

XVI. Sepses: Uso de Hemoderivados

Autoria:	Associação de Medicina Intensiva Brasileira Sociedade Brasileira de Infectologia
Elaboração final:	30 de julho de 2009
Participantes:	Silva E, Pereira A, Machado F, Salomão R, Lutke C, Instituto Latino Americano de Sepses

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

Utilizou-se a base de dados Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) com os seguintes descritores: (transfusion) OR (blood transfusion) OR (platelets) OR (fresh-frozen plasma) OR (antithrombin) AND sepsis OR (severe sepsis) OR (septic shock) OR “Sepsis”[Mesh]. Foi utilizado o seguinte filtro para o tipo de artigo: (randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trials [mh] OR (“clinical trial” [tw]) OR ((singl* [tw] OR doubl* [tw] OR trebl* [tw] OR tripl* [tw]) AND (mask* [tw] OR blind* [tw])) OR (placebo [mh] OR placebo* [tw] OR random* [tw] OR research design [mh:noexp] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR control* [tw] OR prospectiv* [tw] OR volunteer* [tw]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh])). Além disso, limitou-se a busca aos artigos de língua inglesa.

Em vista da escassez de artigos relacionados diretamente a sepses, optou-se por ampliar a busca, utilizando-se os mesmos descritores descritos acima no tocante a transfusão cruzando-os com os seguintes descritores: (intensive care) OR (critical) OR (critical care) OR (critically) OR (critical illness). Nessa busca, utilizou-se o mesmo filtro para o tipo de artigo, além de limitar a busca aos artigos de língua inglesa.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A. Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B. Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C. Relatos de casos (estudos não controlados).
- D. Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO

Fornecer orientações práticas, aplicáveis à realidade brasileira, sobre aspectos da transfusão de hemoderivados no paciente com sepses grave.

CONFLITO DE INTERESSE

Nenhum conflito de interesse declarado - parcial.

1. QUAL O NÍVEL DE HEMOGLOBINA INDICATIVO DE TRANSFUSÃO DE CONCENTRADO DE HEMÁCIAS NO PACIENTE ADULTO PORTADOR DE SEPSE GRAVE OU CHOQUE SÉPTICO?

Níveis de hemoglobina entre 7 e 9 g/dL não foram associados a aumento de mortalidade em adultos gravemente enfermos, quando comparados a níveis entre 10 e 12 g/dL (100–200 g/L)¹(A). No entanto, cabe ressaltar que esta questão não foi avaliada especificamente em pacientes sépticos e sim em pacientes gravemente enfermos, internados em terapia intensiva, dos quais 20% eram sépticos. Em pacientes sépticos, a transfusão de glóbulos vermelhos aumenta o transporte de oxigênio, mas não está claro que isso se acompanha de aumento concomitante do consumo de oxigênio ou de melhora nos parâmetros de utilização de oxigênio pelos tecidos²⁻⁴(B). Da mesma forma, não está claro que haja melhora na perfusão tecidual ou nos desfechos clínicos quando da transfusão de glóbulos vermelhos em pacientes com níveis superiores a 7,0 g/dL. Por outro lado, existe associação independente entre transfusão de sangue e morbi-mortalidade, especialmente episódios de infecção, tempo maior de internação hospitalar e óbito^{5,6}(B). A leucorredução não parece evitar os episódios de infecção nosocomial.

Por outro lado, demonstraram redução de mortalidade com estratégia de intervenção precoce visando otimizar a saturação venosa central de oxigênio acima de 70% nas primeiras 6 horas de abordagem de pacientes em choque séptico ou com níveis de lactato duas vezes o valor normal. Essa estratégia incluía a transfusão de hemácias até um hematócrito de 30%. Entretanto, não se pode definir claramente o real papel da transfusão nessa redução de mortalidade, visto que outras intervenções foram realizadas. Assim, nessa população específica e durante a fase inicial de ressuscitação justificava-se a utilização de hemoderivados⁷(A)⁸(D).

Recomendação:

Recomenda-se a transfusão de glóbulos vermelhos quando os níveis de hemoglobina estiverem abaixo de 7,0 g/dL em adultos com sepse grave ou choque séptico, desde que não haja hipoperfusão tecidual. Problemas clínicos concomitantes como: doença cardíaca isquêmica, hipoxemia grave, hemorragia aguda ou doença cardíaca cianótica também requerem transfusão de glóbulos vermelhos com níveis mais elevados de hemoglobina.

Em pacientes com hipotensão ou lactato ≥ 4 mmol/L onde não se obteve saturação venosa central de oxigênio $\geq 70\%$ - medido na veia cava superior - ou 65% quando medido na artéria pulmonar após otimização hemodinâmica com reposição volêmica e vasopressores (pressão venosa central ≥ 8 cm H₂O e pressão arterial média ≥ 65 mmHg), nas primeiras seis horas de ressuscitação, pode-se utilizar transfusão até ser atingido um hematócrito de 30%. Dobutamina pode ser opção à transfusão para otimização da saturação venosa.

2. QUAIS AS INDICAÇÕES DE USO DO PLASMA FRESCO CONGELADO NO PACIENTE ADULTO COM SEPSE GRAVE OU CHOQUE SÉPTICO?

Na sepse, está bem claro que existe exarcebamento da coagulação com comprometimento dos mecanismos de anticoagulação e de fibrinólise. Essa resposta exacerbada procoagulante, com o consequente aumento de consumo, conjuntamente com o desvio da função hepática no sentido de produzir moléculas de fase aguda, faz com que haja um déficit importante em termos de fatores de coagulação.

Ao contrário de outros quadros de CIVD, como aqueles causados por neoplasias hematológicas, em que o sangramento é proeminente, na sepse as manifestações clínicas são muito mais no sentido de disfunção orgânica pela obstrução na microcirculação por microtrombos. Apenas um pequeno percentual dos pacientes apresenta sangramento e a incidência de sangramentos graves é ainda menor.

Dessa forma, a transfusão de plaquetas ou plasma fresco congelado (PFC), apenas para corrigir distúrbios laboratoriais, pode resultar em piora do quadro de disfunção sem necessariamente reduzir o risco de sangramentos graves. Já a utilização de transfusão nos casos de sangramento ou nos casos em que haja necessidade de procedimentos invasivos é bastante razoável. Os riscos associados à transfusão de concentrado de hemácias são também existentes quando são transfundidos PFC ou plaquetas. Na verdade, os quadros de imunomodulação mediada por transfusão (TRIM) e lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI) são ainda mais frequentes com o uso de PFC.

Na população de pacientes graves em geral, a transfusão de plasma fresco congelado está indicada na deficiência documentada de fatores de coagulação, isto é, aumento nos tempos de protrombina (TP) ou de tromboplastina parcial (TTP) associada a sangramento ativo ou a período que anteceda procedimentos invasivos ou intervenções cirúrgicas⁹⁻¹²(D). Apenas um estudo avaliou a transfusão de plasma fresco congelado em paciente séptico, corroborando as indicações previamente descritas para população não séptica¹³(B). Isso vai ao encontro dos aspectos fisiopatológicos já discutidos, visto que o seu uso sem uma real necessidade pode exacerbar ainda mais a coagulação, piorando a trombose que ocorre na microcirculação nestes pacientes.

A transfusão de plasma fresco congelado em pacientes com anormalidades leves do tempo de protrombina (TP entre 13,1 e 17 segundos ou RNI entre 1,1 e 1,85) não corrige esta alteração laboratorial¹³(B). Não há estudos sugerindo que a correção de anormalidades mais acentuadas da coagulação traga benefícios para pacientes que não apresentam sangramento ativo.

A dose recomendada é de 10-20ml/kg de PFC em infusão rápida. É importante que o plasma esteja em temperatura ambiente para evitar hipotermia, com conseqüente piora do sangramento⁹⁻¹²(D).

Recomendação:

Pacientes sépticos com deficiência de fatores de coagulação (TP ou TTP aumentados) devem receber transfusão de plasma fresco congelado quando apresentarem sangramento ativo ou quando tiverem programação de procedimentos invasivos.

3. QUAIS AS INDICAÇÕES PARA TRANSFUÇÃO DE PLAQUETAS NO PACIENTE ADULTO COM O DIAGNÓSTICO DE SEPSE GRAVE E OU CHOQUE SÉPTICO?

Pacientes graves, plaquetopênicos (não necessariamente sépticos) podem não apresentar elevação na contagem de plaquetas mesmo após transfusões repetidas¹⁴(B).

O racional fisiopatológico para se evitar transfusão de plaquetas é o mesmo apresentado para a transfusão de plasma. O consumo já descrito, aliado a redução da produção de trombopoetina pelo fígado e depressão da medula óssea, são os principais responsáveis pela trombocitopenia. As plaquetas trazem o risco adicional de contaminação bacteriana. Transfusão de plaquetas (assim como transfusão de plasma fresco congelado) em pacientes graves associa-se, mais frequentemente, a desenvolvimento de lesão pulmonar aguda que a transfusão de hemácias¹⁵(B).

Não existem estudos com nível de evidência que suportem ou não o uso de plaquetas em pacientes sépticos sem sangramento ativo. Algumas diretrizes de sociedades recomendam transfusão de plaquetas a partir de um determinado nível, embora novamente isso seja baseado em pacientes com doenças hematológicas^{9,11,12}(D). A Campanha de Sobrevivência a Sepsis sugere reposição de plaquetas quando os níveis estão abaixo de 5.000/mm³ e, em casos de alto risco de sangramento, dever-se-ia considerar transfusão com níveis entre 5.000 e 30.000/mm³(B)⁸(D). As principais indicações para transfusão de plaquetas em pacientes críticos são a presença de hemorragia e programação de procedimentos invasivos¹⁶(C). Deve-se utilizar a dose de uma unidade de plaquetas para cada 10 kg do paciente.

Recomendação:

Deve ser considerada a transfusão de plaquetas nos pacientes sépticos quando em vigência de sangramento ativo, quando há risco de sangramento ou se estiver programado procedimento invasivo e/ou cirúrgico. Na ausência destas condições, a contagem de plaquetas menor ou igual a 5.000/ mm define a transfusão deste hemocomponente.

4. QUAIS AS INDICAÇÕES PARA TRANSFUÇÃO DE CRIOPRECIPITADO NO PACIENTE ADULTO COM O DIAGNÓSTICO DE SEPSE GRAVE?

A transfusão de crioprecipitado é classicamente indicada nos estados de hemorragia associada à deficiência adquirida de fibrinogênio, como na coagulação intravascular disseminada, hiperfibrinólise transitória, transfusão maciça ou insuficiência hepática grave¹⁷(D). É sabido que a síndrome séptica cursa com ativação da coagulação e fibrinólise, frequentemente desenvolvendo quadro de coagulação intravascular disseminada (CID). Nessa situação, por se tratar de uma proteína de fase aguda, os níveis de fibrinogênio podem estar elevados ou normais. Entretanto, em alguns casos, os valores podem estar reduzidos.

A literatura é omissa no que diz respeito à transfusão de crioprecipitado no paciente adulto com sepse⁸(D). Entretanto, com níveis abaixo de 100 mg/dl numa situação de sangramento ativo, pode-se utilizar crioprecipitado visando à correção dos níveis de fibrinogênio. Recentemente, tornou-se disponível no mercado nacional o concentrado de fibrinogênio. Embora não haja estudos específicos na população séptica, seu uso parece mais racional, pois trata-se do fator específico ao contrário do crioprecipitado, onde temos também outros fatores, desnecessários nesse contexto.

Recomendação:

Não existem dados que suportem a transfusão de crioprecipitado no paciente séptico não portador de coagulopatia prévia (não associada à sepse). Entretanto, essa pode ser uma estratégia adequada em pacientes com níveis de fibrinogênio abaixo de 100 mg/dl na presença de sangramento ativo. O concentrado específico também pode ser utilizado nessa situação.

5. QUAIS AS INDICAÇÕES DE USO DE FATOR VII ATIVADO NO PACIENTE ADULTO COM O DIAGNÓSTICO DE SEPSE GRAVE?

A reposição de fator VII ativado é empregada no tratamento de pacientes hemofílicos. A utilização deste composto no tratamento de hemorragias de outras etiologias pode desencadear fenômenos tromboembólicos¹⁸(A), principalmente considerando-se a natureza disseminada da ativação da coagulação presente nos pacientes sépticos. A literatura é omissa no que diz respeito à transfusão de fator VII ativado no paciente adulto portador de sepse grave.

Recomendação:

Não existem dados que suportem a transfusão de fator VII ativado no paciente séptico.

6. QUAIS AS INDICAÇÕES DE USO DE ANTIFIBRINOLÍTICOS NO PACIENTE ADULTO COM O DIAGNÓSTICO DE SEPSE GRAVE?

Os antifibrinolíticos - ácido aminocapróico, ácido tranexâmico e aprotinina - têm sido empregados para redução de hemorragia intraoperatória, notadamente em cirurgia cardíaca, procedimentos ortopédicos de grande porte e transplante hepático¹⁹(A) ²⁰(B)²¹(D). Um recente estudo mostrou aumento de mortalidade quando a aprotinina foi utilizada em cirurgia cardíaca²²(A). Esse estudo mostrou o risco associado à utilização dessa classe de agentes com base apenas em estudos não randomizados. Sua utilização indiscriminada pode estar associada a aumento de

fenômenos tromboembólicos. O risco potencial é ainda maior em pacientes com sepse, doença francamente procoagulante. A literatura é omissa no que diz respeito ao emprego de antifibrinolíticos no paciente adulto portador de sepse grave.

Recomendação:

Antifibrinolíticos não devem ser utilizados em pacientes sépticos, ainda que na vigência de sangramento ativo importante, pela falta de estudos na literatura e eventual risco motivado pelos mecanismos fisiopatológicos envolvidos.

7. QUAIS AS INDICAÇÕES PARA USO DA ANTITROMBINA III NO PACIENTE ADULTO COM DIAGNÓSTICO DE SEPSE GRAVE?

Apesar de minimizar algumas das alterações laboratoriais relacionadas à coagulação e fibrinólise induzidas pela sepse²³(B), o uso de antitrombina não está recomendado para o tratamento destes pacientes. Um grande estudo randomizado fase III não mostrou nenhum benefício em reduzir a mortalidade nos 28 dias de seguimento e demonstrou aumento no risco de sangramento quando administrada concomitantemente à heparina²⁴(A). Algum benefício pode ser demonstrado apenas numa análise de subgrupo de pacientes mais graves que não utilizaram concomitantemente heparina²⁵(A) o que, entretanto, é insuficiente para que se faça qualquer recomendação favorável ao uso dessa substância.

Recomendação:

Antitrombina não deve ser utilizada no tratamento de pacientes com sepse grave ou choque séptico.

REFERÊNCIAS

1. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion in critical care. *N Engl J Med* 340:409-17.
2. Marik PE, Sibbald WJ. Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA* 1993;269:3024-9.
3. Lorente JA, Landín L, dePablo R, Renes E, Rodriguez-Diaz R, Liste D. Effects of blood transfusion on oxygen transport variables in severe sepsis. *Crit Care Med* 1993;21:1312-8.
4. Fernandes CJ Jr, Akamine N, De Marco FV, De Souza JA, Lagudis S, Knobel E. Red blood cell transfusion does not increase oxygen consumption in critically ill septic patients. *Crit Care* 2001;5:362-7.
5. Taylor RW, O'Brien J, Trottier SJ, Manganaro L, Cytron M, Lesko MF, et al. Red blood cell transfusions and nosocomial infections in critically ill patients. *Crit Care Med* 2006;34:2302-8.
6. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002;288:1499-507.
7. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
8. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 2008;34:17-60.
9. College of American Pathologists. Practice parameter for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate, and platelets. *JAMA* 1994;271:777-81.
10. Canadian Medical Association Expert Working Group. Guidelines for red blood cell and plasma transfusion for adults and children. *Can Med Assoc J* 1997;156:S1-S24.
11. American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. Practice guidelines for blood component therapy. *Anesthesiology* 1996;84:732-47.
12. Zimmerman JL. Use of blood products in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32:S 542-7.
13. Abdel-Wahab OI, Healy B, Dzik WH. Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion* 2006;46:1279-85.
14. Arnold DM, Crowther MA, Cook RJ, Sigouin C, Heddle NM, Molnar L, et al. Utilization of platelet transfusions in the intensive care unit: indications, transfusion triggers and platelet count responses. *Transfusion* 2006;46:1286-91.
15. Khan H, Blesher J, Yilmaz M, Afessa B, Winters JL, Moore SB, et al. Fresh-frozen plasma and platelet transfusion are associated with development of acute lung injury in critically ill medical patients. *Chest* 2007;131:1308-14.

16. Rao MP, Boralessa H, Morgan C, Soni N, Goldhill DR, Brett SJ, et al. Blood component use in critically ill patients. *Anaesthesia* 2002;57:530-4.
17. Pereira A. Cryoprecipitate versus commercial fibrinogen concentrate in patients who occasionally require a therapeutic supply of fibrinogen: risk comparison in the case of an emerging transfusion-transmitted infection. *Haematologica* 2007;92:846-9.
18. Johansson PI. Off-label use of recombinant factor VIIa for treatment of haemorrhage: results from randomized clinical trials. *Vox Sang* 2008;95:1-7.
19. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, McClelland B, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD001886.
20. Xia VW, Steadman RH. Antifibrinolytics in orthotopic liver transplantation: current status and controversies. *Liver Transpl* 2005;11:10-8.
21. Molenaar IQ, Warnaar N, Groen H, Tenvergert EM, Slooff MJ, Porte RJ Efficacy and safety of antifibrinolytic drugs in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2007;7:185-94.
22. Fergusson DA, Hébert PC, Mazer CD, Fremes S, MacAdams C, Murkin JM, et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med* 2008;358:2319-31.
23. Hoffmann JN, Mühlbayer D, Jochum M, Inthorn D. Effect of long-term and high-dose antithrombin supplementation on coagulation and fibrinolysis in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2004;32:1851-9.
24. Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I, et al. High-dose antithrombin III in severe sepsis. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:1869-78.
25. Wiedermann CJ, Hoffmann JN, Juers M, Ostermann H, Kienast J, Briegel J, et al. High-dose antithrombin III in the treatment of severe sepsis in patients with a high risk of death: efficacy and safety. *Crit Care Med* 2006;34:285-92.