

Estado da publicação: Não informado pelo autor submissor

Gerenciamento de Sangue do Paciente (PBM): um caminho para a medicina sem sangue

Juan Carlos Montano-Pedroso

<https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.6564>

Submetido em: 2023-08-04

Postado em: 2023-08-16 (versão 4)

(AAAA-MM-DD)

A moderação deste preprint recebeu o endosso de:

Antonio Alceu dos Santos (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4487-3623>)

Gerenciamento de Sangue do Paciente (PBM): um caminho para a medicina sem sangue

Patient Blood Management (PBM): A path to bloodless 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 tradicional e popular, considerada benéfica na redução da mortalidade. A medicina baseada em evidências (MBE) busca decisões médicas embasadas em provas científicas. **Método:** Este estudo avaliou a transfusão sob a ótica da MBE através de uma revisão narrativa. **Resultados:** Revisão de ensaios clínicos randomizados (ECRs) mostrou que transfusão restritiva reduz mortalidade comparada a menos restritiva. 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. Revisões de estudos observacionais associaram transfusão a aumento de mortalidade, sendo que os critérios de Bradford Hill sugerem uma relação causal. Revisão sistemática da literatura demonstra que o Gerenciamento de Sangue do Paciente (PBM) promove redução da mortalidade e melhores desfechos clínicos. Embora o PBM forneça uma abordagem para reduzir o uso de sangue armazenado, ele não desafia a suposição básica de que a transfusão em algum momento é necessária ou benéfica. **Conclusão:** Seguindo o importante princípio atribuído a Hipócrates que rege a profissão médica, “*Primum non nocere*” (antes de tudo, não fazer mal), se faz necessário reavaliar com urgência a permanência no arsenal médico da transfusão de sangue, uma terapia que apresenta benefício duvidoso, mas danos comprovados. Até que esta reavaliação seja feita de forma cabal pela comunidade médica, os pacientes devem ser integralmente informados desde já a respeito de todos estes fatos para que possam exercer de forma plena sua autonomia.

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

Abstract

Introduction: Blood transfusion is traditional and popular, considered beneficial in reducing mortality. Evidence-based medicine (EBM) seeks medical decisions based on scientific evidence. **Method:** This study evaluated blood transfusion from the perspective of EBM through a narrative review. **Results:** Review of randomized controlled trials (RCTs) showed that restrictive transfusion reduces mortality compared to less restrictive transfusion. No randomized placebo-controlled trials evaluating the efficacy of blood transfusion were found, creating uncertainty about the effect of blood transfusion, both in the restrictive and liberal modalities, on mortality. Systematic review of the quality of blood transfusion guidelines

demonstrated that the guidelines were developed with low methodological rigor. Reviews of observational studies have linked transfusion to increased mortality, with Bradford Hill criteria suggesting a causal relationship. Systematic literature review demonstrates that Patient Blood Management (PBM) promotes reduced mortality and improved clinical outcomes. Although PBM provides an approach to reducing the use of stored blood, it does not challenge the basic assumption that blood transfusion is necessary or beneficial at some point. **Conclusion:** Following the most important Hippocratic principle guiding the medical profession, "Primum non nocere" (First, do no harm), it is necessary to urgently reevaluate the inclusion of blood transfusion in the medical arsenal, a therapy that presents dubious benefit but proven harms. Until this reevaluation is fully undertaken by the medical community, patients must be fully and adequately informed about all these facts from now on, so that they can fully exercise their autonomy.

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.

O sangue tem sido utilizado como tratamento para diversas doenças desde os tempos antigos. Faraós usavam o sangue para curar filariose, enquanto na Roma antiga, o sangue de gladiadores vencidos era bebido para tratar epilepsia. A transfusão de sangue começou a ser abordada de forma mais fisiológica somente após a descrição do sistema circulatório por Harvey em 1628. (1)

A primeira transfusão de sangue em um ser humano foi realizada em Paris por Jean Baptiste Denis, em 1667, que realizou a transfusão de sangue de um animal para um jovem. (2) James Blundell, um obstetra de Londres, publicou o uso de transfusões de sangue entre humanos em 1818, mas frequentes reações de incompatibilidade e a impossibilidade de armazenamento foram obstáculos para a sua popularização. (3)

A descoberta dos tipos sanguíneos em 1901 pelo médico Karl Landsteiner reduziu as reações de incompatibilidade. Em 1914 publica-se que o sangue pode ser anticoagulado com o uso de citrato, permitindo sua estocagem. Em 1932, na cidade de Leningrado, tem origem o primeiro banco de sangue. Em 1942, uma regra baseada meramente na opinião de especialista para transfundir quando o paciente apresenta hemoglobina inferior a 10 g/dL é publicada e torna-se referência por décadas. (1)

A década de 50 foi marcada pelo aumento intenso do uso de sangue, em resposta à demanda criada pela cirurgia de coração aberto e pelos avanços no tratamento do trauma. Nas décadas de 60 a 70, observa-se o surgimento de hepatites pós-transfusionais, e, na década de 80, surge a AIDS, também transmitida pela transfusão. Medidas de segurança foram implementadas, incluindo triagem de doadores e testes mais eficazes para promover transfusões de sangue mais seguras quanto a transmissão de doenças. (1,4) Atualmente, a transfusão de sangue é um dos procedimentos mais realizados durante internações hospitalares nos Estados Unidos (5) assim como no Brasil, que em 2019 realizou mais de 2,95 milhões de transfusões. (6)

Por outro lado, um conceito que vem ganhando atenção no meio científico é o da Medicina Baseada em Evidências (MBE), que é uma abordagem que otimiza a tomada de decisão médica, enfatizando o uso de evidências de pesquisas bem conduzidas que comprovem a eficácia e segurança dos tratamentos. O termo foi utilizado pela primeira vez por pesquisadores da Universidade McMaster, no Canadá, nos anos 90, com o objetivo de incorporar achados de pesquisas clínicas no processo de tomada de decisão para levar mais ciência à medicina. (7) Observa-se, portanto, que o movimento da Medicina Baseada em Evidências começou a ganhar corpo apenas após a transfusão de sangue já ter se tornado um tratamento muito popular.

Na concepção da MBE, os ensaios clínicos randomizados são considerados o estudo primário de maior evidência científica. Neste tipo de estudo os pacientes são sorteados para diferentes grupos, para que todos

tenham as mesmas chances. Um grupo recebe o novo tratamento, e o outro grupo recebe um outro tratamento ou placebo. Depois de um tempo, observa-se o que aconteceu em cada grupo. Como os dois grupos são praticamente idênticos graças ao sorteio, sendo a única diferença que um grupo recebeu o tratamento e outro não, pode-se apontar o tratamento como o causador das diferenças percebidas entre os dois grupos. Por tais motivos, tais estudos são usados por agências reguladoras, como a americana *Food and Drug Administration* (FDA) e a brasileira Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), para aprovação de novos tratamentos.

Em relação à eficácia da transfusão de sangue com este tipo de estudo, há 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”. (8) Por tais motivos, Kumar destacou que “a transfusão nunca foi submetida à avaliação de segurança e eficácia pela FDA”, apesar desta agência permitir seu uso. (9)

Embora não existam ensaios clínicos randomizados comparando transfusão de sangue com placebo, ensaios clínicos randomizados comparando uma estratégia transfusional liberal, onde se transfunde mais, versus restritiva, onde se transfunde menos e os pacientes ficam um pouco mais anêmicos, foram conduzidos, sendo o *TRICC trial* o primeiro a fazer este tipo de comparação no final da década de 90. (10) Este estudo, realizado em pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), concluiu que não houve diferenças na sobrevida geral, porém observou menor mortalidade no grupo restritivo durante a hospitalização.

Após a publicação do *TRICC trial*, outros ensaios clínicos randomizados comparando uma estratégia transfusional restritiva com uma liberal em diferentes situações clínicas foram realizados, como cirurgia cardíaca e sangramento digestivo, e concluíram que as estratégias transfusionais mais restritivas apresentaram menor mortalidade e menos desfechos clínicos adversos. Uma revisão sistemática com metanálise desses ensaios clínicos randomizados confirmou esses achados. (11)

Uma revisão sistemática com metanálise é um tipo de pesquisa em que os pesquisadores resumem e combinam informações de muitos estudos diferentes sobre um mesmo assunto. Nestas revisões os pesquisadores procuram em todos os lugares onde estudos foram publicados, como revistas científicas e bases de dados, sendo a busca realizada de forma criteriosa e organizada (sistemática) para não deixar nenhum estudo importante de fora. Já a metanálise é o agrupamento matemático dos dados dos estudos que entraram na revisão.

Com base nas revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados, as diretrizes médicas atuais recomendam uma transfusão restritiva em vez de uma liberal para a maioria dos pacientes. No entanto, tais diretrizes parecem não considerar uma limitação importante desses ensaios clínicos que comparam diferentes estratégias transfusionais: a falta de um grupo controle placebo. (12) Trentino e colaboradores mencionaram em uma publicação científica que “esses estudos não foram projetados para testar especificamente a eficácia da transfusão, pois não comparam a transfusão de sangue com placebo. Em outras palavras, eles não respondem à pergunta: Qual o efeito da transfusão na mortalidade?” (13) De fato, uma revisão sistemática que fez uma análise da qualidade das diretrizes para o tratamento transfusional concluiu que “houve um rigor científico limitado no desenvolvimento de suas recomendações”. (14)

Alguns defendem que há tratamentos médicos cuja eficácia é tão óbvia que dispensariam avaliação em ensaios clínicos randomizados controlados por placebo. (15) Comumente, esses autores comparam esses tratamentos ao uso de paraquedas por pessoas que saltam de aviões. (16) De fato, é incontestável que o uso de paraquedas salva vidas nessa situação, embora ensaios clínicos randomizados comparando a mortalidade entre aqueles que saltam com e sem paraquedas jamais tenham sido realizados. Essa analogia é então usada para justificar a dispensa de ensaios clínicos randomizados para comprovação de benefícios de algumas terapias, como a transfusão em hemorragias graves.

Um grupo de pesquisadores procurou avaliar o quão apropriado é o uso desta analogia do paraquedas na medicina. (17) 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 e evidente, tal como a do paraquedas.

Para 22 destes tratamentos, os autores encontraram ensaios clínicos randomizados que, por fim, testaram a eficácia da intervenção. Em apenas 6 casos (27%), os tratamentos mostraram uma eficácia estatisticamente significativa, 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. Diante dos dados coletados, os pesquisadores concluíram que a maioria das analogias dos tratamentos médicos com o paraquedas é na realidade inapropriada, incorreta ou mal aplicada. (17) Esta pesquisa também demonstra que, em muitas situações, tratamentos que os médicos tinham a mais plena convicção que eram benéficos se revelaram na realidade ineficazes, conforme os resultados demonstrados em ensaios clínicos randomizados.

Apesar de não existirem ensaios clínicos randomizados que tenham comparado a transfusão de sangue versus a não transfusão, há estudos observacionais que fizeram este tipo de comparação. Nos estudos

observacionais os pesquisadores simplesmente observam as pessoas e o que acontece com elas ao receberem ou não um tratamento, sem interferir diretamente. Eles não fazem um sorteio ou distribuem tratamentos como nos ensaios clínicos randomizados. Uma revisão sistemática com metanálise desses estudos observacionais avaliou desfechos clínicos em 272.596 pacientes críticos e observou que, em 42 dos 45 estudos, os riscos das transfusões superaram os benefícios. Dos 18 estudos que avaliaram mortalidade, em 17 a transfusão foi um fator independente de maior mortalidade. (18)

Os malefícios observados com a transfusão são atribuídos principalmente aos efeitos deletérios que ela pode gerar no sistema imunológico de quem recebe a transfusão, chamado de imunomodulação associada à transfusão (19), e às várias alterações que ocorrem nas hemácias estocadas nas bolsas de sangue, tais como alterações biomecânicas (as hemácias se tornam mais rígidas), biofísicas (as hemácias perdem as cargas negativas das suas membranas, que evitam que elas se agrupem) e morfológicas (as hemácias adquirem um formato mais esférico, que pode dificultar sua circulação), algumas delas irreversíveis (20) e com início após apenas poucas horas de armazenamento (21), e que podem prejudicar o funcionamento das hemácias e causar danos no organismo do receptor, chamadas de lesão por estocagem (Figura 1). (22,23)

Estudo publicado emulou ensaios clínicos randomizados hipotéticos usando grandes dados do mundo real, a fim de superar as limitações de ensaios clínicos randomizados que estudaram o efeito do tempo de armazenamento das bolsas de sangue. (23) Tal estudo visou esclarecer os efeitos adversos do tempo de armazenamento e concluiu que a transfusão de bolsas de sangue armazenadas por mais de uma ou duas semanas aumentou a mortalidade do receptor da transfusão. Além disso, segundo uma revisão sistemática, o principal suposto mecanismo de ação fisiológico da transfusão, a melhora da oxigenação, não foi observado na maioria dos estudos clínicos. (24)

Alguns pesquisadores mencionam que os resultados provenientes dos estudos observacionais não provam que a transfusão de sangue seja a causadora do aumento da mortalidade, e que tal associação é decorrente da maior gravidade da doença presente nos pacientes transfundidos em comparação com a menor gravidade naqueles que não recebem a transfusão. De fato, nos estudos observacionais, a distribuição dos pacientes nos grupos estudo e controle não é feita por sorteio, como ocorre nos ensaios clínicos randomizados, e por isso não é possível determinar causalidade, tal como é possível de se determinar nos estudos randomizados bem conduzidos. Para estas situações foram desenvolvidos os critérios de causalidade de Bradford

Hill, a fim de avaliar a existência de causalidade em estudos observacionais. (25)

Os critérios de Bradford Hill foram aplicados no passado em estudos observacionais para comprovar a causalidade do tabagismo no desenvolvimento de câncer de pulmão. Uma análise utilizando estes mesmos critérios foi realizada por Isbister e colaboradores nos estudos envolvendo a transfusão de sangue. Tais pesquisadores verificaram que todos os critérios de causalidade de Bradford Hill foram contemplados, apontando a transfusão como sendo a causadora da piora clínica dos pacientes (Quadro 1). (26)

Diante das evidências que apontam melhores resultados clínicos quando se reduzem as transfusões de sangue, uma nova abordagem de tratamento, chamada Gerenciamento de Sangue do Paciente (*Patient Blood Management*, PBM), tem sido recomendada tanto na literatura médica (27) quanto pela Organização Mundial de Saúde (OMS). (28) O PBM é definido atualmente como uma “uma abordagem centrada no paciente e organizada, na qual toda a equipe de saúde coordena esforços para melhorar os resultados, gerenciando e preservando o sangue do próprio paciente.” (29)

O PBM consiste, na prática, na combinação de medicamentos, equipamentos e/ou técnicas cirúrgicas que envolvem: 1) aumentar a hematopoese (formação de células sanguíneas) 2) controlar a perda de sangue; e 3) maximizar a tolerância à anemia. (30) Desta forma, o PBM foca na importância do próprio sangue do paciente como um recurso valioso e único, o qual deve ser conservado e gerenciado de maneira adequada, de forma que uma redução na transfusão é uma consequência natural do uso do PBM. Uma revisão sistemática com metanálise, contemplando 235.779 pacientes, concluiu que o PBM está associado a uma redução das transfusões de sangue, assim como de complicações como insuficiência renal aguda, infecção, eventos tromboembólicos, tempo de internação e mortalidade. (31)

Estudo brasileiro concluiu 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. (32) De fato, as intervenções mais comumente propostas pelo PBM encontram-se contempladas no Sistema Único de Saúde (SUS). Estudos de análise econômica também demonstraram significativa redução de custos com o PBM. (33,34)

Embora o PBM seja um passo importante e louvável para se reduzir a transfusão de sangue, ele parece ser ainda insuficiente, uma vez que a transfusão, ainda que na modalidade restritiva, continua fazendo parte do arsenal terapêutico do PBM. (35) Conforme menciona o professor Bruce Spiess: “o PBM fornece uma abordagem para reduzir o uso de sangue armazenado, mas não desafia a suposição básica de que a transfusão em algum momento é necessária ou benéfica.” (36) É digno de nota que diversos

estudos concluíram haver aumento da morbidade e mortalidade mesmo quando apenas uma única bolsa de sangue é transfundida. (37,38)

Além disso, estudos apontam para a presença de benefícios clínicos quando se adota uma prática que segue os princípios do PBM, porém sem o uso de nenhuma transfusão de sangue. Uma revisão sistemática com metanálise de estudos observacionais foi publicada comparando a mortalidade e a morbidade em pacientes transfusáveis e não transfusáveis. (39) 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.

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

Em todos os outros desfechos clínicos avaliados nesta revisão, tais como infecção, Acidente Vascular Cerebral, 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 grupos. Quanto ao tempo de internação em UTI, ele foi menor no grupo não transfusável. Nem nos quatro estudos que avaliaram a mortalidade em curto prazo em pacientes com anemia grave ou choque hemorrágico houve maior sobrevida no grupo transfusável. (39)

Embora a transfusão de sangue seja a causadora de resultados adversos, ela continua sendo popular. (5,40) Revisões sistemáticas da literatura concluíram que tanto pacientes (41) como médicos (42) apresentam uma tendência a superestimar os benefícios de tratamentos e a subestimar seus danos. Um dos motivos para isso ocorrer é o costume de se estabelecer a eficácia dos tratamentos se baseando apenas nos supostos mecanismos fisiológicos das intervenções, ou seja, na explicação biológica de como a intervenção deve funcionar no organismo humano, ao invés de se atentar para as evidências clínicas obtidas nos estudos científicos, negligenciando o que é recomendado pela MBE.

Outra falácia de pensamento que pode contribuir para a popularização da transfusão é a equivocada premissa de que, uma vez que níveis baixos de hemoglobina estão associados a desfechos clínicos adversos e a transfusão promove uma rápida melhora laboratorial desses níveis, então a transfusão gerará benefícios clínicos. De fato, a respeito dos efeitos clínicos da transfusão, artigo de revisão menciona que “Os efeitos das transfusões de

hemácias – objetivos e subjetivos – correlacionam-se mal com os gatilhos, doses ou incrementos de hemoglobina.”(43) Conforme o professor Spiess menciona “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” (44)

Ainda hoje, se um paciente com grave hemorragia é transfundido e sobrevive, o bom desfecho é geralmente atribuído à transfusão, sem haver questionamento se o paciente sobreviveu por outros motivos e apesar dos possíveis malefícios oriundos da transfusão. Já se o paciente morre, o mau resultado é habitualmente atribuído à doença e o papel que a transfusão pode ter desempenhado na morte do paciente não costuma ser considerado. Além disso, fontes comerciais, a mídia e uma visão um tanto mística e emocional relacionada ao sangue também podem contribuir para o desenvolvimento de expectativas equivocadas em pacientes e médicos. (42,45)

A MBE também tem sido pouco utilizada no meio jurídico brasileiro. Estudo que analisou decisões de Tribunais Federais concluiu que a MBE não foi utilizada como fundamento na maioria das decisões, nem contribuiu para uma análise mais adequada da situação do paciente. (46)

Seguindo o importante princípio bioético atribuído a Hipócrates, “*Primum non nocere*” (antes de tudo, não fazer mal), se faz necessário reavaliar com urgência a permanência no arsenal médico de uma terapia que apresenta benefício duvidoso, mas danos comprovados (18). Conforme mencionaram Goodnough e colaboradores, em publicação na *Lancet* (47), “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”. Até que esta reavaliação seja feita de forma cabal pela comunidade médica, os pacientes devem ser integralmente e adequadamente informados desde já a respeito de todos estes fatos para que possam exercer de forma plena sua autonomia. (48)

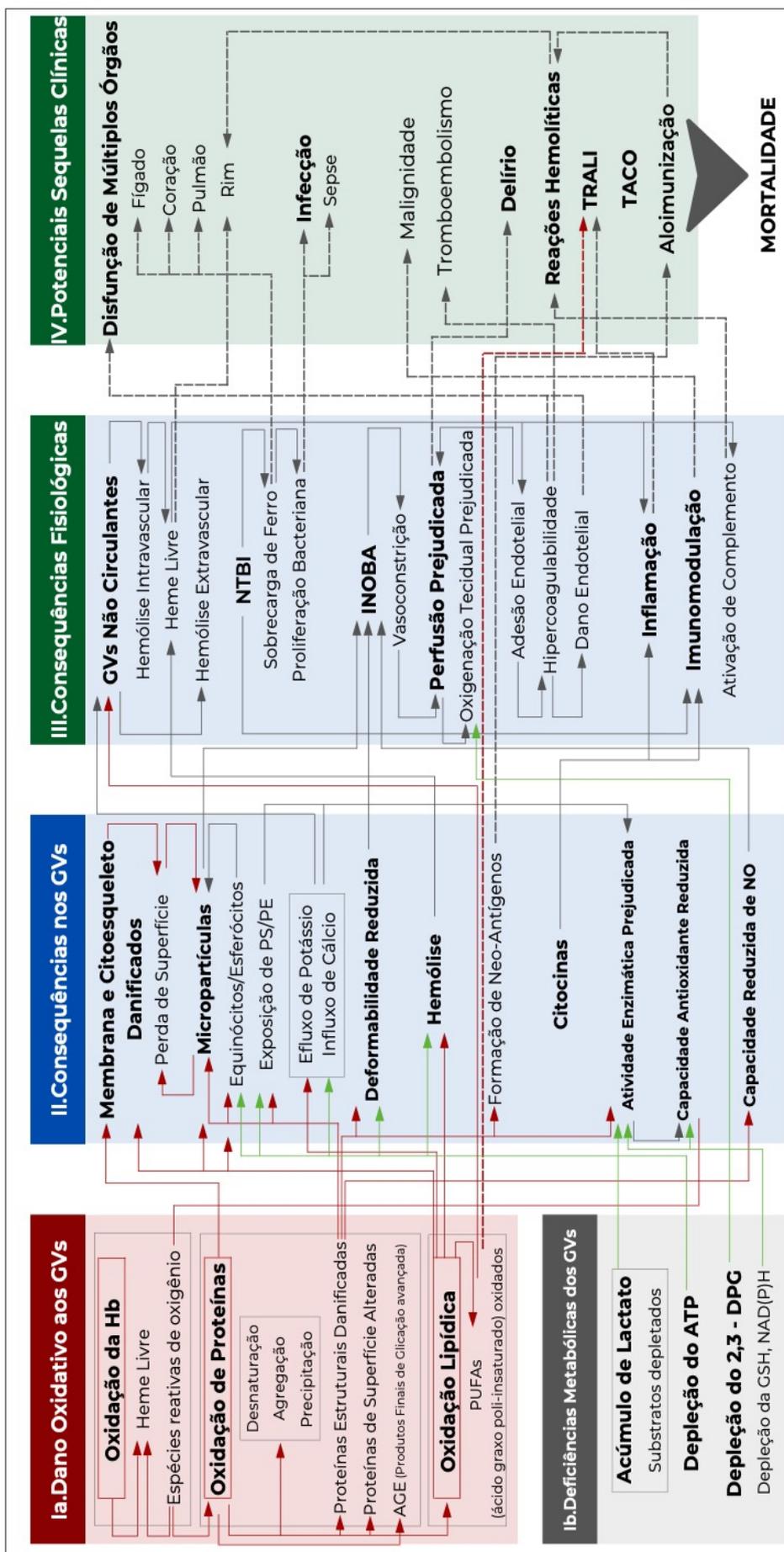


Figura 1 - Potenciais ligações entre elementos de lesão por estocagem de hemácias e sequelas clínicas relacionadas de transfusão de sangue

GVs: glóbulos vermelhos; Hb: Hemoglobina; ATP: Adenosina Trifosfato (ATP); DPG: Difosfoglucosato; GSH: glutationa; 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

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.

Referências

1. Zauder HL, Stehling L. History and Development of Transfusion Medicine. Em: Alternatives to Blood Transfusion in Transfusion Medicine. Network for advancement of transfusion alternatives; 2000. p. 11–9.
2. Farr a D. The first human blood transfusion. *Med Hist.* abril de 1980;24(2):143–62.
3. Fastag E, Sternbach G. RICHARD LOWER: THE ORIGINS OF BLOOD TRANSFUSION. *J Emerg Med.* 2013;(March 2012):1–5.
4. Tobler LH, Busch MP. History of posttransfusion hepatitis. *Clin Chem.* agosto de 1997;43(8 Pt 2):1487–93.
5. Pfunter A, Wier L, Stocks C. STATISTICAL BRIEF - Most Frequent Procedures Performed in U.S. Hospitals, 2010. Agency for Healthcare Research and Quality. 2013;1–9.
6. Ministério da Saúde. Brasil consegue ampliar transfusões de sangue, mas coleta diminui — Ministério da Saúde [Internet]. 2022 [citado 27 de abril de 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2020/junho/brasil-consegue-ampliar-transfusoes-de-sangue-mas-coleta-diminui>
7. Straus SE, McAlister FA. Evidence-based medicine: a commentary on common criticisms. *Can Med Assoc J.* 3 de outubro de 2000;163(7):837 LP – 841.
8. Carson JL, Reynolds RC, Klein HG. Bad bad blood? *Crit Care Med.* setembro de 2008;36(9):2707–8.
9. Kumar A. Perioperative management of anemia: Limits of blood transfusion and alternatives to it. *Cleve Clin J Med.* 2009;76(SUPPL. 4):S112-8.
10. 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. *N Engl J Med.* 11 de fevereiro de 1999;340(6):409–17.
11. Salpeter SR, Buckley JS, Chatterjee S. Impact of more restrictive blood transfusion strategies on clinical outcomes: A meta-analysis and systematic review. *Am J Med.* 19 de dezembro de 2014;127(2):124-131.e3.
12. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: Potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ.* 1999;318(7182):527–30.
13. 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? *Anesth Analg.* 2020;131(6):1950–5.
14. 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. *Transfus Med Rev.* 1º de julho de 2018;32(3):135–43.
15. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *Bmj.* 2007;334(7589):349–51.
16. 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.
17. 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.

18. 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.
19. Refaai MA, Blumberg N. Transfusion immunomodulation from a clinical perspective: An update. *Expert Rev Hematol*. 2013;6(6):653–63.
20. 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. *Am J Hematol*. 1º de maio de 2018;93(5):E110–2.
21. Bennett-Guerrero E, Veldman TH, Doctor A, Telen MJ, Ortel TL, Reid TS, et al. Evolution of adverse changes in stored RBCs. *Proc Natl Acad Sci*. 2007;104(43):17063–8.
22. Yoshida T, Prudent M, D’Alessandro A. Red blood cell storage lesion: Causes and potential clinical consequences. *Blood Transfus*. 2019;17(1):27–52.
23. 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]*. 23 de junho de 2022 [citado 25 de junho de 2022];139(25). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35482965/>
24. 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.
25. Trentino K, Farmer S, Gross I, Shander A, Isbister J. Observational studies - should we simply ignore them in assessing transfusion outcomes? *BMC Anesthesiol*. 2016;16(1):96.
26. Isbister JP, Shander A, Spahn DR, Erhard J, Farmer SL, Hofmann A. Adverse Blood Transfusion Outcomes: Establishing Causation. *Transfus Med Rev*. 2011;25(2):89–101.
27. Spahn DR. Patient Blood Management: the new standard. *Transfusion (Paris)*. 1º de junho de 2017;57(6):1325–7.
28. WHO. THE URGENT NEED TO IMPLEMENT PATIENT BLOOD MANAGEMENT: Policy Brief. 2021;
29. Shander A, Hardy JF, Ozawa S, Farmer SL, Hofmann A, Frank SM, et al. A Global Definition of Patient Blood Management. *Anesth Analg [Internet]*. 2022; Disponível em: https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Fulltext/9900/A_Global_Definition_of_Patient_Blood_Management.312.aspx
30. Isbister JP. The three-pillar matrix of patient blood management--an overview. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. março de 2013;27(1):69–84.
31. 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. *Ann Surg*. 2019;269(5):794–804.
32. Benites BD, Addas-Carvalho M. Implementing a patient blood management programme in Brazil: challenges and implications for developing countries. *ISBT Sci Ser*. 1º de maio de 2019;14(2):218–25.
33. 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.
34. 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 Sang*. 2020;115(2):182–8.

35. Mueller MM, Van Remoortel H, Meybohm P, Aranko K, Aubron C, Burger R, et al. Patient Blood Management: Recommendations from the 2018 Frankfurt Consensus Conference. Em: *JAMA - Journal of the American Medical Association* [Internet]. *JAMA*; 2019 [citado 9 de maio de 2023]. p. 983–97. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30860564/>

36. Spiess BD. Patient Blood Management is an Evolutionary Pause on the Journey to Bloodless Medicine: An Honest Approach to our Patients. *SABM Newsletter*. agosto de 2022;6–7.

37. Ivascu Girardi N, Cushing MM, Evered LA, Benedetto U, Schwann TA, Kurlansky P, et al. Incidence and Impact of a Single-Unit Red Blood Cell Transfusion: Analysis of The Society of Thoracic Surgeons Database 2010-2019. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 1º de abril de 2023 [citado 2 de maio de 2023];115(4). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36528125/>

38. Whitlock EL, Kim H, Auerbach AD. Harms associated with single unit perioperative transfusion: retrospective population based analysis. *BMJ*. 12 de junho de 2015;350:h3037.

39. 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)*. 1º de março de 2022;62(3):685–97.

40. Delaforce A, Duff J, Munday J, Hardy J. Overcoming barriers to evidence-based patient blood management: A restricted review. *Implement Sci*. 2020;15(1):1–13.

41. Hoffmann TC, Del Mar C. Patients' expectations of the benefits and harms of treatments, screening, and tests: a systematic review. *JAMA Intern Med*. 1º de fevereiro de 2015;175(2):274–86.

42. Hoffmann TC, Del Mar C. Clinicians' Expectations of the Benefits and Harms of Treatments, Screening, and Tests: A Systematic Review. *JAMA Intern Med*. 1º de março de 2017;177(3):407–19.

43. Badami KG, Chai K. Placebo and nocebo effects in transfusion medicine. *Transfus Med Oxf Engl*. 1º de abril de 2022;32(2):115–9.

44. Spiess BD. Transfusion of Blood Products Affects Outcome in Cardiac Surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 1º de dezembro de 2004;8(4):267–81.

45. 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*. 1º de dezembro de 2020;59(6):2918–27.

46. Dias ER, Silva Junior GB da. Evidence-Based Medicine in judicial decisions concerning right to healthcare. *Einstein São Paulo*. março de 2016;14(1):1–5.

47. Goodnough LT, Levy JH, Murphy MF. Blood Transfusion 1 Concepts of blood transfusion in adults. *The Lancet*. 2013;381:1845–54.

48. 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 Med Inform Decis Mak*. 2013;13(SUPPL. 2).

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.