

	Colsan - Associação Beneficente de Coleta de Sangue	Vigente	MHC0001 - V.1
	Manual de Hemoterapia Colsan		
	MANUAL DE HEMOTERAPIA COLSAN		

MANUAL DE HEMOTERAPIA COLSAN



Fachada da sede Colsan – década de 60

Nova edição escrita por profissionais da Colsan Associação Beneficente de Coleta de Sangue – 2022

Prof. Dr. Ricardo Luiz Smith
Diretor Presidente Colsan

Prof. Dr. Manoel João Batista Castello Girão (*in memorian*)
Diretor Vice-Presidente Colsan

Prof. Dr. Afonso Celso Pinto Nazário.
Diretor Vice-Presidente Colsan

Prof. Dr. Flávio Faloppa
Diretor Financeiro Colsan

Walter Dischekenian
Diretor Geral Administrativo

Prof.Dr. Afonso José Pereira Cortez
Diretor Geral Técnico

Dra. Flávia Moreira Roche Latini
Diretora Técnico-Científica

Dra. Carine Prisco Arnoni
Diretora Adjunta Técnico-Científica

Elaboração:

Prof. Dr. Afonso José Pereira Cortez

Dr. Alexandre Szulman

Prof.Dr. André Luis Albiero

Dr. Cristiano Batista da Costa

Ellen Mari Taguchi

Me.Dr. Fábio Lima Lino

Dr. Frederico Guimarães Brandão

Dr. João Augusto Fernandes Gonçalves

Dr. José Carlos Fonseca Osório

Luiz Augusto Silva Nani

Dr.Marcelo de Carvalho Braga

Me.Dra. Marie Satake

Nayara Moya Rios do Vale

Dr. Paulo Fernando Moreira Palazzo (*in memorian*)

Me. Rosangela Duarte de Medeiros Person

Profª Dra. Silvana Biagini

Dr. Toebaldo Antônio de Carvalho

Dr.Walter de Macedo Lima

Sumário

APRESENTAÇÃO	4
CICLO DO SANGUE	6
HEMOCOMPONENTES	8
CONTROLE DE QUALIDADE DE HEMOCOMPONENTES	12
EXAMES DE QUALIFICAÇÃO NO SANGUE DO DOADOR	21
CLASSES DE ANTICORPOS	28
SOROLOGIA EM HEMOCOMPONENTES	32
O PROCEDIMENTO TRANSFUSIONAL	40
MODIFICAÇÃO DE HEMOCOMPONENTES	53
AFÉRESE TERAPÊUTICA.....	57
HEMOTERAPIA NO TRANSPLANTE	65
REAÇÕES TRANSFUSIONAIS.....	69
BIOSSEGURANÇA	96
Hemovigilância	106
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	112

APRESENTAÇÃO

A Colsan – Associação Beneficente de Coleta de Sangue – coloca à disposição dos profissionais de Saúde uma edição revista de seu Manual de Hemoterapia. A finalidade dessa edição permanece a mesma das anteriores: com um formato pequeno e de fácil acesso, permite ao Médico e demais profissionais da área de Saúde consultas objetivas em tópicos selecionados sobre imunohematologia, indicação dos produtos do sangue e reações transfusionais, dentre outros.

Como um Manual, sua finalidade é transmitir conhecimentos de forma simplificada e ser exclusivamente prático.

Desejamos boa leitura e que as consultas técnicas possam ajudar na melhoria da assistência hemoterápica aos pacientes.

1. A COLSAN

A Colsan é uma entidade filantrópica e sem fins lucrativos.

Em agosto de 2021 completou 62 anos de existência e sua atuação na área da saúde a torna uma organização referência em hemoterapia, amplamente conhecida pelo público geral e no meio acadêmico.

Possui cerca de 940 colaboradores contratados regularmente pelo regime CLT e que desempenham suas atividades de acordo com as normas vigentes de segurança do trabalho.

Sua missão é cooperar para solução do problema da falta de sangue nos hospitais públicos e filantrópicos promovendo, para tanto, a coleta, o processamento, a distribuição, a transfusão de sangue e seus componentes, estimulando a pesquisa científica na área da saúde bem como colaborar com as atividades de ensino e pesquisa da UNIFESP.

Segue rigoroso padrão de qualidade possuindo profissionais com competências e capacitação compatíveis com o perfil assistencial, sendo acreditada pelas normas NBR ISO 9001: 2015 e ONA nível III (acreditado com Excelência).

Na área de ensino e pesquisa, desenvolve trabalhos em Hemoterapia, com destaque para Sorologia, Imunohematologia e Biologia Molecular, com publicações em periódicos nacionais e internacionais e participações em diversos congressos e eventos da especialidade.

A inserção da Colsan no fornecimento de Hemocomponentes aos hospitais públicos e filantrópicos, sem fins lucrativos, tem demonstrado sua capacidade de participar na resolução do grande problema de falta de sangue dentro de uma vasta extensão do Estado de São Paulo, abrangendo a Capital, a Grande São Paulo, interior e litoral.

Para tanto, conta com 5 Laboratórios de Processamento, 11 postos de coleta de sangue, cerca de 55 agências transfusionais próprias, 41 agências externas SUS, 37 privados externos com atividade filantrópicas (tais como GRAACC, Cruz Vermelha, GRENDACC, etc.), atendimento a 2 centros de Terapia Celular, assistência imuno-hematológica e fornecimento de hemocomponentes a diversas entidades que não tem agência transfusional própria, totalizando 95 centros de Hemoterapia atendidos entre os próprios e contrato de terceiros, suporte de investigação Imuno-Hematológica especializada e de Biologia Molecular a 8 centros de Hemoterapia, além da própria assistência à rede da COLSAN, prestando serviços de modificação de hemocomponentes como irradiação de concentrado de hemácias e plaquetas para 15 serviços de Hemoterapia além de seu próprio Centro de Processamento,

Serviço de Sorologia para análise de aproximadamente 14000 amostras pertinentes aos hemocomponentes coletados, de acordo com a Legislação vigente, e suporte de exames sorológicos para 1 entidade externa, prestação de serviço de citometria de fluxo a 1 centro, assistência de Controle de Qualidade de Hemocomponentes a 3 entidades externas além do suporte de Laboratório de Controle de Qualidade de Hemocomponente (LCQH) de toda a rede COLSAN , na promoção de uma Terapia Transfusional segura e de qualidade à população, .

CICLO DO SANGUE

2. Definições

A Portaria da Consolidação nº 5, publicado no DO nº190 de 03/10/17, seção 1 – suplemento p. 360, estendendo-se da página 222 à página 353, define o regulamento técnico de procedimentos hemoterápicos. (Origem: PRT MS/GM 158/2016, TÍTULO II, CAPÍTULO I, Seção VI, de 04 de fevereiro de 2016 DOU 05/02/2016 - nº 25, seção 1, página 37)

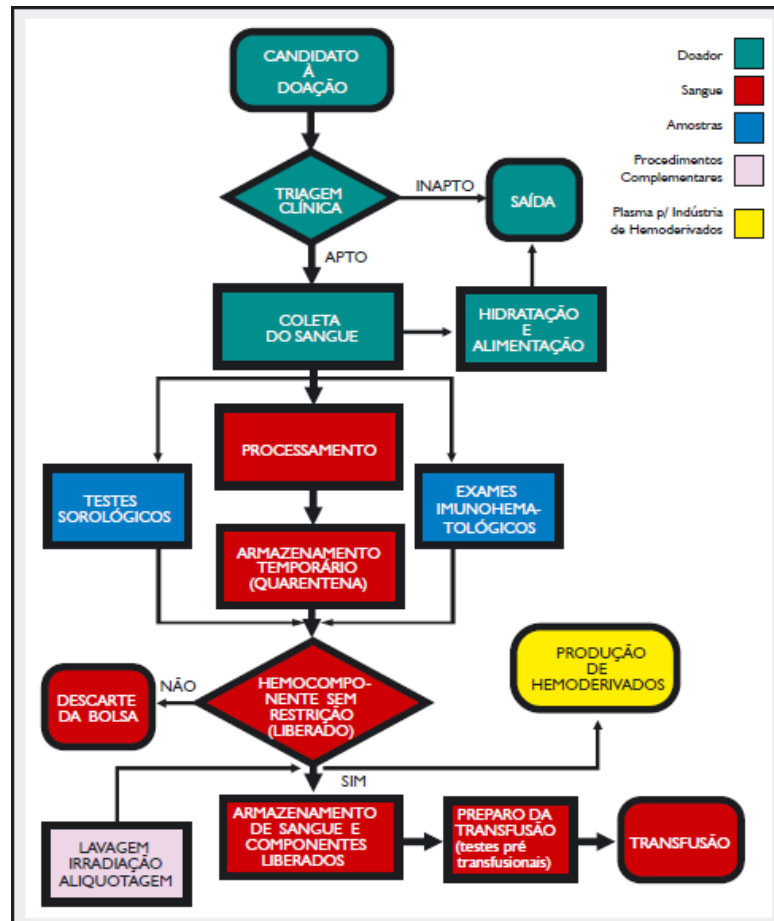
A manutenção de toda a cadeia produtiva do sangue depende dos valores voluntários e altruístas da sociedade para o ato da doação, devendo o candidato à doação de sangue ser atendido sob os princípios da universalidade, integralidade e equidade no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

Esta legislação, ora vigente, estabelece os critérios para seleção de candidatos à doação de sangue.

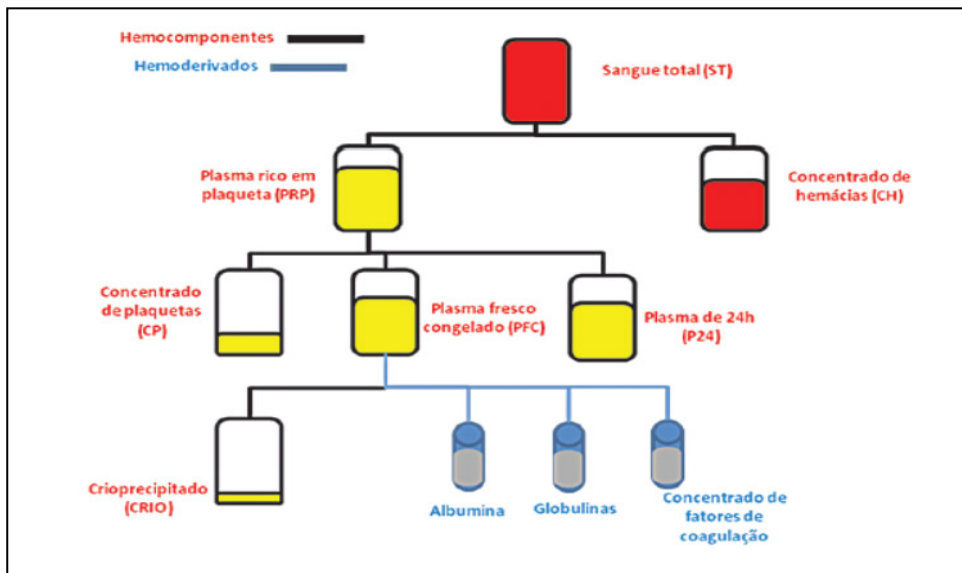
Os serviços de hemoterapia promoverão a melhoria da atenção e acolhimento aos candidatos à doação, realizando a triagem clínica com vistas à segurança do receptor, porém com isenção de manifestações de juízo de valor, preconceito e discriminação por orientação sexual, identidade de gênero, hábitos de vida, atividade profissional, condição socioeconômica, cor ou etnia, dentre outras, sem prejuízo à segurança do receptor.

O sangue coletado passa a percorrer do ciclo do sangue, sendo processado nos vários hemocomponentes e sendo submetido a exames imunohematológicos, sorologia, armazenado e distribuído, seguindo rígidos controles de qualidade no armazenamento e distribuição até chegar ao destino de utilização em pacientes que necessitam da transfusão.

Ciclo do sangue



Hemocomponentes disponíveis para transfusão



HEMOCOMPONENTES

3 Processamento

3.1 Sangue total

O produto de uma doação de sangue é considerado ***sangue total***, com volume médio de 450 ml coletado em solução anticoagulante/preservante de 63 ml, na maioria das coletas.

Atualmente o sangue total não é mantido em estoque nos bancos de sangue sendo processado para a produção dos componentes sanguíneos (concentrado de hemácias, plasma fresco, concentrado de plaquetas e crioprecipitado). Esta conduta propicia maior aproveitamento do sangue doado possibilitando o atendimento de até 4 hemocomponentes com uma única doação voluntária de sangue.

3.2 Concentrado de Hemácias (CH)

Produzido a partir de uma unidade de sangue total através da remoção (quase sempre por centrifugação) de aproximadamente 230 ml de plasma e apresenta hematócrito (Ht) entre 65 a 80%. Pode ser também obtido por coleta seletiva (por aférese).

3.3 Plasma Fresco Congelado (PFC)

Obtido a partir do sangue total, através de centrifugação, pela separação e congelamento do plasma, no período de até 8 horas da coleta, com volume superior a 150 ml, volume médio de 200 ml. Contem todos os fatores da coagulação (fatores da via intrínseca e os da via extrínseca da coagulação).

Derivados do PFC:

3.4 Plasma isento do crioprecipitado (pic)

Produto derivado do PFC após extração do crioprecipitado.

3.5 Plasma comum, não fresco, normal ou simples (pc)

O **PC** é o plasma cujo congelamento não se deu dentro das especificações técnicas assinaladas no art. 94, da Portaria de Consolidação nº 5, ou, ainda, resultado da transformação de um **PFC**, de um **PFC24** (é o plasma separado de uma unidade de sangue total por centrifugação e congelado completamente entre 8 (oito) e 24 (vinte quatro) horas após a coleta, atingindo temperaturas iguais ou inferiores a - 30°C) ou de um **PIC** cujo período de validade expirou. O **PC** será armazenado em temperatura igual ou inferior a - 20°C (vinte graus Celsius negativos), e tem a validade de cinco anos a partir da data de coleta.

3.6 Concentrado de Plaquetas

3.7 Concentrado de plaquetas randômicas (CP) é obtido de uma unidade de sangue total, por centrifugação diferenciada, com volume final de, aproximadamente, 70 ml. Deve conter no mínimo $5,5 \times 10^{10}$ plaquetas.

3.8 Concentrado de plaquetas por aférese (CPAF) é obtido através de uma processadora automatizada de sangue, de um único doador, corresponde de 06 a 12 unidades de concentrado de plaquetas individuais, com volume de, aproximadamente, 200 ml. Deve conter de $3,0$ a $6,0 \times 10^{11}$ plaquetas, dependendo do número de ciclos de coleta realizados durante a doação por aférese.

IMPORTANTE: não há diferença entre o efeito terapêutico do concentrado de plaquetas randômico (CP) quando comparado ao obtido por aférese (CPAF). O benefício observado é a exposição ao um menor número de doadores.

3.9 Crioprecipitado

Obtido a partir do descongelamento do plasma fresco em temperatura de 4°C, por separação do precipitado do plasma sobrenadante. Possui volume entre 10 a 40 ml.

3.10 Conservação de hemocomponentes

O sangue total (ST) é o produto da doação de sangue coletado em bolsas plásticas, estéreis, apirogênicas e com solução anticoagulante/preservante. Após a coleta, o ST deve repousar por aproximadamente duas horas para que a “recuperação plaquetária” ocorra com maior eficiência. Para produção do concentrado de plaquetas (CP), o ST deve ser mantido em temperatura entre 20°C á 24°C. Se não for direcionado para produção de CP, o ST deve ser mantido refrigerado.

O tempo de coleta não deve exceder 15 minutos (preferencialmente 12 minutos) para produção de CP. Além disso, para garantir a proporção de solução anticoagulante/sangue, o volume coletado deve estar entre 405 ml - 495ml e o doador não deve estar sob ação de medicações que alterem a função da plaqueta.

O controle de qualidade do ST constitui basicamente a análise visual do produto da doação através dos parâmetros: alteração de cor, presença de lipemia, presença de vazamento e coágulos.

As soluções anticoagulantes têm a função de evitar a presença/formação do coágulo, principalmente nas unidades de concentrado de hemácias (CH), além de manter a viabilidade dos hemocomponentes produzidos. Ainda, a presença de soluções anticoagulantes contribui para o aumento do período de “sobrevida” das hemácias, o que permite a utilização desse tipo de hemocomponente por maior período de estocagem.

Na tabela 1 estão os principais componentes utilizados e suas funções.

Constituinte	Função
Ácido Cítrico (A)	Diminuição de pH
Dextrose (D)	Fonte de ATP
Citrato (C)	Anticoagulante
Fosfato (P)	Previne quedas no pH
Adenina	Fonte de ATP
Manitol (M)	Conservação de membrana da hemácia

O armazenamento de hemocomponentes é – obrigatoriamente – realizado em equipamentos apropriados para esta finalidade, devendo ser executada em geladeiras/freezers com controle rigoroso da temperatura interior.

Hemocomponente	Temperatura	Validade
Concentrado de hemácias	4° C	35 dias (CPD-A1),
	(2° - 6° C)	42 dias (CPD+SAGManitol)
Plasma fresco	- 20° C	12 meses
Concentrado de plaquetas	20° - 24° C	05 dias
Individuais ou aférese	Em agitação constante	
Crioprecipitado	- 20° C	12 meses

CONTROLE DE QUALIDADE DE HEMOCOMPONENTES

Com o objetivo de monitorar, investigar, prevenir e corrigir as variações das diversas etapas do ciclo do sangue para garantir a qualidade dos hemocomponentes produzidos, a Portaria de Consolidação Nº 5 estabelece que os serviços de hemoterapia devem realizar o controle de qualidade sistemático de todos os tipos de hemocomponentes produzidos em pelo menos 1% da produção ou 10 unidades (ou o que for maior) nos casos dos Concentrados de Hemácias e Concentrados de Plaquetas. Já com relação às unidades de Plasma Fresco congelado e Crioprecipitado, essa regra deve seguir a mostragem de 1% da produção ou 4 unidades (o que for maior).

O controle da qualidade dos hemocomponentes pode inferir sobre alterações causadas desde o momento de compra de um material como a própria bolsa de sangue, como também em processos como coleta, transporte, armazenamento; entre outros. Considera-se extremamente importante para avaliar a interação de processos.

No decorrer deste capítulo, faremos uma breve descrição de algumas características por tipo de hemocomponente.

4.1 - Concentrado de Hemácias

O CH é obtido após a primeira centrifugação da unidade de ST, após extração do plasma para umas das bolsas satélites. A tabela 2 descreve os critérios que devem ser obrigatoriamente avaliados nos CH.

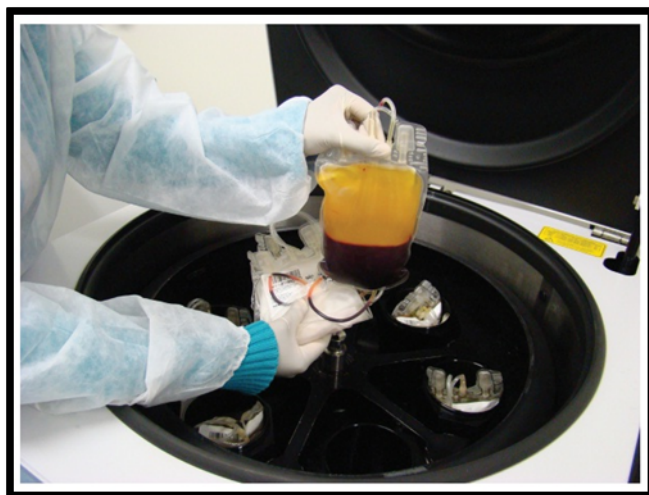
Na tabela 2 - Critérios que devem ser obrigatoriamente avaliados nos CH.

Concentrado de Hemácias	
Análises	Valores esperados
Teor de Hemoglobina	Maior que 45g/unidade
Hematócrito	50-80% *
Grau de hemólise	Menor do que 0,8% da massa eritrocitária (no último dia de armazenamento)
Teste Microbiológico	Negativo
Amostragem para Controle de Qualidade em, pelo menos, 1% da produção ou 10 unidades por mês (o que for maior).	

Tabela 2

* O hematócrito esperado depende do tipo de solução preservativa utilizada na bolsa, sendo de 50 a 70% para os concentrados de hemácias com soluções aditivas e de 65 a 80% com CPDA-1.

Além dos testes descritos, deve-se lembrar que a inspeção visual ocorre em todas as etapas do ciclo do sangue; para os CH também se verifica a alteração de coloração, lipemia, vazamentos e coágulos.



O controle de qualidade também é realizado quando as unidades de CH sofrem modificações ou quando são coletadas por aférese e os parâmetros avaliados estão descritos nas tabelas de 3 a 5.

Concentrado de Hemácias Filtradas	
Análises	Valores esperados
Teor de Hemoglobina	Maior que 40g/unidade
Leucócitos Residuais	$< 5,0 \times 10^6$ / unidade
Grau de hemólise	Menor do que 0,8% da massa eritrocitária (no último dia de armazenamento)
Teste Microbiológico	Negativo
Amostragem para Controle de Qualidade em, pelo menos, 1% da produção ou 10 unidades por mês (o que for maior).	

Tabela 3

Concentrado de Hemácias (Camada Leucoplaquetária removida)	
Análises	Valores esperados
Teor de Hemoglobina	Maior que 43g/unidade
Hematócrito	50-80%
Leucócitos Residuais	$< 1,2 \times 10^9$ / unidade
Grau de hemólise	Menor do que 0,8% da massa eritrocitária (no último dia de armazenamento)
Teste Microbiológico	Negativo
Amostragem para Controle de Qualidade em, pelo menos, 1% da produção ou 10 unidades por mês (o que for maior).	

Tabela 4

Concentrado de Hemácias Lavadas	
Análises	Valores esperados
Teor de Hemoglobina	Maior que 40g/unidade
Hematócrito	50-75%
Recuperação	> 80% da massa eritrocitária
Proteína Residual	Menor que 0,5g/unidade
Grau de hemólise	Menor do que 0,8% da massa eritrocitária (no último dia de armazenamento)
Teste Microbiológico	Negativo
Em todas as unidades produzidas deve ser testado o teor residual de proteína, os demais parâmetros devem ser testados em 1% da produção ou 10 unidades por mês (o que for maior).	

Tabela 5

Todas as unidades de CH devem ser mantidas em temperatura de 2-6°C, em câmaras de conservação destinadas ao armazenamento desse tipo de hemocomponente e somente nessas condições e em sistema fechado a validade do mesmo é mantida.

Para os testes de controle de qualidade de CH, é exigida conformidade mínima de 75%, com exceção dos produtos coletados por aférese e a contagem de leucócitos em componentes deleucocitados, que devem apresentara conformidade mínima de 90%.

4.2 Concentrado de Plaquetas

O CP pode ser obtido através da dupla centrifugação do ST coletado preferencialmente em até 12 minutos armazenado em temperatura entre 20-24°C, ou a partir de *pool* da camada leucoplaquetária, ou ainda pelo procedimento de aférese.

Após a produção do CP, deve-se aguardar 2 horas para que ocorra a desagregação espontânea das plaquetas, e em seguida devem ser armazenados em agitador específico na temperatura controlada de 20-24°C. O armazenamento no agitador também deve seguir o protocolo de disposição em 45°C, não sobrepostas e com o

rótulo para baixo; devido á troca gasosa facilitada pelo tipo de plástico diferente presente nas bolsas destinadas a este tipo de hemocomponente. A validade para uso é de 5 dias.

Como as condições de armazenamento são propícias ao crescimento bacteriano, a legislação vigente recomenda avaliação de contaminação microbiológica em 100% desta produção, que nem sempre pode ser realizada devido ao alto custo.

As 3 tabelas abaixo exibem os testes obrigatórios para os CP.

Concentrado de Plaquetas (Obtido de Sangue Total)- Randômicas	
Análises	Valores esperados
Volume	40-70ml
Contagem de Plaquetas	$\geq 5,5 \times 10^{10}$ /unidade
Contagem de Leucócitos	
Preparado Plasma Rico em Plaqueta	$\leq 2,0 \times 10^8$ /unidade
Preparado de Camada Leucoplaquetária	$\leq 0,5 \times 10^8$ /unidade
pH	> 6,4 (no último dia de estoque)
Teste Microbiológico	Negativo
Amostragem para Controle de Qualidade em, pelo menos, 1% da produção ou 10 unidades por mês (o que for maior).	

Tabela 6

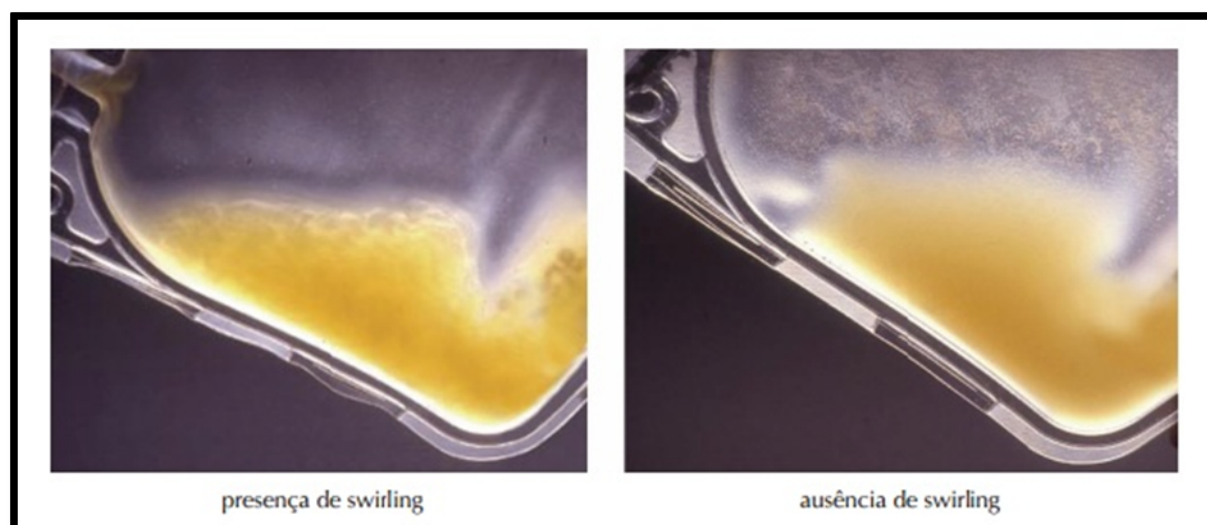
Concentrado de Plaquetas (Obtidos por Aférese)	
Análises	Valores esperados
Volume	$\geq 200\text{ml}^*$
Contagem de Plaquetas	$\geq 3,0 \times 10^{11}$ /unidade (Simples)
Contagem de Plaquetas	$\geq 6,0 \times 10^{11}$ /unidade (Dupla)
Contagem de Leucócitos	$\leq 2,0 \times 10^8$ /unidade
Preparado de Camada Leucoplaquetária	$\leq 0,5 \times 10^8$ /unidade
pH	> 6,4 (no último dia de estoque)
Teste Microbiológico	Negativo
Deve ser garantido um volume mínimo de plasma ou solução aditiva de 40 mL por $5,5 \times 10^{10}$ plaquetas.	

Tabela 7

Concentrado de Plaquetas (deleucocitado)	
Análises	Valores esperados
Volume	40-70ml
Contagem de Plaquetas	$\geq 5,5 \times 10^{10}$ /unidade
Contagem de Leucócitos	
No pool	$\leq 5,0 \times 10^6$ /unidade
Por unidade	$\leq 0,83 \times 10^6$ /unidade
pH*	> 6,4 (no último dia de estoque)
Teste Microbiológico	Negativo
Amostragem para Controle de Qualidade em, pelo menos, 1% da produção ou 10 unidades por mês (o que for maior). * A medida do pH só deve ser feita se a desleucotização for realizada pré-armazenamento.	

Tabela 8

Além dos testes descritos, outro parâmetro importante na verificação de qualidade das unidades de CP é a verificação de *swirling*. Nas condições normais as células de plaquetas possuem formato discóide e, ao longo do período de estocagem, sofrem modificações até o formato esférico. Na verificação de *swirling*, os CP são colocados contra a luz e, quando discóides, ocorre reflexão da luz de forma heterogênea, permitindo a verificação do *swirling*, que se apresenta parecido com uma nuvem. Já quando ativadas e em formato esférico, não há reflexão de luz dessa maneira e, portanto, há ausência de *swirling*.



Para os testes de controle de qualidade de CP, espera-se pelas normas vigentes a conformidade mínima de 75%, com exceção dos produtos coletados por aférese e a contagem de leucócitos em componentes desleucocitados, que devem apresentar conformidade mínima de 90%.

4.3 Plasma Fresco Congelado

O Plasma Fresco Congelado (PFC) é um hemocomponente destinado tanto para uso terapêutico como também para o uso industrial na produção de hemoderivados. Recebe essa denominação quando o mesmo é separado e ocorre o congelamento total em até 8 horas a partir do momento da coleta. Quando a separação ocorre em até 24 horas a partir da coleta (ST em temperatura ambiente) ou em até 18 horas (ST mantido refrigerado) a denominação é de PFC de 24 horas.

As unidades devem ser armazenadas congeladas em temperaturas entre -20°C a -30°C com validade de 12 meses. Se temperatura -30°C ou inferiores, a validade é de 24 meses. Já quando destinadas à indústria, devem ser armazenadas em temperatura inferior -20°C .

Todas as bolsas de Plasma Fresco Congelado recebem a inspeção visual para verificação de contaminação por hemácias, alteração de cor, lipemia e abertura de sistema.



Aspectos visuais do PFC

Na tabela abaixo estão descritos os parâmetros analisados.

Tabela 9

Plasma Fresco Congelado e Plasma Fresco Congelado de 24 horas	
Análises	Valores esperados
Volume	$\geq 150\text{ml}^*$
TTPA ^{1,2}	Até o valor do pool controle + 20%
FATOR VIII:C ^{1,2,3}	$\geq 0,7\text{UI/ml}$
FATOR V ^{1,2,3}	$\geq 0,7\text{UI/ml}$
Leucócitos Residuais ⁴	$\leq 0,1 \times 10^6/\text{ml}$
Hemácias Residuais ⁴	$\leq 6,0 \times 10^6/\text{ml}$
Plaquetas Residuais ⁴	$\leq 50 \times 10^6/\text{ml}$

*O parâmetro de volume deve ser avaliado em todas as unidades produzidas, os demais em 1% da produção ou 4 (quatro) unidades (o que for maior) mensalmente. 1 - O serviço de hemoterapia pode optar por apenas um destes parâmetros utilizando unidades com até 30 (trinta) dias de armazenamento. O serviço de hemoterapia deve realizar dosagem de Fator VIII quando fornecer plasma excedente para fracionamento. 2 - A análise deve ser feita utilizando amostras de PFC e PFC24 conjuntamente e em proporção definida pelo serviço baseado na produção. 3 - As dosagens de Fator VIII:C e Fator V podem ser realizados em pools de até 10 (dez) amostras de bolsas de plasma, com um mínimo de 4 (quatro) pools mensais. 4 - As células residuais devem ser contadas antes do congelamento.

4.4 Crioprecipitado

O crioprecipitado (CRIO) é considerado a porção ou fração do plasma que é insolúvel em baixas temperaturas, e que deve ser reconstituído com plasma fresco congelado. É um hemocomponente rico em fatores de coagulação e deve ser armazenado como o PFC. Para que seja mantida a estabilidade do CRIO, deve-se garantir o menor tempo entre o congelamento do PFC e a produção do CRIO, que não deve exceder 30 dias.

Todas as unidades passam pelo controle de inspeção visual para que seja verificada presença de: lipemia, contaminação por hemácia, presença de fibrina ou vazamento.

Crioprecipitado	
Análises	Valores esperados
Volume	10-40ml (todas unidades produzidas)
Fibrinogênio	Maior que 150mg/Unidade
*O parâmetro de volume deve ser avaliado em todas as unidades produzidas, os demais em 1% da produção ou 4 unidades (o que for maior), em unidades com até 30 (trinta) dias de armazenamento, nos meses em que houver produção.	

Tabela 10

EXAMES DE QUALIFICAÇÃO NO SANGUE DO DOADOR

5.1– Testes Imunohematológicos

Podemos considerar como o início da era científica da Medicina Transfusional inicia-se com a elucidação do grupo sanguíneo ABO por Landsteiner em 1902, sendo esse o mais importante sistema de grupos sanguíneos. No locus ABO, localizado no braço longo do cromossomo 9 existem três genes alelos: A, B e O.

O gene A expressa o antígeno A, o gene B expressa o antígeno B, o gene AB expressa o antígeno A e B e o gene O não expressa antígenos. Os anticorpos específicos são expressos naturalmente e são da classe IgM.

O sistema de grupo sanguíneo Rh é o segundo mais importante e o mais complexo, formado por 45 antígenos. No sistema Rh o antígeno mais importante é o D. Quando se define que uma pessoa é Rh positiva, significa que ela tem o antígeno D e no caso de ser Rh negativo, que não possui esse antígeno.

Existem três nomenclaturas para designar os antígenos Rh: Rosenfield, Fisher-Race e Wiener. Na nomenclatura Fischer-Race, os 5 antígenos mais frequentes são assim designados: D, C, c, E, e. Não existe o antígeno d.

O antígeno D é o mais imunogênico dos sistemas de grupos sanguíneos e representa um dos antígenos de maiores interesse clínico, por seu envolvimento na doença hemolítica perinatal (DHPN), nas reações transfusionais hemolíticas e na anemia hemolítica auto- imune (AHAI).

O controle da tipagem RhD deve ser sempre efetuado em paralelo, utilizando-se soro controle do mesmo fabricante. No caso de utilização de antissoros anti-D produzidos em meio salino, sem interferentes protéicos, o uso do soro-controle na reação é dispensável. Se a reação com o soro-controle de RhD for positiva, o hemocomponente só deve ser rotulado e liberado para uso após a resolução do problema.. Quando a reação para a presença do antígeno RhD resultar negativa, deve ser efetuada a pesquisa do antígeno D-fraco, utilizando-se um ou mais antissoros anti RhD, sendo obrigatória a utilização de pelo menos 1(um) deles com anticorpo da classe IgG.

Caso a pesquisa do antígeno D-fraco resulte positiva, a bolsa de sangue ou hemocomponente deve ser etiquetada como “RhD positivo”.

O hemocomponente cuja pesquisa de anticorpos antieritrocitários irregulares resultar positiva deve ser etiquetado como tal.

A investigação de hemoglobina S deve ser realizada em todos os doadores de sangue, pelo menos na primeira doação. Os hemocomponentes eritrocitários de doadores com presença de hemoglobina S devem ser etiquetados como tal, sem necessidade de descarte do mesmo. Em casos de Serviços específicos como de Hemodiálise, ambulatório de Hemoglobinopatias, por motivos operacionais e de instrução que deva ser evitado a administração de concentrado de glóbulos com presença de Hemoglobina S em pacientes em acidose ou falcemicos, o protocolo local poderá optar pelo descarte destes hemocomponentes.

Rege a presente legislação, referente aos exames de Qualificação no Sangue do Doador, publicada em Portaria da Consolidação nº5 no DO nº190 de 03/10/17, seção 1 – suplemento – p. 360, estendendo-se da página 222 à página 353, concernentes à Hemoterapia

(Origem: PRT MS/GM 158/2016, TÍTULO II, CAPÍTULO I, Seção VI, de 04 de Fevereiro de 2016 DOU 05/02/2016 - nº 25, seção 1, página 37)

O serviço de hemoterapia realizará exames imuno-hematológicos para qualificação do sangue do doador, a fim de garantir a eficácia terapêutica e a segurança da futura doação:

Os testes imunohematológicos para qualificação do doador devem ser realizados a cada doação, independentemente dos resultados de doações anteriores, segundo critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde, sendo obrigatórios:

- a - tipagem direta e reversa ABO (para investigação de subgrupos de A1 e B);
- b - tipagem RhD;
- c - pesquisa de anticorpos anti-eritrocitários irregulares (PAI).

Nos protocolos do serviço de hemoterapia, devem constar outros testes complementares realizados nas amostras de sangue dos doadores:

- Fenotipagem para outros antígenos de sistemas eritrocitários adicionais, tais como CDE e Kell e fenótipos estendidos,
- Testes de hemolisina, titulação de anti-A e anti-B em plasmas destinados a plasmaferese,
- e a identificação de anticorpos irregulares..

O serviço de hemoterapia deve estabelecer procedimentos para resolução das discrepâncias na tipagem ABO direta e reversa e tipagem RhD, comparando com resultados anteriores.

Grupo	Antígeno(s) na hemácia	Genótipo	Anticorpo(s) no plasma
O	--	O/O	anti-A, anti-B, anti A-B
A	A	A/O, A/A	anti-B
B	B	B/O, B/B	anti-A
AB	AB	A/B	--

Tabela 1 - tipagem ABO

Na determinação ABO podemos encontrar diferenças na expressão dos antígenos A e B que são denominadas como subgrupos de A ou B. A classificação desses subgrupos é baseada na intensidade de aglutinação com os antissoros anti-A, anti-B, anti-AB e anti-H. Ainda que os reagentes monoclonais anti-A e anti-B aglutinem com a maior parte dos subgrupos, a determinação de alguns tipos com baixa expressão antigênica pode requerer técnicas adicionais como testes de adsorção e eluição para sua determinação.

As discrepâncias ABO podem ser devidos a:

- Subgrupos A com reversa positiva em A₁
- Presença de anticorpos irregulares no soro
- Auto-Anticorpos
- Hemácias aglutinadas em roleaux por hipergamaglobulinemia, seja por condições clínicas patológicas como gamopatias monoclonais ou por terapêutica (uso de imunoglobulina para imunossupressão)
- Aglutinação em campo misto (quimera de grupos sanguíneos por transfusão recente não isogrupo e/ou transplante de medula óssea alogênico).

Por essas razões, detalhamento dos antecedentes transfusionais, uso de medicamentos e diagnóstico clínico são fundamentais para elucidação e solução das discrepâncias em conjunto com as técnicas complementares de Imuno-Hematologia (Adsorção, Eluição, Fenotipagem e Genotipagem)

O controle da tipagem RhD deve ser sempre efetuado em paralelo, utilizando-se soro controle do mesmo fabricante.

No caso de utilização de antissoros anti-D produzidos em meio salino, sem interferentes protéicos, o uso do soro-controle na reação é dispensável. Se a reação com o soro-controle de RhD for positiva, o hemocomponente só deve ser rotulado e liberado para uso após a resolução do problema.

Quando a reação para a presença do antígeno RhD resultar negativa, deve ser efetuada a pesquisa do antígeno D-fraco, utilizando-se um ou mais antissoros anti RhD, sendo obrigatória a utilização de pelo menos 1(um) deles com anticorpo da classe IgG.

Caso a pesquisa do antígeno D-fraco resulte positiva, a bolsa de sangue ou hemocomponente deve ser etiquetada como “RhD positivo”.

O hemocomponente cuja pesquisa de anticorpos antieritrocitários irregulares resultar positiva deve ser etiquetado como tal.

A investigação de hemoglobina S deve ser realizada em todos os doadores de sangue, pelo menos na primeira doação. Os hemocomponentes eritrocitários de doadores com presença de hemoglobina S devem ser etiquetados como tal, sem necessidade de descarte do mesmo. Em casos de Serviços específicos como de Hemodiálise, ambulatório de Hemoglobinopatias, por motivos operacionais e de instrução que deva ser evitado a administração de concentrado de glóbulos com presença de Hemoglobina S em pacientes em acidose ou falcemicos, o protocolo local poderá optar pelo descarte destes hemocomponentes.

5.2 Testes Imunohematológicos em Hemoterapia Transfusional

Os testes imunohematológicos têm como finalidade garantir a compatibilidade entre paciente e doador. Embora os sistemas de grupos sanguíneos ABO e Rh sejam os mais importantes na prática transfusional, existem mais 34 sistemas compostos por antígenos eritrocitários que também podem estar envolvidos em incompatibilidade entre receptor e doador e em casos de reação transfusional.

Quando um indivíduo sofre exposição a eritrócitos com antígenos diferentes, através de transfusões sanguíneas, gestações e transplantes de órgãos/tecidos ou enxertos, por exemplo, o mesmo pode desenvolver anticorpos contra tais antígenos, o que é chamado **aloimunização**.

Os testes básicos realizados na rotina laboratorial são: tipagem ABO/Rh, teste de pesquisa de anticorpos irregulares (PAI), Identificação de anticorpos irregulares (IAI) e provas de compatibilidade

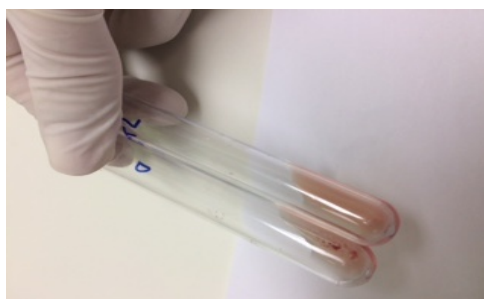
5.3 Determinação do Grupo ABO

A determinação da tipagem sanguínea é realizada através de 2 testes, a prova direta e a prova reversa. A tipagem direta pesquisa a presença de antígenos ABO nas hemácias, enquanto que a prova reversa identifica os anticorpos correspondentes presentes no plasma ou soro. O grupo ABO é definido apenas se existir concordância entre os resultados destas duas provas conforme tabela abaixo.

Tipo Sanguíneo	Antígeno	Anticorpo
A	A	anti-B
B	B	anti-A
AB	A e B	-
O	-	anti-A, antiB

5.4 Determinação do Fator Rh

Verifica a presença ou ausência do antígeno RhD na membrana eritrocitária. A reação de aglutinação positiva indica a presença do antígeno RhD, porém, a reação de aglutinação negativa nem sempre é indicativo da ausência do antígeno RhD, fazendo-se necessária a pesquisa de RhD fraco por técnicas sensíveis para detecção da presença de variantes RhD.



5.5 Pesquisa e Identificação de Anticorpos Irregulares

Tem como objetivo detectar a presença de anticorpos irregulares clinicamente significantes no soro/plasma de doadores/receptores. Consiste em testar o soro do indivíduo com hemácias comerciais de triagem, as quais em conjunto expressam todos os antígenos clinicamente significantes. Os casos de PAI positivo devem ser elucidados através de painel de hemácias pré tipadas para a identificação do anticorpo correspondente.

5.6 Identificação de Anticorpos Irregulares

Se a PAI for positiva significa que houve a reação de anticorpos irregulares presentes no soro/plasma do receptor com as hemácias de triagem. Assim, esse(s) anticorpo(s) deve(m) ser identificado(s) através de reações do soro/plasma com diversas hemácias que apresentam perfis fenotípicos diferentes (painel de hemácias), o que permite concluir qual a especificidade do anticorpo. Em alguns casos pode ser necessária a utilização de painéis adicionais com perfil antigênico adequado para inclusão e ou/ exclusão de aloanticorpo(s). Uma ferramenta adicional são os painéis enzimáticos, nos quais o tratamento enzimático modifica os antígenos presentes na membrana eritrocitária, podendo retirá-los ou torná-los aglutináveis.

No total, existem mais de 500 antígenos de hemácias já caracterizados. Além dos citados acima, vale mencionar a importância dos sistemas Kell, Duffy, Kidd e MNS, que podem levar ao desenvolvimento de anticorpos contra os antígenos específicos, tendo significado clínico transfusional, como reações pós-transfusionais ou DHPN.

Desde a descoberta dos antígenos ABO em 1901, os testes realizados em banco de sangue têm sido baseados em métodos de hemaglutinação. Estes métodos dependem da reação antígeno/anticorpo e são realizados com hemácias e anti-soros comerciais.

Neste século uma nova tecnologia está gradativamente se infiltrando na medicina transfusional e complementando as técnicas sorológicas: a genotipagem de grupos sanguíneos através de métodos moleculares. O conhecimento das bases genéticas dos polimorfismos dos grupos sanguíneos adquirido nos últimos anos permitiu o desenvolvimento de diversos protocolos moleculares para dedução dos antígenos eritrocitários. A aplicação destes protocolos, na prática, têm contribuído significativamente na segurança transfusional de pacientes aloimunizados e/ou que necessitem de transfusões crônicas.

A presença de anticorpos contra antígenos de alta frequência, muitas vezes impossibilita a transfusão de bolsa compatível, já que o antígeno contra o qual o anticorpo reage está presente em mais de 99,9% da população. Em geral, a importância clínica dos anticorpos contra antígenos de alta frequência não é bem estabelecida. Dessa forma, uma possibilidade de tornar a transfusão mais segura é fazer o teste de MMA (Monolayer Monocyte Assay) ou ensaio da monocamada de monócitos. O teste baseia-se em colocar as hemácias sensibilizadas com o anticorpo em estudo em contato com monócitos e caso o anticorpo seja capaz de ativar os monócitos levando à aderência das hemácias à sua membrana ou à fagocitose consideramos que o mesmo possui significado clínico e a transfusão deve ser evitada.

CLASSES DE ANTICORPOS

As principais classes de anticorpos detectados na rotina imunohematológica são IgM e IgG. Os anticorpos da classe IgM são normalmente detectados em meio salino e temperatura ambiente, enquanto que anticorpos da classe IgG são detectados através da utilização do soro antiglobulina humana após a incubação a 37°C.

6.1 Testes imuno-hematológicos pré transfusionais

São os testes imunohematológicos realizados para selecionar o hemocomponente compatível, a fim de garantir uma transfusão segura.

São eles:

- Tipagem ABO direta e reversa e Rh(D) do receptor;
- Pesquisa de anticorpos irregulares (Coombs Indireto) do receptor, para detectar a presença de anticorpo(s) contra antígeno(s) de hemácias que não o anti-A e anti-B. Nessa pesquisa utiliza-se o soro do receptor, e hemácias comerciais;
- Prova de compatibilidade maior: é uma prova de compatibilidade entre as hemácias do doador e o soro do receptor. Na prática, simulamos *in vitro*, o que pode acontecer *in vivo*.

Reação das Hemácias do paciente com		Reação do soro do paciente com		Grupo ABO	Hemácias Compatíveis	Plasma Compatível
Soro Anti-A	Soro Anti-B	Células A1	Células B			
+	-	-	+	A	A, O	A, AB
-	+	+	-	B	B, O	B, AB
+	+	-	-	AB	A, B, AB, O	AB
-	-	+	+	O	O	O, A, B, AB

Tabela 2 - Tipagem ABO e compatibilidade

Provas de Compatibilidade

As provas de compatibilidade fazem parte dos testes pré-transfusionais e tem como objetivo testar os glóbulos vermelhos do doador contra o soro do receptor verificando “*in vitro*” a compatibilidade eritrocitária entre o doador e o receptor. Através das provas de compatibilidade deve ser possível detectar incompatibilidades causadas por anticorpos clinicamente significantes, em especial do sistema ABO, pela gravidade das reações transfusionais que provocam. É obrigatória a confirmação da tipagem ABO/RhD de todas as unidades de concentrados a serem transfundidas.

Seleção de Hemocomponentes

Sempre que possível, deve-se transfundir concentrado de hemácias do mesmo grupo ABO/Rh D do receptor. Quando não for possível deve-se seguir os critérios conforme tabela abaixo:

ABO do receptor	1ª opção	2ª opção	3ª opção	4ª opção
AB	AB	A	B	O
A	A	O		
B	B	O		
O	O			

Deve-se evitar a transfusão de concentrado de hemácias RhD positivo em receptores RhD negativo, principalmente em pacientes do sexo feminino em idade fértil. Em algumas situações de emergência, como a

falta ou baixo estoque de concentrado de hemácias Rh negativo, pode haver necessidade de transfusão Rh incompatível desde que o receptor não apresente anti-D.

Fenotipagem Preventiva

A disponibilidade prévia de concentrados de hemácias fenotipados para antígenos dos sistemas Rh, Kell, Duffy e Kidd é importante para o atendimento de pacientes politransfundidos, uma vez que os mesmos apresentam maior probabilidade de desenvolverem episódios de imunizações, que é estimada em 9% por unidade de concentrado de hemácias transfundida.

Também é fundamental para laboratório de Imuno-Hematologia a busca ativa de fenótipos incomuns e raros. Essa procura pode ser realizada através da triagem de doadores utilizando-se de soros comerciais raros e quando disponíveis técnicas moleculares.

Biologia Molecular

A genotipagem de grupos sanguíneos tem sido utilizada como uma ferramenta complementar às técnicas sorológicas, que visam driblar as limitações dos métodos convencionais. O conhecimento das bases genéticas dos polimorfismos dos grupos sanguíneos adquirido nos últimos anos tem permitido o desenvolvimento de diversos protocolos moleculares para dedução dos antígenos eritrocitários. As aplicações destes protocolos na prática têm contribuído significativamente na segurança transfusional de pacientes aloimunizados e/ou que necessitem de transfusões crônicas. As principais aplicações da imunohematologia molecular são:

- Elucidação de fenótipos eritrocitários de pacientes com transfusões recentes, difíceis de serem determinados por técnicas sorológicas devido à presença de hemácias de doador na circulação.
- Determinação do fenótipo de pacientes com teste direto da antiglobulina positivo;
- Identificação de antígenos raros, que não possuam anti-soros comerciais disponíveis;
- Resolução de discrepâncias nas tipagens sorológicas;
- Detecção da presença de antígenos que reagem fracamente;
- Classificação das variantes RhD e variantes RhCE;
- Avaliação do risco de doença hemolítica do recém nascido;
- Detecção de novas variantes e alelos de grupos sanguíneos;
- Seleção de doadores para realização de compatibilidade mais exata em pacientes politransfundidos.

Transfusões na urgência

Para **transfusões de extrema urgência** as unidades poderão ser liberadas sem as provas de compatibilidade, desde que obedecidas as seguintes condições:

- Quadro clínico do paciente justifique a urgência extrema, isto é, um retardo de 15 minutos no início da transfusão poderá levar o paciente ao óbito;
- Termo de responsabilidade assinado pelo médico assistente do paciente no qual afirme expressamente concordar com o procedimento;
- ***O Médico solicitante da transfusão deve ser informado dos riscos e será responsável pelas conseqüências do ato transfusional, se a emergência houver sido criada por seu esquecimento ou omissão;***
- Após liberação da unidade, as provas de compatibilidade devem ser realizadas até o final, mesmo que a transfusão já tenha sido completada;
- Se não houver amostra de sangue do paciente no Serviço de Hemoterapia, esta deve ser colhida assim que possível.

SOROLOGIA EM HEMOCOMPONENTES

7.1 Testes sorológicos

Neste capítulo, iremos ver os principais aspectos da triagem sorológica, técnicas da sorologia, soroconversão, triagem molecular de doenças infecciosas transmitidas pela transfusão sanguínea e controle de qualidade.

7.2 Triagem sorológica

A triagem sorológica para doenças transmissíveis por transfusão é uma das ferramentas mais importantes na garantia da segurança transfusional. Porém, mesmo com todo o avanço na área laboratorial, é importante afirmar que somente os testes sorológicos não são uma garantia de um hemocomponente livre de patógenos. Portanto todos os processos que envolvem a doação de sangue devem ser realizados de forma estruturada e padronizada, com o objetivo de minimizar os riscos transfusionais.

A triagem sorológica e todos os demais processos que envolvem a transfusão de sangue são regulamentados pela atual legislação. É obrigatório que a triagem sorológica para as doenças transmissíveis por transfusão sanguínea seja feita em todos os doadores e a cada doação, independente da quantidade de doações do doador.

Dentre os testes obrigatórios, são pesquisados os seguintes marcadores:

- **Hepatite pelo vírus B (Anti-HBc e HBsAg)**

- Hepatite pelo vírus C (HCV)
- Doença de Chagas (*Trypanosoma Cruzi*)
- Vírus linfotrópico humano - HTLV I/II
- Sífilis (*Treponema pallidum*)
- Vírus da imunodeficiência humana – HIV I/II

O princípio dos testes é a detecção de anticorpos e/ou antígenos, com o objetivo de pesquisar se houve contato do doador com o vírus, protozoário ou bactéria das doenças relacionadas acima.

Os testes que apresentam resultado reagente são repetidos em duplicata para liberação ou não da bolsa, conforme figura 1.

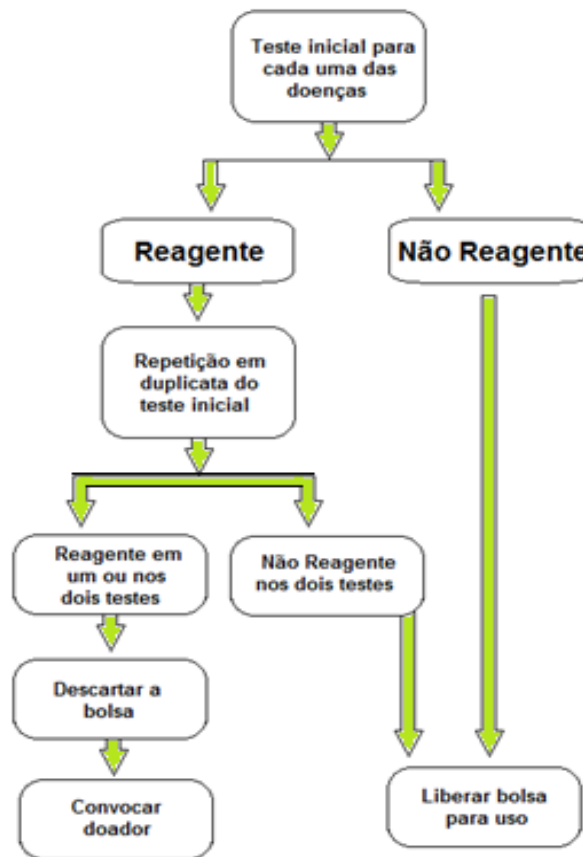


Fig. 1- Algoritmo para testagem e liberação de bolsas de sangue

NAT

Além dos testes sorológicos, é obrigatório a realização do teste de detecção de ácido nucléico (NAT) para HIV, HCV (Hepatite C) e HBV (Hepatite B). Ao contrário dos testes sorológicos que detectam anticorpos específicos produzidos pelo sistema imunológico, o NAT baseia-se na presença do vírus (DNA ou RNA) circulante no organismo do doador, ampliando a segurança transfusional e diminuindo o tempo de janela imunológica, conforme tabela 1.

Agente infeccioso	Sorologia/dias	NAT/dias
HIV	22	8
HCV	70	10
HBV	60	10

Tabela 1 - Tempo médio de detecção após contaminação utilizando-se testes NAT comerciais com tecnologia PCR de última geração.

O NAT é um complemento na interpretação dos resultados sorológicos e liberação do hemocomponente, não devendo ser interpretado de forma independente, uma vez que ausência de carga viral não significa ausência de contato ou de infecção.

Diferente dos testes sorológicos, que devem ser realizados individualmente, o NAT pode ser realizado em *pool* de amostras, sendo que se o *pool* apresentar resultado detectável, ele deve ser desmembrado e as amostras testadas individualmente para a identificação dos agentes infecciosos envolvidos.

A discrepância de resultado entre sorologia e NAT pode ocorrer por diversos motivos:

- Alta sensibilidade dos testes sorológicos
- Baixas cargas virais
- Infecção oculta (HBV NAT +/- Anti-HBc+/HBsAg-)
- Controladores de elite (HIV- indivíduo com sorologia reagente e carga viral não detectável)
- Indivíduos em tratamento

7.3 Sensibilidade e Especificidade

De acordo com a portaria vigente, os testes de triagem devem ter alta sensibilidade e especificidade, visando a segurança do receptor. Sensibilidade é a capacidade do teste em detectar os indivíduos realmente portadores da doença, detectar antígenos ou anticorpos presentes na amostra, mesmo em pequenas quantidades. Quanto mais sensível for o teste, menor é a chance de um resultado falso-negativo. Especificidade é a capacidade de um teste definir os indivíduos realmente não-reagentes. Um teste específico raramente classificará erroneamente pessoas sadias em doentes. Quanto mais específico for o teste, menor é a chance de um resultado falso-positivo. Considerando essas duas características, o ideal seria uma sensibilidade de 100% com uma especificidade de

100%, o que nem sempre é possível. Sendo assim, na triagem de doadores de sangue, é obrigatório que o teste sorológico seja 100% sensível e acima de 99% específico.

Em decorrência da alta sensibilidade dos testes utilizados, são comuns amostras com resultados falso-positivos, portanto, os testes realizados em bancos de sangue são de triagem de doador e não diagnóstico.

7.4 Soroconversão

Soroconversão define-se quando um doador apresenta uma doação reagente, com uma doação anterior liberada (não reagente).

Para que seja aberta uma investigação de processo de soroconversão, a amostra reagente na triagem sorológica deve apresentar resultado positivo no teste confirmatório, conforme figura 2. Caso a soroconversão seja detectada pelo NAT não é necessária a realização de testes para confirmação do resultado. De acordo com a legislação vigente, não são abertos processos de investigação de soroconversão para Sífilis ou Doença de Chagas.

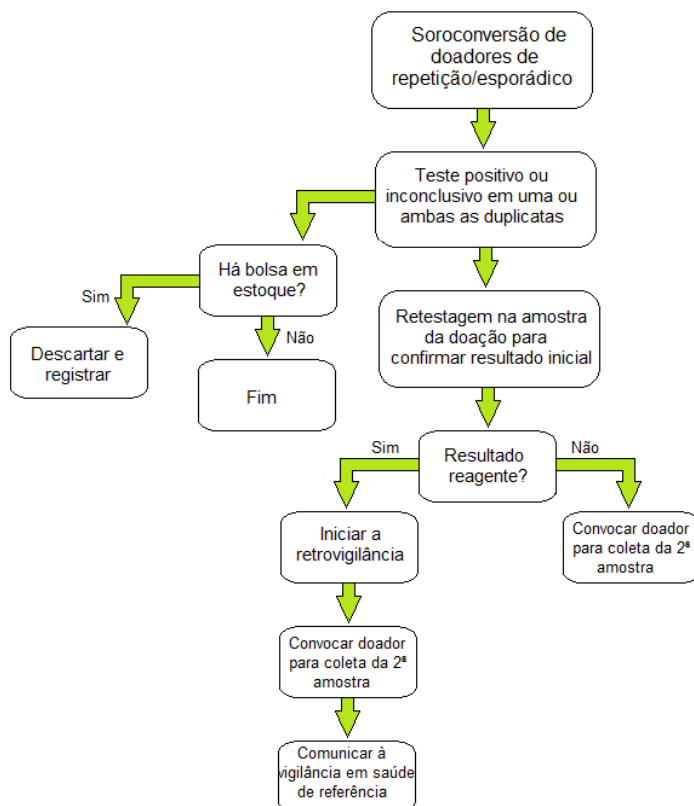


Figura 2 - Procedimentos iniciais de retrovigilância por parte do serviço produtor do hemocomponente, a partir da viragem laboratorial de doador de repetição ou esporádico.

Quando a soroconversão é confirmada, o serviço de hemoterapia deve iniciar o processo de retrovigilância, conforme figura 3, que inicia por:

a) descarte de hemocomponentes, quando houver, oriundos da doação em questão;

b) verificação do destino de todos os hemocomponentes sanguíneos das doações anteriores, conforme marcador e prazos.

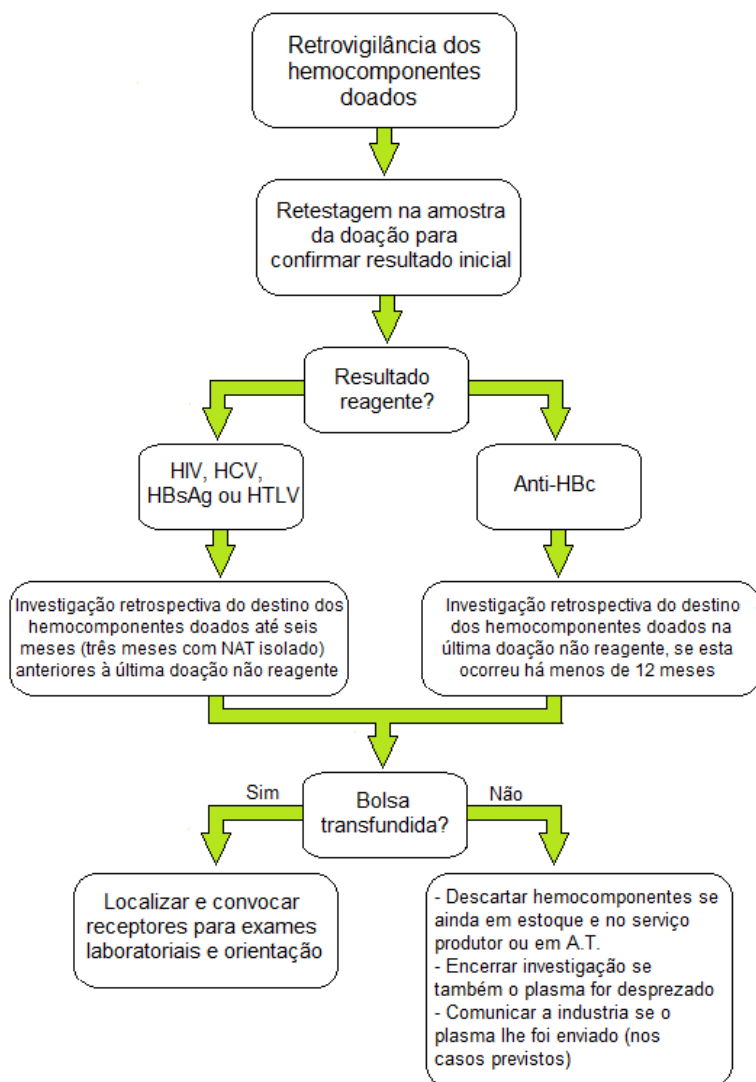


Figura 3 - Procedimentos de retrovigilância e prazos de investigação a partir da confirmação dos resultados iniciais reagentes.

7.5 Testes Confirmatórios

De acordo com fluxo de soroconversão, quando se é necessário a confirmação de um resultado inicial, deverão ser utilizados testes de outros fabricantes ou outras metodologias. Dentre esses testes confirmatórios, podemos citar:

- Western blot ou Immunoblot: É um teste que utiliza, como fase sólida, uma membrana de nitrocelulose que possui, fixados, antígenos do vírus específico, distribuídos de acordo com seu peso molecular. Se a amostra do doador possuir anticorpos específicos contra o vírus, eles irão se fixar às proteínas presentes na fita, formando as bandas.

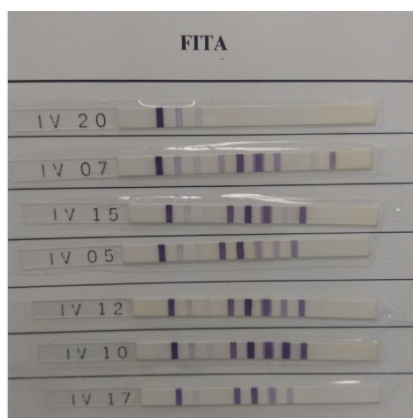


Figura 4 – Bandas de Western blot

- Imunocromatografia: É um teste que utiliza uma membrana de nitrocelulose com antígenos fixados. Se a amostra do doador possuir anticorpos específicos, eles irão se fixar aos antígenos presentes na membrana, determinando o surgimento de uma banda na área do teste.

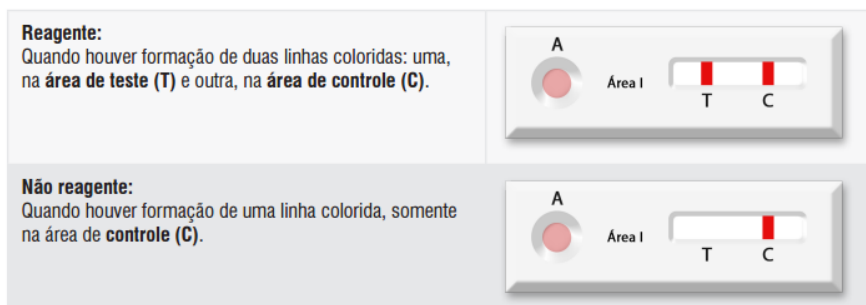


Figura 5 - Imunocromatografia

- Quimioluminescência: Consiste na detecção qualitativa de anticorpos específicos através de emissão de luz.

7.6 Janela imunológica

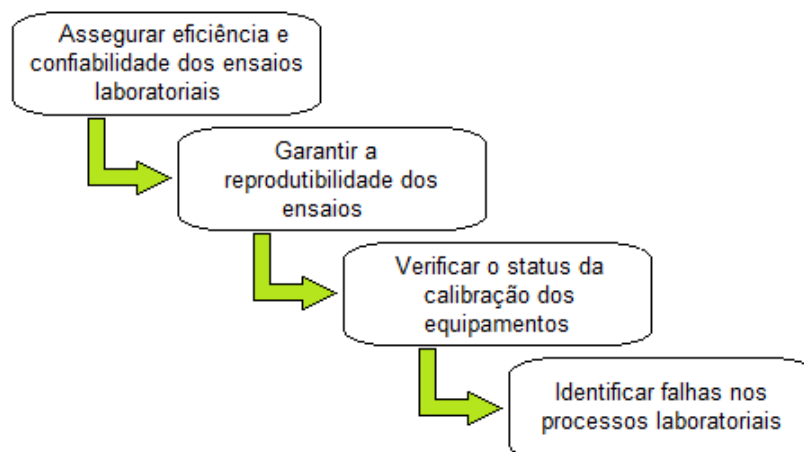
É o período que o organismo leva, a partir de uma infecção, para produzir anticorpos que possam ser detectados pelos exames sorológicos. O período de janela varia de acordo com o reagente utilizado e com o tempo de resposta do organismo do indivíduo.

7.7 Controle de qualidade

O laboratório de sorologia deve participar de, pelo menos um programa de controle de qualidade externo, realizar o controle interno diariamente e possuir um sistema de garantia da qualidade, para que haja qualidade dos processos. O controle de qualidade interno e o sistema da qualidade compreendem os seguintes itens:

- validação de cada lote/remessa de conjunto diagnóstico antes da sua colocação na rotina de trabalho;
- validação das baterias de testes utilizando controles positivos diferentes dos fornecidos pelo fabricante;
- análise periódica dos coeficientes de variação (CV) dos testes de detecção de infecções transmissíveis por transfusão de sangue;
- qualificação de novos produtos e/ou metodologias por meio da testagem e validação destes em seu serviço de hemoterapia antes da implantação na rotina; e
- rastreabilidade dos dados.

Por que utilizar o controle de qualidade interno?



7.8 Conclusão

A realização dos testes obrigatórios na triagem laboratorial das doenças transmitidas pelo sangue possibilita a liberação ou não, do sangue coletado para uso. Entretanto, não permite estabelecer diagnóstico, de modo que as pessoas identificadas como tendo resultados reagentes na triagem devem necessariamente ser avaliadas e aconselhadas por profissionais de saúde com capacidade técnica para o acompanhamento do caso.

A transfusão de sangue e seus componentes devem ser utilizados criteriosamente na medicina, uma vez que toda transfusão traz em si um risco ao receptor, seja imediato ou tardio.

O PROCEDIMENTO TRANSFUSIONAL

Todo hemocomponente liberado para transfusão deve ser instalado no(a) paciente em até 30 minutos após sua saída do serviço de hemoterapia (agência transfusional ou banco de sangue). Se, por algum motivo, esta conduta não puder ser adotada o hemocomponente deverá ser devolvido ao serviço de hemoterapia onde será armazenado nas condições apropriadas até que haja condições para o início da transfusão. Atentar para o limite de tempo do hemocomponente, fora das condições de armazenamento previsto nos protocolos, para verificar a possibilidade de reutilização.

Antes do início da transfusão o paciente deverá ter aferidos seus sinais vitais (Pulso, Pressão Arterial e Temperatura) bem como serem observadas quaisquer alterações clínicas prévias (febre, alergias, hipertensão arterial, dispneia, edemas, etc) que possam ser confundidas como sinais/sintomas de reações transfusionais adversas. Frente a quaisquer alterações clínicas, o médico assistente do (a) paciente deverá ser comunicado para autorizar ou não o início da transfusão.

O paciente deverá ser monitorizado nos primeiros 15 minutos da transfusão, inicialmente lenta; não havendo alterações do quadro clínico do(a) paciente a velocidade de infusão será ajustada para o tempo previsto. Frente a quaisquer alterações que levem a suspeita de reação transfusional adversa (capítulos 5, 6 e 7 deste manual) interromper imediatamente a transfusão.

As transfusões serão realizadas utilizando-se materiais descartáveis e através de equipo específico para o procedimento que possua filtro para retenção de partículas entre 170 a 200 micras ou maiores.

8.1 - Tempo de duração da transfusão

Em pacientes clinicamente estáveis, o tempo de infusão de hemocomponentes é o que se segue:

Hemocomponente	Tempo médio
Sangue Total Concentrado de hemácias	01 a 02 horas
Plasma fresco	01 hora
Concentrado de plaquetas individuais ou aférese	30 a 45 minutos
Crioprecipitado	30 a 45 minutos

Pacientes hemodinamicamente instáveis, RN e idosos a velocidade de infusão deve ser ajustada conforme orientação do médico assistente, com controles mais rígidos dos sinais vitais.

O tempo máximo de infusão de hemocomponentes nunca deve ultrapassar 04 horas, após este período a transfusão deve ser suspensa.

Em casos especiais pode ser solicitado ao serviço de hemoterapia o fracionamento da unidade do hemocomponente, com volumes menores, para transfusões seriadas do mesmo produto.

8.2 Uso racional de hemocomponentes

*Neste capítulo não abordaremos sobre o uso dos hemoderivados (produtos originados do processamento industrial do plasma) por serem produtos farmacêuticos, com indicações precisas para seu uso, após avaliação de especialista, não disponibilizados por serviços de **hemoterapia**.

Antes de abordar o assunto principal deste capítulo é importante apresentar algumas considerações válidas ao processo relacionado ao ato da transfusão.

8.3 Formulário de solicitação dos hemocomponentes

A transfusão de hemocomponentes é um ato médico, assim sendo, deve – obrigatoriamente – ser prescrita e requisitada pelo médico assistente do (a) paciente.

Além do registro na prescrição, por exigência legal, o médico assistente deverá emitir requisição de transfusão, em formulário próprio para esta finalidade, onde constem dados:

- a. Identificação do (a) paciente, Registro de prontuário, sua localização (quarto/leito) no hospital, o diagnóstico principal e a indicação da transfusão (quadro clínico que justifique o procedimento) bem como o hemocomponente desejado e a quantidade solicitada, e a especificação do tempo a ser atendido (emergência, urgência, rotina, reserva cirúrgica). O médico solicitante da transfusão deverá assinar e carimbar a requisição com data e horário da requisição.
- b. Preencher exames que respaldem a indicação do hemocomponente (HT, Hb, contagem plaquetária, coagulograma)
- c. Especificar antecedentes transfusionais, ocorrências de reações transfusionais e uso de medicamentos.

Considerar que, na decisão de transfusões de hemocomponentes, uma atitude restritiva na recomendação do hemocomponente pode em grande parte favorecer o paciente, evitando transfusões e riscos transfusionais desnecessários. Em caso de dúvida o Médico Hemoterapeuta deve ser sempre consultado.

8.4 Indicação de hemocomponentes

Sangue Total

Atualmente utilizado somente como sangue total reconstituído (STr), ou seja, quando a uma unidade de concentrado de hemácias é adicionada uma unidade de plasma fresco, está indicado exclusivamente para o atendimento de RN e crianças, nos casos de:

- Transfusão de substituição (exsangüineotransfusão)
- Posterior “by-pass” cardiopulmonar
- Oxigenação através de membrana extracorpórea (ECMO)
- Transfusão maciça

Concentrado de Hemácias – Para correção do nível de hemoglobina.

Para correção do nível de hemoglobina com o objetivo de melhorar o

transporte de oxigênio (vide Uso Racional de Hemocomponentes).

Transfusão de Concentrado de Hemácias Anemia Aguda - Indicações baseadas na perda sanguínea				
Parâmetros	Classe I	Classe II	Classe II	Classe IV
Perda sanguínea em porcentagem (%) do volume	< 15	15 a 30	30 a 40	>40
Pressão arterial				
Sistólica =>	Inalterada	Normal	Baixa	Ambas muito baixas ou indetectáveis
Diastólica =>	Inalterada	Elevada	Baixa	
Pulso (bat/min)	Leve taquicardia	100 a 120	120	>120
Enchimento capilar	Normal	Lento (> 2seg)	Lento (>2seg)	Intedectável
Frequência respiratória	Normal	Normal	Taquipnéia (>20)	Taquipnéia (>20)
Fluxo urinário (ml/hora)	>30	20 a 30	10 a 20	1 a 10
Extremidades	Normais	Pálidas	Pálidas	Pálidas e frias
Estado mental	Alerta	Ansioso Agressivo	Ansioso Agressivo Sonolento	Sonolento Confuso Inconsciente

Tranfusão de Concentrado de Hemácias Anemia Aguda - Indicações baseadas na perda sanguínea	
Classe I Perda de 15% da volemia	SEM NECESSIDADE DE TRANSFUSÃO a não ser que haja anemia prévia ou incapacidade de compensação da perda volêmica por doença cardíaca e/ou respiratória
Classe II - Perda de 15 a 30% da volemia	INFUNDIR CRISTALÓIDES E COLÓIDES, transfusão pouco provável a não ser que o paciente tenha doença pré-existente com diminuição da capacidade cardiorrespiratória ou haja perda sanguínea contínua
Classe III - Perda de 30 a 40% da volemia	REPOSIÇÃO RÁPIDA DE EXPANSORES DE VOLUME, transfusão provavelmente indicada.
Classe IV - Perda de ≥ 40% da volemia	REPOSIÇÃO VOLÊMICA RÁPIDA INCLUSIVE COM TRANSFUSÃO DE CONCENTRADO DE HEMÁCIAS.

Anemia aguda

Transfusão de Concentrado de Hemácias Anemia Aguda - Indicações baseadas no nível de hemoglobina	
Nível de hemoglobina	Recomendações
Hb > 9,0g/dl	GERALMENTE NÃO HÁ INDICAÇÃO DE TRANSFUSÃO
Hb entre 7,0 e 9,0g/dl	VERIFICAR O QUADRO CLÍNICO - Taquicardia, hipotensão arterial e alterações laboratoriais (PvO ₂ < 25 torr, índice de extração > 50%, VO ₂ < 50%, PvO ₂ = tensão de O ₂ na artéria pulmonar e VO ₂ = consumo de O ₂)
Hb < 7,0 g/dl	TRANSFUSÃO DE CONCENTRADO DE HEMÁCIAS GERALMENTE ESTÁ INDICADA
A transfusão pode ser benéfica se Hb < 8g/dL em pacientes que serão submetidos a cirurgia ortopédica de grande porte, cardíaca e com doenças cardiovasculares prévias (motivo: ausência de estudos controlados para estes grupos de pacientes ate o presente momento)	

Transfusão de CH para Recém-nascidos

As transfusões de CH em pequenos volumes para recém-nascidos (de 10 a 20 ml/Kg) podem ser isogrupo (desde que não haja incompatibilidade com o plasma materno) ou grupo-compatível. Não há exigência de que as unidades sejam do grupo “O”, exceto por conveniência do Hemocentro que produz as alíquotas.

Tampouco há exigência de que as unidades para transfusão de pequenos volumes tenham menos do que 5 dias de coleta (“relatively fresh blood”), exceto para as unidades selecionadas para a reconstituição de uma unidade de sangue total (STr – para exsanguineo transfusão). No caso de reconstituição de sangue total para exsanguineo transfusão em recém-nascidos recomenda-se o uso de CH com menos de 5 dias de coleta. Em caso de indisponibilidade de CH com menos de 5 dias de coleta, uma unidade com até 7 dias pode ser selecionada desde que seja realizado um controle de qualidade no sangue total reconstituído (pH > 6,8, Na⁺ < 170, K⁺ < 9,0 e Hb > 13,0 g/dl). Hemocomponentes com estocagem < ou = a 5 dias , não é preconizado o controle de K⁺.

As amostras dos recém-nascidos (em EDTA) podem servir para tipagem ABO direta e reversa, lembrando que a reversa representa à materna. A correta interpretação da reversa materna através do plasma do RN requer leitura em fase de AGH (fase da antiglobulina humana). A amostra materna substitui completamente a necessidade de amostra da criança para a pesquisa de anticorpos irregulares e prova de compatibilidade.

Uma vez confirmada a tipagem da criança (através de segunda amostra) e na ausência de anticorpos irregulares na mãe, novas amostras são facultativas para pesquisas e provas cruzadas até quatro meses de vida pois o sistema imune dos RNs nesta fase ainda não consegue formar anticorpos.

Anemia Crônica

Melhor tolerada do que a anemia aguda. Deve-se estabelecer a causa da anemia, não há necessidade de transfusão nos casos em que há tratamento específico para a causa da anemia (por exemplo, deficiência de ferro, anemia megaloblástica, anemia hemolítica autoimune, etc), exceto se houver risco de morte.

As transfusões devem ser realizadas em intervalos que evitem o aparecimento dos sintomas relativos a anemia, garantindo melhor qualidade de vida ao paciente.

O uso de eritropoetina deve ser considerado.

Portadores de hemoglobinopatias (anemia falciforme, talassemia) devem ser avaliados e acompanhados por um especialista, e em caso de necessidade transfusional, proceder à fenotipagem para evitar aloimunização.

Plasma Fresco Congelado (PFC)

As indicações para o uso de plasma fresco são restritas e correlacionadas à sua propriedade de conter as proteínas da coagulação. Deve ser utilizado no tratamento de pacientes com distúrbios da coagulação, principalmente nos portadores de deficiências de múltiplos fatores, quando não houver disponibilidade dos concentrados estáveis de fatores da coagulação e reposições em alguns procedimentos de aférese terapêutica (vide Uso Racional de Hemocomponentes)

.

Deficiências de múltiplos fatores da coagulação
Hepatopatia
Diretamente relacionado ao grau de lesão do parênquima hepático, evidenciado laboratorialmente pelo alargamento do tempo de protrombina (TP);
Não existe correlação entre a alteração do TP e o risco de sangramento, hepatopatas com sangramento ativo se beneficiam da transfusão de PFC
Não devem receber transfusões “profiláticas”, apenas suporte hemoterápico em casos de hemorragias
CIVD
Distúrbio da coagulação grave associado à septicemia, hemorragia maciça, lesão vascular grave, embolia de líquido amniótico, etc;
Todos os fatores da coagulação estão diminuídos, principalmente FI, FVIII e FXIII;
Tratar a causa desencadeante;
A transfusão de PFC associada à reposição de outros hemocomponentes (CP e CRIO) está indicada quando há sangramento

Reversão da ação de anticoagulantes orais
Ação excessiva da Warfarina
Evidenciada por alargamento do TP padronizado pelo INR
Deve ser corrigido pela suspensão da droga
Administração oral ou parenteral de vitamina K/Complexo Protrombínico (CCP) (Concentrado de Fatores II, VII, IX e X). O PFC só deve ser utilizado na ausência de CCP.
ou
Transfusão de PFC restrita a sangramentos com TP prolongado
Dose recomendada = 10 a 20 ml/kg/Peso

Transfusão maciça com sangramento ativo
A coagulopatia no trauma é complexa resultando da perda sanguínea, acidose, hipotermia, consumo de fatores da coagulação, fibrinólise e diluição;
Correlacionada ao trauma grave e pode estar associado a perda sanguínea > 40%
A diluição para níveis críticos ocorre após a perda > 1 volemia para os fatores da coagulação e > 2 volemias para plaquetas.

Púrpura Trombocitopênica Trombótica
O PFC é utilizado como reposição na plasmaferese terapêutica e previamente ao procedimento até providenciar acesso venoso.

PFC isento de crioprecipitado - com restritas indicações clínicas, geralmente é dispensado para a indústria de hemoderivados.

Contra indicação:

- Expansor de volume, mesmo que em hipovolemias agudas (com ou sem hipoalbuminemia)
- Sangramentos sem coagulopatias
- Correção de testes alterados da coagulação na ausência de sangramento
- Correção de perda protéica e imunodeficiências.

Concentrado de Plaquetas

Indicado em condições de plaquetopenias transitórias como pós Quimioterapia ou em doenças onco-hematológicas com déficit de produção transitória. Casos de plaquetopenia por causa imunológica, com anticorpos anti-plaquetas, é pouco eficaz a transfusão de concentrado de plaquetas, devendo ser instituído imunossupressão no paciente, e só indicado em profilaxia de procedimento invasivos (passagem de cateteres, por exemplo, em que a sobrevida prevista de cerca de 2 h das plaquetas infundidas possa assegurar a profilaxia de sangramento).

Dose preconizada: Plaquetas randômicas - 01 bolsa /10 Kg peso, máximo de 5 unidades em procedimentos profiláticos. Dose acima conforme avaliação de evento hemorrágico principalmente em SNC. Contraindicado em Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT). Protocolarmente não indicada em plaquetopenia, sem sangramento, em caso de Dengue, Púrpura Trombocitopênica Imunológica (PTI) Plaquetas por aférese: **1 unidade equivale a 6 randômicas** – vantagem: menor exposição a janelas sorológicas e riscos transfusionais do que as randômicas.

IMPORTANTE: a contagem baixa não é o indicador da necessidade de correção do nível de plaquetas, é imperioso avaliar o quadro clínico e diagnóstico do paciente associado a co-morbidades (doenças auto-imunes com auto-anticorpos plaquetários, ou em púrpura trombocitopênica trombótica quando é até contra-indicado a

transusão de plaquetas) e/ou a necessidade de se adotar procedimentos invasivos (passagem de cateter, cirurgias, punção líquórica, etc) antes de se solicitar a transusão de plaquetas.

Dose preconizada: 01 unidade/10 Kg peso (plaquetas randômicas) até 5 unidades ou 01 unidade de plaquetas por aférese correspondem a 6 U plaquetas randômicas

Plaquetopenias por Falência Medular	
Por tempo determinado	Transusão Profilática
Associadas a métodos terapêuticos para doenças onco-hematológicas tais como quimioterapia, radioterapia e TMO	Plaquetas < 10.000/mm ³ - na ausência de fatores de risco;
	Plaquetas < 20.000/mm ³ - quando:
	Febre (> 38°C)
	Petéquias, equimoses, gengivorragias
	GVHD
	Medicações que encurtem a vida média das plaquetas
	Outras alterações da hemostasia
	Plaquetas < 50.000/mm ³ : recém-nascidos com risco associado (infecção e/ou ventilação mecânica)
	Plaquetas < 100.000/mm ³ : quando além do risco associado, for prematuro < 1.200g
De caráter crônico	Transusão Profilática
Anemia aplástica grave	Plaquetas < 5.000/mm ³ - na ausência de fatores de risco
Síndrome Mielodisplásica	Plaquetas < 10.000/mm ³ - na presença de manifestações hemorrágicas
Mielofibrose	

Distúrbios Associados a Alterações da Função Plaquetária
Doenças Congênitas
- Tromboastenia de Glazmann (deficiência congênita de GPIIb/IIIa) - Síndrome de Bernard-Soulier (deficiência congênita de GPIb/IX) - Síndrome da Plaqueta Cinza (deficiência de grânulos alfa)
Raramente necessitam de transusão de concentrado de plaquetas
Sangramentos graves são muito raros
Transusão profilática de concentrado de plaquetas pré-procedimentos cirúrgicos ou invasivos e nos casos de sangramentos após uso de outros métodos coagulantes (agentes antifibrinolíticos e DDAVP)
Pacientes submetidos a cirurgia cardíaca, com uso de circulação extracorpórea, podem ter a função plaquetária comprometida; transfundir concentrado de plaquetas na presença de sangramento difuso, independentemente da contagem plaquetária.

Plaquetopenias por Diluição ou Destruição Periférica
Transfusão maciça:
Plaquetas < 50.000/mm ³ - transfundir plaquetas
Plaquetas < 100.000/mm ³ - transfundir plaquetas na presença de alterações da hemostasia, trauma múltiplo ou de SNC.
CIVD:
Plaquetas < 20.000/mm ³ - transfundir na presença de sangramento
Plaquetopenias Imunes:
Forma mais frequente é a Purpura Trombocitopênica Idiopática (PTI)
Transfundir plaquetas somente frente a sangramentos graves em que há risco de morte.
Associar a transfusão ao uso de corticoides e/ou imunoglobulina
Dengue Hemorrágica, Leptospirose e Riquetsioses
Anticorpos contra proteínas virais que apresentam reação cruzada contra antígenos plaquetários
Comportam-se como se fossem PTI – não deve receber transfusão exceto em sangramentos graves com risco de morte (raro).

Transfusão Profilática em procedimentos cirúrgico-invasivos em Pacientes Plaquetopênicos	
Procedimento	Nível desejado de plaquetas
Punção lombar (liquor ou quimioterapia)	
Paciente pediátrico	> 20.000/mm ³
Paciente adulto	> 30.000/mm ³
Biópsia e Aspirado de Medula Óssea	> 20.000/mm ³
Endoscopia digestiva	
Sem biópsia	> 20.000/mm ³
Com biópsia	> 50.000/mm ³
Biópsia Hepática	> 50.000/mm ³
Broncoscopia com fibra óptica	
Sem biópsia	> 20.000/mm ³
Com biópsia	> 50.000/mm ³
Cirurgias de Médio Porte	> 50.000/mm ³
Cirurgias Oftalmológicas e Neurológicas	> 100.000/mm ³

Plaquetopenia em Obstetrícia
Trombocitopenia gestacional
Diagnóstico de exclusão;
Geralmente a plaquetopenia é moderada com contagem de plaquetas permanecendo acima de 70.000/mm ³ ;
Antecedentes de plaquetopenia e tendem a ser assintomáticas;
Contagem de plaquetas retorna aos níveis normais entre 2 a 12 semanas após o parto.

Plaquetopenia em Obstetrícia
Síndrome HELLP
Desordem multissistêmica;
Caracterizada por hemólise, enzimas hepáticas elevadas, plaquetopenia;
Esta síndrome parece ser a manifestação final de alguma injúria que leva a lesão do endotélio microvascular e a ativação intravascular das plaquetas;
A ativação plaquetária libera tromboxane A e serotonina causando vasoespasm, agregação e aglutinação plaquetária, levando a lesão endotelial;
Entre 38 a 93% dos pacientes recebem algum suporte hemoterápico;
Contagem de plaquetas $> 40.000/mm^3$ não apresentam risco de sangramento;
Transfusão => contagem de plaquetas $< 20.000/mm^3$;
Parto cesareana => plaquetas $> 50.000/mm^3$;
CID => visa corrigir anemia e coagulopatia quando presentes.

Admite-se o uso de menores quantidades de plaquetas por infusão em pacientes com indicação profilática e em casos selecionados onde, pelo uso frequente do componente, queira se evitar o aparecimento de anticorpos que venham diminuir o rendimento da transfusão.

Contra indicação de Transfusão de Plaquetas:

Púrpura trombocitopenica trombótica (PTT)

Na PTT, apesar de cursar com plaquetopenia, a transfusão de plaquetas é contraindicada. A plaquetopenia ocorre na PTT em virtude da ativação e consumo em tromboes desencadeada por multímeros anormais de vWF (fator de Von Willebrand) que são capazes de incitar a ativação inapropriada, sem outros cofatores e desencadear o consumo de plaquetas. A transfusão de plaquetas exacerba o processo de tromboes em múltiplos sítios, neurológicos, vísceras, etc Na PTT, a deficiência de metaloprotease que cliva o vWF, ADAMTS-13, resulta na acumulação de multímeros vWF de alto peso molecular com subsequente ativação das plaquetas intravasculares e trombos ricos em plaquetas em microvasculatura. Em muitos casos, um inibidor de ADAMTS-13 pode ser demonstrado. A plasmaferese é a primeira linha de tratamento para PTT com o objetivos de remover ambos, o inibidor e os grandes multímeros de vWF enquanto simultaneamente se repõe a deficiência enzimática. A observação de parâmetros sugestivos de hemólise (hiperbilirrubinemia, às custas de bilirrubina indireta, elevação de DHL, reticulocitose) associado à presença de hemácias crenadas (advém da ruptura das hemácias em trama de fibrina na hemólise microangiopática) com plaquetopenia sugerem o diagnóstico de

PTT, e deverá ser evitado a transfusão de plaquetas instituindo a plasmaferese, com reposição com plasma fresco congelado (PFC) ou administração de plasma fresco congelado (PFC) até providenciar o tratamento de eleição.

Crioprecipitado

B . 4 - CRIOPRECIPITADO – conteúdo		
Fatores da coagulação	Quantidade/bolsa	Meia-vida (horas)
Fibrinogênio (F I)	150 a 250 mg	100 – 150
Fator VIII	80 a 150 UI	12
Fator de Von Willebrand	100 a 150 UI	24
Fator XIII	50 a 75 UI	150 – 300
Uso de Crioprecipitado		
Reposição de FI em pacientes com hemorragia e deficiência isolada (congenita ou adquirida) de FI;		
Reposição de FI em pacientes com CIVD		
Reposição de FXIII, em pacientes com hemorragia por deficiência deste fator		
Reposição do FwW em pacientes nos quais não indicação de DDAVP		

MODIFICAÇÃO DE HEMOCOMPONENTES

Realizado em hemocomponentes celulares (concentrado de hemácias e de plaquetas).

9.1 Leucorredução

Realizado através do uso de filtros especiais que retém leucócitos. Segundo a Portaria de Consolidação Nº 5: “Os concentrados de hemácias desleucocitados são concentrados de hemácias contendo menos que $5,0 \times 10^6$ leucócitos por unidade. A desleucocitação de concentrado de hemácias, recomenda-se até 48 horas após a coleta e se ocorrer em sistema fechado, a unidade conserva a validade original do concentrado de hemácias. Caso o concentrado seja preparado em sistema aberto, a validade será de 24 (vinte e quatro) horas. Os concentrados são indicados para prevenção de reação transfusional febril não hemolítica e profilaxia de aloimunização leucocitária, aplicando-se, principalmente, a pacientes em programa de transfusão crônica, como

peessoas com talassemia e com doença falciforme. Os concentrados de que trata o “caput” podem ser utilizados como alternativa para a redução da transmissão de citomegalovírus (CMV) em substituição a componentes soronegativos para CMV. Na transfusão intrauterina serão utilizados concentrados de hemácias do grupo “O” compatíveis com os anticorpos maternos e componentes desleucocitados ou não reagentes para CMV e irradiados.

O pool de CP deleucocitado, obtido de sangue total, deve conter menos que $5,0 \times 10^6$ leucócitos ou cada unidade deve conter abaixo de $0,83 \times 10^6$ leucócitos. O CP obtido por aférese deve preencher o mesmo requisito definido para o pool de concentrado de plaquetas. A validade do CP obtido por aférese é de 4 (quatro) horas, quando preparado em sistema aberto. Se a preparação do CP obtido por aférese ocorrer em sistema fechado, a unidade conserva a validade original do concentrado de plaquetas, desde que a bolsa utilizada para armazenamento seja compatível com o volume. O CP obtido por aférese será utilizado em pacientes que possuam antecedentes de reação febril não hemolítica ou quando estiver indicada a profilaxia da aloimunização a antígenos leucocitários. O CP obtido por aférese pode ser utilizado como alternativa para evitar a transmissão de Citomegalovirus (CMV) em substituição a componentes soronegativos para CMV

Indicações:

- Prevenção de reação febril não hemolítica refratária a medicações e persistente.
- Profilaxia de aloimunização contra antígenos leucoplaquetários em pacientes politransfundidos (não protege contra a aloimunização por antígenos eritrocitários);
- Prevenção da infecção pelo CMV;
- Recém-nascidos com peso menor do que 1.200 gr;
- Em transfusão intrauterina compatíveis com anticorpos maternos, não reagentes para CMV e irradiado;
- Pacientes CMV negativos submetidos a transplantes de órgãos sólidos de doadores CMV negativos;
- Pacientes CMV negativos submetidos a transplante de medula óssea de doador CMV negativo;
- Gestante CMV negativo ou desconhecido.

9.2 - Irradiação

O concentrado de hemácias e/ou de plaquetas é submetido à irradiação na dose de 2.550 rads, em equipamento específico para hemocomponentes. Os componentes sanguíneos irradiados são componentes celulares que devem ser produzidos utilizando-se procedimentos que garantam que a irradiação tenha ocorrido e que a dose mínima tenha sido de 25 Gy (2.500 cGy) sobre o plano médio da unidade irradiada. A dose em qualquer ponto do componente não deve ser inferior a 15 Gy (1.500 cGy) e nem superior a 50 Gy (5.000 cGy). O procedimento tem como objetivo inativar funcionalmente linfócitos viáveis dos produtos sanguíneos. As unidades irradiadas devem ser adequadamente rotuladas e identificadas e o processo de irradiação deve ser validado periodicamente. A irradiação será feita em irradiador de células próprio para irradiação de sangue e componentes. Quando o aparelho não estiver disponível, a irradiação poderá ser feita em acelerador linear usado para tratamento de radioterapia, sob supervisão de profissional qualificado. O controle de qualidade da fonte radioativa do equipamento deve ser realizado e documentado, no mínimo anualmente. A irradiação pode ser realizada no próprio serviço de hemoterapia ou em centros contratados. A validade dos componentes celulares irradiados difere pela lesão de membrana, portanto, o concentrado de hemácias irradiado deve, preferencialmente, ser produzido até 14 (quatorze) dias após a coleta e obrigatoriamente armazenado até no máximo 28 (vinte e oito) dias após a irradiação observando a data de validade original do componente. Nos casos em que exista justificativa para a irradiação de componentes com mais de 14 (quatorze) dias de coleta, a transfusão deve ocorrer em 48 (quarenta e oito) horas. O concentrado de hemácias irradiado para uso em transfusão intrauterina ou transfusão neonatal maciça deve ser utilizado até no máximo 24 (vinte e quatro) horas da irradiação e 5 (cinco) dias após a data da coleta. A indicação de componentes celulares irradiados tem como objetivo reduzir o risco de Doença do Enxerto Contra Hospedeiro associada à Transfusão (DECH-AT), em situações como:

- I - transfusão intrauterina (TIU) e exsanguinotransfusão em RN pós TIU;
- II - recém-nascidos de baixo peso (inferior a 1.200 g) e/ou prematuros (inferior a 28 vinte e oito semanas);
- III - portadores de imunodeficiências congênitas graves e neoplasias hematológicas e oncológicas em geral;
- IV - pacientes recebendo terapia imunossupressora como pós transplante de medula óssea e em uso de quimioterapia para tumores diversos (notadamente aqueles em uso de fludarabina, analogos da purina, cladribina e deoxicoformicina) ou correlatos;
- V - transfusão de componentes HLA compatíveis;
- Transfusão de concentrado de granulócitos.
- VI - quando o receptor for parente de qualquer grau de parentesco do doador. Nas demais

situações clínicas, a decisão de irradiar os componentes ficará sujeita à avaliação e protocolos de cada serviço de hemoterapia.

9.3 - Lavagem

O concentrado de hemácias ou de plaquetas é submetido a lavagem com solução salina estéril, através de centrifugação, para remoção do plasma, restos celulares e eletrólitos, de modo que sua quantidade final de proteínas totais seja inferior a 500 mg/unidade, devendo a temperatura de armazenamento ser de $4 \pm 2^{\circ}\text{C}$. A indicação dos componentes está relacionada com a profilaxia de reações alérgicas ou com a utilização em pacientes deficientes de proteínas específicas, a exemplo de deficientes de IgA. Em função do método utilizado, o produto pode conter quantidades variáveis dos leucócitos e plaquetas originalmente presentes na unidade, porém não é indicado para evitar aloimunização. Não promove diminuição do risco de alo sensibilização do receptor contra antígenos leucoplaquetários. Procedimento deve ser realizado somente quando atende a indicações precisas, pois causa prejuízo da sobrevivência das células e risco de contaminação bacteriana, limitando ao uso dentro de 24 h pós lavagem.

Indicações:

- Reação alérgica grave a proteínas plasmáticas documentada como em casos de deficiência congênita de IgA com anticorpos anti-IgA
- Prevenção de reação transfusional febril **grave** não hemolítica, na falta do filtro de leucodepleção, **refratário a medicação preventiva**.

Observação: *Hemocomponentes modificados devem atentar para a real indicação, levando-se em conta o encurtamento da sobrevivência dos eritrócitos, à hemólise por retirada de conservante do hemocomponente que se inicia logo após o processamento, além de contaminação, e a diminuição considerável do volume a ser transfundido devido ao processamento.*

AFÉRESE TERAPÊUTICA

10 Introdução

Aférese é o processo de separação do sangue total em seus componentes. Durante esse processo, o componente que se deseja separar é removido e os demais elementos são recombinaados e devolvidos ao paciente. Basicamente, pode ser classificada em dois grupos, de acordo com o tipo de componente a ser coletado: (1) plasmaferese – coleta de plasma e (2) citaférese, esta podendo ser subdividida em leucoaférese (coleta de células brancas), trombocitaférese (coleta de plaquetas) e eritocitaférese (coleta de células vermelhas).

A retirada de sangue de um paciente para tratar a sua doença é uma técnica milenar e praticada por nossos ancestrais gregos, hindus e hebreus. Entretanto, o racional para a aférese que conhecemos se desenvolveu a partir da década de 1950 com a produção de plaquetas a partir de PRP (plasma rico em plaquetas) de doador único.

As máquinas de aférese tiveram o seu desenvolvimento a partir da década de 1960, sendo a primeira publicação ocorrida em 1965 com o uso do equipamento na separação de granulócitos em paciente portador de LMC (leucemia mielóide crônica). Desde então, diversas empresas e cientistas atuaram no aprimoramento dos equipamentos até a atualidade.

Atualmente, existem vários equipamentos disponíveis para o procedimento. A técnica de separação pode ser feita por centrifugação ou filtração. Na hemoterapia utilizamos equipamentos por centrifugação, sendo eles:

(1) equipamentos de fluxo contínuo: o sangue total é retirado do paciente por um acesso venoso ou linha de aspiração, sendo processado continuamente, retornando por um segundo acesso venoso ou linha de retorno e;

(2) equipamentos de fluxo descontínuo (ou intermitente): o sangue total é retirado do paciente por um acesso venoso, sendo processado em pequenos volumes (ciclos), retornando, normalmente, pelo mesmo acesso venoso.

10.1 Particularidades técnicas

A tabela 1 mostra as diferenças práticas entre esses dois equipamentos:

Características	Fluxo contínuo	Fluxo descontínuo (intermitente)
Procedimento	Coleta, processamento e devolução simultâneos	Procedimento em ciclos
Acesso venoso	Dois acessos	Uma punção
Tempo de duração do procedimento	Menor tempo	Maior tempo
Tamanho e mobilidade	Equipamentos maiores; deslocamento difícil	Equipamentos menores; há modelo “portátil”
Hemodinâmica	Mais bem tolerado	
Volume extracorpóreo	Menor	Circulação extracorpórea maior (controle do tamanho do bowl)

Tabela 1 – Diferenças básicas entre máquinas de fluxo contínuo e descontínuo

As máquinas atuais são completamente automatizadas, porém são equipamentos complexos e devem ser manipulados por profissionais experientes a fim de se reduzir as complicações relacionadas ao procedimento. A escolha entre os dois modelos de máquina dependerá das características de cada serviço e do custo envolvido.

A anticoagulação do sangue total durante a aférese é essencial para o sucesso do procedimento. O Citrato permanece como o anticoagulante mais utilizado. Este quelas o cálcio iônico que é necessário para a coagulação e permanece ativo enquanto o sangue está em circulação extracorpórea. Assim que a fase de retorno ocorre para o paciente, o citrato é rapidamente metabolizado no fígado, rins e músculos. Até a sua metabolização, há a ocorrência de hipocalcemia secundária que pode se tornar um problema clínico dependendo da velocidade da taxa de fluxo do citrato, ao tempo de duração do procedimento, do uso de plasma fresco congelado como fluido de reposição e da integridade da função dos órgãos que o metabolizam. As manifestações clínicas da hipocalcemia usualmente são progressivas, podendo variar de leves a graves, e iniciam-se, geralmente, por parestesias. Uma taxa segura de infusão de citrato seria de até 1mg/kg/minuto. Uma taxa a partir de 1,7mg /kg /minuto está associada a reações moderadas e graves. A taxa limite de infusão é de 4mg /kg /minuto em condições especiais (extremas).

O cateter venoso é um dos elementos mais importantes para se determinar o sucesso do procedimento de aférese. No modo terapêutico há a necessidade de um acesso venoso adequado e de bom calibre a fim de se conseguir um fluxo adequado nas linhas de aspiração e de retorno.

Normalmente conseguimos esse acesso através da colocação de cateter para diálise ou através do uso de fistulas arteriovenosas, em casos específicos.

O monitoramento cuidadoso do paciente antes, durante e depois da aférese é necessário para um procedimento efetivo e seguro. O controle dos sinais vitais e perfil hemodinâmico (temperatura, pulso e pressão arterial), a suspensão do uso da classe de medicamentos do tipo inibidores da ECA (IECA) e o perfil bioquímico devem ser avaliados para determinar a tolerância do paciente ao procedimento.

Do ponto de vista técnico, o monitoramento cuidadoso dos parâmetros do equipamento também propicia um procedimento com menor risco, sendo eles: a taxa de fluxo de anticoagulante, proporção entre anticoagulante e sangue total, taxa de fluxo de sangue total, taxa de fluxo de plasma, taxa de separação do componente, velocidade da centrifuga, volume total de sangue processado e tempo do procedimento. Os equipamentos modernos calculam automaticamente o volume plasmático do paciente através de parâmetros como o peso, altura, gênero e hematócrito. Mesmo assim, é necessário o conhecimento do volume sanguíneo total, do volume plasmático e do volume eritrocitário pelo médico quando houver necessidade transfusional em procedimentos de emergência ou para determinar se o volume sanguíneo extracorpóreo está apropriado. A fim de se minimizar o risco de hipovolemia, limita-se o volume sanguíneo extracorpóreo em 15% do volume sanguíneo total do paciente.

O fluido de reposição deve exercer uma pressão colóido-osmótica equivalente a do plasma a fim de se evitar hipotensão e edema. Uma solução de albumina a 4% em soro fisiológico (“soro albuminado”) é a formulação mais comum. A reposição com Plasma Fresco Congelado (PFC) deve ser evitada a menos que especificamente indicada para o tratamento da doença em questão (p.e, na Púrpura Trombocitopênica Trombótica - PTT) ou nos casos onde há a necessidade de correção da deficiência de fatores de coagulação (p.e, hipofibrinogenemia) ou na necessidade de prevenção de coagulopatia dilucional em paciente com sangramento ativo (p.e, síndromes renais).

10.2 Complicações

A aférese terapêutica normalmente é benigna e complicações graves são raras. Uma anamnese e exame físico detalhados são essenciais para alertar o operador para possíveis complicações. A taxa de eventos adversos durante o procedimento varia de 4 a 5%, sendo o risco um pouco maior na primeira sessão. Quanto ao tipo de procedimento, os eventos são maiores nesta ordem: exsanguineotransfusão (10,3%), troca plasmática com reposição de plasma (7,8%), leucoaférese (5,7%), troca plasmática sem reposição de plasma (3,4%) e coleta de célula tronco (1,7%).

A tabela 2 mostra as principais complicações, suas manifestações clínicas e a prevenção/tratamento:

Complicação	Sinais/Sintomas	Prevenção/tratamento
Hipocalcemia	Parestesia perioral e/ou periférica; Mudança no paladar; Náusea, tremores, espasmos; Contrações musculares contínuas, tetania, laringoespasma, convulsão, alteração do intervalo QT ao EEG, arritmias cardíacas.	Monitorar a infusão de citrato; Monitorar ao níveis de cálcio sérico; Suplementação de cálcio durante o procedimento; respeitar a taxa de infusão do anticoagulante.
Reação vaso-vagal e hipovolêmica	Palidez, transpiração, pele fria, diminuição do pulso, hipotensão.	Posição de Trendelenburg; Infusão de cristalóides ou colóides; Reinfusão do volume de fluido extracorpóreo; Drogas vaso-ativas.
Hipotensão bradicinina dependente por uso de IECA	Vermelhidão cutânea, hipotensão, náusea e vômito.	Suspensão do procedimento e reagendamento em 24-48h após suspensão do IECA.
Reações transfusionais	Veja o capítulo específico	Veja o capítulo específico
Embolia gasosa	Sinais e sintomas inespecíficos e dependem do órgão envolvido; complicações respiratórias, quadros neurológicos, arritmias cardíacas.	Observar a ausência de ar nas linhas do equipamento antes de conectar o paciente; Na suspeita: parar o procedimento e "clampar" as linhas de acesso, posicionar o paciente em decúbito lateral esquerdo e a cabeça mais baixa que o corpo; Suporte clínico e avaliação médica específica.
Complicações do cateter venoso central	Hemotórax, pneumotórax, infecção	Suporte clínico e avaliação médica específica.
Mudanças farmacológicas	As medicações podem ser retiradas junto com a separação do plasma.	Avaliar as medicações em uso pelo paciente e programar a sua ingestão de acordo com a sua farmacologia.

Tabela 2 – Eventos adversos durante a aférese

10.3 Indicações

O racional para a realização da aférese parte de duas premissas: (1) a doença é decorrente de uma substância encontrada no sangue e; (2) essa substância patogênica poderia ser removida a fim de permitir a resolução da doença. A remoção da substância depende: (1) do volume de plasma removido proporcionalmente ao volume plasmático do paciente; (2) da distribuição da substância a ser removida entre os compartimentos intra e extras vasculares e; (3) da velocidade em que essa substância se equilibra entre esses compartimentos. A maioria das plasmaféreses é indicada quando autoanticorpos, aloanticorpos ou imuno-complexos estão implicados na fisiopatologia da doença ou na presença de proteína monoclonal em altos níveis levando à síndrome de hiperviscosidade.

A Sociedade Americana de Aférese (American Society for Apheresis - ASFA) padronizou as indicações de aféreses terapêuticas em categorias e grau de recomendação (tabela 3). Usualmente, o procedimento é realizado quando o diagnóstico é classificado como categoria I (tabela 4) e, eventualmente, como categoria II.

Categoria	Descrição	Grau de recomendação	Descrição
I	Distúrbios para os quais a aférese é aceita como primeira linha, seja como um tratamento primário único ou em conjunto com outros modos de tratamento.	1A	Recomendação forte, evidência de alta qualidade.
		1B	Recomendação forte, evidência de qualidade moderada.
		1C	Recomendação forte, evidência de baixa ou muito baixa qualidade.
II	Distúrbios para os quais a aférese é aceita como segunda linha, seja como um tratamento único ou associado a outros modos de tratamento.	2A	Recomendação fraca, evidência de alta qualidade.
		2B	Recomendação fraca, evidência de qualidade moderada.
		2C	Recomendação fraca, evidência de baixa ou muito baixa qualidade.
III	O papel da terapia de aférese não está estabelecido. A decisão deve ser individualizada.		
IV	Distúrbios em que as evidências publicadas demonstram que a aférese é ineficaz ou prejudicial		

Tabela 3 – Descrição da categoria e grau de recomendação da ASFA

Doença	Procedimento	Grau de recomendação
AVC agudo na doença falciforme	Exsanguíneo	1C
Doença de Wilson fulminante	Troca Plasmática	1C
Dessensibilização para transplante hepático ABO incompatível	Troca Plasmática	1C
Dessensibilização para transplante renal de doador vivo ABO compatível	Troca Plasmática	1B
Dessensibilização para transplante renal de ABO incompatível	Troca Plasmática	1B
Encefalite imune com anticorpo anti-receptor NMDA	Troca Plasmática	1C
Glomerulonefrite rapidamente progressiva ANCA positivo dependente de diálise/ ou com hemorragia pulmonar	Troca Plasmática	1A /1C
GESF recorrente após transplante renal	Troca Plasmática	1B
Hemocromatose hereditária	Eritrocitaférese	1B
Hiperviscosidade em gamopatia monoclonal sintomática / e profilaxia para Rituximabe	Troca Plasmática	1B /1C
Mistenia grave - moderada e grave / e pré-timectomia	Troca Plasmática	1B /1C
Microangiopatia Trombótica associada a Ticlopidina	Troca Plasmática	2B
Policitemia Vera	Eritrocitaférese	1B
Polineuropatia desmielinizante com paraproteína IgG /IgA / IgM	Troca Plasmática	1B
Polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (CIDP)	Troca Plasmática	1B
Microangiopatia Trombótica - Púrpura Trombocitopênica Trombótica	Troca Plasmática	1A
Síndrome antifosfolípide catastrófica	Troca Plasmática	2C
Síndrome de Goodpasture não dependente de diálise ou / com hemorragia pulmonar	Troca Plasmática	1B /1C
Síndrome de Guillain-Barré - tratamento primário	Troca Plasmática	1A
SHU atípica com anti- fator H	Troca Plasmática	2C
Transplante Renal - Rejeição Humoral Aguda	Troca Plasmática	1B

Tabela 4 – Doenças classificadas como categoria I do protocolo da ASFA 2019

Obs:

O procedimento de Leucoaférese para casos de Hiperleucocitose ($LMA > 100 \text{ mil leucócitos/mm}^3$ e $LLA > 400 \text{ mil leucócitos/mm}^3$) segue categorizada da mesma forma nas duas últimas revisões (2016 e 2019), isto é, categoria

II-2B para casos sintomáticos e categoria III-2C para fins profiláticos.

Outras doenças neurológicas autoimunes como as Doenças do espectro da Neuromielite Óptica (NMOSD) e Esclerose Múltipla têm demandado o uso da troca plasmática como parte do tratamento. São doenças com baixa prevalência, diagnóstico diferencial difícil e, portanto, com casuística pequena dentro dos estudos científicos. Apesar da categoria II ou III na classificação da ASFA 2019, a depender da fase evolutiva ou forma de apresentação, a plasmaférese terapêutica tem sido usada de forma crescente.

A lista completa de doenças, suas categorias, o plano terapêutico para cada uma delas (o número e intervalo entre as sessões), o volume plasmático trocado e a volemia processada, o tempo de tratamento e a definição do fluido de reposição, que são individuais para cada patologia podem ser consultadas no protocolo da ASFA nos links:

(<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jca.21705>)

(<https://www.ammtac.org/docs/articulos/ASFA%202019%20guidelines.pdf>)

Enfim, o prognóstico de algumas doenças melhorou consideravelmente com introdução da aférese no seu arsenal terapêutico. Seu uso possui recomendações específicas (categoria I – ASFA), todavia os casos categorizados como II e III pela ASFA devem ser individualizados já que, em alguns cenários, há ainda pouca evidência na literatura. Contudo, em qualquer situação, sempre ponderar os benefícios, riscos e custos deste procedimento.

HEMOTERAPIA NO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

11 Introdução

Uma das estratégias para a abordagem terapêutica de diversas doenças inclui o transplante de medula óssea (TMO).

É fato que um crescente número de TMO realizados nos últimos anos no Brasil e no mundo tornam a assistência hemoterápica fundamental para a realização desse tratamento, um importante ramo de estudo dentro da Medicina Transfusional e com avanços impressionantes.

O modelo do receptor de hemocomponentes submetidos ao TMO inclui, muitas vezes, paciente com graus variáveis de imunossupressão e, não-freqüentemente, com toxidades provenientes do uso de medicamentos quimioterápicos e irradiação ionizante, bem como incompatibilidades que surgem entre o receptor e o doador, do enxerto medular, no caso de transplantes alogênicos, presença de doença do enxerto contra o hospedeiro

(DECH), além de outras situações clínicas que compõem um cenário onde condutas específicas devem ser adotadas pela equipe assistencial dos pacientes e pelo Banco de Sangue com o objetivo de minimizar riscos aos receptores.

O paciente transplantado requer um grupo de profissionais multidisciplinares no seu cuidado onde se inclui o médico hemoterapeuta e toda a equipe de profissionais do Banco de Sangue.

Sabemos que de 1% a 3% das transfusões de hemocomponentes causam algum efeito adverso imediato, e cerca de 0,5% podem necessitar de intervenção da equipe médica para o tratamento dessas ocorrências.

Pacientes submetidos a TMO podem sofrer agravos nessas situações e o Banco de Sangue deve estar preparado para, junto com a equipe multiprofissional do TMO, diagnosticar e conduzir esses casos da melhor forma possível.

Suporte hemoterápico no paciente submetido ao TMO

Transfusão de Concentrado de Hemácias (CH)

De uma forma geral a indicação de transfusão de concentrado de hemácias se faz quando níveis de oxigenação tecidual podem comprometer a saúde do paciente.

A transfusão é indicada de forma geral quando o paciente apresentar uma taxa de hemoglobina menor do que 7,0 g/dL exceto para situações onde o paciente apresente anemia sintomática, infecção vigente, sinais de isquemia miocárdica ou insuficiência cardíaca. Lembrar que modificações no hemocomponente visando a profilaxia da infecção por citomegalovírus e da doença do enxerto versus hospedeiro (DECH pós transfusional), isto é, deleucotização e irradiação dos produtos celulares transfundidos, são obrigatórias em todas as fases do TMO.

A compatibilização de hemácias dos pacientes submetidos ao TMO deve considerar a possibilidade de múltiplas transfusões e risco de alo imunizações, portanto preferencialmente, nessa possibilidade, deve-se fenotipar o receptor e doador como profilaxia da alo imunização além do segmento de pega do enxerto em caso de TMO alogênico.

Transfusão de Plaquetas

Tem caráter profilático quando a contagem plaquetária está abaixo de 10.000/ mm³ em fases onde a recuperação plaquetária é esperada. Ou terapêutica, quando a falha da hemostasia primária e sangramento podem ser atribuídos a plaquetopenia grave, geralmente com níveis plaquetários menores que 20.000/ mm³. Ou na presença de agravos como infecção, presença de quadros inflamatórios sistêmicos e medicações que possam alterar a função da plaqueta.

Pacientes com febre, mucosite grave ou com passado de hemorragia em vigência de plaquetopenias devem ser vistos como possível exceção a essa conduta geral.

É recomendável sempre que a transfusão seja ABO compatível.

O hemocomponente do grupo O deve ser titulado para anticorpos anti-A e anti-B e, na rotina, e reservado para transfusão em pacientes do grupo O.

Em caso de necessidade de procedimentos invasivos, como implante de cateter, é recomendável manter contagem plaquetária acima de 50.000/mm³. A existência de refratariedade plaquetária deve ser investigada nos casos onde o rendimento transfusional desse hemocomponente é reduzido e conduta específica para essa situação deve ser adotada.

Incompatibilidade ABO

Dependendo do tipo de incompatibilidade a equipe deve estar preparada para manter o uso correto de hemocomponentes bem como modificações no enxerto a ser utilizado.

A incompatibilidade ABO pode ser classificada como maior, quando há alo aglutininas presentes no plasma do receptor e menor, quando há alo aglutininas presentes no plasma do doador e maior-menor, quando há alo aglutininas presentes de forma bidirecional durante uma transfusão.

A incompatibilidade ABO pode provocar reação hemolítica imediata e para reduzir esse risco é recomendada a redução para menos de 10 ml de contaminação com hemácias durante a aférese para coleta de células tronco, quando o título de aglutinina no hospedeiro for superior a 1/32 na incompatibilidade maior e o plasma deve ser removido quando o título for superior 1/256, na incompatibilidade menor (tabela 1).

Tabela 1 – Incompatibilidade ABO e conduta

Receptor	Doador	Incompatibilidade	Cuidados para a infusão de células tronco
O	A, B, AB	Maior	Produto com depleção de hemácias
A, B, AB	O	Menor	Produto com depleção de plasma
A	B	Maior-menor	Produto com depleção de hemácias e plasma
B	A	Maior-menor	Produto com depleção de hemácias e plasma

Pacientes no pós-transplante, em caso de incompatibilidade maior, a transfusão de hemácias deve ser do tipo O ou compatível com o grupo ABO do receptor e plasma e plaquetas de acordo com a tipagem do doador; no caso de incompatibilidade menor, a transfusão de hemácias deve ser compatível com o grupo ABO do doador e

plasma e plaquetas de acordo com a tipagem do receptor. Na incompatibilidade bidirecional, a transfusão de hemácias deve ser do grupo O e, para plasma e plaquetas, do grupo AB.

A infusão de leucócitos pode provocar transmissão de Citomegalovírus e também alo imunização pela presença de antígeno HLA classe I.

Atualmente, a leucorredução por filtro pode atingir até 1×10^6 leucócitos/UI e pode prevenir a transmissão do CMV em até 99% e também pode reduzir a alo imunização HLA em mais de 85% das transfusões. Além disso, linfócitos viáveis transferidos via transfusão podem proliferar no receptor e causar doença do enxerto contra o hospedeiro pós transfusional, que pode ser fatal em mais de 90% dos casos. Para prevenção, é recomendável a irradiação do hemocomponente com raios-X ou ^{60}Co , na dose mínima de 25 Gy. A leucorredução por filtro não é considerada suficiente para prevenir DECH relacionada à transfusão e os hemocomponentes que necessitam de irradiação são o concentrado de hemácias, o concentrado de plaquetas e o concentrado de granulócitos.

REAÇÕES TRANSFUSIONAIS

Reações transfusionais são agravos ocorridos durante ou após a transfusão sanguínea e a ela relacionados e que podem colocar em risco a vida do receptor. Podem ser classificadas em:

- Incidentes transfusionais imediatos: no início da instalação dos hemocomponentes ou até 24 horas após seu início.
- Incidentes transfusionais tardios: após 24 horas da transfusão realizada.

O presente manual visa oferecer ao médico não hemoterapeuta os dados para identificar, caracterizar e tratar uma reação transfusional.

Os principais sinais e sintomas associados que levam à suspeita de uma possível reação transfusional aguda são:

- Febre ou sem tremores, definida como o aumento de 1°C da temperatura corporal;
- Tremores e calafrios, com ou sem febre;
- Dor no sitio de infusão, tórax, abdômen e flancos;
- Alteração na pressão sanguínea: hipertensão ou hipotensão;
- Aparecimento de rubor, eritema, urticária ou edema generalizado ou localizado;
- Náuseas com ou sem vômitos;

Choque associado a:

- Febre, calafrios, hipotensão, no caso de Reação Hemolítica Aguda;
- Insuficiência cardíaca de alto débito no caso de sepse ou choque sem febre e calafrios

associado a reação anafilática;

Mudança na coloração da urina. Esse pode ser o sinal mais precoce de uma reação hemolítica aguda em pacientes anestesiados.

12 Avaliação de uma possível reação transfusional

O papel da enfermagem

O profissional de enfermagem geralmente é o primeiro a suspeitar de uma reação transfusional e o primeiro a dar atenção adequada. Cabe a ele:

Se o paciente apresenta sinais que lembram uma reação transfusional, a transfusão deve ser interrompida de imediato, e devem ser checados: rótulo da bolsa do hemocomponente em uso, identificação e registros do paciente e se o hemocomponente transfundido foi realmente destinado ao receptor. O serviço de hemoterapia e o médico do paciente devem ser imediatamente notificados;

Manter um acesso com solução fisiológica a 0,9%;

A bolsa restante, o equipo, soluções conectadas (se houver) e rótulos devem ser enviados ao laboratório de imunohematologia, seguindo as precauções padrões. Em alguns casos, a amostra de urina pós- reação pode ser útil.

O papel do médico

Deve avaliar o tipo de reação transfusional que está ocorrendo e qual conduta deve ser tomada com o hemocomponente (reinstalação, desistência ou nova transfusão) e com o paciente (antitérmico, anti-histamínico, drogas vasoativas, oxigenioterapia e ventilação mecânica, se necessário, verificação de coagulopatia desencadeada pelo evento hemolítico, vigilância da função renal, hemodepuração, se necessário, e hidratação).

Solicitar os exames necessários para avaliar a reação;

Registrar o ocorrido na ficha de transfusão e no prontuário do paciente;

Preencher e encaminhar a Ficha de Notificação e Investigação de Incidentes Transfusionais da Hemovigilância - ANVISA.

O papel da agência transfusional / laboratório de imunohematologia

O laboratório deve, após notificação e recebimento do material, checar possíveis erros de identificação, hemólise e incompatibilidade sanguínea.

12.1 Checagem dos erros de identificação

As identificações das amostras do paciente e do hemocomponente (doador) devem ser checadas para verificar discrepâncias. Se alguma discrepância for notada, o médico do paciente ou outro profissional da saúde responsável deve ser notificado imediatamente. A procura dos dados é feita para determinar se o erro de identificação põe em risco a vida de outros pacientes.

Checagem Visual de Hemólise

O soro ou plasma das amostras pós-reação devem ser inspecionados para evidência de hemólise e comparados com a amostra pré-transfusional, se disponível. A coloração rosa ou vermelha, após a reação, sugere destruição de hemácias e a liberação de hemoglobina livre. A hemólise intravascular, a partir de 5-10 ml, produz hemoglobinemia visível. Mioglobina liberada da lesão muscular também pode causar coloração rosa ou vermelha do plasma e deve-se suspeitar se o paciente sofreu trauma ou lesão muscular. Se a amostra não é colhida em até 5 a 7 horas após o episódio de hemólise aguda, os produtos de degradação da hemoglobina, especialmente a bilirrubina, podem causar uma coloração amarela ou marrom. O aumento da bilirrubina pode começar tão cedo quanto uma hora pós-reação, com pico em 5-7 horas e desaparecer em até 24 horas se a função hepática for adequada.

No exame de urina, é importante diferenciar hematúria, hemoglobinúria e mioglobinúria.

Checagem de Incompatibilidade

O TAD (Teste de Coombs Direto) deve ser realizado na amostra pós-transfusional, colhida com EDTA, a fim de evitar o revestimento de eritrócitos com proteínas do complemento. Se for positivo, deve ser realizado também na amostra pré-transfusional e comparado com o da amostra pós-transfusional.

Se as hemácias incompatíveis transfundidas estão ligadas ao anticorpo, mas não imediatamente destruídas, o TAD da amostra pós-transfusional tende a ser positivo, frequentemente com o padrão campo-misto. Se as hemácias transfundidas foram rapidamente destruídas, o TAD pode ser negativo se a amostra é colhida algumas horas após o evento.

12.2 Hemovigilância

O Sistema Nacional de Hemovigilância (SNH), instituído em 2002, é um sistema de avaliação e alerta, que recolhe e avalia informações sobre os efeitos indesejáveis e/ou inesperados da utilização de hemocomponentes, a fim de prevenir seu aparecimento ou recorrência.

A Hemovigilância é um importante aspecto da medicina transfusional, contribuindo para a melhoria da qualidade do processo, ocupando-se da cadeia transfusional.

A Hemovigilância baseia-se na rastreabilidade, notificação através da Ficha de Notificação e Investigação de Incidentes Transfusoriais e na ação dos comitês transfusionais.

À Hemovigilância cabe:

- Julgar o significado dos eventos em todos os níveis;
- Coletar dados e analisá-los;
- Detectar novos eventos;
- Informar de modo ágil e eficaz;
- Contribuir para a segurança transfusional e qualidade dos hemocomponentes;
- Propor ações corretivas, elaborar protocolos e normas técnicas;
- Oferecer treinamentos.

Segundo a Hemovigilância Brasileira as reações adversas à transfusão podem ser:

12.3 Tipos de reações transfusionais

Incidentes transfusionais imediatos:

No início da instalação dos hemocomponentes ou até 24 horas após;

Incidentes transfusionais tardios:

Após 24 horas da transfusão realizada.

12.4 Reações transfusionais imediatas

Hemólise imuno-mediada

A mais grave reação hemolítica ocorre quando hemácias transfundidas interagem com anticorpos pré-formados no receptor.

A interação de anticorpo com antígeno na membrana da hemácia pode iniciar uma sequência de respostas neuroendócrinas, ativação do complemento, efeitos na coagulação e liberação de citocinas, que levam a uma série de manifestações clínicas de uma Reação Hemolítica Aguda (RHA). A maioria é secundária à transfusão de hemácias ABO incompatíveis. A RHA pode ocorrer após a transfusão de pequenas quantidades (10- 15 ml) de hemácias ABO incompatíveis.

Respostas Neuroendócrinas

A combinação do anticorpo com o antígeno na membrana da hemácia forma um imunocomplexo capaz de ativar o fator de Hageman (Fator XIIa) o qual, por sua vez, age no Sistema de Cinina, gerando bradicinina. A bradicinina aumenta a permeabilidade capilar e a dilatação arteriolar, causando queda da pressão arterial sistêmica. Aminas vasoativas induzidas pelo complemento e a ativação de plaquetas também podem contribuir para hipotensão. A hipotensão gera resposta do Sistema Nervoso Simpático, caracterizada pelo aumento dos níveis de noradrenalina e outras catecolaminas que produzem vasoconstrição em órgãos cujo leito vascular é rico em receptores alfa-adrenérgicos, como o rim, baço, pulmão e pele. Vasos cerebrais e coronarianos, nos quais há poucos receptores alfa- adrenérgicos, raramente participam da reação.

A formação do complexo imune ativa complemento na membrana da hemácia; se toda a cascata do complemento for ativada, o resultado será hemólise intravascular. A ativação do complemento é rápida e completa em reações associadas a incompatibilidade ABO, e a destruição eritrocitária intravascular libera hemoglobina livre e estroma no plasma. A Hb livre era, historicamente, considerada causa da insuficiência renal, mas atualmente a vaso-constrição alfa-adrenérgica mediada parece ter papel mais importante.

Ativação da Coagulação

A interação Ag-Ac pode ativar a via intrínseca da coagulação através do fator de Hageman, pela circulação do estroma de hemácias incompatíveis e/ou pela liberação de materiais tromboplásticos dos leucócitos e plaquetas. Se a Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD) ocorre, teremos então:

- Êmbolos trombóticos na microvasculatura e dano isquêmico aos órgãos e tecidos;
- Consumo de fibrinogênio, plaquetas, fator V e VIII;
- Ativação do sistema fibrinolítico;
- Aparecimento dos produtos de degradação de fibrina. O resultado pode ser um estado de hemorragia sistêmica caracterizada por sangramento incontrolado.

Citocinas

Leucócitos expostos à interação antígeno/ anticorpo secretam uma variedade de citocinas, cujos efeitos combinados incluem febre, hipotensão, mobilização de neutrófilos da medula, ativação de células endoteliais que expressaram moléculas de adesão e atividade pró-coagulante, ativação de linfócitos T e B. Há liberação de citocinas como Fator de Necrose Tumoral (FNT), Interleucina 1b (IL-1b), Interleucina 6 (IL-6) e Interleucina 8 (IL-8).

Insuficiência Renal

A IR é a complicação mais importante de uma RHA não tratada. A combinação de hipotensão sistêmica, vasoconstrição reativa e formação de trombos intravasculares compromete o suplemento sanguíneo cortical. A isquemia resultante pode ser transitória ou progredir para uma Necrose Tubular Renal (NTA) e Insuficiência Renal.

12.5 Tratamento

O tratamento vigoroso da hipotensão e a promoção de um fluxo renal adequado podem prevenir o choque e a insuficiência renal. O débito urinário deve ser, no mínimo, de 100ml /h em adultos. O tratamento da hipotensão ou choque deve utilizar solução salina intravenosa.

Diuréticos melhoram o fluxo renal e aumentam o débito urinário: Furosemida I.V. na dose de 40-80 mg para adulto ou 1-2 mg /kg para crianças, aumentam o fluxo sanguíneo para o córtex renal. Se não ocorrer resposta em poucas horas, deve-se suspeitar do diagnóstico de Necrose Tubular Aguda (NTA). Neste caso, novas administrações de fluidos podem ser danosas para o paciente.

O tratamento da hipotensão com agentes pressores, que diminuem o fluxo renal - como dopamina - está contraindicado em dose plena. Contudo, em baixas doses ($<5\text{mg/kg/min}$) aumenta o débito cardíaco, provoca vasodilatação renal e tem sido recomendado no tratamento da NTA.

A CIVD pode ser um achado clínico predominante em alguns pacientes com RHA. A administração de Plasma Fresco Congelado, plaquetas e crioprecipitado estão indicadas. O uso deve ser baseado na alteração laboratorial: TAP, TTPA, contagem de plaquetas, dosagem de fibrinogênio e PDF. Na ausência destes exames, o parâmetro deve ser a importância do sangramento apresentado pelo paciente.

Frequência

A causa mais comum de transfusões ABO incompatíveis é a identificação errônea da amostra ou do receptor.

A estimativa de taxa de mortalidade por RHA varia de 1/100.000 a 1/ 600.000 transfusões nos EUA.

Prevenção

A identificação correta das amostras e a checagem do rótulo do receptor e doador à "beira do leito" pelo transfusionista podem prevenir a maioria das reações hemolíticas agudas imuno-mediadas.

12.6 Hemólise não Imuno-Mediada

Hemácias podem ser submetidas à hemólise se as unidades são expostas a temperaturas impróprias durante o transporte, estocagem ou no seu manuseio. O funcionamento inadequado dos aquecedores de sangue, o uso de microondas ou banhos-marias pode causar danos relacionados à temperatura. Podem ser causa de hemólise mecânica: uso de bombas de roletes (como aqueles usados em cirurgias cardíacas de by-pass), bombas de infusão sob pressão, "cuffs" de pressão e agulhas de pequeno diâmetro.

Hemólise osmótica na bolsa de sangue ou no equipo de infusão pode resultar da adição de drogas ou soluções hipotônicas, como água destilada, solução de dextrose a 5% e inadequada deglicerolização de hemácias congeladas levando a hemólise após infusão. A hemólise também pode ser um sinal de crescimento bacteriano em unidades de sangue.

Tratamento

Depende da gravidade da hemólise. Se o paciente desenvolve grave reação com hipotensão, choque e disfunção renal, tratamento clínico intensivo é requerido até antes da causa ser investigada. Se o paciente apresentar apenas hemoglobinúria, terapia de suporte em geral é suficiente.

Prevenção

Treinamento de todo pessoal envolvido com a transfusão, a respeito do uso dos equipamentos envolvidos e dos procedimentos transfusionais em si. Manutenção preventiva e corretiva de todos equipamentos envolvidos.

12.7 Reações febris não-hemolíticas (RFNH)

Fisiopatologia

RFNH é definida como o aumento de temperatura de 1°C associada com a transfusão sem qualquer outra explicação. A definição de 1°C é arbitrária, já que os mesmos eventos podem causar incrementos maiores de temperatura. A incidência é de 0,5 a 1,5% das transfusões CH e podem estar associadas a tremores e/ou calafrios. Pacientes politransfundidos (CH e plaquetas) podem experimentar tais reações de uma maneira mais acentuada. Muitas são benignas, embora algumas possam causar desconforto ou alterações hemodinâmicas. O

aumento de temperatura pode ser imediato ou tardio (com início após várias horas do término da transfusão). Situações que podem levar a aloimunização, especialmente gravidez e múltiplas transfusões, aumentam a frequência de RFNH.

Algumas reações RFNH resultam da:

- Interação entre anticorpos no plasma do receptor e antígenos presentes nos linfócitos transfundidos, granulócitos ou plaquetas;
- Infusão de substâncias bioativas, incluindo citocinas e os chamados Modificadores das Respostas Biológicas, que se acumulam nas bolsas de sangue durante a estocagem.

Tratamento

Na ocorrência de RFNH, a transfusão deve ser descontinuada. A febre de uma RFNH usualmente responde a antipiréticos. Injeção de meperidina pode ser útil em paciente com tremores intensos ou calafrios. Acetoaminofen (750mg) é preferido ao uso de salicilatos por não afetar a função plaquetária. Antihistamínicos não são indicados porque muitas reações não envolvem liberação de histaminas.

Prevenção

Reações febris em indivíduos aloimunizados podem ser prevenidas pela administração de antitérmicos antes das transfusões. Se o paciente apresentar novo episódio mesmo utilizando pré-medicação, é prudente utilizar hemocomponentes filtrados (leucorreduzidos).

12.8 Reação urticariforme

Fisiopatologia

A reação urticariforme típica é a forma cutânea de hipersensibilidade desencadeada pela exposição a substâncias presentes no plasma de doadores, para as quais o receptor já estava sensibilizado.

A reação é caracterizada por rash e/ou urticária e prurido, usualmente não acompanhados de febre ou outros achados.

Frequência

1 - 3% das transfusões.

Tratamento

Se ocorrer apenas urticária, a transfusão pode ser interrompida temporariamente, enquanto o anti-histamínico (Difenidramina 25-50mg) é administrado oralmente ou via parenteral. Sintomas leves são rapidamente revertidos.

Prevenção

Receptores que apresentam com frequência reações urticariformes associadas a transfusões podem responder bem à administração de anti-histamínicos antes das transfusões. Se as reações forem recorrentes, especialmente severas, devem ser transfundidos hemocomponentes lavados.

12.9 Reações anafiláticas

A incidência desta grave reação felizmente é baixa. Nos EUA é estimada em aproximadamente 1/20.000 a 1/50.000 transfusões, com mortalidade de 1 caso/ano (FDA).

A reação anafilática ocorre geralmente no início da transfusão, com sintomas sistêmicos que freqüentemente são graves, como perda da consciência, choque e, em raros casos, morte. Os sintomas podem envolver um ou vários sistemas, notadamente o trato respiratório (tosse, bronco-espasmo, dispnéia), trato gastrointestinal (náuseas, vômitos e diarreia), sistema circulatório (arritmias, hipotensão, síncope) e pele (rash generalizado, urticária). Essas manifestações parecem reflexo generalizado da atividade de anticorpos Ig E, embora não possa ser demonstrada no soro de muitos pacientes.

Deficiência de IgA

A explicação clássica para essas reações seria a presença de anticorpos dirigidos contra IgA em pessoas congenitamente deficientes desta imunoglobulina, que ocorre em 1 a cada 700-800 pessoas de descendência européia. Destes, 30% tem anticorpos Anti-IgA circulantes. Reações transfusionais anafiláticas, contudo, são relativamente raras (1/ 170.000 a 1/18.000) e somente 17,5% destes pacientes têm reação imediata generalizada.

Outras condições

Eventos relacionados à transfusão podem mimetizar reações IgE mediadas, incluindo reações anafilactóides atípicas associadas com inibidores da ECA e TRALI (Lesão Pulmonar Aguda Relacionada à Transfusão). O infarto do miocárdio e a embolia pulmonar podem apresentar sintomas similares. A histamina pré-formada, serotonina e fatores ativadores de plaquetas presentes em plaquetas estocadas podem ser capazes de produzir bronco-espasmo, hipotensão ou ambas, mimetizando uma reação de hipersensibilidade.

Tratamento

O tratamento imediato é parar a transfusão, manter o acesso com salina, tratar a hipotensão, iniciar a administração de epinefrina e continuar com a administração de expansores plasmáticos (cristalóides ou colóides).

Em casos leves a moderados, a adrenalina (1:1000) deve ser aplicada subcutânea ou intravenosamente, começando na dose de 0,3 a 0,5 ml em adultos ou 0,01 ml em crianças. Essa dose deve ser repetida em uma segunda ou terceira vez num intervalo de 5 a 15 minutos. Nas reações severas (pressão sistólica abaixo de 80 mm Hg, edema de laringe com comprometimento de vias aéreas superiores), a droga deve ser administrada intravenosamente (1:10000), já que o tempo é importante e a absorção da droga está prejudicada em pacientes hipotensos. Beta 2-agonistas na forma de aerossol ou solução intravenosa, antagonistas histamínicos (teofilina e glucagon) podem ser requeridos em certos pacientes nos quais o broncoespasmo não é responsivo à adrenalina, devido à terapia prévia com beta-bloqueador. Corticoterapia intravenosa é inútil na fase aguda, porém tem um papel em reduzir risco de recorrência ou proteção contra anafilaxia. Terapia com O₂ pode ser administrada tão precocemente quanto requerida clinicamente, até com intubação endotraqueal se houver obstrução das vias aéreas. Instabilidade hemodinâmica persistente pode requerer monitorização hemodinâmica invasiva.

Prevenção

Pacientes deficientes de IgA que já tiveram reações anafiláticas ameaçadoras à vida devem receber hemocomponentes sem IgA.

12.10 Reações anafilactóides ou atípicas relacionadas a inibidores da eca.

Trocas plasmáticas com albumina têm como resultado “flushing” e hipotensão em pacientes em terapia com inibidores da ECA (tratamento da hipertensão e insuficiência cardíaca).

Parece que os sintomas relatados são causados pela rápida infusão de baixos níveis de ativador de pré-caliceína (metabólito do fator XII), encontrado nos produtos da albumina, os quais ativam pré-caliceína e bradicinina, naturalmente um peptídeo vasoativo. O metabolismo da bradicinina é inibido pelo inibidor da ECA, levando ao acúmulo de bradicinina.

Reações similares também têm sido associadas ao contato do plasma com membranas dialíticas, filtros de redução de leucócitos carregados eletronegativamente e colunas de imunoadsorção de lipoproteínas de baixa densidade e de proteínas estafilocócicas A .

12.11 Lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (Trali) ou edema pulmonar agudo não-cardiogênico

Fisiopatologia

A TRALI deve ser considerada quando os receptores de transfusão apresentam insuficiência respiratória e/ ou achados radiológicos consistentes, com edema pulmonar bilateral, porém sem evidência de insuficiência cardíaca.

A incidência atual é desconhecida, mas dados sugerem que esta complicação pode ocorrer na ordem de 1/5000 a 1/190.000 transfusões. A severidade do desconforto respiratório não tem relação com o volume de sangue infundido. A reação pode incluir tremores, febre, calafrios, cianose e hipotensão.

A TRALI pode resultar de múltiplos mecanismos. Transfusões de anticorpos anti-HLA classe I ou II e/ou anticorpos neutrofílicos podem reagir com os leucócitos do receptor, causando a seqüência de eventos que aumenta a permeabilidade da microcirculação pulmonar, provocando a entrada de fluidos nos espaços alveolares. Raramente anticorpos circulantes no receptor podem interagir com granulócitos transfundidos e iniciar os mesmos eventos.

Anticorpos específicos podem estar ausentes e alguns casos de TRALI aparentemente resultam de outros mecanismos. A ativação de complemento pode gerar anafilotoxinas C3a e C5a, levando à agregação de granulócitos, os quais se alojam na microvasculatura pulmonar. Recentemente, produtos lipídicos reativos

provenientes das membranas celulares nos hemocomponentes de doadores têm sido associados à etiologia da TRALI.

Tratamento

Reversão da hipoxemia com oxigenoterapia e assistência ventilatória, se necessário. O tratamento frequentemente inclui corticosteróides intravenosos, cujo papel é incerto. A maioria dos pacientes recupera a função pulmonar entre 2 a 4 dias.

A melhora clínica é mais rápida que a do quadro radiológico, que pode levar algumas semanas para melhorar.

Prevenção

Se o anticorpo no plasma do doador é a provável causa da reação pulmonar aguda, devem ser evitados hemocomponentes plasmáticos. Nenhuma precaução é necessária para o paciente; se o problema for doador específico, os outros hemocomponentes da referida doação devem ser descartados se ainda não foram utilizados, e as doações futuras deste doador devem ser avaliadas.

12.12 Sobrecarga circulatória

Fisiopatologia

Terapia transfusional pode causar Edema Pulmonar Agudo devido à sobrecarga de volume. Crianças e idosos são considerados a população de maior risco. O rápido aumento de volume é pouco tolerado por pacientes com comprometimento das funções cardíacas e/ou pulmonar e/ou com anemia crônica.

Quadro Clínico: Hipervolemia deve ser considerada quando o paciente apresentar: dispnéia, cianose, ortopnéia, cefaléia severa, hipertensão ou insuficiência cardíaca congestiva, durante ou logo após a transfusão.

Tratamento

Os sintomas melhoram quando a transfusão é suspensa e o paciente é colocado na posição sentada. Diuréticos e oxigênio são frequentemente aplicados. Se os sintomas não diminuem, a flebotomia pode ser indicada.

Prevenção

Os pacientes com risco de sobrecarga volêmica pós- transfusional devem receber concentrado de hemácias lentamente na dose de 1ml/Kg/hora. Se a quantidade desejada ultrapassar o prazo máximo de 4 horas, é prudente transfundir em alíquotas de acordo com a necessidade do paciente. A administração de diuréticos antes e durante a transfusão pode ser útil. Elevação de decúbito a 30 graus, em pacientes não hipotensos é recomendável.

12.13 Reações adversas relacionadas à transfusão maciça

Toxidade ao citrato Fisiopatologia

Quando grandes volumes de hemocomponentes são infundidos, excedendo o fluxo de 100 ml/min, ou baixo fluxo na presença de hepatopatia, os níveis de citrato aumentam, resultando em hipocalcemia pela fixação do Ca^{++} ao citrato.

Tratamento e prevenção

Administração intravenosa de soluções de Ca^{++} em pacientes com hipocalcemia poderá causar hipercalcemia e arritmias ventriculares. A menos que o paciente tenha uma condição predisponente que dificulte o metabolismo do citrato, a hipocalcemia deve-se meramente à sobrecarga do citrato e não requer nenhum outro tratamento além da diminuição da velocidade de infusão do hemocomponente. Na transfusão maciça ou transfusão em paciente com doença hepática severa, podemos utilizar a dosagem do Ca^{++} ionizável como guia para terapia de reposição de Cálcio. O mesmo não deve ser administrado através da via de acesso utilizada para transfusão ou na bolsa de sangue, para evitar a formação de coágulo.

12.14 Hipotermia

Fisiopatologia

Arritmias ventriculares podem ocorrer em pacientes que recebem grandes quantidades de sangue a temperatura de 4°C. Para ocorrer a diminuição da temperatura corporal em 1°C (de 37 para 36° C), no nível do nó sinuatrial - o que levaria ao surgimento de arritmia cardíaca - é necessária a infusão de hemocomponente a 4°C, a uma velocidade de 50 ml/kg/hora no adulto e 15 ml/kg/hora na criança.

Tratamento e Prevenção

Os efeitos generalizados podem ser prevenidos através da redução da taxa de infusão ou através do uso de dispositivos de aquecimento. Atenção especial deve ser dada ao aquecimento, pois se realizado inadequadamente pode causar hemólise.

12.15 Hiper e Hipocalemia

Fisiopatologia

As hemácias, uma vez estocadas, liberam potássio, elevando os níveis plasmáticos do mesmo. A hipercalemia raramente ocorre no receptor, devido à rápida diluição, redistribuição para o interior das células e excreção. Já o bicarbonato metabolizado pela infusão de citrato pode causar alcalose, levando a uma hipocalemia secundária.

Hipercalemia pode ocorrer em pacientes transfundidos maciçamente, pacientes com insuficiência renal, crianças rematuras e recém-nascidos recebendo grande número de transfusões, como em cirurgia cardíaca ou exsanguíneo-transfusão.

Tratamento e prevenção

Nenhum tratamento preventivo ou estratégia é usualmente necessário. Para grandes volumes, principalmente em crianças, muitos preferem hemácias com menos de 7-10 dias de estocagem. Para pequenos volumes, quaisquer unidades podem ser seguramente usadas até a data de sua expiração.

Para recém-natos, deve ser destinado concentrado de hemácias estocadas até 5 dias da data da coleta e não há necessidade de dosagem de íons no hemocomponente .

12.16 Embolia gasosa

Embolia gasosa pode ocorrer se o sangue em um sistema aberto é infundido sob pressão ou se entra ar em um catéter central, enquanto bolsas ou equipos de sangue estão sendo trocados. É necessário pelo menos 100 ml de ar para que ocorra um embolismo potencialmente fatal.

Quadro Clínico

Sintomas incluem tosse, dispnéia, dor torácica e choque.

Tratamento

Se há suspeita de embolia gasosa, o paciente deve ser colocado do lado esquerdo com a cabeça para baixo, a fim de dispersar a bolha de ar da válvula pulmonar. Aspiração da bolha de ar pode ser às vezes tentada.

Prevenção

O uso apropriado de bombas de infusão, equipamentos para recuperação de sangue, aférese e acopladores de tubos é essencial para prevenir esta complicação da transfusão.

12.17 Contaminação bacteriana

As contaminações bacterianas são a maior causa de morbidade e mortalidade relacionada à transfusão, principalmente quando se considera as transfusões de concentrados de plaquetas (por aférese ou randômicos).

As bactérias contaminantes, em sua maior parte, se originam do doador, seja do sítio de veno punção ou como consequência de bacteremia. A multiplicação bacteriana é mais acentuada em componentes armazenados em temperatura ambiente (plaquetas), sendo bactérias gram-positivas mais isoladas nestes componentes; já as bactérias gram-negativas são isoladas em componentes armazenados sob-refrigeração (Concentrados de Hemácias).

Em concentrados de hemácias observa-se uma taxa de contaminação sintomática de 1/1.000.000 de unidades, isolando-se mais comumente *Y. enterocolitica* e *S. liquifaciens* (AABB, 16 thEd).

Glóbulos vermelhos contaminados por gram-negativos levam ao aparecimento de quadro de sepse grave e catastrófico, com taxa de mortalidade de até 60% (dependendo da quantidade do inóculo).

Cerca de 1:1000 a 1:3000 unidades de plaquetas estão contaminadas com bactérias (AABB, 16thEd). O fato de concentrados de plaquetas serem armazenados à temperatura ambiente os torna excelentes meios de cultura para bactérias. A sepse relacionada à transfusão de plaquetas não é um evento catastrófico, podendo ocorrer horas após a transfusão, levando à dificuldade de se relacionar o evento com a transfusão. Por isso, estas reações são subnotificadas. As bactérias mais comumente isolados nestes componentes são: *S. aureus*, *Staphylococci coagulase negativo*, *Streptococcus sp.* e *Propionibacterium* acnes.

Aspectos Clínicos

Reações bacterianas são caracterizadas por febre, hipotensão severa, choque e coagulação intravascular disseminada. A multiplicação bacteriana na bolsa leva ao consumo de oxigênio, resultando em dessaturação da hemoglobina e lise eritrocitária, ocasionando mudança de coloração da bolsa, formação de coágulos ou hemólise, sugerindo a contaminação.

É fundamental o controle de qualidade com cultura dos hemocomponentes, mas o paciente deverá também ser monitorizado quanto a culturas de vigilância dos múltiplos possíveis focos (feridas e portas de entrada em pele, pulmão, urinário, sepses, etc), pois a febre pode não ter relação com o hemocomponente transfundido.

Prevenção

O primeiro passo importante é a seleção criteriosa de doadores de sangue, realizada através da entrevista.

Seleção adequada e limpeza meticulosa do sítio de punção do doador. A preparação da pele deste não elimina o risco de contaminação, mas o reduz de maneira importante.

Descarte da primeira alíquota de sangue da coleta, utilizando este material para realização dos exames complementares de triagem.

Cuidados relacionados ao manuseio dos hemocomponentes nas agências transfusionais, notadamente no uso de banhos-maria (limpeza rotineira destes, inspeção das bolsas para verificar presença de fissuras antes de ir ao banho, sempre protegidas por material plástico).

Realização do controle de qualidade microbiológico de rotina nos hemocomponentes.

Conduta na suspeita de contaminação bacteriana

Interromper imediatamente a transfusão;

Coletar material da bolsa para hemocultura;

Se possível, realizar coloração de Gram do material da bolsa;

Coletar material do receptor da transfusão, para hemocultura;

Administrar ao receptor sintomáticos e antibióticos conforme avaliação médica.

12.18 Reações transfusionais tardias

Aloimunização a antígenos eritrocitários

Fisiopatologia

Aloimunização primária se caracteriza pelo aparecimento de novos anticorpos eritrocitários, detectados em semanas ou meses após a transfusão.

Neste caso, a hemólise geralmente não é observada, porque as hemácias que provocaram o estímulo imuno primário desapareceram da circulação com anticorpos em nível ainda não significativo. Anticorpos podem, após a aloimunização, permanecer indetectáveis. Quando houver transfusão de hemácias contendo tais antígenos, ocorrerá uma resposta anamnésica com aparecimento de anticorpos IgG.

Na maioria dos casos a resposta anamnésica não causa hemólise, recebendo a designação de reação transfusional sorológica tardia. Em alguns casos, hemólise pode ocorrer, devido à presença de altos títulos de Ac e grande número de hemácias Ag positivo na circulação.

Quadro Clínico

Queda da hemoglobina em paciente com presença de anticorpo irregular identificado recentemente é o achado mais comum. Febre, icterícia leve e leucocitose podem também estar presentes. Alguns pacientes podem não apresentar o aumento esperado da hemoglobina/hematócrito após a transfusão. Já a insuficiência renal é incomum, apesar de poder ser observada.

Tratamento

Raramente é necessário, embora possa ser prudente monitorizar o débito urinário do paciente, função renal e coagulação.

Prevenção

Hemácias antígenos negativas deverão ser sempre selecionadas para as futuras transfusões, até mesmo quando o anticorpo se torna indetectável. Alguns serviços entregam aos seus pacientes sensibilizados um cartão de alerta,

contendo informações sobre possíveis anticorpos formados no tempo de hospitalização, dados estes necessários para a esquematização de novas transfusões.

Transfusão de hemácias antígeno compatíveis, em alguns grupos de pacientes que necessitam cronicamente de transfusões, pode prevenir a aloimunização destes.

12.19 Doença do enxerto contra o hospedeiro associada à transfusão (DECH-AT)

DECH-AT é uma complicação transfusional imunológica fatal associada à expansão clonal dos linfócitos do doador em um hospedeiro susceptível. Os linfócitos transfundidos multiplicam-se em um tecido receptor susceptível, levando a pancitopenia refratária, com sangramento e complicações infecciosas, que são responsáveis primariamente por 90%-100% da taxa de mortalidade dos pacientes afetados. Dependendo da região geográfica, o DECH-AT pode ser observado em pacientes imunocomprometidos (EUA) quase que em sua totalidade.

Fisiopatologia e Quadro Clínico

A fisiopatologia de DECH-AT é complexa. O mecanismo chave é o escape de linfócitos T do doador do clearance imunológico do receptor e subsequente expansão clonal dessas células com destruição imune do tecido hospedeiro. O resultado dessa expansão clonal tem como achados clínicos: febre, dermatite (eritroderma) frequentemente começando na palma das mãos, pés, orelhas e face; acometimento hepático, com elevação de TGO/TGP, Fosfatase Alcalina e bilirrubinas; enterocolite com diarreia secretora de grande volume; pancitopenia associada a medula hipocelular.

Sintomas clínicos aparecem de 10 a 12 dias após a transfusão. Fatores que determinam se um paciente tem risco para desenvolver DECH-AT incluem o grau de imunodeficiência do receptor, o grau de compatibilidade HLA entre doador e receptor e o número de linfócitos T capazes de se multiplicarem (viabilidade).

Diagnóstico

Demonstrar presença de linfócitos do doador nos tecidos ou sangue periférico do receptor através de tipagem HLA.

Tratamento e Prevenção

Até o momento, não há nenhum tratamento efetivo para DECH-AT; assim, enfatiza-se a necessidade da prevenção. Irradiação gama dos componentes celulares é o método para a prevenção da DECH-AT. A dose MÍNIMA padrão é de 2500cGy.

Essa dose torna os linfócitos incapazes de replicação, sem afetar substancialmente outros componentes celulares.

Profilaxia - Irradiação

- Transfusão de componentes celulares com qualquer grau de parentesco;
- Receptores de TMO (alo ou autólogo);
- Pacientes oncohematológicos que deverão ir a TMO (alo ou auto);
- Neonatos submetidos à exsanguíneo transfusão;
- Pacientes com Doença de Hodgkin;
- Pacientes com Imunodeficiência celular congênita;
- Pacientes tratados com analogos da purina, fludarabina, cladribina e deoxicoformicina em uso de quimioterápico tais como fludarabina e correlatos.

12.20 Púrpura pós-transfusional (PPT)

PPT é um evento incomum. Até agora foram publicados cerca de 200 casos na literatura. O quadro é caracterizado pelo início abrupto de uma grave trombocitopenia (contagem plaquetária $< 10.000/\text{mm}^3$), 5-10 dias após transfusão. Predomina em mulheres com história de gravidez ou transfusão. A PPT geralmente é autolimitada, com completa recuperação da contagem plaquetária $> 100.000 / \text{mm}^3$ em até 21 dias. Mulheres são mais afetadas que os homens, na taxa de 5:1, sendo a média de idade 50 anos.

Fisiopatologia

A grande maioria dos casos envolve pacientes cujas plaquetas não tem o antígeno HPA-1a. e que formam o anticorpo correspondente. Outros antígenos plaquetários (HPA-1b e outros) e também aloimunização HLA podem ser responsáveis por essas complicações.

O anticorpo não somente destrói as plaquetas HPA-1+ transfundidas, mas também as próprias plaquetas HPA-1 do paciente. O mecanismo de destruição das plaquetas autólogas ainda está sob investigação. Possíveis mecanismos da destruição das próprias plaquetas pelo paciente: formação de complexo Ag-Ac que se ligam às

plaquetas do receptor, conversão de plaquetas antígeno negativos do receptor em positivo por absorção e componente auto-imune.

Quadro Clínico dos Pacientes

10-15% dos pacientes morrem por sangramento intra- craniano. No restante, é um quadro auto-limitado evoluindo para recuperação em até 21 dias.

Tratamento/ Profilaxia

O uso dos corticosteróides ainda é controverso. A plasmaférese pode ser empregada como uma terapia de primeira linha (Categoria I), promovendo contagem plaquetárias $> 20.000 /\text{mm}^3$ em 1 a 2 dias. O uso da imunoglobulina intravenosa (IVIG) permite hoje uma terapia suplementar e recuperação da contagem plaquetária de $100.000 /\text{l}$ em até 4-5 dias, e parece estar suplantando a indicação da plasmaférese. O mecanismo de ação da IVIG seria o bloqueio reticulo endotelial ou possível fixação não-específica da imunoglobulina na superfície plaquetária. As plaquetas antígeno negativas quando disponíveis, são indicadas na PPT.

Alguns autores sugerem que, em doações futuras, estes receptores devam receber plaquetas antígeno-específico negativas.

12.21 Sobrecarga de ferro

Cada unidade de concentrado de hemácias contém aproximadamente 200 mg de ferro. Pacientes transfundidos cronicamente, como aqueles portadores de hemoglobinopatias ou mielodisplasias, têm um acúmulo progressivo de ferro e não há meios fisiológicos de excretá-lo. O acúmulo ocorre inicialmente no Sistema Reticulo Endotelial (SRE), porém quando este está saturado, inicia-se o depósito nas células parenquimatosas. Danos clínicos irreversíveis ocorrem quando um paciente recebe pelo menos 50-100 transfusões. Depósitos de ferro levam à destruição do tecido normal e substituição por tecido fibrótico, ocasionando lesões funcionais irreversíveis em órgãos como coração, fígado e glândulas endócrinas. Insuficiência hepática, Diabetes Melitus e toxicidade cardíaca são as maiores causas de morbidade e mortalidade. O tratamento é direcionado a remover o ferro sem reduzir a hemoglobina circulante. A infusão contínua, subcutânea, controlada, de Desferoxamina, um agente quelante de Ferro, é de extrema valia para reduzir os estoques corporais totais de ferro. Atualmente temos quelantes de ferro oral, com maior praticidade pela via de administração como o deferasirox, de alto custo mas disponibilizados por protocolo pelos serviços públicos. Outra alternativa para pacientes dependentes de transfusão, é a transfusão de troca, minimizando a sobrecarga de ferro.

12.22 Efeitos imunomodulatórios da transfusão

Desde 1973, as transfusões são conhecidas por modular a resposta imune, conhecimento este obtido através da observação de pacientes submetidos a transplante renal. Apesar dos diversos estudos nos últimos anos, mantém-se controverso o significado clínico da imuno-modulação, bem como a efetividade de sua prevenção.

Incidência

Desconhecida.

Etiologia

Interações ainda não perfeitamente entendidas entre os leucócitos do doador ou seus fatores plasmáticos e o sistema imune do receptor.

Apresentação clínica

Em pacientes transfundidos foi observado aumento:

- Na sobrevida de transplantes renais;
- Nas taxas de infecção pós-operatória;
- Nas taxas de recorrência de tumores após ressecção cirúrgica destes.

Diagnóstico laboratorial

Nenhum exame específico.

Tratamento/Profilaxia

- Evitar transfusões desnecessárias;
- Optar por transfusão autóloga;
- Concentrados de Concentrados de Hemácias e Plaquetas filtrados é ainda uma indicação controversa.

12.23 Doenças transmissíveis por transfusão

Apesar dos avanços tecnológicos na testagem para agentes infecciosos, o risco de transmissão de vírus, bactérias ou protozoários ainda persiste. Além disso, novos patógenos surgem ou passam a ser identificados. Esses agentes têm como característica:

- Persistência na corrente sanguínea;
- Geram doenças com estágio de latência;
- População susceptível bem conhecida;
- Habilidade de causar infecções assintomáticas;
- Estabilidade em sangue estocado e, em alguns casos, durante o fracionamento do plasma.

O sangue coletado deve ser testado para patógenos prevalentes na população que possam causar doenças graves. Para tanto, são utilizados testes para triagem de massa, caracterizados por sua alta sensibilidade. Entretanto, mesmo usando testes de alta sensibilidade, nem todos os agentes são detectados, dada as limitações técnicas dos testes, a existência da janela imunológica e das formas mutantes dos patógenos. A diminuição do risco transfusional residual passa, além da triagem sorológica, também por uma seleção rigorosa de doadores através da triagem clínica.

Estes agentes infecciosos têm sua transmissão afetada por variáveis como tipo de componente transfundido (se celular ou não) e período de estocagem do mesmo.

No Brasil, a legislação vigente determina, que:

- Sejam realizados exames de alta sensibilidade em todas as doações para identificação das doenças transmissíveis pelo sangue;
- São obrigatórias as testagens para: HIV-1 e HIV-2, HTLV-I e HTLV-II, Hepatites B e C, Doenças de Chagas e Sífilis;
- Nas regiões endêmicas, com transmissão ativa de malária, deve ser realizado exame parasitológico/hematoscópico, e em regiões sem transmissão ativa é recomendado o exame sorológico;
- A sorologia para CMV deve ser realizada quando o sangue for destinado para pacientes CMV negativos submetidos a transplante e em recém-nascidos com menos de 1200 g, de mães CMV negativas ou com sorologia desconhecida (se o sangue for deleucocitado a sorologia para CMV não é obrigatória).
- Quando os testes de triagem sorológica tornam-se positivos em um doador com doação prévia e sorologia não reagente, ou em um paciente que recebeu transfusão de sangue, caracteriza-se o que chamamos de soroconversão (de doador e receptor, respectivamente). Nestes casos, deve ser iniciado o processo de retro-vigilância, caracterizado pela identificação de todos os hemocomponentes, doadores e receptores envolvidos no caso, utilizando ferramentas de rastreamento e retestagem para concluir a respeito da associação entre

transusão e agravo. As autoridades sanitárias municipais devem ser obrigatoriamente notificadas.

- Outros agentes de interesse, atualmente, em algumas áreas geográficas específicas, são os denominados novos patógenos: Eritrovírus, West Nile Virus e os Príons.

BIOSSEGURANÇA

A biossegurança é uma área de conhecimento definida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) como: “condição de segurança alcançada por um conjunto de ações destinadas a prevenir, controlar, reduzir ou eliminar riscos inerentes às atividades que possam comprometer a saúde humana, animal e o meio ambiente”.

Este risco pode ser minimizado com o uso de equipamentos de proteção individual (EPI) e coletiva (EPC) e a manipulação correta dos materiais/equipamentos.

Protetor facial (Viseiras)	Para proteção dos olhos e da face contra lesões de partículas ou respingos de ação de líquidos agressivos
Óculos de proteção/Máscara	Para proteção dos olhos contra lesões de partículas ou respingos de ação de líquidos agressivos. Para estes casos indica-se o uso de máscara descartável facial juntamente com os óculos para proteção total da face.
Aventais e vestimentas especiais	Proteção da pele contra lesões provocadas por agentes de origem biológica e química.
Calçados fechados	Para proteção contra agentes químicos e biológicos, de material não poroso e resistente, impedindo lesões por materiais perfurocortantes
Luvas descartáveis	Proteção contra agentes biológicos e retirar as luvas sempre que for manipular objetos para evitar a contaminação.

Tipos de EPI para Bancos de Sangue

Extintores, hidrantes, mangueiras e sistema de combate ao incêndio	Concomitante com treinamento para o uso adequado dos equipamentos e formação de Brigada de incêndio
Detectores de fumaça	Instalados em pontos estratégicos com maior risco de combustão
Kit de primeiros socorros	Necessário para casos de acidente sendo que deverá conter luvas, gases, anti-séptico, fita adesiva, etc
Chuveiro e lava olhos	Para remoção física imediata de agentes químicos ou biológicos por lavagem local
Sistema de sinalização	Sinalização das áreas de risco dos laboratórios, placas alertando sobre obras, avisos da existência de perigos, piso molhado, tipos de EPI necessário, são algumas das funções de um bom sistema de sinalização.

Tipos de EPC para Bancos de Sangue

Certificado de Aprovação (CA)

Todos os equipamentos de proteção individual deverão possuir o Certificado de Aprovação (CA) concedido pelo Ministério do Trabalho e Emprego. Os Certificados de Aprovação do Ministério do Trabalho, concedidos às empresas fabricantes estão disponíveis no site deste ministério. (www.mtb.gov.br).

Cuidados pessoais e cuidados com o ambiente de trabalho

Cabelos e barba	Cabelos devem ser mantidos presos ou com toucas descartáveis. Não é recomendável o uso de barba, mas nos casos de uso, utilizar touca ou máscara que envolva totalmente.
Unhas	As unhas devem estar sempre limpas e curtas, não ultrapassando a ponta dos dedos. Unhas compridas podem furar as luvas.
Lentes de contato	O ideal é não usar lentes de contato no laboratório. Se for necessária sua utilização, não podem ser manuseadas durante o trabalho e devem ser protegidas com o uso de óculos de segurança.
Cosméticos	Evitar usar cosméticos na área laboratorial. Estes produtos liberam no ar partículas que podem servir de veículo para a propagação de agentes biológicos ou substâncias químicas.
Joias e adereços	Evitar o uso devido a dificuldade de higienização e acidentes com vidrarias. Deve ser evitado o uso de crachás de identificação com cordão devido o risco de acidentes pelo enganchamento com aparelhos em rotação.
Alimentos e bebidas	É terminantemente proibido guardar, refrigerar ou aquecer alimentos para consumo dentro de equipamentos da área analítica. Os alimentos, incluindo bebidas, devem ser consumidos exclusivamente em áreas destinadas para este fim, como copas e refeitórios.
Telefones celulares e tablets	Os telefones celulares, tablets, netbooks, notebooks e similares devem ser manipulados com cuidado para evitar a contaminação do aparelho e a distração do profissional.
Plantas	Na área de laboratório não é permitido manter/cultivar plantas que não estejam relacionadas com os trabalhos do laboratório. Elas acumulam poeira e contaminações e podem liberar pólen.

Transporte no ciclo do sangue

O serviço de transporte é um dos pontos críticos da hemoterapia para garantir a obtenção de produtos com qualidade e segurança transfusional. A existência de falhas neste processo, como alterações na temperatura e no tempo padronizado de transporte das amostras de sangue e hemocomponentes, pode interferir na triagem laboratorial e na perda de qualidade, podendo impactar negativamente na terapêutica do paciente. Em caso de acidentes, por se tratar de material biológico, se faz necessário todo cuidado para não expor o trabalhador ou

demais pessoas em trânsito ao risco de infecções bem como à contaminação do meio ambiente. Portanto o cumprimento dos requisitos nas normas vigentes visa garantir a integridade e a estabilidade do material biológico transportado e reduzir os riscos de exposição a agentes infecciosos, que podem eventualmente serem expostos devido a rompimentos de embalagens devido ao acondicionamento inadequado deste material durante o transporte.

Atualmente existem duas legislações que normatizam este tipo de transporte, sendo uma a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 20/2014 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que regula as atividades de transporte de material biológico estabelecendo as regras para os serviços de uma forma geral, abrangendo serviços de hemoterapia, laboratórios clínicos, hospitais, clínicas, bancos de células, bancos de tecidos ou similares, contemplando infraestrutura de logística de transporte própria ou de terceiros. E outra, é a Portaria Conjunta Ministério da Saúde (MS)/Anvisa 370/2014, que trata exclusivamente do transporte de sangue e componentes no âmbito da hemoterapia.

No ciclo do sangue, várias rotas de transporte podem ocorrer tanto internas quanto externas aos serviços de hemoterapia, com a participação de remetentes, destinatários e transportadores diversos, conforme podemos observar no fluxo a seguir:

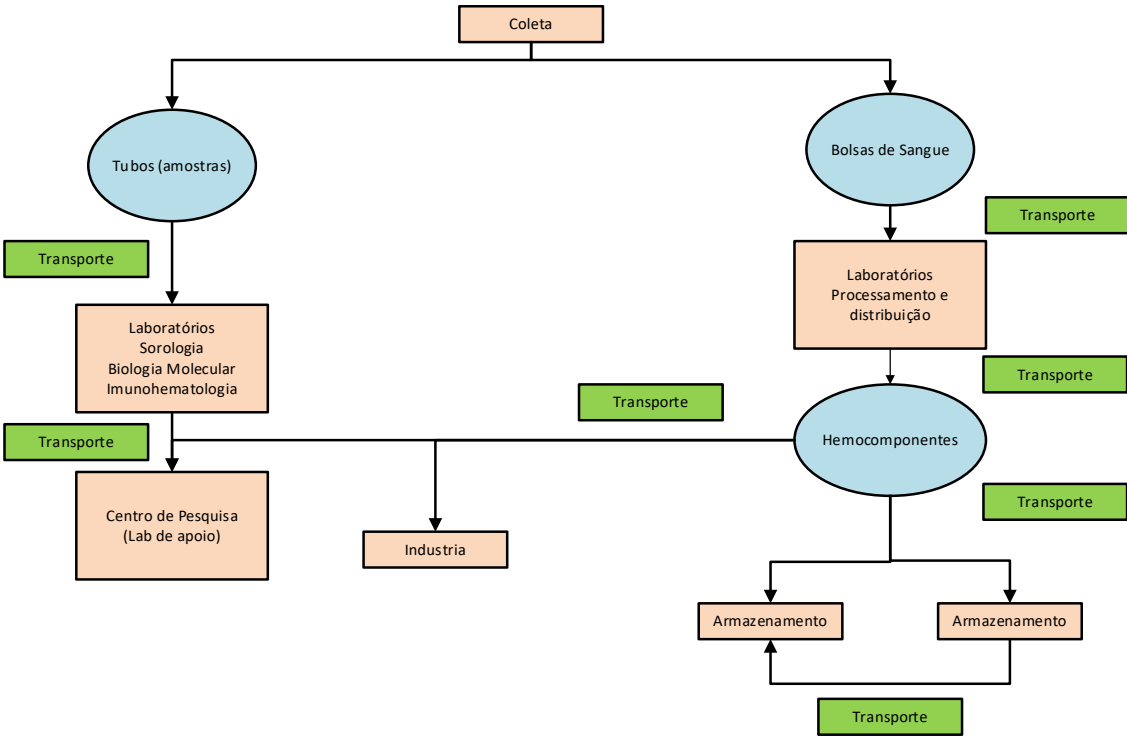


Figura 1 – Inserção do transporte no ciclo do sangue em serviços de hemoterapia.

Classificação de risco no transporte de material biológico

A classificação de risco do material biológico para transporte é uma recomendação da OMS, e consiste em fornecer um conjunto de regras básicas para classificar o tipo de material biológico a ser transportado de acordo com seguintes princípios:

- Proteção e/ou barreira necessária para o transporte do material biológico.
- Mecanismos infecciosos são fatores levados em consideração quando se avalia o risco de infecção por um agente patogênico específico. Entre eles estão:
 - A estabilidade do agente no meio ambiente.
 - O modo de exposição ao agente.
 - A patogenicidade do agente e a dose infecciosa.
 - O caminho natural e artificial de infecção
 - O tratamento preventivo e terapêutico.

Sendo assim podemos verificar na figura abaixo o fluxograma de classificação de risco aplicado ao transporte de material biológico definido pela OMS:

Substância biológica de categoria A

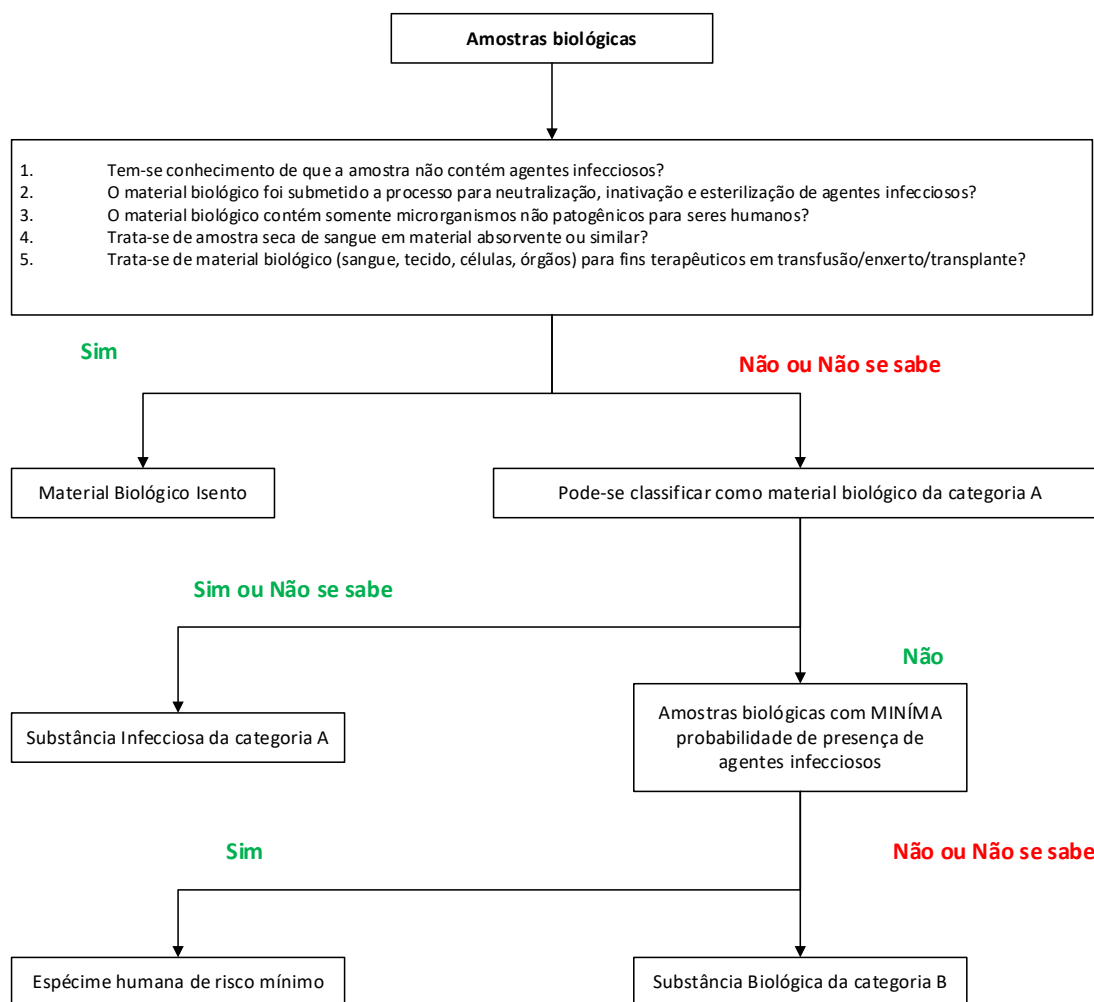


Figura 2 – Diretrizes sobre regulamentação relativa ao transporte de substâncias infecciosas 2013-2014 (adaptado). Fonte: OMS.

É uma substância infecciosa (material biológico infeccioso) que, em caso de exposição há risco de incapacidade permanente, perigo de vida para seres humanos ou animais previamente saudáveis. Há vários exemplos que se encaixam nesta categoria, como materiais biológicos com vírus Ebola ou meios de cultura com *Bacillus anthracis*. Porém, considerando as atividades habituais do serviço de hemoterapia e os tipos de materiais em circulação no ciclo do sangue, não será comum um transporte de material de categoria A, salvo em centros de pesquisas.

Substância biológica da categoria B

É um material biológico infeccioso ou potencialmente infeccioso que não se enquadra nos critérios de inclusão na categoria A.

Na categoria B estão incluídas as amostras para diagnóstico clínico com presença ou suspeita de agentes infecciosos causadores de doenças em humanos. As amostras de doadores e de pacientes, bem como as respectivas bolsas de sangue total e hemocomponentes, com resultados reagentes, positivos, indeterminados ou inconclusivos para marcadores de agentes infecciosos são categorizadas como categoria B. Assim, as amostras de doadores coletadas para repetição dos testes laboratoriais, pelos motivos acima elencados, também pertencem à categoria B. Vale ressaltar que mesmo amostras positivas para HIV e HBV são classificadas nesta categoria, exceto quando se tratar de material com cultura destes vírus, sendo, então, classificadas como categoria A.

Acondicionamento rotulagem e etiquetagem

O material biológico desta categoria deve receber a marcação UN3373 que é a designação oficial para substância biológica de categoria B.



Figura 3 – Etiqueta para designação de transporte de material biológico de categoria B.

Para o transporte de substância biológica de categoria B (UM 3373), devem ser aplicadas as disposições normativas vigentes referentes à Instruções de embalagem PI 650.

As amostras de doadores e de receptores, bem como as respectivas bolsas de sangue total e hemocomponentes, que se enquadram nesta categoria devem ser acondicionadas em embalagens de boa qualidade, suficientemente resistentes para suportar os impactos e os carregamentos normalmente enfrentados durante o transporte, incluindo transbordo e armazenamento, bem como a subsequente movimentação manual ou mecânica.

O sistema de embalagens deve ser constituído por três componentes:

- Embalagem(ns) primária(s): recipientes que entram em contato direto com o material biológico; podem ser fabricados com vidro, plástico, metal e outros
- Embalagem secundária: com capacidade para envolver e conter a(s) embalagem(ns) primária(s). Pode ser constituída por saco plástico, saco plástico tipo bag, caixa de PVC, metal e outros

- Embalagem externa: recipiente com rigidez adequada. Pode ser constituída por papelão, PVC, metal e outros.

Para esta categoria de transporte deve ser utilizado um material absorvente. Este deve ser colocado entre o(s) recipiente(s) primário(s) e a embalagem secundária. A quantidade do material absorvente deve ser suficiente para absorver todo o conteúdo do(s) recipiente(s) primário(s), de modo que qualquer vazamento da substância líquida não comprometa a integridade da embalagem externa.

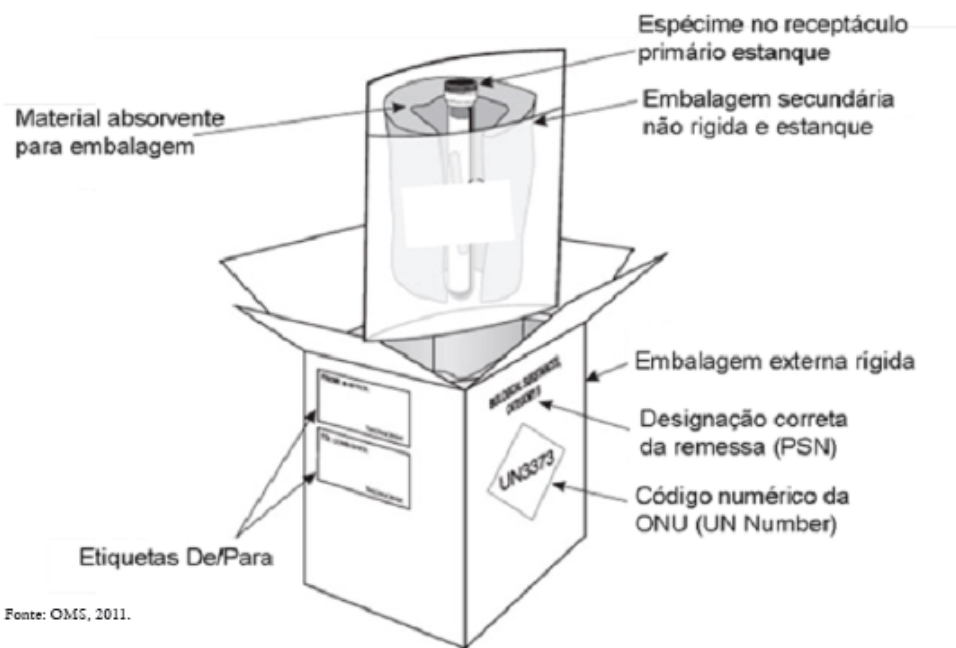


Figura 4 – Modelo de embalagem de transporte para a categoria B.

Nesta categoria se inserem os materiais biológicos provenientes de indivíduos os que foram submetidos a juízo profissional baseado em história clínica, sintomas e características individuais, bem como nas condições epidemiológicas locais, que asseguram a probabilidade mínima de o material biológico conter microrganismos patogênicos, mesmo que esses materiais não tenham sido submetidos previamente a testes laboratoriais para marcadores de doenças transmissíveis.

Em hemoterapia, um julgamento profissional é realizado cada vez que o doador se candidata à doação. Esse julgamento corresponde à triagem clínica, realizada por um profissional de saúde de nível superior qualificado, capacitado, conhecedor das normas vigentes e sob supervisão médica, que avalia os antecedentes e o estado atual do candidato a doador para determinar se a coleta pode ser realizada sem causar prejuízo ao doador e se a transfusão dos componentes sanguíneos preparados a partir dessa doação pode vir a causar risco para os

receptores. Assim, as amostras de sangue do doador coletadas para testes laboratoriais, bem como a bolsa de sangue total oriunda da doação, são consideradas como espécimes humanos de risco mínimo.

Acondicionamento rotulagem e etiquetagem

Na embalagem externa, deve estar presente a frase: Espécime Humano de Risco Mínimo. E não há código de número da ONU (UN) para espécime humano de risco mínimo.

Não há etiqueta de risco aplicável a este tipo de material biológico, ou seja, não se deve usar o símbolo de risco biológico na embalagem externa de transporte de material biológico de risco mínimo.

O sistema de embalagens para materiais desta categoria deve ser constituído por três componentes:

- Embalagem(ns) primária(s): recipientes que entram em contato direto com o material biológico; podem ser fabricados com vidro, plástico, metal e outros
- Embalagem externa: recipiente com rigidez adequada. Pode ser constituída por papelão, PVC, metal e outros.

Não há necessidade de embalagens secundárias para transporte de materiais desta categoria, exceto para tubos de amostras de doadores e receptores.

Materiais refrigerantes

Quando for necessário manter o estado refrigerado ou congelado do material biológico durante o transporte, é preciso utilizar determinados materiais refrigerantes como gelo gel, gelo seco, nitrogênio líquido ou líquidos criogênicos.

Caso seja utilizado gelo, a embalagem externa ou a sobre embalagem deve ser à prova de vazamento; se for usado gelo seco (dióxido de carbono sólido), é necessário que tenha possibilidade de se esvair pelas frestas da embalagem externa. O sistema de embalagens deve manter a sua integridade na temperatura do material refrigerante utilizado. Os materiais que formam o sistema de embalagens (plástico, papelão, metais e outros) devem ser capazes de suportar as temperaturas relacionadas aos materiais refrigerantes.

Quando utilizados materiais refrigerantes considerados artigos perigosos, como o gelo seco, além da possibilidade de o gás de dióxido de carbono se esvair, de forma a evitar um acúmulo de pressão que poderia rompê-las, é necessário a etiquetagem da embalagem externa com a etiqueta de “substâncias perigosas diversas”.



Figura 5 – Etiqueta de identificação de transporte de substâncias perigosas diversas.

O transporte de hemocomponentes, amostras e reagentes requer o controle de temperatura. Além de manter as propriedades terapêuticas dos hemocomponentes, o monitoramento da temperatura dos hemocomponentes, permite que este possa retornar ao estoque caso a transfusão não seja realizada.

Para a garantia da manutenção da temperatura dos hemocomponentes em trânsito, todas as caixas térmicas utilizadas devem ser validadas para esta finalidade. Esta validação deve levar em consideração os seguintes requisitos: acondicionamento dos hemocomponentes na embalagem (caixa térmica), faixa de temperatura aceitável, quantidade de hemocomponentes e material refrigerante, tempo de transporte, modelo de transporte e condições climáticas. Todos os hemocomponentes utilizados para a validação devem passar por controle de qualidade até seu vencimento para confirmar transporte correto e que este prejudica a qualidade do produto.

A temperatura de conservação de sangue e componentes será registrada durante o processo de transporte, sendo monitorada por mecanismos que possibilitem a verificação de seus valores fora do limite estabelecido conforme a tabela abaixo:

Hemocomponentes	Temperatura de transporte
Sangue Total	1°C a 10°C
Sangue Total (para produção de CP)	20°C a 24°C
Concentrado de Hemácias	1°C a 10°C
Concentrado de Plaquetas (CP)	O mais próximo possível de 20°C a 24°C
Plaquetáferese	O mais próximo possível de 20°C a 24°C
Plasma Fresco Congelado	Manter em estado congelado
Crioprecipitado	Manter em estado congelado

Hemovigilância

Hemovigilância é o conjunto de procedimentos de vigilância que abrange todo o ciclo do sangue, com o objetivo de obter e disponibilizar informações sobre eventos adversos ocorridos nas suas diferentes etapas, para prevenir seu aparecimento ou recorrência, melhorar a qualidade dos processos e produtos e aumentar a segurança do doador e do receptor.

O monitoramento em Hemovigilância inicia-se com a identificação das reações transfusionais resultantes do uso terapêutico de hemocomponentes pelos serviços de saúde que realizam a assistência hemoterápica. Tais reações devem ser notificadas e transformadas em informações que serão utilizadas para identificar riscos e prevenir a ocorrência ou recorrência desses eventos. Para a realização dessa importante atividade, torna-se fundamental o monitoramento de todo o processo, desde a captação do doador até a transfusão propriamente dita. O sistema deve ser integrado, articulado e realimentado em todo o seu processo com as informações necessárias para a tomada de decisões e desencadeamento de ações.

A hemovigilância é uma ferramenta recente na segurança transfusional. O termo foi utilizado pela primeira vez em 1991 na França através do Comitê de Transfusão Sanguínea onde criou o Centre National d' Hemovillance no ano seguinte (1992) e definiu através de uma legislação a obrigatoriedade de notificação de todos eventos adversos. Desde 1993, várias definições de hemovigilância têm sido formuladas. Algumas delas focam apenas o ato transfusional, enquanto em outras se preconiza a observação desde o início do processo da coleta de sangue.

Além disso, os sistemas de hemovigilância podem centralizar ações apenas no acompanhamento de eventos adversos imediatos, tardios ou ambos.

Na Europa, a hemovigilância oficialmente teve início em 1995 com a publicação de uma Resolução pelo Conselho Europeu que visava à auto-suficiência e a segurança transfusional com o objetivo de melhorar a confiança pública no fornecimento de sangue e hemocomponentes. O Reino Unido atualmente possui um dos melhores e mais organizados sistemas de Hemovigilância denominado *S.H.O.T. (Serious Hazard of Transfusion)*.

No sistema S.H.O.T foram notificados 22 mortes em 2013 sendo a principal causa a Sobrecarga Volêmica (12 casos – 54,5%) e a reação hemolítica aguda imunológica correspondeu a 4,5% (01 caso) desses casos, entretanto há outros 48 casos notificados de reação hemolítica aguda que não evoluíram para o óbito, mas que apresentaram algum tipo de morbidade.

Nos EUA, a Food and Drug Administration (FDA) é o órgão responsável pela hemovigilância e exige a notificação de todas as reações adversas graves e mortes por transfusão. De 2009 a 2013, há o registro de 190 mortes sendo a lesão pulmonar aguda associada à transfusão (38%) a causa mais comum e a reação hemolítica aguda imunológica ABO incompatível correspondendo a 7% desses casos.

No Brasil, o sistema de hemovigilância teve início em 2002, com abrangência nacional, através de um projeto piloto nos hospitais da Rede Sentinela e tinha como base de dados o Sistema de Informação de Notificação de Eventos Adversos e Queixas Técnicas relacionados a Produtos de Saúde (Sineps), utilizado exclusivamente pela Rede Sentinela. Com a implantação do Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (Notivisa) via web, em dezembro de 2006, ampliou-se a possibilidade da notificação de reações transfusionais para todos os serviços de saúde que realizam transfusões sanguíneas. A facilidade do registro da notificação de reações transfusionais via web é corroborada pela curva ascendente do número de notificações registradas ao longo do tempo com um salto de 1189 notificações em 2006 para 6534 notificações em 2011. Em todos os anos da série, predominam as reações imediatas em percentuais superiores a 96%, com média estimada em 97,9%. A reação febril não hemolítica e a reação alérgica são as mais prevalentes, com taxas médias de 50,1% e 36%, respectivamente. A média do percentual de notificações de “outras reações imediatas” é de quase 6%. Este dado pode indicar a necessidade de investimento em diagnósticos mais precisos das reações transfusionais. Os óbitos corresponderam a menos de 0,1% no período analisado e a média de reação hemolítica aguda imunológica notificada foi de 1 caso por ano.

Considerando todo o território nacional a média de transfusões anuais é de 3.600.000. O valor esperado de reações transfusionais descrito no Boletim e Hemovigilância da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância

Sanitária) tem como base três reações transfusionais por 1000 transfusões. Estima-se que há cerca de 70% de subnotificação.

O ato transfusional não é isento de riscos, apesar do conhecimento científico acumulado e dos regulamentos sanitários aplicados atualmente. A hemovigilância tem importância fundamental no processo de redução e prevenção desses riscos. As suspeitas de reações transfusionais notificadas são utilizadas para fins educativos, estatísticos e de segurança. As informações obtidas da análise das notificações dos eventos adversos atribuídos ao uso terapêutico dos hemocomponentes permitirão o contínuo aperfeiçoamento da qualidade e segurança desses produtos. Sendo assim, o foco está na educação dos profissionais envolvidos com o ato transfusional, especialmente os médicos, para que estes entendam a importância e os passos para a notificação de uma reação transfusional. Somente assim será possível reduzir o cenário atual de subnotificação.

A ANVISA criou um impresso padrão (abaixo) para a notificação dos eventos adversos à transfusão de hemocomponentes, que é localmente disponibilizado pelo Serviço de Hemoterapia, e que deve ser preenchido sempre que houver uma **suspeita** de uma reação transfusional. A notificação desencadeia um processo de investigação pelo médico hemoterapeuta responsável pelo Serviço Transfusional local que, após a sua conclusão, transcreve os dados para o sistema NOTIVISA (via web) que são analisados pela Vigilância Sanitária que, enfim, pode desencadear ações sanitárias para prevenção da recorrência dependendo do tipo e gravidade do evento notificado.



2 Produto: USO DE SANGUE E COMPONENTES

Nº

3.1 Descreva detalhadamente o evento adverso

3.2 Sinais e sintomas *

- | | | |
|--|---|--------------------------------------|
| ☐ Ansiedade | ☐ Eritema | ☐ Taquicardia |
| ☐ Calafrio | ☐ Febre | ☐ Taquipnéia |
| ☐ Choque | ☐ Hemoglobinúria | ☐ Tosse |
| ☐ Cianose de extremidades | ☐ Hipertensão arterial | ☐ Tremores |
| ☐ Cianose labial | ☐ Hipotensão arterial | ☐ Urticária |
| ☐ Dispnéia | ☐ Icterícia | ☐ Vômito |
| ☐ Dor abdominal | ☐ Náuseas | ☐ Outros |
| ☐ Dor lombar | ☐ Pápulas | |
| ☐ Dor torácica | ☐ Rouquidão | |
| ☐ Edema agudo de pulmão | ☐ Soroconversão | |

3.3 Evolução/Gravidade *

- ☐ Grau I - leve ☐ Grau II - moderado ☐ Grau III - grave ☐ Grau IV - óbito

3.4 Data da ocorrência do evento*

4.1 Nome do estabelecimento de saúde *

4.2 Número CNES *

5.1 Tipo da transfusão *

- ☐ Alogênica ☐ Autóloga

5.2 Indicação da transfusão

5.3 Setor onde ocorreu a transfusão

- ☐ Ambulatório de transfusão ☐ Centro cirúrgico ☐ Centro obstétrico ☐ Clínica cirúrgica ☐ Clínica de diálise ☐ Clínica de transplante de medula óssea
☐ Clínica gineco-obstétrica ☐ Clínica médica ☐ Clínica pediátrica ☐ Emergência/PS ☐ Transfusão domiciliar ☐ UTIVCTI

Hemocomponentes relacionados à notificação

6.1 Data da transfusão*

6.2 Tipo	6.3 N°	6.4 Qualificação	6.5 ABO/Rh	6.6 Nome da instituição produtora	6.7 CNES instituição Produtora

Tipo de hemocomponente

CH - Concentrado de hemácias
CP - Concentrado de plaquetas
PFC - Plasma fresco congelado
POT - Plasma - outro tipo
CG - Concentrado de granulócitos
CRIO - Crioprecipitado

ST - Sangue total
STR - Sangue total reconstituído
Outro: citar

Qualificações do hemocomponente

- 1 - Aliquotado
2 - Com adição de solução preservadora
3 - Desleucocitado a beira do leito
4 - Desleucocitado na bancada
5 - Irradiado
6 - Lavado
7 - Pool de buffy coats
8 - Pool de randômicas
9 - Por afêrese
10 - Randômicas
11 - Sem buffy coat

7.1 Nome completo do paciente *

7.4 Nome completo da mãe do paciente

7.7 Sexo *
M - Masculino
F - Feminino
I - Ignorado

7.8 Raça/Cor
☐ Branca ☐ Preta ☐ Amarela
☐ Parda ☐ Indígena ☐ Ignorada

7.9 Ocupação

7.10 Data de nascimento *

7.11 (ou) idade na data do evento *
D - dias M - meses
A - anos

7.12 N° prontuário *

7.13 N° cartão SUS

8 Tipo de Reação *

- ☐ Imediata
☐ Tardia

8.1 Reações imediatas *

- ☐ Febril não hemolítica ☐ Edema pulmonar não cardiogênico/TRALI
☐ Alérgica ☐ Hemolítica aguda não imune
☐ Anafilática ☐ Hipotensiva
☐ Contaminação bacteriana ☐ Sobrecarga volêmica
☐ Hemolítica aguda imunológica ☐ Outras reações imediatas

8.2 (ou) Reações tardias *

- ☐ Doença transmissível
☐ Doença do enxerto contra hospedeiro/GVHD
☐ Hemolítica tardia
☐ Aparecimento de anticorpos irregulares/Isoimunização
☐ Outras reações tardias

Contudo, a transfusão sanguínea é um processo que envolve *risco sanitário* mesmo quando realizado dentro das normas preconizadas, bem indicadas e corretamente administradas. Desta forma, há a necessidade de se conhecer os incidentes a ela relacionados e a sua prevalência, a fim de que possam ser introduzidas medidas corretivas e preventivas que contribuam para o aumento da segurança transfusional, objetivo maior de um sistema de *hemovigilância*.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANTIN, J.H.; RALEY, D.Y Manual of Stem Cell and Bone Marrow Transplantation. Cambridge: Cambridge University Press, 2009.

ANVISA. RDC N° 34, de 11 de junho de 2014.

ANVISA. Boletim de Hemovigilância n° 5, 2012.

ANVISA. Marco Conceitual e Operacional de Hemovigilância: Guia para a Hemovigilância no Brasil.

APPERLEY, J.; CARRERAS, E.; GLUCKMAN, E.; MASSZI, T. The EBMT Handbook. 7THed. Paris: ESH, 2012.

BRUCE C. MCLEOD, ET AL. Therapeutic Apheresis – A phisician’s handbook – 1st Ed. 2005 AABB.

CONNELLY-SMITH L, DUNBAR NM. The 2019 guidelines from the American Society for Apheresis: what's new? Curr Opin Hematol. 2019 Nov;26(6):461-465. doi: 10.1097/MOH.0000000000000534. PMID: 31577607.

D’ORSOGNA, L. et al. Infectious pathogens may trigger specific allo-HLA reactivity via multiple mechanisms.Immunogenetics. [Epub ahead of print] 2017.

ELEMARY, M. et al. Transfusion challenges in hematology oncology and hematopoietic stem cell transplant – Literature review and local experience. Transf Apher Sci. Jun; 56(3):317-321. 2017.

FOLLER, A.J.; BUCKLIN, B. Blood component therapy in Obstetrics — Obstetrics and Gynecology of North America – 34 (2007) 443-458.

FORMAN, S.J. et al. Thomas'hematopoietic cell transplantation. 5th ed. Oxford: Blackwell, 2016. v. 2.

GIRELLO, A.L. Fundamentos da imuno-hematologia eritrocitária. 1^a ed., São Paulo: SENAC, 2002.205p.

HENRY, J.B. Diagnósticos Clínicos e Tratamento por Métodos Laboratoriais. 19^a ed., São Paulo: Manole,1999.1552p.

HOLME, S. Current issues related to the quality of stored RBCs. Transfusion and Apheresis Science, v. 33, p. 55–61, 2005.

How we treat: transfusion medicine support of obstetric services – Transfusion vol 51, December 2011.

ISSIT,P.D.; ANSTEE,D.J. Applied Blood Group Serology. 4^a ed., Durham: Montgomery Scientific,1999.

JACOB S, MAZIBRADA G, IRANI SR, JACOB A, YUDINA A. The Role of Plasma Exchange in the Treatment of Refractory Autoimmune Neurological Diseases: a Narrative Review. J Neuroimmune Pharmacol. 2021 Dec;16(4):806-817. doi: 10.1007/s11481-021-10004-9. Epub 2021 Oct 2. PMID: 34599742; PMCID: PMC8714620.

MIHU, D.; COSTI,N.; MIHUR, C.M; SEICEAN, A.; CIORTEA, R. HELLP Syndrome – a Multisystemic Disorder — Journal Gastrointestin Liver Disorder – Dec 2007 – Vol 16 nº 4, 419-424.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria Nº 158, de 04 de fevereiro de 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria Nº 158, de 04 de fevereiro de 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria de Consolidação nº 5 de 28 de setembro de 2017.

NOVARETTI, M. C. Z. Investigação Laboratorial em Pacientes com Anticorpos Eritrocitários.

In: BORDIN, J. O.; LANGHI JR , D. M.; COVAS, D. T. Hemoterapia: Fundamentos e Prática. São Paulo: Editora Atheneu, 2007. p. 186-89.

SHERWIN KEVY, ET AL.1998. Principles of apheresis technology – 1988 – ASFA- American Society for Apheresis.

SCHWARTZ, J, PADMANABHAN A, AQUI N, BALOGUN RA, CONNELLY-SMITH L, DELANEY M, DUNBAR NM, WITT V, WU Y, SHAZ BH. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. J Clin Apher. 2016 Jun; 31(3):149-62. doi: 10.1002/jca.21470. Review. PubMed PMID: 27322218.

PADMANABHAN A, CONNELLY-SMITH L, AQUI N, BALOGUN RA, KLINGEL R, MEYER E, PHAM HP, SCHNEIDERMAN J, WITT V, WU Y, ZANTEK ND, DUNBAR NM, SCHWARTZ GEJ. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. J Clin Apher. 2019 Jun;34(3):171-354. doi: 10.1002/jca.21705. PMID: 31180581.

ZIEMANN, M; THIELE, T. Transfusion-transmitted CMV infection – current knowledge and future perspectives. Transf Med. [Epub ahead of print] 2017.

Elaborado por: MARIE SATAKE	Área Emitente: Gerencia de Postos Coletas e Agências Transfusional - GPCAT
Revisado por: THIAGO SOARES DE OLIVEIRA	Próxima revisão: 16/05/2023
Aprovado por: AFONSO JOSE PEREIRA CORTEZ	Aprovado em: 16/05/2022