

Associação do tempo de armazenagem do concentrado de hemácias transfundidas em UTI pediátrica e evolução das crianças

Alexandre Peixoto Serafim, Marcella dos Santos Amorim e Paulo Roberto Margotto

DOI - 10.14242/2236-5117.2015v51n2a253p91

RESUMO

Objetivo. Determinar se o tempo médio de armazenagem dos concentrados de hemácias utilizados em uma UTI Pediátrica tem influência na mortalidade e no tempo de internação.

Métodos. Foi estudada uma coorte retrospectiva de crianças internadas na UTI Pediátrica do Hospital Materno-Infantil de Brasília (HMIB) no período de novembro de 2009 a dezembro de 2010. Para efeito de comparação das variáveis dependentes (tempo de internação e mortalidade) com o tempo de armazenagem, foi considerado o tempo de corte menor ou igual a 7 dias, uma vez que os estudos demonstram que este é o tempo para que alterações comecem a ocorrer nas hemácias armazenadas. Os dados categóricos foram comparados através do teste do qui-quadrado e os contínuos com distribuição assimétrica, pelo teste de Mann-Whitney.

Resultados. O total de crianças internadas na UTI foi de 212. Foram realizadas 103 transfusões em 59 pacientes. A mediana do tempo de armazenagem dos concentrados de hemácias foi de 7 dias (6 - 11; IQR). Não houve diferença estatisticamente significativa entre a mortalidade (25% vs 20%, $p = 0,655$) ou o tempo de internação (12 dias vs 11 dias, $p = 0,603$) entre as populações transfundidas com hemácias armazenadas por > 7 dias e com hemácias armazenadas por ≤ 7 dias.

Conclusões. Na população estudada, não houve diferença estatisticamente significativa no tempo de internação ou mortalidade de acordo com maior ou menor tempo de armazenagem dos concentrados de hemácias transfundidos.

Alexandre Peixoto Serafim - Médico da UTI Pediátrica do Hospital Materno-Infantil de Brasília, Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, Brasília-DF, Brasil.

Marcella dos Santos Amorim - Médica-Residente da UTI Pediátrica do Hospital Materno-Infantil de Brasília, Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, Brasília-DF.

Paulo Roberto Margotto - Médico, Doutor em Perinatologia pelo Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humano (CLAP-OPS/OMS-Montevidéo-Uruguai). Professor da Faculdade de Medicina da Escola Superior de Ciências da Saúde (ESCS), Brasília, Distrito Federal (DF), Brasil



Correspondência: UTI Pediátrica - Hospital Materno-Infantil de Brasília - SGAS - Quadra 608/609- Modulo A-L2 Sul P. Piloto -Brasília -DF CEP. 70203-900

Palavras-chave. Transfusão de eritrócitos; efeitos adversos; Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica; Transfusão de eritrócitos; mortalidade.

ABSTRACT

Association between the length of storage of red blood cell units transfused in a pediatric ICU and children's outcomes

Objective. To determine whether the average storage time of packed red blood cells used in a pediatric ICU influences mortality and length of stay.

Method. We studied a retrospective cohort of children admitted to the pediatric ICU of Hospital Materno-Infantil de Brasília (HMIB) from November 2009 to December 2010. To compare the dependent variables (length of stay and mortality) with storage time, the cut-off time of less than or equal to 7 days was considered, since studies have shown that this is the time necessary for changes in stored red blood cells to occur. Categorical data were compared using the chi-square test and

continuous data with asymmetrical distribution were compared using the Mann-Whitney test.

Results. *The total number of children admitted to the ICU was 212. A total of 103 transfusions were performed in 59 patients. The median storage time of packed red blood cells was 7 days (6 - 11; IQR). There was no statistically significant difference between mortality (25% vs 20%, $p = 0.655$) or length of stay (12 days vs 11 days, $p = 0.603$) among children transfused with red cells stored for > 7 days and red blood cells stored for ≤ 7 days.*

Conclusion. *In this population, there was no statistically significant difference in length of stay or mortality associated to different storage times of packed red blood cells.*

Key Words. *Red blood cell transfusion; adverse effects; Pediatric Intensive Care Unit; Red blood cell transfusion; mortality.*

INTRODUÇÃO

Crianças criticamente doentes têm risco significativo para o desenvolvimento anemia e receber transfusões de sangue. Transfusões em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) foram associadas com piores resultados. Minimizar a exposição das crianças a produtos de sangue é desejável.¹

Mesmo diante de poucas publicações sobre o assunto, há variações substanciais nas práticas de transfusões de glóbulos vermelhos, o que pode gerar controvérsias no caso de indicações deste tipo de procedimento.

Estudos recentes contestam a utilização do nível de hemoglobina como parâmetro isolado na indicação de transfusão e sugerem que esta seja subordinada a uma avaliação clínica baseada em parâmetros como sinais vitais, condições hemodinâmicas e presença de sangramento.²

Dados da literatura sugerem que nem sempre a transfusão de glóbulos vermelhos resulta em maior disponibilidade de oxigênio para os tecidos. As alterações associadas com o tempo de armazenagem das hemácias podem afetar de forma

adversa a perfusão microvascular, o transporte de oxigênio e o seu consumo.³

O objetivo do estudo é analisar as conseqüências de transfusões de sangue em crianças e determinar se o tempo de armazenamento dos concentrados de hemácias utilizados em uma UTI Pediátrica teve associação com maior tempo de internação ou maior mortalidade.

MATERIAL E MÉTODOS

Desenho: Foi estudada uma coorte retrospectiva de crianças internadas na UTI Pediátrica do Hospital Materno-Infantil de Brasília (HMIB) no período de novembro de 2009 a dezembro de 2010. Foi feito um levantamento de todas as transfusões de concentrados de hemácias realizadas em pacientes desta coorte através da consulta ao arquivo de dados (ata) mantido no hemocentro do hospital. Os demais dados foram obtidos através da consulta aos prontuários clínicos e aos arquivos de dados da UTI Pediátrica

Local: A UTI Pediátrica do HMIB tem 16 leitos e atende principalmente a pacientes clínicos, com uma taxa de ocupação em torno de 90%. O HMIB é um hospital de ensino de nível secundário, com atenção voltada aos pacientes pediátricos e uma grande maternidade. Realiza atividades de ensino e pesquisa associadas à Escola de Ciências da Saúde do Distrito Federal.

Dados: Foram coletados os seguintes dados: data de nascimento, idade, data da admissão na UTI Pediátrica, diagnóstico, valor da hemoglobina pré - transfusão, data da transfusão de concentrado de hemácias, período de estocagem do concentrado de hemácias (em dias), volume da transfusão, presença ou não de choque instável, data do óbito, data da alta, PIM2 e probabilidade de óbito.

Os dados referentes às transfusões foram coletados no livro de registro de transfusões de hemoderivados do hemocentro do HMIB. Neste livro constam os dados do receptor, como nome, data de nascimento, local de internação, data da

transfusão, volume e tipo de hemoconcentrado solicitado, além do registro do doador daquela bolsa de hemoderivado.

Definições: Para efeito de comparação das variáveis dependentes (tempo de internação e mortalidade) com o tempo de armazenagem foi considerado o tempo de corte menor ou igual a 7 dias, uma vez que os estudos demonstram que este é o tempo para que alterações comecem a ocorrer nas hemácias armazenadas. Para os pacientes que receberam mais de uma transfusão, foi considerada a transfusão com maior tempo de armazenagem. Choque instável foi definido como a necessidade de iniciar ou aumentar inotrópicos nas 24 horas anteriores à transfusão.

Análise estatística: As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software SPSS v14.0 (SPSS Inc, Illinois, EUA). As características clínicas dos participantes foram comparadas pelo teste do qui-quadrado. Dados não-paramétricos foram comparados pelo teste U de Mann-Whitney.

RESULTADOS

No período de novembro de 2009 a dezembro de 2010 houve um total de 212 internações na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital Materno-Infantil. Foram realizadas 103 transfusões em 59 pacientes (27,8%).

No grupo das crianças transfundidas houve um total de 29 (49%) do gênero feminino. As crianças de menor faixa etária foram mais transfundidas, com mediana de 9,4 meses (4,8 a 26,7; IQR).

Os níveis mínimo e máximo das hemoglobinas pré-transfusionais foram, respectivamente de 2,5 mg/dL e 12,5 mg/dL. Em 19 das 103 transfusões não foi encontrado o valor da hemoglobina pré-transfusão por falta de dados no prontuário.

Apresentavam choque hemodinâmico 23 crianças. Foram descritas como causas para a hemotransfusão: insuficiência respiratória em 5 casos, pré-operatório em 13 casos, hemorragia em 12 casos e exsanguineotransfusão em 1 caso.

Quanto ao tempo de armazenagem do concentrado de hemácias transfundidas, observamos uma mediana de 7 dias de armazenagem (Amplitude interquartil de 6 a 11 dias).

O escore PIM 2 médio nas crianças transfundidas foi de $-2,63 \pm 1,86$, com a frequência de óbito prevista de 15,2%. A tabela mostra a descrição da população total estudada em relação ao escore PIM 2, mortalidade e tempo de internação. Nas crianças não transfundidas, a probabilidade de óbito foi de 7,23%. Esses dados estão em concordância com análise do PIM 2, mostrando que as crianças transfundidas são mais graves do que as não transfundidas ($-2,63$ vs $-3,75$, respectivamente, $p = 0,002$) e permanecem mais tempo internadas na UTI, com mediana de 12 dias versus 4 dias para crianças não transfundidas ($p < 0,05$).

Tabela - Descrição da População Quanto ao Escore PIM2, Mortalidade e Tempo de Internação

	PT	PNT	PTOTAL	p [¶]
Probóbito	15,2%	7,23%	9,35%	
PIM2[§]	-2,63 (1,86)	-3,75 (1,72)	-3,45 (1,82)	0,002
Tempo / Internação[#]	12 (6-21)	4 (2-7)	5 (2-12)	0,001
Óbito	14/59 (23,7%)	13/153 (8,5%)	27/212 (12,7%)	

PT: População transfundida

PTOTAL: População Total

Em dias: Mediana (Quartil 25 - Quartil 75)

PNT: População Não-Transfundida

§ Média (DP)

¶ PT versus PNT

Não houve diferença estatisticamente significativa entre o tempo de internação do grupo de crianças transfundidas com hemácias com menos de 7 dias de armazenamento (11 dias) comparado com o grupo transfundido com as hemácias com mais de 7 dias (12 dias) ($p = 0,60$)(figura).

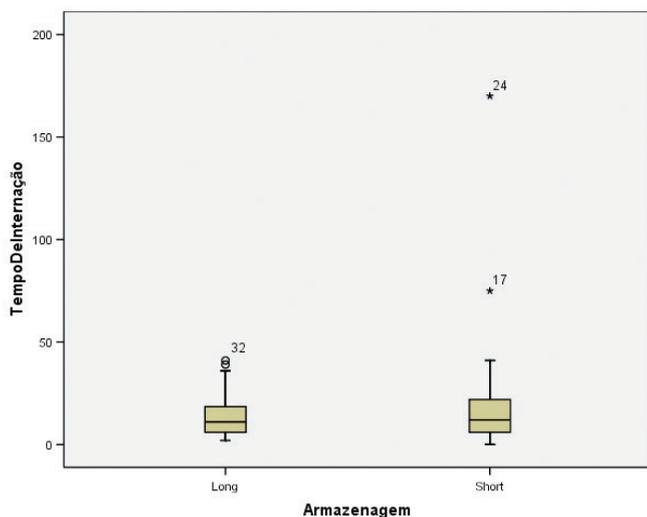


Figura. Boxplot - Análise entre o tempo de internação e o tempo de armazenagem do concentrado de hemácias. Na caixa da esquerda temos a variação do tempo de internação nas crianças que receberam concentrado de hemácias com tempo de armazenagem superior a 7 dias e na caixa da direita, aquelas que receberam com tempo de armazenagem igual ou inferior a 7 dias. Não houve diferença entre as medianas do tempo de internação nos dois grupos.

Não houve diferença na mortalidade entre os grupos transfundidos com hemácias jovens (20%) ou antigas (25%) ($p = 0,65$).

DISCUSSÃO

A transfusão de concentrado de hemácias está indicada nos casos em que se deseja aumentar a capacidade de transportar oxigênio, ou seja, aumentar o DO₂ (oferta de oxigênio).⁴

Unidades de hemácias armazenadas por período prolongado apresentam redução dos níveis de 2,3 difosfoglicerato e de hemoglobina S-nitrosilada o que altera a capacidade da hemoglobina de regular a perfusão microvascular (porque reduz os níveis de óxido nítrico levando à vasoconstrição) e limita a liberação de oxigênio para os tecidos.⁵ Durante o processo de armazenagem

também ocorre depleção do trifosfato de adenosina levando à perda da integridade da membrana celular e microvesiculação⁶. As micropartículas formadas de restos da membrana celular das hemácias contêm antígenos CD47 que provocam inibição de macrófagos e aumentam a geração de trombina e lipídeos procoagulantes^{7,8}. Todas essas alterações nas hemácias armazenadas são conhecidas por terem propriedade imunológica ou pró-coagulante, o que poderia aumentar o risco de maus resultados, incluindo Síndrome de Disfunção de Múltiplos Órgãos (SDMO).⁹

Em um estudo de um modelo de choque em ratos, hemácias armazenadas durante 3 dias aumentaram o consumo de oxigênio, enquanto as armazenadas por 28 dias não produziram melhora¹⁰. O aumento na duração da armazenagem foi associado com redução da perfusão e do consumo de oxigênio em pacientes adultos¹¹.

Karam et al⁹ conduziram um estudo de 296 crianças internadas em UTI Pediátricas que receberam transfusão sanguínea e observaram um aumento na incidência de disfunção múltipla de órgãos nos pacientes que receberam hemácias armazenadas por ≥ 14 dias (OR 1,87, IC 95%: 1,04 - 3,27, $P = 0,03$). Também foi observada uma diferença significativa no tempo de permanência na UTI (diferença média ajustada + 3,7 dias, $P < 0,001$) e nenhuma mudança na mortalidade (6,3% vs 4,3%, $P = 0,60$). Neste mesmo estudo foi observado que crianças com menos de um mês de idade tiveram uma probabilidade maior de receber hemácias armazenadas por menos de 14 dias (61% vs 43%, $P < 0,001$) e mostra que o pior resultado clínico está também associado a politransfusões.

No nosso estudo não encontramos diferença significativa entre o tempo de armazenagem do hemoconcentrado e o tempo de internação ($p = 0,60$) e também não houve diferença em relação a mortalidade, ou seja, as crianças transfundidas com hemácias armazenadas por > 7 dias não tiveram mortalidade significativamente superior (25% vs 20%, respectivamente, $p = 0,65$). Apenas um pequeno estudo retrospectivo avaliou o efeito

do período de armazenamento do concentrado de hemácia sobre o desfecho em crianças e nenhuma relação foi encontrada entre o tempo de armazenamento e a evolução clínica em crianças criticamente doentes.¹²

Os resultados de outros estudos observacionais em adultos são conflitantes. Alguns autores relataram que a transfusão de unidades mais antigas (geralmente um tempo de armazenamento > 14 dias) foi associada com eventos adversos que incluem diminuição oxigenação cerebral, aumento da taxa de infecções hospitalares, aumento de trombose venosa profunda, aumento de SDMO e aumento da mortalidade. Outros não relataram nenhum impacto significativo com transfusão de unidades antigas.⁹

Na análise feita por Gauvin et al¹³ de dados colhidos no estudo TRIPICU, também foi observada a associação da transfusão de hemácias armazenadas por mais de 14 dias e o aumento da incidência de disfunção de múltiplos órgãos. Nos dois estudos há duas importantes variáveis confundidoras: o número de transfusões administradas para cada paciente e a mistura de múltiplos tempos de armazenagem em pacientes politransfundidos.

Outro estudo multicêntrico e prospectivo feito por Bateman et al¹ colaboradores envolveram 30 UTIP e 977 crianças. Quarenta e nove por cento receberam transfusão sanguínea e, em comparação às que não foram transfundidas, tiveram maior tempo de internação na UTIP, maior tempo em ventilação mecânica, maior mortalidade, infecções hospitalares e disfunção cardiorrespiratória. A idade de armazenamento do sangue foi anotada em 1.288 transfusões. Sessenta e cinco por cento das transfusões administradas tiveram armazenamento inferior ou igual a 14 dias. A idade média do sangue, quando registrada, foi de 13,3 dias.

Na nossa população estudada, 27,8% das crianças internadas no período do estudo receberam transfusão sanguínea, enquanto que 72,1 % não receberam nenhum hemoderivado. Quarenta e

três por cento das transfusões administradas foram com hemácias com tempo de estocagem inferior ou igual a sete dias (mediana de 7 dias, IQR de 7-11 dias). Segundo este dado nossas crianças estão recebendo hemoderivados de melhor qualidade quando comparado com os dados do estudo acima.

A porcentagem de crianças não transfundidas no nosso estudo mostra a postura mais conservadora da nossa unidade em indicar uma transfusão sanguínea, apesar de não haver uma uniformidade na indicação da transfusão, principalmente se for levado em conta o valor da hemoglobina pré - transfusão. Porém não há um consenso na literatura em relação ao valor da hemoglobina pré-transfusão que indique uma transfusão e, além disso, outros fatores devem ser considerados ao se indicar uma transfusão sanguínea, como estado hemodinâmico, doença de base, patologias cirúrgicas (pré e pós operatorio) e presença de sangramento. A média da hemoglobina pré - transfusão na nossa unidade foi de 7,3 mg/dL.

Kneyber et al¹⁴ estudaram a associação entre transfusão sanguínea e aumento da morbimortalidade em crianças criticamente doentes e relataram que crianças transfundidas tinham maior mortalidade (16,4 vs 2,6%, $p < 0,00$), e, esta está mais relacionada ao número de transfusões ($p = 0,002$) do que ao nível de hemoglobina pré - transfusão ($p = 0,10$). Os pacientes transfundidos necessitaram de suporte ventilatório prolongado ($11,1 \pm 1,8$ vs $3,2 \pm 0,3$ dias, infusão $p < 0,001$), de drogas vasoativas ($8,2 \pm 1,8$ vs $2,8 \pm 0,6$ dias, $p < 0,001$) e maior tempo de permanência em UTIP ($13,0 \pm 1,8$ vs $3,2 \pm 0,2$ dias, $p < 0,00$). Foi registrada também uma significativa maior probabilidade de morte (PIM média) entre os transfundidos, indicando que eles eram mais graves. Nenhuma associação foi observada entre o nível de hemoglobina pré-transfusional e mortalidade ($p = 0,10$).

Entre as limitações do nosso estudo encontram-se o caráter retrospectivo, o tamanho pequeno dos grupos e a impossibilidade de ajustar a análise para a variável confundidora das múltiplas transfusões. Por outro lado, o baixo tempo de

armazenagem observado diminui a probabilidade de detecção de diferenças na evolução entre os grupos.

Concluimos que não houve relação estatisticamente significativa entre o tempo de armazenagem do concentrado de hemácia transfundido e o tempo de internação e a mortalidade. O valor da hemoglobina pré-transfusão no nosso serviço é mais baixo e nossas crianças recebem hemácias mais jovens.

REFERÊNCIAS

1. 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;178(1):26-33.
2. Ferreira JS; Ferreira VLPC; Pelandré GL . Transfusão de concentrado de hemácia em unidade de terapia intensiva. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2005;27(3):179-82.
3. Spinella PC, Doctor A, Blumberg N, Holcomb JB . Does the storage duration of blood products affect outcomes in critically ill patients? *Transfusion* 2011;51(8):1644-50.
4. Razouk FH, Reiche EMV. Caracterização, produção e indicação clínica dos principais hemocomponentes. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2004;26(2):126-34.
5. Bennett-Guerrero E, Veldman TH, Doctor A, Telen MJ, Ortel TL, Reid TS et al. Evolution of adverse changes in stored RBCs. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98(10):17063-8.
6. Bosman GJ, Werre JM, Willekens FL, Novotný VM . Erythrocyte ageing in vivo and in vitro: structural aspects and implications for transfusion. *Transfus Med.* 2008;18(6):335-47.
7. Kriebardis AG, Antonelou MH, Stamoulis KE, Economou-Petersen E, Margaritis LH, Papassideri IS. RBC-derived vesicles during storage: ultrastructure, protein composition, oxidation, and signaling components. *Transfusion.* 2008;48(9):1943-53.
8. Sweeney J, Kouttab N, Kurtis J. Stored red blood cell supernatants facilitates thrombin generation. *Transfusion.* 2009;49(8):1569-79.
9. Karam O, Tucci M, Bateman ST, Ducruet T, Spinella PC, Randolph AG et al. Association between length of storage of red blood cell units and outcome of critically ill children: a prospective observational study. *Critical Care* 2010;14(2):R57.
10. Fitzgerald RD, Martin CM, Dietz GE, Doig GS, Potter RF, Sibbald WJ. Transfusing red blood cells stored in citrate phosphate dextrose adenine-1 for 28 days fails to improve tissue oxygenation in rats. *Crit Care Med.* 1997;25(5):726-32.
11. Marik PE, Sibbald WJ. Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA.* 1993;269(23):3024-9.
12. Kneyber MC, Gazendam RP, Markhorst DG, Plotz FB. Length of storage of red blood cells does not affect outcome in critically ill children. *Intensive Care Med.* 2009;35(1):179-80.
13. Gauvin F, Spinella PC, Lacroix J, Choker G, Ducruet T, Karam O et al. Association between length of storage of transfused red blood cells and multiple organ dysfunction in pediatric intensive care. *Transfusion.* 2010;50(9):1902-13.
14. Kneyber MC, Hersi MI, Twisk JW, Markhorst DG, Plötz FB . Red blood cell transfusion in critically ill children is independently associated with increased mortality. *Intensive Care Med.* 2007;33(8):1414-22.