

Reação hemolítica transfusional: diagnóstico e manejo anestésico

Transfusional hemolytic reaction: diagnosis and anesthetic management

Paula de Siqueira Ramos¹, Aline Viana Carvalho Amorim², Cynthia Beatriz Tostes Ferreira², Daiane Aparecida Vilela de Rezende Romanelli³, Izabela Magalhães Campos², Verônica Livia Dias³.

DOI: 10.5935/2238-3182.20170044

RESUMO

¹ Médica em Especialização do CET Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, MG – Brasil
² Médica Anestesiologista – TSA - CET Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, MG – Brasil
³ Médica Anestesiologista – CET Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, MG – Brasil

Nas últimas décadas, a relação entre risco e benefício da transfusão de hemocomponentes em pacientes críticos tem sido objeto de estudo. A hemotransfusão não é isenta de riscos, estando associada a inúmeros eventos adversos como infecções, injúria pulmonar aguda, sobrecarga volêmica, alterações imunes e reações hemolíticas. A melhora dos métodos de triagem sorológica dos doadores reduziu significativamente as taxas de transmissão de doenças infecciosas por meio da hemotransfusão. Com isso as reações hemolíticas transfusionais (RHT) se tornaram uma das principais complicações relacionadas a terapia transfusional. Essas reações são mediadas pelo sistema imunológico e cursam com hemólise. As RHT possuem amplo espectro de manifestações clínicas, podendo variar desde quadros assintomáticos até aqueles potencialmente fatais. A identificação precoce dos sinais e sintomas é fundamental, pois o tratamento é fator decisivo no prognóstico do paciente. O conhecimento da fisiopatologia das RHT auxilia no diagnóstico das mesmas e na diferenciação de causas não imunomediadas de hemólise. O anesthesiologista tem papel fundamental tanto na vigilância do paciente transfundido quanto na identificação e subsequente tratamento das possíveis reações adversas associadas a transfusão perioperatória de hemocomponentes.

Palavras-chave: hemotransfusão; reações adversas; reação hemolítica transfusional

ABSTRACT

Over the last decades the risk-benefit ratio of blood transfusion in critical patients has been object of study. Blood transfusion is definitely not absent of risks such as infections, acute lung injury, fluid overload, immune and hemolytic reactions. The improvement in donor selection reduced significantly the risk of infectious disease transmission through blood components transfusion. Nowadays hemolytic transfusion reactions became one of the major complications related to transfusion therapy. These reactions are mediated through the immune system and cause hemolysis. There is a broad spectrum of clinical signs and symptoms, from asymptomatic patients to the fatal ones. Proper identification of these reactions is mandatory, once immediate treatment is fundamental for a better prognosis. Understanding the physiopathology of blood transfusion reactions helps not only making the correct diagnosis, but also suggests other causes of non-immune mediated hemolysis. The role of the anesthesiologist is fundamental in the surveillance of the transfused patient, as well as in the identification and subsequent treatment of possible adverse reactions related to perioperative blood components transfusion.

Key words: hemotransfusion, adverse reactions, acute hemolytic transfusion reaction.

INTRODUÇÃO

A transfusão de hemocomponentes em pacientes críticos é uma prática comum. Estima-se que 15 a 53% dos pacientes gravemente enfermos são transfundidos durante o período de internação. Embora a transfusão possa ser vital para pacientes com anemia ou sangramento, ela não é isenta de riscos. A taxa de reações adversas relacionadas à transfusão de hemocomponentes é estimada em 660:100.000, sendo 3% dos casos categorizados como reações transfusionais graves.¹ As principais causas de morte relacionadas à transfusão nos Estados Unidos, no período de 2004 a 2006, foram sepse por contaminação da amostra, injúria pulmonar aguda associada à transfusão (transfusion related acute pulmonary injury-TRALI) e reação hemolítica transfusional (RHT), sendo esta última tema do presente artigo. Entre 2011 e 2015, 37 casos fatais de RHT foram registrados pela Food and Drug Administration (FDA), sendo 7,5% devido à incompatibilidade ABO.² No Brasil, a incidência de RHT foi de 0,3% do total de reações notificadas no ano de 2013, segundo o relatório de Hemovigilância da Anvisa.³ Os sinais e sintomas da RHT são inespecíficos. Outras causas de hemólise podem ser erroneamente atribuídas à transfusão, como nos casos de extremos de temperatura, alterações de pressão osmótica ou agressão química. Outras reações transfusionais podem também ser confundidas com RHT. Dessa forma, torna-se fundamental a confirmação da presença de reação transfusional e a definição de sua causa, se hemolítica ou não, para se definir a melhor conduta e tratamento.⁴

FISIOPATOLOGIA

A RHT é uma reação imuno-mediada que ocorre quando há incompatibilidade imunológica entre as hemácias do doador e o receptor.⁵ É necessária a exposição prévia do receptor ao antígeno, com produção de anticorpos capazes de opsonizar as hemácias incompatíveis. Essa primeira exposição pode ocorrer durante a gestação, compartilhamento de agulhas ou contato com micro-organismos intestinais que mimetizam os antígenos envolvidos.⁴ Os anticorpos produzidos podem persistir em altas concentrações na circulação sanguínea e, quando novamente em contato com o antígeno, causar a RHT. Já em outros casos, os anticorpos se reduzem a níveis indetectáveis e a reexposição ao antígeno provocará resposta imunológica após vários dias da transfusão. Comumente, isso ocorre em receptores do tipo sanguíneo O. Em alguns casos, um paciente do tipo sanguíneo A, B ou AB pode apresentar RHT com transfusão de

plasma ou aférese de plaquetas contendo anticorpos contra suas hemácias. Entretanto, isso é mais raro devido à diluição imediata desses anticorpos na circulação sanguínea do receptor durante a transfusão, fazendo com que a reação perca a sua força. Em casos raros, ocorre uma crise hiper-hemolítica, na qual tanto hemácias do doador quanto do receptor são destruídas. O mecanismo envolvido nesse fenômeno não é bem conhecido.

A RHT possui um espectro de gravidade, podendo ser assintomática, causar hemólise semanas após a transfusão ou cursar com hemólise intravascular instantânea e maciça, que pode evoluir para coagulação intravascular disseminada (CIVD), choque e insuficiência renal aguda. Os principais determinantes da gravidade e do início do processo são a natureza dos anticorpos envolvidos (IgG versus IgM, subclasse de IgG, anticorpo ligado a complemento) e sua titulação. Além disso, o volume de hemocomponente transfundido e a densidade de antígenos na superfície das hemácias também se relacionam a gravidade da reação.^{5,6,7,8}

TESTES DE COMPATIBILIDADE

A rotina de testes de compatibilidade de hemácias inclui classificação ABO e fator RhD, triagem de anticorpos IgG contra outros antígenos eritrocitários (exceto ABO) e prova cruzada. O objetivo é detectar a presença de incompatibilidade *in vitro* para prevenção de incompatibilidade *in vivo*.⁹ Nesses testes, é verificada a presença de anticorpos ABO, RhD e outros, tais como Kell, Kidd, Duffy. As hemácias devem ser ABO-compatíveis para se evitar hemólise intravascular. Os pacientes RhD-negativos devem receber hemácias RhD-negativas para prevenir aloimunização anti-D. Os anticorpos anti-Rh, Kell, Kidd, Duffy também podem hemolisar as hemácias transfundidas.¹⁰ Tanto doadores quanto receptores devem ser testados para os anticorpos citados. Após finalização dessa etapa e seleção adequada do doador para determinado receptor, são iniciados os testes de compatibilidade entre ambos, a chamada prova cruzada. A realização de todos os testes dura em média 45 a 60 minutos e, em caso de anticorpos positivos, é necessário um tempo maior para processamento. Na tabela 1 é demonstrada a compatibilidade ABO para terapia transfusional.

Tabela 1: Compatibilidade ABO para terapia transfusional.⁹

DOADOR	RECEPTOR
O	O, A, B, AB
A	A, AB
B	B, AB
AB	AB

TIPOS DE REAÇÃO HEMOLÍTICA TRANSFUSIONAL: AGUDA OU TARDIA

A RHT aguda (RHTa) é aquela que ocorre dentro de 24 horas após a transfusão. É causada pela rápida interação entre anticorpos do receptor e antígenos contidos nas hemácias do doador, ou entre antígenos nas hemácias do receptor e anticorpos no plasma do doador.⁴ O principal mecanismo dessa reação é a incompatibilidade ABO. Os anticorpos envolvidos nessas reações são da classe de imunoglobulinas M (IgM), podendo ser a hemólise intra ou extravascular. Na maioria dos casos, ela ocorre devido a erro processual no ciclo do sangue: troca de amostras para as provas pré-transfusionais ou troca das bolsas para transfusão.

Na RHT tardia (RHTt), as hemácias transfundidas sobrevivem inicialmente e sofrem hemólise após um período de tempo variável, de 2 a 21 dias. Esse tipo de reação ocorre geralmente com receptores sensibilizados por transfusões prévias ou pela gestação. No momento da transfusão de hemocomponentes, os níveis de anticorpos são baixos. No entanto, após a nova exposição, são produzidos mais anticorpos. Quando esses anticorpos atingem titulação mais elevada começa a ocorrer destruição eritrocitária. As manifestações clínicas da RHTt são redução no hematócrito pós-transfusional, icterícia, hemoglobinúria e disfunção renal leve. A RHTt ocorre principalmente por incompatibilidade Rh. Os testes pré-transfusionais podem não detectar os níveis baixos de anticorpos e, devido a isso, torna-se difícil prevenir tal tipo de complicação. Isso coloca a RHTt como importante diagnóstico diferencial de hemorragia de causa cirúrgica, em casos de pacientes com níveis de hematócritos reduzidos no pós-operatório. A tabela 2 apresenta uma comparação resumida dos dois tipos de RHT.

Tabela 2: Comparação entre reação hemolítica transfusional aguda e tardia.⁴

	REAÇÃO HEMOLÍTICA TRANSFUSIONAL AGUDA	REAÇÃO HEMOLÍTICA TRANSFUSIONAL TARDIA
Manifestação dos sintomas	Em até 24 horas após a transfusão	De 2 a 21 dias após a transfusão
Tipo de reação	Intra ou extra-vascular	Extra-vascular
Incompatibilidade principal envolvida	ABO	Rh
Causa principal da reação	Erro processual	Receptores sensibilizados previamente com anticorpos indetectáveis no momento da transfusão

HEMÓLISE INTRA E EXTRAVASCULAR

Uma das reações transfusionais mais catastróficas é a hemólise intravascular, que ocorre por meio da ligação e ativação do complemento. A ação dos componentes C5 a C9 produz múltiplos orifícios na membrana das hemácias causando a destruição das mesmas.⁴ A hemólise intravascular pode ocorrer após a transfusão de apenas 10 mL de hemocomponentes. Cerca de 200mL de hemácias podem ser hemolisadas em 1 hora, com possibilidade de redução da hemoglobina sérica total a 5g por dL em poucas horas.⁸ Após a hemólise, há elevação da fração de hemoglobina livre no plasma, que pode se ligar a proteínas plasmáticas, tais como haptoglobina, hemopectina e albumina. Quando essas ligações tornam-se saturadas, a hemoglobina livre restante na circulação é filtrada nos glomérulos. Quando a capacidade de reabsorção tubular é atingida, ocorre excreção da hemoglobina na urina, a chamada hemoglobinúria.⁹ Ainda após a ativação do complemento, mastócitos são estimulados a liberar histamina e serotonina, o que leva à vasodilatação, aumento da permeabilidade capilar, com consequente perda de fluidos para o terceiro espaço. Citocinas são liberadas pela estimulação leucocitária e ocorre resposta inflamatória sistêmica, com febre, hipotensão, ativação de neutrófilos e dano endotelial. A ativação simultânea do sistema cinina-caliceína e cascata de coagulação pode causar a evolução do quadro para CIVD. O consumo de fatores de coagulação tem como consequência sangramento difuso, culminando com disfunção múltipla de órgãos. A RHT aguda intravascular é potencialmente fatal e mais grave do que a extravascular, sendo, portanto, fundamental a sua prevenção para o prognóstico do paciente.^{4,9}

Reações envolvendo hemólise extravascular são menos devastadoras, quando comparadas à hemólise intravascular.⁴ É comum os pacientes manifestarem os sintomas após a alta hospitalar ou mesmo serem assintomáticos. Nesse tipo de reação os anticorpos não causam a hemólise imediata das hemácias, ocor-

rendo destruição primariamente no sistema retículo endotelial (SRE).^{8,9} Os anticorpos do receptor opsonizam as hemácias do doador, o que leva ao sequestro e fagocitose por macrófagos e outros fagócitos do SRE, altamente concentrados no fígado e no baço.

SINAIS E SINTOMAS

As manifestações clínicas variam de quadros assintomáticos a casos graves potencialmente fatais. Fatores como volume de sangue transfundido, número de sítios antigênicos na membrana das hemácias e atividade do sistema retículo endotelial determinam a gravidade das reações. As propriedades do anticorpo, incluindo concentração e capacidade de ativação do complemento, também são importantes. Os sinais de reação hemolítica transfusional são sudorese, febre, dor torácica ou abdominal, náuseas, vômitos, dispneia, urticária (tabela 3). Entretanto, tais sintomas podem estar mascarados em um paciente anestesiado. Assim, em um paciente sob anestesia geral ou em coma, os principais sinais indicadores de hemólise são hemoglobínúria, hipotensão ou sangramento dos sítios de punção, sendo este último sugestivo de CIVD.^{4,9,10}

Tabela 3: Sinais e sintomas da reação hemolítica transfusional (RHT).⁹

Sinais e sintomas da RHT	
Febre	Náusea
Sudorese	Rubor
Dor torácica	Dispneia
Hipotensão	Hemoglobínúria

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA RHT

Embora pouco comum, é possível a ocorrência de hemólise de hemácias durante a terapia transfusional devido a alterações térmicas, osmóticas ou mecânicas. As alterações térmicas ocorrem quando as hemácias são expostas a calor excessivo (acima de 40 graus celsius).¹¹ ou a baixas temperaturas na ausência de agentes crioprotetores, tais como glicerol ou dimetilsulfóxido (DMSO). Alterações osmóticas são observadas quando as hemácias são expostas a soluções hipotônicas, tais como solução glicosada 5% e água destilada. Ocorre entrada de água livre nas mesmas causando edema e lise celular. A hemólise mecânica é causada por trauma nas hemácias devido a agulhas de pequeno calibre, bombas mecânicas e/ou impactos fortes na linha do equipo da bolsa de sangue.¹² Os pacientes com tais tipos de hemólise apresentarão sinais e sintomas semelhantes aos causados pela hemólise imunológica, incluindo febre, dor torácica, sudorese, hemoglobina livre no

plasma e na urina, aumento de LDH, dosagem de bilirrubina elevada e de haptoglobina reduzida. O que determinará a causa da hemólise serão os testes de antiglobulina negativos (Coombs direto e indireto) associado a indícios na história (aquecimento inadequado da bolsa de sangue, uso de fluido diluente inapropriado, etc).⁴

TRATAMENTO DA RHT

Diante da suspeita de hemólise ou de hemoglobínúria, o tratamento deve ser instituído imediatamente, uma vez que a RHT é considerada uma emergência médica. O protocolo de avaliação das reações transfusionais que habitualmente existe nas instituições, deve ser seguido rigorosamente (tabela 4). O banco de sangue deve ser imediatamente comunicado e deve-se iniciar o processo de verificação para checar se o hemocomponente correto foi transfundido ao paciente (documentos de identificação das amostras, etc). Amostras de urina e sangue devem ser coletadas para análise. Testes de compatibilidade devem ser repetidos: se a incompatibilidade for descartada no teste ABO, estudos adicionais de anticorpos serão necessários. O resultado positivo no Coombs indireto sugere reação não relacionada à incompatibilidade ABO. Já o Coombs direto pode ser positivo na RHT. Entretanto, ele pode apresentar resultado negativo na incompatibilidade ABO ou em casos de hemólise grave, nos quais todas as hemácias contendo anticorpos em suas superfícies sofreram lise.¹⁰ Hemoglobina livre pode ser detectada na urina apenas nos casos de hemólise intravascular.⁴

O manejo clínico deve ter como prioridade a confirmação da hemólise, distinção entre suas possíveis causas e estabilização do paciente. A prevenção de insuficiência renal aguda deve ser realizada através de hidratação e uso de diuréticos visando débito urinário acima de 75mL por hora. Recomenda-se a alcalinização da urina para prevenir a precipitação de ácido hematínico no túbulo distal dos glomérulos.⁹

Do ponto de vista laboratorial, a contagem de plaquetas, tempo de protrombina e tempo de trombolastina parcial ativada devem ser mensurados e mantidos em seus valores basais. Os principais marcadores bioquímicos da RHT são desidrogenase láctica (LDH) e bilirrubina indireta, ambas aumentadas, e haptoglobina reduzida.³ O nível sérico de hemoglobina estará reduzido, com possível necessidade de transfusão, de acordo com a gravidade do quadro hemolítico.

Uma abordagem conhecida para o tratamento de dos casos de RHT grave foi proposta por Seager e colaboradores.¹³ Eles postularam que as hemácias hemolisadas deveriam ser eliminadas dos rins por meio

da substituição completa do volume sanguíneo do paciente por sangue compatível, através de um circuito de circulação extracorpórea. Em 2015, Weinstock e colaboradores.¹⁴ Publicaram um relato de caso de RHTa envolvendo incompatibilidade ABO cujo tratamento foi realizado com eculizumab, um anticorpo monoclonal que liga o componente C5 do complemento e bloqueia sua clivagem. O tratamento teve início cerca de uma hora após a transfusão sanguínea. Hemoglobinemias e hemoglobinúrias persistiram por várias horas, contudo, não houve manifestação de insuficiência renal, hipotensão ou CIVD.

Tabela 4: Passos no tratamento da RHT.⁹

INTERROMPER A TRANSFUSÃO IMEDIATAMENTE
Manter o débito urinário de pelo menos 75 a 100mL por hora A) Administração vigorosa de hidratação endovenosa; considerar manitol (12,5 a 50g, em 5 a 15 minutos); B) Se a conduta citada no passo (a) não for efetiva, administrar furosemida endovenosa (20 a 40mg);
Alcalinização da urina: 40 a 70 mEq de bicarbonato para um paciente de 70 kg de peso corporal em geral aumenta o pH urinário para 8; em caso de persistência de pH abaixo desse valor, considerar repetir dose de bicarbonato
Determinar contagem de plaquetas, tempo de tromboplastina, nível de fibrinogênio sérico
Retornar bolsa para o banco de sangue repetir a prova cruzada
Envio de amostra de sangue e urina do paciente para avaliação laboratorial
Prevenção de hipotensão e manutenção de adequado fluxo sanguíneo renal

CONCLUSÃO

Embora tenham se observado avanços na prática médica nos últimos tempos, a observação do paciente ao longo de todo o processo de hemotransfusão ainda é a melhor conduta para o bom prognóstico de uma RHT. A monitoração constante dos sinais vitais e do aspecto da urina são formas de prevenir complicações mais graves. Através da observação e monitoração, pode-se fazer a detecção precoce da RHT e instituir tratamento adequado precocemente. As RHT fatais geralmente envolvem incompatibilidade ABO. Entretanto, em pacientes gravemente enfermos, outros tipos de incompatibilidade também podem levar ao óbito se não tratadas adequadamente.¹⁵ Assim, o anestesiológico tem papel fundamental no cuidado ao paciente com necessidade de transfusão desde

sua correta indicação no período perioperatório até sua evolução pós-transfusão.

REFERÊNCIAS

1. Frazier SK, Higgins J, Bugajski A, Jones AR, Brown MR. Adverse reactions to transfusion of blood products and best practices for prevention. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2017.
2. Holness L. Total fatalities (FDA). *ABC Newsletter.* April 13, 2007.
3. Anvisa. Agência nacional de vigilância sanitária. Relatório de hemovigilância. 2007 – 2013.
4. Kleinman S. Hemolytic transfusion reactions. Literature review current through. [atualizada em 2017 Mar 27; acesso em 2017 Jun]. Disponível em: www.uptodate.com
5. Davenport RD. Pathophysiology of hemolytic transfusion reactions. *Semin Hematol.* 2005; 42: 165.
6. William J. Savage transfusion reactions hematologic oncologic. *North Am.* 2016; 30: 619-34.
7. Economidou J, Hughes-Jones NC, Gardner B. Quantitative measurements concerning A and B antigen sites. *Vox Sang.* 1967; 12: 321.
8. Stowell SR, Winkler AM, Maier CL, Arthur CM, Smith NH, Girard-Pierce KR, et al. Initiation and regulation of complement during hemolytic transfusion reactions. *Clinical & Developmental Immunology.* 2012; 201: 1-12.
9. Miller R, Eriksson L, Fleisher L, Wiener-Kronish J, Young W. *Miller's anesthesia*, volumes 1 and 2, 7th edition. *Anesthesiology.* 2010; 112: 260-1.
10. Barash P, Cullen B, Stoelting R, Cahalan M, Stock M, Ortega R. *Clinical Anesthesia.* 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwers Business; 2013.
11. Utoh J, Harasaki H. Damage to erythrocytes from long-term heat stress. *Clin Sci (Lond)* 1992; 82: 9.
12. Dubey A, Verma A, Sonker A, Sachan D, Chaudhary R. Transfusion medicine illustrated. Sudden increased incidence of transfusion reactions reported from a Ward: root cause analysis. *Transfusion medicine illustrated.* 2009; 49: 409-10.
13. Seager O, Nesmith M, Begelman K, Cullen P, Noyes W, Modell J, et al. Massive acute hemodilution for incompatible blood reaction. *JAMA.* 1974; 229(7): 790-2.
14. Weinstock C, Möhle R, Dorn C, Weisel K, Höchsmann B, Schrezenmeier H, et al. Successful

use of eculizumab for treatment of an acute hemolytic reaction after ABO-incompatible red blood cell transfusion. *Transfusion*. 2015; 55(3): 605-10.

15. Menendez JB, Edwards B. Early identification of acute hemolytic transfusion reactions: realistic implications for best practice in patient monitoring. *Medsurg nurs*. 2016; 25(2): 88-90.
-