



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

ANA REBECA DAS NEVES CALADO

**UTILIZAÇÃO DE GLÓBULOS VERMELHOS NO
DOENTE GRAVE- ESTUDO DE UMA AMOSTRA DE
DOENTES ADMITIDOS NO SMI DO CHUC**

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE MEDICINA INTENSIVA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR JORGE PIMENTEL**

JANEIRO/2016

“O processo clínico transfusional é a transfusão de uma unidade de sangue para o doente correcto, no momento correcto e nas condições correctas e de acordo com guidelines apropriadas. Uma rede de eventos integrados que começam com a decisão correcta que o doente precisa de sangue e termina com a avaliação do resultado da transfusão; o objectivo é conseguir um uso óptimo do sangue”

ABREVIATURAS

AABB- *American Association of Blood Banks*

AVC- Acidente Vascular Cerebral

CaO₂- Conteúdo de Oxigénio no Sangue Arterial

CE- Concentrado de Eritrócitos

CHUC- Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

DO₂- Oferta de Oxigénio aos Tecidos

GV- Glóbulos Vermelhos

Hb- Hemoglobina

[Hb]- Concentração de Hemoglobina

HUC- Hospitais da Universidade de Coimbra

NISHOT- *Noninfectious Serious Hazards of Transfusion*

O₂- Oxigénio

PTT- Púrpura Trombocitopénica Transfusional

SMI- Serviço de Medicina Intensiva

TACO- Sobrecarga circulatória ligada à Transusão

TRALI- Lesão Pulmonar Aguda ligada à Transusão

TRIM- Imunomodulação ligada à Transusão

UCI- Unidade de Cuidados Intensivos

VO₂- Consumo de Oxigénio Global

WHO- *World Health Organization*

ÍNDICE

RESUMO.....	6
ABSTRACT.....	8
INTRODUÇÃO.....	10
MATERIAIS E MÉTODOS.....	15
RESULTADOS.....	18
DISCUSSÃO.....	24
CONCLUSÃO.....	35
AGRADECIMENTOS.....	36
BIBLIOGRAFIA.....	37
ANEXO 1.....	40
ANEXO 2.....	42

RESUMO

Introdução: Transfusões de Concentrado de Eritrócitos são uma prática muito comum nas Unidades de Cuidados Intensivos. Apesar dos benefícios comprovados no tratamento de doentes severamente anémicos, os riscos que comportam não são desprezíveis e a sua disponibilidade é limitada. Embora atualmente se defenda a adoção de uma prática restritiva ($Hb < 7 \text{ g/dl}$), os critérios transfusionais permanecem pouco concretos e são alvo de controvérsia.

Objetivos: Descrever os valores de hemoglobina pré transfusionais e propor uma discussão sobre as indicações do uso de concentrado de eritrócitos num Serviço de Medicina Intensiva.

Métodos: Realizou-se um estudo observacional e retrospectivo da população de 55 doentes internados no Serviço de Medicina Intensiva (pisos +1) do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, pólo do Hospital Universitário, no período temporal de 6 meses. Foi utilizado o *software* estatístico SPSSv20® para Windows.

Resultados: Dos 55 doentes, 69,1 % eram doentes do género masculino e 30,9% do género feminino. A média das idades dos doentes avaliados foi de $61 \pm 19,06$ anos.

Obteve-se um total de 118 transfusões. Cada doente recebeu em média $2,15 \pm 1,5$ unidades de CE. À admissão, a amostra apresentava, em média, uma hemoglobina de $9,85 \pm 1,38 \text{ g/dl}$. Obteve-se uma média de hemoglobina pré transfusional de $7,82 \pm 0,73 \text{ g/dl}$. 8,47% dos doentes receberam transfusão com concentrações de $Hb \leq 7 \text{ g/dl}$, 66,1% com concentrações entre 7 e 8 g/dl, 23,7% entre 8 e 10g/dl e 1,69% para concentrações superiores a 10 g/dl. A média de hemoglobina pós transfusional foi de $9,46 \pm 1,03 \text{ g/dl}$. Da análise descritiva dos valores de hemoglobina observou-se uma diminuição progressiva da sua concentração até ao momento da transfusão, seguida de um aumento significativo. Verificou-se que não existe correlação estatisticamente significativa entre o número de transfusões e o valor SAPS II.

Discussão: A hemoglobina à admissão é concordante com outros estudos que comprovam que em média os doentes admitidos nos SMI têm já anemia prévia ao internamento, embora o próprio internamento seja fator agravante desta condição.

Embora se recomende uma prática transfusional restritiva, a presença de comorbilidades específicas e fatores relacionados com a doença aguda podem justificar algumas variações nesta prática. Destaca-se nesta amostra a presença de algumas patologias que podem requerer uma abordagem particular. As características globais dos indivíduos desta amostra são heterogéneas justificando também variações neste limiar transfusional. Além da concentração de Hb, a progressão dos seus valores bem como outros parâmetros poderão ser explorados na toma da decisão transfusional.

Conclusão: A concentração de Hb pré transfusional (7,82g/dl) desta amostra de doentes foi ligeiramente superior ao recomendado pelas *guidelines*. No entanto, estas não prevêm variações individuais entre os vários doentes. Além disso, o uso de um valor isolado de concentração de hemoglobina apresenta algumas limitações. A impressão clínica, a progressão da concentração da hemoglobina e outros parâmetros fisiológicos poderão ser úteis na prática transfusional.

Palavras-chave: *Transfusões de Sangue, Unidade de Cuidados Intensivos, Anemia, Prática, Guidelines, Concentrado de Eritrócitos*

ABSTRACT

Introduction: Transfusion of red blood cells is common in Intensive Care Units. Despite its proven benefits in treating severely anemic patients, it also has considerable risks and it is a limited supply. Although a restrictive strategy ($Hb < 7 \text{ g/dl}$) is the most currently advocated, transfusional criteria remain far from concrete and controversial.

Objective: To describe pretransfusional hemoglobin levels and propose a discussion on the use of red blood cells in Intensive Care Unit.

Methods: A retrospective cohort study was conducted on 55 patients from the population of Intensive Care patients (1st floor) of the Coimbra University Hospital, using a 6 months span. Statistical procedures were performed using SPSSv20® for Windows.

Results: Out of the 55 patients, 69,1% were male and 30,9% were female. The average age was $61 \pm 19,06$ years old.

118 transfusions were reported. An average of $2,15 \pm 1,5$ red-cell units per patient was administered. At admission, a mean hemoglobin concentration of $9,85 \pm 1,38 \text{ g/dl}$ was found. It was obtained a mean transfusion threshold of $7,82 \pm 0,73 \text{ g/dl}$. 8,47% of the patients who were transfused had $[Hb] \leq 7 \text{ g/dl}$, 66,1% between 7 and 8 g/dl, 23,7% between 8 and 10g/dl and 1,69% $\geq 10 \text{ g/dl}$. The average postransfusional hemoglobin was $9,46 \pm 1,03 \text{ g/dl}$. A descriptive analysis of hemoglobin levels was performed and showed a decrease in its concentrations up to the moment of transfusion, followed by a significant increase. No statistically significant correlation between the number of transfusions and SAPS II value was found.

Discussion: Admission hemoglobin values are consistent with other studies that show that, on average, patients admitted in Intensive Care Unit already have pre-existing anemia, though ICU stay is itself an aggravating factor of this condition.

Although a restrictive transfusion strategy is recommended, some variations must be considered in the presence of specific comorbidities and other factors associated with acute

disease. Some conditions present in this population may require a particular management. In addition, the overall characteristics of this population are heterogeneous further justifying variations in this transfusion threshold. Besides the Hb concentration, the progression of its values and other parameters might as well be explored for the transfusion decision.

Conclusion: Hemoglobin threshold in this population (7,82g/dl) was slightly higher than the recommended in guidelines. However, these do not consider individual variations between different patients. Furthermore, the use of an isolated level of hemoglobin has certain limitations. Clinical impression, progression of hemoglobin levels and other physiological parameters may be useful in transfusion practice.

Keywords: *Blood Transfusions, Intensive Care Units, Anemia, Practice, Guidelines, Packed Red Blood Cells*

INTRODUÇÃO

A transfusão de glóbulos vermelhos é uma prática muito comum nos Serviços de Medicina Intensiva. Estima-se que 40 a 50% dos doentes internados nas UCI recebam pelo menos uma transfusão.(2)

Os potenciais benefícios das transfusões podem atribuir-se ao seu efeito sobre o volume circulante, ao seu efeito reológico (fluxo sanguíneo/ viscosidade) e ao transporte de oxigénio, sendo este último o principal efeito terapêutico procurado.(3)

Para que o oxigénio seja eficazmente utilizado pelas células deve existir um equilíbrio entre dois fatores determinantes: a oferta de oxigénio aos tecidos (DO_2) e o consumo de oxigénio global (VO_2). A taxa de extração de oxigénio (VO_2/DO_2) é, em condições normais, de 20-30%. Deste modo, existe uma margem de segurança para a qual uma diminuição na DO_2 não afeta o VO_2 .(3)

DO_2 é função do débito cardíaco e do conteúdo de oxigénio arterial (CaO_2). O oxigénio arterial engloba o oxigénio ligado ao grupo heme da hemoglobina e aquele dissolvido no plasma. Portanto, ao transfundirmos um doente com anemia, aumentamos a concentração de Hb no sangue, com conseqüente aumento do CaO_2 e por conseguinte da oferta de O_2 aos tecidos (DO_2), mantendo assim o balanço entre DO_2 e VO_2 .(3)

Há várias formas de melhorar as condições hemodinâmicas que optimizam o aporte de oxigénio, entre as quais fluidoterapia, aminas vasopressoras e agentes inotrópicos. Contudo, transfusões de glóbulos vermelhos mantêm-se o pilar de tratamento de doentes gravemente anémicos, em que os baixos níveis de hemoglobina precisam de ser rapidamente repostos(4). No entanto, alguns estudos sugerem que nem sempre as transfusões de GV (glóbulos vermelhos) se traduzem numa melhoria no fornecimento e consumo de oxigénio pelos tecidos.(3)

A *World Health Organization* (WHO) define anemia no homem e na mulher como um valor de hemoglobina (Hb) <13 e <12 g/dl, respetivamente(5), e anemia severa como <8 g/dl.(6)

Uma grande percentagem de doentes internados em cuidados intensivos sofre de anemia: cerca de 60 a 66% à admissão, mais de 90% ao 3º dia e 97% ao 8º dia (7). A etiologia é frequentemente multifatorial e tanto pode estar relacionada com o processo patológico de base como pode ser consequência de procedimentos diagnósticos e terapêuticos na UCI.

Cerca de 50% dos doentes admitidos nas UCI com anemia têm história de hemorragia aguda ou de doença crónica.(8)

Em linhas gerais, sabemos que entre as principais causas de desenvolvimento de anemia durante o internamento nas UCI incluem-se perdas de sangue (quer por hemorragia, quer por iatrogenia das flebotomias das colheitas para análise), alterações na produção, maturação e destruição de glóbulos vermelhos e hemodiluição (por fluidoterapia endovenosa).(8)

Alguns autores defendem que, até certo ponto, a anemia é tolerável e até mesmo benéfica, uma vez que ao diminuir a resistência vascular periférica e aumentar o débito cardíaco, melhora a perfusão periférica(9). Estudos usando hemodiluição normovolémica demonstraram que adultos jovens conseguem manter um fornecimento de oxigénio compatível com a vida com concentrações de hemoglobina até 4-5 g/dl, através do aumento do débito cardíaco e da extração de oxigénio pelos tecidos.(6)

No entanto, é preciso ter em conta que, tratando-se de doentes internados em UCI, estes mecanismos de compensação falham ou são insuficientes. São doentes que muitas vezes reúnem lesões tanto ao nível das vias respiratórias, como doença pulmonar, disfunção cardíaca e alterações na microcirculação. O consumo de oxigénio nestes doentes também é maior. Como tal, a anemia é mais dificilmente tolerada no doente grave.(6)

Apesar de ser uma terapêutica eficaz, várias são as razões pelas quais devemos ponderar a transfusão de glóbulos vermelhos no doente grave. Em primeiro lugar, este é um procedimento que comporta alguns riscos, associado a um aumento da mortalidade e morbidade em doentes graves(10). Em segundo lugar, a sua disponibilidade é limitada, dependendo da boa vontade de dadores. Além disso, tal como referido anteriormente, nem sempre uma subida nas concentrações de hemoglobina se traduz em melhoria da utilização de O₂ pelas células.(3)

Quanto às complicações associadas às transfusões, podemos dividi-las em imunomediadas, não imunomediadas e infecciosas. No que diz respeito ao risco de infeção, a segurança transfusional tem vindo a aumentar.(11)

Os doentes internados nas UCI parecem ser mais suscetíveis aos efeitos deletérios das transfusões, pelo que se sugere um uso mais restrito do sangue nestas unidades.(10)

Deparamo-nos assim com um desafio -tanto anemia como transfusão são situações que comportam riscos- cabe ao clínico pesar o risco/benefício de cada situação e decidir quem transfundir, com base em critérios já descritos ou na impressão clínica relativa ao doente.

Até meados do século 20, as linhas orientadoras para transfundir um doente baseavam-se na regra “10/30”, em que o mínimo aceitável de Hemoglobina era de 10 g/dl e o hematócrito de 30%(12). Desde então múltiplos estudos têm sido feitos. O desenvolvimento de *guidelines* práticas tem sido dificultado pela escassez de evidência científica neste campo. O uso de concentrado de eritrócitos (CE) permanece assim variável entre os diferentes centros.(3)

The Transfusion Requirements in Critical Care Trial (TRICC) revelou-se um ponto de viragem na prática transfusional uma vez que comparou dois grupos, num dos quais foi instituída uma terapêutica restritiva (Hb<7g/dl) e noutro uma terapêutica liberal (Hb<10g/dl). Concluiu que a mortalidade aos 30 dias era superior neste último grupo e não encontrou

diferenças estatisticamente significativas entre ambos no que diz respeito à mortalidade a longo prazo. Com base neste estudo, um limiar mais restritivo começou a ser adoptado.(13)

Existem *guidelines* publicadas pelas seguintes sociedades(12):

- American Society of Anesthesiology
- British Committee for Standards in Hematology
- Australian and New Zealand Society of Blood Transfusion
- Eastern Association for Surgery of Trauma (EAST) and the American College of Critical Care Medicine of the Society of Critical Care Medicine (SCCM)
- European Society of Cardiology (ESC)
- Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists
- AABB (American Association of Blood Banks)
- American College of Physicians

De um modo geral, as diferentes *guidelines* não recomendam transfundir para concentrações de hemoglobina acima de 10 g/ dl, mas o limiar inferior varia entre 6 e 8 g/dl.(12)

Passo a expor as recomendações da AABB para doentes hemodinamicamente estáveis, sem hemorragia ativa(14):

Tabela 1- Recomendações da AABB (American Association of Blood Banks)

Hb <6 g/dL	Transfusão sempre recomendada.
Hb 6 a 7 g/dL	Transfusão geralmente recomendada.
Hb 7 a 8 g/dL	Considerar transfusão nos doentes no pós operatório, incluindo aqueles com doença cardiovascular estável, após avaliação do seu estado clínico.
Hb 8 a 10 g/dL	Transfusão geralmente não indicada, considerar apenas em alguns casos (p.e. anemia sintomática, hemorragia em curso, síndrome coronária aguda com isquémia).
Hb >10 g/dL	Transfusão não indicada, excepto em situações muito excepcionais.

As normas da Direção Geral de Saúde, baseando-se nestes mesmas recomendações, aconselham valores semelhantes.

É com base em estudos previamente efetuados, que através deste trabalho é feita uma análise crítica da prática transfusional do SMI (piso +1) do pólo HUC do CHUC. O objetivo é descrever os valores de hemoglobina pré transfusionais e propor uma discussão sobre as indicações do uso de concentrado de eritrócitos nas Unidades de Cuidados Intensivos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Conduziu-se uma pesquisa computadorizada e em língua inglesa, nas bases de dados PubMed e UpToDate, utilizando as expressões “blood transfusion”, “intensive care unit” “practice”, “anemia”, “guidelines”, “critical care” e “packed red blood cells”. Dos artigos obtidos, foram preferidos artigos mais recentes, sobretudo dos últimos 5 anos, bem como *guidelines* formais.

Selecionou-se uma amostra correspondente aos doentes internados no 1º piso do SMI do pólo HUC do CHUC, entre 1 de Janeiro de 2014 e 1 Julho de 2014, que receberam transfusões de glóbulos vermelhos, obtendo-se um número de casos (n) de 55. A recolha de dados foi feita observacional e retrospectivamente, mediante consulta de processos clínicos e registos analíticos dos doentes selecionados. Não se recorreu ao consentimento informado uma vez que não existiu qualquer contato direto com os doentes, tendo sido respeitadas as normas éticas em vigor, nomeadamente o sigilo na identificação dos doentes.

Dos processos foram recolhidos: a idade, o género, o motivo de internamento, os dias de internamento, a evolução, o tipo de doente, o número de transfusões, a hemoglobina à admissão e a hemoglobina até três valores antes do momento da transfusão, prévia à transfusão e após a transfusão.

A hemoglobina à admissão corresponde ao primeiro valor de hemoglobina obtido durante o internamento no SMI.

Neste trabalho consideraram-se apenas as unidades de eritrócitos transfundidas durante o internamento na unidade de cuidados intensivos, tendo sido ignoradas as unidades transfundidas antes do internamento.

Cada unidade de concentrado de eritrócitos transfundida, é leucorreduzida em solução aditiva, derivada da doação de sangue total. Por leucorreduzida, entende-se que tenha uma quantidade residual de leucócitos (menos de 1×10^6 por unidade). Cada unidade de

concentrado de eritrócitos contém um mínimo de 40 g de hemoglobina. O hematócrito da unidade assume valores entre 50 e 70%.

Além destes pressupostos, outros parâmetros de controlo de qualidade devem ser cumpridos, entre os quais: (15)

- Agrupamento ABO e RhD
- Negatividade HIV 1 e 2
- Negatividade AgHBs
- Negatividade Anti- HCV
- Hemólise no fim do armazenamento inferior a 0,8 % do total de glóbulos vermelhos.

Neste trabalho, uma transfusão corresponde a duas unidades de glóbulos, o que corresponde a 80 g de hemoglobina.

A principal razão para admissão no SMI foi tida como o motivo de internamento.

A evolução tem em conta se o doente foi transferido para outro serviço ou se faleceu ainda durante o internamento no SMI.

Quanto ao tipo de doente, dividiram-se três grupos, a saber: médico, cirúrgico ou traumático. Esta divisão baseou-se na causa que motivou a vinda do doente ao hospital. Todo o doente submetido a cirurgia no presente internamento hospitalar, mesmo quando a admissão ao SMI foi motivada por complicações médicas, considerou-se doente cirúrgico. Classificou-se como doente traumático todo o doente cujo internamento foi motivado por qualquer tipo de trauma, independentemente das intervenções a que este terá sido sujeito.

Para cálculo do score de gravidade usou-se o SAPS II (*Simplified Acute Physiology Score*), que foi calculado com recurso ao site <http://clincalc.com/IcuMortality/SAPSII.aspx>. No cálculo deste *score* foram levantados os parâmetros clínicos e analíticos correspondendo ao momento da admissão dos doentes no Serviço, antes de serem instituídas medidas

terapêuticas. Foram levantados os seguintes parâmetros: idade, frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, temperatura, escala de Glasgow, presença de ventilação mecânica ou não e se sim, PaO₂ e FiO₂, débito urinário, azoto ureico, sódio, potássio, bicarbonato, bilirrubina, leucócitos, presença ou não de comorbilidade (malignidade hematológica, HIV, tumor metastizado) e tipo de admissão (cirúrgica programada, cirúrgica não programada, médica).

A análise estatística foi obtida com recurso ao *software* SPSS v22® para Windows. As variáveis categóricas foram apresentadas sob a forma de proporções e as variáveis contínuas sob a forma de média \pm desvio Padrão (DP).

Foi feita uma análise descritiva dos valores de hemoglobina, incluindo valores até três medições antes da transfusão, prévia à transfusão e após a transfusão, recorrendo à representação gráfica. Nesta análise foram incluídos apenas os dados relativos às três primeiras transfusões de cada doente, pois o número de eventos correspondendo às restantes transfusões não é significativo.

Para avaliar a existência de correlação estatisticamente significativa entre as variáveis “SAPS II” e “número de transfusões”, utilizou-se uma correlação de Spearman.

Optou-se pelo uso de medianas no gráfico e pelo cálculo do coeficiente de correlação de Spearman dado que o pressuposto da normalidade não foi satisfeito.

RESULTADOS

Foram avaliados 55 doentes internados no 1º piso do SMI do CHUC, pólo do HUC, desde 1 de Janeiro a 1 de Julho de 2014.

A média das idades dos doentes avaliados foi de $61 \pm 19,06$ anos, variando estas entre os 19 e 89 anos.

69,1 % eram doentes do género masculino e 30,9% do género feminino.

Foram transfundidos 20 doentes do foro médico, 18 do foro cirúrgico e 17 do foro traumático.

A média do nº de dias de internamento foi de $22 \pm 13,38$ dias, variando entre 1 e 59 dias.

A taxa de mortalidade nesta amostra foi de 25,5%. A taxa de mortalidade global no SMI do pólo HUC do CHUC no mesmo intervalo de tempo, foi de 23,2%.

A média do SAPS II foi de $51,1 \pm 14,27$, com uma mediana de 50.

A tabela 2 resume a caracterização geral da amostra estudada.

Tabela 2- Caracterização geral da amostra estudada (N=55)

Grupo de Patologia, n (%)	
Médico	20 (36,4)
Cirúrgico	18 (32,7)
Traumático	17 (30,9)
Idade, média \pm DP (IC 95% para a média)	
	61,02 \pm 19,06 (19;89)
Sexo, n (%)	
Masculino	38 (69,1)
Feminino	15 (30,9)
Dias de internamento, média \pm DP (IC 95% para a média)	
	22,04 \pm 13,38 (1;59)
SAPS II, média \pm DP (IC 95% para a média)	
	51,1 \pm 14,27 (16; 88)
Evolução, n (%)	
Faleceu	14 (25,5)
Transferido	41 (74,5)

Num total de 55 doentes, obteve-se um total de 118 transfusões.

Cada doente recebeu, em média, $2,15 \pm 1,5$ transfusões de concentrado eritrocitário. O número mínimo de transfusões por doente foi de 1 e o máximo foi de 7.

43,6 % dos doentes receberam apenas uma transfusão, 85,5 % receberam três ou menos transfusões e 14,5% dos doentes receberam quatro ou mais transfusões. A descrição do número de transfusões que cada doente terá recebido está ilustrada na Tabela 3.

Tabela 3- Número de transfusões na amostra

Nº de transfusões	Nº de doentes	Percentagem	Percentagem cumulativa
1	24	43,6	43,6
2	16	29,1	72,7
3	7	12,7	85,5
4	4	7,3	92,7
5	1	1,8	94,5
6	1	1,8	96,4
7	2	3,6	100
Total	55	100	

À admissão, a amostra apresentava, em média, uma hemoglobina de $9,85 \pm 1,38$ g/dl, variando entre 7,8g/dl e 14,9 g/dl.

Obteve-se uma média de hemoglobina pré transfusional de $7,82 \pm 0,73$ g/dl, com um mínimo de 5,8 g/dl e um máximo de 11,1 g/dl.

Em 8,47 % dos eventos a Hb encontrava-se em concentrações iguais ou abaixo de 7 g/dl; Em 66,1%, assumiu valores maiores que 7 g/dl e iguais ou superiores a 8 g/dl. Em 23,73 % entre 8g/dl e 10g/dl inclusivé, e em 1,69% maior que 10g/dl.

A média de hemoglobina pós transfusional foi de $9,46 \pm 1,03$ g/dl, variando entre 6,5 g/dl e 13,6g/dl.

A tabela seguinte resume os valores de concentração de hemoglobina da amostra.

Tabela 4- Concentração de Hb à admissão, antes da transfusão e após a transfusão na amostra.

(N=55)

Hemoglobina à admissão, média \pm DP	9,85 \pm 1,38 (7,8;14,9)
(IC 95 % para a média)	
Hemoglobina pré transfusional	7,82 \pm 0,73 (5,8;11,1)
(IC 95% para a média)	
Limiar transfusional, n (%)	
\leq 7 g/dl	10 (8,47)
7>Hb \leq 8 g/dl	78 (66,10)
8>Hb \leq 10 g/dl	28 (23,73)
>10 g/dl	2 (1,69)
Hemoglobina pós transfusional	9,46 \pm 1,03 (6,5;13,6)
(IC 95 % para a média)	

Quanto à análise descritiva dos valores de hemoglobina três medições antes da transfusão, no momento da transfusão e após a transfusão, no que diz respeito às três primeiras transfusões, obteve-se o seguinte gráfico (Gráfico 1).

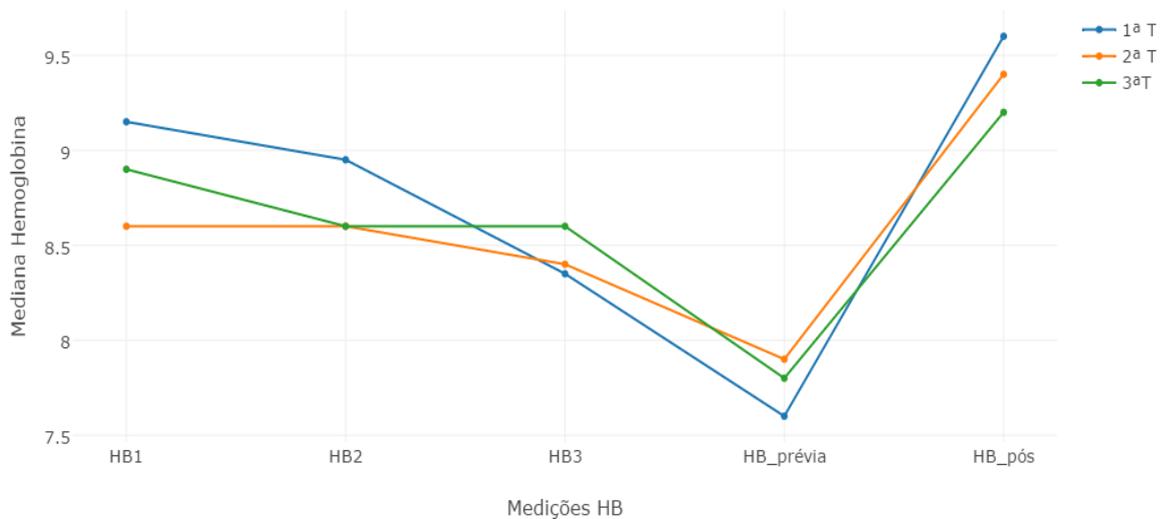


Gráfico 1- Análise descritiva dos valores de hemoglobina

Legenda- 1º T (primeira transfusão); 2ª T (segunda transfusão); 3ª T (terceira transfusão); HB1 (valor de hemoglobina correspondente à primeira medição pré transfusão); HB2 (valor de hemoglobina correspondente à segunda medição pré transfusão); HB3 (valor de hemoglobina correspondente à terceira medição pré transfusão); HB_prévia (valor de hemoglobina correspondente ao momento da transfusão); HB_pós (valor de hemoglobina após a transfusão). Mediana de Hemoglobina (g/dl).

Foi aplicada uma correlação de Spearman entre as variáveis “SAPS II” e “número de transfusões”, que revelou não existir correlação significativa entre o número de transfusões e SAPSII [$r_s(49) = 0.082, p=0,576$].

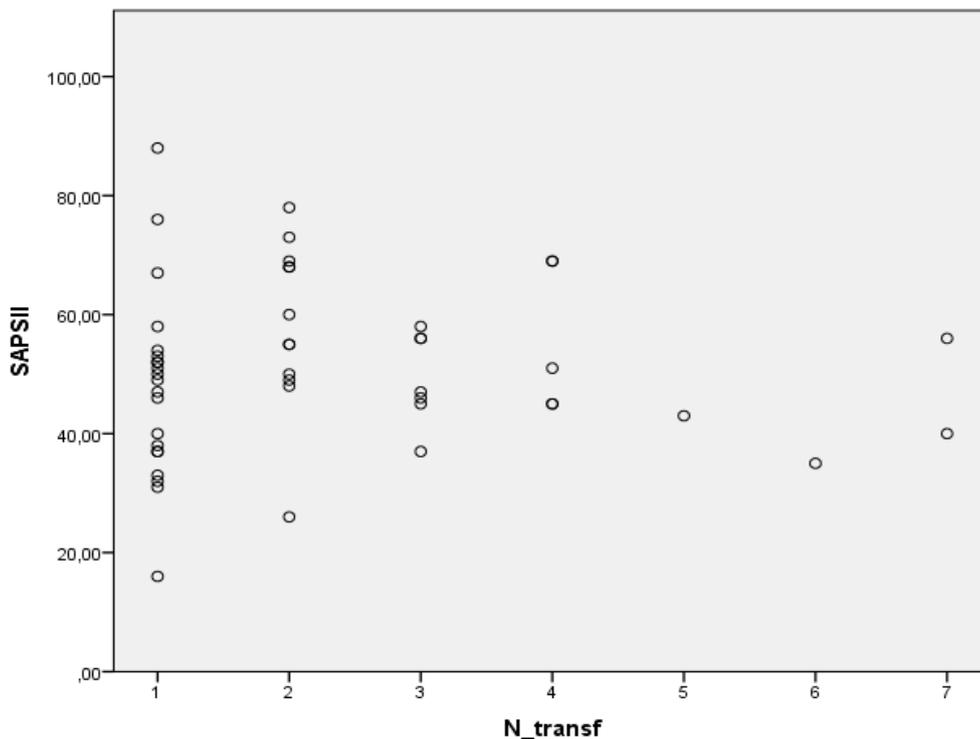


Gráfico 2- Diagrama de dispersão entre o SAPS II e o número de transfusões de cada doente (N_transf).

DISCUSSÃO

Neste estudo observacional retrospectivo, avaliaram-se 55 doentes internados no SMI do CHUC, pólo HUC, no período temporal de seis meses.

A anemia é bastante frequente nas Unidades de Cuidados Intensivos. Neste estudo, a média de hemoglobina à admissão foi de 9,85, com um desvio padrão de 1,38. À admissão, nesta amostra, em média, atendendo aos valores referenciados pela WHO, os doentes encontravam-se já com anemia.

Estes resultados são compatíveis com os de outros estudos, entre os quais o ABC (*Anemia and blood transfusion in the critically ill*), no qual a média de hemoglobina à admissão foi de $11,3 \pm 2,3$ g/dl(16) e o estudo CRIT (*Anemia and blood transfusion in the critically ill – Current clinical practice in the United States*), com uma média de $11 \pm 2,4$ g/dl(17). Um estudo mais recente, cuja média de hemoglobina à admissão foi de $10,8 \pm 0,22$ g/dl, obteve uma percentagem de 86% de anemia à admissão nas UCI.(18)

Embora se verifique que em média, os doentes admitidos no SMI têm anemia prévia ao internamento, sabe-se que a transferência para uma unidade deste tipo pressupõe a existência de fatores que podem levar ao agravamento de uma anemia prévia. Podemos considerar dois fatores centrais no desenvolvimento de anemia no doente grave: produção insuficiente de glóbulos vermelhos e perdas de sangue. A produção insuficiente está geralmente associada à anemia da doença crónica, atribuída a concentrações de eritropoetina anormais e uma resposta insuficiente dos reticulócitos à eritropoetina endógena. As perdas de sangue atribuem-se quer a causas iatrogénicas como colheitas de sangue e manobras invasivas, quer a hemorragias digestivas ocultas.(18)

O valor médio de hemoglobina que terá motivado a transfusão foi nesta amostra, de $7,82 \pm 0,73$ g/dl, tendo variado entre 5,8 e 11,1 g/dl.

De um modo geral, aconselha-se uma política transfusional restritiva nas UCI.

As *guidelines* do *British Journal of Hematology* sugerem para o doente crítico, um limiar transfusional de 7 g/dl, de forma a manter uma Hb de 7 a 9 g/dl , a menos que comorbidades específicas ou fatores relacionados com a doença aguda modifiquem a decisão clínica (grau de recomendação 1 B) (anexo1- sistema GRADE). Sugere-se ainda que o limiar transfusional não exceda os 9 g/dl na maioria dos doentes graves (grau de recomendação 1B) (anexo1-sistema GRADE) (6). Esta recomendação é suportada pelo estudo TRICC, mencionado anteriormente, e foi também adotada pelas Normas da Direção Geral de Saúde.(11)

Estas recomendações visam obter um uso otimizado do sangue. Este conceito implica a administração racional de glóbulos vermelhos para obter a melhoria clínica do doente evitando transfusões desnecessárias que comportam custos e expõem o doente a potenciais riscos. Como tal, uma estratégia liberal só será preferível caso se comprove a sua superioridade relativamente a uma estratégia restritiva. Caso contrário, esta última será sempre preferível.(14)

A adoção de uma política restritiva está associada a menos 33% de necessidade de transfusões, sem uma deterioração do estado clínico. Por outro lado, uma política liberal associa-se mais frequentemente a maior incidência de edema pulmonar, falência multiorgânica e mortalidade global.(19)

Uma política transfusional restritiva traz ainda vantagens na gestão da reserva de componentes sanguíneos que têm disponibilidade limitada.

Os riscos ligados às transfusões de hemácias, denominados NISHOT (*noninfectious serious hazards of transfusion*) estão bem definidos na literatura actual e assiste-se à emergência deste tipo de complicações. Em contrapartida, verifica-se um declínio do risco de infeções transmitidas pela transfusão. Um doente transfundido tem hoje um risco 1000 vezes

superior de desenvolver uma complicação do tipo NISHOT que contrair uma infeção relacionada com o sangue (hepatite B, C, entre outras). Dentro deste grupo de complicações contam-se a lesão pulmonar aguda associada à transfusão (TRALI), sobrecarga circulatória associada à transfusão (TACO), imunomodulação ligada à transfusão (TRIM), púrpura trombocitopénica transfusional (PTT), hemólise, entre outras descritas por *Hendrickson et al*, ilustradas na seguinte tabela.(20)

Tabela 5- Reações adversas não infecciosas graves ligadas à transfusão, adaptado de *Hendrickson et al(20)*

Reações imunomediadas

Reações hemolíticas
Reações não hemolíticas febris
Urticária/ Reações alérgicas/ anafiláticas
Lesão Pulmonar aguda associada à transfusão
Púrpura pós transfusional
Doença enxerto vs hospedeiro
Microquimerismo
Imunomodulação ligada à transfusão
Aloimunização

Reações não imunomediadas

Reações sépticas associadas à transfusão
Hemólise não imunomediada
Erros transfusionais
Sobrecarga circulatória associada à transfusão
Alterações metabólicas
Complicações coagulopáticas das transfusões maciças
Complicações do armazenamento dos glóbulos vermelhos
Sub /Sobretransfusão
Sobrecarga de Ferro

No presente estudo, verificou-se que a média do valor de hemoglobina prétransfusional terá sido superior ao aconselhado, embora 8,5 % das transfusões correspondam a uma concentração de hemoglobina igual ou menor a 7 g/dl.

66,1% das transfusões correspondem a concentrações entre 7 e 8 g/dl. Verifica-se assim que a maioria das transfusões deste estudo correspondem a concentrações de hemoglobina neste intervalo, para o qual não há consenso sobre a prática transfusional.

Entre 8 e 10 g/dl contam-se 23,7 % das transfusões.

A transfusão de glóbulos vermelhos não está indicada quando $Hb > 10$ g/dl, no entanto nesta amostra duas transfusões (1,69% do total) sucederam com estes valores de hemoglobina.

Várias são as razões que devemos explorar no estudo destas variações no limiar transfusional.

Em primeiro lugar, temos uma amostra de doentes heterogénea, que inclui patologias bastante diferentes, passando pela patologia cirúrgica, médica e traumática.

Desta heterogeneidade, há quatro condições clínicas presentes nesta amostra que são alvo de uma análise específica em diversos estudos, entre as quais, os doentes com sépsis, hemorragia aguda, doença coronária isquémica e lesão cerebral.

Sépsis

O estudo TRISS avaliou a mortalidade aos 90 dias de um grupo de doentes com choque séptico que receberam transfusão de concentrado de eritrócitos, quando o valor de hemoglobina era menor ou igual a 7 g/dl e quando o valor era menor ou igual a 9 g/dl. Os resultados revelaram-se semelhantes entre os dois grupos, sendo que o primeiro recebeu um menor número de transfusões.(21)

As recomendações da *Surviving Sepsis Campaign* (2012) recomendam, nas primeiras seis horas, transfusões para manutenção do hematócrito a cerca de 30 %, na presença de hipóxia. Após as 6 horas, recomenda-se transfundir para concentrações abaixo dos 7 g/dl, de

modo a manter um valor entre 7 e 9 g/dl. Reforça-se, no doente sem isquemia do miocárdio, hipóxia severa, hemorragia aguda, nem doença coronária isquémica.(22)

Hemorragia Aguda

Perdas agudas de sangue merecem uma consideração individual uma vez que os efeitos da anemia divergem dos efeitos da perda de volume.

A abordagem do doente com hemorragia aguda deve privilegiar a avaliação das perdas de volume, monitorização dos parâmetros vitais, impressão clínica e sintomas. O valor de Hb durante a hemorragia ativa é influenciado pela reposição de fluidos, o que o torna, isoladamente, uma medida muito imprecisa de avaliação da variação de oxigenação tecidual.(11)

Perdas de volume entre 15 - 30% devem ser repostas com soluções balanceadas de cristalóides, tratando-se de doentes jovens e saudáveis. De 30 - 40%, requer uma reposição de volume mais rápida e provavelmente a transfusão de hemácias estará indicada. Perdas > 40% põem em risco a vida e exigem uma reposição rápida de volume e transfusões de glóbulos vermelhos. Idosos e doentes com anemia e outras comorbilidades poderão necessitar de transfusão mesmo com perdas menores que 30%.(23)

Napolitano et al. sugerem as seguintes orientações para transfusão de um doente traumatizado (Anexo 1- níveis de evidência modificados de *Canadian Task Force on the Periodic Health Examination*):

-Transfusões de CE estão indicadas em doentes com evidência de choque hemorrágico (nível I de evidência).

-A transfusão de CE pode estar indicada em doentes com evidência de hemorragia aguda associada a instabilidade hemodinâmica ou inadequada oferta de O₂ (nível I de evidência).

-O uso isolado do valor da concentração de Hb na prática transfusional deve ser evitado. A decisão de transfundir deve basear-se no estado de volume de cada doente, bem como na evidência de choque, duração e extensão da anemia e parâmetros fisiológicos cardiopulmonares (nível II de evidência).(24)

Segundo as *Guidelines* Europeias de Abordagem da Hemorragia por Traumatismo Major, deve procurar-se a manutenção de um valor de Hb semelhante à do doente crítico em geral, entre 7 e 9 g/dl.(25)

Além do controlo das perdas de volume, da concentração de hemoglobina entre outros parâmetros fisiológicos, o risco de nova hemorragia, presença de coagulopatia e temperatura corporal são outros fatores que devem pesar na decisão de transfundir um doente com hemorragia aguda.(25)

Doentes com lesão cerebral

De um modo geral, tem vindo a demonstrar-se que uma política transfusional restritiva se associa a resultados equivalentes ou melhores que uma política liberal, mas escassa é a evidência no que toca a doentes com lesão cerebral. Nos grandes estudos efetuados, este grupo de doentes não tem tido representatividade e como tal, os mesmos resultados não lhes podem ser aplicados. Além de mais, são doentes especialmente suscetíveis a agressões secundárias à hipóxia, pelo que deve-se procurar estabelecer melhores critérios transfusionais nesta população.(26)

O Jornal Britânico de Hematologia, sugere as seguintes recomendações, no que diz respeito ao doente do foro neurocirúrgico(6) (anexo1- sistema GRADE):

-Nos doentes com traumatismo cerebral a hemoglobina deve manter-se entre 7 e 9 g/dl. (grau 2D de evidência)

-Em doentes com traumatismo cerebral associado a lesão isquémica, devem manter-se valores de hemoglobina superiores a 9 g/dl (grau 2D de evidência).

-Em doentes com hemorragia subaracnoideia deve procurar manter-se concentrações entre 8 e 10 g /dl (grau 2D de evidência).

-Naqueles admitidos por AVC, a hemoglobina deverá manter-se acima de 9 g/dl (grau 2D de evidência).

Doença Cardíaca Isquémica

Apenas um doente neste estudo foi internado por doença cardíaca- cardiopatia isquémica grave.

Tem vindo a ser demonstrado, neste grupo de doentes, que a anemia é um fator de risco independente para mortalidade e eventos adversos. A estratégia transfusional mais segura para este grupo de doentes ainda está por esclarecer.(27)

Curiosamente, os dados do estudo *TRICC* foram reanalisados alguns anos depois e constatou-se que a mortalidade aos 30 dias foi efetivamente mais baixa no grupo restritivo relativamente ao liberal. No entanto, entre os doentes com doença coronária, a mortalidade foi superior no grupo submetido a uma terapêutica restritiva.(28)

São doentes que, por diversos motivos, são suscetíveis à anemia, que quando grave, aumenta o trabalho cardíaco e constitui um fator de agravamento da própria doença cardíaca. O miocárdio extrai uma elevada percentagem de oxigénio e baixas concentrações de hemoglobina podem mesmo precipitar isquémia do miocárdio.(27)

Por outro lado, este grupo de doentes parece ser mais susceptível do que a população em geral aos efeitos adversos das transfusões (entre os quais se destacam alterações na coagulação, hemodinâmica e na vasorregulação e sobrecarga circulatória).(29)

As normas do *British Journal of Hematology* sugerem as seguintes recomendações(6) (anexo 1- sistema GRADE):

-Doentes com síndrome coronária aguda devem manter valores de hemoglobina acima de 8 g/dl (grau 2C de evidência).

-Doentes graves com angina estável devem manter valores de Hb>7g/dl (grau 2C de evidência).

Em suma, deve questionar-se a aplicação de uma prática transfusional menos restritiva em doentes com sépsis associada a hipóxia nas primeiras 6 horas, síndrome coronária aguda e lesão cerebral. A coexistência destas patologias nesta amostra de doentes poderá ter sido um fator que influenciou a subida do limiar transfusional neste estudo.

A heterogeneidade patente neste estudo passa não apenas pela condição clínica dos doentes, mas também pelas suas características, como podemos constatar na Tabela 2. Destaque-se a diversidade nas faixas etárias abrangidas, que vão dos 19 aos 89 anos. Este e outros fatores deverão também pesar na decisão de transfundir.

É objetivo deste trabalho, e por isso aqui se foca, a concentração de hemoglobina como agente orientador nesta decisão. A concentração de hemoglobina tem sido útil no estabelecimento de recomendações que ajudam a estandardizar a prática transfusional. No entanto, sabe-se que a tolerância à anemia varia entre diferentes populações e que depende de diversos fatores como outros parâmetros fisiológicos, comorbilidades e da própria causa da anemia. A maioria das *guidelines* enfatiza a importância de considerar também a observação clínica do doente bem como a idade e outras variáveis fisiológicas. Contudo, escassos são os estudos que aprofundam a utilidade de outras variáveis na decisão transfusional sendo portanto também escassa a evidência neste campo.(2)

Nesta amostra, obteve-se uma média de hemoglobina pós transfusional de 9,46 g/dl com um desvio padrão de 1,03g/dl. Espera-se que, por cada unidade de concentrado eritrocitário fornecida, a concentração de hemoglobina aumente cerca de 1 g/dl, ou uma subida do hematócrito de cerca de 3%.(30)

Neste trabalho pretendeu-se, ainda, estudar a evolução das concentrações de hemoglobina que precederam o momento da transfusão. Procurou-se, assim, estabelecer uma avaliação dinâmica das concentrações de hemoglobina pré transfusionais.

Da análise descritiva dos valores de hemoglobina observa-se uma diminuição progressiva da sua concentração até ao momento da transfusão, seguida de um aumento significativo (Gráfico 1).

Com este gráfico pretendeu-se demonstrar que a decisão de transfundir pode ser tomada não só à luz de um valor isolado de hemoglobina, mas também da progressão deste valor no mesmo doente.

A constatação de uma diminuição progressiva, poderá ter levado o clínico a não aguardar até um limiar de 7 g/dl e a transfundir para valores de hemoglobina superiores, uma vez que pela evolução analítica não se preveria uma melhoria se não se instituisse qualquer ação terapêutica.

Para avaliar a existência de correlação estatisticamente significativa entre as variáveis “SAPS II” e “número de transfusões”, utilizou-se uma correlação de Spearman, que revelou não existir correlação estatisticamente significativa entre o número de transfusões e o valor SAPS II [$r_s(49) = 0.082, p=0,576$]. Portanto, nesta amostra, o nº de transfusões por doente não se correlaciona com o score de gravidade de cada doente. Tendo a média do score SAPS II

vido de $51,1 \pm 14,27$, em média, todos os doentes da amostra são graves, e o número de transfusões por doente não depende necessariamente da sua gravidade.

A taxa de mortalidade nestes doentes transfundidos- 25,5 % foi ligeiramente superior à taxa de mortalidade global do serviço no mesmo intervalo de tempo-23,2% o que pode ser explicado por, de um modo geral, doentes que requerem transfusão serem também doentes mais graves.

CONCLUSÃO

O valor médio de Hemoglobina pré transfusional nesta amostra foi de aproximadamente 7,8. 66,1% dos doentes foram transfundidos com concentrações de hemoglobina entre 7 e 8 g/dl.

A amostra em estudo engloba uma população bastante heterogénea quer em termos de patologia quer em termos de características gerais, carecendo estes de abordagens distintas e individualizadas, o que poderá justificar um valor de hemoglobina ligeiramente superior ao recomendado nas diferentes *guidelines*.

As *guidelines* aconselham, de um modo geral, uma prática transfusional restritiva nas Unidades de Cuidados Intensivos, isto é, para valores de hemoglobina inferiores a 7 g/dl, em doentes sem comorbilidades específicas. As *guidelines* não prevêm, no entanto, as variações individuais entre os vários doentes, como tal não podem substituir o julgamento do clínico. A aplicação das mesmas deve ser tida à luz das circunstâncias únicas de cada doente.

A adopção de uma estratégia restritiva parece ser preferível a uma estratégia liberal, uma vez que se associa a um menor número de transfusões e a uma menor exposição dos doentes aos seus riscos.

Neste trabalho explorou-se ainda o potencial da análise da evolução dos valores de hemoglobina e verificou-se que esta pode ter alguma influência na decisão clínica transfusional. Diminuições sucessivas na concentração de hemoglobina poderão justificar transfusões para [Hb]>7 g/dl.

Para terminar, sabe-se que nenhuma intervenção médica é isenta de riscos, no entanto, os riscos devem compensar ou pelo menos justificar os benefícios a longo termo. No caso concreto das transfusões de concentrado de eritrócitos, o desafio está na aplicação correta e racional das suas indicações.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Jorge Pimentel, pela disponibilidade com que me orientou, apoiou e acompanhou ao longo do desenvolvimento deste trabalho, apesar de todas as suas responsabilidades diárias. Por todos os ensinamentos transmitidos, com paciência e clareza. Pela simpatia e pelo exemplo de médico e professor de excelência que é.

Ao secretariado clínico do SMI do CHUC, pólo HUC, pelo auxílio prestado na obtenção dos processos clínicos analisados.

A todos os meus amigos, por terem ajudado direta ou indiretamente na realização deste trabalho.

À minha família, por ser sempre o apoio incondicional.

BIBLIOGRAFIA

1. European Blood Alliance. Manual para Uso Ótimo do Sangue - Apoio para uso clínico seguro, eficaz e eficiente do sangue na Europa. 2010;12–22, 28–44.
2. Walsh TS, Juffermans NP. Introduction. In: Juffermans NP, Walsh TS, editors. *Transfusion in the Intensive Care Unit*. 1st ed. Springer International Publishing; 2015. p. 1–3.
3. Shander A, Gross I, Hill S, Javidroozi M, Sledge S. A new perspective on best transfusion practices. *Blood Transfus*. 2013;11(2):193–202.
4. Shander a., Javidroozi M, Ozawa S, Hare GMT. What is really dangerous: anaemia or transfusion? *Br J Anaesth*. 2011;107:i41–59.
5. Beutler E, Waalen J, Dc W. The definition of anemia : what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration ? *Blood J*. 2006;107(5):1747–50.
6. Retter A, Wyncoll D, Pearse R, Carson D, McKechnie S, Stanworth S, et al. Guidelines on the management of anaemia and red cell transfusion in adult critically ill patients. *Br J Haematol*. 2013;160(4):445–64.
7. McEvoy MT, Shander A. Anemia, bleeding, and blood transfusion in the intensive care unit: causes, risks, costs, and new strategies. *Am J Crit Care*. 2013;22(6):eS1–13.
8. Ortega D, Sakr Y. Causes of anemia in critically ill patients. In: Juffermans N, Walsh TS, editors. *Transfusion in the Intensive Care Unit*. 1st ed. Springer International Publishing; 2015. p. 5–12.
9. Astin R, Puthuchery Z. Anaemia secondary to critical illness: an unexplained phenomenon. *Extrem Physiol Med*. 2014;3(1):4.
10. 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.
11. Direção-Geral da Saúde. Norma nº038/2012 de 30/12/2012. Util Clínica Conc Eritrocitário no Adulto. 2012;6–9.
12. Carson JL, Kleinman S. Indications and hemoglobin thresholds for red blood cell transfusion in the adult. [consultado em Maio de 2015] disponível em <http://www.uptodate.com/>
13. Hébert PC, GeorgeWells MD, Morris A, Blajchman P., John Marshall MD. a Multicenter , Randomized , Controlled Clinical Trial of Transfusion Requirements in Critical Care. *N Engl J Med*. 1999;409–17.
14. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Tinmouth AT, Marques MB, Fung MK, et al. Red Blood Cell Transfusion : A Clinical Practice Guideline From the AABB. *Ann Intern Med*. 2012;157:49–57.
15. European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care. Guide to the Preparation, Use and Quality Assurance of blood components. Guideline. 2015.
16. Vincent JL, Reinhart K, Gattinoni L, Webb A, Meier-hellmann A, Nollet G. Anemia and Blood Transfusion in Critically Ill Patients. *JAMA*. 2002;288(12):1499–507.
17. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP. The CRIT study : Anemia and blood transfusion in the critically ill — current clinical practice in the United States. *Crit Care*

- Med. 2004;39–52.
18. Thomas J, Jensen L, Nahirniak S, Noel G. Anemia and blood transfusion practices in the critically ill: A prospective cohort review. *Hear Lung J Acute Crit Care*. Mosby, Inc.; 2009;1–9.
 19. Hébert PC, Carson JL. Transfusion Threshold of 7 g per Deciliter — The New Normal. *N Engl J Med*. 2014;371(15):1459–61.
 20. Hendrickson JE, Hillyer CD. Noninfectious Serious Hazards of Transfusion. *Anesth Analg*. 2009;108(3):759–69.
 21. Holst LB et al. Lower versus Higher Hemoglobin Threshold for Transfusion in Septic Shock. *N Engl J Med*. 2014;371(15):1381–91.
 22. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med*. 2013;41(2):580–637.
 23. New York State Council on Human Blood and Transfusion Services. Guidelines for Transfusion of Red Blood Cells- Adults. Albany, New York; 2012.
 24. Napolitano LM, Kurek S, Luchette FA, Corwin HL, Barie PS, Tisherman SA, et al. Clinical practice guideline: Red blood cell transfusion in adult trauma and critical care*. *Crit Care Med*. 2009;37(12):3124–57.
 25. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, et al. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care*. 2010;14(2):R52.
 26. Boutin A, Chassé M, Shemilt M, Lauzier F, Moore L, Zarychanski R, et al. Red blood cell transfusion in patients with traumatic brain injury: a systematic review protocol. *Syst Rev*. 2014;3:1–6.
 27. Krishnamoorthy P, Mukherjee D, Chatterjee C. Red Blood Cell Transfusion Trigger in Cardiac Disease. In: Juffermans N, Walsh TS, editors. *Transfusion in the Intensive Care Unit*. 1st ed. Switzerland: Springer International Publishing; 2015. p. 25–33.
 28. Deans KJ, Minneci PC, Suffredini AF, Danner RL, Hoffman WD, Ciu X. Randomization in clinical trials of titrated therapies: unintended consequences of using fixed treatment protocols. *Crit Care Med*. 2007;35:1509–16.
 29. Pont-Thibodeau G Du, Harrington K, Lacroix J. Anemia and red blood cell transfusion in critically ill cardiac patients. *Ann Intensive Care*. 2014;4:1–11.
 30. Weinstein R. 2012 Clinical Practice Guide on Red Blood Cell Transfusion. University of Massachusetts; 2012.

ANEXOS

ANEXO 1

Sistema GRADE (6) (Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation)

-Fonte dos resultados

- A. Estudo randomizado controlado
- B. Estudo randomizado controlado inferior ou estudos observacionais de alta qualidade
- C. Estudos observacionais com estudo randomizado controlado de controle
- D. Série de casos ou opinião de especialistas

-Fatores que podem diminuir a força da evidência

1. Baixa qualidade de planeamento e implementação dos estudos controlados randomizados disponíveis, sugerindo alta probabilidade de tendência
2. Inconsistência dos resultados.
3. Indiretividade das evidências (diferenciação da população, intervenção, controle, resultados, comparação)
4. Imprecisão dos resultados
5. Alta probabilidade de tendência de relatório

-Principais fatores que podem aumentar a força da evidência

1. Magnitude de efeito alta (evidência direta, risco relativo > 2 sem fatores de confusão plausíveis)
2. Magnitude de efeito muito alta com risco relativo > 5 e nenhuma ameaça à validade (por dois níveis)
3. Gradiente dose-resposta

Definição dos níveis de evidência- versão modificada daquela usada por

“Canadian Task Force on the Periodic Health Examination”(24)

Nível I: Evidência obtida através de pelo menos um estudo randomizado controlado

Nível II :Evidência obtida a partir de estudos controlados não randomizados, estudos coorte ou caso-controlo, preferencialmente por mais de um centro ou pesquisa ou evidência obtida através de comparações em diversos momentos e locais com e sem a intervenção.

Nível III: opinião de autoridades reconhecidas, baseado na experiência clínica, estudos descritivos ou relatos de comissões especializadas.