

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE
JOAQUIM VENÂNCIO

Luiz Felipe de Souza Thomaz

**Panorama Atual da Transfusão Sanguínea:
Riscos e Alternativas**

Rio de Janeiro

2020

Luiz Felipe de Souza Thomaz

**Panorama Atual da Transfusão Sanguínea:
Riscos e Alternativas**

**Projeto de monografia apresentado à
Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio
– Fundação Oswaldo Cruz (EPSJV-Fiocruz)
como requisito parcial para aprovação no
Curso Técnico em Análises Clínicas.**

Orientadora: Prof^ª. Cleide Cristina A. Borges.

Co-orientadora: Prof^ª. Flávia C. Ribeiro Mendonça

Rio de Janeiro

2020

Dedico esse trabalho a minha fraternidade mundial de irmãos, que mesmo diante de toda a dificuldade se mantiveram e se mantêm firmes, e para além disso, fortalecem outros.

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar ao meu Deus e Pai, Jeová, pela força e coragem para questionar a realidade e propor sempre um novo mundo de possibilidades.

À minha orientadora, Professora e Mestre Cleide Cristina Apolinário Borges com quem compartilhei ideias, construções que tornaram esse trabalho possível. Pela força transmitida nos momentos mais difíceis e pelo verdadeiro espelho de profissional e pessoa.

À minha coorientadora, Professora e Doutora Flávia Coelho Ribeiro Mendonça, por toda a disponibilidade, mesmo diante de todo o trabalho de sua função, pela orientação e incentivo.

Aos meus Pais, Valdir da S. Thomaz. e Ana Cristina Oliveira de S. Thomaz, que sempre foram muito solícitos e prezam pela minha educação, me apoiando de todas as maneiras possíveis e impossíveis.

À minha avó, Maria Dalva de Oliveira, que mesmo não possuindo formação, me ensinou infinitamente mais que qualquer mediador.

À Thaís Cordeiro da Silva, minha grande companheira, pelo apoio incondicional do início ao fim em cada processo de construção desse projeto, tornando tudo, o mais leve possível.

À toda a minha fraternidade, que me apoiaram muito na escolha do meu tema, sempre me dando palavras de incentivo.

Ao professor Flávio Henrique M. da Paixão, que é como um irmão e pai pra mim, por cada palavra dita, incentivo feito e uma orientação para além do projeto, mas para vida.

Aos meus grandes amigos, que estão comigo durante toda minha trajetória, Matheus Oliveira, Tarcísio Duarte e Maria Raquel, pela ajuda, momentos de descontração e palavras de ânimo.

Aos meus irmãos, Luiz Eduardo, Luiz Vinícius e Luiz Gustavo, pelos momentos de descontração e compreensão.

À Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio (EPSJV) pelo suporte financeiro e institucional, bem como, pelo papel fundamental na minha identidade, me fazendo crê em realizações que nunca imaginei obter. Por todos os profissionais, que a ela pertencem e pelas experiências únicas que me construíram e reconstruíram.

Ao Instituto Oswaldo Cruz (IOC) pelos companheiros que conheci, mais especificamente o Laboratório de Flavivírus (LABFLA) e que me ajudaram e incentivaram na construção do projeto. Por fim, agradeço a todos que tornaram essa caminhada possível. Muito Obrigado!

*“Tratamento médico de qualidade é a
capacidade de os elementos desse
tratamento alcançarem alvos
médicos e não médicos legítimos.”
(The Journal of the American
Medical Association, 1.º de
julho de 1988)*

RESUMO

A transfusão de sangue vem se desenvolvendo e evoluindo com passar dos anos. Com os avanços na medicina transfusional, houve grandes melhorias nessa técnica, tornando a doação de sangue muito incentivada. Por esses e outros motivos, esse procedimento se tornou um dos cinco métodos mais utilizados na medicina tradicional. Entretanto, é equivocado pensar que essa técnica é integralmente benéfica, devido à incidência de complicações correlatas às transfusões, dentre elas, a transmissão de doenças, incompatibilidade e outros. Assim, as necessidades reais do conhecimento de alternativas procedimentais e terapêuticas à transfusão sanguínea e seus derivados, impulsionou esse projeto, visando beneficiar a saúde pública e gerando o acesso ao conhecimento dessas alternativas e possibilidade de escolha. Até algum tempo atrás, havia escassez de alternativas às transfusões. Entretanto, apesar de não haver quaisquer substitutos para o sangue, existem verdadeiras "alternativas", que podem ser usadas individualmente ou em conjunto. Por esse motivo, esse projeto tem como objetivo identificar, analisar e compreender as estratégias clínicas existentes que são alternativas à transfusão de sangue, a fim de incentivar o seu uso, contribuindo para a evolução dos procedimentos médicos utilizados. A metodologia desse trabalho se baseou em uma abordagem predominantemente qualitativa e serão realizadas através de revisões bibliográficas e documentais como livros, artigos, teses, monografias e revistas referentes aos métodos alternativos à transfusão sanguínea.

Palavras-chave: Transfusão de sangue; Doenças; Alternativas.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Os quatro grupos do sistema sanguíneo ABO e suas características imunológicas...	21
Figura 2 - Representação esquemática do sangue e seus constituintes...	23
Figura 3 - Incidentes transfusionais imediatos e tardios notificáveis...	26
Figura 4 - Diagnóstico diferencial do TRALI e TACO...	32
Figura 5 - O aumento do valor da bolsa de sangue nos Estados Unidos da América...	36
Figura 6 - Processo de ativação e inibição da fibrinólise...	40
Figura 7 - Representação esquemática da recuperação sanguínea intraoperatória (RIOS)...	42
Figura 8 - Representação esquemática do procedimento e hemodiluição normovolêmica (HNA)...	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Medicamentos hemostáticos e seus mecanismos de ação	41
Tabela 2 - Motivos que geralmente indicam uma transfusão de sangue para pacientes internados (Pacientes graves).	47

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ABO	Grupo sanguíneo
A.C	Antes da Era Comum
AT	Temperatura ambiente
ATP	Adenosina trifosfato
BNP	Peptídeo natriurético do tipo B
CERA	<i>Continuous erythropoietin receptor activator</i>
CIVD	Coagulação intravascular disseminada
CJD	Doença de Creutzfeldt-Jakob
CPs	Concentrado de plaquetas
CRM	Cirurgia de Revascularização do Miocárdio
d.C	Depois da Era Comum
DEN	Dengue
EACA	Ácido epsilon aminocapróico
EPO	Eritropoetina
EPSJV	Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio
EUA	Estados Unidos da América
GVHD/DECHT	Doença do enxerto contra hospedeiro
G6PD	Glicose-6 fosfato desidrogenase
Hb	Hemoglobina
HDA	Hemorragia digestiva alta
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HLA	Antígeno leucocitário humano
HNA	Hemodiluição normovolêmica aguda
Ht	Hematócrito
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G

IOC	Instituto Oswaldo Cruz
NANB	Hepatite “não-A, não-B”
OMS/WHO	Organização Mundial de Saúde (<i>World Health Organization</i>)
RFNH	Reação febril não hemolítica
rFVIIa	Fator VII recombinante ativado
rhEPO	Eritropoetina recombinante humana
RHTa	Reações hemolíticas agudas
RHTt	Reações hemolíticas tardias
RTI	Reações transfusionais imediatas
RTT	Reações transfusionais tardias
ST	Sangue total
SUS	Sistema Unificado de Saúde
TACO	Sobrecarga volêmica imposta por transfusão
t-PA	Ativador plasminogênio tecidual
TRALI	Lesão aguda relacionada a transfusão
TXA	Ácido tranexâmico
WNV	Vírus do Nilo Ocidental
ZIKV	Zika

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO...	13
1.1. JUSTIFICATIVA...	15
2. OBJETIVOS...	16
2.1. OBJETIVO GERAL...	16
2.2. OBJETIVO ESPECÍFICO...	16
3. METODOLOGIA...	17
4. HISTÓRIA DA TRANSFUSÃO SANGUÍNEA...	18
4.1. A CIRCULAÇÃO SANGUÍNEA...	19
4.2. A TRANSFUSÃO DE SANGUE HUMANOS PARA HUMANOS...	20
4.3. NÃO SÃO TODOS IGUAIS; A DESCOBERTA DOS GRUPOS SANGUÍNEOS...	20
4.4. O INICIO DOS BANCOS DE SANGUE...	22
4.5. A TRANSFUSÃO DE SANGUE HOJE EM DIA...	23
5. TIPOS DE TRANSFUSÕES SANGUÍNEAS...	23
6. REAÇÕES TRANSFUSIONAIS ADVERSAS...	25
6.1. REAÇÕES TRANSFUSIONAIS IMEDIATAS...	27
6.1.1. REAÇÃO HEMOLÍTICA TRANSFUSIONAL AGUDA...	28
6.1.2. REAÇÃO FEBRIL NÃO HEMOLÍTICA...	29
6.1.3. REAÇÃO ALÉRGICA OU ANAFILÁTICA...	29
6.1.4. SOBRECARGA VOLÊMICA IMPOSTA POR TRANSFUSÃO...	31
6.1.5. LESÃO AGUDA RELACIONADA A TRANSFUSÃO...	31

6.1.6. CONTAMINAÇÕES BACTERIANAS...	33
6.2. REAÇÕES TRANSFUSIONAIS TARDIAS...	34
6.2.1. INFECÇÕES DE PATOGÊNESE DIVERSA...	35
6.2.2. DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO (DECHT)...	36
6.2.3. A TRANSFUÇÃO SANGUÍNEA X SISTEMA IMUNOLÓGICO...	37
7. ALTERNATIVAS À TRANSFUÇÃO SANGUÍNEA...	37
7.1. OTIMIZAR A MASSA ERITROCITÁRIA...	38
7.2. MINIMIZAR A PERDA DE SANGUE...	39
7.2.1. RECUPERAÇÃO SANGUÍNEA INTRAOPERATÓRIA (RIOS)...	42
7.2.2. HEMODILUIÇÃO NORMOVOLÊMICA AGUDA (HNA)...	43
7.2.3. TÉCNICAS CIRÚRGICAS...	45
7.2.4. EVITAR COLETAS EXCESSIVAS E UTILIZAR PEQUENOS TUBOS PARA COLETA...	45
7.3 TOLERÂNCIA À ANEMIA...	46
7.3.1. OXIGENOTERAPIA PRECOCE/OXIGÊNIO SUPLEMENTAR...	48
7.4. TERAPIA LIBERAL X RESTRITIVA DE SANGUE...	48
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS...	49
9. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA...	52

1. INTRODUÇÃO

A transfusão de sangue teve dois períodos: um empírico, que vai até o final do século XIX, e outro científico, de 1901 em diante, que trouxe consigo a descoberta dos grupos sanguíneos por Karl Landsteiner, os meios para evitar a coagulação do sangue, por Pecknharing, na época das guerras mundiais, bem como, diversos outros avanços na medicina transfusional, fazendo com que hoje, a transfusão sanguínea seja considerada um dos métodos mais utilizados na medicina mundial e dito tão seguro acerca de todo o ciclo do sangue (JUNQUEIRA, 2005).

Entretanto, toda transfusão envolve riscos, pensando nisso a preocupação com evitar ou reduzir as necessidades de transfusão de sangue e derivados nos períodos intra e pós-operatórios sempre existiu devido à incidência de complicações relacionadas às transfusões, como o contágio com doenças infecciosas conhecidas ou não conhecidas, reações febris e isoimunização. Apesar disso, eventualmente a utilização de sangue homólogo tem sido de forma inadequada, sem a real necessidade, o que aumenta os riscos atinentes à prática transfusional (ROCHA, 2017).

Assim, faz-se necessário discutir os riscos, os benefícios e as alternativas existentes à transfusão de sangue. Hoje, com o avanço gradual da medicina, há alternativas comprovadas cientificamente, e eficazes, que substituem o tratamento padrão, rotineiro utilizado no atual momento, que é o uso de sangue alogênico (sangue de outro indivíduo) e seus derivados. Terapias que visam à diminuição dos riscos as reações adversas, além de ajudar manter os bancos de sangue, que se apresentam cada vez mais exíguos devido a grande demanda, deixando a população refém numa eventual necessidade e por fim, gerando uma recuperação mais rápida do paciente pós-operatório, diminuindo assim o tempo de internação e nas unidades de terapia intensiva, esvaziando leitos, que especialmente em nosso país, é um grande desafio (HAJJAR, 2010).

Não são poucos, os meios que possibilitam os avanços acima, desde tolerar a anemia, fármacos no tratamento a anemia ou de uso sistêmico (endovenoso) para parar sangramento e evitar transfusão de sangue, equipamentos/máquinas que evitam transfusão, procedimento de hemodiluição normovolêmica aguda, técnicas cirúrgicas, evitar coletas excessivas de sangue, utilização de pequenos tubos para coletas de sangue, oxigenoterapia precoce/oxigênio suplementar e outras opções terapêuticas para minimizar transfusões de sangue alogênico (SANTOS *et al.*, 2014).

Assim, é necessário que haja atenção às alternativas existentes à transfusão sanguínea, a fim de incentivá-las. Para isso, a ideia desse projeto é apresentar as novas práticas médicas que

substituem o tratamento ordinário, demonstrando que a utilização de sangue não está livre de riscos, que as transfusões sanguíneas devem ser utilizadas com critério bem estabelecidos, como isenta de complicações, dando ao paciente o direito de optar por um tratamento mais eficaz e seguro com respeito aos riscos.

1.1. JUSTIFICATIVA

Até algum tempo atrás, havia escassez de alternativas às transfusões. Entretanto, apesar de não haver quaisquer substitutos para o sangue, existem verdadeiras "alternativas", que podem ser usadas individualmente ou em conjunto.

O que me impulsionou para a realização deste trabalho foram às necessidades reais do conhecimento de alternativas procedimentais e de tratamento à transfusão sanguínea e seus derivados, visando beneficiar a saúde pública e gerando o acesso ao conhecimento dessas alternativas e possibilidade de escolha.

De acordo com a Joint Commission, embora seja um dos cinco procedimentos médicos mais realizados em todo o mundo, sendo considerado tão seguro, a transfusão sanguínea e o uso de seus derivados não estão livres de complicações, como normalmente todos os procedimentos médicos também não estão. A questão é que o uso da transfusão sanguínea de maneira excessiva por médicos a fim de ajudar seus pacientes com eventuais problemas pode acarretar no verdadeiro problema. Contaminações bacterianas, parasitárias ou virais, quadros alérgicos, seja de leve a grave intensidade, bem como, incompatibilidade transfusional e a TRALI (Lesão Pulmonar Aguda Relacionada à Transfusão) são apenas alguns dos riscos associados às transfusões sanguíneas e seus derivados (HAJJAR, 2010).

Assim, esse trabalho tem como função identificar e compreender tratamentos e técnicas a fim de evitar ou diminuir a possibilidade de uma transfusão sanguínea, prezando pelo método mais seguro e eficaz, trazendo benefícios tanto para os que necessitam de maneira eventual, como em casos de acidentes que necessitem de uma reposição volêmica emergencial; pacientes que possuam quadros clínicos que necessitem regularmente de transfusão sanguínea, como hemofílicos e possuidores de anemia falciforme; aqueles que desejam ter ciência dos benefícios e malefícios dos métodos que poderão um dia precisar, a fim de optarem pelo melhor para si e seus familiares, bem como, pessoas que possuam objeção de consciência mediante ao uso de transfusão sanguínea.

Para chegarmos ao objetivo deste trabalho, será necessário o estudo de artigos científicos, análise documental, revisão bibliográfica, bem como, a compreensão da metodologia de hospitais e médicos que prezam pela não utilização da medicina transfusional, mas sim de métodos alternativos, realizando uma pesquisa qualitativa e quantitativa segura.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Compreender as alternativas médicas à transfusão sanguínea, levando em conta quadros clínicos e pacientes com objeção de consciência que não podem ou rejeitam esse procedimento.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos são:

- 1) Identificar terapias alternativas à transfusão sanguínea sejam elas equipamentos automatizados, fármacos ou técnicas perioperatórias.
- 2) Analisar as alternativas encontradas com respeito a sua eficácia, bem como, comparar a transfusão sanguínea e seus derivados com as terapias alternativas.

3. METODOLOGIA

A metodologia desse projeto conta com uma pesquisa exploratória (um estudo para a familiarização do pesquisador com o objeto que está sendo investigado durante a pesquisa). Também fará o uso, uma abordagem predominantemente qualitativo referente aos métodos alternativos à transfusão sanguínea.

Toda pesquisa será feita em plataformas confiáveis de grande credibilidade, tais como Selic, BDTD, MEDLINE e PubMed, para uma estruturação confiável do projeto, através de revisões bibliográficas e documentais como livros, artigos, teses, monografias e revistas referentes aos métodos alternativos à transfusão sanguínea.

4. A HISTÓRIA DA TRANSFUSÃO SANGUÍNEA

O sangue é um tecido líquido que possui a função básica de transporte de substâncias por todo o corpo, através das veias e artérias. De todas as substâncias transportadas pelo sangue evidenciam-se o oxigênio, os hormônios e nutrientes, porém, o sangue ainda possui funções como a remoção das sobras de atividades celulares e a defesa do corpo em meio a ações de agentes patogênicos (EEAR, 2017)

O sangue era considerado a “essência da vida”, antes mesmo de compreendido. Na medicina chinesa, *Nei Ching* (cerca do ano 1000 A.C) referia-se ao sangue como “aquele que contém a alma”. Seja como for, de fato são poucas as substâncias de tamanha notoriedade e que geram tantas discussões, como o sangue (COSTA, 2010).

As tentativas de usar o sangue para curar e/ou tratar doenças, apesar de muito comum nos dias atuais, não vêm de hoje, na verdade, vêm desde a pré-história (NEVES, 2014). Os romanos, egípcios e os antigos noruegueses já acreditavam que beber ou banhar-se em sangue tanto de pessoas como de animais pudesse curar as doenças que acometiam a população na época (VERRASTRO *et al.*, 2005).

Todavia, antes das transfusões e hemogramas se tornarem procedimentos de rotina, como conhecemos, as descobertas a respeito do sangue avançaram gradativamente e as pesquisas sobre o uso terapêutico dessa substância foram uma sucessão de tentativas com resultados muitas vezes insatisfatórios ou simplesmente, sem funcionamento em nenhuma medida (NEVES, 2014).

Assim, sendo uma das práticas médicas mais antigas do mundo, passando pelo período da descoberta dos humores circulatórios/sistema circulatório à medicina moderna que conhecemos e utilizamos hoje, a transfusão sanguínea possui uma importância anacrônica na história da humanidade e com ela, na ciência. Dessa forma, a transfusão é dividida em três períodos: a era pré-histórica, que vai até a descoberta da circulação sanguínea pelo médico britânico William Harvey, no início do século XVII. O segundo período, o pré-científico, de 1616, ano da descoberta da circulação, até o início do século XX, quando o pesquisador austríaco Landsteiner descobriu os grupos sanguíneos ABO. O terceiro período, que chamamos de científico, inicia-se com a descoberta de Landsteiner, chegando até os dias atuais (HEMOMINAS, 2014; NEVES, 2014).

4.1. A CIRCULAÇÃO SANGUÍNEA

A circulação do sangue sempre intrigou o homem. Referências ao coração aparecem em escritos antigos, ainda que não houvesse ligação com as características anatômicas e/ou as funções reais do sistema cardiovascular. No entanto, os conhecimentos acerca da circulação sanguínea foram acumulando-se. Muitas concepções passaram a surgir e ainda surgem, mas destacamos duas em específico, a do médico grego Élio Galeno e a de William Harvey (PORTO *et al.*, 1991; DELIZOICOV *et al.* 2004).

Para Élio Galeno (c. 131-201 d.C) todo funcionamento do corpo humano era mediado pela interação de três órgãos, sendo eles – fígado, coração e cérebro – dos quais todos os outros dependiam. A sua concepção era de que os alimentos ingeridos eram absorvidos no intestino e levados pela veia porta para o fígado que seria o centro do sistema venoso e então, transformados em sangue. Assim, na teoria galênica, um vaso de grosso calibre, que seria, a veia cava, conduziria o sangue impuro para o ventrículo direito. Do ventrículo direito, através de outro vaso calibroso – a artéria pulmonar – o sangue era levado para os pulmões. Ali os resíduos se vaporizam para serem eliminados na expiração. Essa teoria, apesar de causar estranheza atualmente, foi uma concepção aceita durante vários séculos (PORTO *et al.*, 1991; REBOLLO, 2002).

Porém, a partir de William Harvey (1578-1657) a medicina inicia uma nova fase. Em 1628, Harvey, publicou sua maior obra, na qual descreve o fenômeno da circulação do sangue. Na concepção de Harvey o coração é como uma bomba pulsátil, que atua como um músculo comum, em ações de contração e relaxamento (PHILLIPS, 2001; BRITO,2016;).

O mecanismo era o seguinte: o ventrículo esquerdo passa por uma contração que provoca a expansão da artéria aorta, o que leva o sangue para os órgãos, esse sangue volta ao coração através das veias, sendo conduzido até a aurícula direita e desta para o ventrículo direito, que se contrai e conduz o sangue para os pulmões pela artéria pulmonar. O sangue agora oxigenado segue pelas veias pulmonares até a aurícula esquerda, indo até o ventrículo esquerdo, e assim por diante, sendo repetido o processo de maneira constante (REBOLLO, 2002).

Os métodos de Harvey para comprovar suas hipóteses também foram motivos de grande mérito. Ele afirmava que o sangue que era transportado pela aorta só poderia vir das veias, assim, caso

a artéria de um animal fosse cortada, o mesmo sangraria até morrer. Assim, evidenciava que a razão da morte seria em vista do sangue perdido não chegar as veias, que por sua vez, não retornaria as artérias. (BRITO, 2016).

Cabe salientar, que sem o auxílio do microscópio - que foi desenvolvido apenas no final do século XVII -, Harvey teorizou a relação entre as artérias e as veias. Segundo Harvey, havia pequenos vasos comunicantes entre eles, o que hoje conhecemos como capilares sanguíneos (REBOLLO, 2002). Desta forma, Harvey trouxe a ideia de que cada órgão tem uma função a ser descoberta quanto à sua maneira de atuação e identificou a possibilidade de injetar medicamentos por via venosa e a possibilidade de repor o sangue, por meio de transfusão venosa (BRITO, 2016).

4.2. A TRANSFUSÃO DE SANGUE: HUMANOS PARA HUMANOS.

Com a descrição do sistema circulatório por Harvey (1628) que possibilitou o início de terapias intravenosas e a criação da primeira agulha hipodérmica, o médico Richard Lower, foi responsável pelas primeiras transfusões bem-sucedidas já registradas (1665), realizadas entre caninos (ROCHA *et al.*, 2009). Entretanto, foi atribuído ao médico, Jean Baptiste Denis, a primeira transfusão realizada e documentada de animais para humanos, uma xenotransfusão (VERRASTRO *et al.*, 2005).

O médico Jean Denis realizou esse procedimento em cinco pacientes, onde quatro não demonstraram nenhum problema, porém, Antoine Mauroy, o quinto paciente, teve o que podemos. Esse mesmo paciente veio a óbito meses depois, o que polemizou na época, tornando a transfusão esquecida (VERRASTRO *et al.*, 2005; ROUX *et al.*, 2007).

Porém, o Dr. James Blundell, em 1818 identificou a impossibilidade de transfusões entre diferentes animais e desta forma, o sangue humano só poderia ser transfundido nos próprios humanos. Assim, protagonizou o feito, quando transfundiu sangue humano em mulheres com hemorragia pós-parto (LEAROYD, 2012).

4.3. NÃO SÃO TODOS IGUAIS: A DESCOBERTA DOS GRUPOS SANGUÍNEOS

Com a descrição do sistema imune e suas ramificações em 1890, o médico austríaco Karl Landsteiner, em 1900, seguindo esses fundamentos, fez uma descoberta crucial no procedimento de transfusão sanguínea (HUGES-JONES e GARDNER, 2002). Até a sua descoberta, para todos os efeitos, sangue era igual, havendo restrição do uso de sangue animal em humanos, sendo

recomendado até então, somente transfusão alogênica que era uma experiência arriscada, as vezes até mortal (BATISTETI *et al.*, 2007).

Em seus estudos sobre estrutura proteica percebeu distinções nos glóbulos vermelhos. Essas distinções estavam associadas à presença ou ausência de determinada substância na membrana celular, às quais chamou de antígeno A e B. Landsteiner desta forma foi precursor de um artigo onde foram descritos os grupos sanguíneos A, B e O (WIENER, 1969). Nos conhecimentos de imunologia, dá-se que antígenos possuem uma relação com anticorpos. Os antígenos por sua vez, são partículas ou moléculas capazes de deflagrar a produção de anticorpos específicos; sendo assim, anticorpos, são moléculas de defesa específicas contra determinados antígenos (MOLINARO *et al.*, 2013).

Por conta disso, Landsteiner teorizou que indivíduos dentro de uma espécie apresentam diferenças, mesmo que sutis. Com isso Landsteiner observou que aos antígenos correspondiam células de defesa circulantes no soro sanguíneo, no qual os batizou de anticorpos anti-A e anti-B (BATISTETI *et al.*, 2007).

Assim, conclui-se que no grupo sanguíneo A, continha antígeno A e anticorpo anti-B; enquanto, no grupo B, havia antígeno B e anticorpo anti-A e por fim, no grupo O não havia antígenos, todavia continha anticorpos anti-A e anti-B. Por fim, em 1902, os médicos Alfred Von Descastello e Adriano Sturli auxiliares do Dr. Landsteiner propuseram a descoberta do grupo AB, que continham antígenos A e B, mas apresentava ausência de anticorpos (BATISTETI *et al.*, 2007 *apud* WIENER 1952; WIENER, 1969) (Figura1).

Figura 1 - Os quatro grupos do sistema sanguíneo ABO e suas características imunológicas.

TIPO SANGUÍNEO	ANTÍGENO NA HEMÁCIA	ANTICORPO NO PLASMA
A	A	Anti-B
B	B	Anti-A
AB	A e B	–
O	–	Anti-A e Anti-B

Legenda: Os grupos sanguíneos são de suma importância na transfusão, visto que a incompatibilidade é um fator grave e que acarreta diversas complicações.

Fonte: BATISTETI *et al.*, 2007.

Com seus achados revolucionários no campo da medicina, Landsteiner melhorou muito a segurança das transfusões, todavia, reações indesejáveis continuavam ocorrendo em 15% dos casos (NACIMENTO *et al.*, 2008). Foi então que em 1939, Landsteiner, descobriu para além do antígeno A e B, o antígeno D ou fator Rh. Na sua pesquisa foi utilizado um macaco da espécie *Rhesus*, de onde foi retirado o sangue que é injetado nas cobaias. Com esse experimento, foi concluído que o organismo das cobaias reage produzindo anticorpos, que foram chamados de anti-Rh (COSTA e EUGÊNIO, 2014).

Assim, o indivíduo poderia ser tanto Rh+ (positivo), quanto, Rh- (negativo). Com a proposta do sistema ABO e o sistema Rh as transfusões tornaram-se procedimentos cada vez mais comuns e considerados seguros, passando a adquirir bases mais científicas para sua realização (VERRASTRO *et al.*, 2005).

4.4. O INÍCIO DOS BANCOS DE SANGUE

Com as respostas acerca da incompatibilidade, outra questão passou a nortear o mundo médico, que seria a possibilidade de estocagem do sangue para eventuais usos. Foi então que o emprego do citrato de sódio como anticoagulante, apresentado de maneira quase sincrônica por Huster (Bélgica), Lewisohn e Weil (EUA) e Agote (Argentina), bem como, a identificação, em 1917, que a solução de citrato-glicose permitia a preservação de uma unidade de sangue total por até cinco dias, facilitando assim a prática formativa do banco de sangue, pelo Dr. Peyton Rous e J.R Turner, iniciava-se a estocagem de sangue, o que foi essencial, visto início da primeira guerra mundial (VERRASTRO *et al.*, 2005; SECCHI, 2010).

Com o início da segunda guerra mundial, surgem os primeiros bancos de sangue em Leningrado (1932), em Barcelona (1936) e Chicago (1937). Mais tarde, Loutit e Molisson, ambos da Grã-Bretanha desenvolveram o primeiro anticoagulante da era atual, conhecido como Ácido Citrato Dextrose ou ACD. Sua utilização possibilitou prolongar a vida útil do sangue refrigerado em 21 dias. A partir de 1960, o ACD foi sendo substituído pelo Citrato Fosfato Dextrose (CPD) e o Citrato Fosfato Dextrose Adenina (CPDA) que elevaram o prazo de validade do sangue estocado em aumentaram para 35 dias e 42 dias, sucessivamente (VERRASTRO *et al.*, 2005).

4.5. A TRANSFUSÃO DE SANGUE HOJE EM DIA

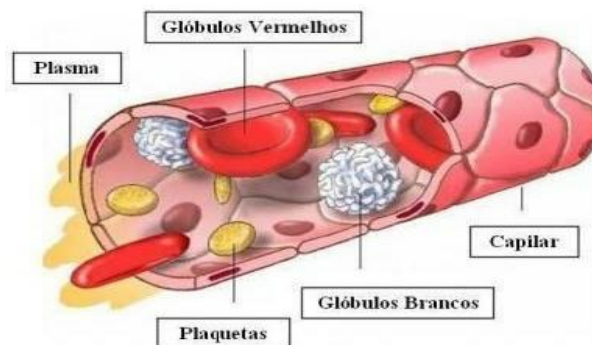
Todos os avanços até aqui registrados foram fundamentais para que o procedimento de transfusão sanguínea se tornasse o que conhecemos hoje. Atualmente, são realizadas aproximadamente 85 milhões de transfusões de sangue todos os anos, dentre elas, 15 milhões são realizadas nos Estados Unidos da América (EUA) e em média 3,5 milhões no Brasil (WILSON *et al.*, 2016; AGÊNCIA BRASIL, 2017). Por conta do grande uso, a doação de sangue é muito incentivada, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), anualmente, cerca de 112,5 milhões de doações de sangue são realizadas em todo mundo, ou seja, pouco mais de 308 mil doações de sangue são realizadas todos os dias (AGÊNCIA BRASIL, 2018).

Deste modo, atualmente a transfusão sanguínea é um dos cinco procedimentos mais realizados de forma excessiva no mundo e sua prescrição é feita para 10% de todos os pacientes internados (JOINT COMMISSION *et al.*, 2012). Por fim, podemos traçar uma grande diferença no cenário da hemoterapia, visto que até 1849 eram apenas 48 transfusões sanguíneas realizadas e descritas na literatura médica, todavia, 170 anos depois, esse procedimento é realizado milhões de vezes ao redor do mundo, todos os anos (VERRASTRO *et al.*, 2005; REIS *et al.*, 2016).

5. TIPOS DE TRANSFUSÕES SANGUÍNEAS

O sangue possui diversos empregos vitais. Todas essas funções são realizadas pelas várias partes contidas no sangue, incluindo glóbulos vermelhos, glóbulos brancos, plaquetas e plasma (PEREIRA e RIBEIRO, 2014) (Figura 2).

Figura 2 - Representação esquemática do sangue e seus constituintes.



Legenda - Cada componente do sangue obtém uma função, seja na oxigenação tecidual até o combate a agentes externos.

Fonte: PEREIRA e RIBEIRO, 2014

Os glóbulos vermelhos ou hemácias, por exemplo, são aqueles responsáveis essencialmente por transportar oxigênio dos pulmões aos tecidos, resultando numa perfusão tissular adequada, e transportando CO₂ dos tecidos aos pulmões (ARRUDA e GARCIA, 2000; OLIVEIRA *et al.*, 2018).

Quando tratamos dos glóbulos brancos também chamados de leucócitos, em quantidades adequadas, atuam na defesa do organismo agindo contra infecções, patologias, alergias e resfriados, sendo essenciais na imunidade de um indivíduo (ZAGO *et al.*, 2013; REECE *et al.*, 2015)

As plaquetas por sua vez, diferentes dos leucócitos e hemácias, não são células, mas sim, fragmentos citoplasmáticos/orgânicas celulares e possuem a função na coagulação do sangue, evitando hemorragias, bem como, contribuir para a remoção de coágulos (ZAGO *et al.*, 2013).

Por fim, o plasma, a parte líquida do sangue, detém 55% do volume sanguíneo total. Por ser líquido, tem a função de transportar substâncias diversas, bem como, através de íons, proteínas e outras moléculas que o formam é capaz de controlar a pressão osmótica e atuar na defesa do organismo (PROIETTI *et al.*, 2010; REECE *et al.*, 2015)

Com o avanço da medicina convencional, o uso do sangue, bem como de seus componentes, tornou-se cada vez mais comuns e diversos. Dessa forma, hoje podemos citar diversos tipos de transfusões sanguíneas, mediante os diferentes casos clínicos. Neste capítulo iremos falar de alguns dos tipos de procedimentos inclusos no que hoje é conhecido como "transfusão sanguínea". Hoje é possível que seja realizada tanto a transfusão de sangue alogênico (um doador e um receptor), como também a transfusão de sangue autóloga (quando o doador é também o próprio receptor) (MHLW, 2014).

A primeira realização bem-sucedida da transfusão autóloga ou autotransfusão é datada de 1886. Entretanto, com o surgimento dos bancos de sangue essa técnica passou por um esquecimento. Porém, os bancos de sangue ao enfrentar problemas com a supressão da demanda que só aumentava, ressurgiu o interesse na técnica prolongando-se até atualmente (MAIA, 2015). Todavia, a transfusão de sangue alogênico é ainda a mais utilizada, trata-se como dito, de transfundir um paciente com o sangue ou uma fração dele oriunda de uma bolsa de sangue doada por outro indivíduo (SANTOS *et al.*, 2014).

Na teoria, não há atualmente indicação precisa para o uso de bolsas de sangue total (ST) fresco (até 8 horas em AT) ou estocado (estocado de 2°C – 6°C por cerca de 35 dias) na terapia transfusional, o que seria o sangue coletado não submetido ao fracionamento, ou seja, apresentando todos os hemocomponentes (HEMOMINAS, 2014)

O fracionamento por sua vez, é a separação dos hemocomponentes do sangue através do processo de centrifugação ou congelamento (BRASIL, 2008). Os hemocomponentes do sangue que podem ser transfundidos de acordo com a necessidade clínica do paciente, são separados em "concentrados", assim temos, "Concentrados de Hemácias", "Concentrados de Plaquetas", "Concentrados de Plasma" e também temos o Crioprecipitado. Os Leucócitos provenientes do ST, por sua vez, são considerados contaminantes, desta forma, só acabam infundidos através dos concentrados de hemácias e plaquetas, que possuem pequenas quantidades, sendo considerado um fator gerador de algumas reações transfusionais (HEMOMINAS, 2014).

6. REAÇÕES TRANSFUSIONAIS ADVERSAS

As transfusões sanguíneas são responsáveis por salvar muitas pessoas, todos os anos. Esse procedimento pode atuar na reposição volêmica necessária no caso clínico de diversas pessoas, bem como, auxiliar na terapia de pacientes em longo prazo (BLOOD TRANSFUSION SERVICES, 2017). É evidente, que quando administrada de maneira correta, seguindo os critérios de risco e benefício, possuindo a ajuda de normas de hemovigilância que prezam por amostras cada vez mais confiáveis, a transfusão sanguínea até então pode ser uma grande aliada.

Porém, últimas décadas, a relação do “risco-benefício” da transfusão tem sido pauta de estudos, visto que a transfusão não é isenta de riscos, o que é chamado de “reações transfusionais” (RAMOS *et al.*, 2017). As reações ou incidentes transfusionais são todas e qualquer complicação ocorrida durante ou após a transfusão sanguínea, e sendo a ela associados (HEMORIO, 2014). Essas reações possuem patogênese diversa, como reações de natureza alérgica, sobrecarga volêmica, alterações imunológicas, reações hemolíticas, infecções por micro-organismos diversos, dentre outros agravos.

Costumam-se classificar essas reações relacionando-as ao tempo de ocorrência (BRASIL, 2004; FARIAS, 2017), assim:

- Reações Transfusionais Imediatas (RTI) - os agravos ocorrem durante ou em até 24h após a transfusão, relacionados à mesma;
- Reações Transfusionais Tardias (RTT) - agravos que ocorrem após as 24h da realização da transfusão e a ela relacionados.

As reações transfusionais imediatas, geralmente está associada a reações hemolíticas agudas (RHTa), reação febril não hemolítica (RFNH), reações alérgicas e anafiláticas, sobrecarga volêmica imposta por transfusão ou TACO, lesão aguda relacionada à transfusão (TRALI), contaminações bacterianas, hemólise não imune, alterações metabólicas, reação hipotensiva, hipotermia e embolia gasosa (HEMORIO, 2014; BRASIL, 2015; FARIAS, 2017) (Figura 3).

Já as reações transfusionais tardias podem estar relacionadas ao acometimento por doenças diversas, hemossiderose transfusional, doença do enxerto contra hospedeiro (GVHD), reação hemolítica tardia (RHTt), isoimunização e outros agravos (OLIVEIRA e COZAC, 2003; ANVISA, 2003) (Figura 3).

Figura 3 - Incidentes transfusionais imediatos e tardios notificáveis.

IMEDIATOS (24h)	TARDIOS (após 24 h)
Reação Hemolítica Aguda	Reação Hemolítica Tardia
Reação Febril não Hemolítica	HBV/Hepatite B
Reação Alérgica Leve	HCV/Hepatite C
Reação Alérgica Moderada	HIV/AIDS
Reação Alérgica Grave	Doença de Chagas
Sobrecarga Volêmica	Sífilis
Contaminação Bacteriana	Malária
Edema Pulmonar Não Cardiogênico/TRALI	HTLV/III
Hemólise não imune	Aparecimento de anticorpos
Reação Hipotensiva	Doença do Enxerto contra o Hospedeiro/GVHD

Legenda: As reações transfusionais fazem com que haja questionamento na usualidade da transfusão de sangue da maneira como é realizada hoje. Essas reações vão desde as mais brandas até incidentes que levam a morte em poucos minutos.

Fonte: BARRETO, 2016

As reações transfusionais também possuem mais duas classificações, além da relação da ocorrência com o tempo, são elas a relação das reações com a gravidade do evento e por fim a correlação com a doação. Desta forma, a classificação da gravidade da reação é feita em graus (VALÉRIO, 2015 apud DAVIES, 2008):

- Grau I - leve periculosidade, quando não oferece risco a vida do paciente transfundido;
- Grau II - periculosidade moderada, morbidade em longo prazo;
- Grau III - grave periculosidade, ameaçando a vida do paciente transfundido podendo até mesmo levar ao óbito;
- Grau IV - o paciente transfundido vem a óbito.

Já nas reações relacionadas com a doação temos (FARIAS, 2017 apud BRASIL, 2015):

- Confirmada - Quando não restam dúvidas da reação com a doação, mediante a análise laboratorial;
- Provável - Quando são apresentadas evidências da correlação doação-reação, mas não há confirmação;
- Possível - Quando as correlações dos sinais clínicos podem estar ligadas a outras causas, porém não é descartada a possibilidade de a causa ter relação “doação-reação”;
- Improvável - Quando há de maneira conclusiva através de análise a correlação da reação transfusional por outra causa, porém há dúvidas que baseiam a não exclusão da doação como causa;
- Inconclusiva - Quando não há através da análise concluída a confirmação ou não da relação “doação-reação”.

Atualmente, os avanços acerca da hemovigilância, desde a elaboração dos primeiros bancos de sangue, são muitos, a triagem dos doadores através de entrevistas, testes sorológicos e inativação viral são apenas algumas das medidas padrões nos bancos de sangue tanto no Brasil, como no mundo. Entretanto, as inúmeras reações transfusionais adversas por erros humanos ou não, ainda ocorrem e é necessário compreendê-las (FARIAS, 2017 apud ALBAINE et al., 2004).

6.1. REAÇÕES TRANSFUSIONAIS IMEDIATAS

Cientes da gravidade das reações transfusionais, é importante que seja possível identificar através dos sinais clínicos da maneira mais precoce possível o problema a fim de agir de forma

corretiva ou preventiva e desta forma contribuir para a segurança transfusional. Afinal, o tempo de identificação e ação do profissional, pode significar o intervalo entre a vida e o óbito do paciente (FARIAS 2017 apud MAZZEI et al., 2008).

6.1.1. Reação Hemolítica Transfusional Aguda (RHTa)

Cerca de 20 pessoas morrem anualmente apenas nos Estados Unidos da América (EUA) em decorrência de reação transfusional hemolítica aguda (SADORE *et al.*, 2010).

As reações hemolíticas transfusionais agudas (RHTa) ocorrem quando as hemácias transfundidas são hemolisadas (destruídas). Esta reação pode ser tanto imunológica, quanto, de origem não imunológica (HEMORIO, 2014; SAHU e HEMLATA, 2014).

Na reação hemolítica não imune, geralmente está associada ao manejo inadequado de hemocomponentes (como uma temperatura e tempo impróprios para armazenamento da bolsa contendo o concentrado de hemácias) que pode resultar na hemólise das hemácias ainda na estocagem (FARIAS 2017 apud BRASIL, 2007; MAZZEI et al., 2008). Desta forma, é necessário que o período de estocagem do concentrado de hemácias seja respeitado, levando em conta o tipo de anticoagulante empregado, pois ao contrário disso, poderá haver a redução progressiva dos níveis de adenosina trifosfato (ATP) intra-eritrocitário, resultando na rigidez eritrocitária, impossibilitando assim a sua circulação nos sinusóides esplênicos e por fim a hemólise das hemácias transfundidas (VERRASTRO et al., 2005).

A temperatura como outro fator resultante da hemólise não imune, se dá pela relação da temperatura com a sobrevivência eritrocitária. O concentrado de hemácias¹ que submetido a temperaturas que sejam iguais ou inferiores a 0°C podem levar a hemólise por conta da desidratação celular; a conservação em temperaturas acima de 6°C pode levar a alterações enzimáticas que diminuem a sobrevivência eritrocitária e resultado na hemólise (VERRASTRO et al., 2005).

A hemólise não imune também pode ocorrer por conta do sangue doador que possui alterações de hemoglobinas (e. g. AS) ou de enzimas, como a deficiência da glicose-6 fosfato desidrogenase (G6PD) que estimasse afetar cerca de 400 milhões de pessoas no mundo, apesar da maioria dos casos serem assintomáticos (VERRASTRO et al., 2005; GIOVELLI et al., 2007). Segundo Maia *et al.*, (2010, p. 422-423) “a transfusão de sangue procedente de doadores com deficiência de G6PD é menos eficaz, visto que a deficiência das hemácias na defesa contra antioxidantes, torna-as

¹ Essa temperatura não se aplica ao concentrado de hemácias congeladas que são preparadas para serem armazenadas em temperatura igual ou inferior a -65°C

vulneráveis à hemólise [...] além de serem mais suscetíveis a alterações durante a estocagem, diminuindo a sobrevivência eritrocitária e levando o paciente transfundido a uma hemólise transfusional”. Essa reação transfusional é considerada rara, e o diagnóstico é realizado pela exclusão da possibilidade da reação hemolítica imune (BRASIL, 2007 *apud* FARIAS, 2017; MAZZEI *et al.*, 2008).

A reação hemolítica imunológica também é considerada uma reação transfusional rara, todavia gera muita preocupação devido ao alto nível de mortalidade a ela associado, sendo considerada uma das reações mais graves na prática hemoterápica (FARIAS; 2017) Essa reação, diferentemente da RHTa não imune, está relacionada a incompatibilidade ABO, apesar de também ocorrer por erros humanos, como erros na identificação de amostras pré transfusionais, bolsas de sangue já submetidas ao *Cross Match* e a troca no ato de instalação (HEMORIO, 2014). A hemólise pode se apresentar de duas formas: intravascular e extravascular. A RHTa imune resulta na forma intravascular da hemólise, sendo ela aguda ou até mesmo imediata, ou seja, a reação ocorre pela relação antígeno-anticorpo de classe IgM (OLIVEIRA e COZAC, 2003; NETO, 2010; OLIVEIRA, 2012;).

Os sinais clínicos dessa reação são geralmente febre, calafrios, dor na região torácica, pressão baixa que pode resultar em choque, náuseas, dor no local da infusão, dor lombar e coagulação intravascular disseminada (CIVD) que geralmente pode ser o único indício de um paciente que esteja em estado de anestesia (JENNER e HOLLAND, 1996; CARDONA, 2001; HEMORIO; 2014).

6.1.2. Reação Febril Não Hemolítica (RFNH)

Essa reação é considerada a de incidência mais comum na prática transfusional. Geralmente resultado da presença de anticorpos contra o antígeno leucocitário humano (HLA) e plaquetas do doador da bolsa. Essa reação é considerada como imediata por ocorrer após a transfusão em um período de geralmente 2 horas (HEMORIO, 2014).

Os sinais clínicos mais comuns são a febre (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) e calafrios, porém pode haver dor lombar, sensação de morte iminente (perda de ar, arritmia cardíaca e etc). Apesar de comum, deve-se haver muita atenção vista ser uma reação que pode ser um sinal de reações graves como hemólise, TRALI e contaminações bacterianas que através do processo imunológico pode elevar a temperatura corpórea (NUKUI, 2015; TINAGATE *et al.*, 2012).

6.1.3. Reação Alérgica ou Anafilática

As reações alérgicas são consideradas como reações transfusionais comuns, com incidência de um caso em cada duzentas transfusões sanguíneas (VÁZQUEZ *et al.*, 2002).

Essa reação se dá pela ação dos anticorpos presentes do receptor da bolsa contra as proteínas plasmáticas do hemocomponente transfundido. Os anticorpos ao reagir às proteínas plasmáticas contidas na bolsa resultam no surgimento de sintomas alérgicos que vão desde os mais leves como prurido e urticárias até os mais graves que podem ser hipotensão e choque (BRASIL, 2008).

A classificação desses sintomas é dividida em três estágios e são diretamente relacionados à sua gravidade no paciente transfundido (BRASIL, 2008; HEMORIO, 2014):

- Reação leve: prurido, urticária e placas eritematosas;
- Reação moderada: edema de glote, edema de Quincke e broncoespasmo;
- Reação grave: hipotensão e choque anafilático.

Essa reação, geralmente, ocorre no início do procedimento de transfusão, em casos raros algumas horas pós-transfusão. O estágio mais comum é a reação alérgica leve que se apresenta pela urticária como primeiro sintoma, podendo também haver prurido e rubor nos primeiros momentos (FARIAS 2017 *apud* MAZZEI *et al.*, 2008).

O estágio mais grave da reação alérgica ou anafilaxia, estão geralmente associadas à presença de imunoglobulina (IgE) ou anticorpos anti-IgA (DOMEN e HOELTGE, 2003). A anafilaxia ou reação anafilática ocorre quando anticorpos IgG, IgE ou anti-IgA presentes em pacientes deficientes de IgA (IgA < 7 mg/dL) (FERNANDEZ, 2018). Os anti-IgA reagem com as proteínas IgA da bolsa transfundida, resultando nessa reação alérgica. Essa deficiência geralmente está previamente associada a fatores congênitos (SOSNOSKI, 2019). De acordo com Fortes (2013) essa reação pode ocorrer mesmo com valores mínimos de sangue transfundido e sua frequência está de 20.000 transfusões com essa reação para cada 50.000 transfusões realizadas.

Nos casos de estágio grave de reação alérgica as manifestações clínicas estão sempre associadas a complicações respiratórias, como: angioedema de laringe, cianose, insuficiência respiratória aguda, broncoespasmo, estridor respiratório. Pode apresentar também síncope, taquicardia, ansiedade, hipotensão arterial e choque anafilático (PASTORINO *et al.*, 2013; BRASIL, 2015).

A ocorrência dessa reação deve gerar imediatamente a interrupção do procedimento hemoterápico. Nos casos considerados de estágio leve, após o controle da ocorrência, pode haver a infusão da mesma unidade de sangue antes transfundida, sendo a única reação que é permitida essa reinfusão (FARIAS, 2017 *apud* TINAGATE *et al.*, 2012).

6.1.4. Sobrecarga Volêmica Imposta Por Transfusão (TACO)

A TACO é uma reação resultante de um excesso de volume sanguíneo transfundido no paciente, gerando uma sobrecarga no sistema circulatório humano, acarretando em um comprometimento das funções cardíacas e/ou respiratórias. A insuficiência respiratória aguda decorrente da hipervolemia pode agravar-se em um quadro de edema pulmonar. Essa reação é geralmente provocada por infusão rápida de hemocomponentes ou transfusão sanguínea maciça (EDER e CHAMBERS, 2007).

Essa reação transfusional é considerada a terceira mais frequente, atrás apenas da RFNH e reações alérgicas, estima-se ocorrer 1:708 transfusões (JUNIOR *et al.*, 2007). Assim, o paciente que possui propensão a sobrecarga volêmica, tais como, idosos, crianças, pacientes com problemas cardíacos, renais e que possuem quadros de anemia crônica, é necessário que o concentrado de hemácias seja administrado lentamente na dose de 1ml/Kg/hora ou mesmo fracioná-los (VERRASTRO *et al.*, 2005).

A TACO pode ser confundida com a lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI) em vista da evolução do quadro aparentar ser análogo, desta forma para diferenciá-los e agir de acordo com o problema apresentado, é realizado o diagnóstico diferencial. Desta forma a TACO por elevar os níveis de peptídeo natriurético do tipo B (BNP), associação com a hipertensão arterial e pelo edema pulmonar melhorar com o uso de diuréticos, torna possível um diagnóstico diferencial dessas duas reações transfusionais (ACHKAR *et al.*, 2019).

6.1.5. Lesão Aguda Relacionada à Transfusão (TRALI)

A lesão aguda relacionada à transfusão, injúria pulmonar associada à transfusão ou simplesmente “TRALI” é a maior causa de morbimortalidade associada à transfusão sanguínea atualmente (JUNIOR *et al.*, 2007). Essa reação caracteriza-se por hipoxemia, ausência de hipertensão arterial esquerda, bem como, infiltrado bilateral na radiografia de tórax. Geralmente a reação ocorre durante ou em até 6 horas após a infusão sanguínea ou dos hemocomponentes (RODRIGUES *et al.*, 2017).

A incidência de TRALI é imprecisa, todavia o fato de que ocorra subdiagnóstico, faz com que a real incidência seja menor que o verdadeiro cenário de sua manifestação. Esse fator se dá pelo TRALI ser um dos diagnósticos diferenciais da presença imediata de desconforto respiratório agudo na transfusão, podendo ser confundido com agravos como o TACO, sendo assim, o seu diagnóstico é mais confuso e complexo (GAJIC e MOORE, 2005; JUNIOR *et al.*, 2007) (Figura 4).

Figura 4- Diagnóstico diferencial do TRALI e TACO

Parâmetros	TRALI	SC/TACO
Temperatura corporal	Febre pode estar presente	Sem alteração de temperatura
Pressão arterial	Hipotensão	Hipertensão
Sintomas respiratórios	Dispneia aguda	Dispneia aguda
Sistema venoso cervical	Sem alteração	Geralmente distendidas
Raio X	Infiltrado difuso bilateral	Infiltrado difuso bilateral
Fração de ejeção	Normal, diminuída	Diminuída
Edema pulmonar	Exsudato	Transudato
Resposta a diurético	Mínima	Significante
Leucometria	Leucipenia transitória	Sem alterações
BNP	<200pg/ml	>500 – 1200 pg/ml
Anticorpos leucocitários	Geralmente positivo	Geralmente ausente

Legenda - (Lesão pulmonar aguda relacionada a transfusão), mediante a reação chamada de Sobrecarga circulatória/TACO, que possui manifestações parecidas, mas que são agravos distintos.

As reações transfusionais no geral estão ocorrendo cada vez menos, porém o TRALI está em “contramão” a essa estatística e apesar de ser considerada uma reação rara, é potencialmente fatal, tendo mortalidade de 6% a 14% dos casos notificados (SILVA e HAJJAR, 2014). Os números de ocorrência variam de 1:1,120 e 1:57,810. Há estudos que apontam para um caso a cada 7.900 unidades de ST e de um caso em cada 432 unidades de plasma fresco congelado transfundido (RODRIGUES *et al.*, 2017).

A fisiopatologia do TRALI ainda não foi totalmente compreendida, entretanto, há dois prognósticos que são mais aceitos atualmente, um trata-se de um mecanismo imunológico e outro de um mecanismo não imunológico (JUNIOR *et al.*, 2007).

A TRALI compreendida por origem imunológica ocorre pela ativação dos neutrófilos do receptor, pela presença de anti-HLA (antígenos leucoplaquetários) ou anti-HNA (antígenos neutrofílicos) advindos do plasma do doador no momento da infusão. Quando os anticorpos sejam neutrofílicos ou leucocitários do doador entram em contato com o sangue do receptor ocorre à ativação do SC (sistema complemento) que levará granulócitos para a circulação pulmonar. Desta forma, a resposta oxidativa e citotóxica da ativação neutrofílica irá induzir ao dano endovascular,

aumentando assim a permeabilidade vascular, o que levará ao extravasamento vascular e por fim ao edema pulmonar, caracterizado pela insuficiência pulmonar (RODRIGUES *et al.*, 2017).

O segundo mecanismo foi compreendido, à medida que em alguns casos não eram identificados os anticorpos responsáveis pelo TRALI de origem imunológica, no paciente receptor e nem no doador dos hemocomponentes (SILVA e HAJJAR, 2014; RODRIGUES *et al.*, 2017). Assim, uma origem não imunológica surgiu, dividindo-se em dois eventos que somados culminaria na reação transfusional. Nos pacientes predispostos², essas predisposições são chamadas de “primeiro evento” que poderá resultar na manifestação do TRALI, somado ao “segundo evento” (HAJJAR, 2010; SILVA e HAJJAR, 2014).

A transfusão sanguínea ou de hemocomponentes, principalmente o plasma, ao invés de cumprir a função de beneficiar esse paciente, essa infusão poderá agir no organismo do mesmo, como um segundo fator que nesse paciente já previamente disposto, irá gerar um encontro de substâncias bioativas que desencadearam uma reação antígeno-anticorpo, que irá aumentar a permeabilidade vascular, ocorrendo à passagem de líquido para o alvéolo e por fim a injúria pulmonar relacionada à transfusão (HAJJAR, 2010; SILVA e HAJJAR, 2015).

A TRALI caracteriza-se por complicações respiratórias, como dispneia, hipóxia e até mesmo insuficiência respiratória severa. Essas complicações respiratórias podem manifestar-se juntamente com febre, tremores, hipotensão e taquicardia, que são geralmente os primeiros sinais apresentados pelo paciente. Além da grave fisiopatologia, a TRALI não possui tratamento específico, visto não ser bem compreendida até o momento, sendo assim, o procedimento adotado é a interrupção da transfusão, tomando medidas para a conservação do equilíbrio hemodinâmico do receptor da infusão sanguínea e dar o suporte ventilatório adequado (JUNIOR *et al.*, 2007).

6.1.6. Contaminações Bacteriana

Essa reação transfusional está associada à contaminação, principalmente de bactérias gram-negativas ao hemocomponente, sendo o concentrado de plaquetas (CPs) o mais prevalente. A contaminação pode ocorrer no processo da coleta, armazenamento ou manejo inadequado da amostra (SMITH – TEMPLE e JOHNSON, 2000 *apud* FARIAS, 2017).

Se a contaminação ocorrer no processo da coleta, mesmo que o número de bactérias presente

² Estas predisposições de risco ao TRALI podem ser sepse, neoplasia hematológica, pacientes submetidos a cirurgias prévias, pacientes submetidas à transfusão maciça, pacientes alcoólicos, idosos, presença de choque séptico, insuficiência renal aguda, insuficiência hepática, paciente em ventilação mecânica, edema pulmonar ou infecção pulmonar.

seja pequeno, o armazenamento inadequado pode gerar a replicação bacteriana e resultar em uma contaminação mais forte no momento da infusão (MARTINI *et al.*, 2010).

Atualmente a contaminação bacteriana é a reação transfusional associada à infecção de agentes patogênicos mais comuns, pela diminuição de infecções por vírus e outros agentes. Estatísticas apontam para um caso de contaminação para 25,000 bolsas de CPs, e 1:250,000 quando é em concentrado de hemácias. Cabe salientar, que entre os anos de 2005 a 2009, as reações de contaminação bacteriana representavam 12% das mortes por transfusão notificadas ao FDA (United State Food and Drug Administration) (HILLYER *et al.*, 2003; GILLISS *et al.*, 2011; VALÉRIO, 2015). As manifestações dessa reação podem variar de dor abdominal, febre, diarreia, náuseas, vômitos até hipotensão e choque (IRA e CID) (HEMORIO, 2014).

Além das reações imediatas consideradas, também existem outros agravos imediatos na prática hemoterápica, tais como, reação hipotensiva, alterações metabólicas, hipotermia, embolia gasosa e outros (FARIAS, 2017).

6.2. REAÇÕES TRANSFUSIONAIS TARDIAS

Quando consideramos as reações tardias na prática hemoterápica, deve-se alertar que o procedimento realizado seja ele terapêutico ou intervenção cirúrgica, não se conclui ao fim da operação ou tratamento, mas quando o desfecho desse paciente, com base no acompanhamento, evidencia que o mesmo, não terá complicações futuras relacionadas à infusão (ENGOREN *et al.*, 2002).

Quando há uma análise de médio e longo prazo, para concluir um ponto crucial quando se discute medicina, é o desfecho, ou seja, como o paciente que passou por uma infusão irá está em até 10 anos. Quando é feito esse acompanhamento, nota-se que a incidência de complicações relacionadas à transfusão é muito maior (SILVA e HAJJAR, 2015).

Segundo Engoren *et al.*, (2002, p. 1180-1186) a “análise de propensão de 1900 pacientes por um período de 5 anos mostrou que a mortalidade em pacientes transfundidos foi o dobro em relação aos pacientes não transfundidos, não somente na fase inicial, mas também em 5 anos”.

Os agravos decorrentes no período após 24h da infusão, ou seja, agravos tardios, podem ser por infecções diversas, bem como, hemossiderose transfusional, RHTt, isoimunização e outras (BRASIL, 2007). A seguir será abordado alguns desses agravos.

6.2.1. Infecções de Patogênese Diversa

O risco de contrair diversas doenças pelo sangue, como: HIV, hepatites (especialmente as ocultas), citomegalovírus, Epstein-Barr, HTLV-I/II, mal de chagas, malária e alguns tipos de bactérias, há alguns anos atrás, era a maior preocupação no campo da hemoterapia. Todavia, apesar das novas técnicas de seleção e depuração sanguínea advindas do avanço da hemovigilância possibilitarem o declínio desses tipos de agravos, cada vez mais doenças estão sendo associadas à transfusão (HOFFBRAND e MOSS, 2013; ALBERTI *et al.*, 2006).

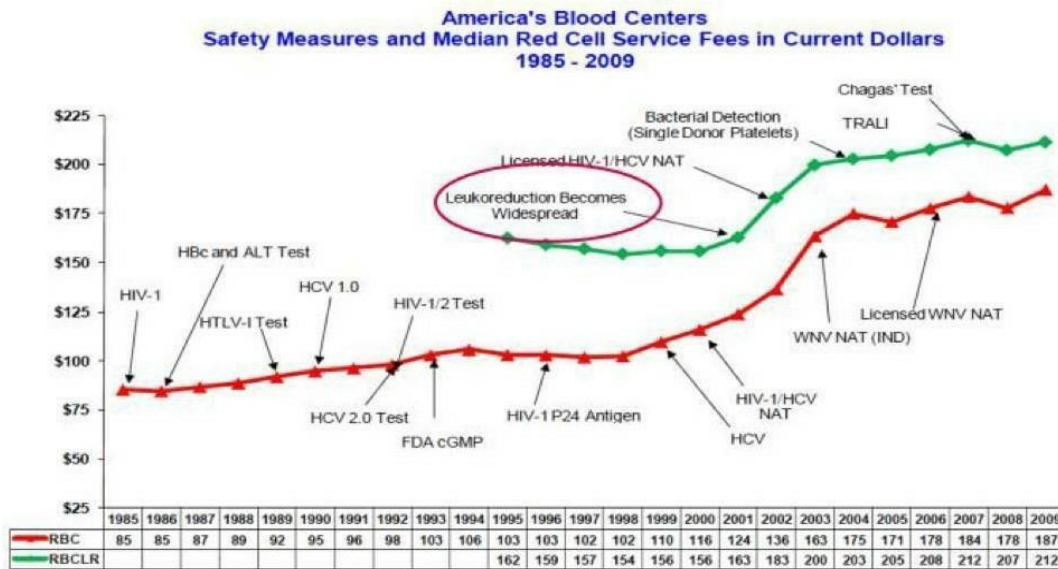
Um estudo publicado por Petersen e Busch (2010, p. 495-503) alertou do potencial risco sobre a infecção de arboviroses por transfusão sanguínea. Esse alerta já vinha sendo considerado desde a descoberta da transmissão transfusional do vírus do Nilo Ocidental (WNV), há 17 anos, nos Estados Unidos, tornando considerável o risco de infecções por arbovírus.

Atualmente, não apenas WNV, mas diversos vírus, como a dengue (DEN), zika (ZIKV), vírus da febre amarela e chikungunya, são algumas das arboviroses que preocupam o sistema de hemovigilância (EICK *et al.*, 2019).

O surgimento de cada vez mais doenças relacionadas à transfusão, implicam em um dos motivos que tornava a transfusão sanguínea um procedimento tão usual, o seu custo. Quando no início da década de 80, falava-se apenas de três tipos de hepatites, sendo a hepatite A, hepatite B e hepatite “não-A, não-B” (NANB), todavia, desde 1995 sabe-se até mesmo da hepatite G. A Doença de Creutzfeldt-Jakob (CJD) e sua variante (vCJD) também foi relacionada a transfusão. Sendo uma doença que no ponto de vista imunológico possui baixo potencial de cura (SILVA e HAJJAR, 2015).

Assim, torna-se necessário que cada vez mais testes sorológicos específicos sejam feitos para identificar as doenças que já são relacionadas e as que estão se relacionando com o passar do tempo, para ser possível a validação de uma bolsa de sangue com menor probabilidade de resultar em um agravo do tipo. Os dados apontam que do ano de 1985 até 2009 nos Estados Unidos, o aumento mediante a bolsa de sangue foi de mais de US\$ 120,00, sendo que atualmente, esses valores ultrapassam os US\$ 300,00 por unidade (Figura 5). No Brasil apesar de ser custeada pelo governo através do Sistema Unificado de Saúde (SUS), uma bolsa de sangue de 350 mililitros R\$300,00 a R\$800,00 para os cofres públicos e os pacientes geralmente recebem de 2 (duas) a 3 (três) bolsas (SEGATTO, 2011; SILVA e HAJJAR, 2015).

Figura 5- O aumento do valor da bolsa de sangue nos Estados Unidos da América



Legenda - Testes cada vez mais específicos com o aparecimento de novas enfermidades relacionadas à transfusão, fazem com que esse procedimento não seja barato quanto antigamente.

Fonte: SLAPPENDEL, 2014.

6.2.2. Doença do Enxerto Contra Hospedeiro (DECHT)

Esse agravo geralmente ocorre pela infusão de hemocomponentes contendo linfócitos imunocompetentes para um hospedeiro em estado contrário, ou seja, imunossuprimido. Desta forma, os linfócitos do doador atacam os tecidos do hospedeiro imunossuprimido, visto que o mesmo possui um sistema imunitário vulnerável ao ataque dos linfócitos do doador. A DECHT também pode ocorrer quando pacientes imunocompetentes sofrem infusão sanguínea de um doador homozigoto para as proteínas HLA que o receptor do paciente é heterozigoto. A manifestação dar-se por diversos sintomas, tais como, febre, acometimento cutâneo, até mesmo, anorexia, icterícia. Apesar de rara, é potencialmente fatal. O desconhecimento dessa síndrome, resultando na dificuldade de diagnóstico e a ausência de resposta ao tratamento, tornam essa reação tão grave (LANDI e OLIVEIRA, 1999; SERIGNOLLI, 2016).

Essa reação transfusional ocorre geralmente de 4 a 30 dias após o procedimento de transfusão. Sendo diagnosticada por suspeita clínica seguida de biópsia da pele e medula óssea. A melhor abordagem possível para a prevenção da DECHT é pelo processo de irradiação gama dos

hemocomponentes a serem infundidos (BRASIL, 2015).

Existem também outros riscos como a reação hemolítica tardia, bem como, a propensão a isoimunização do paciente (NUKUI, 2015)

6.2.3. A Transfusão sanguínea x Sistema Imunológico

Durante muito tempo, acreditava-se que transfundir era benéfico do ponto de vista imunológico, visto que pacientes expostos a transplante de rim, que geralmente são pacientes anêmicos, ao serem transfundidos tinham uma recidiva menor de perda do enxerto, ou seja, mais preparados no caso de um possível novo enxerto. Porém, na verdade, o sistema HLA do doador atuando no paciente que recebeu seu sangue, estava competindo com o órgão que esse paciente recebeu. Desta forma, o sistema imunológico aparentava estar agindo para adaptar-se a transfusão de sangue e não ao rim transplantado. Assim, deve-se pensar que ao indicar uma transfusão, pode está sendo indicado um transplante de sangue. Essa simples troca verbal, intensifica a gravidade e seriedade nesse tratamento tão usual, que pode resultar em agravos imunes ou não imunes ao indivíduo que a receber (SILVA e HAJJAR, 2015).

7. ALTERNATIVAS À TRANSFUÇÃO SANGUÍNEA

O uso inadequado, o esgotamento e os riscos inerentes à transfusão sanguínea, fizeram com que houvesse uma preocupação em reduzir ou substituir esse procedimento. Todavia, o que era uma perspectiva futura, atualmente é uma realidade (PEREIRA e RIBEIRO, 2014).

Essas práticas alternativas que visam reduzir e até mesmo evitar a transfusão de sangue alogênico, podem essencialmente ter três pilares: otimização da massa eritrocitária e o estado de coagulação; minimizar a perda de sangue e tolerar a anemia. Dentro desses pilares, temos estratégias clínicas medicamentosas e/ou equipamentos que tratam o quadro anêmico ou deficiência na coagulação do paciente. Também há práticas cirúrgicas e conhecimentos teóricos que podem ser utilizados para chegar à mesma finalidade, que seria o bom cuidado ao paciente sem o uso do sangue ou com o menor uso possível dele (SANTOS *et al.*, 2014). Neste capítulo, discorreremos sobre quais e como funcionam essas opções/alternativas, bem como, equipará-las ao uso da terapêutica de sangue alogênico.

7.1. OTIMIZAR A MASSA ERITROCITÁRIA

Quando tratamos de reduzir ou evitar a transfusão de sangue alogênico é necessário primeiramente identificar a causa da anemia, plaquetopenia ou coagulopatia. Desta forma, utilizar os medicamentos que melhor combatem essas condições clínicas.

Uma das maneiras de otimizar a massa eritrocitária é pelo uso de medicamentos que estimulam a eritropoiese (processo de produção de hemácias) como a eritropoetina (EPO). Esse hormônio endógeno é naturalmente produzido pelos rins e fígado, porém o uso dessa substância pode incentivar a medula óssea o aumento da eritropoiese. Assim, com o surgimento da clonagem do EPO humano (1983), possibilitou a criação da eritropoetina recombinante humana (rhEPO), a darbepoetina que seria uma forma sintética de EPO³ e mais recentemente, o CERA⁴ (continuous erythropoietin receptor activator). Os usos clínicos dessas substâncias podem ser realizados principalmente no período pré-operatório a fim de elevar o nível do hematócrito, reduzindo as chances de uma transfusão de sangue e seus possíveis riscos. Todavia, deve-se atentar aos riscos associados, principalmente em deficientes renais crônicos e portadores de câncer maligno.

O uso de rHuTPO⁵ (trombopoetina humana recombinante) e eltrombopag podem ser utilizadas no tratamento de plaquetopenia, estimulando a trombocitopoiese e reduzindo a necessidade de transfusão de CP (SANTOS *et al.*, 2014; ROCHA, 2017).

A condição anêmica pode apresentar-se no paciente de diversas formas, como a falta de ferro na composição sanguínea, por exemplo, conhecida como anemia ferropênica (HEMOCENTRO, 2018). Para tratar desta anemia e assim reduzir as chances de uma possível infusão sanguínea, poderia ser utilizado medicamentos a base sulfato ferroso, como o Ferronil. Mais medicamentos são indicados para o gerenciamento da anemia, como é o caso de medicamentos a base de ácido fólico e vitamina B12 (BLOODLESS, 2015).

Um fator somatório no incentivo à eritropoiese e trombocitopoiese é a nutrição do paciente de maneira precoce, mesmo que de maneira parenteral intravenosa, em pacientes impossibilitados de nutrição autônoma, como os em condição de coma. Essa suplementação poderá reforçar o sucesso desses processos. Se possível, o planejamento pré-operatório com o intuito de reduzir ou evitar uma

³ O EPO possui o valor de R\$ 36,99 a R\$ 969,10.

⁴ A CERA pode ser encontrada por diversos valores, tais como R\$ 400,00 a R\$ 700,00.

⁵ Medicamentos de trombopoetina humana recombinante possuem o preço entre R\$ 39,90 a R\$ 781,90.

transfusão é incentivado e pode ser devidamente realizado. Existem muitos métodos para chegar a esse objetivo, passando do diagnóstico até o tratamento e a combinação desses pode ser aplicada não apenas no pré-operatório, mas também no intra e pós (SANTOS *et al.*, 2014).

7.2. MINIMIZAR A PERDA DE SANGUE

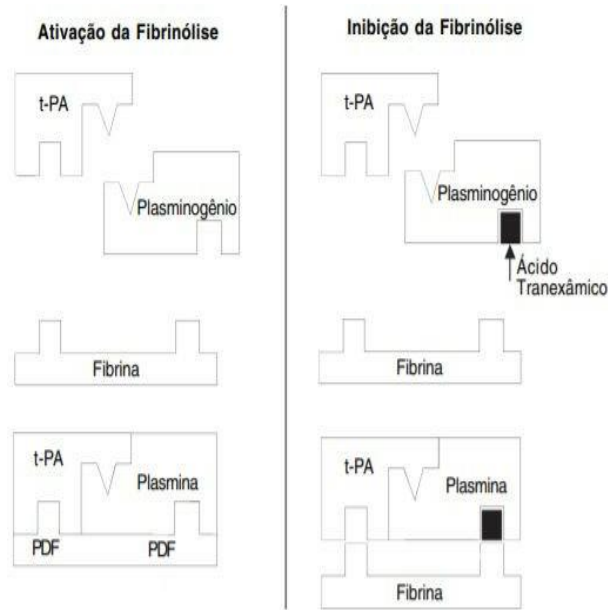
O sangramento em cirurgias seja no pré, intra e pós-operatório, não é incomum. O estado de coagulação neste caso é um fator determinante, visto que sua deficiência pode levar a hemorragia e assim, a quadros anêmicos graves; ainda há pacientes que possuem essa deficiência de forma crônica, como é o caso dos hemofílicos. A coagulação como é um mecanismo vital de interrupção do processo de sangramento, ocasionado por algum trauma/lesão, um problema nesse mecanismo pode facilmente levar à indicação ou não de uma transfusão de sangue, assim sendo, parar o sangramento é mais uma maneira de evitar ou reduzir a transfusão, tratando assim um futuro ou já recorrente, quadro anêmico.

A interrupção de um sangramento pode ser realizada tanto com práticas cirúrgicas, como também, com o uso de medicamentos tópicos ou sistêmicos. Um exemplo do uso desses medicamentos e o seu emprego, é no caso das cirurgias cardíacas, que geralmente, se torna uma das maiores preocupações devido ao sangramento pós-operatório, podendo elevar a taxa de morbimortalidade nesse grupo. Estima-se que mais da metade de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca sofram a infusão de algum hemoderivado. Assim, os os antifibrinolíticos⁶ (como ácido tranexâmico 'TXA' e ácido épsilon aminocapróico 'EACA') atuam inibindo o processo de fibrinólise (processo através do qual o coágulo de fibrina é destruído), o que resulta na diminuição sangramento (RAMOS *et al.*, 2011).

A fibrinólise possui um papel fundamental no controle do processo de coagulação sanguínea, entretanto, quando ocorre uma cirurgia, a fibrinólise no local pode ser excedida, tornando-se generalizada, resultando em deficiência no processo de coagulação (coagulopatia). A inibição desse processo a fim de auxiliar na perda de sangue através dos antifibrinolíticos, dar-se pela ocupação dos análogos da lisina no plasminogênio, justamente no sítio onde a lisina deveria ligar-se para realizar a fibrinólise (MAIA *et al.*, 2006; CAGNOLATI *et al.*, 2015) (Figura 6).

⁶ O ácido tranexâmico (TXA) pode ser encontrado em valores que variam de R\$ 20,00 a mais de R\$ 100,00. O ácido épsilon aminocapróico (EACA) pode ser encontrado em valores que variam de R\$ 30,00 a mais de R\$ 100,00. Porém, ambos medicamentos são fornecidos pelo SUS, através da assistência farmacêutica.

Figura 6 - Processo de Ativação e Inibição da Fibrinólise



Legenda - A ativação da fibrinólise é definida pela degradação da fibrina mediada pela plasmina. O ativador tecidual do plasminogênio (t-PA) liga a plasmina a fibrina, degradando-a. A inibição da fibrinólise dar-se pela presença de análogos de lisina (antifibrinolíticos) que ocupam o sítio de ligação da lisina, impossibilitando à ligação da plasmina com a fibrina.

Fonte: SANTOS e GAIDZINSKI., 2007

Em casos de hemorragia digestiva alta (HDA) o uso de análogos da vasopressina no gerenciamento de anemia também é indicado (LUÍS, 2011). Medicamentos endovenosos como o estrogênio conjugado, somatostatina, octreotide, vitamina K na forma de fitomenadiona, o uso de fatores recombinantes, como o VII recombinante ativado (rFVIIa), que pode ser utilizado em cirurgias ortopédicas, procedimentos invasivos, quadros de hemorragia moderada e grave, fatores de coagulação, como o concentrado de fator VIII de coagulação (BLOODLESS, 2015). Cabe salientar, que esses produtos de origem recombinante, possuem alta eficácia na interrupção do sangramento, em até 90% dos casos em que são utilizados (BEZERRA *et al.*, 2018).

Como descrito na tabela 1, os medicamentos de uso tópico também podem estancar o sangramento, diminuindo as chances de uma transfusão sanguínea, através de seus mecanismos de ação (CARVALHO e MARCHI, 2013; BLOODLESS, 2015).

Tabela 1 - Medicamentos hemostáticos tópicos e seus mecanismos de ação.

Medicamentos Hemostáticos Tópicos	Mecanismo de Ação
Celulose Oxidada Regenerada (COR)	Iniciam a coagulação via ativação por contato.
Fibrina (adesivos teciduais)	Imita as etapas finais da coagulação, quando o fibrinogênio é convertido em fibrina em presença da trombina. Em seguida, há proliferação de fibroblastos e formação de tecido de granulação.
Espuma ou Esponjas de Gelatina	Adapta-se a ferida e por ser hidrófila ‘incha’, resultando no tamponamento. As partes “inchadas” da gelatina limitam o fluxo de sangue que promove uma matriz ao redor da qual o coágulo pode se formar.
Polissacarídeos de Origem Vegetal	Atua como desidratante sanguíneo, agindo como peneira para a composição sólida do sangue. Seu efeito hidrofílico aumenta a formação de barreiras, promovendo uma normalidade na ação plaquetária e proteica do processo de coagulação.
Colágeno	Promove a hemostasia através da ativação por contato e da agregação plaquetária, por contato entre o sangue e o colágeno.

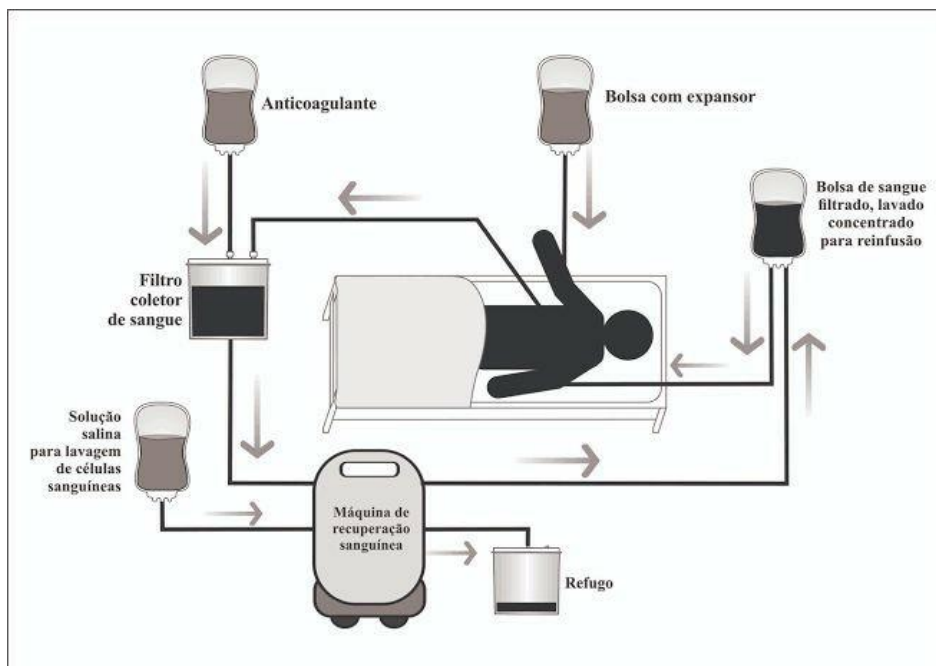
Legenda: Os medicamentos hemostáticos tópicos e seus mecanismos de ação, podem combater o sangramento por diferentes meios.

Fonte: Elaborado pelo Autor

7.2.1 Recuperação sanguínea intraoperatória (RIOS)

Como representado na figura 7, a recuperação sanguínea intraoperatória trata-se, de um procedimento de recuperação de sangue perdido por aspiração durante um procedimento cirúrgico, lavando-o e filtrando os resíduos celulares e bioquímicos e assim, reinfundidos no paciente. Essa estratégia pode ser utilizada em diversas cirurgias, principalmente as de médio e grande porte, como cirurgias cardíacas, transplantes, ortopédicas e outros procedimentos. Resultando na diminuição da necessidade de sangue alogênico (BLOODLESS, 2015; NUNES *et al.*, 2019).

Figura 7 – Representação esquemática da recuperação sanguínea intraoperatória (RIOS)



Legenda: A recuperação de sangue intraoperatória, também pode ser chamada de autotransfusão, visto que o procedimento, como indicado, conduz o sangue perdido do paciente, que é filtrado, lavado e reinfundido no paciente, com seu próprio DNA, o melhor sangue possível para transfusão.

Fonte: BLOODLESS, 2015

A transfusão de sangue alogênico pode ser muitas vezes uma agressão ao sistema imunológico do indivíduo que o recebe. O sangue circulante em cada indivíduo desempenha bem suas funções no organismo em que foi originado, porém, esse mesmo sangue em outro organismo, pode gerar graves complicações. Apesar da triagem dos bancos de sangue estarem cada vez mais preparados para disponibilizar amostras compatíveis ao paciente que a necessita, a compatibilidade sanguínea não

anula a diferença do organismo de cada indivíduo, o que não impede complicações (UFMS, 2014).

Desta forma, um dos maiores incentivos da prática de recuperação intraoperatória de sangue é justamente o fator do paciente receber seu próprio sangue, com o seu DNA, o que seria o melhor a ser infundido. Essa prática reduz a necessidade de testes sorológicos e biomoleculares, bem como, reduz as chances de complicações equiparadas às ocorrentes por transfusão alogênica. Ainda outro fator, é a alteração biomecânica e biofísica do sangue estocado, o que favorece a obstrução da circulação e pode estar relacionado até mesmo ao óbito por insuficiência renal (UFMS, 2014; BLOODLESS, 2015).

Assim, o RIOS⁷, pode ser uma alternativa ao sangue alogênico, possibilitando sangue fresco imediato, a diminuição de complicações pós-operatórias, seja infecções ou outros agravos e por fim, pode reduzir a alta demanda de sangue alogênico (FILHO *et al.*, 2017).

7.2.2. Hemodiluição normovolêmica aguda (HNA)

A hemodiluição normovolêmica aguda ou HNA, é mais uma das estratégias que parcialmente ou totalmente podem substituir o uso de sangue alogênico em cirurgias, até mesmo de grande porte, como as cardíacas. Como ilustrado na figura 8, o HNA pode ser compreendido pela retirada de um volume de ST e a infusão de soluções com propriedades que se assemelham ao plasma, como soluções macromoleculares ou fluidos gelatinosos, respeitando o volume de ST retirado. Por exemplo, em média o corpo humano adulto possui entre 4 e 6 litros de sangue, assim, caso seja retirado 1 litro de sangue total, a infusão da solução de diluição será de 1 litro, para que se mantenha a normovolemia (volume de sangue circulante, considerado normal). O sangue retirado é armazenado do paciente, fica à disposição para reinfusão no intra e/ou pós-operatório (THIBODEAU *et al.*, 2002; BLOODLESS, 2015).

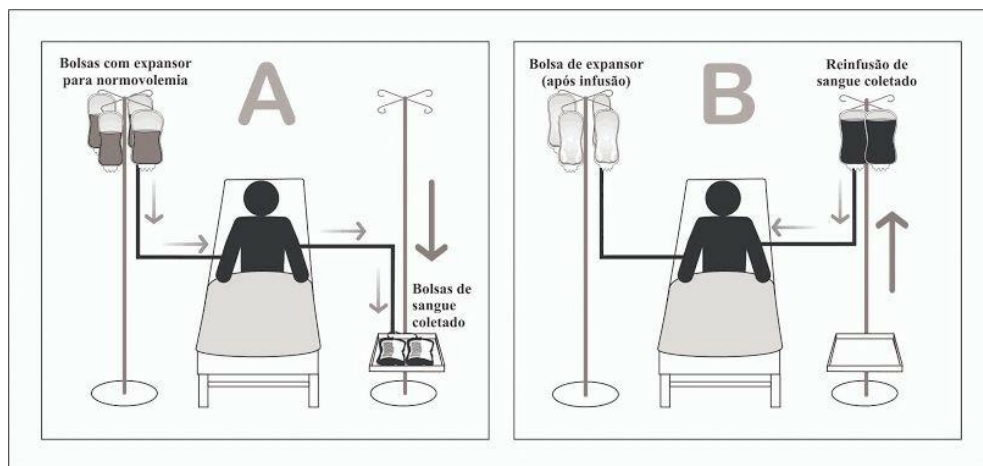
A transfusão de sangue alogênico pode ser muitas vezes uma agressão ao sistema imunológico do indivíduo que o recebe. O sangue circulante em cada indivíduo desempenha bem suas funções no organismo em que foi originado, porém, esse mesmo sangue em outro organismo, pode gerar graves complicações. Apesar da triagem dos bancos de sangue estarem cada vez mais preparados para disponibilizar amostras compatíveis ao paciente que a necessita, a compatibilidade sanguínea não anula a diferença do organismo de cada indivíduo, o que não impede complicações (UFMS, 2014).

⁷ A máquina de recuperação intraoperatória de sangue custa cerca de US\$ 2,000. Porém, no Brasil existem máquinas para esse procedimento que podem custar até R\$ 75 mil reais. Esse aparelho e procedimentos já é realizado no Brasil, em locais, como Hospital Regional do Sertão Central no estado do Ceará, bem como, no hospital de Lençóis Paulista no estado de São Paulo.

Desta forma, um dos maiores incentivos da prática de recuperação intraoperatória de sangue é justamente o fator do paciente receber seu próprio sangue, com o seu DNA, o que seria o melhor a ser infundido. Essa prática reduz a necessidade de testes sorológicos e biomoleculares, bem como, reduz as chances de complicações equiparadas às ocorrentes por transfusão alogênica. Ainda outro fator, é a alteração biomecânica e biofísica do sangue estocado, o que favorece a obstrução da circulação e pode estar relacionado até mesmo ao óbito por insuficiência renal (UFMS, 2014; BLOODLESS, 2015).

Assim, o RIOS, pode ser uma alternativa ao sangue alogênico, possibilitando sangue fresco imediato, a diminuição de complicações pós-operatórias, seja infecções ou outros agravos e por fim, pode reduzir a alta demanda de sangue alogênico (FILHO *et al.*, 2017).

Figura 8 – Representação esquemática do procedimento de hemodiluição normovolêmica aguda (HNA)



Legenda: A HNA, é um método barato, que assegura o paciente caso necessite de transfusão sanguínea, irá receber o seu próprio sangue previamente estocado e também no intraoperatório visto que pela diluição promovida pela técnica, o paciente mantém a volemia e no caso de perda de sangue, a concentração de hemocomponentes é menor, prejudicando menos o paciente.

Fonte: BLOODLESS, 2015

Desta forma, o HNA atua como um expansor da volemia, mesmo sem necessariamente conter sangue. A estratégia faz com que o sangue, por diluição, diminui a concentração de glóbulos vermelhos e outros hemocomponentes, desta forma caso o paciente esteja perdendo sangue, irá perder menos glóbulos vermelhos. Essa alternativa também traz benefício no transporte de O₂ no paciente, mesmo aqueles com 20% do Ht, por conta da diminuição da viscosidade sanguínea, diminuindo as chances de insuficiência de órgãos, também, reduz complicações trombóticas, resultado da diluição da concentração de plaquetas (ALMEIDA *et al.*, 2001; PEREIRA e RIBEIRO, 2014; ROCHA, 2017).

O uso da hemodiluição normovolêmica aguda pode ajudar consideravelmente na minimização da perda de volume sanguíneo, diminuindo a necessidade de transfusão alogênica, tanto em pacientes adultos, tais como, crianças. Além disso, é uma técnica de baixo custo, o que incentiva a sua prática mediante ao encarecimento da terapêutica atual (sangue alogênico) (GARCIA, 2017).

7.2.3. Técnicas cirúrgicas

Outras práticas também podem auxiliar na diminuição da perda de sangue, como a hemostasia meticulosa ou a prática cirúrgica focada em causar menos traumas. Com o auxílio de um bisturi elétrico e bom preparo médico, é possível realizar a hemostasia por cauterizar o vaso ocasionador da hemorragia. Mais recentemente, o bisturi de argônio facilitou ainda mais a hemostasia, possui múltiplos usos no campo cirúrgico, possibilitando a cauterização ainda mais precisa de sangramentos em regiões delicadas, tais como fígado e baço. O funcionamento desse instrumento, dar-se pelo gás argônio ser um forte condutor elétrico, assim, esse gás transforma-se em um pequeno raio de intensidade controlada, cauterizando tecidos sem nem mesmo haver contato direto. O uso dessa técnica requer que se saiba o local do sangramento, caso isso não seja evidente, o uso da angiografia precoce poderá indicar o local onde será feita a intervenção (SANTOS *et al.*, 2014; BLOODLESS, 2015; NAKAMURA, 2018).

7.2.4. Evitar coletas excessivas e utilizar pequenos tubos para coleta

A consciência acerca de reduzir as coletas excessivas de sangue no período pré-operatório ou até mesmo pós, também pode auxiliar na redução e até mesmo evitar um quadro em que seja necessária uma transfusão de sangue alogênico. Isso pode ser realizado através da redução de flebotomias rotineiras, bem como o uso de pequenos tubos para a coleta de sangue (microcoleta).

A prática de reduzir coletas excessivas, pode evitar que o paciente seja conduzido para cirurgia em uma condição de anemia iatrogênica (provocada pelo próprio tratamento), visto que muitos médicos não toleram anemia, então, esse paciente poderá receber uma transfusão também iatrogênica, para reparar o feito por conta do hábito de excessivas coletas, nem sempre necessárias. Não é exagero, visto que o paciente que irá submeter-se a uma operação, possivelmente já está debilitado. Assim, as flebotomias devem ser realizadas com critério e necessidade, como no caso de orientar um novo tratamento (SANTOS *et al.*, 2014; SILVA e HAJJAR, 2014; BLOODLESS, 2015)

Além dessas estratégias descritas, existem outras para minimizar o uso da terapia alogênica, através da preservação sanguínea intraoperatória e manejo do sangue autólogo, também permitir hipotensão moderada durante o sangramento, ou seja, pressão arterial no menor nível possível que mantenha a perfusão tecidual (SANTOS *et al.*, 2014).

7.3. TOLERÂNCIA À ANEMIA

A anemia de acordo com Organização Mundial da Saúde (OMS) é uma condição onde o indivíduo está com valores de glóbulos vermelhos ou de hemoglobina -Hb- (proteína transportadora de oxigênio) abaixo do valor de normalidade estipulado, considerando as questões fisiológicas do indivíduo (como idade e gênero) (JORDÃO *et al.*, 2009). A relação deste agravo com a transfusão sanguínea, não é algo novo, visto que se compreendia que transfundir um indivíduo em quadro anêmico seria indiscutivelmente benéfico. O médico John S. Lundy em 1942, estipulou alguns conceitos em relação à transfusão sanguínea e de plasma, dentre esses, à ideia de que a transfusão deveria ser realizada em pacientes com níveis entre 10 Hb/dL de sangue e 30% de hematócrito (hemácias no volume total de sangue). Assim, são esses mesmos níveis que atualmente fazem, muitas vezes, o profissional médico indicar ou não uma transfusão sanguínea, tornando-os verdadeiros “gatilhos” transfusionais (Tab 2) (SILVA e HAJJAR, 2015).

Tabela 2 - Motivos que geralmente indicam uma transfusão de sangue para pacientes internados (Pacientes Críticos).

Motivo para transfusão	Transfusão (%)
Gatilho transfusional	90
Condição clínica	26
Sangramento ativo	24
Instabilidade Hemodinâmica/hipotensão	21
Procedimento cirúrgico	19
Isquemia	3
Aumento do débito cardíaco	2

Legenda: O “gatilho” transfusional ainda é o principal motivo que indica uma transfusão em pacientes críticos, internados em unidades de terapia intensiva.

Fonte: Adaptado de CORWIN *et al.*, 2004.

Quando tratamos de tolerância de anemia, já existem casos relatados de pacientes com anemias mais severas, como, por exemplo 2,9 Hb/dL, 1,4 Hb/dL até mesmo 0,7 Hb/dL, também há relato de paciente com 17% de Ht, mas que foram tratados com terapias alternativas ao sangue, evoluíram de sua condição e sobreviveram. O resultado desses novos conhecimentos acerca da tolerância de anemia, seriam fundamentais para evitar muitas transfusões sanguíneas desnecessárias. Como considerado anteriormente, essa tolerância é individual, visto todo paciente ser também, único. Já se sabe que o paciente tolera anemia, desta forma, cabe ao médico em consenso com o paciente, também a tolerar (SENAY *et al.*, 2009; DAI *et al.*, 2010; GRAFFEO e DISHONY, 2013; SANTOS *et al.*, 2016).

Entretanto, a ciência médica avançou e nunca houve a real ligação entre a melhora dos níveis hematimétricos e a transfusão sanguínea. Por outro lado, é de conhecimento científico que a anemia é uma condição tolerável, sendo, individual os níveis de tolerância de cada indivíduo. Desta forma, uma das principais opções/alternativas à transfusão sanguínea, passa pela individualização e gerenciamento da tolerância anêmica (BLOODLESS, 2015).

7.3.1. Oxigenoterapia precoce/Oxigênio suplementar

Um paciente em condição anêmica pode ter alguns processos diminuídos e até interrompidos, de acordo com a sua gravidade. Sendo, um deles, o transporte de oxigênio, essa privação, conhecida também por isquemia/hipóxia, o que pode causar alterações celulares, falência em órgãos e a morte. Por conta disso, o uso da oxigenoterapia de maneira precoce pode evitar que o paciente anêmico receba transfusão por falta de transporte de oxigênio. A tolerância à anemia pode aumentar com a ventilação de FiO₂ (alta fração inspirada de oxigênio). A exposição do paciente a ventilação com 100% de oxigênio de maneira precoce, pode elevar o conteúdo arterial de oxigênio, mantendo a oxigenação dos tecidos, mesmo diante do quadro anêmico grave (SANTOS *et al.*, 2014).

O sangue sintético e também medicamentos podem otimizar o transporte de oxigênio, realizando o papel do sangue, são eles o Hemopure, Hemolink e Oxygent, entretanto, ainda estão em fase de teste e liberação mundial (BLOODLESS, 2015).

7.4. TERAPIA LIBERAL X RESTRITIVA DE SANGUE

A terapia restritiva que consiste na disciplina médica de tolerar sangue, indicando uma transfusão apenas quando o Hb do paciente estiver igual ou inferior a 7g/dL. Essa terapia utiliza todos os métodos acima, buscando tolerar o máximo a anemia do paciente, evitando que o mesmo sofra uma transfusão, apenas em último caso (BERGAMIN, 2017).

De acordo com Hajjar (2010) o resultado dessa nova forma de encarar a transfusão e assim a redução de sangue transfundido ou até mesmo o não uso dele, fez com que os pacientes no pós-operatório tiveram uma recuperação mais rápida em comparação com os pacientes que foram submetidos a terapia liberal (Hb 10g/dL). Desta forma, os pacientes recebem alta mais previamente, diminuindo a superlotação das unidades de terapia intensiva (UTI), os custos hospitalares envolvidos na internação e acompanhamento desses pacientes.

Uma pesquisa realizada por Aryeh Shander torna ainda mais crítico a importância de dialogar sobre essas alternativas e o manejo acerca da anemia. Esse estudo tinha o intuito de compreender quanto tempo era gasto na graduação de medicina de algumas universidades americanas para considerar sobre transfusão. O resultado mostrou uma lacuna entre informação e ação, visto que

pouco era ensinado e evidentemente a transfusão é muito indicada, assim, somente com a informação poderá haver a mudança na ação e disciplina médica com respeito a transfusão e suas alternativas já existentes (JOINT COMMISSION *et al.*, 2012).

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O desenvolvimento do presente estudo acerca das alternativas à transfusão sanguínea evidenciou a existência de diversas estratégias que preenchem o objetivo de reduzir ou evitar transfusões de sangue alogênico. Apesar de ser um dos procedimentos médicos mais utilizados no mundo, a transfusão não possui o mesmo conceito que possuía a alguns anos atrás. A preocupação com as reações adversas que foram sendo associadas a esse procedimento, bem como, a impossibilidade de os bancos de sangue arcarem com a grande demanda, são apenas alguns fatores que fizeram com que o uso excessivo desse procedimento fosse questionado.

Quando o médico John S. Lundy considerou os benefícios de transfundir, em 1942, ele acreditava que a transfusão serviria para: 1 - aumentar o volume plasmática; 2 - aumentar a capacidade de transporte de oxigênio pelo sangue; 3 - elevar a concentração de proteínas; 4 - para aumentar a coagulação sanguínea; 5 - para melhorar a imunidade do indivíduo. Porém, atualmente, quando a transfusão é bem indicada, apenas o aumento da capacidade de oxigenação e perfusão dos tecidos mostrou-se verdadeira, o que muda bastante a visão sobre a técnica (SILVA e HAJJAR, 2014).

Com a evolução da medicina, cada vez mais alternativas foram surgindo para substituir ou reduzir a transfusão de sangue alogênico. Em contrapartida, a transfusão que antes, caso não utilizada, era considerado antiético do ponto de vista médico, atualmente, está cada vez mais criteriosa com respeito ao seu uso.

Essas alternativas podem ser diversas e seguem três pilares básicos: 1 – otimização da massa eritrocitária e coagulação; 2 – minimizar a perda de sangue e 3 – tolerar à anemia. Resumindo, primeiro é necessário identificar e tratar qualquer quadro anêmico, desta forma, surgem as primeiras alternativas, os medicamentos. Esses medicamentos podem ser tanto de uso tópico, como, intravenosos e poderão tratar a anemia identificada, seja ela por deficiência de ferro, glóbulos vermelhos ou de outras substâncias essenciais.

O resultado deste primeiro pilar, será evidente, visto que o paciente com a anemia tratada, terá muito menos chance de necessitar de uma transfusão. O segundo pilar, é utilizar técnicas intraoperatórias, como, a hemostasia meticulosa conduzida por bisturi elétrico ou de argônio, possibilitando uma precisão maior na cauterização da área que origina uma hemorragia; os equipamentos automatizados, como RIOS ou a prática de HNA, poderão possibilitar a reposição do volume sanguíneo com o sangue do próprio paciente, que seria o melhor sangue a ser infundido, com a liberação mais rápida e sem a necessidade de uma triagem minuciosa, visto o sangue conter o DNA do paciente a ser infundido, mostrando-se também eficazes na diminuição e redução à transfusão. Por fim, a compreensão acerca da anemia modificou o entendimento postulado por John S. Lundy que seria a indicação da transfusão quando o paciente apresentasse Ht igual a 10 g/dL e Ht igual a 30%. Esses números passaram a ser verdadeiros “gatilhos” transfusionais, porém, com o passar dos anos, nunca foi evidentemente comprovado a relação da transfusão com a mudança do quadro anêmico, mas, que a anemia é tolerada individualmente para cada paciente, desta forma, muitas transfusões podem ser evitadas com a tolerância e tratamento da anemia. Visto, não ser compreensível exercer medicina atualmente apenas embasado no passado.

O estudo de Hajjar (2010) mostrou os benefícios da prática restritiva de sangue com relação a prática liberal embasada nos valores postulados por Lundy. A prática restritiva de apenas indicar uma transfusão com Ht igual a 7g/dL, mostrou-se mais benéfica, com recuperação pós-operatória mais rápida, possibilitando a saída do paciente mais previamente da UTI, diminuindo os gastos e principalmente, privando o paciente de uma transfusão desnecessária e que poderia levá-lo a diversos agravos de forma aguda ou mais tardia, como mencionado neste estudo.

Conclui-se que a transfusão ainda é um dos métodos mais utilizados, porém, até que se prove o contrário, pode sim, ser benéfico e salvar vidas, quando bem indicada. Porém, também aumenta a propensão de diversas complicações, desta forma, deve ser utilizada com critérios bem estabelecidos. O tratamento da anemia deve ser primariamente realizado, visto que pode desencadear a necessidade de transfusão, por conta do hábito de relacionar o procedimento de transfundir com o benefício da condição anêmica, o que nunca foi comprovado e essa condição aumenta complicações na operação.

Desta forma, a estratégia ideal é focar no paciente, que é individual, seja na tolerância anêmica ou na indicação de qualquer tratamento. Compreender que cada caso é um caso, faz com que a indicação da transfusão não seja um padrão e o suporte ao paciente seja o melhor possível,

respeitando sua vontade e oferecendo o melhor tratamento para suas condições. Outra estratégia é buscar e priorizar métodos de conservação de sangue, alguns deles foram apresentados neste trabalho, alguns são métodos simples, como evitar flebotomias excessivas, um pequeno ato pode mudar o curso do paciente no perioperatório. Analisando o estudo realizado pelo médico Aryeh Shander, pode-se observar a importância da educação como um outro fator ideal, a conscientização e educação por parte principalmente dos médicos, como por programas de educação continuada, também o incentivo a busca por informação por parte do paciente, da mesma forma com que é feita as campanhas de doação de sangue.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ACHKAR, R. *et al.* Guia de condutas hemoterápicas. Sociedade Beneficente de Senhoras Hospital Sírio Libanês, v. 2, 2010.
2. AGÊNCIA BRASIL . Doação de sangue: 1,8% da população brasileira doa sangue; meta da OMS é 3%. 2017. Disponível em: <<http://agenciabrasil.ebc.com.br/geral/noticia/2017-06/doacao-de-sangue-18-da-populacao-brasileira-doa-sangue-meta-da-oms-e-3>>. Acesso em: 19 mai. 2019.
3. AGÊNCIA BRASIL. Países de alta renda respondem por quase metade das doações de sangue. 2018. Disponível em: <<http://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2018-06/paises-de-alta-renda-respondem-por-quase-metade-das-doacoes-de-sangue>>. Acesso em: 19 mai. 2019.
4. ALBAINE, N.; LONGO, E.; GONZALEZ, C. A. Efectos Adversos inmunes de La transfusión. Segunda parte: Reacciones transfusionales inmunológicas no hemolíticas. Revista Argentina de Transfusão, Buenos Aires, v. XXX, n.1, p. 45-60, 2004.
5. ALBERTI, Luiz Ronaldo; VASCONCELLOS, Leonardo; PETROIANU, Andy. Influência da transfusão sangüínea no desenvolvimento de infecção em pacientes com neoplasias malignas do sistema digestório. Revista Arq. Gastroenteral, São Paulo, v. 43, n. 3, p.168-172, jun./set. 2006.
6. ALMEIDA, Marcelo *et al.* Hemodiluição Aplicada ao Tratamento Cirúrgico das Escaras de Decúbito. Revista Brasileira de Cirurgia Plástica, v. 16, n. 1, p. 35-42, 2001.
7. ARRUDA, Aurilene Josefa Cartaxo Gomes de; GARCIA, Telma Ribeiro. Diagnósticos de enfermagem relacionados à oxigenação, atribuídos a vítimas de trauma admitidos em CTI. Revista Brasileira de Enfermagem, v. 53, n. 3, p. 363-374, 2000.
8. BARRETO, Genesson dos Santos. Transfusão de Sangue: Do doador ao paciente/Caso Cuiabá–MT. Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento, v. 8, n. 1, p. 276-314, 2016.
9. BATISTETI, C. B. *et al.* A abordagem histórica do sistema do grupo sanguíneo ABO nos livros didáticos de ciências e biologia. ENCONTRO NACIONAL DE PESQUISA EM EDUCAÇÃO EM CIÊNCIAS, v. 6, 2007.
10. BERGAMIN, Fabricio Sanchez. Estratégia liberal de transfusão de hemácias versus estratégia restritiva em pacientes oncológicos com choque séptico: estudo controlado e randomizado. 2017. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.
11. BEZERRA, Mayara Maria de Fátima *et al.* Ocorrência de inibidores de fator VIII da coagulação em pacientes com hemofilia atendidos no Hospital de Hematologia da Fundação Hemope. 2018.

12. BLOODLESS. Opções/Alternativas às Transfusões de Sangue. 2017. Disponível em: <<http://bloodless.com.br/opcoesalternativas-transfusoes-de-sangue/>>. Acesso em: 24 mai. 2019.
13. BLOOD TRANSFUSION SERVICES. Transfusão de sangue. UHN, 2017. Disponível em: <https://www.uhn.ca/PatientsFamilies/Health_Information/Health_Topics/Documents/Blood_Transfusion_Portuguese.pdf>. Acesso em: 19 nov. 2019.
14. BUX, Jürgen; SACHS, Ulrich JH. Pulmonary transfusion reactions. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, v. 35, n. 5, p. 337-345, 2008
15. BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. Manual técnico de hemovigilância. Brasília, 2004.
16. BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. Manual técnico de hemovigilância: investigação das reações transfusionais imediatas e tardias não infecciosas. Brasília, 2007.
17. BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA - ANVISA. Sobrecarga circulatória associada à transfusão - TACO. 2013. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/405093/Nota+T%C3%A9cnica+n%C2%BA+02+de+2013/8081afe2-ee6e-4cfb-b974-acb2ff227612>>. Acesso em: 2. Nov. 2019
18. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Guia para o uso de hemocomponentes. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.
19. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Guia para uso de hemocomponentes. 2º ed. 1º reimp. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.
20. BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILANCIA SANITÁRIA - ANVISA. Marco Conceitual e Operacional de Hemovigilância: Guia Para a Hemovigilância no Brasil. Brasília, 2015.
21. BRITO, Josué da Silva. Livro de Ouro da Medicina. Clube do Autor, 1 ed. Paracatu, 2016.
22. CAGNOLATI, D. *et al.* Hemostasia e distúrbios da coagulação. Ribeirão Preto-SP, 2015.
23. CARDONA, E. F. Reacciones transfusionales mediadas inmunológicamente. *IATREIA*, Colômbia, v. 14, n. 1, p. 86-92, 2001.
24. CARVALHO, Marcus Vinicius Henriques de; MARCHI, Evaldo. Mecanismo de ação dos agentes hemostáticos locais e adesivos tissulares. *Rev Med Minas Gerais*, v. 23, n. 4, p. 504-509, 2013.
25. CORWIN, Howard L. *et al.* The CRIT Study: anemia and blood transfusion in the critically ill—current clinical practice in the United States. *Critical care medicine*, v. 32, n. 1, p. 39-52, 2004.
26. COSTA, Ana Lucia Jesuino da; EUGENIO, Sonia Cristina Fonseca. Cuidados de Enfermagem: Eixo Ambiente e Saúde-Série Tekne. Artmed Editora, 2014.
27. COSTA, C. Breve história da transfusão: transfusão de concentrado eritrocitário no doente crítico. Breve história da transfusão: transfusão de concentrado eritrocitário no doente crítico, 2010.

28. DAI, JianQiang *et al.* Intraoperative management of extreme hemodilution in a patient with a severed axillary artery. *Anesthesia & Analgesia*, v. 111, n. 5, p. 1204-1206, 2010.
29. DAVIES, T. SHOT TOOLKIT. Serious Hazards of Transfusion, Manchester, 3^o Version, august, 2008.
30. DELIZOICOV, Nadir Castilho; CARNEIRO, Maria Helena Da Silva; DELIZOICOV, Demétrio. O movimento do sangue no corpo humano: do contexto da produção do conhecimento para o do seu ensino. *Ciência & Educação*, v. 10, n. 3, p. 443-460, 2004.
31. DOMEN, R. E.; HOELTGE, G. A. Allergic transfusion reactions: an evaluation of 273 consecutive reactions. *Arch. Pathol. Lab. Med.* v. 127, n. p. 316-320, 2003.
32. EDER, A. F.; CHAMBERS, L. D. Noninfectious Complications of Blood Transfusion. *Arch. Pathol. Lab. Med.* v.131, n. 5, p. 708-718, 2007.
33. EICK, Stephanie M. *et al.* Seroprevalence of Dengue and Zika virus in blood donations: a systematic review. *Transfusion medicine reviews*, v. 33, n. 1, p. 35-42, 2019.
34. ENGOREN, Milo C. *et al.* Effect of blood transfusion on long-term survival after cardiac operation. *The Annals of thoracic surgery*, v. 74, n. 4, p. 1180-1186, 2002.
35. ESCOLA DE ESPECIALISTA DE AERONÁUTICA (EEAR). Noções de Serviço de Saúde: volume único: CESD. Guaratibetá, São Paulo, 2017. Disponível em: <http://www2.fab.mil.br/ear/images/cfc/cfc_sau_saude.pdf>. Acesso em: 10 Jul. 2019.
36. FARIAS, Thallitha Luanna Vieira. Epidemiologia das reações transfusionais imediatas no Hospital Napoleão Laureano. 2017.
37. FERNANDEZ, J. Deficiência Seletiva de IgA. Cleveland. 2018. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/imunologia-dist%C3%BArbios-al%C3%A9rgicos/imunodefici%C3%A4ncias/defici%C3%A4ncia-seletiva-de-iga>>. Acesso em: 22 Nov. 2019.
38. FILHO, Fernando Antônio Mendes Façanha *et al.* Influência da recuperação intraoperatória de sangue em cirurgias para escoliose. 2017.
39. FORTES, M. H. Procedimento Operacional Padrão nas Reações Transfusionais. Agencia Transfusional–Hospital Universitário Júlio Muller. São Paulo, 2013.
40. GAJIC O; MOORE SB. Transfusion-related acute lung injury. *Mayo Clinic Proc*, v. 80, n. 6, p. 766-70, 2005.

41. GARCIA, Luís Vicente. Métodos de Investigação em Hemodiluição Normovolêmica Aguda. 2017. 167 Slides. Disponível em: <https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/4275397/mod_resource/content/2/M%C3%A9todos%20de%20investiga%C3%A7%C3%A3o%20em%20hemodilui%C3%A7%C3%A3o%20normovol%C3%AAmica.pdf>. Acesso em: 18 Nov. 2019
42. GILLISS, B. M.; LOONEY, R. M.; GROPPER, M. A. Reducing non-infectious risks of blood transfusion. *Anesthesiolag*. v. 115, n. 3, p. 635-649, 2011.
43. GIOVELLI, Letícia L. *et al.* Determinação da acurácia do método qualitativo da medida da atividade da glicose-6-fosfato desidrogenase. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia= Brazilian journal of hematology and hemotherapy*. Vol. 29, n. 4 (2007), p. 338-341, 2007.
44. GRAFFEO, Charles; DISHONG, William. Severe blood loss anemia in a Jehovah's Witness treated with adjunctive hyperbaric oxygen therapy. *The American journal of emergency medicine*, v. 31, n. 4, p. 756, 2013.
45. HAJJAR, Ludhmila Abrahão. Estudo prospectivo e randomizado das estratégias liberal e restritiva de transfusão de hemácias em cirurgia cardíaca. 2010. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.
46. HEMOMINAS. Sangue - Breve História. 2004. Disponível em: <<http://www.hemominas.mg.gov.br/doacao-e-atendimento-ambulatorial/hemoterapia/sangue-breve-historia>>. Acesso em: 16 mai. 2019.
47. HEMORIO - Instituto Estadual De Hematologia Arthur De Siqueira Cavalcanti. Protocolos de Tratamento: hematologia e hemoterapia/ Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti – 2. Ed. – Rio de Janeiro: HEMORIO, 2014.
48. HILLYER, C. D.; JOSEPHSON, C. D.; BLAJCHMAN, M. A.; VOSTAL, J. G.; EPSTEIN, J. S.; GOODMAN, J. L. Bacterial Contamination of Blood Components: Risk, Strategies, and Regulation. Joint ASH and AABB Educational Session in Transfusion Medicine. *Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ. Program.)*, p. 575-589, 2003.
49. HOFFBRAND, A. Victor; MOSS, P. A. Fundamentos em hematologia. In: *Fundamentos em Hematologia*. 2013.
50. HUGES-JONES, N. C. e GARDNER, B. Historical Review Red cell agglutination: the first description by Creite (1869) and further observations made by Landois (1875) and Landsteiner (1901). *British Journal of Haematology*, v. 119, p. 889-893, 2002.

51. JENNER, P. W.; HOLLAND, P. V. Diagnosis and management of transfusion reactions. *Clinical practice of transfusion medicine*, 3^o ed. Churchill Livingstone, New York, p. 905–929, 1996.
52. JOINT COMMISSION *et al.* Proceedings from the National Summit on Overuse. National Summit on Overuse, Oakbrook Terrace, IL, 2012.
53. JORDÃO, Regina Esteves; BERNARDI, Júlia Laura D.; DE AZEVEDO BARROS FILHO, Antônio. Prevalência de anemia ferropriva no Brasil: uma revisão sistemática. *Revista Paulista de Pediatria*, v. 27, n. 1, p. 90-98, 2009.
54. JUNIOR, Antonio Fabron; LOPES, Larissa Barbosa; BORDIN, José Orlando. Lesão pulmonar aguda associada à transfusão. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 33, n. 2, p. 206-212, 2007.
55. JUNQUEIRA, Pedro C. *et al.* História da hemoterapia no Brasil. *Rev. bras. Hematol. Hemoter.*, v. 27, n. 3, p. 201-7, 2005.
56. LANDI, E.P.; OLIVEIRA, J.S.R. de. Doença do enxerto contra hospedeiro pós-transfusional-guia para irradiação gama de hemocomponentes. *Revista da Associação Médica Brasileira, São Paulo*, v. 45, n. 3, p.261-272, 1999.
57. LEAROYD, Phil. The history of blood transfusion prior to the 20th century—part 2. *Transfusion Medicine*, v. 22, n. 6, p. 372-376, 2012.
58. LUÍS, Sofia Marisela Caires. Hemorragias digestivas altas: revisão da abordagem diagnóstica e terapêutica. 2011. Tese de Doutorado. Universidade da Beira Interior.
59. MAIA, Plínio Vasconcelos; ARAÚJO, Graciana Zerbini de; FARIA, Marcos Daniel de. Tromboelastógrafo em cirurgia cardíaca: estado atual. *Rev Bras Anesthesiol*, v. 56, n. 1, p. 78-88, 2006.
60. MAIA, Claudianne. Autotransfusão – Recuperação intraoperatória de sangue. 2015. 23 slides. Disponível em: <<http://www.hemoce.ce.gov.br/index.php/download/category/36-xix-jornada-interiorana-de-hematologia-e-hemoterapiasobra-23-a-25-de-setembro-de-2015?download=410%3Aautotransfusao-recuperacao-intraoperatoria-de-sangue>>. Acesso em: 29 Nov. 2019.
61. MAIA, U. M., BATISTA, D. C. D. A., PEREIRA, W. O., & FERNANDES, T. A. A. D. M. Prevalência da deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase em doadores de sangue de Mossoró, Rio Grande do Norte. *Rev. bras. hematol. hemoter*, v. 32 n. 5, p. 422-423. 2010.

62. MARTINI, Rosiéli *et al.* Contaminação bacteriana em concentrados plaquetários: identificação, perfil de sensibilidade aos antimicrobianos e sepse associada à transfusão. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 43, n. 6, p. 682-685, 2010.
63. MAZZEI, C. A.; POPOVSKY, M. A.; KOPKO, P. M. Noninfectious complications of blood transfusion. In: ROBACK, J. D. et al., *Technical Manual*, 16^o. ed. AABB, p.715-749, 2008.
64. MHLW. Informações sobre transfusões de sangue. 2014. Disponível em: <<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10800000-Iseikyoku/0000057054.pdf>>. Acesso em: 18 nov. 2019.
65. MOLINARO, Etelcia Moraes *et al.* Conceitos e métodos para a formação de profissionais em laboratórios de saúde, v. 3. 2013.
66. NACIMENTO, Tatiana Galieta *et al.* Leituras de divulgação científica na formação inicial de professores de ciências. 2008.
67. NAKAMURA. O que é bisturi de argônio, qual a sua utilidade em cirurgia bariátrica?. 2018. Disponível em: <<https://www.cirurgiasleeve.com.br/2018/09/24/conheca-o-bisturi-argonico/>>. Acesso em: 26 Nov. 2019.
68. NETO, Adriana Lemos de Souza. Análise dos incidentes transfusionais imediatos notificados ao Hemocentro Regional de Uberlândia. 2010. Uberaba: Universidade Federal do Triângulo Mineiro, p. 42-43.
69. NEVES, Moira Nunes Costa. HemoGama–Hemocentro Regional do Gama. 2014.
70. NUKUI, Youko. Marco conceitual e operacional da Hemovigilância: Guia para a Hemovigilância no Brasil. 2015. 47 slides. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/4048533/4317495/Hemovigilancia.pdf/ccbd51f2-6736-4faf-921b-ab31d66f21da>>. Acesso em: 21 de Nov. 2019.
71. NUNES, Nara Granja, *et al.* A recuperação intraoperatória de células sanguíneas é eficaz em cirurgias de quadril?. *Revista Brasileira de Ortopedia*, v. 54 n. 04, p. 377-381, 2019.
72. OLIVEIRA, E. G. R. Epidemiologia das reações transfusionais imediatas no Hospital Amarel Carvalho de Jaú. Dissertação. São Paulo: UNESP, 2012.
73. OLIVEIRA, Jessica da Silva *et al.* Estudo Clínico das Células Sanguíneas. CESUAP, 2018. Disponível em: <<http://www.cesuap.edu.br/anais/congresso-multidisciplinar-2018/poster/010.pdf>>. Acesso em: 08 Ago. 2019.

74. OLIVEIRA, L. C. O.; COZAC, A. P. C. N. C. Reações transfusionais: diagnóstico e tratamento. Simpósio: Urgências e Emergências. Simpósio: Urgências e Emergências Hematológicas. Medicina - Ribeirão Preto, capítulo II, v. 36, p. 431-438, 2003.
75. PASTORINO, Antonio Carlos *et al.* ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA. REV ASSOC MED BRAS, v. 59, n. 1, p. 7-13, 2013.
76. PEREIRA, Abraão Lucas; RIBEIRO, Maria Celina da Piedade. Terapias alternativas às transfusões de sangue. Revista da Universidade Vale do Rio Verde, v. 12, n. 2, p. 566-579, 2014.
77. PETERSEN, L. R.; BUSCH, M. P. Transfusion-transmitted arboviruses. Vox sanguinis, v. 98, n. 4, p. 495-503, 2010.
78. PHILLIPS, L. D. Manual de Terapia Intravenosa. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2001.
79. PORTO, Celmo Celeno *et al.* O sistema circulatório de Galeno a Rigatto. Arq. Bras. Cardiol., v. 56, n. 1, p. 43-50, 1991.
80. PROIETTI AB; CIOFFI JG; GIVISIEZ FN; DELGADO RB; CARVALHO RV. Hemoterapia: condutas para a prática clínica [manual na Internet]. Belo Horizonte: Fundação Centro de Hematologia a Hemoterapia de Minas Gerais (Hemominas); 2010.
81. RAMOS, M. F. W. *et al.* Antifibrinolítico em cirurgia cardíaca: como e quando usar. Rev Med Minas Gerais, v. 21, n. 2 Suppl 3, p. S3-8, 2011.
82. RAMOS, Paula de Siqueira *et al.* Reação hemolítica transfusional: diagnóstico e manejo anestésico. Rev Med Minas Gerais, v. 27, n. Supl 4, p. S46-S51, 2017.
83. REBOLLO, Regina André. The unfolding of the blood circulation doctrine: the correspondence between William Harvey and Caspar Hofmann in May 1636. História, Ciências, Saúde-Manguinhos, v. 9, n. 3, p. 479-513, 2002.
84. RODRIGUES, Carolina Teixeira; MARQUES, Lorena Machado; FARIA, José Roberto. Lesão pulmonar aguda relacionada a transfusão (TRALI): revisão da literatura. Rev Med Minas Gerais, 2017.
85. REECE, Jane B. *et al.* Biologia de Campbell. Artmed Editora, 2015.
86. REIS, Valesca Nunes dos *et al.* Transfusion monitoring: care practice analysis in a public teaching hospital. Einstein (São Paulo), v. 14, n. 1, p. 41-46, 2016.
87. ROCHA, Jessé Ribeiro *et al.* Histórico, evolução e correlação da transfusão sanguínea com os principais animais domésticos: revisão literária. Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária, v. 7, n. 13, p. 12-18, 2009.

88. ROCHA, Karine Watanabe Oliveira. Técnicas de recomposição de componentes do sangue para fins terapêuticos. *Brazilian Journal of Clinical Analyses*, v. 49, n. 4, p. 339-43, 2017.
89. ROUX, Françoise A.; SAI, Pierre; DESCHAMPS, Jack-Yves. Xenotransfusions, past and present. *Xenotransplantation*, v. 14, n. 3, p. 208-216, 2007.
90. SANTOS, Ari-Tadeu LÍrio dos; GAIDZINSKI, Mariana Mariz Pinto. Antifibrinolíticos e cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v. 57, n. 5, 2007.
91. SANTOS, Antônio Alceu dos *et al.* Opções terapêuticas para minimizar transfusões de sangue alogênico e seus efeitos adversos em cirurgia cardíaca: Revisão sistemática. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular/Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, v. 29, n. 4, p. 606-621, 2014.
92. SANTOS, Antonio Alceu dos, *et al.* Clinical and Surgical Strategies for Avoiding or Reducing Allogeneic Blood Transfusions. *Cardiology research*, v. 7, n. 2, p. 84, 2016.
93. SAHU, Sandeep; HEMLATA, Anupam Verma. Adverse events related to blood transfusion. *Indian journal of anaesthesia*, v. 58, n. 5, p. 543, 2014.
94. SARODE R; REFAAI MA; MATEVOSVAN K *et al.* Prospective monitoring of plasma and platelet transfusions in a large teaching hospital results in significant cost reduction. *Transfusion (Paris)*.v. 50, p. 487-492, 2010.
95. SECCHI, P. Bioquímica dos conservantes sanguíneos. 2010. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/lacvet/restrito/pdf/conservantes_secchi.pdf>. Acesso em : 26 jul. 2019.
96. SEGATTO, Cristiane. A Indústria do Sangue. v. 1, p. 06-12, 2011. Disponível em: <<http://revistaepoca.globo.com/Revista/Epoca/0,,EMI242291-15230,00A+INDUSTRIA+DO+SANGUE.html>> Acesso em: 21 Set. 2019.
97. SENAY, Sahin, *et al.* Is it the patient or the physician who cannot tolerate anemia? A prospective analysis in 1854 non-transfused coronary artery surgery patients. *Perfusion*, v. 24, n. 6, p. 373-380, 2009.
98. SERIGNOLLI, Ana Letícia. Doença enxerto contra o hospedeiro cutânea aguda: incidência e impacto na mortalidade. 2016.
99. SILVA, Enis Donizetti.; HAJJAR, Ludhmila Abrahão. Transfusão de Sangue. 2015. (55min03s). Disponível em: <<https://m.youtube.com/watch?v=t8CojXIawJc>>. Acesso em: 04 Out. 2018.

100. SILVA, Enis Donizetti.; HAJJAR, Ludhmila Abrahão. Transfusão de Sangue. 2014. (1h13m16s). Disponível em: <https://m.youtube.com/watch?ebc=ANyPxKrMWjX-1BWt-auWGeWx8e0_1wIPoSid-4hMO-sEU4sSgDUliNX3eTMKHIqpLKAEOIGI2qjz63NaecbMIRyJm2FDPwzGQ&feature=emb_title&v=_kYyP-HRMMI>. Acesso em: 04 Out. 2018.
101. SLAPPENDEL, Robert. 100% compliance of blood transfusion guidelines. 2014. 41 Slides. Disponível em: <<https://www.slideserve.com/kevork/prof-dr-robert-slappendel-anesthesiologist-manager-quality-and-safety-amphia-hospital>>. Acesso em: 13 de Nov. 2019.
102. SMITH-TEMPLE, J.; JOHNSON, J. Y.; Guia para procedimentos de enfermagem. 3. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2000. SOUZA, G. F.
103. SOSNOSKI, M. REAÇÕES TRANSFUSIONAIS HCPA BANCO DE SANGUE. 2019.
104. THIBODEAU, Gary A.; PATTON, Kevin T. Estrutura e funções do corpo humano. Editora Manole Ltda, 2002.
105. TINAGATE, H.; BIRCHALL, J.; GRAY, A.; HAGGAS, R.; MASSEY, E.; NORFOLK, D.; PINCHON, D.; SEWELL, C.; WELLS, A.; ALLARD, S. Guideline on the investigation and management of acute transfusion reactions Prepared by the BCSH Blood Transfusion Task Force. British Journal of Haematology, v. 159, n. 2, p.143-153, 2012.
106. UFMS. Sangue. 2014. (19m08s). Disponível em: <<https://m.youtube.com/watch?v=fr4k-pyo5hk>>. Acesso em: 25 Nov. 2019.
107. VALÉRIO, V. T. D. Estudo das Reações Transfusionais Agudas em um Hospital Escola de Goiânia – GO. Dissertação de Mestrado – Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Goiânia, 2015.
108. VÁZQUEZ, J.A.; VASSALLO, E.; STORINO, M.A. Reacciones postransfusionales. Revista de la Facultad de Medicina, Caracas, v. 25, n. 2, 2002.
109. VERRASTRO, Therezinha; LORENZI, Therezinha Ferreira; WENDEL NETO, Silvano. Hematologia e hemoterapia: fundamentos de morfologia, fisiologia, patologia e clínica. In: Hematologia e hemoterapia: fundamentos de morfologia, fisiologia, patologia e clínica. 2005.
110. WIENER, Alexander S. History of the rhesus blood types. Journal of the history of medicine and allied sciences, p. 369-383, 1952.
111. WIENER, A. S. Karl Landsteiner, M. D. History of Rh-Hr Blood Group System. New York State Journal of Medicine, v. 69, n. 22, pp. 2915-2935, 1969.

112. WILSON, Ana Maria Miranda Martins; PETERLINI, Maria Angélica Sorgini; PEDREIRA, Mavilde da Luz Gonçalves. Infusion pumps and red blood cell damage in transfusion therapy: an integrative revision of the academic literature. *Revista latino-americana de enfermagem*, v. 24, 2016.
113. ZAGO, Marco Antônio; FALCÃO, Roberto Passeto; PASQUINI, Ricardo. Tratado de hematologia. São Paulo: Editora Atheneu, p. 65-67, 2013.

