

Porque e como racionalizar o uso de sangue alogênico em cirurgia

Why and how to rationalize allogeneic blood in surgery

Elbens M. M. de Azevedo¹; Aryeh Shander²

Resumo

Os autores avaliam a utilização do sangue alogênico em procedimentos cirúrgicos e suas repercussões em centros médicos norte-americanos. Evidenciam aspectos fisiológicos e fisiopatológicos na prática transfusional, como a ocorrência de processos infecciosos e imunológicos, salientando a atual intercorrência denominada “Lesão Pulmonar Aguda Relacionada a Transfusões” (TRALI), que têm preocupado a comunidade científica por ser subdiagnosticada e subnotificada. Os autores mostram ainda, que existem alternativas ao uso de sangue alogênico que são seguras, efetivas e simples, as quais tem sido difundidas e possivelmente tornar-se-ão a conduta padrão em centros médicos de excelência. **Palavras-Chave:** Medicina e Cirurgia sem Sangue, Alternativas Hemotransfusionais.

Abstract

The authors have assessed the use of allogeneic blood in surgery procedures and its influence on American Medical Centers. Physiology and physiopathology in transfusion surgery are evaluated, alerting to the possibility of occurring some risks such as infection and immunological diseases, mainly the “Transfusion Related Acute Lung Injury” (TRALI), that has concerned the scientific community as it is misdiagnosed and underreported. The authors point out safe, effective and simple alternatives for the use of allogeneic blood that will shortly be the standard conduct in surgeries in the best medical centers.

Key Words: Bloodless Medicine and Surgery; Hemotransfusions Alternatives.

Introdução

O amplo uso do sangue no atual mundo industrializado o tem colocado como terapêutica insubstituível no arsenal médico. São comuns suprimentos de sangue vinculados a cuidados básicos de saúde não apenas nos Estados Unidos e Brasil, como também em outros países que apresentam aumento populacional progressivo. O aumento da faixa etária populacional e a qualidade de vida de pacientes idosos, apresenta e continuará apresentando aumento nas exigências dos serviços de saúde, relativos aos complexos pro-

cedimentos associados com as grandes perdas de massa sangüínea. Outro fator de relevante importância é o aumento populacional, o qual não é proporcional ao número de doadores de sangue. Somente 5% da população norte-americana é doadora e tal índice tem declinado nos últimos anos, fato que tem gerado enorme déficit, sendo este de cerca de 7 milhões de unidades de sangue apenas em 1998 (KLEIN, 1995). Felizmente, nos Estados Unidos, procedimentos alternativos ao uso do sangue tem sido utilizados com relativo sucesso.

¹ Professor Adjunto. Departamento Materno-Infantil e Saúde Comunitária – CCS – UEL.

² Professor Assistente. Departamento Anestesiologia e Medicina Intensiva. “The Mont Sinai Medical School” New York, Coordenador do Englewood Bloodless Medical Center – Englewood New Jersey – EUA.

O termo “Cirurgia Sem Sangue” significa evitar qualquer produto primário dos Bancos de Sangue, ou seja: sangue total, plasma, concentrado de eritrócitos e de plaquetas. Embora o objetivo inicial fosse outorgar tratamento médico de qualidade para pacientes que objetem sangue por motivos bíblicos, tal direcionamento terapêutico tem beneficiado a população em geral, com efeito, os riscos e complicações concernentes ao uso do sangue alogênico, exigem re-exame da conduta médica frente ao uso desses produtos, sobretudo pela introdução de alternativas práticas, efetivas e seguras.

Apesar do avanço de técnicas que identificam patógenos e cuidados na manipulação pelos bancos de sangue, é fato sobejamente conhecido o risco do uso de produtos hemoterápicos, que pode relacionar-se às incompatibilidades do sistema ABO além de outros anticorpos presentes no sangue alogênico doado. Complicações maiores como a “Reação Hemolítica Fatal” podem ocorrer em 1:600.000 unidades transfundidas; entretanto, a freqüente ocorrência de eventos não letais menos significativos, não tem sido notificada; os sistemas de bancos de sangue do Canadá, França, Japão e do Reino Unido tem sido afetados pelos olhos atentos do público, cômico da possibilidade de disseminação de sangue contaminado (ANDERSON; WEINSTEIN, 1990); no Brasil, o Ministério da Saúde tem prejuízo de cerca de R\$ 50 milhões por ano com sangue contaminado (CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO ESTADO DE SÃO PAULO, 1999). Nos Estados Unidos, sistemas regionais de bancos de sangue, em virtude da consciência e responsabilidade no tocante a essa questão, tem alertado a população acerca desses tais problemas, a qual tem exigido melhor manejo com a questão e o emprego de alternativas efetivas e seguras.

A probabilidade de se obter produto hemoterápico completamente livre de patógenos é muito limitada em decorrência de sua própria natureza biológica. Podemos identificar e testar um certo agente letal conhecido, mas agentes não testados ou desconhecidos podem resultar em novas doenças. Percebe-

se que a comunidade médica mundial tem utilizado sangue como uma droga para tratar processos anêmicos tanto agudos como crônicos, esquecendo-se que se trata de um órgão, o chamado tecido hematopoiético. A imunomodulação decorrente de transplante de órgãos, a qual está bem estabelecida, também pode ocorrer nas hemotransfusões, fato que não se deve olvidar. Nos transplantes renais é bem conhecido o efeito imunossupressivo, através de transfusões alogênicas prévias (BRUNSON; ALEXANDER, 1990). Estudos relativos a aspectos da imunomodulação têm demonstrado efeitos nos linfócitos B e T, ambos “in vitro” e “in vivo”; os efeitos da imunomodulação podem persistir por longo período de tempo em pacientes que receberam uma única unidade de sangue alogênico, sendo demonstrado que existe maior associação nessas circunstâncias que a existente entre tabagismo e o câncer de pulmão (BLUMBERG, 1997; MARIK; SIBBALD, 1993).

Inquietudes relativas à imunomodulações e agentes infecciosos tem impellido alguns centros médicos de países europeus a utilizarem “Filtros de Depleção Leucocitária”, na tentativa de remover agentes infecciosos tais como o Citomegalovírus e os produtos resultantes de reações leucocitárias. Tais filtros tem demonstrado efetiva ação em remover leucócitos, células trofoblásticas e células cancerosas, mas podem não ser a resposta completa ao risco imunológico (MARIK; SIBBALD, 1993). Têm sido levantadas questões relativas aos efeitos das transfusões alogênicas em pacientes oncológicos, no que concerne a sobrevida e recorrência da moléstia, as quais não tem sido respondidas definitivamente. Entretanto, dados tem demonstrado redução na longevidade de pacientes oncológicos submetidos à hemotransfusões alogênicas, quando comparados aos não transfundidos nas mesmas condições (MARIK; SIBBALD, 1993; STAMLER et al., 1997). Recentemente foi identificado uma condição denominada “Transfusion-Related Acute Lung Injury – TRALI” (GOULD, 1998; FDA, 2002; NUCCI; ABUCHOWSKI, 1998; ETCHASON et al., 1996), que se acredita ser cau-

sada por uma reação do sistema imunológico contra anticorpos do sangue do doador. A mortalidade atinge cerca de 5 a 10% dos casos. O FDA notificou que recebeu informes de mais de 45 mortes relativas a TRALI desde o ano de 1992 e 26 outras desde 1999. A TRALI, todavia, tem sido subdiagnosticada e subnotificada segundo dados do FDA. (FDA, 2002; NUCCI; ABUCHOWSKI, 1998, POPOVSKY et al., 1992; RIZK, 2001)

Aspectos fisiopatológicos das hemotransfusões

A indicação precípua de transfusão de eritrócitos é a de aumentar a capacidade carreadora de oxigênio pela hemoglobina, através da qual o teor de O_2 disponível a nível tecidual manterá a função metabólica celular. Na realidade, as hemácias proveniente de bancos sangue apresentam alterações nas propriedades de transporte de O_2 , por deficiência da enzima 2,3 difosfoglicerato (DPG), fundamental para a liberação de O_2 da molécula de hemoglobina (Hb). É provável que em média, o sangue conservado a baixas temperaturas durante período superior a metade do tempo permitido, 41 dias, seja por isso de proveito relativo quando infundido. A baixa temperatura em que se conserva o sangue é danosa para a elasticidade dos eritrócitos, ou seja, compromete sua capacidade reológica, a qual pode implicar em hemólise e inabilidade para percorrer diminutos capilares, podendo ainda implicar em obstrução vascular, piorando o estado clínico do paciente, além de impedir oxigenação tecidual adequada (GOODNOUGH; JOHNSON, 1991; KILLARNEY; KERRY, 1997).

Aspecto de grande importância, mas às vezes esquecido na prática médica, é a habilidade da hemoglobina em incorporar o óxido nítrico. Quando a hemácia é estocada e resfriada, tal habilidade está alterada, haja vista o aumento da hemólise, com o conseqüente aumento de Hb livre. A hemoglobina livre disponível tem uma afinidade 8.000 vezes maior pelo óxido nítrico, quando comparada a hemoglobina autóloga circulante dentro do eritrócito. Tal fenômeno poderá induzir a vasoconstrição, re-

duzindo a capacidade carreadora de oxigênio, propiciando significativa isquemia. A produção endotelial de Óxido Nítrico irá aumentar em resposta a ávida absorção desta substância pela Hb, fato que exigirá maior pressão de oxigênio local para a adequada síntese de óxido nítrico. Observações clínicas de pacientes portadores de isquemia mesentérica, sob terapia intensiva, que receberam hemotransfusões alogênicas, mostraram piora na evolução clínica, quando comparados com aqueles que não a receberam, sugerindo ser a atividade do óxido nítrico a principal explicação para esse fenômeno (GOODNOUGH; JOHNSON, 1991)

Com maiores informações disponíveis no que concerne aos riscos das hemotransfusões alogênicas, observa-se uma diminuição do uso abusivo de hemoderivados, mas não na proporção que ocorreria se tais avisos fossem dados em relação à outras “drogas”(GOODNOUGH; JOHNSON, 1991).

Alternativas ao uso de sangue alogênico

Em, 1988 numa reunião de consenso dos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA (NIH), foram feitas fortes recomendações referentes ao não uso de hemoderivados e se introduziu a idéia das “alternativas” (ANDRADE et al., 1996). Alguns estudos têm demonstrado que, embora a técnica cirúrgica tenha sido aprimorada no tocante à redução das perdas sangüíneas, nenhuma mudança tem ocorrido em relação ao uso de hemocomponentes (CAZZOLA; MERCURIALI; BRUGNARA, 1997; SPENCE, 1997). Justifica-se, portanto, a re-educação médica, com o incentivo à utilização de alternativas viáveis ao uso de hemoderivados. Dentre essas, pode-se incluir o uso de fármacos que incrementam a produção sangüínea (Quadro 1), o uso adequado de equipamentos cirúrgicos, além de táticas operatórias (Quadro 2) e anestesiológicas (Quadro 3). É de fundamental importância a avaliação pré-operatória objetivando-se obter dados acerca do estado coagulacional do paciente (GOUDNOUGH, 1994). Quaisquer alterações devem ser tratadas conveni-

entamente. Quando o nível de Hb for muito baixo, o risco de hemotransfusões torna-se maior, fazendo-se mister portanto o estímulo da massa eritrocitária. O uso da eritropetina recombinante humana tem-se mostrado útil na dose de 600 U/Kg por via subcutânea ou endovenosa, uma vez por semana, durante três semanas antes da cirurgia, o que aumenta a Hb em 3g ou mais (GOODNOUGH; JOHNSON, 1991). A experiência tem demonstrado que, concomitantemente, deve-se associar o uso exógeno de ferro, oral ou intravenosamente, além de ácido fólico e vitaminas C e do complexo B.

A autodoação pré-operatória de sangue tem sido considerada uma boa alternativa na rotina para cirurgias ortopédicas, apesar de onerosa e subutilizada; em média, apenas uma em cada duas unidades tem sido transfundida. Outro fator relevante é que 50% desses pacientes tornam-se anêmicos no dia da cirurgia, fato que limita o método (COHEN; BRECHER, 1995; ETCHASON et al., 1995).

A utilização das técnicas e táticas mencionadas constitui a base do tratamento cirúrgico isento de sangue alogênico. Tais técnicas, se utilizadas convenientemente, poderão minimizar a exposição dos pacientes às necessidades intra-operatórias de sangue alogênico.

É de fundamental importância um bom planejamento cirúrgico. Em determinadas situações pode-se dividir o tratamento operatório em duas ou mais etapas, como em cirurgias oncológicas extensas, numa reconstrução óssea ou ainda em grandes cirurgias plásticas, com o objetivo de se minimizar as perdas sangüíneas. Esses procedimentos requerem a cooperação de cirurgiões, anestesistas e intensivistas, isto é uma equipe multidisciplinar harmônica, para se auferir os melhores resultados (VAN WOERKENS; TROUWBORST; LANCHOT, 1992).

Quadro 1 – Agentes que incrementam a produção de componentes sangüíneos.

Leucócitos	Eritrócitos	Plaquetas
G-CSF*	Ferro injetável ou oral	Interleucina 11
GM-CSF**	Ácido Fólico	
	Vitamina B12	
	Eritropoetina Recombinante Acetato de Nandrolona	

* Fator Estimulante de Colônias de Granulócitos

** Fator Estimulante de Colônias de Granulócitos/Monócitos

Quadro 2 – Equipamentos e produtos cirúrgicos que minimizam as perdas de sangue.

Equipamentos	Produtos e Táticas
Eletrocautério	Colas biológicas
Laser de Argônio	Adesivos Cirúrgicos
Bisturi Ultrasônico	Hemostasia Cuidadosa
Vídeo-Cirurgias	
Recuperação Hemática Intra-Operatória	

Quadro 3 – Uso de produtos e táticas anestesiológicas.

Táticas	Produtos
Hemodiluição Normovolêmica Aguda (ANH)	Expansores Plasmáticos Cristalóides (Soro Fisiológico, Ringer Lactato) e Colóides (Pentamido, Hidroxietilamido)
Hemodiluição Hipervolêmica	Perfluorcarbonos
Hipotermia Induzida	Carreadores Hemoglobínicos de Oxigênio

Anemias e hemotransfusões

Transfusões têm sido utilizadas como droga para tratamentos de anemias agudas ou crônicas. Embora o nível de Hb utilizado como índice de decisão para transfusão tenha diminuído nos últimos anos, ainda faltam critérios reprodutíveis e consistentes para tal determinação (KEIPERT, 1995). Na realidade, é impossível se estabelecer um único item de critério seja o nível de Hb, ou medida do oxigênio utilizável, que possa satisfazer todas as condições para a precisa indicação de se transfundir. A resposta à anemia é aceita como peculiar a cada indivíduo. Assim, existe enorme equívoco quando se indica transfusão de eritrócitos baseado exclusivamente no nível de Hb, conforme demonstrado em dois estudos baseados no comportamento de pacientes sob

Circulação Extra-Corpórea em Cirurgia Cardíaca¹³. Em ambos os estudos, realizados em 45 hospitais norte-americanos, com um total de 1253 pacientes randomizados consoante ao tipo de cirurgia, condições clínicas, idade, sexo e quantidade de sangramento, os pacientes receberam diferentes quantidades de sangue alogênico. Em parte, esse comportamento pode refletir a falta de padronização de condutas e a falta de conhecimento sobre a tolerância à anemia. O fato é que o nível de Hb exclusivo como base para se indicar transfusão, não encontra amparo científico (KEIPERT, 1995).

O sistema hematopoiético, na microcirculação, tem cerca de 75-80% de reserva de Hb disponível. Tal reserva pode tolerar significativa anemia, provendo o sistema vascular a fim de que a perfusão de órgãos vitais permaneça adequada, mesmo com importante diminuição de fluxo sanguíneo tecidual. Estudos relativos à resposta de indivíduos saudáveis induzidos à anemia em níveis de 5g/dl, têm demonstrado que tal nível é facilmente tolerado quando a pressão venosa central e/ou pressão pulmonar são mantidas constantes. A melhora da perfusão com o incremento das propriedades biológicas, diminui a resistência vascular e tem sido associada à melhora do índice cardíaco, uma conhecida resposta à anemia. Determinações de ácido láctico foram feitas para se demonstrar a presença de eventual metabolismo anaeróbio, que ocorre na carência do débito de oxigênio tecidual. Entretanto, nenhum dos pacientes evidenciou sinais de deficiência de oxigênio. Embora a disponibilidade de oxigênio tenha sido substancialmente reduzida, o consumo de O₂ e a pós-carga ventricular esquerda foram reduzidos mais significativamente do que a restrição na liberação de oxigênio. Houve, ainda, um significativo decréscimo da resistência do sistema vascular e uma baixa tensão miocárdica, diminuindo o consumo de oxigênio (STAMLER, 1997). Experiências de pacientes adultos, Testemunhas de Jeová, mostraram que com valores de Hb de 4,5 g/dl ou menos, o sistema de oxigenação torna-se deficiente criando um estado de “débito de oxigênio”. Isto corresponde a uma libera-

ção de oxigênio de aproximadamente 188 ml/M²/minuto (GOULD, 1998). Esses dados sugerem que se adicionarmos 0,5g de Hb, por medida de segurança, ou seja a Hb de 5g/dl pode ser um número aceitável. Dados de nossa e de outras instituições norte-americanas envolveram “Cirurgia e Medicina sem Sangue”, mostram significativo número de pacientes que sobreviveram com níveis muito baixos de Hb, suficientes para manter atividades rotineiras normais, após alta hospitalar. Infere-se assim, que possivelmente haja outras variáveis atuando nas anemias severas. Uma simples observação evidencia que nem todas as células estão adjacentes aos vasos e que algumas estão muito na periferia da circulação. As células mais distantes necessitam “esperar” até a chegada do oxigênio. Observações recentes mostram que isso é modulado por atividade genética, através do Fator Indutor de Hipóxia 1 (HIF-1). Este fato pode explicar a capacidade de alguns pacientes de tolerar níveis muito baixos de Hb. Manipulações desse sistema através de engenharia genética, habilitam tolerância à extrema anemia sem morte celular ou dano de órgãos (SPENCE, 1997).

Conclusões

As atuais tecnologias associadas a novos fármacos, tais como os carreadores artificiais de oxigênio, certamente estão revolucionando a prática transfusional e ajudando a reduzir os riscos e complicações das hemotransfusões alogênicas, aumentando a margem de segurança em pacientes cirúrgicos, mesmo que agudamente anêmicos (SPENCE et al., 1992; STAMLER et al., 1997).

Em síntese, a comunidade médica necessita continuar a re-examinar seu comportamento em relação a prática transfusional embasada no conhecimento científico atual e no raciocínio lógico e não apenas em condutas da prática tradicional, desprovida de comprovações efetivas. Estudos randomizados com mais dados e melhores avaliações têm contribuído na redução do uso de terapias transfusionais. Embora a atuação do anestesiológico

seja preponderante em cirurgia, faz-se necessário uma atuação multidisciplinar conjunta, objetivando-se o esforço contínuo de minimizar a utilização do sangue alogênico. Os bons resultados da prática cirúrgica, com alternativas efetivas e viáveis, tem sensibilizado a prática médica e em breve tornar-se-á um modelo de prática médico-cirúrgica universalmente aceita.

Referências

- ANDERSON, K.C.; WEINSTEIN, H. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *New England Journal of Medicine*, Waltham, v.323, p.315-321, 1990.
- ANDRADE, J.R. et al. Baseline Hemoglobin as a Predictor of Risk of Transfusion and Response to Epoetin alfa in Orthopedic Surgery Patients. *The American Journal of Orthopedics*; Houston v.25, n.8, p.544-552, Aug. 1996.
- BLUMBERG, N., Allogeneic Transfusion and Infection: Economic and Clinical Implications. *Seminars in Hematology*, Orlando v.34:(suppl2) p.33-40, 1997.
- BRUNSON, M.E.; ALEXANDER, J.W. Mechanisms of transfusion induced immunosuppression. *Transfusion*, Philadelphia v. 30, p.651-658, 1990.
- CAZZOLA, M.; MERCURIALI, F.; BRUGNARA, C. Use of Recombinant Human Erythropoietin Outside the Setting of Uremia. *New York Blood*, v. 89, n.12, p.4248-4267, june, 1997.
- COHEN J.A.; BRECHER, M.E., Preoperative autologous blood donation: benefit or detriment? A mathematical analysis. *Transfusion*, Philadelphia 35, p.640-644, 1995.
- CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO ESTADO DE SÃO PAULO. Sus tem prejuízo de 50 milhões de reais por ano com sangue contaminado. *Jornal do Cremesp*, São Paulo, ano 18, n. 145, p.7, set. 1999.
- ETCHASON, J. et al., The Cost Effectiveness of Preoperative Autologous Blood Donations. *New England Journal of Medicine*, Waltham, v. 332, n.11, p. 719-724, mar., 1996.
- FDA. Transfusion related acute lung injury. Disponível em: (<http://www.fda.gov/cber/ltr/trali101901.htm>) Acesso em: 2002.
- GOODNOUGH, L.T.; JOHNSON, M.F.M. Toy PTC and the Transfusion Medicine Academic Award Group: The variability of transfusion practice in coronary artery bypass surgery: *JAMA*, Chicago, v.265, p.86-90, 1991.
- GOODNOUGH, L.T.; Clinical Application of Recombinant Erythropoietin in the Perioperative. *Hematology/Oncology Clinics of North American*, Philadelphia, v.8, n.5, p.1011-1020, oct.1994.
- GOULD, S.A. et al. – The first randomized trial of human polymerized hemoglobin as a blood substitute in acute trauma and emergency surgery. Human Polymerized Hemoglobin. *Journal of the American College of Surgeons*, Chicago, v.187, n.2, p. 113-122, 1998.
- KEIPERT, P.E.; Alliance Pharmaceutical Corp; Use of Oxygent, a perfluorocarbon based oxygen carrier as an alternative to intraoperative blood transfusion. *Art. Cells, Blood Subs, and immob. Biotechniques*, v. 23, n. 3, p. 381-394, 1995.
- KILLARNEY, Co. Kerry. The Third Anesthesia and Critical Care Symposium: Sept.6-13, 1997.
- KLEIN, H.G., Allogeneic Transfusion Risks in the Surgical Patient; *The American Journal of Surgery*, New York, v. 170, suppl. 6A, dec. , 1995.
- MARIK, P.E.; SIBBALD, W.J.:Effect of Stored-Blood Transfusion Oxygen Delivery in Patients with Sepsis: *JAMA*, Chicago, v.269, n. 23, p.3024-3029, 1993.
- NUCCI, M.L. ABUCHOWSKI A. The search for blood substitutes. *Scientific American*, New York, v. 27, n.2, p.72-77, 1998.
- POPOVSKY, M.A.; CHAPLIN, H.C.; MOORE, S.B. Transfusion-related lung injury: a neglected serious complication of hemotherapy. *Transfusion*, Philadelphia, v. 32, p. 589-592, 1992.
- RIZK A, et al.; Transfusion-related acute lung injury after the infusion of IVIG. *Transfusion*, Philadelphia, v. 41, p.264-268, 2001.
- SPENCE, R.K. Emerging Trends in Surgical Blood Transfusion. *Seminars in Hematology*; Orlando, v. 34, n. 3, p. 48-53, 1997.
- SPENCE, R.K. et al. Is hemoglobin level alone a reliable predictor of outcome in the severely anemic surgical patient?. [Clinical Trial. Journal Article. Randomized Controlled Trial. *The American Surgeon*, Philadelphia, v. 58, h.2, p. 92-95, feb., 1992.
- STAMLER, J.S, et al. Blood flow Regulation by S-Nitrosohemoglobin in the physiological Oxygen Gradient; *Science*, Durham, v. 276, p. 2034-2037, 1997.
- VAN WOERKENS, E.C.S.M. ; TROUWBORST, A., VAN LANSCHOT, J.J.B. Profound Hemodilution: What is the Critical Level of Hemodilution at which oxygen delivery dependent oxygen consumption starts in an anesthetized Human? *Anesthesia & Analgesia*, New York, v.75, n.5, p.:818-821, nov. 1992.