

Estado da publicação: Não informado pelo autor submissor

A transfusão de sangue sob as lentes da medicina baseada em evidências

Juan Carlos Montano-Pedroso

<https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.4544>

Submetido em: 2022-08-04

Postado em: 2022-08-08 (versão 2)

(AAAA-MM-DD)

A Transfusão de Sangue sob as lentes da Medicina Baseada em Evidências

Blood transfusion through the lens of Evidence-Based Medicine

Juan Carlos Montano Pedroso¹

1. MD, PhD, Disciplina de Cirurgia Plástica, Universidade Federal de São Paulo, Rua Pedro de Toledo, 650, 2º andar, Vila Clementino, CEP: 04039-002, São Paulo, SP, Brasil. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3620-055X>

Resumo

Introdução: A transfusão de sangue é um tratamento tradicional, popular e considerada pela sociedade e pela comunidade médica como um tratamento que apresenta grandes benefícios na redução da mortalidade. A medicina baseada em evidências é uma abordagem a prática médica que visa a tomada de decisões a partir de provas científicas atualizadas e testadas pelo método científico. O objetivo deste estudo foi avaliar a transfusão de sangue sob as lentes da medicina baseada em evidências. **Métodos:** Busca não sistemática da literatura, sem restrição de tipo de estudo, data ou idioma, nas bases de dados científicas: MEDLINE, LILACS, EMBASE, Biblioteca Cochrane, SciELO, Scopus e Web of Science, priorizando publicação de revisões sistemáticas e metanálises. **Resultados:** Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados demonstrou que transfusão de sangue mais restritiva reduz a mortalidade quando comparada a transfusões menos restritivas. Não foram encontrados ensaios clínicos randomizados placebo-controlados que avaliaram a eficácia da transfusão de sangue, configurando uma incerteza do efeito da transfusão de sangue, tanto na modalidade restritiva como na liberal, na mortalidade. Revisão sistemática da qualidade das diretrizes sobre transfusão de sangue demonstrou que as diretrizes foram realizadas com baixo rigor metodológico. Revisão sistemática concluiu que a maioria dos estudos não demonstrou melhora da oxigenação tecidual com a transfusão de sangue. Revisões sistemáticas de estudos observacionais demonstraram uma associação da transfusão de sangue com aumento da mortalidade e todos os critérios de causalidade de Bradford Hill foram contemplados, apontando uma relação causal entre a transfusão de sangue e aumento dos desfechos adversos. Revisões sistemáticas demonstraram que tanto pacientes quanto médicos apresentam tendência a superestimar os verdadeiros benefícios de tratamentos e subestimar seus danos. **Conclusão:** A base de evidências científicas para recomendar a transfusão de sangue é fraca, não havendo

evidências robustas de que o tratamento reduza a mortalidade. Há acúmulo significativo de evidências demonstrando pior desfecho clínico com este tratamento, revelando nítida discordância sobre o modo que este tratamento é percebido pela sociedade e pela comunidade médica. Tal constatação leva a implicações éticas e legais relacionadas à qualidade das informações que são oferecidas ao paciente para obtenção do seu consentimento informado e esclarecido, assim como o respeito à sua autonomia quanto ao uso deste tratamento. A comunidade médica, jurídica e a sociedade devem, com urgência, reavaliar a transfusão de sangue sob os princípios da medicina baseada em evidências.

Descritores: “transfusão de sangue”, “procedimentos médicos e cirúrgicos sem sangue”, “preservação de sangue”, “anemia”, “doadores de sangue”.

Abstract

Introduction: Blood transfusion is a traditional, popular treatment and considered by society and the medical community as a treatment that has great benefits in reducing mortality. Evidence-based medicine is an approach to medical practice that aims at making decisions based on up-to-date scientific evidence tested by the scientific method. The objective of this study was to evaluate blood transfusion through the lens of evidence-based medicine. **Methods:** Non-systematic search of the literature, without restriction of type of study, date or language, in the scientific databases: MEDLINE, LILACS, EMBASE, Cochrane Library, SciELO, Scopus and Web of Science, prioritizing publication of systematic reviews and meta-analysis. **Results:** Systematic review of randomized clinical trials showed that more restrictive blood transfusion reduces mortality when compared to less restrictive transfusions. No randomized placebo-controlled clinical trials evaluating the efficacy of blood transfusion were found, setting up an uncertainty of the effect of both restrictive and liberal blood transfusion on

mortality. Systematic review of the quality of guidelines on blood transfusion showed that the guidelines were carried out with low methodological rigor. Systematic review concluded that most studies did not demonstrate improvement of tissue oxygenation with blood transfusion. Systematic reviews of observational studies demonstrated an association of blood transfusion with increased mortality and all Bradford Hill causality criteria were met pointing to a causal relationship between blood transfusion and increased adverse outcomes. Systematic reviews have shown that both patients and physicians tend to overestimate the true benefits of treatments and underestimate their harms. **Conclusion:** The scientific evidence base for recommending blood transfusion is weak, with no robust evidence that the treatment reduces mortality. There is a significant accumulation of evidence showing worse clinical outcome with this treatment, revealing clear disagreement on how this treatment is perceived by society and the medical community. This leads to ethical and legal implications related to the quality of information that is offered to patients to obtain their informed consent and respect for their autonomy regarding the use of this treatment. The medical and legal communities, as well as society, should urgently re-evaluate blood transfusion under the principles of evidence-based medicine.

Keywords / Descriptors: "blood transfusion", "bloodless medical and surgical procedures", "blood preservation", "anemia", "blood donors".

Declaração de Conflito de Interesse

O autor declara que não há conflito de interesse financeiro.

Conflict of interest statement

The author declares that there is no financial conflict of interest.

Introdução

A transfusão de sangue entre humanos começou a ser utilizada de forma empírica nos anos 1800, visando reduzir mortes relacionadas à hemorragia no parto. Este tratamento apresentou um crescimento exponencial após a descoberta da tipagem sanguínea no início do século XX, dos traumas produzidos pelas duas guerras mundiais e da possibilidade de estocagem do sangue em bancos. (SHANDER, ISBISTER, & GOMBOTZ, 2016)

Embora existam 77 organismos infecciosos reconhecidos que podem ser transmitidos por meio da transfusão de sangue (AINLEY & HEWITT, 2018), o risco de transmissão de doenças é considerado extremamente baixo. Por exemplo, o risco de transmissão do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) é de apenas 0,04 por milhão de unidades transfundidas (SHANDER, LOBEL, & JAVIDROOZI, 2016), tornando a transfusão um tratamento considerado seguro no que se refere à transmissão de doenças infecciosas.

Com o passar dos anos, a transfusão de sangue ganhou popularidade, a ponto de ter sido o procedimento mais realizado durante as internações hospitalares em 2011 nos Estados Unidos. (PFUNTNER, WIER, & STOCKS, 2013) Atualmente, o conceito de que “a transfusão é absolutamente necessária para a preservação da vida” tornou-se perene e inquestionável, tanto na Sociedade, quanto na Comunidade Médica.

Por outro lado, uma concepção que vem ganhando atenção no meio científico é a da Medicina Baseada em Evidências (MBE), que é uma abordagem à prática médica destinada a otimizar a tomada de decisão, enfatizando o uso de evidências provenientes de pesquisas bem planejadas e conduzidas. Neste contexto, “evidências” são provas obtidas em estudos científicos, portanto, provas científicas. A definição mais utilizada e citada em inúmeros artigos sobre a Medicina Baseada em Evidências é a de que ela é “o uso consciente, explícito e judicioso da melhor evidência clínica

disponível ao tomar decisões sobre o tratamento de um paciente”. (STRAUS & MCALISTER, 2000)

O termo “Medicina Baseada em Evidência” (MBE) foi utilizado pela primeira vez por um grupo de pesquisadores da Universidade McMaster, no Canadá, nos inícios dos anos 90. Tal grupo propôs a inclusão explícita de achados de pesquisas clínicas no processo de tomada de decisão de tratamentos médicos com o objetivo de levar mais ciência à medicina (STRAUS & MCALISTER, 2000). A medicina baseada em evidências foi considerada como um dos 15 maiores marcos da história da medicina (GODLEE, 2007).

Qualquer profissional médico que afirme haver a necessidade de um tratamento médico, sem, todavia, embasá-lo em rigorosos estudos científicos, estará praticando medicina baseada em autoridade, e não em evidências.

Os estudos científicos utilizados para se colocar em prática a medicina baseada em evidências podem ser classificados de acordo com a sua qualidade metodológica, na forma de uma pirâmide. Os desenhos de estudo que se encontram na parte superior da pirâmide apresentam melhor qualidade metodológica e maior nível de evidência científica, enquanto aqueles que estão na base da pirâmide apresentam menor nível de evidência (figura 1).



Figura 1. Pirâmide de Evidências.

A seguir, um pequeno esclarecimento sobre estes tipos de estudos, partindo da base da pirâmide:

Opinião de especialista ou expert / Estudos com animais / *in vitro*:

As opiniões de especialistas sobre a eficácia de tratamentos médicos podem ser inapropriadas caso elas não estejam embasadas em estudos científicos de alto nível de evidência.

Para exemplificar, o Dr. John Warren, considerado um grande especialista, fundador da faculdade de medicina de Harvard, relatou em artigo médico publicado, os tratamentos que utilizou para tratar a angina de um paciente seu, dentre eles: sangria (retirada de sangue do paciente), éter tópico, ópio, laxantes e agentes cáusticos que provocaram bolhas no seu tórax. (GREENE, JONES, & PODOLSKY, 2012)

Uma vez que a opinião de um especialista pode ser desacertada caso não haja embasamento científico mais robusto, as opiniões de especialistas são consideradas o menor nível de evidência para dar suporte a uma recomendação de tratamento. (BURNS, ROHRICH, & CHONG, 2011)

Os estudos em animais e células (*in vitro*), também são considerados de baixo nível de evidência, pois não envolvem estudos em seres humanos.

Relatos de Caso

Relatos de casos são estudos nos quais o pesquisador detalha a evolução clínica de um paciente após a aplicação de um tratamento. Relatos de caso de sucesso não constituem evidências científicas sólidas da eficácia de um tratamento. A ausência de um grupo controle comparativo neste tipo de estudo impossibilita estimar apropriadamente qual é a real eficácia do tratamento que está sendo administrado, uma vez que, em muitas situações, o paciente pode apresentar uma melhora após o tratamento por mera coincidência ou por outros fatores independentes da aplicação do tratamento. (NISSEN & WYNN, 2014)

Estudos Observacionais (Estudos de Coorte e Caso-Control)

Nos estudos observacionais, ao contrário dos relatos de caso, há um grupo controle que não recebe o tratamento e cujos resultados serão comparados aos do grupo que recebe o tratamento. Nestes estudos o pesquisador simplesmente observa os pacientes dentro de cada grupo, sem intervir ou modificar qualquer aspecto que esteja sendo estudado. Graças a presença de um grupo controle, os estudos observacionais permitem verificar se há uma associação do uso do tratamento com os resultados apresentados pelos pacientes nos diferentes grupos.

Entretanto, nos estudos observacionais, podem existir outras características, além do tratamento que foi administrado, que podem estar

presentes em proporções diferentes entre os grupos pesquisados e que podem influenciar nos resultados. Por exemplo, caso haja no grupo que recebe o tratamento uma proporção significativa de pacientes que tendem a seguir uma dieta saudável, ao passo que os pacientes do outro grupo não possuem a mesma tendência, este fator poderá afetar os resultados, favorecendo o grupo que recebe o tratamento. O pesquisador poderá então concluir erroneamente que o tratamento apresenta uma eficácia superior à realidade.

Os fatores que podem alterar os resultados, independentemente do tratamento usado, são chamados de fatores de confusão. Devido a possível presença de fatores de confusão, os estudos observacionais podem não fornecer evidências científicas contundentes a respeito da eficácia de um tratamento.

Ensaio Clínico Randomizado

Ensaio clínico randomizado constitui o tipo de estudo primário de maior nível de evidência científica. Neste tipo de estudo, os pacientes são distribuídos para o grupo que irá receber o tratamento ou para o grupo que irá receber o placebo, ou uma outra intervenção, por meio de um sorteio. Assim é possível obter dois grupos bastante semelhantes, tendo como única diferença o tipo de tratamento usado. Este tipo de estudo permite que as eventuais diferenças encontradas nos resultados da comparação entre os dois grupos sejam atribuídas unicamente ao tratamento testado, uma vez que o sorteio praticamente elimina os eventuais fatores de confusão, sendo esta estratégia conhecida como randomização. Além disso, os ensaios clínicos randomizados permitem não apenas identificar se o tratamento é eficaz, mas também o quanto ele é eficaz, ao comparar as taxas de melhora clínica entre os pacientes dos dois grupos.

Os ensaios clínicos randomizados são considerados estudos primários padrão-ouro para avaliar a eficácia de tratamentos. Pelo grande rigor

científico que possuem, os resultados dos ensaios clínicos randomizados placebo-controlados são atualmente utilizados para aprovação de novos medicamentos por agências reguladoras, como a Anvisa no Brasil e a *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos da América (EUA).

Revisões sistemáticas

Em muitas situações na medicina, um mesmo tratamento é avaliado em diferentes estudos originais, também chamados de estudos primários. A fim de se obter uma visão fidedigna a respeito da verdadeira eficácia do tratamento, estudos de revisão são conduzidos englobando os diferentes estudos primários realizados. Entretanto, caso um pesquisador seja tendencioso e selecione apenas os estudos que apoiem a sua visão inicial a respeito da eficácia do tratamento, a conclusão da revisão também será tendenciosa.

Para evitar tendenciosidades e vieses, uma metodologia de revisão foi desenvolvida, incorporando princípios científicos. Este tipo de revisão é chamado de revisão sistemática. Nela, são utilizados métodos padronizados, transparentes e reprodutíveis, para realização da busca mais abrangente possível dos estudos primários. A seleção dos estudos primários é realizada através de rígidos critérios de inclusão e exclusão, além de os dados serem coletados de maneira minuciosa. Uma avaliação criteriosa e imparcial da qualidade metodológica dos estudos é realizada a fim de detectar a presença de diferentes tipos de vieses.

Quando há homogeneidade entre os estudos selecionados, ou seja, quando os estudos são suficientemente semelhantes entre si, é possível o agrupamento matemático dos dados coletados e a realização de testes estatísticos com maior poder e precisão. Esta síntese quantitativa dos dados é chamada de metanálise. Portanto, dependendo do grau de homogeneidade

entre os estudos presentes na revisão sistemática, esta poderá ter ou não uma metanálise.

É possível a realização de revisões sistemáticas apenas de ensaios clínicos randomizados, ou, quando inexistentes, de estudos observacionais. Uma revisão sistemática que inclui apenas ensaios clínicos randomizados é a maior força de evidência científica sobre o tema revisado. Caso não existam ensaios clínicos randomizados sobre o tema, a revisão sistemática de estudos observacionais é o maior nível de evidências a respeito deste tema.

Tendo-se esclarecido o conceito da Medicina Baseada em Evidências (MBE) e realizado uma breve revisão sobre os estudos científicos, é possível verificar se os argumentos geralmente utilizados para embasar o entendimento de que a transfusão de sangue é absolutamente necessária para a preservação da vida sustentam-se diante dos princípios da MBE. Isto será feito a seguir.

Argumentos geralmente usados para embasar o conceito de que a transfusão de sangue salva vidas e a visão destes argumentos sob as lentes da Medicina Baseada em Evidências

A transfusão de sangue é considerada uma intervenção terapêutica que salva a vida de pacientes com graves anemias e hemorragias. Os argumentos usados para embasar este conceito são que se trata de um tratamento tradicional (a descoberta da tipagem sanguínea que permitiu maior segurança nas transfusões data do início do século XX (ELLIS, 2018)), popular (foi o procedimento mais comum em hospitalizações dos Estados Unidos em 2011 (PFUNTNER, WIER, & STOCKS, 2013)), com muitos relatos de caso de sucesso (WESSEM *et al.*, 2014), recomendado por inúmeros especialistas, que tem um mecanismo fisiológico de ação (as hemácias promovem a oxigenação dos tecidos (HAJJAR *et al.*, 2007)), que apresenta uma lógica (o mal desfecho causado pela grande perda sanguínea seria revertido com a reposição do sangue (HAJJAR *et al.*, 2007)), sendo o único tratamento atual capaz de elevar de forma rápida os níveis de hemoglobina (NAPOLITANO *et al.*, 2009) e que está presente em várias diretrizes de organizações médicas. (PAVENSKI *et al.*, 2018)

Contudo, tradição e popularidade não são garantias da eficácia de uma intervenção terapêutica. Por exemplo, o repouso no leito é uma recomendação médica tradicional e popular para diversas doenças. Porém, uma revisão sistemática da literatura encontrou 39 ensaios clínicos randomizados que testaram a eficácia do repouso no leito, constatando que em 24 deles não houve melhoras, e em 8 deles até mesmo houve piora significativa dos pacientes que repousaram no leito. (ALLEN, GLASZIOU, & DEL MAR, 1999)

Como mencionado anteriormente, relatos de casos de sucesso também não constituem evidências científicas sólidas da eficácia de um tratamento. O primeiro artigo a ser publicado na prestigiada revista *New*

England Journal of Medicine traz um relato de caso de um paciente que apresentava angina. O autor do artigo, Dr. John Warren, notou que a condição do seu paciente melhorou com o uso do cigarro. (GREENE, JONES, & PODOLSKY, 2012) No entanto, recomendar o uso do cigarro como forma de tratar angina baseando-se em relato de caso seria desastroso.

Quanto às opiniões de especialistas sobre a eficácia de tratamentos médicos, como já mencionado, elas podem ser desacertadas caso elas não estejam embasadas em estudos científicos de alto nível de evidência. (BURNS, ROHRICH, & CHONG, 2011)

O conhecimento do mecanismo de ação de uma doença e o uso de uma explicação fisiológica para propor um tratamento também não são suficientes para comprovar o benefício de uma terapêutica. Um exemplo do quão funesto pode ser confiar apenas na explicação fisiológica do mecanismo de ação de uma doença para propor um tratamento, foi o que ocorreu com uma proposta para tratar o acidente vascular cerebral (AVC) causado por uma obstrução de ramos da artéria carótida. Pela explicação fisiológica, deveria ser possível prevenir AVC em indivíduos com essas lesões por meio da realização de uma ponte arterial.

Um ensaio clínico randomizado publicado na revista *New England Journal of Medicine* demonstrou que, embora fosse obtida uma adequada circulação sanguínea na ponte arterial em 96% dos casos, após cinco anos, as taxas de mortalidade e de AVC foram praticamente idênticas tanto nos pacientes operados quanto nos tratados com medicamentos, entretanto, as mortes ocorreram mais cedo nos pacientes operados. (EC/IC BYPASS STUDY GROUP, 1985)

Outro exemplo que demonstra que apenas o conhecimento do mecanismo de ação de uma doença e o uso da lógica para propor uma intervenção não são meios confiáveis para se assegurar a sua eficácia foi o que envolveu o tratamento de um tipo de arritmia cardíaca. Este tipo de

arritmia, quando frequente, poderia levar à morte súbita. Portanto, parecia lógico que a prevenção medicamentosa dessa arritmia diminuiria a mortalidade, e um medicamento chamado encainide apresentava grande capacidade de suprimir a arritmia, sendo assim frequentemente prescrito. (RODEN *et al.*, 1980)

Entretanto, quando um ensaio clínico randomizado placebo-controlado foi realizado para avaliar a eficácia deste medicamento na redução da mortalidade (ECHT *et al.*, 1991) verificou-se que o grupo que fez uso da medicação, embora apresentasse uma supressão da arritmia, evoluiu com uma taxa de mortalidade duas vezes superior ao do grupo placebo, obrigando os pesquisadores a descontinuar o estudo. Como bem afirmou o professor Opie na revista *Lancet* (OPIE, 1980): “Os tratamentos devem ser oferecidos não porque eles deveriam funcionar, mas porque de fato funcionam”.

O achado de que determinada intervenção promove uma grande melhora nos resultados de um exame laboratorial tampouco significa que há necessariamente uma correspondente melhora clínica do paciente. O fluoreto foi um medicamento muito usado no passado para o tratamento da osteoporose devido a sua ação favorável na densitometria óssea. Um ensaio clínico randomizado demonstrou que, embora o fluoreto promovesse uma melhora da densitometria óssea quando comparado com o placebo, as pacientes em uso do fluoreto apresentaram maior incidência de fraturas do que o grupo placebo. (RIGGS *et al.*, 1990)

Portanto, o fato da transfusão de sangue promover uma rápida melhora dos níveis de hemoglobina, não implica que há necessariamente uma correspondente melhora clínica do paciente. Conforme mencionam Senay e colaboradores em publicação científica: “[...] a observação de que um baixo nível de hemoglobina está associado a um desfecho adverso não prova necessariamente que o tratamento da anemia com a transfusão irá melhorar o desfecho”. (SENAY *et al.*, 2009)

Além disso, alguns autores mencionam que as observações de uma associação da anemia com desfechos adversos não constituem provas definitivas de evidência de causalidade. Segundo estes pesquisadores, outros fatores, além da anemia em si, que podem estar presentes em pacientes com anemia aguda, podem estar envolvidos no aumento da morbidade e mortalidade dos pacientes anêmicos. Tais pesquisadores declararam que: “Há evidências que demonstram adaptações fisiológicas inadequadas à anemia levando à hipóxia tecidual induzida pela anemia. No entanto, a causalidade entre hipóxia tecidual induzida por anemia e lesão de órgãos e mortalidade subsequente ainda não foi definitivamente estabelecida.” (HARE *et al.*, 2020)

Por fim, a mera presença da recomendação de um tratamento numa diretriz médica não é prova contundente da eficácia do tratamento, caso essa recomendação não tenha sido baseada numa criteriosa avaliação das evidências científicas desse tratamento. (WOOLF *et al.*, 1999) Um exemplo disso foi a recomendação do uso do Oseltamivir (Tamiflu®) para o tratamento da gripe H1N1. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o Tamiflu® deveria ser recomendado como um tratamento essencial para a gripe H1N1, com a finalidade de reduzir sintomas e internações hospitalares.

Entretanto, uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados publicada pela Cochrane (JEFFERSON *et al.*, 2014), uma organização que realiza revisões sistemáticas consideradas de alta qualidade, concluiu que o Tamiflu® diminuiu a duração dos sintomas em apenas algumas horas, não reduziu o número de internações, e esteve associado com efeitos colaterais como náuseas, vômitos, dores de cabeça, eventos adversos renais e psiquiátricos. Após a publicação da revisão da Cochrane, a OMS reavaliou a

evidência e rebaixou a classificação do Tamiflu® como um medicamento essencial. (KMIETOWICZ, 2017)

Alguns autores alegam que existem tratamentos médicos cuja eficácia é tão óbvia que dispensariam sua avaliação em estudos científicos rigorosos, como os ensaios clínicos randomizados. (GLASZIOU *et al.*, 2007) Como justificativa, muitos comparam tais tratamentos ao uso do paraquedas em pessoas que saltam de aviões. (SMITH & PELL, 2003) É incontestável que o uso de paraquedas salva a vida daqueles que saltam de aviões, contudo, ensaios clínicos randomizados comparando a mortalidade entre aqueles que saltam com ou sem paraquedas jamais foram realizados. Este exemplo é bastante utilizado para justificar a isenção da necessidade de realização de ensaios clínicos randomizados para comprovação dos benefícios de muitas intervenções médicas

Embora a analogia do paraquedas inspire reflexões sobre a necessidade de testar certos tipos de tratamentos em estudos científicos rigorosos, um grupo de pesquisadores procurou avaliar o quão apropriado é o uso desta analogia na medicina. (HAYES *et al.*, 2018) Por meio de uma estratégia de busca na literatura médica, os pesquisadores encontraram 35 artigos onde os médicos alegavam que um determinado tratamento tinha uma eficácia óbvia similar ao do paraquedas.

Para 22 destes tratamentos, os autores encontraram um ou mais ensaios clínicos randomizados que, por fim, testaram a eficácia da intervenção. Em apenas 6 casos (27%), os tratamentos mostraram uma eficácia estatisticamente significante, em 5 (23%) os ensaios clínicos refutaram a eficácia da prática, em 2 (9%) os ensaios clínicos foram interrompidos, e em 4 (18%) os estudos ainda estavam em andamento.

Segundo os pesquisadores desta revisão, existem muitos limites à analogia do paraquedas na medicina. Um deles é que a queda de uma pessoa de um avião tem apenas uma única via causal que leva ao óbito: a força

gravitacional. Por outro lado, a maioria das doenças humanas é de origem multifatorial e uma única intervenção é possivelmente pouco capaz de reverter completamente o mal desfecho. Diante dos dados coletados, os autores concluíram que a maioria das analogias dos tratamentos médicos com o paraquedas é inapropriada, incorreta ou mal aplicada. (HAYES *et al.*, 2018)

Assim sendo, verifica-se que os argumentos geralmente utilizados para embasar o conceito de que a transfusão de sangue é absolutamente necessária para a preservação da vida, diante dos princípios da Medicina Baseada em Evidências, são insustentáveis, ficando evidenciada a necessidade de avaliar a eficácia do tratamento transfusional sob as lentes da Medicina Baseada em Evidências, o que será feito a seguir.

Métodos

O presente estudo é uma revisão da literatura científica narrativa com o objetivo de avaliar a eficácia da transfusão de sangue. Esta pesquisa foi realizada em conformidade com os princípios éticos da Declaração de Helsinque e com as exigências do Conselho Nacional de Saúde Brasileiro (Resoluções 466/12 e 510/16). A busca da literatura foi realizada sem restrição de tipo de estudo, data ou idioma, nas bases de dados científicas: MEDLINE, LILACS, EMBASE, Biblioteca Cochrane, SciELO, Scopus e *Web of Science*. Os seguintes descritores foram utilizados: “doadores de sangue”, “transfusão de sangue”, “procedimentos médicos e cirúrgicos sem sangue”, “preservação de sangue”, “anemia”. Os estudos cujos resumos estavam relacionados à temática foram lidos na íntegra e categorizados utilizando-se o gerenciador de referências Mendeley®. Foram priorizadas as revisões sistemáticas com metanálise publicadas em cada nível da pirâmide de evidências para minimizar vieses e os estudos foram analisados criticamente.

Resultados

Avaliação da Transfusão de sangue sob as lentes da Medicina Baseada em Evidências

Será iniciada a avaliação da eficácia da transfusão de sangue nos estudos tipo relatos de caso.

Relatos de Caso

Uma revisão da literatura de relatos de caso foi publicada para avaliar a sobrevida em pacientes com quadro de anemia extrema, definido pelos pesquisadores como anemia onde os níveis de hemoglobina eram inferiores

a 2 g/dL. (ESTEVEZ *et al.*, 2021) Tais casos são muitas vezes dramáticos e o risco de morte pode ser considerado iminente.

Os autores realizaram uma busca na literatura e encontraram 23 relatos de casos publicados com um quadro de anemia compatível com uma anemia extrema. Nestes 23 relatos, houve uma morte em um paciente que recebeu transfusão de sangue e quatro pacientes apresentaram complicações após a transfusão (síndrome de encefalopatia posterior reversível). Um total de quatro pacientes não foram transfundidos por recusarem o recebimento de hemocomponentes e obtiveram outros tipos de tratamento, tais como eritropoetina, ferro, suplementos vitamínicos, entre outros. Os quatro pacientes sobreviveram.

Em que pese as limitações referentes a uma revisão de relatos de caso, tal como a já mencionada ausência de um grupo controle, assim como o viés de publicação (relatos em que houve sobrevida têm mais probabilidade de serem publicados em relação aqueles que não houve), pode-se concluir, a partir dos dados coletados por esta revisão, que, em anemias extremas (Hb < 2 g/dL), onde o risco de morte é elevado e pode ser considerado iminente: transfundir não garante a preservação da vida e não transfundir não leva à certeza da morte.

Conforme já mencionado, relatos de caso apresentam limitações. Segundo a hierarquia de evidências científicas, os estudos científicos primários de maior nível de evidência são os ensaios clínicos randomizados. Este é o tipo de estudo primário mais apropriado para avaliar a eficácia de tratamentos. Assim sendo, será realizada uma avaliação da eficácia da transfusão de sangue neste tipo de estudo.

Ensaio Clínico Randomizado

No que se refere a avaliação da eficácia da transfusão de sangue em ensaios clínicos randomizados, nota-se que existe uma grande lacuna na

literatura científica. Segundo Carson e colaboradores, “Sabe-se muito pouco sobre os benefícios da transfusão de sangue. Ensaio clínico randomizado comparando a transfusão de sangue com placebo jamais foram realizados tanto antes como após a liberação da transfusão de sangue como tratamento”. (CARSON, REYNOLDS, & KLEIN, 2008)

Como mencionado anteriormente, os resultados dos ensaios clínicos randomizados placebo-controlados são atualmente utilizados para aprovação de novos medicamentos por agências reguladoras, como a Anvisa no Brasil e a *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos da América (EUA), devido ao grande rigor científico que possuem. Uma vez que ensaios clínicos randomizados placebo-controlados envolvendo a transfusão sanguínea jamais foram realizados, Kumar destacou que “a transfusão nunca foi submetida à avaliação de segurança e eficácia pela agência *Food and Drug Administration* (FDA)”, embora esta agência permita seu uso. (KUMAR, 2009)

Em que pese o fato de que ensaios clínicos randomizados comparando transfusão de sangue com placebo jamais tenham sido realizados, diversos ensaios clínicos randomizados comparando uma estratégia transfusional liberal versus restritiva foram conduzidos (Hébert et al., 1999; Hajjar et al., 2010; Villanueva et al., 2013). Nestes estudos, um grupo, chamado liberal, recebe maior quantidade de bolsas de sangue para manter seu nível de hemoglobina (Hb) acima de um nível pré-determinado, como 10 g/dL, por exemplo; enquanto o outro grupo, chamado restritivo, recebe menor quantidade de bolsas de sangue para manter a Hb num nível inferior ao do outro grupo, como 7 g/dL, por exemplo.

O primeiro ensaio clínico randomizado a fazer este tipo de comparação foi o chamado *TRICC trial*, publicado em 1999 na revista *New England Journal of Medicine*. (HÉBERT et al., 1999) Este estudo realizado em

pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) comparou 418 pacientes submetidos a estratégia transfusional restritiva (mantendo Hb 7 a 9 g/dL) com 420 pacientes submetidos a estratégia transfusional liberal (mantendo Hb 10 a 12 g/dL). A conclusão do estudo mostrou não haver diferenças estatísticas na sobrevida geral, embora tenha observado menor mortalidade no grupo restritivo durante a hospitalização (22,2% versus 28,1%, $p = 0,05$). Além disso, no grupo de pacientes com APACHE II (Escore de gravidade de Pacientes em UTI) < 20 , assim como idade < 55 anos, a taxa de mortalidade foi menor no grupo de estratégia restritiva.

Após a publicação do *TRICC trial*, outros ensaios clínicos randomizados comparando uma estratégia transfusional restritiva com uma liberal envolvendo diferentes situações clínicas, como cirurgia cardíaca, sangramento digestivo, entre outros, foram publicados. Tais ensaios clínicos randomizados utilizaram também diferentes critérios de gatilhos transfusionais para as estratégias restritivas e liberais. Uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados realizada pela colaboração Cochrane, uma organização que reporta informações de alta qualidade para tomar decisões em saúde, concluiu que “nenhuma evidência sugere que uma estratégia de transfusão restritiva tenha impactado a mortalidade em 30 dias, mortalidade em outros momentos ou morbidade (eventos cardíacos, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, pneumonia, tromboembolismo, infecção) em comparação com uma estratégia de transfusão liberal.” (CARSON *et al.*, 2021)

Como mencionado anteriormente, os ensaios clínicos randomizados que comparam uma estratégia restritiva com uma liberal utilizaram diferentes gatilhos transfusionais. (TRENTINO *et al.*, 2020b) Por este motivo, um outro grupo de pesquisadores realizou uma abordagem diferente para realizar uma revisão sistemática destes ensaios clínicos randomizados. (SALPETER,

BUCKLEY, & CHATTERJEE, 2014) Na sua metodologia os autores realizaram a análise primária apenas dos estudos com o gatilho mais restritivo de transfusão de hemoglobina, ou seja, aqueles em que o gatilho foi o de uma hemoglobina < 7 g/dL. Ensaio clínico randomizados que usaram estratégias menos restritivas foram avaliados em uma análise separada. Nesta revisão sistemática com metanálise os autores concluíram que: “Em pacientes com doença crítica ou sangramento, restringir as transfusões de sangue usando um gatilho de hemoglobina < 7 g/dL reduz significativamente eventos cardíacos, ressangramento, infecções bacterianas e mortalidade total. Uma estratégia de transfusão menos restritiva não foi eficaz.” (SALPETER, BUCKLEY, & CHATTERJEE, 2014)

Portanto, segundo a revisão de Salpeter e colaboradores, apenas quando as estratégias transfusionais eram as mais restritivas, e os pacientes, portanto, ficavam mais anêmicos e recebiam menos transfusões em comparação com outras estratégias menos restritivas, é que foi possível detectar redução da mortalidade e de outros desfechos clínicos adversos. (SALPETER, BUCKLEY, & CHATTERJEE, 2014) Os resultados dessa revisão sistemática também evidenciam que, nos estudos que envolvem a transfusão de sangue, o aumento do nível de hemoglobina não promove aumento da sobrevida.

Além disso, estudo brasileiro realizado em pacientes críticos em unidade de terapia intensiva observou que a transfusão foi um fator de risco independente de mortalidade, mesmo utilizando-se de uma estratégia transfusional restritiva na qual os pacientes apenas eram transfundidos caso a hemoglobina fosse inferior a 7 g/dL. (SILVA JUNIOR *et al.*, 2012)

Baseadas nas conclusões das revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados que compararam uma estratégia transfusional restritiva versus liberal, as diretrizes atuais sobre transfusão de sangue recomendam uma transfusão restritiva ao invés de uma liberal na maioria dos pacientes. No

entanto, tais diretrizes, aparentemente, não levam em consideração uma importante limitação destes ensaios clínicos randomizados que compararam uma estratégia transfusional restritiva com uma liberal: a ausência de um grupo controle placebo. Neste contexto, destaca-se o que foi mencionado por Trentino e colaboradores em recente publicação científica: “Como esses estudos não comparam a transfusão de sangue com placebo ou outra intervenção, eles não foram projetados para testar especificamente a eficácia da transfusão. Em outras palavras, eles não respondem à pergunta: Qual o efeito da transfusão na mortalidade?”. (TRENTINO *et al.*, 2020a)

Comentando sobre os estudos que avaliaram a eficácia da transfusão de sangue, Badani e Chai em publicação recente mencionam que: “Os efeitos das transfusões de hemácias – objetivos e subjetivos – correlacionam-se mal com os gatilhos, doses ou incrementos de hemoglobina (Hb). Estudos observacionais e Ensaios Clínicos Randomizados confirmaram, em sua maioria, que, para muitos pacientes, as políticas restritivas de transfusão de hemácias são, provavelmente, tão boas quanto as liberais. No entanto, até onde sabemos, não houve ensaio clínico randomizado controlado por placebo envolvendo transfusões de hemácias. Portanto, efeitos do tipo placebo não podem ser descartados.”(BADAMI & CHAI, 2022). Tais pesquisadores também afirmam que: “A maioria dos ensaios clínicos randomizados envolve comparações de tratamentos novos versus existentes. Idealmente, os tratamentos individuais deveriam inicialmente ser comparados com um placebo. Como isso geralmente não é feito, a base de evidências para os tratamentos existentes é fraca.” (BADAMI & CHAI, 2022)

De acordo com o exposto acima, o que se observa é que as diretrizes médicas disponíveis sobre uso da transfusão de sangue recomendam um tratamento, a transfusão restritiva, cujos efeitos em desfechos clínicos relevantes, como o seu efeito sobre a mortalidade, são desconhecidos, e a

presença de efeitos do tipo placebo não podem ser descartados. Tendo como referencial os estudos de melhor nível de evidência, os ensaios clínicos randomizados placebo-controlados, não se sabe se a transfusão, seja na modalidade restritiva ou liberal, reduz a mortalidade e, se ela reduz, o quão grande é esta redução. Segundo publicação na renomada revista *British Medical Journal*, que discutiu a integridade das diretrizes em saúde, “quanto maior a incerteza, mais uma diretriz deveria exibir restrições na recomendação de um tratamento”. (LENZER *et al.*, 2013) As diretrizes transfusionais, no entanto, parecem não levar em consideração tais incertezas em suas recomendações.

Além da incerteza sobre os efeitos da transfusão na mortalidade, observa-se que as lacunas na base de evidências e a fraca metodologia de muitos dos ensaios clínicos randomizados envolvendo a transfusão de sangue, não fornecem uma base de evidências forte para o uso das transfusões de sangue. Uma revisão sistemática examinou a quantidade e a qualidade dos ensaios clínicos randomizados que avaliaram os efeitos clínicos da transfusão de sangue. (WILKINSON *et al.*, 2011) Um total de 142 ensaios clínicos randomizados foram incluídos.

Os autores desta revisão mapearam os ensaios clínicos randomizados envolvendo transfusão de sangue de 3 maneiras: por tipo de intervenção, em relação aos subgrupos clínicos e pelas especialidades clínicas. Segundo os autores: “Todos os 3 métodos mostraram lacunas importantes na base de evidências da transfusão de sangue.” Além disso, os autores também declararam que: “A qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados foi variável: em geral, em todos os ensaios clínicos randomizados incluídos, a qualidade metodológica foi ruim.” (WILKINSON *et al.*, 2011) Tais lacunas e grau de qualidade metodológica dos ensaios clínicos

randomizados deveriam também ser adequadamente levadas em consideração pelos autores de diretrizes envolvendo a transfusão de sangue.

Pesquisadores como Woolf e colaboradores mencionam que as diretrizes médicas podem apresentar uma série de limitações. (WOOLF *et al.*, 1999) A evidência científica sobre o que está sendo recomendado pode estar completamente ausente ou ser mal interpretada. Nos casos em que existem estudos, os achados podem ser enganosos devido a falhas nos desenhos dos estudos que podem gerar vieses e pouca capacidade de generalização. Os grupos que desenvolvem as diretrizes podem não ter o tempo, as habilidades e os recursos necessários para investigar cada peça de evidência. Tratamentos que especialistas acreditam ser benéficos aos pacientes podem, na realidade, ser inferiores a outras opções terapêuticas, ineficazes ou até mesmo maléficos. Mesmo quando os dados obtidos estão corretos, as recomendações a favor ou contra as intervenções podem envolver julgamentos subjetivos de valor, quando ponderados benefícios versus malefícios. Além disso, o julgamento de valor feito pelo grupo que está desenvolvendo a diretriz pode não refletir a escolha individual do paciente. (WOOLF *et al.*, 1999)

Quanto às diretrizes que abordam as recomendações transfusionais, observa-se que elas apresentam importantes limitações. Uma análise da qualidade das diretrizes para o tratamento transfusional realizada através de uma revisão sistemática da literatura que usou o principal instrumento de avaliação de rigor metodológico no desenvolvimento de diretrizes, o *Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II* (AGREE II), concluiu que “houve um rigor limitado no desenvolvimento destas diretrizes, além de duplicações e inconsistências nas recomendações para um mesmo tópico”. (PAVENSKI *et al.*, 2018)

Estudos Observacionais comparando transfusão versus não transfusão

Embora não existam ensaios clínicos randomizados que tenham comparado a transfusão de sangue versus a não transfusão, há estudos observacionais que fizeram este tipo de comparação. Uma revisão sistemática com metanálise destes estudos observacionais, que avaliou a eficácia da transfusão de sangue versus a não transfusão em desfechos clínicos de pacientes críticos, encontrou 45 estudos contemplando 272.596 pacientes. (MARIK & CORWIN, 2008) Em 42 dos 45 estudos, os riscos das transfusões superaram os benefícios, em dois estudos o resultado foi neutro e em apenas um subgrupo de um estudo, o de pacientes anêmicos com infarto agudo do miocárdio, o benefício foi superior ao risco. Entretanto, um dos estudos que também encontrou malefícios foi também em pacientes anêmicos com infarto do miocárdio. Em 17 de 18 estudos a transfusão foi um preditor independente de morte. Em todos os estudos foi um preditor independente de infecção.

Os autores desta revisão sistemática concluíram que “a análise dos nossos dados sugere que em adultos, unidade de terapia intensiva, trauma e pacientes cirúrgicos, as transfusões de sangue estão associadas ao aumento da morbidade e da mortalidade, e, portanto, as práticas transfusionais atuais necessitam de reavaliação.”

Revisão sistemática com metanálise foi publicada com o objetivo de avaliar o efeito da transfusão de sangue especificamente em pacientes com infarto do miocárdio. Estudos de língua inglesa comparando transfusão de sangue *versus* sem transfusão de sangue ou uma estratégia de transfusão de sangue liberal *versus* restrita foram identificados. Foram selecionados 10 estudos, totalizando 203.665 participantes, os quais preencheram os critérios de elegibilidade. Apenas um estudo que comparou uma estratégia restritiva

versus uma liberal foi um ensaio clínico randomizado, os outros eram estudos observacionais. Os autores concluíram que: “A transfusão de sangue ou uma estratégia liberal de transfusão de sangue em comparação com nenhuma transfusão de sangue ou uma estratégia de transfusão de sangue restritiva está associada a taxas mais altas de mortalidade por todas as causas.” (CHATTERJEE *et al.*, 2013)

Outra revisão sistemática de estudos observacionais, que incluiu apenas estudos que contivessem mais de 1000 pacientes, constatou que a maioria dos estudos mostrou uma taxa de mortalidade maior e estatisticamente significativa nos pacientes que receberam transfusão comparados com aqueles que não receberam. Tal associação permaneceu válida mesmo quando essas taxas foram ajustadas matematicamente para possíveis fatores de confusão. Além disso, segundo os autores: “aqueles estudos que foram desenhados prospectivamente e que usaram melhores métodos de ajuste para diferenças nas características basais entre os grupos foram mais propensos a mostrar um aumento no risco de mortalidade em comparação com estudos que foram baseados em registros ou bancos de dados retrospectivos”. (HOPEWELL *et al.*, 2013) No estudo observacional retrospectivo, o pesquisador colhe informação pregressa dos pacientes, já no estudo observacional prospectivo, o pesquisador está presente no momento da coleta dos dados, o que torna este tipo de desenho de estudo mais confiável.

Uma outra revisão sistemática com metanálise foi realizada para avaliar a associação entre transfusão de hemácias e mortalidade na população vítima de trauma.(PATEL *et al.*, 2014) Um total de 40 estudos observacionais foram selecionados para esta revisão. Incluindo estudos que ajustaram para fatores de confusão importantes, as chances de mortalidade aumentaram com cada unidade adicional de bolsa de sangue transfundida (9

estudos). As chances de falência de múltiplos órgãos (3 estudos) e síndrome do desconforto respiratório agudo/lesão pulmonar aguda (2 estudos) também aumentaram com cada unidade adicional de bolsa de sangue transfundida. Os autores concluíram que “foi encontrada uma associação entre a transfusão de sangue e os desfechos primários (mortalidade) e secundários (falência de múltiplos órgãos, síndrome do desconforto respiratório agudo ou lesão pulmonar aguda), com base apenas em estudos observacionais.”

Uma revisão sistemática foi publicada para avaliar o impacto da transfusão em pacientes com síndrome mielodisplásica. (KAKA *et al.*, 2022) A síndrome mielodisplásica é uma condição na qual há falência da medula óssea em produzir células que formam o sangue em quantidade suficiente. Tal evento se deve ao surgimento na medula óssea de células anômalas, que geralmente evoluem em fases para um quadro mais grave, como a leucemia. Assim, esta síndrome pode ser considerada um tipo de câncer ou doença pré-maligna. Um total de 38 estudos foram incluídos, sendo que 14 deles relataram a sobrevida após o diagnóstico da síndrome mielodisplásica, com a maioria relatando pior sobrevida entre os pacientes que receberam ou foram submetidos a transfusões mais frequentes.

Como nos estudos observacionais a alocação dos pacientes nos grupos estudo e controle não é feita por sorteio, há uma redução da confiança de que os dois grupos sejam completamente comparáveis entre si. De fato, como já mencionado, nos estudos observacionais, ao contrário dos ensaios clínicos randomizados, existe maior possibilidade da presença de fatores de confusão, o que pode prejudicar a interpretação dos dados obtidos. E como é lógico supor que os pacientes mais graves são aqueles mais propensos a receber transfusão de sangue, alguns pesquisadores mencionam que os resultados provenientes dos estudos observacionais não provam que a transfusão de sangue seja a causadora do aumento da mortalidade, mas sim

são decorrentes da maior gravidade da doença presente nos pacientes transfundidos em comparação com a menor gravidade naqueles que não recebem a transfusão. (CARSON, REYNOLDS, & KLEIN, 2008) De fato, associação não implica causalidade. (ZALPURI *et al.*, 2013) Assim sendo, segundo tais pesquisadores, a transfusão não poderia ser apontada como a causa da piora dos pacientes.

No entanto, existem três importantes considerações a serem feitas antes de aceitar a maior gravidade da doença como uma explicação definitiva para os resultados adversos obtidos com a transfusão nos estudos observacionais. (TRENTINO *et al.*, 2016) Primeiramente, os estudos que foram incluídos em diversas das revisões sistemáticas de estudos observacionais foram ajustados por meio de métodos estatísticos para minimizar a influência de fatores de confusão, inclusive os relacionados à gravidade da doença. Em segundo lugar, nem sempre é o paciente mais doente aquele que recebe a transfusão, pois há uma grande variabilidade na indicação da transfusão em diferentes centros. (TRENTINO *et al.*, 2016; MAGRUDER *et al.*, 2017) Finalmente, alguns estudos apontaram uma associação da transfusão a piores desfechos clínicos em pacientes com doença de menor gravidade em comparação com pacientes de maior gravidade. (TRENTINO *et al.*, 2016)

Nestas situações, quando existem questionamentos sobre uma relação de causalidade, Austin Bradford Hill propôs nove critérios para avaliação de causalidade, muitos dos quais foram usados por ele para o estabelecimento da ligação causal entre o tabagismo e o câncer de pulmão. (TRENTINO *et al.*, 2016) De fato, graças a Bradford Hill, sabe-se atualmente que o tabagismo causa uma série de malefícios a saúde.

Um dos critérios de Bradford Hill é o da plausibilidade biológica. O critério de plausibilidade de Bradford Hill é contemplado se a associação observada for consistente com o conhecimento atual sobre a etiologia e o

mecanismo da doença. No caso da associação da transfusão com o aumento da mortalidade e outros desfechos adversos, a fim de verificar a existência de possíveis mecanismos em que a transfusão poderia causar uma piora clínica, seria necessário avaliar os estudos em laboratório, o que será feito a seguir.

Estudos em Laboratório: Imunomodulação e Lesão por estocagem

Os malefícios observados com a transfusão de sangue são atribuídos principalmente aos efeitos deletérios que a transfusão pode gerar no sistema imunológico de quem recebe a transfusão, chamado de imunomodulação associada à transfusão (REFAAI & BLUMBERG, 2013), assim como as várias alterações que ocorrem nas hemácias estocadas nas bolsas de sangue, algumas delas irreversíveis (AZOUZI *et al.*, 2018), e que poderiam prejudicar seu funcionamento, chamadas de lesão por estocagem. (YOSHIDA, PRUDENT, & D'ALESSANDRO, 2019)

A transfusão de sangue é capaz de promover uma série de alterações no sistema imunológico, tais como: diminuição no número de linfócitos T CD4, diminuição da função dos macrófagos *in vitro* e *in vivo*, diminuição no número e atividade das células *Natural Killer*, entre outros. (REFAAI & BLUMBERG, 2013) Apesar de os mecanismos pelos quais a transfusão de sangue induza alterações no sistema imunológico não terem sido completamente esclarecidos, suspeita-se que leucócitos residuais do doador, citocinas, micropartículas, lipídeos bioativos, vesículas extracelulares e outros elementos presentes nas bolsas de sangue possam participar na causa da imunomodulação. (REMY *et al.*, 2018) Fenômenos imunológicos também estão envolvidos no desenvolvimento da lesão pulmonar aguda associada à transfusão (*Transfusion Related Acute Lung Injury*, TRALI), principal

complicação causadora de morte da transfusão de sangue e, em geral, subnotificada. (FRIEDMAN *et al.*, 2017) Além disso, suspeita-se que alterações imunológicas possam contribuir para maior recorrência de câncer observada em pacientes transfundidos. (GOUBRAN *et al.*, 2017)

Há também estudos que identificaram a presença de microquimerismo em pacientes transfundidos anos após a administração de transfusão de sangue. (UTTER *et al.*, 2008) Microquimerismo é o nome dado ao fenômeno biológico referente a uma pequena população de células ou DNA presente em um indivíduo, mas derivada de outro geneticamente diferente. (BLOCH, JACKMAN, RP, LEE, T, & BUSCH, MP, 2013) Os efeitos do microquimerismo ainda são desconhecidos, porém há teorias de que ele poderia estar associado a doenças autoimunes e outras doenças não imunes. (BLOCH, JACKMAN, RP, LEE, T, & BUSCH, MP, 2013)

Já as alterações conhecidas por “lesão por estocagem” no sangue armazenado nas bolsas de sangue incluem uma queda do 2,3 difosfoglicerato (uma molécula que facilita a liberação do oxigênio da hemoglobina para os tecidos), queda da Adenosina Trifosfato (ATP, molécula responsável pelo armazenamento de energia), além de alterações biomecânicas (as hemácias se tornam mais rígidas) (TUO *et al.*, 2014), biofísicas (as hemácias perdem as cargas negativas das suas membranas, que evitam que elas se aglutinem) (TUO *et al.*, 2014) e morfológicas (as hemácias adquirem um formato mais esférico, que pode dificultar sua circulação). (HOVAV *et al.*, 1999) Durante a armazenagem do sangue nas bolsas de sangue, ocorre hemólise (rompimento das membranas das hemácias) com liberação de hemoglobina livre, que pode capturar e reduzir a quantidade de óxido nítrico (gás solúvel que promove a dilatação de vasos sanguíneos), podendo prejudicar a microcirculação. (VERMEULEN WINDSANT *et al.*, 2012; RUNGATSCHER *et al.*, 2017)

Algumas alterações da lesão por estocagem, como as que envolvem a queda do óxido nítrico e da capacidade das hemácias de promoverem a vasodilatação, foram observadas com apenas 3 horas de estocagem do sangue (BENNETT-GUERRERO *et al.*, 2007). Embora algumas dessas alterações da lesão por estocagem, como a queda do 2,3 DPG e do ATP, sejam reversíveis em até 72h quando o sangue é transfundido no sistema circulatório do receptor, outras alterações, tais como as que envolvem a proteína chamada Banda 3, são irreversíveis. (FRANK *et al.*, 2013; LI *et al.*, 2016; AZOUZI *et al.*, 2018)

A Banda 3 é a mais abundante proteína integral da membrana da hemácia e considerada um centro de atividade essencial para o funcionamento das hemácias, contribuindo para o transporte do gás carbônico dos tecidos para os pulmões, conferindo propriedades elásticas para as membranas das hemácias, auxiliando na eliminação de hemácias alteradas e envelhecidas assim como no combate ao estresse oxidativo no interior da célula. (SATCHWELL & TOYE, 2021)

Uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados foi realizada pela Colaboração Cochrane para comparar a eficácia da transfusão de sangue “fresco” (com alguns dias de armazenagem) com a transfusão de sangue mais “velho” (com mais dias de armazenagem) (SHAH *et al.*, 2018) e não encontrou diferenças entre os dois grupos. Uma das possíveis razões para esse resultado é que mesmo o sangue considerado “fresco” já apresenta sua capacidade de oxigenação comprometida uma vez que a lesão por estocagem já se inicia nas primeiras horas de armazenagem. (BENNETT-GUERRERO *et al.*, 2007; ROBACK *et al.*, 2011) No ensaio clínico randomizado *TRACS trial*, que comparou uma estratégia transfusional restritiva versus liberal em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca, observou-se que, para cada unidade de sangue transfundida, houve aumento do risco de complicações respiratórias, complicações cardíacas, complicações renais, complicações infecciosas e o desfecho final composto (mortalidade em 30

dias por todas as causas e morbidade grave). (HAJJAR *et al.*, 2010) Neste estudo, a média de tempo de estocagem das bolsas de sangue foi de apenas 3 dias.

As dificuldades inerentes à realização de ensaios clínicos randomizados de transfusão de hemácias que comparam a transfusão de sangue “fresco” versus sangue “velho” levaram a críticas de seu desenho, análise e interpretação. Em muitos destes estudos que compararam sangue fresco versus sangue mais velho, as distribuições de tempo de armazenamento acabaram ficando sobrepostas, o que aumentou a probabilidade de não se observar nenhuma diferença. Isso é atribuído à inevitável variabilidade dos níveis de estoque dos bancos de sangue. Um estudo recente que abordou esses problemas emulando ensaios clínicos randomizados hipotéticos usando grandes dados do mundo real para esclarecer ainda mais os efeitos adversos do tempo de armazenamento, concluiu que a transfusão de unidades de hemácias armazenadas por mais de uma ou duas semanas aumentou a mortalidade do receptor da transfusão. (BRUUN-RASMUSSEN *et al.*, 2022)

Corroborando com as observações em laboratório, de que as hemácias estocadas nas bolsas de sangue apresentam sua fisiologia deteriorada, uma revisão sistemática da literatura, que avaliou os efeitos da transfusão de sangue na oxigenação tecidual de pacientes críticos, concluiu que na maioria dos estudos (11/17) a transfusão não promoveu melhora da oxigenação tecidual ou da microcirculação. (NIELSEN, MARTIN-LOECHES, & WENTOWSKI, 2017) A melhora da oxigenação tecidual é justamente o principal motivo teórico que faz com que uma transfusão de sangue seja prescrita.

Além disso, mesmo que a transfusão de sangue pudesse aumentar a oferta de oxigênio tecidual, apenas esta constatação não significa que o tratamento é eficaz. Para que a transfusão de sangue seja eficaz, seis condições precisam ser contempladas: 1) deve haver um déficit na oferta de

oxigênio que não pode ser atendido pelo aumento do débito cardíaco; 2) a transfusão deve aumentar confiavelmente a oferta do oxigênio; 3) o sangue transfundido deve entregar o oxigênio de forma confiável no nível tecidual; 4) o consumo e a utilização de oxigênio devem aumentar em resposta ao aumento da oferta; 5) o benefício da maior utilização do oxigênio deve superar os efeitos adversos associados à transfusão; e, principalmente; 6) o benefício deve ser clinicamente relevante e seguro. (YEH, 2014)

Yoshida e colaboradores realizaram uma revisão abrangente da literatura sobre as lesões por estocagem e suas possíveis consequências clínicas. As hemácias armazenadas transfundidas podem provocar uma resposta pró-inflamatória pelas citocinas, eicosanóides e heme livre dentro das bolsas de sangue. As lesões por estocagem também promovem adesão às células endoteliais, ativação do sistema complemento e alterações na coagulabilidade em estudos *in vitro* e em modelos animais. Esses efeitos também danificam o revestimento endotelial podendo causar vazamento capilar. Além da natureza pró-inflamatória das hemácias armazenadas, também são relatados efeitos imunomoduladores, fagocitose de hemácias e interação com células T. Todas estas alterações podem culminar em aumento de desfechos clínicos adversos e da mortalidade, conforme ilustra a Figura 2. A publicação de Yoshida e colaboradores traz mais detalhes a respeito da ligação entre as lesões por estocagem e desfechos clínicos adversos. (YOSHIDA, PRUDENT, & D’ALESSANDRO, 2019)

Uma vez verificado que há plausibilidade biológica na avaliação causal da associação da transfusão com aumento dos desfechos adversos nos estudos em laboratório, é necessário prosseguir com a avaliação dos demais critérios de causalidade de Bradford Hill, o que será feito a seguir.

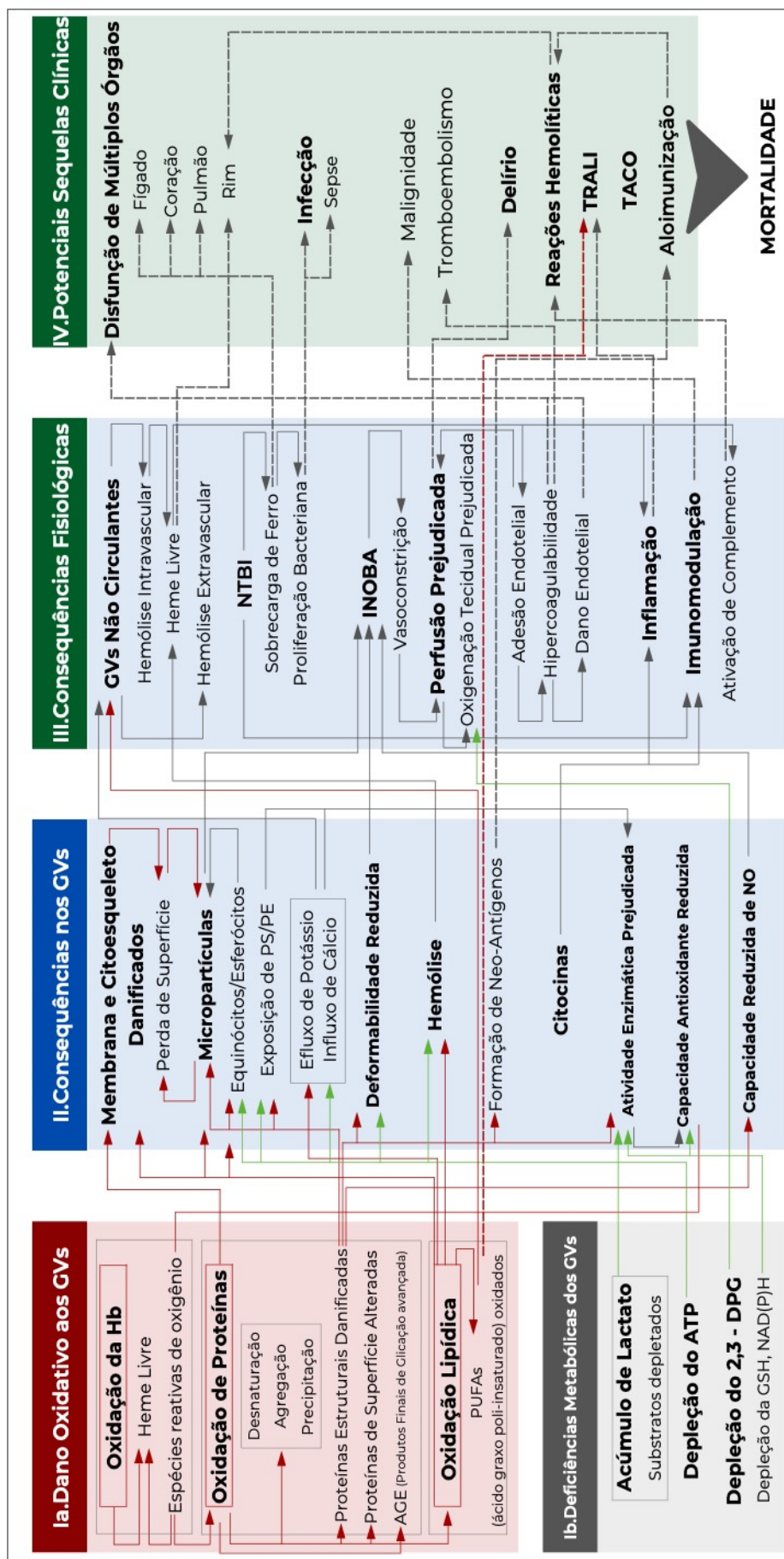


Figura 2 - Potenciais ligações entre elementos de lesão por estocagem de hemácias e sequelas clínicas relacionadas de transfusão de sangue
 GV's: glóbulos vermelhos; Hb: Hemoglobina; ATP: Adenosina Trifosfato (ATP); DPG: Difosfoglicerato; GSH: glutatona; NAD(P)H: nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato; PS: fosfatidilserina; PE: fosfatidiletanolamina; NTBI: ferro não ligado à transferrina; INOBA: biodisponibilidade insuficiente de óxido nítrico; TRALI: lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão; TACO: sobrecarga circulatória associada à transfusão; NO: Óxido Nítrico

Conforme Publicado em: Blood Transfus 2019; 17:27-52. DOI 10.2450/2019.0217-18

Avaliação dos Critérios de Causalidade de Bradford Hill

A avaliação de causalidade através dos critérios de Bradford Hill na associação da transfusão com o aumento dos desfechos adversos foi realizada por Isbister e colaboradores. (ISBISTER *et al.*, 2011) Os nove critérios de causalidade de Bradford Hill são: força de associação, consistência, especificidade, temporalidade, gradiente biológico, plausibilidade, coerência, experimento e analogia.

Várias tentativas de modificar os critérios de Bradford Hill foram feitas para esclarecer e simplificar sua aplicação. Howick e colaboradores propuseram eliminar o critério de especificidade, uma vez que as doenças costumam ter múltiplas causas e efeitos e a maioria dos tratamentos também tem múltiplos efeitos. (HOWICK, GLASZIOU, & ARONSON, 2009) Essa exclusão do critério de especificidade proposta por Howick e colaboradores visa aumentar a probabilidade de determinar causalidade a partir de evidências observacionais.

Na sua pesquisa, Isbister e colaboradores avaliaram, portanto, os oito critérios de Bradford Hill modificados por Howick, aplicando estes oito critérios nos estudos publicados envolvendo a transfusão de sangue (Quadro 1). Na publicação da pesquisa, Isbister e colaboradores fornecem mais detalhes sobre estes critérios de causalidade e como eles são contemplados na associação entre a transfusão de sangue e piores desfechos clínicos. (ISBISTER *et al.*, 2011)

Quadro 1: Critérios de Causalidade de Bradford Hill modificado e sua aplicação aos desfechos da Transfusão de Sangue

Critério de Bradford Hill Modificado	Aplicação aos Desfechos da Transfusão de Sangue
Experimento	Experimentos incluindo ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais têm demonstrado que evitar ou minimizar a transfusão de sangue pode reduzir desfechos adversos em estudos em animais e humanos.
Força de Associação	Existe um aumento da evidência de uma forte associação entre transfusão de sangue e desfechos clínicos adversos.
Temporalidade	A transfusão de sangue precede a ocorrência dos desfechos adversos em dias, meses e até mesmo anos.
Gradiente biológico	Existem evidências de uma relação dose-resposta entre a transfusão de sangue e desfechos adversos.
Plausibilidade Biológica	Mecanismos para a maioria dos desfechos adversos relacionados a transfusão foram propostos e estabelecidos em estudos laboratoriais.
Coerência	A determinação de uma coerência, não contrariada pelo conhecimento atual, pode ser feita, apoiando a proposição de que a associação de transfusões de sangue e piores resultados clínicos é causal.
Consistência	A associação é geralmente consistente numa variedade de cenários clínicos (cirurgia cardíaca, ortopedia, trauma, queimaduras etc.)
Analogia	O transplante de qualquer tecido, incluindo o sangue, modula uma resposta imunológica.

Assim, Isbister e colaboradores, aplicando os critérios de Bradford Hill para analisar os efeitos da transfusão de sangue, concluíram que “todos os critérios foram contemplados na ligação causal entre transfusão de sangue e o desenvolvimento de desfechos adversos”. (ISBISTER *et al.*, 2011; TRENTINO *et al.*, 2016) Estudos realizados no Brasil encontraram resultados semelhantes quanto à associação de maior morbimortalidade com o tratamento transfusional. Santos e colaboradores avaliaram 3.010 pacientes submetidos a revascularização miocárdica e constataram que a transfusão crescente de unidades de concentrado de hemácias resultou em risco também crescente de mortalidade, evidenciando uma relação dose-reposta. (SANTOS *et al.*, 2013)

Estudos Observacionais em Pacientes Transfusáveis versus não Transfusáveis

Mais recentemente, uma revisão sistemática da literatura com metanálise de estudos observacionais foi publicada comparando a mortalidade e a morbidade em pacientes transfusáveis e não transfusáveis. (SEEBER *et al.*, 2022)

Nesta revisão foram definidos como não transfusáveis os pacientes que recusam transfusões (independentemente do motivo); pacientes tratados em condições em que as transfusões não estavam disponíveis (pandemias, desastres, ambientes de combate, países com recursos limitados); pacientes com tipos sanguíneos raros ou padrões complexos de anticorpos para os quais não há transfusões disponíveis. Foram definidos como pacientes transfusáveis aqueles capazes de receber transfusões independentemente de terem ou não recebido uma transfusão.

Como não é possível fazer um sorteio dos pacientes para um grupo transfusável e para um grupo não transfusável, não é possível a realização de

um ensaio clínico randomizado para fazer este tipo de comparação. Assim sendo, os estudos observacionais, que foram os estudos selecionados para esta revisão, são os estudos de maior nível de evidência para poder comparar os desfechos entre estes dois grupos.

A revisão foi registrada numa plataforma de registro (PROSPERO), seguiu o *checklist* PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) e as orientações da organização Cochrane, a qual estabelece os critérios de como fazer uma revisão sistemática. Uma extensa busca da literatura foi feita nas principais bases de dados, sem restrição de data. A qualidade dos estudos encontrados foi avaliada com um instrumento validado e os estudos considerados de péssima qualidade científica foram excluídos da revisão. Todos os estudos incluídos usaram técnicas estatísticas para equiparar os grupos transfusáveis com os não transfusáveis para reduzir a influência de eventuais fatores de confusão.

Os pacientes não transfusáveis receberam diferentes estratégias de tratamento inseridas dentro de um conceito denominado Gerenciamento de Sangue do Paciente (*Patient Blood Management – PBM*). Segundo os próprios autores da revisão: “o PBM é a ciência de otimizar os resultados do paciente através do uso criterioso do próprio sangue do paciente como uma abordagem centrada no paciente, multidisciplinar e multimodal para o atendimento ao paciente.”

Um total de 41 estudos foram incluídos nesta revisão sistemática. No quesito mortalidade em curto prazo (nos primeiros 30 dias), não houve diferença entre os grupos. No quesito mortalidade em 1 ano, houve menor mortalidade no grupo não transfusável.

Em todos os outros desfechos clínicos avaliados, tais como infecção, Acidente Vascular Cerebral (AVC), arritmias, complicações renais e reoperação, os estudos ou apontavam menor incidência de complicação no

grupo não transfusável em relação ao transfusável ou então semelhança entre os dois grupos. Quanto ao tempo de internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), ele foi menor no grupo não transfusável.

Esta revisão sistemática incluiu quatro estudos que relataram a mortalidade em curto prazo em pacientes com anemia grave ou choque hemorrágico. Nenhum destes estudos encontrou diferenças estatisticamente significantes na mortalidade entre os grupos transfusáveis e não transfusáveis. Trata-se de uma constatação relevante, uma vez que estas são as condições clínicas que costumam caracterizar pacientes em risco iminente de morte. Em todos os desfechos clínicos avaliados, não houve nenhum desfecho em que o grupo transfusável tenha tido algum tipo de benefício em relação ao não transfusável.

Quanto a análise econômica, dois estudos foram encontrados, sendo que um estudo não observou diferença entre os dois grupos e outro concluiu que houve menor custo no grupo não transfusável.

Os autores desta revisão sistemática com metanálise concluíram que: "Os resultados de nossa revisão sistemática e meta-análise representam a evidência de nível mais alto que existe comparando os resultados em pacientes não transfusáveis e transfusáveis. Os resultados podem tranquilizar os médicos de que os estudos observacionais de risco baixo a moderado de viés indicam que os pacientes incapazes de receber transfusões de sangue têm desfechos clínicos semelhantes e, em alguns casos, podem ter resultados melhores do que os pacientes capazes de receber transfusões." Por fim, os autores também mencionam que: "Os resultados de nossa meta-análise também podem fornecer mais incentivos para prover mais aspectos do PBM aos pacientes transfusáveis." (SEEBER *et al.*, 2022)

De fato, as evidências científicas acumuladas têm demonstrado que o uso do PBM não é apenas uma opção, mas sim uma necessidade (SHANDER *et*

al., 2020), cujos benefícios podem se estender não apenas aos pacientes não transfusáveis, mas sim a qualquer paciente. Diante de sua relevância, o conceito de PBM será brevemente abordado a seguir.

Gerenciamento de Sangue do Paciente (*Patient Blood Management* – PBM)

O termo Gerenciamento de Sangue do Paciente (PBM) foi usado pela primeira vez em 2005 pelo professor James Isbister, um hematologista australiano, que concluiu que o foco da medicina deveria ser mudado dos produtos sanguíneos para os pacientes. (ISBISTER, 2005) Quanto a sua definição, publicação científica menciona que: "A gestão do sangue do paciente (PBM) é uma abordagem centrada no paciente, sistemática e baseada em evidências para melhorar os resultados do paciente, gerenciando e preservando o próprio sangue do paciente, ao mesmo tempo em que promove a segurança e o empoderamento do paciente." (SHANDER *et al.*, 2022)

O PBM consiste, na prática, na combinação de medicamentos, equipamentos e/ou técnicas cirúrgicas que envolvem basicamente quatro princípios: 1) controlar a perda de sangue; 2) gerenciar o sangue do próprio paciente; 3) aumentar a hematopoese (formação de células sanguíneas); e, 4) maximizar a tolerância à anemia. (www.ifpbm.org). Assim, o conceito de PBM concentra-se, de forma proativa, nas necessidades do paciente e nas condições que geralmente levam a indicações de transfusões, tais como perda de sangue, coagulopatias, disfunção plaquetária e anemia.

Vários ensaios clínicos randomizados já foram publicados demonstrando melhores desfechos clínicos utilizando princípios do PBM. (FROESSLER *et al.*, 2016; KHALAFALLAH *et al.*, 2016; SPAHN *et al.*, 2019b) Uma revisão sistemática com metanálise, contemplando 17 estudos observacionais e 235.779 pacientes, concluiu que o uso do PBM está associado a uma redução

das transfusões de sangue, do tempo de internação hospitalar, das complicações como insuficiência renal aguda, infecção, eventos tromboembólicos, e da mortalidade. (ALTHOFF *et al.*, 2019)

Uma metanálise em rede de ensaios clínicos randomizados foi publicada para avaliar a eficácia de diferentes intervenções de PBM em pacientes submetidos a cirurgias de grande porte. Os autores declararam na conclusão que: “Em estudos randomizados, as intervenções de PBM não apresentam benefícios clínicos importantes além da redução de sangramento e transfusão em pessoas submetidas a cirurgias de grande porte.”(ROMAN *et al.*, 2021)

No entanto, na Figura 1 do referido artigo, demonstra-se que as intervenções de PBM promoveram reduções nas transfusões, nas reoperações por sangramento e no tempo de permanência no hospital e na UTI, não havendo desvantagens com o uso do PBM em nenhum dos desfechos avaliados. Por tais motivos, diversos pesquisadores desaprovaram a forma deturpada em que os resultados desta revisão foram relatados pelos autores. (FARAONI, GROSS, & SHANDER, 2021; JAVIDROOZI, HARDY, & OZAWA, 2021; TRENTINO *et al.*, 2021)

Estudos de análise econômica também demonstraram significativa redução de custos ao utilizar o PBM.(KASERER *et al.*, 2019; MEYBOHM *et al.*, 2020) Experiência publicada sobre a implementação de programa de PBM na cidade canadense de Ontario reporta uma economia de cerca de 45 milhões de dólares canadenses por ano para todo o sistema de saúde.(FREEDMAN, 2016) Estudo retrospectivo que avaliou os impactos da implementação do PBM em quatro hospitais de alta complexidade australianos concluiu que o programa promoveu uma redução das transfusões em 41%, representando uma economia direta de US\$ 18 milhões e entre US\$ 78 milhões a US\$ 97 milhões de forma indireta.(LEAHY *et al.*, 2017)

Diferentes sociedades médicas foram criadas para contribuir no desenvolvimento e na disseminação do conceito de PBM. Dentre elas, é relevante citar, a *Society for the Advancement of Patient Blood Management* (SABM) nos Estados Unidos (<http://sabm.org/>), a *Network for the Advancement of Patient Blood Management, Haemostasis and Thrombosis* (NATA) na Europa (<https://nataonline.com/>) e a *International Foundation for Patient Blood Management* (IFPBM), uma sociedade internacional (<https://www.ifpbm.org/>).

Diversas diretrizes já foram publicadas para utilização do PBM em diferentes situações clínicas, tais como: hemorragia maciça (SPAHN *et al.*, 2019a), cirurgia (KOZEK-LANGENECKER *et al.*, 2017), Unidade de Terapia Intensiva (SHANDER, JAVIDROOZI, & LOBEL, 2017), obstetrícia e ginecologia (MUÑOZ *et al.*, 2018), neonatologia e pediatria (FARAONI *et al.*, 2019), oncologia (AAPRO *et al.*, 2018), entre outras. A *National Blood Authority*, da Austrália, igualmente publicou uma série de diretrizes de PBM envolvendo diferentes cenários clínicos (disponíveis em <https://www.blood.gov.au/pbm-guidelines>). (NATIONAL BLOOD AUTHORITY, 2011a, 2011b, 2012a, 2012b, 2012c, 2015, 2017)

Além disso, diretrizes com um passo a passo para implementação do PBM em ambiente hospitalar (GOMBOTZ *et al.*, 2017) assim como no âmbito nacional (HOFMANN *et al.*, 2017) também foram publicadas. Experiência publicada por Benites e Addas-Carvalho demonstra que um programa de PBM pode ser implementado em um hospital público brasileiro sem aumentar custos ou exigir grandes contribuições financeiras, envolvendo essencialmente uma reorganização dos fluxos de trabalho. (BENITES & ADDAS-CARVALHO, 2019)

De fato, as intervenções mais comumente propostas pelo PBM encontram-se contempladas no RENAME/RENEM e em Portarias do Ministério da Saúde. O RENAME (Relação Nacional de Medicamentos

Essenciais) e o RENEM (Relação Nacional de Equipamentos e Materiais) possuem uma lista de medicamentos, equipamentos e materiais que atendem as necessidades básicas da população e que são financiáveis pelo SUS.

O conceito de PBM foi aprovado em 2010 pela Assembleia Mundial da Saúde através da resolução WHA63.12 e foi foco do Fórum Global para a Segurança do Sangue promovido pela OMS em 2011.(WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011) Em 2017, foi recomendado como padrão de atendimento pela Comissão Europeia e, em 2019, tornou-se o padrão de manejo dos pacientes em todos os hospitais da Austrália. (EUROPEAN COMMISSION, 2017; DELAFORCE, DUFF, & RALPH, 2018) A *Joint Commission International* (JCI), líder mundial em certificação de organizações de saúde, promove o PBM como modalidade eficaz de melhoria da qualidade para hospitais e outras organizações de assistência à saúde. (SHANDER, ISBISTER, & GOMBOTZ, 2016)

Mais recentemente, em 2021, a Organização Mundial de Saúde publicou um texto de política de saúde pública intitulado: “A necessidade urgente de implementar o PBM”, destacando a sua eficácia e vantagens econômicas: (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021) “O PBM tem potencial para melhorar significativamente a saúde da população e os resultados clínicos de centenas de milhões de pacientes cirúrgicos, clínicos e obstétricos, e a população em geral, reduzindo os custos nos cuidados de saúde em bilhões de dólares americanos. Este potencial se aplica a todas as fases da vida [do paciente], desde a infância até a velhice, incluindo um impacto significativo na saúde materna e gravidez.”

Evidências científicas sobre a eficácia de outros hemoderivados: plaquetas, plasma e glóbulos brancos

Embora o presente texto tenha focado nas evidências científicas da eficácia e segurança da transfusão de sangue (hemácias), a transfusão de plaquetas, plasma e glóbulos brancos também carecem de evidências científicas sólidas de eficácia.

Uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais da eficácia da transfusão de plaquetas (KUMAR *et al.*, 2015) contemplou 17 ensaios clínicos randomizados e 55 estudos observacionais. Segundo os autores, o número de pacientes recrutados nos estudos era pequeno e para muitos desfechos não foi possível determinar se a transfusão de plaquetas foi superior, inferior ou semelhante ao controle.

Uma revisão sistemática para avaliar a eficácia da transfusão de plasma em pacientes com sangramento (LEVY *et al.*, 2017) não encontrou nenhum ensaio clínico randomizado que tivesse avaliado a eficácia do plasma com outro tratamento ou um placebo.

Quanto a transfusão de glóbulos brancos, uma revisão sistemática com metanálise feita pela colaboração Cochrane foi publicada para avaliar sua eficácia. (ESTCOURT *et al.*, 2016) Um total de 10 ensaios clínicos foram identificados. Segundo os autores: “No geral, a qualidade da evidência foi muito baixa a baixa em diferentes resultados de acordo com a metodologia GRADE. Isso se deve ao fato de muitos dos estudos apresentarem alto risco de viés e muitos dos resultados serem imprecisos.”. Os autores concluíram que: “Em pessoas que são neutropênicas (com baixo número de neutrófilos – glóbulos brancos) devido à quimioterapia ou transplante de células-tronco, não há evidências suficientes para determinar se as transfusões de granulócitos (glóbulos brancos) afetam a mortalidade.”

Diante de tantas lacunas de evidências científicas relacionadas a transfusão de sangue e outros hemoderivados, muitos podem se questionar por que ainda assim a transfusão de sangue permanece tão popular e com uma grande percepção de eficácia pela sociedade e pela comunidade médica. Tal questão será abordada a seguir.

As causas da falta da visão da transfusão do sangue sob as lentes da medicina baseada em evidências

As transfusões de sangue estão associadas a uma série de resultados adversos para os pacientes, incluindo coagulopatia, imunomodulação e hemólise, que aumentam o risco de morbidade e mortalidade. (DELAFORCE *et al.*, 2020) No entanto, trata-se de um tratamento que continua sendo extremamente popular. (PFUNTNER, WIER, & STOCKS, 2013) Além disso, há o conceito, não baseado em evidências de ensaios clínicos randomizados placebo-controlados, de que “a transfusão é absolutamente necessária para a preservação da vida”. Portanto, há uma nítida discordância entre a percepção quanto a eficácia da transfusão do sangue pela sociedade e pela própria comunidade médica em geral e as evidências científicas de sua eficácia.

O desconhecimento e expectativas não realistas a respeito da eficácia de intervenções médicas é comum na sociedade. Uma revisão sistemática da literatura publicada na revista *JAMA Internal Medicine* buscou todos os estudos que avaliaram quantitativamente as expectativas dos pacientes sobre os benefícios e/ou danos de qualquer tratamento, teste diagnóstico ou teste de triagem. (HOFFMANN & DEL MAR, 2015) Um total de 36 artigos envolvendo 27.323 pacientes foram incluídos na revisão. Os autores concluíram que a maioria dos pacientes superestimou o benefício da intervenção e subestimou o dano.

Além disso, os próprios médicos apresentam uma tendência a terem expectativas e conceitos não realistas dos benefícios e danos de intervenções médicas. Uma revisão sistemática da literatura publicada na revista *JAMA Internal Medicine* buscou todos os estudos que avaliaram quantitativamente as expectativas dos médicos sobre os benefícios e/ou danos de qualquer tratamento, teste diagnóstico ou teste de triagem. (HOFFMANN & DEL MAR, 2017)

Um total de 48 artigos envolvendo 13.011 médicos foram incluídos na revisão. Os autores desta revisão sistemática concluíram que os médicos raramente tinham expectativas precisas de benefícios ou danos das intervenções, com imprecisões em ambas as direções, embora mais frequentemente superestimassem em vez de subestimar os benefícios e subestimaram em vez de superestimar os danos.

De fato, em que pese os inúmeros avanços da medicina nas últimas décadas, dados científicos demonstram que a maioria das intervenções médicas eficazes apresentam um efeito benéfico na mortalidade de baixo a moderado. (HAYES *et al.*, 2018) Uma revisão publicada por Pereira e colaboradores (PEREIRA *et al.*, 2012) na revista JAMA incluiu 85.002 tratamentos presentes na base de dados da Cochrane, uma organização que reporta informações de alta qualidade para tomar decisões em saúde, e encontrou apenas uma intervenção médica (oxigenação extracorpórea em neonatos com insuficiência respiratória grave) que realmente apresentou um grande efeito na redução da mortalidade (33%). Segundo Pereira e colaboradores, “[..] efeitos benéficos muito grandes, com amplo apoio de evidências substanciais, parecem ser raros na medicina e os grandes benefícios para a mortalidade são quase totalmente inexistentes”(PEREIRA *et al.*, 2012).

Os autores das duas revisões sistemáticas publicadas que demonstraram que, tanto pacientes quanto médicos tendem a superestimar os benefícios dos tratamentos, mencionam diversas explicações possíveis para estes achados. (HOFFMANN & DEL MAR, 2015, 2017) O baixo conhecimento dos médicos quanto aos benefícios e danos reais de muitas intervenções terapêuticas pode refletir uma crença na eficácia das intervenções baseada unicamente nos supostos mecanismos fisiológicos das intervenções, ou seja, na explicação biológica de como a intervenção deve funcionar no organismo

humano e os benefícios que ela deve trazer segundo esta explicação, ao invés de se atentar para as evidências científicas dos benefícios clínicos realmente comprovados da intervenção testada nos ensaios clínicos randomizados. O baixo conhecimento também pode refletir o fato de os médicos não estarem sendo ensinados, lembrados ou mantendo-se atualizados com as evidências relevantes.

Ainda, segundo os autores, tratamentos médicos podem ser recomendados com a melhor das intenções - refletindo uma tendência dos médicos de enfatizar o *fazer* ao invés do *não fazer* como uma resposta habitual às ameaças à saúde e tentar qualquer coisa para pacientes adoecidos, por mais fracas que sejam as evidências de eficácia do tratamento ou mesmo após não identificar nenhum benefício. Preocupações médico-legais também podem influenciar os médicos a dar maior ênfase aos riscos de não fazer algo, em vez do risco de danos decorrentes da intervenção.

Alternativamente, os médicos podem simplesmente desconhecer a verdadeira eficácia ou a relação benefício-dano da intervenção, ou podem buscar evidências que apoiem as intervenções que acreditam ser eficazes e já utilizam, em uma possível ilustração do viés de confirmação.

Além disso, quando os médicos julgam situações, tomam decisões e resolvem problemas, eles rotineiramente usam atalhos cognitivos, também chamados de 'heurística', para tornar o processo de tomada de decisão mais simples, rápido e menos cansativo. Embora atalhos mentais possam ajudar os médicos a tomar decisões de maneira menos cansativa em um curto espaço de tempo, eles também têm o potencial de impedir decisões racionais baseadas em evidências. (DOBLER, MORROW, & KAMATH, 2019)

Os autores também mencionam que o retrato, às vezes enganoso e impreciso, do benefício da intervenção em mensagens de muitas fontes comerciais (como a indústria farmacêutica), serviços de saúde e da mídia

também contribui, sem dúvida, para o desenvolvimento de expectativas excessivamente otimistas em pacientes e médicos. A constatação de mais casos de médicos subestimando os danos e superestimando os benefícios do que o contrário fornece algum suporte para a existência do que os autores denominam de “ilusão terapêutica”, um entusiasmo injustificado pelo tratamento por parte de médicos e pacientes. (HOFFMANN & DEL MAR, 2015, 2017)

No caso específico da transfusão de sangue, é preciso considerar que há uma aura mística em torno deste tratamento que não está presente em outras intervenções médicas. Desde os primórdios da humanidade, o sangue é um tema carregado de emoções consideráveis. As pessoas reconheceram que a perda de sangue está frequentemente associada à morte. Os gregos consideravam o sangue como um componente universal. O sangue tem um status muito especial do ponto de vista cultural. Os gladiadores romanos bebiam o sangue de oponentes caídos (“essência vital”) e, nos tempos medievais, supunha-se que o sangue tinha poderes fantásticos. Ainda hoje o sangue tem um status muito especial na cultura, como pode ser visto em expressões como: “irmãos de sangue”, “sangue da nação”, entre outras. O uso da transfusão de sangue é afetado por este significado mítico e emocional e estudos científicos observaram que uma porcentagem significativa de médicos é influenciada por esta visão mística. (BRAESTER *et al.*, 2020)

Os autores das duas revisões sistemáticas publicadas que demonstraram que tanto pacientes como médicos tendem a superestimar os benefícios dos tratamentos declaram que umas das soluções para evitar este tipo de situação envolveria requerer que os médicos conheçam as melhores evidências atuais sobre os benefícios e malefícios das intervenções que estão sendo contempladas e trouxessem as evidências para as consultas. (HOFFMANN & DEL MAR, 2015, 2017) Ainda, segundo os autores, para a maioria

das decisões, é insuficiente que os médicos conheçam apenas os benefícios e os danos, uma vez que a relação benefício-dano de cada opção varia e a melhor decisão para cada paciente é aquela que é congruente com os valores e preferências do indivíduo.

Ter a habilidade de comunicar ao paciente evidências científicas a respeito de intervenções terapêuticas exige do médico um conhecimento básico sobre os fundamentos da Medicina Baseada em Evidências. Entretanto, um estudo realizado com 320 médicos para avaliar o conhecimento básico de Medicina Baseada em Evidências demonstrou que, embora a maioria dos médicos (84%) acredite que a medicina baseada em evidências é muito importante para a prática clínica, 68% não souberam especificar os passos da medicina baseada em evidências, e o índice global de conhecimento foi de apenas 19%. (AGUIRRE-RAYA *et al.*, 2016)

Uma revisão sistemática realizada para discernir as barreiras para o uso da medicina baseada em evidências (SADEGHI-BAZARGANI, TABRIZI, & AZAMI-AGHDASH, 2014) identificou a falta de tempo, a falta de habilidades de pesquisa, a falta de conhecimento sobre como realizar uma busca na literatura e a falta de capacidade para avaliar a qualidade de uma pesquisa científica como os obstáculos mais comuns.

Embora considerada muito importante pela maioria dos médicos e eleita como um dos 15 maiores marcos da história da medicina (GODLEE, 2007), a Medicina Baseada em Evidências também tem sido pouco utilizada no meio jurídico brasileiro. Um estudo foi realizado com o objetivo de analisar, a partir do exame de decisões proferidas por tribunais brasileiros, como a Medicina Baseada em Evidências foi aplicada e se conduziu a decisões bem fundamentadas, sob a perspectiva do melhor conhecimento científico. (DIAS & SILVA JUNIOR, 2016) Para isso analisaram-se decisões de Tribunais Federais selecionadas pela busca, sem limitação temporal, no sítio

do Conselho da Justiça Federal, dedicado à pesquisa unificada de jurisprudência, contendo a expressão “Medicina Baseada em Evidências”.

Como conclusão do estudo, os autores mencionam que: “Apesar de referida, a Medicina Baseada em Evidências não foi utilizada como fundamento da maioria das decisões, nem contribuiu para uma análise mais adequada da situação do paciente [...] Deve ser lembrado que sua desconsideração leva ao fornecimento de medicamentos e tratamentos desnecessários ou inadequados, ignorando alternativas disponibilizadas por planos de saúde e pelo Sistema Único de Saúde [...] É necessário ampliar a discussão da Medicina Baseada em Evidências nos processos envolvendo a saúde pública, pois ela representa uma ferramenta extremamente útil para auxílio em decisões judiciais. No entanto, sua inadequada e insuficiente aplicação, conforme constatado na pesquisa, aponta para a necessidade de capacitar os membros do Judiciário, do Ministério Público e da Advocacia, pública e privada, quanto à sua utilização, o que pode contribuir para decisões melhor fundamentadas e para uma maior qualidade do gasto delas decorrente.”

Obviamente que, quando se passa a analisar a transfusão de sangue sob as lentes da medicina baseada em evidências, este tipo de apreciação poderá repercutir no campo ético e legal, o que será abordado a seguir.

Implicações ético-legais ao se analisar a Transfusão de Sangue sob as lentes da Medicina Baseada em Evidências

A Resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM) n.º 2.232/2019, artigo 11, diz: “Em situações de urgência e emergência que caracterizarem iminente perigo de morte, o médico deve adotar todas as medidas necessárias e reconhecidas para preservar a vida do paciente, independentemente da recusa terapêutica.” Este artigo da Resolução do CFM tem sido usado em diferentes centros brasileiros para justificar a transfusão de sangue mesmo em face da recusa terapêutica por parte do paciente. Segundo alguns, tal artigo estaria tutelado pela Constituição Federal, que, conforme sua interpretação, consideraria a vida o bem maior do ser humano. (CAMPOS & BOCCHI COSTA, 2022)

Há vários argumentos que poderiam ser levantados para examinar e discutir em maior profundidade a resolução do CFM assim como as diferentes interpretações da Constituição Federal que permitiriam situações em que a autonomia do paciente pudesse ser violada. (BOLCATO *et al.*, 2021; JOHNSON-ARBOR & VERSTRAETE, 2021)

De fato, o dilema direito à vida digna e à liberdade de consciência e de crença apresenta controvérsias e questionamentos de caráter filosófico. (CAHANA, WEIBEL, & HURST, 2008) Em que pese a relevância da discussão deste dilema, um aprofundamento neste tema apenas teria aplicabilidade prática na questão da recusa a transfusão de hemocomponentes alogênicos se houvesse evidências científicas fortes, robustas e incontestáveis de que o tratamento com hemocomponentes alogênicos reduz de maneira relevante a mortalidade, aumentando de forma significativa a sobrevida, o que, conforme análise crítica das evidências científicas atualmente disponíveis, não é o caso. (BADAMI & CHAI, 2022) Ademais, há várias evidências científicas

consistentes demonstrando piora do desfecho clínico e aumento da mortalidade com a transfusão de sangue. (MARIK & CORWIN, 2008; ISBISTER *et al.*, 2011)

Embora não haja maiores especificações na Resolução do CFM, é razoável pressupor que as tais medidas mencionadas no artigo 11 da Resolução do CFM n.º 2.232/2019 sejam medidas reconhecidas do ponto de vista científico, ou seja, com evidências científicas que demonstrem redução do iminente risco de morte ao qual o paciente está correndo. Idealmente, para que uma invocação prática deste artigo pudesse ser feita, as tais medidas deveriam apresentar efeitos benéficos relevantes na redução da mortalidade, com amplo apoio de evidências científicas robustas, e não tratamentos onde, devido a importantes lacunas nas evidências científicas, “sabe-se muito pouco sobre seus benefícios” (CARSON, REYNOLDS, & KLEIN, 2008) e onde “efeitos benéficos do tipo placebo não possam ser descartados” e “a base de evidências para os tratamentos existentes é fraca” (BADAMI & CHAI, 2022), tal como é o caso das transfusões de sangue.

O ônus da prova de demonstrar que a intervenção que se propõe adotar é de fato necessária e reconhecida em reduzir a mortalidade, é do prescritor, ou seja, do médico. No entanto, para isso muitos utilizam como justificativa apenas suas opiniões de especialistas e sua posição de autoridade. Outros mencionam o suposto mecanismo fisiológico da transfusão, a capacidade da transfusão melhorar um exame laboratorial, a hemoglobina, relatos de caso de sucesso, dados de alguns estudos observacionais, às vezes de metodologia questionável, todos argumentos considerados de evidência científica fraca. Conforme mencionado neste texto, diretrizes médicas também apresentam limitações e a recomendação do tratamento numa diretriz médica pode ser questionável se ela não estiver adequadamente embasada e interpretada em um nível de evidência científica apropriado.

A medicina baseada em evidências requer a incorporação dos valores e preferências dos pacientes no processo de tomada de decisão sobre tratamentos. (HOFFMAN, MONTORI, & DEL MAR, 2014) Valores e preferências são termos abrangentes que incluem perspectivas, crenças, expectativas e objetivos dos pacientes para sua saúde e sua vida. Eles influenciam os mecanismos que os indivíduos usam ao considerar os potenciais benefícios, danos, custos e inconveniências das diferentes opções terapêuticas. O médico participa com o paciente num processo de Tomada de Decisão Compartilhada (TDC). (HOFFMAN, MONTORI, & DEL MAR, 2014)

A incorporação dos valores e preferências do paciente na Tomada de Decisão Compartilhada (TDC) é fundamental por motivo ético e científico. O motivo ético envolve o respeito pela autonomia do paciente, um dos pilares da bioética. (MONTORI *et al.*, 2013) O motivo científico é proveniente dos resultados das pesquisas que demonstram que a participação ativa do paciente na escolha do tratamento e o uso da TDC resultam em melhor qualidade de vida. (SZABO *et al.*, 1997; WILSON *et al.*, 2010; TOLEDO, 2014)

No entanto, para que o paciente possa exercer plenamente sua autonomia, é necessário que ele tenha acesso à informação completa, imparcial, baseada em uma síntese de alta qualidade das evidências científicas disponíveis, relevante para sua situação clínica e que se reconheça onde existem lacunas, incertezas, limitações e controvérsias devido à qualidade ou quantidade dessa evidência. (MONTORI *et al.*, 2013)

De fato, obter e comunicar a evidência de forma correta, plena e transparente é um pré-requisito obrigatório para considerar que as preferências transmitidas pelo paciente são provenientes de um paciente que foi adequadamente informado. (MONTORI, BRITO, & MURAD, 2013) A própria Recomendação do CFM n.º 1/2016, que dispõe sobre o processo de obtenção de consentimento livre e esclarecido na assistência médica, menciona que o

consentimento prévio, livre e esclarecido da pessoa em causa deve ser feito com base em informação adequada.

As palavras que os médicos usam têm uma função crítica na comunicação com o paciente. No entanto, muitos médicos podem usar uma linguagem que pode procurar manipular os pacientes e alterar suas decisões, tais como aquela que envolve especificamente a frase “riscos versus benefícios”. Entre as frases médicas mais usadas, “riscos x benefícios” geralmente é uma comparação imprecisa e pode ter implicações potenciais para a tomada de decisão médico-paciente. Referir-se aos danos como “riscos” enfatiza que o resultado desfavorável pode ou não acontecer, enquanto não há linguagem paralela que destaque a natureza igualmente probabilística dos “benefícios”. Apresentar as decisões de tratamento como uma comparação de riscos versus benefícios cria um desequilíbrio inerente em que os benefícios simplesmente existem, enquanto apenas os riscos são incertos. (MORGAN, SCHERER, & KORENSTEIN, 2020)

Além disso, observa-se que muitas das informações relevantes a respeito do tratamento transfusional, em especial suas lacunas, limitações, incertezas e controvérsias, muitas delas mencionadas neste texto, não são mencionadas pelo médico quando uma possível indicação de tratamento transfusional é abordada, privando o paciente de dados importantes para que ele possa de fato exercer de forma plena sua autonomia. Pelo contrário, na comunicação sobre o tratamento transfusional, tal como ocorre com outros tipos de tratamento (HOFFMANN & DEL MAR, 2017), tende-se a superestimar supostos benefícios e minimizar riscos. (FRIEDMAN *et al.*, 2012) No entanto, o médico deve comunicar ao paciente o conjunto de evidências sobre o tratamento, inclusive as áreas em que há lacunas, incertezas, limitações e controvérsias, para que o paciente seja informado de forma completa, transparente, imparcial e honesta. Apenas estando adequadamente

informado, o paciente poderá transmitir apropriadamente suas preferências de acordo com seus valores. (MONTORI *et al.*, 2013)

Limitações

O presente estudo é uma revisão narrativa da literatura. Os artigos de revisão narrativa são publicações amplas apropriadas para descrever e discutir o desenvolvimento ou o ‘estado da arte’ de um determinado assunto, sob ponto de vista teórico ou conceitual.(FERRARI, 2015) Apesar da impossibilidade de reprodução de sua metodologia e da possibilidade de vies de seleção, as revisões narrativas têm um papel fundamental para a educação continuada, pois permitem ao leitor adquirir e atualizar o conhecimento sobre uma temática específica de forma abrangente em curto espaço de tempo. Além disso, esta revisão narrativa priorizou a publicação de revisões sistemáticas com metanálise, que são revisões realizadas com metodologia científica rigorosa e reprodutível a fim de minimizar vieses e tendenciosidades.

Conclusão

Embora a transfusão de sangue seja um tratamento popular e considerado por muitos na sociedade e na comunidade médica como uma intervenção “absolutamente necessária para a preservação da vida”, uma análise científica deste tratamento sob as lentes da medicina baseada em evidências revela que:

- Ensaios clínicos randomizados comparando este tratamento com o placebo jamais foram feitos. (CARSON, REYNOLDS, & KLEIN, 2008; BADAMI & CHAI, 2022)
- É um tratamento que jamais foi submetido à avaliação de segurança e eficácia pela agência *Food and Drug Administration* (FDA). (KUMAR, 2009)
- Os ensaios clínicos randomizados que chegaram a ser realizados compararam apenas diferentes modalidades de fornecimento deste tratamento, e revisão sistemática com metanálise destes ensaios clínicos concluiu que restringir o tratamento salvou mais vidas. (SALPETER, BUCKLEY, & CHATTERJEE, 2014)
- Segundo uma revisão sistemática, o seu principal mecanismo de ação fisiológico (melhora da oxigenação), não foi observado na maioria dos estudos clínicos em seres humanos. (NIELSEN, MARTIN-LOECHES, & WENTOWSKI, 2017)
- Revisão sistemática de estudos observacionais que comparou o uso do tratamento versus o seu não uso, contemplando 45 estudos, identificou que em 43 deles a transfusão esteve associada a uma piora clínica dos pacientes ou aumento da mortalidade. (MARIK & CORWIN, 2008)

- Uma análise dos critérios de Bradford Hill, que foram os critérios usados para determinar que o cigarro causa câncer de pulmão, identificou que todos os critérios de causalidade foram contemplados para apontar que este tratamento não apenas está associado a uma piora clínica, mas ele é o causador da piora dos pacientes. (ISBISTER *et al.*, 2011; TRENTINO *et al.*, 2016).
- Uma revisão da qualidade das diretrizes médicas a cerca deste tratamento concluiu que as diretrizes foram realizadas com baixo rigor metodológico e inconsistências em suas recomendações. (PAVENSKI *et al.*, 2018).

Goodnough e colaboradores, em publicação na prestigiosa revista *Lancet* (GOODNOUGH, LEVY, & MURPHY, 2013), mencionaram que: “[...] em vista dos riscos conhecidos e do potencial para riscos desconhecidos em relação ao benefício mal quantificável das transfusões de sangue, a transfusão de sangue mais segura é aquela que não é dada”. Além disso, Marik e Corwin, em conclusão da revisão sistemática que avaliou a eficácia da transfusão de sangue, declararam que: “em adultos, unidade de terapia intensiva, trauma e pacientes cirúrgicos, as transfusões de sangue estão associadas ao aumento da morbidade e da mortalidade, e, portanto, as práticas transfusionais atuais necessitam de reavaliação.”(MARIK & CORWIN, 2008)

No artigo de Política Pública da Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre a necessidade urgente de se adotar o *Patient Blood Management* (PBM), menciona-se que, apesar da evidência de melhores resultados dos doentes com PBM, as suas vantagens econômicas, o imperativo ético a favor do PBM e o aval da OMS; a cultura e o comportamento, incluindo os dogmas médicos existentes, são os principais

obstáculos à implementação do PBM. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021)

O texto também declara que a principal responsabilidade pela implementação de PBM em todo o sistema é dos ministérios e departamentos de saúde. O artigo menciona o envolvimento também de grupos de apoio e defesa dos doentes; faculdades de medicina, enfermagem e farmácia; sociedades médicas e outras sociedades profissionais; liderança administrativa em departamentos-chave (administradores hospitalares, diretores médicos, diretores de enfermagem); organização de seguros de saúde; experts em saúde pública, epidemiologistas, e reguladores de cuidados de saúde.

Uma vez que os dogmas médicos existentes são os principais obstáculos para uma mudança, é preciso que os médicos adquiram maior conhecimento e habilidades no uso da Medicina Baseada em Evidências e utilizem seus princípios para uma reavaliação da transfusão de sangue. Conforme menciona o código de ética médica, inciso V capítulo I: “Compete ao médico aprimorar continuamente seus conhecimentos e usar o melhor do progresso científico em benefício do paciente e da sociedade.”

Somente ao agirem desta maneira, os médicos poderão realizar adequadamente a tomada de decisão compartilhada com o paciente, informando ao paciente o conjunto de evidências sobre esse tratamento, em especial as áreas em que há lacunas, incertezas, limitações e controvérsias, para que o paciente seja informado de forma completa, transparente e honesta. Apenas estando adequadamente informado, o paciente poderá transmitir apropriadamente suas preferências de acordo com seus valores. (MONTORI *et al.*, 2013) Conforme destacaram Hoffman e colaboradores em artigo na revista JAMA: “A medicina baseada em evidências precisa da tomada de decisão compartilhada e a tomada de decisão compartilhada

precisa da medicina baseada em evidências. O paciente precisa de ambas”.
(HOFFMAN, MONTORI, & DEL MAR, 2014)

Referências

- Aapro M, Beguin Y, Bokemeyer C, Dicato M, Gascon P, Glaspy J, et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. England; 2018 Oct;29(Suppl 4):iv96–110.
- Aguirre-Raya KA, Castilla-Peón MF, Barajas-Nava LA, Torres-Rodríguez V, Muñoz-Hernández O, Garduño-Espinosa J. Self-perception and knowledge of evidence based medicine by physicians. *BMC Medical Education*. 2016;16(1):1–9.
- Ainley LI, Hewitt PE. Haematology patients and the risk of transfusion transmitted infection. *British Journal of Haematology*. 2018;180(4):473–83.
- Allen C, Glasziou P, Del Mar C. Bed rest: a potentially harmful treatment needing more careful evaluation. *Lancet*. 1999 Oct 9;354(9186):1229–33.
- Althoff FC, Neb H, Herrmann E, Trentino KM, Vernich L, Füllenbach C, et al. Multimodal Patient Blood Management Program Based on a Three-pillar Strategy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Surgery*. 2019;269(5):794–804.
- Azouzi S, Romana M, Arashiki N, Takakuwa Y, el Nemer W, Peyrard T, et al. Band 3 phosphorylation induces irreversible alterations of stored red blood cells. *American Journal of Hematology* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2018 May 1;93(5):E110–2. Available from: <https://doi.org/10.1002/ajh.25044>
- Badami KG, Chai K. Placebo and nocebo effects in transfusion medicine. *Transfus Med* [Internet]. *Transfus Med*; 2022 Apr 1 [cited 2022 Jun 21];32(2):115–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35193168/>
- Benites BD, Addas-Carvalho M. Implementing a patient blood management programme in Brazil: challenges and implications for developing countries. *ISBT Science Series*. 2019;14(2):218–25.
- Bennett-Guerrero E, Veldman TH, Doctor A, Telen MJ, Ortel TL, Reid TS, et al. Evolution of adverse changes in stored RBCs. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007;104(43):17063–8.
- Bloch, Jackman, RP, Lee, T, & Busch, MP E. Transfusion Associated Microchimerism : The Hybrid Within. *Transfus Med Rev*. 2013;27(1):10–20.
- Bolcato M, Shander A, Isbister JP, Trentino KM, Russo M, Rodriguez D, et al. Physician autonomy and patient rights: lessons from an enforced blood transfusion and the role of patient blood management. *Vox Sang* [Internet]. *Vox Sang*; 2021 Nov 1 [cited 2022 Jun 23];116(10):1023–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33826768/>
- Braester A, Akria L, Yakir O, Shelev L, Barhoum M. Blood Myths and Ethnic-Cultural Background as Impediments in Patient Blood Management Education. *J Relig Health* [Internet]. *J Relig Health*; 2020 Dec 1 [cited 2022 Jul 15];59(6):2918–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32285248/>
- Bruun-Rasmussen P, Andersen PK, Banasik K, Brunak S, Johansson PI. Intervening on the storage time of RBC units and its effects on adverse recipient outcomes using real-world data. *Blood* [Internet]. *Blood*; 2022 Jun 23 [cited 2022 Jun 24];139(25). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35482965/>
- Burns P, Rohrich R, Chong K. The Levels of Evidence and their role in Evidence-Based Medicine. *Plast Reconstr Surg*. 2011;128(1):305–10.

- Cahana A, Weibel H, Hurst SA. Ethical decision-making: do anesthesiologists, surgeons, nurse anesthetists, and surgical nurses reason similarly? *Pain Med* [Internet]. *Pain Med*; 2008 [cited 2022 Jun 23];9(6):728–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24640000/>
- Campos N da F, Bocchi Costa L. Discussões sobre bioética, direito penal e pacientes testemunhas de Jeová. *Rev bioét (Impr)* [Internet]. 2022;30(2):337–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/1983-80422022302529PT>
- Carson JL, Reynolds RC, Klein HG. Bad bad blood? *Critical Care Medicine* [Internet]. 2008 Sep [cited 2018 Jul 27];36(9):2707–8. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00003246-200809000-00047>
- Carson JL, Stanworth SJ, Dennis JA, Trivella M, Roubinian N, Fergusson DA, et al. Transfusion thresholds for guiding red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. *Cochrane Database Syst Rev*; 2021 Dec 21 [cited 2022 Jun 30];12(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34932836/>
- Chatterjee S, Wetterslev J, Sharma A, Lichstein E, Mukherjee D. Association of blood transfusion with increased mortality in myocardial infarction: a meta-analysis and diversity-adjusted study sequential analysis. *JAMA Intern Med* [Internet]. *JAMA Intern Med*; 2013 Jan 28 [cited 2022 Jul 7];173(2):132–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23266500/>
- Delaforce A, Duff J, Munday J, Hardy J. Overcoming barriers to evidence-based patient blood management: A restricted review. *Implementation Science*. 2020;15(1):1–13.
- Delaforce A, Duff J, Ralph N. Changing the standard of blood management in Australia: An overview. *Journal of Perioperative Nursing. Australian College of Perioperative Nurses*; 2018 Jun 1;31(2):17–9.
- Dias ER, Silva Junior GB da. Evidence-Based Medicine in judicial decisions concerning right to healthcare. *Einstein (São Paulo)* [Internet]. Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein; 2016 Mar [cited 2022 Jun 22];14(1):1–5. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082016000100002&lng=en&tlng=en
- Dobler CC, Morrow AS, Kamath CC. Clinicians' cognitive biases: A potential barrier to implementation of evidence-based clinical practice. *BMJ Evidence-Based Medicine*. 2019;24(4):137–40.
- Echt DS, Liebson PR, Mitchee B, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo: the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med*. 1991;324(12):781–8.
- EC/IC Bypass Study Group. Failure of Extracranial–Intracranial Arterial Bypass to Reduce the Risk of Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*. 1985 Nov 7;313(19):1191–200.
- Ellis H. Karl Landsteiner: father of blood transfusion. *British Journal of Hospital Medicine*. Mark Allen Group; 2018 Jun 2;79(6):348.
- Estcourt LJ, Stanworth SJ, Hopewell S, Doree C, Trivella M, Massey E. Granulocyte transfusions for treating infections in people with neutropenia or neutrophil dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. *Cochrane Database Syst Rev*; 2016 Apr 29 [cited 2022 Jul 12];4(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27128488/>

- Esteves J, Fernandes J, Oliveira-Monteiro P, Almeida M, Nogueira-Silva L, Almeida J. Surviving Extreme Anaemia. *European Journal of Case Reports in Internal Medicine* [Internet]. SMC Media; 2021 Mar 5 [cited 2022 Jun 21];8(LATEST ONLINE). Available from: <https://www.ejcrim.com/index.php/EJCRIM/article/view/2357/2586>
- European Commission. Commission publishes guides on patient blood management [Internet]. 2017 [cited 2020 Apr 21]. Available from: https://ec.europa.eu/newsroom/sante/newsletter-specific-archive-issue.cfm?newsletter_service_id=327&newsletter_issue_id=3143
- Faraoni D, Gross I, Shander A. Network meta-analysis of isolated patient blood management interventions leads to uncertain interpretation. Comment on *Br J Anaesth* 2020; <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.04.087>. *Br J Anaesth* [Internet]. *Br J Anaesth*; 2021 Jan 1 [cited 2022 Jul 9];126(1):e1–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32838981/>
- Faraoni D, Meier J, New H V, Van der Linden PJ, Hunt BJ. Patient Blood Management for Neonates and Children Undergoing Cardiac Surgery: 2019 NATA Guidelines. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. United States; 2019 Dec;33(12):3249–63.
- Ferrari R. Writing narrative style literature reviews. *Medical Writing*. Taylor & Francis; 2015 Dec 1;24(4):230–5.
- Frank SM, Abazyan B, Ono M, Hogue CW, Cohen DB, Berkowitz DE, et al. Decreased erythrocyte deformability after transfusion and the effects of erythrocyte storage duration. *Anesthesia and Analgesia*. 2013;116(5):975–81.
- Freedman J. Transfusion Medicine: Time for a Change: Patient Blood Management and the Ontario ONTraC Program. *Journal of Perioperative & Critical Intensive Care Nursing*. 2016;2(2).
- Friedman M, Arja W, Batra R, Daniel S, Hoehn D, Paniz AM, et al. Informed consent for blood transfusion: What do medicine residents tell? What do patients understand? *American Journal of Clinical Pathology*. 2012;138(4):559–65.
- Friedman T, Javidroozi M, Lobel G, Shander A. Complications of Allogeneic Blood Product Administration, with Emphasis on Transfusion-Related Acute Lung Injury and Transfusion- Associated Circulatory Overload. *Advances in Anesthesia*. 2017;35:159–73.
- Froessler B, Palm P, Weber I, Hodyl NA, Singh R, Murphy EM. The Important Role for Intravenous Iron in Perioperative Patient Blood Management in Major Abdominal Surgery. *Annals of Surgery*. 2016;264(1):41–6.
- Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *Bmj*. 2007;334(7589):349–51.
- Godlee F. Milestones on the long road to knowledge. *BMJ*. 2007 Jan 6;334(suppl_1):s2–3.
- Gombotz H, Kastner P, Nørgaard A, Hofmann A. Supporting Patient Blood Management in the EU A Practical Implementation Guide for Hospitals. European Commission - Directorate-General for Health and Food Safety. 2017.
- Goodnough LT, Levy JH, Murphy MF. Blood Transfusion 1 Concepts of blood transfusion in adults. *The Lancet*. 2013;381:1845–54.
- Goubran H, Sheridan D, Radosevic J, Burnouf T, Seghatchian J. Transfusion-related immunomodulation and cancer. *Transfusion and Apheresis Science*. 2017;56(3):336–40.

- Greene JA, Jones DS, Podolsky SH. Therapeutic Evolution and the Challenge of Rational Medicine. *New England Journal of Medicine*. 2012 Sep 20;367(12):1077–82.
- Hajjar LA, Otávio J, Auler C, Santos L. REVIEW BLOOD TRANSFUSION IN CRITICALLY ILL PATIENTS : STATE OF THE ART. *Clinics*. 2007;62(4):507–24.
- Hajjar LA, Vincent J-L, Galas FRBG, Nakamura RE, Silva CMP, Santos MH, et al. Transfusion Requirements After Cardiac Surgery: The TRACS Randomized Controlled Trial. *JAMA [Internet]*. 2010 Oct 13;304(14):1559–67. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1446>
- Hare GMT, Cazorla-Bak MP, Ku SFM, Chin K, Mistry N, Sklar MC, et al. When to transfuse your acute care patient? A narrative review of the risk of anemia and red blood cell transfusion based on clinical trial outcomes. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie [Internet]*. *Can J Anaesth*; 2020 Nov 1 [cited 2022 Jul 13];67(11):1576–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32770311/>
- Hayes MJ, Kaestner V, Mailankody S, Prasad V. Most medical practices are not parachutes: a citation analysis of practices felt by biomedical authors to be analogous to parachutes. *CMAJ Open*. 2018;6(1):E31–8.
- Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A Multicenter, Randomized, Controlled Clinical Trial of Transfusion Requirements in Critical Care. *New England Journal of Medicine [Internet]*. Massachusetts Medical Society; 1999 Feb 11;340(6):409–17. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199904013401322>
- Hoffman TC, Montori VM, Del Mar C. The connection between evidence-based medicine and shared decision making. *Jama*. 2014;312(13):1295–6.
- Hoffmann TC, del Mar C. Patients' expectations of the benefits and harms of treatments, screening, and tests: a systematic review. *JAMA Intern Med [Internet]*. *JAMA Intern Med*; 2015 Feb 1 [cited 2022 Jun 22];175(2):274–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25531451/>
- Hoffmann TC, del Mar C. Clinicians' Expectations of the Benefits and Harms of Treatments, Screening, and Tests: A Systematic Review. *JAMA Internal Medicine [Internet]*. American Medical Association; 2017 Mar 1 [cited 2022 Jun 22];177(3):407–19. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2596010>
- Hofmann A, Nørgaard A, Kurz J, Choorapoikayil S, Meybohm P, Zacharowski K, et al. Building national programmes of Patient Blood Management (PBM) in the EU - A Guide for Health Authorities. European Commission - Directorate-General for Health and Food Safety. 2017 Mar 31;
- Hopewell S, Omar O, Hyde C, Yu L-M, Doree C, Murphy MF. A systematic review of the effect of red blood cell transfusion on mortality: evidence from large-scale observational studies published between 2006 and 2010. *BMJ Open [Internet]*. 2013;3(5):e002154-. Available from: <http://bmjopen.bmj.com/content/3/5/e002154.full>
- Hovav T, Yedgar S, Manny N, Barshtein G. Alteration of red cell aggregability and shape during blood storage. *Transfusion (Paris)*. 1999;39(March):277–81.
- Howick J, Glasziou P, Aronson JK. The evolution of evidence hierarchies: what can Bradford Hill's 'guidelines for causation' contribute? *J R Soc Med [Internet]*. Royal

- Society of Medicine Press; 2009 May 5 [cited 2022 Jul 2];102(5):186. Available from: </pmc/articles/PMC2677430/>
- Isbister J. Why should health professionals be concerned about blood management and blood conservation. *Updates in Blood Conservation and Transfusion Alternatives*. 2005;2:3–7.
- Isbister JP, Shander A, Spahn DR, Erhard J, Farmer SL, Hofmann A. Adverse Blood Transfusion Outcomes: Establishing Causation. *Transfusion Medicine Reviews* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011;25(2):89–101. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmr.2010.11.001>
- Javidroozi M, Hardy JF, Ozawa S. Patient blood management interventions lead to important benefits for major surgery. Comment on *Br J Anaesth* 2020. *Br J Anaesth* [Internet]. *Br J Anaesth*; 2021 Jan 1 [cited 2022 Jul 9];126(1):e4–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33187634/>
- Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 2014 Apr 10;(4).
- Johnson-Arbor K, Verstraete R. No Bad Blood-Surviving Severe Anemia Without Transfusion. *JAMA Intern Med* [Internet]. *JAMA Intern Med*; 2021 Jan 1 [cited 2022 Jun 23];181(1):7–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33226407/>
- Kaka S, Jahangirnia A, Beaugregard N, Davis A, Tinmouth A, Chin-Yee N. Red blood cell transfusion in myelodysplastic syndromes: A systematic review. *Transfus Med* [Internet]. *Transfus Med*; 2022 Feb 1 [cited 2022 Jul 12];32(1):3–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34927286/>
- Kaserer A, Rössler J, Braun J, Farokhzad F, Pape HC, Dutkowski P, et al. Impact of a Patient Blood Management monitoring and feedback programme on allogeneic blood transfusions and related costs. *Anaesthesia*. 2019;74(12):1534–41.
- Khalafallah AA, Yan C, Al-Badri R, Robinson E, Kirkby BE, Ingram E, et al. Intravenous ferric carboxymaltose versus standard care in the management of postoperative anaemia: a prospective, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet Haematology*. Elsevier; 2016 Sep 14;3(9):e415–25.
- Kmietowicz Z. WHO downgrades oseltamivir on drugs list after reviewing evidence. *BMJ*. British Medical Journal Publishing Group; 2017 Jun 12;357:j2841.
- Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)*. 2017;34(6).
- Kumar A. Perioperative management of anemia: Limits of blood transfusion and alternatives to it. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2009;76(SUPPL. 4):S112-8.
- Kumar A, Mhaskar R, Grossman BJ, Kaufman RM, Tobian AAR, Kleinman S, et al. Platelet transfusion: A systematic review of the clinical evidence. *Transfusion (Paris)*. 2015;55(5):1116–27.
- Leahy MF, Hofmann A, Towler S, Trentino KM, Burrows SA, Swain SG, et al. Improved outcomes and reduced costs associated with a health-system-wide patient blood management program: a retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals. *Transfusion (Paris)*. United States; 2017 Jun;57(6):1347–58.

- Lenzer J, Hoffman JR, Furberg CD, Ioannidis JPA. Ensuring the integrity of clinical practice guidelines: a tool for protecting patients. *BMJ* [Internet]. BMJ Publishing Group Ltd; 2013;347. Available from: <https://www.bmj.com/content/347/bmj.f5535>
- Levy JH, Grottke O, Fries D, Kozek-Langenecker S. Therapeutic plasma transfusion in bleeding patients: A systematic review. *Anesthesia and Analgesia*. 2017;124(4):1268–76.
- Li Y, Xiong Y, Wang R, Tang F, Wang X. Blood banking-induced alteration of red blood cell oxygen release ability. *Blood Transfusion* [Internet]. SIMTI Servizi; 2016 May 1 [cited 2022 Jun 23];14(3):238. Available from: </pmc/articles/PMC4918555/>
- Magruder JT, Blasco-Colmenares E, Crawford T, Alejo D, Conte J V., Salenger R, et al. Variation in Red Blood Cell Transfusion Practices During Cardiac Operations Among Centers in Maryland: Results From a State Quality-Improvement Collaborative. *Annals of Thoracic Surgery*. The Society of Thoracic Surgeons; 2017;103(1):152–60.
- 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.
- Meybohm P, Straub N, Füllenbach C, Judd L, Kleinerüschkamp A, Taeuber I, et al. Health economics of Patient Blood Management: a cost-benefit analysis based on a meta-analysis. *Vox Sanguinis*. 2020;115(2):182–8.
- Montori VM, Brito JP, Murad MH. The Optimal Practice of Evidence-Based Medicine Incorporating Patient Preferences in Practice Guidelines [EARLY VIEW]. *JAMA*. 2013;55905:1–2.
- Montori VM, Leblanc A, Buchholz A, Stilwell DL, Tsapas A. Basing information on comprehensive, critically appraised, and up-to-date syntheses of the scientific evidence: A quality dimension of the International Patient Decision Aid Standards. *BMC Medical Informatics and Decision Making*. 2013;13(SUPPL. 2).
- Morgan DJ, Scherer LD, Korenstein D. Improving Physician Communication About Treatment Decisions: Reconsideration of “Risks vs Benefits.” *JAMA* [Internet]. *JAMA*; 2020 Sep 8 [cited 2022 Jun 23];324(10):937–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150219/>
- Muñoz M, Peña-Rosas JP, Robinson S, Milman N, Holzgreve W, Breyman C, et al. Patient blood management in obstetrics: management of anaemia and haematonic deficiencies in pregnancy and in the post-partum period: NATA consensus statement. *Transfusion Medicine*. John Wiley & Sons, Ltd; 2018 Feb 1;28(1):22–39.
- 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. *Critical Care Medicine*. 2009 Dec;37(12):3124–57.
- National Blood Authority. Patient Blood Management Guidelines | National Blood Authority [Internet]. 2011a [cited 2020 Apr 27]. Available from: <https://www.blood.gov.au/pbm-guidelines>
- National Blood Authority. Patient Blood Management Guidelines: Module 1 Critical Bleeding/Massive Transfusion | National Blood Authority [Internet]. 2011b [cited 2020 Apr 27]. Available from: <https://www.blood.gov.au/pbm-module-1>
- National Blood Authority. Patient Blood Management Guidelines: Module 2 Perioperative | National Blood Authority [Internet]. 2012a [cited 2020 Apr 27]. Available from: <https://www.blood.gov.au/pbm-module-2>

- National Blood Authority. Patient Blood Management Guidelines: Module 3 Medical | National Blood Authority [Internet]. 2012b [cited 2020 Apr 27]. Available from: <https://www.blood.gov.au/pbm-module-3>
- National Blood Authority. Patient Blood Management Guidelines: Module 4 Critical Care | National Blood Authority [Internet]. 2012c [cited 2020 Apr 27]. Available from: <https://www.blood.gov.au/pbm-module-4>
- National Blood Authority. Patient Blood Management Guidelines: Module 5 Obstetrics and Maternity | National Blood Authority [Internet]. 2015 [cited 2020 Apr 27]. Available from: <https://www.blood.gov.au/pbm-module-5>
- National Blood Authority. Patient Blood Management Guidelines: Module 6 Neonatal and Paediatrics | National Blood Authority [Internet]. 2017 [cited 2020 Apr 27]. Available from: <https://www.blood.gov.au/pbm-module-6>
- Nielsen ND, Martin-Loeches I, Wentowski C. The Effects of red Blood Cell Transfusion on Tissue Oxygenation and the Microcirculation in the Intensive Care Unit: A Systematic Review. *Transfus Med Rev.* 2017;31(4):205–22.
- Nissen T, Wynn R. The clinical case report: A review of its merits and limitations. *BMC Research Notes* [Internet]. BioMed Central Ltd.; 2014 Apr 23 [cited 2022 Apr 8];7(1):1–7. Available from: <https://bmcrsnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-0500-7-264>
- Opie. OPIE ON THE HEART. *The Lancet* [Internet]. 1980 Mar 25 [cited 2013 Jun 23];315(8170):692. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067368092838X>
- Patel S v., Kidane B, Klingel M, Parry N. Risks associated with red blood cell transfusion in the trauma population, a meta-analysis. *Injury* [Internet]. *Injury*; 2014 [cited 2022 Jul 3];45(10):1522–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24975652/>
- Pavenski K, Stanworth S, Fung M, Wood EM, Pink J, Murphy MF, et al. Quality of Evidence-Based Guidelines for Transfusion of Red Blood Cells and Plasma: A Systematic Review. *Transfusion Medicine Reviews* [Internet]. W.B. Saunders; 2018 Jul 1 [cited 2018 Jul 25];32(3):135–43. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2018.05.004><http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0887796318300178>
- Pereira T V., Horwitz RI, Ioannidis JPA, B D, AB H, JP I, et al. Empirical Evaluation of Very Large Treatment Effects of Medical Interventions. *JAMA.* 2012;308(16):1676.
- Pfuntner A, Wier L, Stocks C. STATISTICAL BRIEF - Most Frequent Procedures Performed in U.S. Hospitals, 2010. Agency for Healthcare Research and Quality [Internet]. 2013;1–9. Available from: <http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb149.pdf>
- Refaai MA, Blumberg N. Transfusion immunomodulation from a clinical perspective: An update. *Expert Review of Hematology.* 2013;6(6):653–63.
- Remy KE, Hall MW, Cholette J, Juffermans NP, Nicol K, Doctor A, et al. Mechanisms of red blood cell transfusion-related immunomodulation. *Transfusion (Paris).* 2018;58(3):804–15.
- Riggs BL, Hodgson SF, O’Fallon WM, Chao EYS, Wahner HW, Muhs JM, et al. Effect of Fluoride Treatment on the Fracture Rate in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *New England Journal of Medicine.* Massachusetts Medical Society; 1990 Mar 22;322(12):802–9.

- Roback JD, Neuman RB, Quyyumi A, Sutliff R. Insufficient nitric oxide bioavailability: A hypothesis to explain adverse effects of red blood cell transfusion. *Transfusion (Paris)*. Wiley/Blackwell (10.1111); 2011 Apr;51(4):859–66.
- Roden DM, Reece SB, Higgins SB, Mayol RF, Gammans RE, Oates JA, et al. Total suppression of ventricular arrhythmias by encainide. Pharmacokinetic and electrocardiographic characteristics. *N Engl J Med [Internet]*. *N Engl J Med*; 1980 Apr 17 [cited 2022 Apr 8];302(16):877–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6767186/>
- Roman MA, Abbasciano RG, Pathak S, Oo S, Yusoff S, Wozniak M, et al. Patient blood management interventions do not lead to important clinical benefits or cost-effectiveness for major surgery: a network meta-analysis. *Br J Anaesth [Internet]*. *Br J Anaesth*; 2021 Jan 1 [cited 2022 Jul 9];126(1):149–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32620259/>
- Rungatscher A, Milani E, Covajes C, Hallström S, Gottin L, Guidi GC, et al. Blood transfusions may impair endothelium-dependent vasodilatation during coronary artery bypass surgery. *Microvascular Research*. 2017;112:109–14.
- Sadeghi-Bazargani H, Tabrizi JS, Azami-Aghdash S. Barriers to evidence-based medicine: A systematic review. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*. 2014;20(6):793–802.
- Salpeter SR, Buckley JS, Chatterjee S. Impact of more restrictive blood transfusion strategies on clinical outcomes: A meta-analysis and systematic review. *The American Journal of Medicine [Internet]*. Elsevier Inc; 2014 Dec 19;127(2):124–131.e3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.09.017>
- Santos AA, Sousa AG, Piotto RF, Pedroso JCM. Mortality risk is dose-dependent on the number of packed red blood cell transfused after coronary artery bypass graft | Risco de mortalidade é dose-dependente do número de unidades de concentrado de hemácias transfundidas após cirurgia de revascularização. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery [Internet]*. 2013;28(4):509–17. Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/1678-9741.20130083>
- Satchwell TJ, Toye AM. Band 3, an essential red blood cell hub of activity. *Haematologica [Internet]*. *Haematologica*; 2021 Nov 1 [cited 2022 Jun 23];106(11):2792–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33979993/>
- Seeber P, Döbel KU, Isbister JP, Murray K, Shander A, Trentino KM, et al. Mortality and morbidity in non-transfusable and transfusable patients: A systematic review and meta-analysis. *Transfusion (Paris) [Internet]*. *Transfusion*; 2022 Mar 1 [cited 2022 Jun 21];62(3):685–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34967018/>
- Senay S, Toraman F, Karabulut H, Alhan C. Is it the patient or the physician who cannot tolerate anemia? A prospective analysis in 1854 non-transfused coronary artery surgery patients. *Perfusion*. 2009;24(6):373–80.
- Shah A, Brunskill SJ, Desborough MJ, Doree C, Trivella M, Stanworth SJ. Transfusion of red blood cells stored for shorter versus longer duration for all conditions. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. John Wiley and Sons Ltd; 2018 Dec 22 [cited 2022 Jun 24];2018(12). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010801.pub3/full>
- Shander A, Goobie SM, Warner MA, Apro M, Bisbe E, Perez-Calatayud AA, et al. The Essential Role of Patient Blood Management in a Pandemic: A Call for Action.

- Anesthesia & Analgesia [Internet]. 2020; Publish Ah. Available from: https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Fulltext/9000/The_Essential_Role_of_Patient_Blood_Management_in.95719.aspx
- Shander A, Hardy J-F, Ozawa S, Farmer SL, Hofmann A, Frank SM, et al. A Global Definition of Patient Blood Management. *Anesthesia & Analgesia* [Internet]. 2022; Available from: https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Fulltext/9900/A_Global_Definition_of_Patient_Blood_Management.312.aspx
- Shander A, Isbister J, Gombotz H. Patient blood management: the global view. *Transfusion (Paris)* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2016 Mar 1;56(S1):S94–102. Available from: <https://doi.org/10.1111/trf.13529>
- Shander A, Javidroozi M, Lobel G. Patient Blood Management in the Intensive Care Unit. *Transfusion Medicine Reviews*. 2017;31(4):264–71.
- Shander A, Lobel GP, Javidroozi M. Transfusion practices and infectious risks. *Expert Review of Hematology*. 2016;9(6):597–605.
- Silva Junior JM da, Rezende E, Amendola CP, Tomita R, Torres D, Ferrari MT, et al. Red blood cell transfusions worsen the outcomes even in critically ill patients undergoing a restrictive transfusion strategy. *Sao Paulo Medical Journal*. 2012;130(2):77–83.
- Smith GCS, Pell JP. Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge : systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 2003;327:1459–61.
- Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Critical Care*. 2019a;23(1):98.
- Spahn DR, Schoenrath F, Spahn GH, Seifert B, Stein P, Theusinger OM, et al. Effect of ultra-short-term treatment of patients with iron deficiency or anaemia undergoing cardiac surgery: a prospective randomised trial. *The Lancet*. Elsevier; 2019b Jun 1;393(10187):2201–12.
- Straus SE, McAlister FA. Evidence-based medicine: a commentary on common criticisms. *Canadian Medical Association Journal*. 2000 Oct 3;163(7):837 LP – 841.
- Szabo E, Moody H, Hamilton T, Ang C, Kovithavongs C, Kjellstrand C. Choice of treatment improves quality of life: A study on patients undergoing dialysis. *Archives of Internal Medicine*. 1997 Jun 23;157(12):1352–6.
- Toledo P. Shared decision-making and blood transfusions: Is it time to share more? *Anesthesia and Analgesia*. 2014;118(6):1151–3.
- Trentino K, Farmer S, Gross I, Shander A, Isbister J. Observational studies - should we simply ignore them in assessing transfusion outcomes? *BMC Anesthesiology*. 2016;16(1):96.
- Trentino KM, Farmer SL, Isbister JP, Sanfilippo FM, Leahy MF, Hofmann A, et al. Restrictive Versus Liberal Transfusion Trials: Are They Asking the Right Question? *Anesthesia & Analgesia* [Internet]. 2020a;131(6):1950–5. Available from: https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Fulltext/2020/12000/Restrictive_Versus_Liberal_Transfusion_Trials__Are.35.aspx

- Trentino KM, Farmer SL, Leahy MF, Sanfilippo FM, Isbister JP, Mayberry R, et al. Systematic reviews and meta-analyses comparing mortality in restrictive and liberal haemoglobin thresholds for red cell transfusion: An overview of systematic reviews. *BMC Medicine* [Internet]. BioMed Central; 2020b Jun 24 [cited 2022 Jul 12];18(1):1–14. Available from: <https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-020-01614-w>
- Trentino KM, Spahn DR, Mace HS, Gombotz H, Hofmann A. Is patient blood management cost-effective? Comment on *Br J Anaesth* 2020. *Br J Anaesth* [Internet]. *Br J Anaesth*; 2021 Jan 1 [cited 2022 Jul 9];126(1):e7–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32988601/>
- Tuo WW, Wang D, Liang WJ, Huang YX. How cell number and cellular properties of blood-banked red blood cells of different cell ages decline during storage. *PLoS ONE*. 2014;9(8):1–8.
- Utter GH, Lee TH, Rivers RM, Montalvo L, Wen L, Chafets DM, et al. Microchimerism decades after transfusion among combat-injured US veterans from the Vietnam, Korean, and World War II conflicts. *Transfusion (Paris)*. 2008;48(8):1609–15.
- Vermeulen Windsant IC, de Wit NC, Sertorio JT, Beckers EA, Tanus-Santos JE, Jacobs MJ, et al. Blood transfusions increase circulating plasma free hemoglobin levels and plasma nitric oxide consumption: a prospective observational pilot study. *Critical Care*. 2012 May 25;16(3):R95.
- Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepción M, Hernandez-Gea V, Aracil C, et al. Transfusion Strategies for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. *New England Journal of Medicine* [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2013 Jan 2;368(1):11–21. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211801>
- Wessem KJP Van, Twigt BA, Duis K, Leenen LPH. Massive transfusion in multi-trauma patients. *International Journal of Case Reports and Images*. 2014 Jun 18;5(7):474.
- Wilkinson KL, Brunskill SJ, Dorée C, Hopewell S, Stanworth S, Murphy MF, et al. The clinical effects of red blood cell transfusions: an overview of the randomized controlled trials evidence base. *Transfus Med Rev* [Internet]. *Transfus Med Rev*; 2011 [cited 2022 Jul 11];25(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21345644/>
- Wilson SR, Strub P, Buist AS, Knowles SB, Lavori PW, Lapidus J, et al. Shared treatment decision making improves adherence and outcomes in poorly controlled asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010;181(6):566–77.
- Wolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: Potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ* [Internet]. 1999;318(7182):527–30. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.318.7182.527>
- World Health Organization. Global Forum for Blood Safety : Patient Blood Management (PBM) Structured observations. 2011;(March):14–5.
- World Health Organization. The urgent need to implement patient blood management: policy brief [Internet]. Geneva PP - Geneva: World Health Organization; 2021. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/346655>
- Yeh DD. Packed red blood cell transfusions in the intensive care unit: treating the patient or the doctor? *ANZ Journal of Surgery*. Wiley/Blackwell (10.1111); 2014 Jan 1;84(4):202–3.

- Yoshida T, Prudent M, D'Alessandro A. Red blood cell storage lesion: Causes and potential clinical consequences. *Blood Transfusion*. 2019;17(1):27–52.
- Zalpuri S, Middelburg RA, Van De Watering L, Vamvakas E, Zwaginga JJ, Van Der Bom JG. Association vs causality in transfusion medicine: Understanding multivariable analysis in prediction vs etiologic research. *Transfusion Medicine Reviews*. 2013;27(2):74–81.

Este preprint foi submetido sob as seguintes condições:

- Os autores declaram que estão cientes que são os únicos responsáveis pelo conteúdo do preprint e que o depósito no SciELO Preprints não significa nenhum compromisso de parte do SciELO, exceto sua preservação e disseminação.
- Os autores declaram que os necessários Termos de Consentimento Livre e Esclarecido de participantes ou pacientes na pesquisa foram obtidos e estão descritos no manuscrito, quando aplicável.
- Os autores declaram que a elaboração do manuscrito seguiu as normas éticas de comunicação científica.
- Os autores declaram que os dados, aplicativos e outros conteúdos subjacentes ao manuscrito estão referenciados.
- O manuscrito depositado está no formato PDF.
- Os autores declaram que a pesquisa que deu origem ao manuscrito seguiu as boas práticas éticas e que as necessárias aprovações de comitês de ética de pesquisa, quando aplicável, estão descritas no manuscrito.
- Os autores declaram que uma vez que um manuscrito é postado no servidor SciELO Preprints, o mesmo só poderá ser retirado mediante pedido à Secretaria Editorial do SciELO Preprints, que afixará um aviso de retratação no seu lugar.
- Os autores concordam que o manuscrito aprovado será disponibilizado sob licença [Creative Commons CC-BY](#).
- O autor submissor declara que as contribuições de todos os autores e declaração de conflito de interesses estão incluídas de maneira explícita e em seções específicas do manuscrito.
- Os autores declaram que o manuscrito não foi depositado e/ou disponibilizado previamente em outro servidor de preprints ou publicado em um periódico.
- Caso o manuscrito esteja em processo de avaliação ou sendo preparado para publicação mas ainda não publicado por um periódico, os autores declaram que receberam autorização do periódico para realizar este depósito.
- O autor submissor declara que todos os autores do manuscrito concordam com a submissão ao SciELO Preprints.