In Bissonnette B, Dalens B, editors: *Pediatric anesthesia: principles and practice*, New York, 2002, McGraw-Hill
4. Kurz A. Physiology of thermoregulation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2008 Dec;22(4):627-44.
5. Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature Group. *N Engl J Med*. 1996 May 9;334(19):1209-15.
6. Reynolds L, Beckmann J, Kurz A. Perioperative complications of hypothermia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2008 Dec;22(4):645-57.
7. Andrzejowski J, Hoyle J, Eapen G, Turnbull D. Effect of prewarming on post-induction core temperature and the incidence of inadvertent perioperative hypothermia in patients undergoing general anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2008 Nov;101(5):627-31.
8. Yu H, Luo Y, Peng H, Kang L, Huang M, Luo S, Chen W, Yang Z, Wang J. The predicting value of postoperative body temperature on long-term survival in patients with rectal cancer. *Tumour Biol*. 2015 Sep;36(10):8055-63.
9. NICE Clinical-Practice-Guideline the management of inadvertent perioperative hypothermia in adults. National Collaborating Centre for Nursing and Supportive Care commissioned by National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) <http://guidance.nice.org.uk/CG65>. 2014.
10. Sun Z, Honar H, Sessler DI, Dalton JE, Yang D, Panjasawatwong K, Deroee AF, Salmasi V, Saager L, Kurz A. Intraoperative core temperature patterns, transfusion requirement, and hospital duration in patients warmed with forced air. *Anesthesiology*. 2015 Feb;122(2):276-85.



Manejo do sangramento crítico

Luciana Correa Oliveira ¹; Juan Carlos Montano-Pedroso ^{2,3}; Fernanda Vieira Perini ^{4,5}; Roseny dos Reis Rodrigues ^{6,7}; Enis Donizetti ⁸; Silvia Renata Cornélio Parolin Rizzo ⁹; Guilherme Rabello ¹⁰; Dante Mario Langhi Junior ¹¹

- (1) Hemocentro de Ribeirão Preto, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP)
- (2) Universidade Federal de São Paulo – Unifesp
- (3) Instituto de Assistência Médica do Servidor Público Estadual – Iamspe
- (4) Grupo GSH – Gestor de Serviços de Hemoterapia
- (5) Associação Beneficente Síria – HCOR
- (6) Hospital Israelita Albert Einstein São Paulo
- (7) Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
- (8) Hospital Sírio Libanês
- (9) Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular
- (10) Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
- (11) Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (EPM UNIFESP)

PALAVRAS-CHAVE

Sangramento crítico
 Hemorragia grave
 Protocolo de transfusão maciça
 Abordagem centrada no paciente
 PBM – Patient Blood Management

RESUMO

O manejo de hemorragias graves é um aspecto crítico dos cuidados de saúde modernos e é imperativo enfatizar a importância da aplicação dos princípios do Gerenciamento de Sangue do Paciente (PBM, do inglês Patient Blood Management). Embora o suporte transfusional continue a ser um componente vital do controle hemorrágico, tratar o sangramento grave vai além da mera substituição do sangue perdido. Uma abordagem mais abrangente e multidisciplinar é essencial para otimizar os resultados dos pacientes e minimizar os riscos associados a transfusões excessivas.

INTRODUÇÃO

A hemorragia grave é a principal causa de morte numa variedade de cenários clínicos, como trauma em militares, civis ou cirurgias de alto risco.^{1,2,3} O manejo da hemorragia grave envolve o reconhecimento precoce da perda de sangue, o controle do sangramento agudo e a restituição do volume intravascular e dos hemocomponentes deficientes, geralmente envolvendo a transfusão de sangue, num regime conhecido como transfusão maciça. O atraso no início da transfusão apropriada está associado ao aumento da mortalidade e/ou morbidade.^{4,5}

Em pacientes vítimas de trauma com perda aguda de sangue, a ressuscitação imediata, envolvendo o uso de hemocomponentes, mostrou-se importante na redução da mortalidade, tendo em vista que a hemorragia não controlada é a causa de até 50% das mortes nas 24 horas após a lesão traumática.⁶

Para viabilizar a rápida disponibilização de hemocomponentes, os centros de trauma, nas últimas décadas, adotaram protocolos de transfusão maciça (aqui neste texto denominado de Protocolo de Hemorragia Grave - PHG) ou critérios padronizados para a liberação de transfusão aos pacientes que chegam.⁷

De fato, o estabelecimento de um PHG institucional tem sido recomendado por diversas sociedades.^{8,9,10}

O objetivo desse material é auxiliar profissionais de saúde no estabelecimento de um PHG para o manejo intra-hospitalar de adultos com sangramento crítico decorrente de hemorragia grave.

DEFINIÇÕES

Para abordarmos o tema, algumas definições são importantes:

Sangramento crítico

Sangramento crítico (SC) é um termo usado para descrever uma variedade de cenários clínicos nos quais o sangramento pode resultar em morbidade ou mortalidade significativa ao paciente. Em linhas gerais, o sangramento crítico se enquadra numa das categorias (que podem se sobrepor):

1. Hemorragia grave (HG) que ameaça a vida e pode resultar na necessidade de transfusão maciça (transfusão maior ou igual a 5 unidades de concentrado de hemácias em 4 horas).^{8,11,12}
2. Hemorragia de menor volume envolvendo uma área ou órgão crítico (por exemplo, intracraniana, intraespinhal ou intraocular), resultando em morbidade ou mortalidade do paciente.

Para este documento, o termo sangramento crítico se referirá apenas à primeira categoria.

Transfusão maciça

A transfusão maciça (TM) tem sido definida com base no volume de perda sanguínea ou no volume transfundido. Existem várias definições propostas por diferentes grupos.

Para esse documento, a TM foi definida como transfusão maior ou igual a 5 unidades de concentrado de hemácias em 4 horas.⁸

Protocolo de hemorragia grave (PHG)

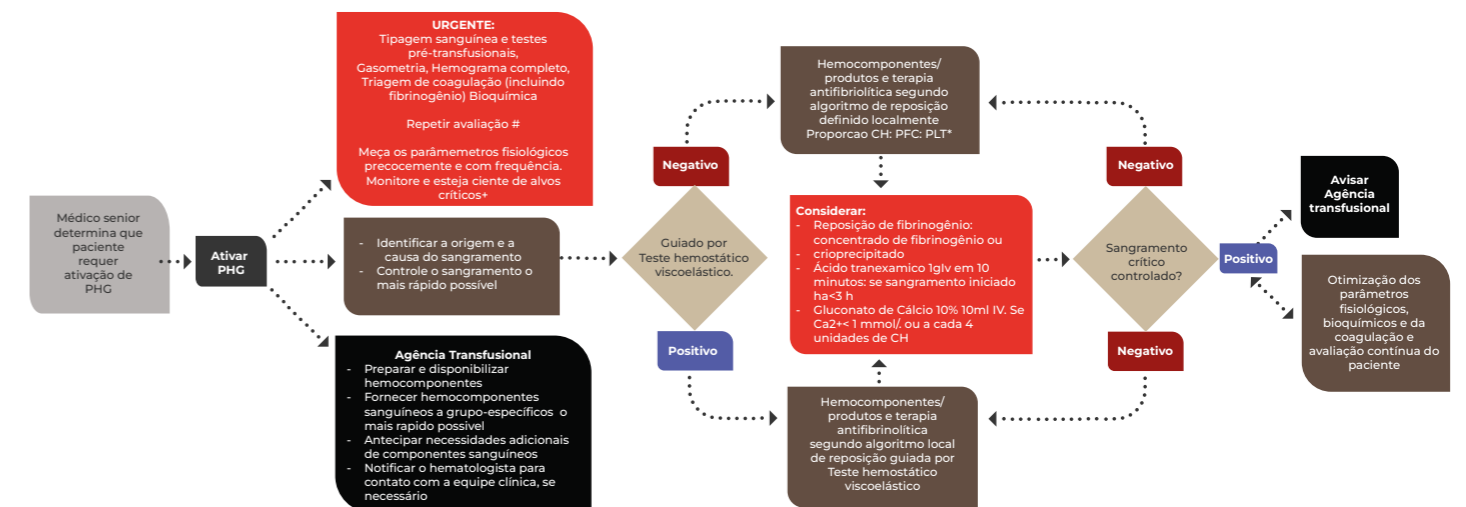
Diante do contexto atual do PBM, tem-se dado preferência ao uso do termo manejo do sangramento crítico ou Protocolo de Hemorragia Grave (PHG), em vez do Protocolo de Transfusão Maciça por se tratar de uma abordagem mais abrangente, multidisciplinar, que envolve ações além do suporte transfusional para o controle hemorrágico, a correção da coagulopatias e a normalização dos parâmetros fisiológicos.

Protocolo de Hemorragia Grave (PHG)

Um modelo de PHG é sugerido na Figura 1.

Figura 1. Modelo de Protocolo de Hemorragia Grave.

O PHG inclui uma abordagem multidisciplinar para o controle da hemorragia, correção da coagulopatia e normalização dos parâmetros fisiológicos do paciente.

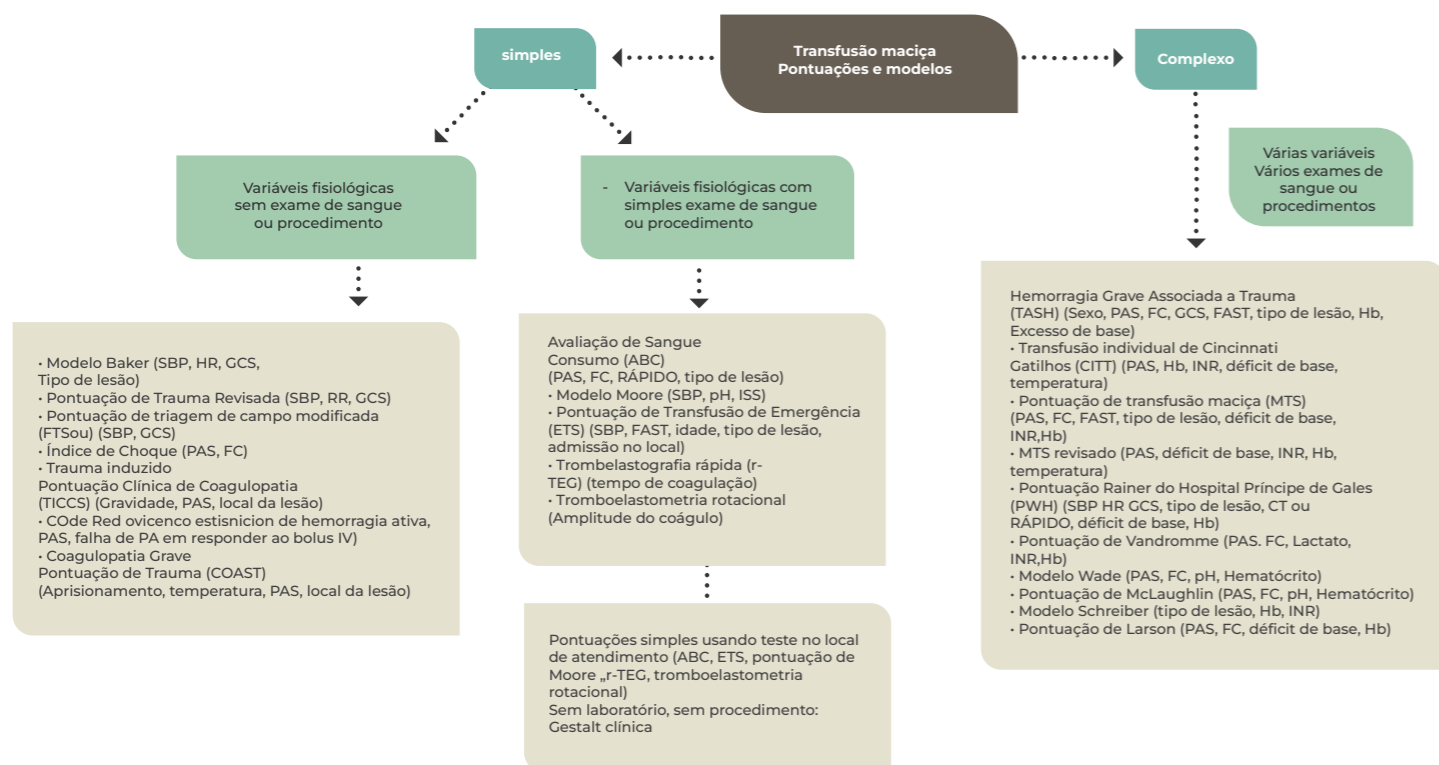


OTIMIZAR	“REPETIR AVALIAÇÃO	*ALVOS CRÍTICOS
<ul style="list-style-type: none"> - Oxigenação - Função cardíaca - Perfusão tecidual - Estado metabólico 	(pelo menos a cada 4 unidades de CH): <ul style="list-style-type: none"> - Contagens sanguíneas globais - Testes de coagulação - Cálciônico - Gasometria 	<ul style="list-style-type: none"> - Temperatura $\geq 35^{\circ}\text{C}$ - pH $\geq 7,2$ - Excesso de base $\geq 6\text{mmol/L}$ - Lactato $\leq 4\text{ mmol/L}$ - $\text{Ca}^{2+} \geq 1,0\text{ mmol/L}$
		<ul style="list-style-type: none"> - Plaquetas $> 50 \times 10^9/\text{L}$ - TP/TTPA $\leq 1,5 \times$ normal - INR $\leq 1,5$ - Fibrinogênio $\geq 2,0\text{ g/L}$

Adaptado de National Blood Authority, 2023.⁸

Alguns aspectos do PHG merecem especial destaque e serão abordados a seguir na Figura 2.

Figura 02. Classificação e categorização de escore de transfusão maciça.



Adaptado de El-Menyar et al. (2019).¹⁶

Quando/Como acionar o PHG e quando encerrar

As transfusões maciças (TM) são responsáveis por mais de 70% do sangue transfundido nos centros de trauma.^{13,14} Mesmo em centros de trauma com protocolos de PHG estabelecidos, a incidência de supertransfusão pode chegar a 27%.¹⁵ O encerramento dessas transfusões, no momento adequado, minimiza o desperdício desse recurso caro e limitado.

Considerando os princípios do PBM, é fundamental o estabelecimento de diretrizes tanto para a ativação quanto para o encerramento do PHG, visando uso adequado dos componentes sanguíneos e minimização de perdas/desperdício.

A decisão de ativar o PHG não é fácil. Esse processo de ativação é muitas vezes feito muito precocemente e pode resultar em desperdício de hemocomponentes.

Neste sentido, múltiplos escores de predição e algoritmos têm sido propostos para identificar pacientes com necessidade de TM. Muitos deles são complexos, exigindo cálculos difíceis e exames laboratoriais demorados, enquanto alguns são simples e fáceis de lembrar, usando parâmetros fisiológicos, características da lesão e/ou procedimentos simples como point of care. As variáveis mais utilizadas nesses modelos incluem: PAS (pressão arterial sistólica), FC (frequência cardíaca) e hemoglobina (Hb).

Os resultados de déficit de base, lactato sérico, INR e FAST foram também utilizados como covariáveis em alguns modelos.¹⁶ Não há consenso sobre o escore de pontuação específico e perfeito. Todos eles carecem de validação prospectiva e cada sistema de pontuação tem suas vantagens, desvantagens e cenários de maior utilidade, que afetam sua ampla aplicabilidade.^{9,16}

Alguns fatores precisam ser considerados para a decisão de ativação do PHG como a causa da hemorragia e a velocidade da perda, o mecanismo de trauma (se houver), o estado fisiológico atual do indivíduo e a necessidade provável de suporte contínuo de componentes sanguíneos.

Dessa maneira, é essencial que seja designado o(s) profissional(is) que será responsável pelo acionamento do PHG em cada centro. A maioria dos grupos determina que essa função cabe ao médico sênior da equipe.

A decisão de interromper uma TM deve ser tomada em conjunto entre os médicos da equipe de ressuscitação e deve ser comunicada imediatamente ao banco de sangue.

Alguns grupos sugerem que a interrupção da TM deva levar em consideração critérios anatômicos (parada do sangramento por meio do controle cirúrgico ou angioembolização) e fisiológicos (pressão arterial estável ou crescente e melhora ou estabilidade

nas medidas de perfusão de órgãos-alvo).^{13,17,18} Quando alcançados, o PHG deve ser descontinuado e, se o paciente ainda precisar de ressuscitação, a terapia transfusional deve ser guiada por metas.

A interrupção da TM também é justificável e necessária quando a equipe assistente determina que não há mais benefício para o paciente em questão, quando a lesão ou processo é considerado irreversível. Entretanto, o reconhecimento precoce da futilidade da TM é um desafio e os estudos atuais ainda não identificaram variáveis que possam determinar, com acurácia, o risco de mortalidade precoce.¹⁹

Avaliação clínica inicial, parâmetros fisiológicos, bioquímicos e metabólicos

Diante de um sangramento crítico, é essencial a identificação da causa da hemorragia sangramento e o seu controle o mais rapidamente possível.

Causas comuns de sangramento crítico incluem trauma, sangramento gastrointestinal, ruptura de aneurisma da aorta, hemorragia obstétrica e procedimentos cirúrgicos. Nem sempre os primeiros sinais da perda de sangue são reconhecidos. No entanto, a perda significativa de sangue desencadeia uma sequência de respostas fisiológicas para manter o débito cardíaco e preservar o fluxo sanguíneo para os órgãos vitais. Assim, alterações fisiológicas e parâmetros bioquímicos podem ser usados para reconhecer uma hemorragia crítica.

Em doentes com hemorragia crítica que necessitem de ativação do PHG, recomenda-se que, além do monitoramento dos parâmetros fisiológicos, os seguintes parâmetros sejam medidos precocemente e com frequência*⁸:

- Temperatura
- Estado ácido-base
- Cálcio iônico
- Hemoglobina/contagem de plaquetas
- TP/INR/ TTPA
- Fibrinogênio

Alvos críticos

- Temperatura $\geq 35^{\circ}\text{C}$
- pH $\geq 7,2$
- Excesso de base $\geq -6\text{mmol/L}$
- Lactato $\leq 4\text{ mmol/L}$
- $\text{Ca}^{2+} \geq 1,0\text{ mmol/L}$
- Plaquetas $> 50 \times 10^9/\text{L}$
- TP/TTPA $\leq 1,5 \times$ normal
- INR $\leq 1,5$
- Fibrinogênio $\geq 2.0\text{ g/L}$

* Alguns grupos sugerem a repetição desses parâmetros a cada 4 unidades de concentrado de hemácias transfundidos. Essa periodicidade deve ser definida e adaptada localmente.

Proporção entre hemácias e outros hemocomponentes, tempo e dose

Nos PHG, as hemácias e outros componentes sanguíneos têm sido disponibilizados em “pacotes transfusionais” seguindo razões fixas ou pré-definidas de concentrado de hemácias (CH): plasma fresco congelado (PFC): plaquetas (PLT). As razões mais utilizadas são 1:1:1 e 2:1:1 de CH:PFC: PLT.

Estudos que avaliaram o impacto na mortalidade do uso das razões 1:1:1 (alta) e 2:1:1 (baixa) na transfusão de pacientes

com sangramento crítico mostraram resultados conflitantes^{15,17,20,21,22,23,24} e, portanto, não há como definir a melhor proporção de CH:PFC: PLT.

A maioria dos grupos sugere que se use a proporção de pelo menos 2:1:1 de CH:PFC: PLT. A escolha e adaptação dessa proporção deve levar em consideração as características locais como o estoque, a disponibilidade de armazenamento, o tempo para preparo, a durabilidade de hemocomponentes (principalmente de plaquetas), entre outros.

Um exemplo de pacote com proporção 1:1:1 seria 4 unidades de CH, 4 unidades de PFC e 4 unidades de plaquetas derivadas de doadores de sangue total*. No pacote com proporção 2:1:1 teríamos o dobro de CH que, nesse caso, seriam 8 unidades.

*A unidade transfusional disponibilizada em cada centro pode ser diferente. Por exemplo, os centros podem disponibilizar as plaquetas derivadas de coleta por aférese, onde 1 aférese de plaquetas corresponde, em geral, a 6 unidades de plaquetas derivadas de doadores de sangue total. Dessa maneira, assim como a proporção utilizada, a constituição dos pacotes também deve ser adaptada à realidade local.

Componentes e produtos sanguíneos

Os componentes sanguíneos ou hemocomponentes se referem ao CH, PFF, PLT, já abordados no item anterior e ao crioprecipitado (CRIO).

Os produtos sanguíneos se referem aos derivados de plasma ou proteínas derivadas de plasma provenientes do fracionamento de grande quantidade de plasma humano, como o concentrado de fibrinogênio e o concentrado de complexo protrombínico.

O fibrinogênio é uma proteína chave da coagulação necessária para a formação de coágulos estáveis e é o primeiro fator da coagulação a atingir níveis criticamente baixos durante a hemorragia.

A reposição pode ser feita com o uso de CRIO ou com o concentrado de fibrinogênio e a alternativa mais adequada deve ser definida localmente (disponibilidade, custo).

Não há evidências suficientes para que se estabelecer o melhor momento e a dose ótima para a reposição de fibrinogênio durante o PHG. Na maioria dos protocolos, essa reposição é guiada pelos resultados dos exames laboratoriais de coagulação ou dos THVs.⁸

Há de se considerar que, em alguns centros onde não se mantém plasma descongelado, a transfusão de PFC pode não ser iniciada ao mesmo tempo que a transfusão de CH, ocorrendo atrasos significativos na obtenção da proporção CH:PFC.²⁵ Durante esse intervalo, é provável que o nível de fibrinogênio esteja menor do que o desejado. Dessa forma, alguns centros utilizam o concentrado de fibrinogênio para restaurar rapidamente os níveis de fibrinogênio.^{9,26}

O concentrado de complexo protrombínico tem sido reservado para a reversão da ação de anticoagulantes cumarínicos, na dose de 25-50UI/kg.⁸

Antifibrinolíticos

O ácido tranexâmico vem sendo utilizado em pacientes vítimas de trauma no contexto pré-hospitalar ou iniciado até 3h após o trauma (na dose de 1 g, com nova administração na mesma dose em 8h), após a publicação dos resultados do estudo CRASH-2.²⁷ A diminuição na taxa de mortalidade precoce motivou a inclusão do ácido tranexâmico, em 2011, na Lista Modelo de Medicamentos Essenciais da Organização Mundial da Saúde para o trata-

mento do trauma.²⁸

O estudo recente (PATCH-Trauma) mostrou resultados semelhantes na redução da taxa de mortalidade em 24h e 28 dias, sem evidências de aumento de eventos trombóticos no grupo em uso de ácido tranexâmico.²⁹

Dessa maneira, a maioria dos grupos sugere a administração do ácido tranexâmico (até 3 horas após a lesão) nos pacientes com sangramento crítico como parte do PHG.

O uso de ácido tranexâmico em mulheres com hemorragia pós-parto é recomendado por alguns grupos em função dos resultados do estudo WOMAN, que mostrou menor taxa de mortalidade relacionada a sangramento no grupo de pacientes que receberam o medicamento (principalmente < 3h do início do sangramento). O esquema de ácido tranexâmico utilizado foi de 1g, podendo ser repetido em 30 min (se sangramento não controlado) ou em 24h (se ressangramento).^{8,30}

Um possível benefício do uso de ácido tranexâmico no contexto de sangramento do trato gastrointestinal (TGI), principalmente superior, havia sido sugerido.³² Recentemente, no entanto, o estudo randomizado (HALT-IT), envolvendo 12009 pacientes com sangramento do TGI, não mostrou redução da taxa de mortalidade nos pacientes que receberam ácido tranexâmico quando comparados àqueles que receberam placebo.³¹ Dessa maneira, não há evidências que suportem o uso de antifibrinolíticos em pacientes com sangramento gastrointestinal.

Testes hemostáticos viscoelásticos

Os testes hemostáticos viscoelásticos (THV) são exames que fornecem, a partir de amostra do sangue total, uma avaliação funcional da formação de coágulo, da força do coágulo e da sua degradação. Os THVs podem ser usados em pacientes com sangramento crítico para avaliar a coagulopatia e guiar a terapia antifibrinolítica e de componentes/produtos sanguíneos como parte de um PHG. A interpretação dos resultados requer conhecimentos e treinamentos específicos.

No cenário do manejo de sangramento crítico em PHG, as evidências são limitadas em mostrar superioridade da transfusão guiada pelos resultados dos THVs em relação à transfusão guiada por testes de coagulação convencionais. Ademais, o emprego desses testes envolve disponibilidade, logística, treinamento e custos que devem ser adaptados à realidade do centro.

Algumas sociedades, como a australiana, sugerem que os THV, se utilizados nesse contexto, devem ser usados em conjunto com um PHG estabelecido.⁸

Adaptação do PHG

O PHG deve ser adaptado às necessidades e recursos institucionais locais (acesso a hemocomponentes/medicamentos/produtos, estoque, transporte, distância entre o serviço assistencial e o serviço responsável pelo suporte transfusional, tempo para preparo, suporte laboratorial, facilidade de comunicação com o hemoterapeuta/hematologista).

A própria definição da proporção dos hemocomponentes para transfusão e a constituição dos pacotes transfusionais precisam se adequar às condições locais, como discutido anteriormente. Além disso, o PHG pode ser modificado para atender populações específicas como pacientes obstétricas, com potencial para hemorragia oculta e desenvolvimento precoce de coagulação intravascular disseminada (CIVD), por exemplo.

Eventos adversos

As transfusões não são isentas de risco. Ao se deflagrar um PHG, há de se considerar o risco de ocorrência de reações transfusionais.

Complicações como a sobrecarga circulatória associada à transfusão (TACO), a lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI), a transmissão de doenças infecciosas (incluindo doenças priônicas), a incompatibilidade ABO e as reações alérgicas podem contribuir para desfechos desfavoráveis dos pacientes.

Dessa forma, a decisão por transfundir deve levar em consideração toda a gama de tratamentos disponíveis, avaliar as evidências de eficácia contra os riscos associados à transfusão e, por fim, considerar os valores e as escolhas do paciente.

RECOMENDAÇÕES

- O sangramento crítico deve ter uma abordagem multidisciplinar, visando o controle hemorrágico, a correção da coagulopatia e a normalização dos parâmetros fisiológicos.
- É essencial identificar a causa do sangramento e controlá-lo o mais brevemente possível.
- Abordagem do sangramento crítico não deve ser feita apenas com transfusão.
- Recomenda-se o estabelecimento de um PHG para atendimento do paciente com sangramento crítico.
- O PHG deve ser adaptado às necessidades e recursos institucionais locais.
- É essencial o estabelecimento de comunicação efetiva entre a agência transfusional e a equipe assistencial.
- A ativação do protocolo deve ser feita por profissional experiente e definido previamente uma vez que não há consenso sobre o melhor escore preditor de sangramento grave e de necessidade de transfusão maciça.
- O encerramento do protocolo PHG e a comunicação imediata da agência transfusional são fundamentais para a minimização de perdas e uso adequado dos componentes sanguíneos.
- Deve-se pesar muito bem o acionamento do PHG pois as transfusões não são isentas de risco.

CONCLUSÃO

Em conclusão, a adoção de uma abordagem de Gestão do Sangue do Paciente (PBM) no tratamento de hemorragias graves sublinha uma mudança fundamental nos cuidados de saúde no sentido de cuidados mais eficientes e centrados no paciente. Ao priorizar o controle hemorrágico metódico, abordar os desafios da coagulação de forma abrangente e promover uma colaboração multidisciplinar, o PBM não só aumenta a segurança do paciente, mas também minimiza a dependência excessiva de produtos sanguíneos e transfusões. Essa utilização consciente de produtos sanguíneos e a exploração de alternativas transfusionais viáveis não só reduzem os riscos associados às transfusões, mas também otimizam a alocação de recursos. No cenário em evolução dos cuidados de saúde, o PBM destaca-se como um farol de cuidados abrangentes e criteriosos, proporcionando, em última análise, resultados superiores para pacientes que enfrentam cenários de hemorragia grave.

REFERÊNCIAS

1. Davis JS, Satahoo SS, Butler FK, Dermer H, Naranjo D, Julien K, et al. An analysis of prehospital deaths: Who can we save? *J Trauma Acute Care Surg.* agosto de 2014;77(2):213.
2. Goolsby C, Rouse E, Rojas L, Goralnick E, Levy MJ, Kirsch T, et al. Post-Mortem Evaluation of Potentially Survivable Hemorrhagic Death in a Civilian Population. *J Am Coll Surg.* novembro de 2018;227(5):502.
3. Pegu B, Thiagaraju C, Nayak D, Subbaiah M. Placenta accreta spectrum-a catastrophic situation in obstetrics. *Obstet Gynecol Sci.* 24 de março de 2021;64(3):239-47.
4. Meyer DE, Vincent LA, Fox EE, O'Keeffe T, Inaba K, Bulger E, et al. Every minute counts: time to delivery of initial massive transfusion cooler and its impact on mortality. *J Trauma Acute Care Surg.* julho de 2017;83(1):19-24.
5. Seung Mi Lee, MD, PhD1,2,3; Garam Lee, PhD3; Tae Kyong Kim, MD, PhD4,5; et al. Dezembro de 2022. Development and Validation of a Prediction Model for Need for Massive Transfusion During Surgery Using Intraoperative Hemodynamic Monitoring Data. *JAMA Netw Open.* 2022;5(12):e2246637.
6. AMERICAN COLLEGE OF SURGEONS. Massive transfusion in trauma guidelines. 2014. Available at: https://www.facs.org/media/zcjdtrd1/transfusion_guidelines.pdf
7. Meneses E, Boneva D, McKenney M, Elbuli A. Massive transfusion protocol in adult trauma population. *Am J Emerg Med.* 1 de dezembro de 2020;38(12):2661-6.
8. NATIONAL BLOOD AUTHORITY. Patient blood management guideline for adults with critical bleeding. 2023. Available at: <https://www.blood.gov.au/system/files/documents/Guideline%20Patient%20blood%20management%20guideline%20for%20adults%20with%20critical%20bleeding.pdf>
9. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care.* 27 de março de 2019;23(1):98.
10. Vlaar APJ, Dionne JC, Bruin S de, Wijnberge M, Raasveld SJ, Barle FEHP van, et al. Transfusion strategies in bleeding critically ill adults: a clinical practice guideline from the European Society of Intensive Care Medicine: Guidelines. *Intensive Care Med.* dezembro de 2021;47(12):1368-92.
11. Mitra B, Cameron PA, Gruen RL, Mori A, Fitzgerald M, Street A. The definition of massive transfusion in trauma: a critical variable in examining evidence for resuscitation. *Eur J Emerg Med.* junho de 2011;18(3):137.
12. Zatta AJ, McQuilten ZK, Mitra B, Roxby DJ, Sinha R, Whitehead S, et al. Elucidating the clinical characteristics of patients captured using different definitions of massive transfusion. *Vox Sang.* 2014;107(1):60-70.
13. Cantle PM, Cotton BA. Prediction of Massive Transfusion in Trauma. *Crit Care Clin.* 1o de janeiro de 2017;33(1):71-84.
14. Hess JR, Zimrin AB. Massive blood transfusion for trauma. *Curr Opin Hematol.* novembro de 2005;12(6):488.
15. Kleinveld DJB, van Amstel RBE, Wirtz MR, Geeraedts LMG, Goslings JC, Hollmann MW, et al. Platelet-to-red blood cell ratio and mortality in bleeding trauma patients: A systematic review and meta-analysis. *Transfusion (Paris).* 2021;61(S1):S243-51.
16. El-Menyar A, Mekkodathil A, Abdelrahman H, Latifi R, Galwanar S, Al-Thani H, et al. Review of Existing Scoring Systems for Massive Blood Transfusion in Trauma Patients: Where Do We Stand? *Shock.* setembro de 2019;52(3):288.

17. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, Fox EE, Wade CE, Podbielski JM, et al. Transfusion of Plasma, Platelets, and Red Blood Cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 Ratio and Mortality in Patients With Severe Trauma: The PROPPR Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 3 de fevereiro de 2015;313(5):471-82.

18. Baraniuk S, Tilley BC, del Junco DJ, Fox EE, van Belle G, Wade CE, et al. Pragmatic Randomized Optimal Platelet and Plasma Ratios (PROPPR) Trial: Design, rationale and implementation. *Injury.* 1 de setembro de 2014;45(9):1287-95.

19. Mladinov D, Frank SM. Massive transfusion and severe blood shortages: establishing and implementing predictors of futility. *Br J Anaesth.* 1 de fevereiro de 2022;128(2):e71-4.

20. Rahouma M, Kamel M, Jodeh D, Kelley T, Ohmes LB, de Biasi AR, et al. Does a balanced transfusion ratio of plasma to packed red blood cells improve outcomes in both trauma and surgical patients? A meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Am J Surg.* Agosto de 2018;216(2):342-50.

21. McQuilten ZK, Crighton G, Brunskill S, Morison JK, Richter TH, Waters N, et al. Optimal Dose, Timing and Ratio of Blood Products in Massive Transfusion: Results from a Systematic Review. *Transfus Med Rev.* Janeiro de 2018;32(1):6-15.

22. da Luz LT, Shah PS, Strauss R, Mohammed AA, D'Empaire PP, Tien H, et al. Does the evidence support the importance of high transfusion ratios of plasma and platelets to red blood cells in improving outcomes in severely injured patients: a systematic review and meta-analyses. *Transfusion (Paris).* Novembro de 2019;59(11):3337-49.

23. Rijnhout TWH, Duijst J, Noorman F, Zoodma M, van Waes OJF, Verhofstad MHJ, et al. Platelet to erythrocyte transfusion ratio and mortality in massively transfused trauma patients. A systematic review and meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg.* 1 de outubro de 2021;91(4):759-71.

24. Nascimento B, Callum J; Tien H; Rubenfeld G; Pinto R; Lin Y, Rizoli S. Effect of a fixed-ratio (1:1:1) transfusion protocol versus laboratory-results-guided transfusion in patients with severe trauma: a randomized feasibility trial. *CMAJ.* 2013 Sep 3;185(12):E583-9.

25. Halmin M, Boström F, Brattström O, Lundahl J, Wikman A, Östlund A, et al. Effect of plasma-to-RBC ratios in trauma patients: a cohort study with time-dependent data*. *Crit Care Med.* Agosto de 2013;41(8):1905-14.

26. Nardi G, Agostini V, Rondinelli B, Russo E, Bastianini B, Bini G, et al. Trauma-induced coagulopathy: impact of the early coagulation support protocol on blood product consumption, mortality and costs. *Crit Care.* 2015;19(1):83.

27. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 3 de julho de 2010;376(9734):23-32.

28. WHO. Tranexamic acid. eEML - Electronic Essential Medicines List. Available at: <https://list.essentialmeds.org/recommendations/152>.

29. The PATCH-Trauma Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group. Prehospital Tranexamic Acid for Severe Trauma. 2023. *N Engl J Med* 2023; 389:127-136.

30. Shakur H, Roberts I, Fawole B, Chaudhri R, El-Sheikh M, Akin-tan A, et al. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 27 de maio de 2017;389(10084):2105-16.

31. Roberts I, Shakur-Still H, Afolabi A, Akere A, Arribas M, Brenner A, et al. Effects of a high-dose 24-h infusion of tranexamic acid on death and thromboembolic events in patients with acute gastrointestinal bleeding (HALT-IT): an international randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 20 de junho de 2020;395(10241):1927-36.

32. Lee PL, Yang KS, Tsai HW, Hou SK, Kang YN, Chang CC. Tranexamic acid for gastrointestinal bleeding: A systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Emerg Med*. 2021 Jul;45:269-279.



PILAR 3 PÓS-OPERATÓRIO



Tolerância à anemia

Gil Cunha De Santis¹; Lorena Costa²; Denise Menezes Brunetta^{3,4,5}; Mariana Munari Magnus⁶; Bruno Deltreggia Benites⁶; Roseny dos Reis Rodrigues⁷; Susankerle de Oliveira Costa Alves⁹; Sílvia Renata Cornelio Parolin Rizzo¹⁰; Guilherme Rabello¹¹; Dante Mario Langhi Junior¹²

- 1) Hemocentro de Ribeirão Preto, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP)
- 2) Universidade de Pernambuco
- 3) Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará
- 4) Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará - HEMOCE
- 5) Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará/EBSERH
- 6) Centro de Hematologia e Hemoterapia da Universidade Estadual de Campinas (Hemocentro UNICAMP)
- 7) Hospital Israelita Albert Einstein São Paulo
- 8) Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
- 9) Chamberlain University
- 10) Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular
- 11) Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
- 12) Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (EPM UNIFESP)

PALAVRAS-CHAVE

Anemia dilucional isovolêmica
Anemia ferropriva
Limiars transfusionais
Hipóxia tecidual
Morbimortalidade

RESUMO

A anemia é uma condição patológica em que a massa de hemoglobina e eritrócitos diminui, sendo definida principalmente pela concentração de hemoglobina no sangue. As diretrizes da Organização Mundial da Saúde estabelecem valores específicos para definir a anemia em diferentes grupos populacionais. A detecção precoce da anemia também pode ser um indicador valioso de condições médicas subjacentes. Estudos clínicos têm explorado a relação entre anemia perioperatória e morbidade, destacando a necessidade de estratégias terapêuticas mais criteriosas, como o uso do Patient Blood Management (PBM), que visa prevenir e tratar a anemia de forma personalizada e eficaz. O PBM surge como uma abordagem promissora para lidar com a anemia, reconhecendo que sua correção por meio da transfusão sempre pode acarretar riscos e que a prevenção e o tratamento personalizados podem oferecer melhores resultados para os pacientes.

Tolerância à anemia

A anemia é, em regra, uma condição patológica em que ocorre diminuição da massa de hemoglobina e da massa eritrocitária. A redução da concentração de hemoglobina (Hb), em si, não define a anemia, pois esse achado pode ocorrer em situações fisiológicas, como a que se observa na gestação, atribuída à hemodiluição. Ainda assim, para fins práticos, a concentração da hemoglobina (ou o hematócrito) é o parâmetro laboratorial mais utilizado para definir o quadro de anemia. A Organização Mundial da Saúde (OMS) define anemia como a concentração de Hb inferior a 12 g/dL para mulheres pré-menopausa e 13,0 g/dL para homens e para mulheres na fase pós-menopausa, ambos os valores considerados para o nível do mar. Os parâmetros da normalidade da concentração da Hb em crianças e em adolescentes também diferem dos observados nos adultos. Entre os 6 meses e os 5 anos de idade, o limite inferior é de 11,0 g/dL; entre 6 e 11 anos, de 11,5 g/dL; entre 12 e 14 anos, de 12,0 g/dL, valor que se mantém para as mulheres a partir de então. Para os adolescentes do sexo masculino, o limite inferior é mais difícil de determinar diante da variabilidade dos níveis de testosterona para cada idade até o final da adolescência¹.

Uma das funções primordiais da circulação sanguínea é fornecer oxigênio com eficácia às células de vários tecidos. Dado que o oxigênio tem solubilidade limitada no plasma sanguíneo, um amplo fornecimento de oxigênio depende da presença de eritrócitos, que possuem a capacidade única de se ligar ao oxigênio através da hemoglobina. A curva sigmoide de dissociação de oxigênio da hemoglobina garante a captação de oxigênio nos pulmões e sua liberação nos tecidos periféricos. Como consequência, a troca de oxigênio pelos eritrócitos é um processo passivo influenciado predominantemente pelo microambiente local e sofre alterações significativas nos pacientes sépticos. Normalmente, os tecidos apresentam uma saturação venosa de oxigênio de 65%, indicando que apenas cerca de um terço do oxigênio transportado é liberado para nutrir os tecidos, enquanto pelo menos dois terços circulam de volta ao coração direito através do sistema circulatório venoso.²

A redução da massa de hemoglobina pode acarretar diminuição da capacidade de transporte de O₂, que se torna mais evidente em condições de aumento súbito da demanda. A redução da Hb leva à mobilização pelo organismo de mecanismos compensatórios, como o aumento do débito cardíaco, a redistribuição do fluxo sanguíneo para os órgãos vitais, o aumento do influxo de líquido do espaço extravascular para o intravascular, entre outros, mecanismos esses acionados de maneira menos efetiva nos indivíduos idosos ou debilitados³.

Estudos em animais mostraram as alterações fisiológicas que ocorrem quando a anemia dilucional isovolêmica é provocada de maneira controlada. Por exemplo, um estudo em camundongos mostrou que começavam a ocorrer óbitos apenas quando a concentração de Hb caía a níveis inferiores a 5,0 g/dL e atingia 100% dos animais quando a Hb era inferior a 2,0 g/dL³. Resultados semelhantes foram observados em porcos e em babuínos³. Em humanos previamente saudáveis e submetidos à anemia dilucional isovolêmica, não se observaram sinais de hipóxia tecidual até Hb de 5,0 g/dL.⁴ É importante enfatizar que os animais e os humanos submetidos à anemia induzida eram todos saudáveis e foram mantidos em repouso. Portanto, não se pode extrapolar as conclusões obtidas em condições clinicamente

controladas para a situação que ocorre, por exemplo, no trauma cirúrgico, em que se esperariam demandas fisiológicas adicionais, possivelmente mais difíceis de atender com níveis de hemoglobina tão baixos.⁵

De acordo com a literatura, a tolerância dos pacientes para manter a anemia grave, chamada de “tolerância à anemia”, difere de acordo com a situação (ou seja, diferenças intraindividuais) e com o paciente (ou seja, diferenças interindividuais). Isso ocorre porque a tolerância individual à anemia depende de doenças coexistentes, da reserva de compensação cardiopulmonar individual e da situação específica.

De fato, as opiniões sobre qual seria o “nível crítico” de hemoglobina divergem entre os autores, alguns postulam uma concentração crítica de hemoglobina de 4 a 5 g/dL. O denominador comum subjacente a essas opiniões muito diferentes é o comportamento variável de diversas “variáveis não-Hb”, que influenciam a oxigenação dos tecidos, além da hemoglobina ou do hematócrito. As anormalidades dessas “variáveis não-Hb” são encontradas com maior frequência nos doentes críticos. Por essa razão, a hemoglobina ou hematócrito “crítico” é um valor individual.⁶

Evidências que demonstram que um nível crítico de hemoglobina é uma característica individual podem ser encontradas em uma revisão da literatura de relatos de caso publicada para avaliar a sobrevida em pacientes com quadro de anemia extrema, definido pelos pesquisadores como anemia em que os níveis de hemoglobina eram inferiores a 2 g/dL. Um total de 23 relatos de casos publicados foi encontrado com esse nível de anemia. Nesses 23 relatos, houve uma morte em um paciente que recebeu transfusão de sangue e quatro pacientes apresentaram complicações após a transfusão (síndrome de encefalopatia posterior reversível). Um total de quatro pacientes não foi transfundido por recusarem o recebimento de hemocomponentes e obtiveram outros tipos de tratamento, tais como eritropoetina, ferro, suplementos vitamínicos, entre outros. Os quatro pacientes sobreviveram.⁷

Apesar do cenário complexo, é preciso mencionar que a utilização de estratégias que otimizam a tolerância à anemia é um elemento essencial do terceiro pilar dos programas modernos de gerenciamento de sangue do paciente, o PBM.⁸

Enfrentar o desafio colocado por certos estudos observacionais realizados nos EUA, que examinaram as implicações da anemia pós-operatória em pacientes que recusam transfusões de glóbulos vermelhos com base em crenças religiosas^{9,10}, revela uma relação complexa entre os níveis de hemoglobina (Hb), morbidade e mortalidade. Esses estudos esclareceram o fato de que baixas concentrações de Hb nem sempre se correlacionam diretamente com taxas de mortalidade mais elevadas. Nos últimos anos, tem havido um reconhecimento crescente de que limiars transfusionais mais restritivos podem ser não apenas seguros, mas também benéficos em situações clínicas específicas.¹¹⁻¹⁷

Tradicionalmente, o limiar para a transfusão de glóbulos vermelhos para prevenir a morbimortalidade tem sido estabelecido numa concentração de hemoglobina de cerca de 7 a 8 gramas por decilitro (g/dL). No entanto, a investigação demonstrou que os pacientes podem tolerar níveis mais baixos de Hb e que abordagens mais conservadoras à transfusão são frequentemente justificadas. Em certos contextos clínicos, como pacientes estáveis, sem sangramento ou com comorbidades específicas, foram adotados limiars mais restritivos, tão baixos quanto 6 g/dL, sem comprometer os desfechos dos pacientes. Essa abordagem

reconhece que os fatores individuais do paciente e as condições clínicas desempenham um papel significativo na determinação do limiar de transfusão apropriado. Em última análise, essas descobertas sublinham a importância de uma abordagem personalizada e centrada no paciente para a medicina transfusional, em que o foco muda das concentrações apenas de Hb para uma avaliação mais íntegra do estado clínico geral do paciente.¹⁸

O ponto de vista clínico: O efeito da anemia aguda e da transfusão na morbimortalidade

Na prática clínica diária, examinar a morbimortalidade associada à anemia aguda sem a influência da transfusão revela-se um desafio formidável. Considerações éticas tornam inviável a realização de um potencial estudo clínico que inclua um grupo controle com anemia grave por um período prolongado. Consequentemente, a maioria das investigações clínicas opta por comparar grupos de pacientes que seguem um regime de transfusão liberal ou restritivo. Esses estudos abrangem diversas populações de pacientes com diversas patologias subjacentes, tornando complexas as comparações diretas entre elas. No geral, esses estudos justapõem as consequências da anemia aguda prolongada com eventual transfusão num limiar mais baixo (muitas vezes referido como um regime de transfusão restritivo) contra os resultados da transfusão com sangue alogênico após um breve período de anemia aguda (regime de transfusão liberal). Embora essa abordagem esteja alinhada com a prática clínica comum, é importante notar que tais estudos não podem delinear com precisão o limite inferior seguro da anemia aguda

Figura 1. Pilares do PBM

	Primeiro pilar Otimizar a massa eritrocitária	Segundo pilar Minimizar a perda sanguínea e sangramento	Terceiro pilar Controlar e otimizar a reserva fisiológica da anemia
PRÉ-OP	-Detectar a anemia -Identificar a(s) doença(s) subjacente(s) causadoras da anemia -Manejar a(s) doença(s) -Encaminhar para maior avaliação se necessário -Tratar as reservas de ferro subótimas/deficiência de ferro/anemia de doença crônica/eritropoiese com restrição de ferro -Tratar outras deficiências hematínicas Obs.: A anemia é uma contraindicação para cirurgia eletiva.	-Identificar e manejar o risco de sangramento -Minimizar a perda sanguínea iatrogênica -Planejar e ensaiar o procedimento	-Avaliar/otimizar a reserva fisiológica do paciente e os fatores de risco -Comparar perda sanguínea estimada com perda sanguínea tolerável pelo paciente -Formular um plano de manejo específico para o paciente usando modalidades adequadas de conservação de sangue para minimizar a perda sanguínea, otimizar a massa eritrocitária e manejar a anemia
INTRAOP	Tempo de cirurgia com otimização hematólogica	-Homeostase e técnicas cirúrgicas meticulosas -Dispositivos cirúrgicos que poupem sangue -Estratégias anestésicas que conservem sangue -Opções de sangue autólogo -Manter a normotermia -Agentes farmacológicos/hemostáticos	- Otimizar o débito cardíaco - Otimizar a ventilação e a oxigenação
PÓS-OP	-Otimizar a eritropoiese -Ficar atento a interações medicamentosas que possam aumentar a anemia	-Monitoramento atento e manejo do sangramento pós-operatório -Evitar hemorragia secundária -Aquecimento rápido/manter normotermia (exceto se hipotermia especificamente indicada) -Resgate de sangue autólogo -Minimizar a perda sanguínea iatrogênica -Manejo da hemostasia/anticoagulação -Profilaxia de sangramento GI superior -Prevenir/tratar infecções imediatamente -Ficar atento aos efeitos adversos da medicação	- Otimizar a reserva de anemia -Maximizar a entrega de oxigênio -Minimizar o consumo de oxigênio -Prevenir/tratar infecções imediatamente -Limiares restritivos de transfusão
Abordagem perioperatória multimodal específica para o paciente com equipe multidisciplinar			

Adaptado de Thomson et al. (2019). Thomson, A Hofmann, C A Barrett, A Beeton, G R M Bellairs, L Boretti, M J Coetzee, S Farmer, M W Gibbs, H H Gombotz, C Hilton, C Kassianides, V J Louw, C Lundgren, J N Mahlangu, C B Noel, V Rambiritch, F Schneider, E Verburgh, P-L Wessels, P Wessels, R Wise, A Shander (2019). Patient blood management: A solution for South Africa. South African Medical Journal. 109. 471.²⁷

no que diz respeito ao transporte de oxigênio. Em vez disso, a sua principal utilidade reside em oferecer informações valiosas sobre estratégias terapêuticas ideais em contextos clínicos. Conforme demonstrado pelos dados apresentados em inúmeros estudos¹⁹⁻²⁶, a anemia perioperatória está correlacionada com o aumento da morbimortalidade perioperatória. Simultaneamente, evidências convincentes destacaram que o uso indiscriminado de transfusões de glóbulos vermelhos não melhora os resultados clínicos.²⁶ Em consequência, torna-se imperativo aproveitar todas as intervenções terapêuticas acessíveis para mitigar a anemia e minimizar a necessidade de transfusão de sangue alogênico, com o objetivo final de melhorar os resultados dos pacientes. Esse imperativo dá origem ao terceiro paradigma, nomeadamente, a perspectiva da Gestão do Sangue do Paciente (PBM).¹⁸ O terceiro pilar do PBM (Figura 1) investiga a questão crucial de determinar o limiar de hemoglobina (Hb) no qual as transfusões de glóbulos vermelhos se tornam necessárias em cenários fisiológicos específicos (como hipotensão, hipóxia, sepse, etc.) para evitar danos para o corpo. É neste terceiro pilar do PBM que são definidas as oportunidades para aproveitar a tolerância inerente do corpo à anemia fisiológica, permitindo um nível mais baixo de Hb ou de transporte de oxigênio. Contudo, é essencial esclarecer que essa abordagem não defende a tolerância à anemia até que esta atinja um limiar de Hb predefinido para transfusão. Em vez disso, o objetivo geral é prevenir de modo proativo qualquer forma de anemia, na medida do possível.¹⁸

Estratégias para otimizar a tolerância do paciente à anemia

Maximizar a oferta de oxigênio

O conteúdo de oxigênio arterial (CaO2) é definido como a soma do oxigênio ligado à hemoglobina e do oxigênio fisicamente dissolvido. Durante os quadros de anemia aguda, o oxigênio dissolvido fisicamente no plasma se torna um componente relevante da oxigenação dos tecidos. Foi demonstrado em modelos animais que, na concentração crítica de hemoglobina, a ventilação hiperóxica aumenta a taxa de sobrevivência, aumenta a tolerância à anemia e garante a oxigenação dos tecidos mesmo em concentrações muito baixas de hemoglobina. Há também relatos de caso de sucesso clínico com esse tipo de intervenção.⁸ A maximização da oferta de oxigênio pode ser feita por meio do aumento da fração inspirada de oxigênio (FIO2). Outra maneira de se maximizar a oferta de oxigênio se dá a partir da oxigenioterapia hiperbárica (OH). Uma revisão sistemática da literatura encontrou 35 publicações que avaliaram o efeito da OH no tratamento da anemia severa, sendo que todos os estudos da revisão apontaram para resultados favoráveis.²⁸ A Resolução 1.457/95 do Conselho Federal de Medicina, que regulamenta a OH como atividade terapêutica, inclui a anemia aguda nos casos de impossibilidade de transfusão sanguínea como uma condição clínica reconhecidamente aplicável. É digno de nota salientar que a suplementação de oxigênio pode levar a efeitos adversos indesejados, como constrição arteriolar hiperóxica, formação de radicais de oxigênio, toxicidade neurológica e formação de atelectasia, motivo pelo qual seu uso deve ser empregado após uma análise de risco-benefício caso a caso.

Minimizar a demanda de oxigênio

A manutenção da sedação, a paralisia neuromuscular e a intubação com ventilação mecânica podem ser utilizadas para minimizar o consumo e a demanda de oxigênio do paciente.²⁹

Tratamento rápido das infecções

Atenção especial deve ser dada às infecções, principalmente com potencial de sepse consecutiva. Do ponto de vista fisiológico, quadros infecciosos são acompanhados por aumento da demanda de oxigênio. Assim, um tratamento rápido e eficaz das infecções é recomendado para maximizar a tolerância à anemia⁸. Ademais, os processos que contribuem para infecções hospitalares devem ser minimizados, incluindo sondas nasogástricas e cateteres de Foley.

Maior tolerância à anemia

Estudos científicos identificaram grande variação na indicação de transfusão de sangue em diferentes centros para um mesmo cenário clínico com o mesmo grau de anemia.³⁰ Tais dados sugerem que aspectos culturais e comportamentais, e não recomendações baseadas em evidências científicas, possam estar envolvidos nas indicações de transfusão de sangue. Além disso, diversos estudos científicos demonstraram que pacientes de diversos cenários clínicos, inclusive de cirurgia cardíaca, podem tolerar graus de anemia moderada sem prejuízos do ponto de vista clínico. Um desses estudos concluiu que é o médico, e não o paciente, quem não tolera baixos níveis de hematócrito durante a cirurgia cardíaca.³¹ A adesão aos princípios da medicina baseada em evidências poderá contribuir para que

os médicos desenvolvam maior tolerância à anemia.

RECOMENDAÇÕES

- Limiares transfusionais mais restritivos podem ser não apenas seguros, mas também benéficos em situações clínicas específicas.
- Aproveitar todas as intervenções terapêuticas acessíveis para mitigar a anemia e minimizar a necessidade de transfusão de sangue alogênico, com o objetivo final de melhorar os resultados dos pacientes.
- Aproveitar a tolerância inerente do corpo à anemia fisiológica, permitindo um nível mais baixo de Hb ou de transporte de oxigênio, atuando sobre as causas da anemia e mantendo o paciente estável, dentro de seus limiares hemodinâmicos e fisiológicos.
- Recomendamos a maximização da oferta de oxigênio em pacientes anêmicos severos que apresentam sinais de hipóxia tecidual após uma análise de risco-benefício caso a caso.
- Recomendamos estratégias para minimizar a demanda de oxigênio.
- Recomendamos o tratamento rápido de infecções.

CONCLUSÃO

A noção de tolerância à anemia tem recebido atenção substancial na literatura recente, mas abrange um espectro de diversos cenários clínicos. Principalmente, significa a capacidade do corpo de suportar anemia aguda e normovolêmica. No entanto, também abrange o reconhecimento de que tanto a anemia leve como a moderada servem como fatores de risco independentes e a longo prazo para morbidade e mortalidade, enfatizando a necessidade da sua prevenção ou gestão adequada. A correção da anemia leve a moderada, por meio de transfusões de glóbulos vermelhos, raramente leva a melhores resultados na população em geral e deve ser reservada para indicações específicas, como hemorragias agudas com repercussão hemodinâmica. Como alternativa promissora, o Patient Blood Management (PBM) oferece um kit de ferramentas robusto para a prevenção e o tratamento da anemia.

REFERÊNCIAS

1. Karakochuk CD, Hess SY, Moorthy D, Namaste S, Parker ME, Rappaport AI, et al. Measurement and interpretation of hemoglobin concentration in clinical and field settings: a narrative review. 2019 Aug;1450(1):126-146.
2. Carson, J.L.; Stanworth, S.J.; Roubinian, N.; Fergusson, D.A.; Triulzi, D.; Doree, C.; Hebert, P.C. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Oct 12;10(10):CD002042.
3. Klein HG, Spahn DR, Carson JL. Red blood cell transfusion in clinical practice. Lancet. 4 de agosto de 2007;370(9585):415-26.
4. Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, Kelley S, Lieberman J, Noorani M, et al. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. JAMA. 21 de janeiro de 1998;279(3):217-21.
5. Bergamin FS, Almeida JP, Landoni G, Galas FRBG, Fukushima JT, Fominskiy E, Park CHL, Osawa EA, Diz MPE, Oliveira GQ, Franco RA, Nakamura RE, Almeida EM, Abdala E, Freire MP, Filho RK,

Auler JOC Jr, Hajjar LA. Liberal Versus Restrictive Transfusion Strategy in Critically Ill Oncologic Patients: The Transfusion Requirements in Critically Ill Oncologic Patients Randomized Controlled Trial. *Crit Care Med*. 2017 May;45(5):766-773.

6. Lundsgaard-Hansen P. Safe hemoglobin or hematocrit levels in surgical patients. *World J Surg*. 1996 Nov-Dec;20(9):1182-8.

7. Esteves JM, Fernandes J, Oliveira Monteiro P, Almeida M, Nogueira-Silva L, Almeida J. Surviving Extreme Anaemia. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2021 Mar 5;8(3):002357.

8. Meier J, Gombotz H. Pillar III--optimisation of anaemia tolerance. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2013 Mar;27(1):111-9.

9. Carson JL, Noveck H, Berlin JA, Gould SA. Mortality and morbidity in patients with very low postoperative Hb levels who decline blood transfusion. *Transfusion*. Julho de 2002;42(7):812-8.

10. Shander A, Javidroozi M, Naqvi S, Aregbeyen O, Caylan M, Demir S, et al. An update on mortality and morbidity in patients with very low postoperative hemoglobin levels who decline blood transfusion (CME). *Transfusion*. outubro de 2014;54(10 Pt 2):2688-95.

11. Salehi SH, Daniali M, Motaghi P, Momeni M. The best strategy for red blood cell transfusion in severe burn patients, restrictive or liberal: A randomized controlled trial. *Burns*. 2021 Aug;47(5):1038-1044.

12. Hayakawa M, Tagami T, Kudo D, Ono K, Aoki M, Endo A, Yumoto T, Matsumura Y, Irino S, Sekine K, Ushio N, Ogura T, Nachi S, Irie Y, Hayakawa K, Ito Y, Okishio Y, Muronoi T, Kosaki Y, Ito K, Nakatsutsumi K, Kondo Y, Ueda T, Fukuma H, Saisaka Y, Tomi-naga N, Kurita T, Nakayama F, Shibata T, Kushimoto S. The Restrictive Red Blood Cell Transfusion Strategy for Critically Injured Patients (RESTRIC) trial: a cluster-randomized, crossover, non-inferiority multicenter trial of restrictive transfusion in trauma. *J Intensive Care*. 2023 Jul 24;11(1):34.

13. Blanca D, Parrella G, Consonni D, Villa S, Ceriani G, Cespiati A, Figini G, Ghigliazza G, Maira D, Oberti G, Scaramellini N, Schinco GL, Tafuri F, Montano N, Cappellini MD, Motta I. Anemia management and transfusion strategy in internal medicine units: Less is more. *Eur J Intern Med*. 2023 Sep;115:48-54.

14. Liao R, Liu J, Zhang W, Zheng H, Zhu Z, Sun H, Yu Z, Jia H, Sun Y, Qin L, Yu W, Luo Z, Chen Y, Zhang K, Ma L, Yang H, Wu H, Liu L, Yuan F, Xu H, Zhang J, Zhang L, Liu D, Huang H. Individualized red-cell transfusion strategy for non-cardiac surgery in adults: a randomized controlled trial. *Chin Med J (Engl)*. 2023 Apr 14.

15. Pervaiz O, Dhanapal J, Pillai L, Pavord S, Leary H, Eyre T, Peniket A, Staves J, Polzella P, Desborough MJR. Real world reduction in red cell transfusion with restrictive transfusion threshold in haematology inpatients. *Transfus Med*. 2023 Jun;33(3):254-256.

16. Ng PY, Chan HCV, Ip A, Ling L, Chan KM, Leung KHA, Chan KCK, So D, Shum HP, Ngai CW, Chan WM, Sin WC. Restrictive and liberal transfusion strategies in extracorporeal membrane oxygenation: A retrospective observational study. *Transfusion*. 2023 Feb;63(2):294-304.

17. Zeroual N, Blin C, Saour M, David H, Aouint S, Picot MC, Colson PH, Gaudard P. Restrictive Transfusion Strategy after Cardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2021 Mar 1;134(3):370-380.

18. Tomić Mahečić T, Brooks R, Noitz M, Sarmiento I, Baronica R, Meier J. The Limits of Acute Anemia. *J Clin Med*. 2022 Sep 7;11(18):5279.

19. Hovaguimian, F.; Myles, P.S. Restrictive versus Liberal Transfusion Strategy in the Perioperative and Acute Care Settings: A Context-Specific Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesthesiology* 2016, 125, 46-61.

20. Docherty, A.B.; O'Donnell, R.; Brunskill, S.; Trivella, M.; Doree,

C.; Holst, L.B.; Parker, M.; Gregersen, M.; De Almeida, J.P.; Walsh, T.S.; et al. Effect of restrictive versus liberal transfusion strategies on outcomes in patients with cardiovascular disease in a non-cardiac surgery setting: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016, 352, i1351.

21. Cortés-Puch, I.; Wiley, B.M.; Sun, J.; Klein, H.G.; Welsh, J.; Danner, R.L.; Eichacker, P.Q.; Natanson, C. Risks of restrictive red blood cell transfusion strategies in patients with cardiovascular disease (CVD): A meta-analysis: Restrictive RBC Transfusion Triggers with CVD. *Transfus. Med*. 2018, 28, 335-345.

22. Chong, M.A.; Krishnan, R.; Cheng, D.; Martin, J. Should Transfusion Trigger Thresholds Differ for Critical Care Versus Perioperative Patients? A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Crit. Care Med*. 2017, 46, 252-263.

23. Holst, L.B.; Haase, N.; Wetterslev, J.; Wernerman, J.; Guttormsen, A.B.; Karlsson, S.; Johansson, P.I.; Åneman, A.; Vang, M.L.; Windin-g, R.; et al. Lower versus Higher Hemoglobin Threshold for Transfusion in Septic Shock. *N. Engl. J. Med*. 2014, 371, 1381-91.

24. Leahy, M.F.; Hofmann, A.; Towler, S.; Trentino, K.M.; Burrows, S.A.; Swain, S.G.; Hamdorf, J.; Gallagher, T.; Koay, A.; Geelhoed, G.C.; et al. Improved outcomes and reduced costs associated with a health-system-wide patient blood management program: A retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals. *Transfusion* 2017, 57, 1347-1358.

25. McEvoy, M.T.; Shander, A. Anemia, Bleeding, and Blood Transfusion in the Intensive Care Unit: Causes, Risks, Costs, and New Strategies. *Am. J. Crit. Care* 2013, 22, eS1-eS13.

26. Tang M, Ravn HB, Andreassen JJ, Greisen J, Thomassen S, Fabrin A, Jakobsen CJ. Fewer transfusions are still more-red blood cell transfusions affect long-term mortality in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2023 Apr 3;63(4):ezad101.

27. Thomson, A Hofmann, C A Barrett, A Beeton, G R M Bellairs, L Boretti, M J Coetzee, S Farmer, M W Gibbs, H H Gombotz, C Hilton, C Kassianides, V J Louw, C Lundgren, J N Mahlangu, C B Noel, V Rambiritch, F Schneider, E Verburgh, P-L Wessels, P Wessels, R Wise, A Shander (2019). Patient blood management: A solution for South Africa. *South African Medical Journal*. 109. 471.

28. Van Meter KW. A systematic review of the application of hyperbaric oxygen in the treatment of severe anemia: an evidence-based approach. *Undersea Hyperb Med*. 2005 Jan-Feb;32(1):61-83.

29. CF Mackenzie & A Shander (2008) What to do if no blood is available but the patient is bleeding?, *Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia*, 14:1, 39-43.

30. Magruder JT, Blasco-Colmenares E, Crawford T, Alejo D, Conte JV, Salenger R, Fonner CE, Kwon CC, Bobbitt J, Brown JM, Nelson MG, Horvath KA, Whitman GR. Variation in Red Blood Cell Transfusion Practices During Cardiac Operations Among Centers in Maryland: Results From a State Quality-Improvement Collaborative. *Ann Thorac Surg*. 2017 Jan;103(1):152-160.

31. Senay S, Toraman F, Karabulut H, Alhan C. Is it the patient or the physician who cannot tolerate anemia? A prospective analysis in 1854 non-transfused coronary artery surgery patients. *Perfusion*. 2009 Nov;24(6):373-80.



Avaliação e manejo da anemia no pós-operatório

Bruno Deltreggia Benites ¹; Mariana Munari Magnus ¹; Lorena Costa ²; Denise Menezes Brunetta ^{3,4,5}; Roseny dos Reis Rodrigues ^{6,7}; Susankerle de Oliveira Costa Alves ⁸ Gil Cunha De Santis ⁹; Silvia Renata Cornélio Parolin Rizzo ¹⁰; Guilherme Rabello ¹¹; Dante Mario Langhi Junior ¹²

- 1) Centro de Hematologia e Hemoterapia da Universidade Estadual de Campinas (Hemocentro UNICAMP)
- 2) Universidade de Pernambuco
- 3) Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará - HEMOCE
- 4) Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará/EBSEH
- 5) Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará
- 6) Hospital Israelita Albert Einstein São Paulo
- 7) Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
- 8) Chamberlain University
- 9) Hemocentro de Ribeirão Preto, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP)
- 10) Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular
- 11) Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
- 12) Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (EPM UNIFESP)

Instituições

1. Centro Universitário Integrado Amaury de Medeiros / Universidade de Pernambuco
2. Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco
3. Multihemo – Oncoclínicas
4. Centro de Hematologia e Hemoterapia, Universidade Estadual de Campinas (Hemocentro UNICAMP)

PALAVRAS-CHAVE

Anemia
 Demanda Transfusional
 Eritropoetina
 Hemodiluição Normovolêmica
 Excessiva
 Hipoproliferação Medular

RESUMO

A anemia no pós-operatório é uma questão clínica complexa que requer atenção devido às suas ramificações na recuperação e prognóstico do paciente. Originada de múltiplos determinantes, como a perda sanguínea intraoperatória, hemólise, deficiências nutricionais, inflamação sistêmica e impacto na medula óssea, a anemia pós-operatória assume formas variadas e frequentemente desafiadoras. Pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos de grande porte, sobretudo, estão suscetíveis a desenvolver anemia em função da considerável perda sanguínea associada. O diagnóstico preciso desempenha um papel crucial na abordagem, demandando análises hematológicas meticulosas, incluindo os níveis de hemoglobina, hematócrito e contagem de reticulócitos, além de uma investigação aprofundada das causas subjacentes. Um desafio adicional surge na forma da prática excessiva de flebotomia durante a hospitalização para monitoramento clínico. Embora essencial para avaliar a progressão da anemia, a remoção frequente de sangue pode contribuir para uma anemia iatrogênica, atrasando ainda mais a recuperação e possivelmente aumentando a suscetibilidade a infecções.

INTRODUÇÃO

Apesar da maioria dos guidelines e manuais de recomendações focalizarem a questão da anemia pré-operatória, a ocorrência dessa complicação no pós-operatório é igualmente importante, podendo acometer até 80% dos pacientes nesse momento da jornada cirúrgica.¹ O diagnóstico adequado e o manejo farmacológico da anemia no pós-operatório também devem ser discutidos e implementados dentro de programas de Patient Blood Management (PBM), com o objetivo de acelerar a recuperação do paciente, diminuir a demanda transfusional e melhorar os desfechos clínicos.

A etiologia da anemia pós-operatória tende a ser multifatorial, podendo decorrer de anemia ou deficiência de ferro pré-operatória não identificadas e agravadas, diminuição da eritropoiese em decorrência da inflamação associada ao trauma cirúrgico, perda sanguínea e coagulopatia secundárias ao procedimento, excesso de flebotomias para exames laboratoriais e hemodiluição normovolêmica excessiva durante o procedimento cirúrgico.²

Além disso, a prevalência da anemia aumenta em pacientes com maior número de comorbidades, como cardiopatia e insuficiência renal, sendo justamente esses os pacientes que são mais propensos à realização de cirurgias com maior potencial de sangramento. Dessa forma, a falta de tratamento adequado da anemia no pós-operatório leva à maior possibilidade de transfusão sanguínea, uma vez que esse grupo de pacientes terá menor tolerância à anemia em decorrência de suas comorbidades.³ Portanto, torna-se imprescindível identificar e intervir nos principais fatores de risco modificáveis da anemia pós-operatória, como será discutido a seguir.

Anemia pós-operatória: fatores de risco e diagnóstico

É importante que toda a equipe que assiste os pacientes que foram submetidos recentemente a qualquer procedimento cirúrgico esteja atenta a fatores de risco que possam precipitar ou piorar a evolução da anemia pós-operatória. Dentre eles, pode-se elencar: idade avançada, sexo feminino, menor superfície corpórea, existência de anemia já identificada no pré-operatório, ocorrência de perdas sanguíneas (devido ao sangramento cirúrgico, à ocorrência de coagulopatia secundária ao procedimento e às flebotomias realizadas durante a internação), assim como a magnitude da inflamação gerada pelo trauma cirúrgico levando à diminuição da eritropoiese.⁴

Outro fator que deve ser avaliado é o excesso de fluidos administrados durante a cirurgia, o que pode levar à hemodiluição, causando uma anemia dilucional ou agravando uma anemia pré-existente. Outras deficiências nutricionais identificadas no pré-operatório, como deficiência de B12 e folato, devem ser lembradas e é fundamental garantirmos que o tratamento adequado será mantido. Por último, a baixa ingestão nutricional e o uso de medicações são muito frequentes nessa fase e também podem contribuir para a hipoproliferação medular.²

De maneira geral, devem ser estimuladas, de forma institucional, medidas preventivas ao longo de todo o período pré-operatório, tais como: identificação e tratamento da anemia pré-operatória; minimização de perdas sanguíneas pré-operatórias, que deve ser realizada por meio de uso de medicamentos como

antifibrinolíticos, técnicas operatórias minimamente invasivas, otimização de coletas de exames laboratoriais, bem como recaptura de sangue no intraoperatório, quando possível; e a prevenção de hemodiluição excessiva.

Fica então recomendada a realização da dosagem de hemoglobina no pós-operatório de todos os pacientes que: i) foram submetidos a cirurgias de maior porte, definidas como aquelas em que há perda sanguínea acima de 500mL ou duração acima de duas horas, ii) que apresentavam anemia no pré-operatório ou iii) que tiveram um sangramento moderado ou grave durante o procedimento, independentemente de seu porte.⁵ Além disso, os níveis de hemoglobina devem ser monitorados nos primeiros dias de pós-operatório nessas mesmas situações, tendo em vista a possibilidade de diminuir em relação ao pós-operatório imediato.

Na maioria dos casos de recuperação pós-operatória não complicada, espera-se um nadir de concentração de hemoglobina entre os primeiros três a quatro dias depois da cirurgia; mas, em pacientes com complicações ou hospitalização prolongada, essa monitorização deve ser estendida.² Nesse cenário específico, idealmente, deve haver monitoramento clínico intensivo, com sinais vitais a cada hora nas primeiras seis horas após procedimento, com monitoramento laboratorial no 1º e 3º dias de pós-operatório, mas intensificado de acordo com as alterações clínicas identificadas e a evolução do paciente. Nesse sentido, para pacientes com complicações, esse período de monitoramento tende a ser mais prolongado.²

O diagnóstico de deficiência de ferro no pós-operatório é mais difícil, porque os níveis de ferritina podem estar elevados como parte da resposta inflamatória da fase aguda após a cirurgia.⁵ Uma concentração de ferritina < 100mg/dl, nas primeiras 24 horas após a cirurgia (fase em que ainda não temos a elevação secundária à inflamação), indica reservas de ferro insuficientes para sustentar a eritropoiese com potencial significativo para decaimento da hemoglobina no pós-operatório.⁶

De maneira geral, no pós-operatório, a deficiência de ferro deve ser definida pela concentração de ferritina < 100 ng/mL ou ferritina < 100 ng/mL - 300 ng/mL e saturação transferrina < 20%, ou teor de hemoglobina dos reticulócitos < 28 pg. Grandes perdas sanguíneas também são indicativos da necessidade de reposição de ferro em pacientes anêmicos pós-cirurgia mesmo sem avaliação do estado de ferro disponível.²

Manejo otimizado da anemia pós-operatória

É importante ressaltar que as perdas sanguíneas não necessariamente terminam com o fim da cirurgia e que o pós-operatório também é uma fase crítica para a ocorrência ou agravamento da anemia. Dessa forma, instituir o tratamento adequado irá possibilitar a melhor recuperação do paciente e maiores níveis de hemoglobina na alta hospitalar, o que irá favorecer a reabilitação.¹⁻³ A escolha do tratamento depende de gravidade e etiologia da anemia, comorbidades do paciente e presença de complicações cirúrgicas.² A suplementação de ferro deve ser considerada em pacientes com deficiência de ferro ou queda importante da hemoglobina no pós-operatório imediato, se não houver complicações maiores, no entanto, não há estudos que identifiquem o período ideal para essa utilização.⁵ No período pós-operatório, quando a administração de ferro é necessária, deve-se, preferencialmente, utilizar uma alta concentração de ferro em dose única por via intravenosa, considerando a maior probabilidade

de resultados efetivos em curto intervalo de tempo, desde que não haja contraindicações.⁵ De qualquer maneira, nesse caso, o período que ainda resta da internação hospitalar deve ser encarado como uma importante oportunidade para a reposição de ferro e para diminuir a possibilidade de alta hospitalar com essa pendência ou mesmo de evolução para situações ou intercorrências agudas em que as transfusões acabem sendo a única opção disponível.

A suplementação de ferro deve ser considerada em pacientes com deficiência de ferro ou redução significativa da hemoglobina pós-operatória (< 11g/dl), começando precocemente no pós-operatório.³ A fórmula de Ganzoni pode ser usada para calcular o déficit de ferro no pós-operatório, de forma mais individualizada, e a dose de ferro parenteral a ser reposta, considerando o nível de hemoglobina alvo de 13g/dl e a reserva de ferro presumida de 500mg^{1,6}:

$$\text{Peso (Kg)} \times (13 - \text{Hb atual do paciente}) \times 2,4 + \text{reserva de ferro (mg)}$$

A escolha do tratamento para a anemia no pós-operatório será baseada no tipo de anemia, grau de severidade, comorbidades do paciente e presença de complicações relacionadas à cirurgia. A reposição de ferro oral pode ser utilizada, porém a resposta inflamatória induzida pela cirurgia estimula a síntese e liberação da hepcidina que, em altas concentrações, inibe a absorção intestinal de ferro. Por isso, a utilização da reposição via oral pode se tornar ineficaz nessa fase. Assim, na presença de anemia associada à inflamação, recomenda-se preferencialmente o uso de ferro endovenoso.⁶

Pacientes com Hb < 10g/dl ou com evidência de ferropenia no pós-operatório (ferritina < 100ng/mL no pós-operatório imediato ou ferritina < 300 ng/mL e saturação transferrina < 20%) devem, preferencialmente, receber ferro endovenoso em vez de ferro oral pela maior efetividade da reposição parenteral. Estudos recentes têm demonstrado melhores resultados com o uso das formulações de alta dosagem, com aumento da hemoglobina e redução da necessidade transfusional, sem efeitos adversos graves.^{7,8}

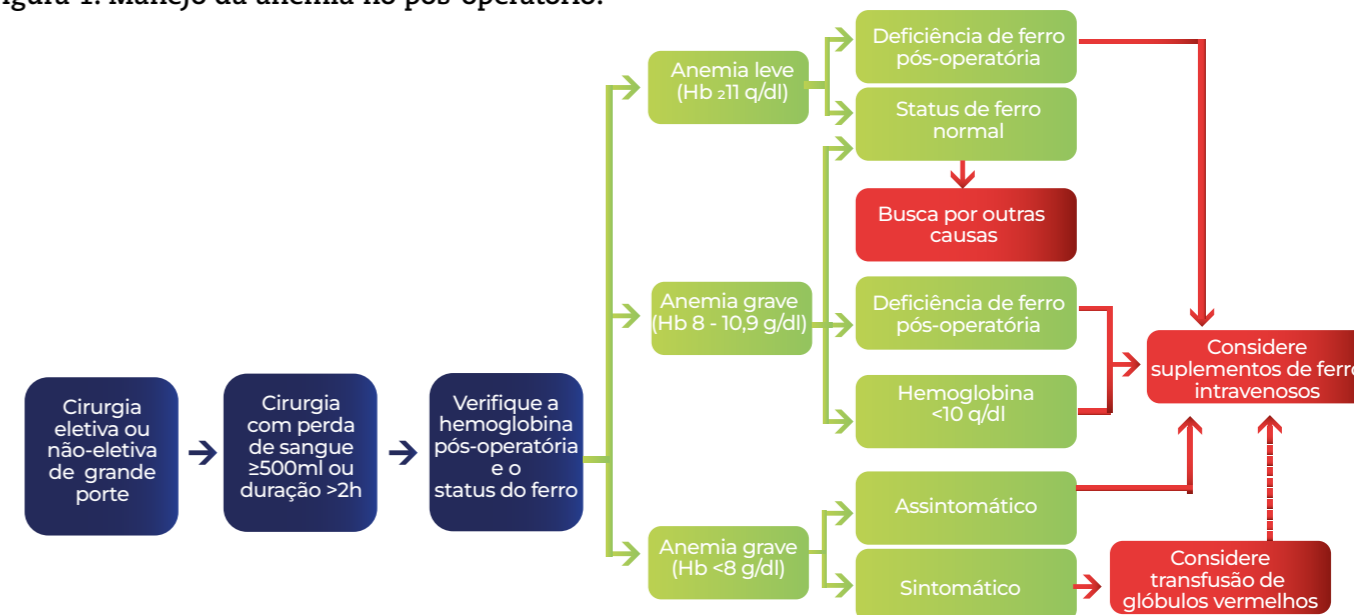
O uso do ferro por via intravenosa é bem tolerado e não aumen-

ta o risco de infecção; apenas com a ressalva de que, no caso de pacientes em sepse, sugere-se controlar a infecção antes do início do tratamento.⁹ Histórias de reações alérgicas devem ser encaradas como contraindicação à formulação parenteral causadora do quadro, mas geralmente são produtos-dependentes e é possível a troca por outra formulação diferente. A reposição de ferro endovenoso não deve ser realizada em pacientes com dosagem de ferritina pré-tratamento > 300-500 ng/mL e saturação de transferrina > 50%.¹⁰

O uso de eritropoetina pode ser considerado em pacientes com anemia severa, sempre avaliando os riscos e benefícios envolvidos. A anemia da inflamação é caracterizada pela falta de resposta adequada no aumento da concentração de eritropoetina em decorrência à queda da hemoglobina. Os medidores inflamatórios inibem a produção desse hormônio pelos rins e limitam a resposta nos seus receptores.⁶ Dessa forma, a anemia da inflamação é o cenário mais susceptível a essa terapia. As doses de EPO recomendadas variam entre os estudos e não há um protocolo de consenso. Caso a eritropoetina seja utilizada, recomenda-se sua administração por um curto período e em conjunto com o ferro endovenoso. A preocupação com um possível aumento do risco trombótico deve ser considerada e durante o pós-operatório, os pacientes devem estar em uso concomitante de anticoagulação profilática adequada.⁶

Em pacientes com câncer, o uso de eritropoetina é controverso e a maioria das recomendações sugere individualizar a decisão. A preocupação envolve um possível aumento do risco trombótico nessa população, além de um possível efeito na progressão da doença oncológica com impacto negativo na sobrevida.¹¹ O guideline atual da Sociedade Americana de Oncologia Clínica e da Sociedade Americana de Hematologia limita o uso de agentes estimuladores da eritropoiese em pacientes oncológicos apenas para aqueles com anemia induzida pela quimioterapia e com proposta de tratamento não curativo quando apresentarem Hb < 10g/dl.¹² A Sociedade Europeia de Oncologia recomenda o uso de eritropoetina em pacientes com câncer e outras condições inflamatórias, quando Hb < 10g/dL e saturação da transferrina <20%, e associado à reposição parenteral de ferro.¹³

Figura 1. Manejo da anemia no pós-operatório.



Adaptado de Muñoz et al (2018).²

Anemia associada à hospitalização

A adequada atenção à questão da anemia pós-operatória passa também pelo conceito de anemia associada à hospitalização (AAH), que pode ser definida como a anemia que se desenvolve ou piora durante o período de internação hospitalar.¹⁴ A prevalência dessa condição varia entre diversos estudos, mas é considerável, com levantamentos mostrando atingir até 40% dos pacientes em unidade coronariana e acometimento quase universal em unidades de terapia intensiva.¹⁵

Sua etiologia é multifatorial, envolvendo perdas sanguíneas por sangramentos, desenvolvimento e progressão da ferropenia, diminuição da meia-vida de hemácias e menor produção sanguínea pelo efeito da inflamação. Entretanto, um componente importante decorre de práticas iatrogênicas, resultando de excesso de flebotomias para exames diagnósticos.¹⁶ O volume de perdas para coleta de exames laboratoriais estimado em diferentes cenários varia de 150 a quase 500mL, o que corresponderia ao volume de 1 ou 2 concentrados de hemácias por paciente por internação.¹⁷

De fato, estima-se que a cada 100 mL de sangue coletado haja uma queda de 0.7g/dL nos níveis de hemoglobina do paciente.¹⁸ Em alguns levantamentos, o volume sanguíneo coletado foi de 8.5 a 12 vezes maior do que o necessário para a análise dos equipamentos de patologia clínica mais modernos, levando ao descarte de quase 3mL de sangue para cada tubo coletado, o que pode significar em escala mundial milhões de litros de sangue indo “para o esgoto” todos os anos.^{19,20} Além de comum e potencialmente evitável, é necessário salientar que esses volumes de perdas iatrogênicas levam a grande impacto sobre os desfechos dos pacientes, incluindo uma relação com a necessidade posterior de transfusões, prolongamento do tempo de internação e aumento de morbimortalidade.^{21,22}

Diante dessas considerações, ademais da atenção à anemia e ferropenia nos pacientes que visivelmente apresentam perdas sanguíneas ou fatores de risco evidentes, é necessário que os centros estabeleçam práticas e protocolos que minimizem a ocorrência e o impacto da anemia adquirida na hospitalização. Algumas atitudes importantes podem ser o não incentivo à coleta de amostras por meio de cateteres implantados, que podem diminuir o limiar para recoletas ou coletas desnecessárias pela mais fácil disponibilidade do acesso venoso. Além disso, devem ser incentivados o uso de tubos específicos para faixa pediátrica e dispositivos point-of-care, quando disponíveis, e o estabelecimento de protocolos clínicos que auxiliem a equipe assistencial numa maior racionalização da requisição de exames laboratoriais.^{23,24}

Quando utilizar transfusões de concentrados de hemácias?

Caso as medidas de prevenção e tratamento da anemia pós-operatória não tenham sido suficientes para incrementos satisfatórios dos índices hematimétricos, a indicação de transfusões deve ser feita de maneira restritiva, reservada a pacientes com repercussão hemodinâmica ou sinais de prejuízo à oxigenação tecidual, devendo ser avaliada de forma individualizada.⁵

A transfusão de concentrado de hemácias deve ser considerada apenas em pacientes com anemia severa (Hb < 7g/dl ou < 8g/dl na presença de comorbidades) e repercussão clínica ou em pacientes com sangramento ativo; casos em que a condição clínica

não possa ser restaurada apenas com a reposição volêmica e com o uso de medicações.⁶

RECOMENDAÇÕES

- Recomenda-se a implementação de um Programa de Gerenciamento do Sangue do Paciente em todos os hospitais, com a participação de especialistas e de uma equipe multidisciplinar, para estabelecer protocolos, acompanhar seu desempenho e promover ações educativas, garantindo que a anemia seja adequadamente diagnosticada e tratada também durante o período de pós-operatório.
- A dosagem de hemoglobina deve ser realizada em todos os pacientes submetidos a cirurgias com perda sanguínea esperada acima de 500mL ou duração acima de duas horas, em pacientes com anemia diagnosticada no pré-operatório e naqueles que apresentaram sangramento moderado a grave independente do porte cirúrgico. Atenção especial a pacientes com fatores de risco para desenvolver anemia no pós-operatório. Atenção aos pacientes com fatores de risco como idade avançada, sexo feminino, antecedente de anemia e hemodiluição excessiva durante o procedimento.
- O uso de ferro deve ser instituído em pacientes com evidência de ferropenia ou com redução da hemoglobina no pós-operatório (< 11g/dL), lembrando que o diagnóstico de ferropenia nesse período torna-se mais difícil uma vez que a ferritina deve estar elevada pelo trauma cirúrgico. Preferencialmente, deve ser indicado o uso de ferro endovenoso pela maior efetividade da reposição parenteral e menor absorção do ferro oral na presença de inflamação.
- O uso de eritropoetina pode ser considerado em pacientes com anemia severa e presença de anemia secundária à inflamação. Recomenda-se o uso em associação com ferro endovenoso e por um curto período, considerando possíveis riscos e benefícios.
- As transfusões sanguíneas devem ser reservadas para pacientes com anemia sintomática, com repercussão hemodinâmica e utilizando gatilhos transfusionais restritivos (Hb < 7g/dL ou < 8g/dL na presença de comorbidades).
- Atenção à anemia associada à hospitalização e às perdas sanguíneas iatrogênicas pelo excesso de flebotomias para realização de exames laboratoriais.

CONCLUSÃO

O manejo eficaz da anemia no pós-operatório requer estratégias adaptadas à gravidade e origem da condição, bem como à saúde geral do paciente. Em casos mais graves, a transfusão de sangue pode ser considerada, embora com precaução, devido aos riscos potenciais associados. Uma abordagem multidisciplinar emerge como uma diretriz fundamental para o manejo bem-sucedido da anemia pós-operatória.

Envolvendo nutricionistas, médicos hematologistas e das demais especialidades, essa abordagem visa endereçar não apenas as manifestações clínicas da anemia, mas também suas causas subjacentes. Além disso, a conscientização sobre os riscos potenciais da flebotomia excessiva deve ser promovida entre os profissionais de saúde, incentivando uma avaliação mais criteriosa da frequência e do volume de remoção de sangue. Portanto, a compreensão aprofundada das características etiológicas, fatores de risco, métodos de diagnóstico e abordagens de ma-

nejo se torna essencial para otimizar os resultados clínicos e melhorar a qualidade da assistência no contexto pós-operatório.

REFERÊNCIAS

01. Gómez-Ramírez S, Jericó C, Muñoz M. Perioperative anemia: Prevalence, consequences and pathophysiology. *Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis*. 2019 Aug;58(4):369-74.
02. Muñoz M, Acheson AG, Bisbe E, Butcher A, Gómez-Ramírez S, Khalafallah AA, et al. An international consensus statement on the management of postoperative anaemia after major surgical procedures. *Anaesthesia*. 2018 Nov;73(11):1418-31.
03. Lange N, Stadtmüller T, Scheibel S, Reischer G, Wagner A, Meyer B, et al. Analysis of risk factors for perioperative complications in spine surgery. *Sci Rep*. 2022 Aug;12(1):14350.
04. Toft P, Tønnesen E. The systemic inflammatory response to anaesthesia and surgery. *Curr Anaesth Crit Care [Internet]*. 2008;19(5):349-53.
05. Beris P, Muñoz M, García-Erce JA, Thomas D, Maniatis A, Van der Linden P. Perioperative anaemia management: consensus statement on the role of intravenous iron. *Br J Anaesth*. 2008 May;100(5):599-604.
06. Shander A, Corwin HL, Meier J, Auerbach M, Bisbe E, Blitz J, et al. Recommendations From the International Consensus Conference on Anemia Management in Surgical Patients (ICCAMS). *Ann Surg*. 2023 Apr;277(4):581-90.
07. Jones JJ, Mundy LM, Blackman N, Shwarz M. Ferric Carboxymaltose for Anemic Perioperative Populations: A Systematic Literature Review of Randomized Controlled Trials. *J Blood Med*. 2021;12:337-59.
08. Auerbach M, Achebe MM, Thomsen LL, Derman RJ. Efficacy and safety of ferric derisomaltose (FDI) compared with iron sucrose (IS) in patients with iron deficiency anemia after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2022 Mar;32(3):810-8.
09. Geneen LJ, Kimber C, Doree C, Stanworth S, Shah A. Efficacy and Safety of Intravenous Iron Therapy for Treating Anaemia in Critically ill Adults: A Rapid Systematic Review With Meta-Analysis. *Transfus Med Rev*. 2022 Apr;36(2):97-106.
10. Arastu AH, Elstrott BK, Martens KL, Cohen JL, Oakes MH, Rub ZT, et al. Analysis of Adverse Events and Intravenous Iron Infusion Formulations in Adults With and Without Prior Infusion Reactions. *JAMA Netw open*. 2022 Mar;5(3):e224488.
11. Leyland-Jones B. Erythropoiesis stimulating agents: a personal journey. Vol. 105, *Journal of the National Cancer Institute*. United States; 2013. p. 999-1001.
12. Bohlius J, Bohlke K, Castelli R, Djulbegovic B, Lustberg MB, Martino M, et al. Management of Cancer-Associated Anemia With Erythropoiesis-Stimulating Agents: ASCO/ASH Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2019 May;37(15):1336-51.
13. Aapro M, Beguin Y, Bokemeyer C, Dicato M, Gascón P, Glaspy J, et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2018 Oct;29(Suppl 4):iv271.
14. Eyster E, Bernene J. Nosocomial anemia. *JAMA*. 1973 Jan;223(1):73-4.
15. 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 Jan;32(1):39-52.

16. Shander A, Corwin HL. A Narrative Review on Hospital-Acquired Anemia: Keeping Blood where It Belongs. *Transfus Med Rev*. 2020 Jul;34(3):195-9.

17. Koch CG, Reineks EZ, Tang AS, Hixson ED, Phillips S, Sabik JF 3rd, et al. Contemporary bloodletting in cardiac surgical care. *Ann Thorac Surg*. 2015 Mar;99(3):779-84.

18. Thavendiranathan P, Bagai A, Ebidia A, Detsky AS, Choudhry NK. Do blood tests cause anemia in hospitalized patients? The effect of diagnostic phlebotomy on hemoglobin and hematocrit levels. *J Gen Intern Med*. 2005 Jun;20(6):520-4.

19. Dale JC, Ruby SG. Specimen collection volumes for laboratory tests. *Arch Pathol Lab Med*. 2003 Feb;127(2):162-8.

20. Levi M. Twenty-five million liters of blood into the sewer. Vol. 12, *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH. England; 2014. p. 1592.

21. Roubinian NH, Murphy EL, Mark DG, Triulzi DJ, Carson JL, Lee C, et al. Long-Term Outcomes Among Patients Discharged From the Hospital With Moderate Anemia: A Retrospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2019 Jan;170(2):81-9.

22. Corwin HL, Parsonnet KC, Gettinger A. RBC transfusion in the ICU. Is there a reason? *Chest*. 1995 Sep;108(3):767-71.

23. Bateman ST, Lacroix J, Boven K, Forbes P, Barton R, Thomas NJ, et al. Anemia, blood loss, and blood transfusions in North American children in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Jul;178(1):26-33.

24. Valentine SL, Bateman ST. Identifying factors to minimize phlebotomy-induced blood loss in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med a J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2012 Jan;13(1):22-7.



Mecanismos de tolerância à anemia

Roseny dos Reis Rodrigues ^{1,2}; Denise Menezes Brunetta ^{3,4,5}; Lorena Costa ⁶; Bruno Deltreggia Benites ⁷; Mariana Munari Magnus ⁷; Susankerle de Oliveira Costa Alves ⁸; Gil Cunha De Santis ⁹; Silvia Renata Cornélio Parolin Rizzo ¹⁰; Guilherme Rabello ¹¹; Dante Mario Langhi Junior ¹²

- 1) Hospital Israelita Albert Einstein São Paulo
- 2) Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
- 3) Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará - HEMOCE
- 4) Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará/EBSERH
- 5) Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará
- 6) Universidade de Pernambuco
- 7) Centro de Hematologia e Hemoterapia da Universidade Estadual de Campinas (Hemocentro UNICAMP)
- 8) Chamberlain University
- 9) Hemocentro de Ribeirão Preto, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP)
- 10) Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular
- 11) Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
- 12) Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (EPM UNIFESP)

PALAVRAS-CHAVE

Acidose metabólica
 Disóxia celular
 Débito cardíaco
 Hemogasometria arterial e venosa
 Oferta de oxigênio (DO2)

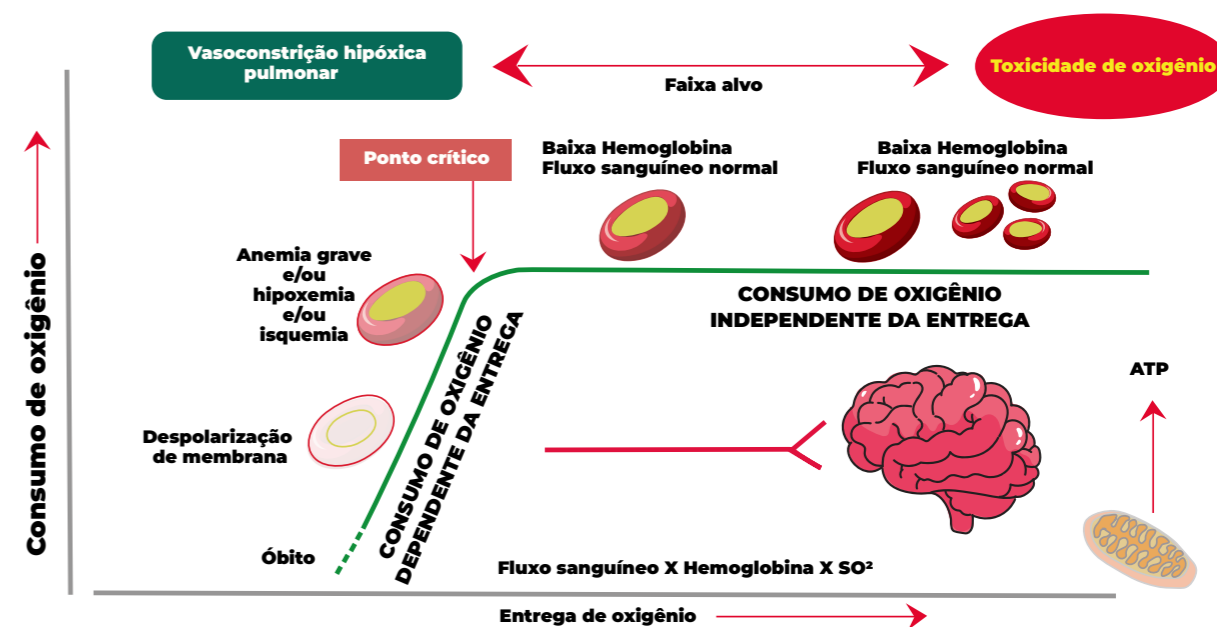
RESUMO

A compreensão dos conceitos fisiológicos da oferta de oxigênio (DO2) é essencial para discernir os mecanismos que influenciam seu aumento, redução ou manutenção no organismo. Este texto explora os diversos mecanismos que permitem a manutenção da DO2 mesmo diante de valores reduzidos de hemoglobina. A adequada oferta de oxigênio assegura o equilíbrio tecidual e metabólico, sendo crucial para evitar consequências danosas como acidose metabólica e disóxia celular. A interação complexa entre variáveis como débito cardíaco, hemoglobina e frequência cardíaca desempenha um papel fundamental na manutenção da DO2, permitindo ao organismo ajustar-se temporariamente a situações de anemia ou demanda metabólica elevada. É importante ressaltar que a transfusão de sangue não deve ser baseada em valores fixos, mas sim nas necessidades metabólicas individuais. Estratégias para reduzir o consumo miocárdico e monitorar a macro e micro hemodinâmica auxiliam na tomada de decisões racionais. A individualização do tratamento e a consideração de fatores como viscosidade sanguínea, em relação aos benefícios da transfusão, são cada vez mais relevantes para otimizar a terapia e minimizar riscos, em especial, em cenários clínicos complexos, como em pacientes neurocríticos, vítimas de trauma.

INTRODUÇÃO

A compreensão sobre os conceitos fisiológicos da oferta de oxigênio (DO2) são fundamentais para entendermos as variáveis que são capazes de aumentar, reduzir ou manter a oferta de oxigênio para o organismo. Com base nesse raciocínio, discorreremos sobre os mecanismos possíveis de manutenção da DO2 mesmo às custas de valores reduzidos de hemoglobina.

Figura 1. Relação entre entrega e consumo de oxigênio.



Adaptado de Vali e Lakshminrusimha (2017).¹⁰

Como pode-se observar a partir da figura acima, a distribuição de O2 é um produto do fluxo sanguíneo e do conteúdo arterial de O2. Quando a entrega de O2 diminui abaixo de um ponto crítico, o consumo de O2 fica comprometido, levando ao metabolismo anaeróbico e à acidose láctica.

É sabido que a manutenção de disóxia celular prolongada, tanto no ambiente cirúrgico quanto nos ambientes de terapia intensiva, está associada ao aumento da mortalidade. Garantir a adequação da DO2 nos pacientes críticos, seja no centro cirúrgico ou na UTI, está sempre entre as metas vitais do profissional de saúde.

Para compreendermos melhor os mecanismos de tolerância à anemia, é importante lembrar as variáveis da DO2 e suas interações fisiológicas.

1.1 Aspectos fisiológicos da DO2

A oferta de oxigênio é um produto consequente do conteúdo arterial de oxigênio pelo débito cardíaco; sendo assim, precisamos entender todas as variáveis com seus déficits e potenciais de tratamento para otimizarmos a oferta de oxigênio. Segue a Fórmula 1:

$$\text{Fórmula 1. Oferta de oxigênio}$$

$$\text{DO2} = \text{CaO2} \times \text{DC}$$

DO2= oferta de oxigênio; CaO2= conteúdo arterial de oxigênio; DC= Débito cardíaco.

A oferta adequada de oxigênio garante a homeostasia tecidual dentro de um padrão fisiológico de equilíbrio dinâmico (Figura 1). Esse equilíbrio é garantido por meio das adequadas entregas de oxigênio e outros nutrientes e da retirada de gás carbônico, radicais livres e outros produtos do metabolismo. O desequilíbrio entre oferta e demanda, cuja causa é multifatorial, pode levar a consequências danosas ao organismo, como acúmulo de produtos ácidos do metabolismo e, em consequência, acidose metabólica, disóxia celular, disfunções orgânicas múltiplas, aumento da internação hospitalar e até óbito.^{1,2}

O conteúdo arterial de oxigênio (Fórmula 2 abaixo) é garantido, na maior parte, pela quantidade de oxigênio transportado ligado à hemoglobina e, em menor parte, pela quantidade de oxigênio transportado dissolvido no plasma. Sabemos que o coeficiente de solubilidade do oxigênio no plasma é baixo e, por isso, pouca quantidade de O2 é transportada. Dessa forma, os incrementos de DO2 não são possíveis por esse meio de transporte, em condições normais de temperatura e pressão. Por outro lado, temos ciência de que uma molécula de hemoglobina carrega até 1,37 mL de oxigênio, ou seja, podemos fazer incrementos de DO2 às custas de melhorias no valor da hemoglobina. Contudo, sabe-se que valores muito elevados de hemoglobina podem estar associados à piora da viscosidade e piora do fluxo sanguíneo e que transfusões mal indicadas, com esse intuito isoladamente, podem piorar os desfechos clínicos dos pacientes. Importante ainda ressaltar que como a capacidade de carreamento da hemoglobina também é finita (1,37 mL x Hb), isso implica dizer que não conseguimos melhorar “escalonada e proporcional” da DO2 mediante o aumento isolado de FiO2 (fração inspirada de oxigênio).

$$\text{Fórmula 2. Conteúdo arterial de oxigênio}$$

$$\text{CaO2} = 1,37 \times \text{Hb} \times \text{SaO2} + 0,003 \times \text{PaO2}$$

CaO2= conteúdo arterial de oxigênio; Hb = hemoglobina em gramas por 100 ml de sangue (14 a 15 g/dl); SaO2 = % oxihemoglobina - saturação fracional de hemoglobina; 1,37 = número de mililitros de oxigênio ligados a 1 g de Hb saturada; 0,003 = solubilidade do O2 no plasma, vol% mmHg refere-se à amostra de sangue arterial.

A hipoxemia é definida como a redução do conteúdo arterial, já a disóxia celular é definida como desequilíbrio metabólico, seja por falta de oxigênio, seja por conta de um fluxo inadequado, que gera desbalanço entre a geração e a retirada dos radicais tóxicos frutos do metabolismo celular. Desse modo, prejuízos na DO2 podem levar à disóxia tecidual. O prejuízo nesse equilíbrio, entre entrega versus oferta, leva ao aumento da produção ou acúmulo de marcadores frutos do metabolismo anaeróbico como o lactato, que pode ser mensurado laboratorialmente. Outro ponto importante de entendimento da oferta de oxigênio é o débito cardíaco (Fórmula 03), em que “C” é o produto do volume sistólico com a frequência cardíaca.

Fórmula 03. Débito cardíaco
 $DC = VS \times FC$

DC= débito cardíaco; VS= volume sistólico; FC= frequência cardíaca.

Ao analisar as variáveis do DC, sabemos que o volume sistólico terá o seu desempenho subordinado às propriedades fisiológicas do miocárdio como a pré-carga, pós-carga e contratilidade, ou seja, alterações de volume, alterações da resistência vascular sistêmica e alterações na contratilidade podem levar a mudanças para mais ou para menos no DC e, conseqüentemente, impactar na DO2. Pacientes com resistência vascular sistêmica muito elevada podem cursar com piora da função miocárdica por aumento do trabalho cardíaco e conseqüente queda da DO2. Por outro lado, quedas vertiginosas da resistência vascular sistêmica também podem gerar pressões de perfusão tecidual tão baixas que o fluxo sanguíneo se torna insatisfatório para suprir a demanda metabólica tecidual do paciente.³ Pacientes com desempenho miocárdico comprometido, como nos casos de pacientes portadores de insuficiência cardíaca grave ou em choque cardiogênico, podem não desempenhar o volume sistólico suficiente para garantir a demanda tecidual. Essa situação também poderá gerar queda de DO2, aumento de lactato, acúmulo de escórias do metabolismo (acidose metabólica e insuficiência renal) e um retorno venoso “mais lentificado” que podemos observar laboratorialmente pelo aumento do delta CO2 (diferença do CO2 > 06 entre as gasometrias arterial e venosa) e uma queda da saturação venosa central (menor que 65 a 70%).

É sempre muito importante, no entanto, individualizar a conduta para cada paciente, observando de perto suas respostas às intervenções e sua evolução. Não podemos entender que todo paciente cardiopata necessita de valores elevados de hemoglobina para melhorar a DO2. Numa revisão sistemática que incluiu pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, concluiu-se que uma estratégia transfusional restritiva de 7 a 8g/dL é segura e reduziu o uso de hemácias em 24%. A revisão enfatiza ainda que mais pesquisas são necessárias para definir o limiar transfusional ideal em pacientes com infarto agudo do miocárdio.⁴ Alterações da frequência cardíaca tendem a impactar na DO2 nos seus extremos. Frequências muito elevadas não compatíveis com a idade (ex.: taquiarritmias) podem comprometer o enchimento sistólico e o fluxo coronariano e, conseqüentemente, reduzir o DC e a DO2. Frequências cardíacas extremamente baixas (bradicardias sintomáticas) também podem comprometer o DC e também há queda do fluxo coronariano.^{3,5} Temos ciência de que nossos sistemas orgânicos interagem no sentido de buscar a homeostasia e o equilíbrio de modo que, mesmo em casos de anemia extrema ou queda do volume sistólico (ex.: choque hemorrágico, infarto agudo miocárdio extenso), o débito cardíaco tentará compensar e manter a DO2, às custas de aumento da frequência cardíaca na maioria das vezes. Por outro lado, redução importante da frequência cardíaca ou aumentos exageradamente patológicos (taquiarritmias) gerarão um estado de hipoperfusão tecidual e ativação dos receptores simpaticomiméticos. Essa ativação de receptores leva a um aumento reflexo da resistência vascular sistêmica (RVS), na tentativa compensatória do organismo em manter a pressão de perfusão tecidual e garantir a DO2 e a perfusão coronariana e cerebral. Sabe-se, porém, que esse aumento persistente da RVS pode acarretar no comprometimento de perfusão orgânica e levar à disóxia celular, se a causa do desequilíbrio não for resolvida. É de extrema relevância lembrarmos que todos esses mecanismos compensatórios têm efeitos sinérgicos e temporários e que caso a causa base da “desordem” não seja resolvida, o paciente pode evoluir para quadro de choque refratário e óbito. A Tabela 1 ilustra as principais situações clínicas, relacionadas às variáveis afetadas na oferta de oxigênio, e as intervenções necessárias.

Situação	CaO2 1,37 x Hb x SaO2 + 0,003 x PaO2	DC DC= VS x FC	Intervenção desejada
Anemia (dependente do valor da hemoglobina e das comorbidades de cada paciente)	Queda do CaO2	Pode compensar com aumento da FC	Melhorar oferta/produção de Hb (se possível): correção de anemia (ver possibilidade do uso de ferro, eritropoietina, etc.)
Anemia extrema (choque hemorrágico)	Queda do CaO2 a depender da queda do valor da hemoglobina	Pode compensar com aumento da FC, porém, hipotensão e sinais de má perfusão clínica são evidentes (queda da diurese, pele fria e pegajosa, alteração do nível de consciência, etc.)	Considerar transfusão de concentrados de hemácias e/ou reposição volêmica (escalonamento da terapia depende do grau de choque de I a IV)
Queda de oxigenação (ex.: falta de intubação, insuficiência respiratória hipoxêmica)	Queda do CaO2	Aumento inicial da FC como mecanismo compensatório; se não resolvido queda do VS e do DC → bradicardia e PCR	Melhorar oferta de oxigênio conforme causa de base
Taquiarritmias	Inicialmente não se altera em pacientes bem oxigenados	Aumento patológico da FC com prejuízo no enchimento diastólico → queda no VS e do DC. Pode evoluir até para PCR	Tratar a arritmia conforme ACLS/AHA (antiarrítmicos e/ou cardioversão elétrica)

Bradiarritmias	Inicialmente não se altera em pacientes bem oxigenados	Queda patológica da FC (prejuízo na perfusão coronariana) pode levar à isquemia, queda do DC e até PCR	Tratar a arritmia conforme ACLS/AHA (drogas ou marca-passo)
Choque cardiogênico	Inicialmente não se altera em pacientes bem oxigenados	Paciente pode apresentar comprometimento da FC, do VS ou ambos	Dependente da causa (podem ser necessários inotrópicos, uso de antiarrítmicos, dispositivos invasivos de assistência ventricular como BIA, ECMO)
Choque obstrutivo	Pode cair a depender da causa (ex. pneumotórax ou hemotórax maciço)	Queda do DC por conta de redução do retorno venoso ou enchimento do ventrículo direito (tamponamento por exemplo) e conseqüente queda do VS	Fazer diagnóstico correto e intervir na causa
Choque distributivo	Inicialmente não se altera em pacientes bem oxigenados	A vasoplegia pode levar à queda da pressão arterial, com redução do retorno venoso e do VS; embora o DC possa estar “hiperdinâmico” em algumas situações	Fazer diagnóstico correto e intervir na causa
Hipotermia	Inicialmente não se altera em pacientes bem oxigenados, em situações de hipotermia profunda (condições raras), pode aumentar o CaO2 devido ao aumento da solubilidade do gás (O2) no líquido (plasma)	Inicialmente há aumento compensatório da FC para suprir a tentativa do organismo em manter a homeostasia; caso persista a FC cairá e o DC também	Reaquecimento gradual
Sedação/analgesia	Inicialmente não se altera em pacientes bem oxigenados. Em pacientes sedados e mal oxigenados, pode levar à queda do CaO2	A analgesia e a sedação bem indicadas, normalmente, promovem ansiólise e tratamento da dor, com conseqüente redução do consumo miocárdico, queda da FC, melhora do enchimento diastólico, melhora do VS e melhora do DC. A sedação excessiva ou uso inadequado de drogas sedativas pode gerar hipotensão, queda do VS e conseqüentemente do DC	Analgesia e sedação adequadas a cada estímulo nociceptivo

1.2 Marcadores laboratoriais de disóxia celular

Marcadores laboratoriais e dispositivos diagnósticos podem ser utilizados para monitorar a perfusão tecidual. Conduto, na prática clínica, muitos desses dispositivos são caros e pouco disponíveis nas unidades de saúde. Na maioria dos serviços, teremos hemogasometria arterial e venosa para a tomada de decisões. Nas gasometrias, observamos sinais indiretos de metabolismo anaeróbico como prováveis variáveis resultantes da queda da DO2. É muito importante sempre correlacionar os dados clínicos com os achados laboratoriais. Desse modo, a presença de acidose metabólica pode ser um achado frequente nos casos iniciais de choque. A queda progressiva do bicarbonato, bem como valores mais negativos do BE-Base Excess, deve fazer com que o profissional da saúde se atente para uma provável hipoperfusão em progressão mesmo que a pressão arterial ainda esteja compensada. O lactato é fruto do metabolismo anaeróbico e o seu aumento progressivo deve servir de alerta para o desvio metabólico instalado e condutas devem ser iniciadas para começar o seu “clareamento”. A sua elevação a níveis críticos está associada

ao aumento da mortalidade em pacientes sépticos e vítimas de trauma, sobretudo. Delta CO2, é a diferença do CO2 entre as gasometrias venosa e arterial, quando essa diferença está alargada (maior que 06 mmHG), isso denota hipofluxo tecidual. A “lentificação” da passagem do fluxo sanguíneo pelos tecidos (ex.: choque cardiogênico), nos casos de anemia, também pode levar a uma queda da saturação venosa central (SvO2). Logo, ela também pode ser um indicador indireto de hipoperfusão tissular. Embora a SvO2 possa sofrer várias interferências que podem superestimá-la, mesmo com a queda da DO2 concomitante (ex.: hipotermia, sepse, pacientes hiperdinâmicos), seus valores quando baixos tendem a ser mais valorizados quando analisados dentro do contexto clínico do paciente. Tecnologias não invasivas ou minimamente invasivas podem fornecer informações relevantes sobre o O2 tecidual antes e depois da transfusão de hemácias. Aplicação de técnicas de oximetria, como EPR, NIRS, PAT e BOLD MRI, representa oportunidades interessantes para medir a concentração de oxigênio (EPR) e saturação (NIRS, PAT e BOLD-MRI- Figura 2)⁶. Infelizmente, por conta do alto custo, ainda não estão amplamente disponíveis.

Figura 2. Técnicas de oximetria.

Tabela 1. Tecnologias que medem a oxigenação tecidual com uso potencial na transfusão.				
Tecnologia	Agentes de melhoria usados	O que essa tecnologia mede	Espessura do tecido	Exemplos na transfusão (ref. #)
Espectroscopia no infravermelho próximo (NIRS)	Endógeno: Hb total, oxiHb, desoxiHb	% Saturação de oxigênio (% SO ₂)	Tecido mole: 5-10 mm Cérebro: variável	Clínico [38##, 39##, 40]
Tomografia fotoacústica (PAT)	Endógeno: Hb total, oxiHb, desoxiHb Exógeno: indocianina verde, azul de metileno (muitas outras sondas químicas para uso experimental)	% Saturação de oxigênio (% SO ₂) Pressão parcial de oxigênio (pO ₂ mmHg)	Modelo matemático dependente (1 – 12 mm)	Nenhum estudo disponível
Tomografia por emissão de pósitrons (PET)	Exógeno: O ₂ radiomarcado (Oxigênio-15)	Distribuição e metabolismo de oxigênio no tecido	Espessura total do tecido	Clínico [58]
Ressonância magnética BOLD (dependente do nível de oxigenação do sangue)	Endógeno: desoxiHb com ou sem contraste exógeno (gadopentetato de dimeglumina)	% Saturação de oxigênio (% SO ₂)	Espessura total do tecido	Pré-clínico [5]
Oximetria por ressonância paramagnética eletrônica (EPR-oxymetry)	Exógeno: Derivados de corante de ftalocianina (ftalocianina de lítio, octano de lítio butoxi naftalocianina, tinta indiana, configuração de chip e ressonador implantável)	Pressão parcial de oxigênio (pO ₂ mmHg)	Depende do ressonador usado: 1-10 mm para ressonadores de superfície e até 80 mm para ressonadores implantáveis	Pré-clínico [4#]
Ressonância paramagnética eletrônica (EPR-imagging)	Exógeno: compostos à base de tritila (Oxo63, TAM-H)	Pressão parcial de oxigênio (pO ₂ mmHg) Mapeamento do tecido	1 – 2 cm	Nenhum estudo disponível
Extinção de fosforescência	Exógeno: Oxyphor R2, Oxyphor G4	Pressão parcial de oxigênio (pO ₂ mmHg)	Depende da distribuição do agente extintor no tecido	Pré-clínico [59]
Hypoxyprobe™	Exógeno: pimonidazole	Proteínas aduzidas de nitroimidazol (ocorrem em <10 mmHg pO ₂) que podem ser detectadas por imunohistoquímica, western blot e espectrometria de massas	Espessura total do tecido	Pré-clínico [3#]

Adaptado de Baek e Buehler (2019).⁶

2 Mecanismos de tolerância à anemia

Diante do discutido anteriormente, fica mais compreensível que os mecanismos de tolerância à anemia dependerão diretamente das variáveis da DO₂. Logo, saber fazer uso de estratégias que reduzam o consumo miocárdico, que podem variar desde a analgesia até o controle da frequência cardíaca, pode ser aplicável em diversos cenários na prática clínica.

Outro importante ponto que devemos lembrar é que os pacientes não devem ser transfundidos por meio da escolha de números fixos, e sim com base nas suas necessidades metabólicas.^{7,8} Monitorar a macro hemodinâmica, mas sobretudo a micro hemodinâmica, é de extrema importância na tomada da decisão mais racional. Um exemplo claro que podemos ressaltar são os pacientes neurocríticos, vítimas de trauma, em que a hemoglobina ideal ainda não é um consenso bem estabelecido. Embora a hemoglobina seja responsável pela entrega de oxigênio, é sabido também que o seu aumento pode levar ao aumento da viscosidade e piora microcirculatória regional em algumas situações clínicas.⁹ Diante disso, cada vez mais levamos em conta formas de monitorizar e individualizar os pacientes na tentativa de atender às suas reais necessidades e racionalizar as indicações de transfusão.

RECOMENDAÇÕES

- Monitorar direta ou indiretamente se a oferta de oxigênio está sendo adequada em pacientes críticos.
- Em pacientes com indícios de hipoperfusão ou sinais claros de má perfusão tecidual, condutas para melhoria do metabolismo devem ser prioridade.
- Transfusão de concentrados de hemácias não deve ser baseada em números pré-estabelecidos; recomenda-se que as decisões sejam individualizadas para cada paciente, levando em conta as suas comorbidades, seu estado clínico atual e os marcadores de perfusão tecidual.

CONCLUSÃO

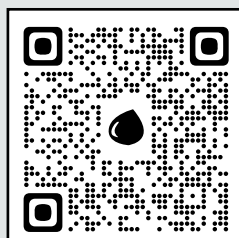
O objetivo maior da indicação clínica para transfusão de hemácias é restaurar ou manter a oxigenação adequada. O transporte de oxigênio (O₂), após a transfusão, é afetado por inúmeros fatores como a perfusão, saturação/dessaturação alostérica de hemoglobina (Hb) e concentração de O₂ tecidual. O oxigênio biodisponível mantém a homeostase dos tecidos e o desequilíbrio da homeostase pode ser mensurado indiretamente por marcadores teciduais e tecnológicos à beira leito. A “busca

ativa” desse desequilíbrio em pacientes críticos pode ser valiosa para avaliar a qualidade da entrega de oxigênio pelo sangue, a real necessidade das transfusões e, dessa forma, orientar a adequada tomada de conduta.

REFERÊNCIAS

- Podbregar M, Gavric AU, Podbregar E, et al. Red blood cell transfusion and skeletal muscle tissue oxygenation in anaemic haematologic outpatients. *Radiol Oncol* 2016; 50:449-455.
- Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 10:CD002042. 15.
- Posluszny JA Jr, Napolitano LM. How do we treat life-threatening anemia in a Jehovah’s Witness patient? *Transfusion* 2014; 54:3026-3034.
- Carson JL, Stanworth SJ, Alexander JH, et al. Clinical trials evaluating red blood cell transfusion thresholds: An updated systematic review and with additional focus on patients with cardiovascular disease. *Am Heart J* 2018; 200:96-101.
- Frank SM, Wick EC, Dezern AE, et al. Risk-adjusted clinical outcomes in patients enrolled in a bloodless program. *Transfusion* 2014; 54(10 Pt 2):2668-2677.
- Jin Hyen Baek and Paul W. Buehler. Can molecular markers of oxygen homeostasis and the measurement of tissue oxygen be leveraged to optimize red blood cell transfusions? *Curr Opin Hematol* 2019, 26:453-460. DOI:10.1097/MOH.0000000000000533.
- Shander A, Javidroozi M, Naqvi S, et al. An update on mortality and morbidity in patients with very low postoperative hemoglobin levels who decline blood transfusion (CME). *Transfusion* 2014; 54(10 Pt 2):2688-2695.
- Guinn NR, Cooter ML, Villalpando C, Weiskopf RB. Severe anemia associated with increased risk of death and myocardial ischemia in patients declining blood transfusion. *Transfusion* 2018; 58:2290-2296.
- McCredie VA, Piva S, Santos M, et al. The impact of red blood cell transfusion on cerebral tissue oxygen saturation in severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care* 2017; 26:247-255.
- Vali, P.; Lakshminrusimha, S. The Fetus Can Teach Us: Oxygen and the Pulmonary Vasculature. *Children* 2017, 4, 67.





**Clique no qr-code e acesse
as mídias produzidas pela
ABHH para o projeto**

