

Efeitos da Transfusão Sanguínea no Transplante Ortotópico de Fígado (TOF)

**Autor: Dário Eduardo de Lima Brum
Orientador: Prof. Dr. Cláudio Augusto Marroni**

*Dissertação apresentada ao Curso de
Pós-Graduação em Hepatologia da
Universidade Federal de Ciências da
Saúde de Porto Alegre como requisito
para a obtenção do grau de Mestre.*

2009

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Efeitos da Transfusão Sanguínea no Transplante Ortotópico de Fígado (TOF)

**Autor: Dário Eduardo de Lima Brum
Orientador: Prof. Dr. Cláudio Augusto Marroni**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
Anti-HBc	Anticorpo dirigido ao core do vírus da hepatite B
ATP	Trifosfato de adenosina
AVC	Acidente vascular cerebral
CBP	Cirrose biliar primária
CBS	Cirrose biliar secundária
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
CDC	<i>Center of Disease Control</i>
CEP-RCUI	Colangite esclerosante primária – Retocolite ulcerativa inespecífica
CH	Concentrados de hemácias (Ch+CHD+CHF+CHL)
Ch	Concentrado de hemácias sem remoção de plasma, plaquetas ou leucócitos
CHC	Carcinoma hepatocelular
CHD	Concentrado de hemácias com diminuição de leucócitos (remoção do <i>buffy-coat</i>)
CHF	Concentrado de hemácias filtradas
CHL	Concentrado de hemácias lavadas
CMV	Citomegalovírus
CP	Concentrado de plaquetas
CPD-SAG M	Citrato, Fosfato, Dextrose, Sorbitol, Glicose, Manitol
CPDA 1	Citrato, Fosfato, Dextrose e Adenina

CPT	Child-Pugh-Turcotte
CRIO	crioprecipitado
<i>cutoff</i>	Limite de corte
DEvHIT	Doença do enxerto versus hospedeiro induzida pela transfusão
DPG- 2,3	2,3 Difosfoglicerato
FK	Tacrolímus
HAI	Hepatite autoimune
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HLA	Antígeno leucocitário humano
ICU	<i>Intensive care unit</i>
IL	Interleucina
IMS	Imunossupressão
ISCOMPA	Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre
INF	Interferon
LOS	<i>Length of stay</i>
MELD	<i>Model of End Liver Disease</i>
MMF	Micomofetilfenolato
NK	<i>Natural Killer</i>
NS	Nível sérico
OLT	<i>Orthopic liver transplantation</i>
PAI	Pesquisa de anticorpos irregulares (antieritrocitários)
PF	Plasma fresco
PRED	Prednisona
RBC	<i>Red blood cells</i>

RNI	Relação Normalizada Internacional
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TNF	Fator necrose tumoral
TOF	Transplante ortotópico de fígado
TRIM	<i>Transfusion-related immunomodulation</i>
TSA	Transfusão de sangue alogênico
UTI	Unidade de Tratamento Intensivo
VHB	Vírus da hepatite B
VHC	Vírus da hepatite C

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Escore Child-Pugh-Turcotte	31
Tabela 2	Etiologia das doenças que levaram ao TOF	35
Tabela 3	Características gerais dos pacientes transplantados (n= 106) e pacientes com seguimento a longo prazo (n= 80)	48
Tabela 4	Transfusão sanguínea nos pacientes transplantados (n= 106) e com seguimento a longo prazo (n= 80)	49
Tabela 5	Quantidade de componentes sanguíneos transfundidos nos pacientes transplantados e naqueles que evoluíram precocemente ao óbito	50
Tabela 6	Causas de óbito precoce	51
Tabela 7	Fatores de confusão-idade de pacientes /doadores, gênero dos pacientes, escores MELD / CPT e desfechos (n= 106)	52
Tabela 8	Idade dos pacientes e transfusão de componentes sanguíneos – análise multivariada	53
Tabela 9	Total transfundido dos diferentes preparos de concentrados de hemácias e relação com o óbito precoce (n=19)	54
Tabela 10	Causas de óbito-pacientes com seguimento a longo prazo (n=11)	55
Tabela 11	Transfusões e óbito tardio	55
Tabela 12	Transfusões e infecção pós-operatória precoce (n=100)	56
Tabela 13	Transfusões e infecção pós-operatória precoce em pacientes com seguimento a longo prazo (n=80)	57

Tabela 14	Transfusões e infecção precoce pelo CMV (n= 100)	58
Tabela 15	Transfusões e infecção precoce pelo CMV em pacientes com seguimento a longo prazo (n=80)	59
Tabela 16	Transfusões e infecção em pacientes com seguimento a longo prazo (n=80)	60
Tabela 17	Transfusões e infecção tardia pelo CMV nos pacientes com seguimento a longo prazo (n=80)	61
Tabela 18	Transfusões e infecção grave nos pacientes com seguimento a longo prazo (n=80)	62
Tabela 19	Infecção grave em pacientes com seguimento a longo prazo (n=80)	63
Tabela 20	Transfusões e tempo total de internação (n= 100)	64
Tabela 21	Tempo permanência UTI \geq 5 dias e tempo total de internação \geq 28 dias - análise multivariada (n= 100)	65
Tabela 22	Transfusões de CH $<$ ou \geq 5 unidades e desfechos nos pacientes transplantados e em pacientes com seguimento a longo prazo (n=80)	65
Tabela 23	Tempo permanência em UTI \geq 5 dias e tempo total de hospitalização \geq - 28 análise multivariada (n= 100)	66
Tabela 24	Transfusões e tempo de internação em UTI \geq 5 dias em pacientes com seguimento a longo prazo (n=80)	67
Tabela 25	Tempo permanência em UTI \geq 5 dias e tempo total de hospitalização \geq 28 dias em pacientes com seguimento a longo prazo (n=80) - análise multivariada.	68

Tabela 26	Tempo permanência em UTI \geq 5 dias e tempo total de internação \geq 28 dias, MELD e transfusão de CH \geq 5 unidades em pacientes com seguimento a longo prazo (n=80) - análise multivariada.	68
Tabela 27	Transfusões e tempo total de hospitalização \geq 28 dias em pacientes com seguimento a longo prazo (n=80)	69
Tabela 28	Transfusões de concentrados de hemácias (CH) \leq ou $>$ 2 unidades e os desfechos - Comparação entre os pacientes transplantados (n=106/n=100) e com seguimento a longo prazo (n=80)	71
Tabela 29	Características dos pacientes transplantados (n=106) e daqueles que receberam transfusão de menores quantidades de concentrados de hemácias (CH) (n=21)	72
Tabela 30	Relação entre os desfechos e o tempo de armazenamento dos CH (n= 106)	73
Tabela 31	Relação entre os desfechos e o tempo de armazenamento dos Ch nos pacientes com seguimento a longo prazo (n=80)	74
Tabela 32	Gênero dos pacientes com seguimento a longo prazo e desfechos	75
Tabela 33	Escores CPT / MELD em pacientes acompanhados a longo prazo	76
Tabela 34	Idade dos pacientes com seguimento a longo prazo, idade dos doadores e desfechos (n= 80)	76

Tabela 35	Tempo de isquemia fria, condições do órgão doado e quantidade de componentes sanguíneos transfundidos nos pacientes transplantados (n= 106)	77
Tabela 36	Quantidade utilizada de drogas imunossupressoras nos pacientes acompanhados a longo prazo e desfechos (n=80)	78

SUMÁRIO

ABSTRACT	13
RESUMO	15
1 INTRODUÇÃO	17
1.1 TERAPIA TRANSFUSIONAL	17
1.2 EFEITOS DAS TRANSFUSÕES SOBRE O SISTEMA IMUNOLÓGICO	18
1.3 LESÕES PRODUZIDAS DURANTE O ARMAZENAMENTO DOS COMPONENTES SANGUÍNEOS CELULARES E SEUS EFEITOS SOBRE O SISTEMA IMUNE DOS RECEPTORES	24
1.4 REDUÇÃO DA CONTAMINAÇÃO LEUCOCITÁRIA NOS COMPONENTES SANGUÍNEOS CELULARES	26
1.5 RECUPERAÇÃO DE SANGUE INTRAOPERATÓRIO-MÁQUINA DE AUTOTRANSFUSÃO (CELL-SAVER®)	28
1.6 TRANSPLANTE ORTOTÓPICO DE FÍGADO (TOF)	29
2. OBJETIVOS DO ESTUDO	33
2.1 OBJETIVO GERAL	33
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	33
3 PACIENTES E MÉTODOS	34
3.1 DESENHO E POPULAÇÃO DE ESTUDO	34
3.2 DESFECHOS AVALIADOS	36
3.2.1 TEMPO DE HOSPITALIZAÇÃO	37
3.2.2 ÓBITOS	37
3.2.3 INFECÇÕES	37
3.2.3.1 INFECÇÕES CAUSADAS PELO CMV	38

3.3	FATORES DE CONFUSÃO E DESFECHOS	39
3.3.1	IMUNOSSUPRESSÃO	39
3.3.2	CONDIÇÕES DO FÍGADO TRANSPLANTADO	40
3.3.3	CONDIÇÕES DO PACIENTE PRÉ-TRANSPLANTE	40
3.4	COMPONENTES SANGUÍNEOS TRANSFUNDIDOS	41
3.4.1	TEMPO DE ARMAZENAMENTO DOS CONCENTRADOS DE HEMÁCIAS	43
3.4.2	REDUÇÃO DO CONTEÚDO LEUCOCITÁRIO DOS COMPONENTES SANGUÍNEOS	43
3.5	CONCENTRADOS DE HEMÁCIAS (CH)	44
3.6	RECUPERAÇÃO DE SANGUE INTRAOPERATÓRIO (CELL-SAVER®-HAEMONETICS) - MÁQUINA DE AUTOTRANSFUSÃO	45
3.7	COMITÊ DE ÉTICA	45
3.8	ANÁLISE ESTATÍSTICA	45
4	RESULTADOS	47
4.1	CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PACIENTES SUBMETIDOS AO TOF	47
4.2	SUORTE TRANSFUSIONAL AOS PACIENTES TRANSPLANTADOS	48
4.2.1	TRANSFUSÃO DE COMPONENTES SANGUÍNEOS E DESFECHOS	50
4.2.1.1	ÓBITO PRECOCE	50
4.2.1.2	ÓBITO TARDIO	54
4.2.2	INFECÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS	56
4.2.2.1	PACIENTES TRANSPLANTADOS (N= 100)	56
4.2.2.2	PACIENTES COM SEGUIMENTO (N= 80)	57
4.2.3	INFECÇÃO PRECOCE PELO CITOMEGALOVÍRUS	58
4.2.3.1	PACIENTES TRANSPLANTADOS (N= 100)	58

4.2.3.2 PACIENTES COM SEGUIMENTO (N= 80)	59
4.2.4.1 PACIENTES COM SEGUIMENTO (N= 80)	60
4.2.5 INFECÇÕES TARDIAS PELO CMV	61
4.2.5.1 PACIENTES COM SEGUIMENTO (N= 80)	61
4.2.6 INFECÇÕES GRAVES TARDIAS	62
4.2.6.1 PACIENTES COM SEGUIMENTO (N= 80)	62
4.2.7 TEMPO DE HOSPITALIZAÇÃO	63
4.2.7.1TEMPO INTERNAÇÃO EM UTI DE PACIENTES TRANSPLANTADOS (N= 106)	63
4.2.7.2TEMPO TOTAL DE HOSPITALIZAÇÃO DE PACIENTES TRANSPLANTADOS (N= 106)	66
4.2.7.3 TEMPO INTERNAÇÃO EM UTI DE PACIENTES COM SEGUIMENTO A LONGO PRAZO (N=80)	67
4.2.8 TEMPO TOTAL DE INTERNAÇÃO	69
4.2.9 EFEITO DA TRANSFUSÃO DE CH ≤ 2 UNIDADES	70
4.3 TEMPO DE ARMAZENAMENTO DOS CONCENTRADOS DE HEMÁCIAS	72
4.4 AVALIAÇÃO DA INTERFERÊNCIA DOS FATORES DE CONFUSÃO	74
5 DISCUSSÃO	79
6 CONCLUSÕES	93
REFERÊNCIAS	95
ANEXOS	116

ABSTRACT

Introduction: Blood transfusion is an essential part of many surgery procedures. However, a lot of studies have demonstrated a higher chance of postoperative infections and mortality rates. This work aims at discussing the effect of blood transfusion in a group of patients who were submitted to the orthotopic liver transplantation (OLT).

Patients and methods: It was performed a historic cohort study, with evaluation of patients records who underwent OLT, from January 2003 to April 2004, at Santa Casa Hospital, in Porto Alegre, Brazil. The OLT was achieved in 106 patients. They were followed preoperatively and after discharged with a median time of 31 months. The outcomes evaluated were mortality, infections and length of stay (LOS). We investigated the following variables for the possible confounding effect: immunosuppressive agents used, patients and donor's age, patient's gender, Child-Pugh-Turcotte score (CPT), Model of End Liver Disease score (MELD) and graft conditions. It was considered the length of red blood cells (RBC) storage on the outcomes. Statistical calculation was performed using SPSS, version 14.0.

Results: It was shown a causal relationship between perioperative blood transfusion and postoperative mortality ($p > 0.001$) as well as postoperative infections ($p = 0.01$), including for cytomegalovirus (CMV) among patients who were followed ($p = 0.01$). We noticed that patients who were not transfused with or were transfused with one or two units of red blood had no postoperative infection, including CMV and they had a lesser length of Intensive Care Unit (ICU), although

this was not statistically significant ($p=0.06$). Allogeneic blood transfusion was related to postoperative LOS (≥ 28 days) and ICU (≥ 5 days); however, higher MELD scores were associated to LOS. But when evaluating a cutoff value of 5 units of RBC transfused, it has been verified a strong association with postoperative length of hospital stay (including ICU) and RBC transfusion ≥ 5 units. Patients who were transfused with two or less units of RBC, had no CMV infections and lesser length of stay in ICU. We noticed most patients who died postoperatively, were transfused with RBC without leukocyte reduction or unwashed RBC, but it was not statistically significant. There were no relationship among donor's age, graft conditions, patient's gender, CPT score, RBC storage time and immunosuppressive drugs with the outcomes. But significant correlation was observed between age and postoperative mortality ($p=0.02$). When we evaluated blood transfusion effects after discharged, we observed that only CMV infection were strongly associated with RBC transfusion. Other outcomes were not observed.

Conclusion: This study demonstrated that blood transfusion in patients having a liver transplant was strongly associated with postoperative mortality, infection and longer stay in hospital.

Key words: Allogeneic blood transfusion. Orthotopic liver transplantation. Infections. Length of stay. Mortality

RESUMO

Introdução: A transfusão de sangue é indispensável para a realização de muitos procedimentos cirúrgicos, entretanto vários estudos têm relacionado sua utilização a um risco maior de mortalidade e infecções. Este trabalho discute o efeito da transfusão sanguínea em um grupo de pacientes submetidos ao transplante ortotópico de fígado (TOF).

Pacientes e Métodos: Realizou-se na Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCOMPA) um estudo de corte histórico, avaliando os prontuários de 106 pacientes submetidos ao TOF, durante o período de janeiro de 2003 a abril de 2004, com seguimento até julho de 2006. O efeito transfusional foi observado durante a hospitalização e após a alta hospitalar, com tempo mediano de seguimento de 31 meses. Foram analisados desfechos cujas referências concentraram-se em: mortalidade, tempo de internação e infecções. Entre as causas analisadas, consideramos as seguintes como possíveis fatores de confusão: quantidade de drogas imunossupressoras utilizadas, idade dos pacientes e doadores, gênero dos pacientes, escores CPT, MELD e condições do fígado transplantado. Foi avaliado o efeito provocado pelo tempo de armazenamento dos concentrados de hemácias (CH) nos desfechos. A análise estatística foi realizada através do programa SPSS versão 14.0.

Resultados: A transfusão sanguínea foi associada de forma independente ao óbito precoce ($p < 0,001$) e a infecções pós-operatórias ($p = 0,01$), inclusive para o CMV avaliado nos pacientes com seguimento ($p = 0,01$). Houve associação com maior tempo de internação em unidade de tratamento intensivo (UTI) e com tempo

total de internação; esses desfechos, entretanto, também foram associados a maiores valores de MELD. A análise de regressão logística mostrou que tais variáveis eram dependentes. Quando, entretanto, utilizado um valor de corte de cinco unidades para a transfusão de CH, não foi observada a interferência do escore MELD. Entre os pacientes transfundidos com menores quantidades de CH (≤ 2 unidades), não foi observada infecção pelo CMV e houve menor tempo de internação em UTI, mas sem significado estatístico ($p=0,06$). Pacientes que faleceram precocemente foram transfundidos com maior quantidade de hemácias sem remoção da camada leucoplaquetária ou plasma sobrenadante (hemácias lavadas), mas sem significado estatístico. Não houve relação entre idade dos doadores, gênero dos receptores, quantidade de drogas imunossupressoras utilizadas, condições do fígado doado e tempo de armazenamento dos CH com os desfechos. Verificamos associação significativa entre idade e mortalidade precoce ($p=0,02$). Nos pacientes com seguimento, verificamos associação somente entre a ocorrência de infecção pelo CMV e a transfusão de CH ($p=0,02$).

Conclusões: Este estudo demonstrou que a transfusão de componentes sanguíneos em pacientes submetidos ao transplante hepático, foi associada, significativamente, com mortalidade precoce, infecção pós-operatória e maior tempo de hospitalização

Palavras-chave: Transfusão sanguínea. Transplante ortotópico de fígado. Infecções. Tempo de internação. Mortalidade

1 INTRODUÇÃO

1.1 TERAPIA TRANSFUSIONAL

A evolução da terapia transfusional nas últimas décadas facilitou o tratamento de doenças complexas ¹. A transfusão de sangue tornou-se uma terapêutica relativamente comum em procedimentos cirúrgicos de grande porte, sendo, em muitas situações, um elemento fundamental para o seu sucesso. Entretanto, constitui-se em uma prática médica que não está isenta de riscos. A partir da década de 80, houve uma crescente preocupação com a transmissão de agentes infecciosos através das transfusões, como a do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e, na década de 90, com a do vírus da hepatite C (VHC). Isso determinou a reavaliação dos riscos associados às transfusões e a indicação mais racional do uso dos diferentes componentes sanguíneos ²⁻⁴.

A medicina transfusional ganhou diversidade e complexidade, e os serviços de hemoterapia foram se adaptando às novas necessidades, adotando alternativas para melhorar a qualidade dos componentes sanguíneos, aliadas a uma criteriosa seleção de seus doadores. A utilização rotineira de provas pré-transfusionais mais sensíveis diminuiu a possibilidade de danos decorrentes da transfusão como a reação hemolítica aguda pela incompatibilidade do sistema ABO, muitas vezes, fatal, e as reações hemolíticas advindas da produção de anticorpos antieritrocitários decorrentes de transfusões anteriores ou da gestação. Muitos efeitos indesejáveis não podem ser evitados com a utilização dos testes de compatibilização entre doador e receptor, como as reações febris não hemolíticas, reações urticariformes e anafiláticas, danos pulmonares por anticorpos

leucocitários e alterações no sistema imune dos receptores. Em consequência, novos métodos foram desenvolvidos para obter maior segurança e prevenir as complicações imunológicas associadas à transfusão, como a diminuição ou remoção do conteúdo leucocitário dos componentes celulares, utilização de irradiação gama, remoção do plasma residual dos concentrados de hemácias (CH), sempre aliados à racionalização na indicação dos hemocomponentes ¹.

1.2 EFEITOS DAS TRANSFUSÕES SOBRE O SISTEMA IMUNOLÓGICO

O sistema imune é muito complexo e pode ser dividido em dois componentes: o da imunidade natural, inespecífica, que envolve o recrutamento e atuação dos macrófagos, neutrófilos, células *Natural Killer* (NK), citocinas, receptores celulares do complemento e o da imunidade adquirida, relacionado à resposta antígeno-anticorpo específica ⁵⁻⁷. A resposta imune pode ser mediada por células, conhecida como resposta Th1, ou por anticorpos, resposta Th2 ⁸, associada com diferentes produções de citocinas (interleucinas). Na resposta Th1, encontramos interleucina-2 (IL-2), interleucina-12 (IL-12) e interferon γ (INF γ) que influenciam a imunidade celular e são importantes no *clearance* de células infectadas por vírus e parasitas intracelulares e associadas aos antígenos do sistema HLA (Antígeno Leucocitário Humano) classe I ⁹⁻¹⁰. Na resposta Th2, são identificadas as interleucinas-4 (IL-4) e 10 (IL-10), de potente ação anti-inflamatória, associadas aos antígenos classe II do sistema HLA ^{6,11}. A diferenciação para uma resposta Th1 ou Th2 depende da disponibilidade de citocinas, da natureza e quantidade de antígenos. A pequena quantidade ou baixa afinidade dos antígenos resulta em menor estimulação das células T, favorecendo

a resposta Th2, enquanto a alta afinidade e a abundância dos antígenos favorecem a resposta Th1^{9,12}.

A resposta do sistema imunitário aos antígenos do sangue transfundido (aloantígenos) segue as mesmas etapas de reação para qualquer antígeno estranho ao organismo. A grande quantidade de substâncias antigênicas introduzidas pela transfusão pode determinar tanto a imunoestimulação como a imunossupressão (IMS)^{1,13}, cuja resposta é determinada pela imunidade humoral e celular do receptor, pela associação de comorbidades, pelo estado inflamatório do receptor e por fatores intrínsecos dos componentes sanguíneos armazenados¹⁴⁻¹⁵.

As consequências deletérias da transfusão de sangue vão além da produção de anticorpos contra antígenos eritrocitários ou leucocitários, podendo repercutir sobre a imunidade inata e adquirida dos receptores. Nas últimas décadas, tornaram-se mais evidentes os efeitos transfusionais na imunidade celular, com os primeiros trabalhos publicados em 1945¹⁶, estudando o efeito imunodepressor da transfusão em modelos experimentais. A dificuldade de demonstração dos efeitos da infusão de componentes sanguíneos alogênicos sobre a imunidade celular em humanos tem levado a resultados conflitantes na literatura especializada¹⁷. O desenvolvimento de ensaios clínicos, com alocação randômica de pacientes para receberem ou não transfusão, é eticamente incorreto e a grande maioria dos estudos destinados a evidenciar as alterações imunes secundárias à infusão de componentes sanguíneos são observacionais e sujeitos à interferência de fatores de confusão¹⁸.

Procedimentos cirúrgicos, trauma e hemorragia podem causar depressão prolongada da imunidade mediada por células, prejuízo funcional das células NK e, na apresentação de antígenos, disfunção macrófágica, estimulação de mediadores inflamatórios, redução da hipersensibilidade retardada e alterações nas respostas às citocinas, com desvio da resposta imune em direção à resposta Th2¹⁹⁻²⁵. O bloqueio precoce da ativação de macrófagos por peptídeos supressivos, endogenamente liberados ou exogenamente administrados por sangue transfundido, teria papel na supressão de qualquer resposta Th1 comprometendo a imunidade celular^{19,26}.

Matzinger (1994)²⁷ propôs que a resposta do tipo Th2 é normal a reações de estresse na ausência de um estímulo antigênico específico, para proteger o indivíduo contra a resposta inflamatória sistêmica. O efeito mais frequentemente observado é a alteração quantitativa das células T, geralmente representada por baixa contagem de *Cluster of Differentiation* (CD) CD4 ou alteração na relação CD4/CD8 (*T helper/T supressor*)¹⁶.

As alterações da função imune, associadas à transfusão de componentes sanguíneos alogênicos, estão documentadas conforme o que segue^{16,28}:

- Diminuição do número de células CD4;
- Diminuição da relação CD4/CD8;
- Diminuição da resposta de linfócitos a agentes mitogênicos;
- Redução da resposta retardada de hipersensibilidade;
- Diminuição da função de células NK,
- Ativação de células B;
- Ativação de células T;
- Hipergamaglobulinemia

- Diminuição da produção de citocinas Th1 e aumento da produção de citocinas Th2;
- Supressão da blastogênese de linfócitos;
- Diminuição da função fagocítica de macrófagos e monócitos;
- Aumento na produção de anticorpos anti-idiotípicos.

Alguns trabalhos associaram a supressão da resposta imune do receptor pela transfusão com infecções bacterianas após cirurgias abdominais, cardíacas, ortopédicas, em traumas e queimados ^{15,20,29-36}. Desde 1980, observou-se a relação entre transfusão alogênica transoperatória e infecção bacteriana ³⁷⁻³⁹, efeito comprovado em trabalhos recentes ⁴⁰⁻⁴². As infecções constituem-se em importantes complicações após o transplante de órgãos sólidos ⁴³.

O efeito imunodepressor causado pela transfusão em modelos animais de infecção é contraditório e pode ser decorrência das diferentes condições experimentais como anestesia, choque, trauma, tipo de cirurgia, volume sanguíneo e frequência das transfusões ⁴⁴⁻⁴⁵. Em estudos com humanos, a dificuldade em identificar essa relação deve-se à diversidade dos trabalhos em que o termo infecção bacteriana pode subestimar o diagnóstico na exigência de exames culturais positivos ou superestimar pela simples presença de sinais e sintomas ²⁹. Foi verificado em modelos animais que a transfusão sanguínea alogênica prejudica o sistema imune e piora a resposta imunológica à sepsis ⁴⁶⁻⁴⁷. As transfusões também podem estar associadas às infecções virais (CMV, Herpes Vírus e Epstein Barr), cujos testes sorológicos não fazem parte das rotinas de investigação nos serviços de hemoterapia, e ocorrem pela transmissão do vírus ou por ativação de suas formas latentes ⁴⁸⁻⁵². A susceptibilidade às infecções virais estaria relacionada à supressão da resposta tipo Th1, relevante na imunidade

antiviral, com a hipótese de que a transfusão de sangue alogênico (TSA) possa ativar infecção latente do HIV e acelerar a progressão da doença ou causar a morte^{50,53-55}.

O efeito adverso da transfusão de hemocomponentes também foi demonstrado na recidiva de doença neoplásica em pacientes submetidos à cirurgia curativa para tumores malignos, no desenvolvimento de doença auto-imune tardia e na ocorrência de efeitos trombóticos⁵⁶⁻⁶³.

A melhor consequência documentada do efeito imunológico da transfusão foi a do prolongamento da sobrevida do enxerto renal em pacientes transfundidos previamente ao transplante, observado no final dos anos 60 e início dos anos 70⁶⁴. Desde a primeira descrição do efeito benéfico da transfusão alogênica nos enxertos renais, em 1973, passou-se a aceitar que a transfusão de sangue pode melhorar a sobrevida do enxerto⁶⁴⁻⁶⁷. Essa melhora foi demonstrada após transfusões de doadores randômicos e parece ser dose-dependente^{65,67}. O efeito benéfico das transfusões foi visto em transplantes hepáticos e cardíacos⁶⁸⁻⁶⁹ na menor recorrência na doença inflamatória intestinal⁶⁹ e no número de abortos espontâneos⁷⁰. Tais alterações no sistema imune dos receptores foram englobadas em uma síndrome clínica definida na medicina transfusional como imunomodulação associado à transfusão ou efeito TRIM (*transfusion related-immunomodulation*) e que, apesar da quantidade de observações clínicas e laboratoriais, ainda suscita dúvidas da sua existência^{11,14,52,71}.

Abaixo estão descritos os efeitos deletérios e benéficos ocasionados por transfusões nos receptores^{16,28}.

Efeitos Deletérios:

- Reações transfusionais hemolíticas ou não hemolíticas;
- Aloimunização aos aloantígenos do doador;
- Refratariedade a transfusão de plaquetas alogênicas;
- Doença do enxerto contra o hospedeiro;
- Transmissão de agentes infecciosos
- TRIM causando susceptibilidade a infecções;
- TRIM causando aceleração do crescimento de células malignas.

Efeitos Benéficos:

- Melhora na sobrevivência do enxerto renal;
- Redução em abortos recorrentes;
- Diminuição na taxa de recorrência da Doença de Crohn.

Trabalhos em modelos animais ainda não identificaram o(s) constituinte(s) específico(s) que possa(m) mediar o efeito imunomodulatório, com implicações do plasma, leucócitos e substâncias acumuladas nos componentes sanguíneos durante o armazenamento ^{52,72-75}. Algumas pesquisas sugerem que a imunomodulação induzida pela transfusão é mediada por leucócitos alterados durante o armazenamento e que “contaminam” os concentrados de plaquetas e de hemácias, podendo estar associados ao TRIM ²⁸. O componente sanguíneo celular contém aproximadamente $2,5$ a $3,0 \times 10^9$ leucócitos/ml ⁷⁶, reconhecidos como responsáveis por complicações relacionadas à transfusão, variando desde reações febris, aloimunização aos antígenos HLA, refratariedade à infusão de concentrado de plaquetas (CP) e doença do enxerto versus hospedeiro induzida pela transfusão (DEvHIT) ⁷⁷.

A transfusão aumenta os níveis de citocinas de ação anti-inflamatória (como a IL-10) e diminui a concentração das pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral (TNF α). Aumenta a imunidade humoral e diminui a imunidade celular, alterando o padrão imune da resposta do hospedeiro para o tipo Th2^{8,41,78}. Os efeitos negativos sobre o sistema imune associados à transfusão sanguínea têm sido muito discutidos em estudos realizados em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, ortopédica, politraumatizados, grandes queimados e naqueles em que foram realizadas ressecções curativas de doenças malignas⁷⁹⁻⁸³. Entretanto, recentes metanálises não evidenciaram estes efeitos⁸⁴⁻⁸⁵.

1.3 LESÕES PRODUZIDAS DURANTE O ARMAZENAMENTO DOS COMPONENTES SANGUÍNEOS CELULARES E SEUS EFEITOS SOBRE O SISTEMA IMUNE DOS RECEPTORES

Diversos produtos relacionados ao tempo de armazenamento dos CH e à presença de leucócitos nestes componentes e nos CP têm sido associados aos efeitos negativos da transfusão. A coleta do sangue e seu processamento expõem proteínas solúveis e células a superfícies artificiais. Durante o armazenamento desses componentes, ocorre apoptose celular, produção de fatores biologicamente ativos por células viáveis, liberação de derivados químicos dos plásticos utilizados e alterações estruturais celulares, conhecidas como lesão de armazenamento⁸⁶.

A apoptose leva a numerosas alterações mitocondriais e a alterações na superfície celular dos componentes sanguíneos que podem ter importante papel

na depressão do sistema imune ⁸⁶⁻⁸⁸. Os leucócitos armazenados nos componentes celulares, e em particular os granulócitos, liberam antígenos solúveis, além de radicais de O₂ tóxicos e enzimas, que estão relacionados a danos imunes provocados pela transfusão, capazes de deprimir, *in vitro*, a proliferação de células CD4+ e CD8+ ^{86,89-93}. Alterações apoptóticas em linfócitos T, B e NK estariam envolvidas em desordens imunes no receptor ⁹⁴⁻⁹⁵.

As hemácias, durante o armazenamento, sofrem uma variedade de alterações morfológicas, bioquímicas e funcionais, que podem ser responsáveis por alguns dos efeitos adversos associados à transfusão de sangue alogênico (TSA), podendo comprometer o seu desempenho transfusional ⁹⁶. Alterações bioquímicas incluem queda dos níveis de 2-3 difosfoglicerato (DPG-2,3), trifosfato de adenosina (ATP), cálcio, alterações no conteúdo fosfolipídeo e marcadores antigênicos ⁹⁷. As hemácias estocadas por mais de quinze dias têm redução de DPG-2, 3, importante para a liberação de oxigênio à microcirculação e de ATP, cuja redução resulta em alteração da forma hemática normal para uma forma esferocítica, diminuindo a sua deformabilidade e aumentando a sua adesividade às células endoteliais, principalmente na presença de leucócitos, com prejuízo da perfusão e oxigenação tecidual ⁹⁸⁻⁹⁹. Há um efeito negativo na microcirculação, pela perda de antioxidantes endógenos durante o armazenamento ¹⁰⁰, que leva ao dano oxidativo de proteínas do citoesqueleto e de membranas fosfolipídicas dos glóbulos vermelhos. A consequência é a conversão da hemoglobina em meta-hemoglobina que é incapaz de fixar oxigênio. O dano na microcirculação predispõe os pacientes ao risco aumentado de infecções, mortalidade e disfunção orgânica ¹⁰¹⁻¹⁰⁴.

A contaminação com leucócitos mostrou ter efeito deletério direto na integridade das hemácias, levando ao aumento de hemólise, microvesiculação e perda de potássio ¹⁰⁵.

Desfechos clínicos associados com o maior tempo de armazenamento incluem tempo mais longo de hospitalização, falência de múltiplos órgãos e prejuízo na utilização tecidual de oxigênio. Alguns trabalhos demonstraram associação entre mortalidade, maior tempo de internação e duração de ventilação mecânica com o tempo de estocagem das hemácias ^{40,106} em pacientes com sepsis grave. Esse achado não foi observado em outros estudos ¹⁰⁴.

1.4 REDUÇÃO DA CONTAMINAÇÃO LEUCOCITÁRIA NOS COMPONENTES SANGUÍNEOS CELULARES

A presença de leucócitos nos CH e CP pode estar associada à transmissão de infecções como, por exemplo, pelo CMV e a reações transfusionais. Para minimizar esse efeito, o Serviço de Hemoterapia da ISCMPA utiliza, regularmente, dois preparados de CH que apresentam menor quantidade de leucócitos e que são destinados aos pacientes submetidos ao transplante de fígado, pulmão e coração. Esses preparados são os concentrados de hemácias lavadas (CHL) e os concentrados com remoção da camada leucoplaquetária (*buffy-coat*) – CHD (sigla empregada no Serviço de Hemoterapia da ISCMPA em virtude de conotação dada pelo seu sistema informatizado).

Tais processos proporcionam redução de, aproximadamente, 1 log₁₀ (remoção de 90 a 95%) dos leucócitos nos CH ¹⁰⁷ com concentrações finais em

média de 1×10^8 a 1×10^9 leucócitos/unidade¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. A recomendação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)¹¹⁰ para leucorredução, visando à prevenção da transmissão do CMV, é de 5×10^6 leucócitos por unidade, enquanto o conselho europeu recomenda que os produtos leucorreduzidos contenham até 1×10^6 leucócitos por unidade¹¹⁰⁻¹¹¹. Esse nível de redução, somente é conseguido a partir do uso de filtros específicos para leucorredução, e a utilização de outros métodos que não o uso desses filtros, como o uso de hemácias lavadas e a remoção do *buffy-coat*, não estão indicados para a prevenção do CMV, segundo normas da ANVISA¹¹⁰ e do comitê europeu. O elevado custo e o inadequado repasse financeiro através do Sistema Único de Saúde, contudo, dificultam a sua utilização.

Com relação aos CP, apenas pequena quantidade é obtida a partir da redução da camada leucoplaquetária, de tal forma que a transfusão de plaquetas leucorreduzidas não tem expressão no suporte hemoterápico aos pacientes transplantados.

Plasma e crioprecipitado (CRIO) não são submetidos à redução leucocitária em virtude da baixa concentração celular.

1.5 RECUPERAÇÃO DE SANGUE INTRAOPERATÓRIO-MÁQUINA DE AUTOTRANSFUSÃO (CELL-SAVER®)

A recuperação de sangue intraoperatória consiste na aspiração do sangue perdido durante procedimento cirúrgico nas cavidades torácica e/ou abdominal. O sangue é aspirado através de um sistema estéril e coletado em um reservatório, onde é misturado com grande volume de soro fisiológico e, posteriormente, centrifugado, desprezando o volume de soro fisiológico sobrenadante. Após esse procedimento, é infundido na forma de CH com hematócrito que varia de 50 a 60%. Há algumas contraindicações na sua utilização e, nos casos de transplante hepático, não é empregado nas situações de infecções ativas e contaminação com bile ¹¹²⁻¹¹³. O seu uso visa, principalmente, diminuir a exposição a diferentes antígenos eritrocitários e evitar o risco de transmissão de doenças infecto-contagiosas. O seu emprego é ainda limitado em alguns centros, pois exige preparo técnico especializado e há o eventual risco de disseminação de células neoplásicas durante o resgate e a infusão do sangue ¹¹⁴. Deve ser reservado para aqueles procedimentos em que é previsto grande perda sanguínea.

1.6 TRANSPLANTE ORTOTÓPICO DE FÍGADO (TOF)

Os pacientes selecionados para o TOF apresentam hepatopatia progressiva e irreversível, com má qualidade de vida e baixa perspectiva de sobrevivência por mais de um ano. Para eles, o TOF é o único tratamento com possibilidade de total recuperação ¹¹⁵. O primeiro transplante hepático com sucesso em humanos foi realizado pelo grupo de Starzl em 1963 ¹¹⁶, após muitos anos de experimentação em animais. Na ISCMPA, o primeiro TOF em adultos ocorreu em 1991, pelo grupo de Cantisani ¹¹⁷. O TOF é um processo complexo no qual uma das etapas mais importantes é a cirurgia realizada em pacientes com hipertensão portal e alterações da coagulação sanguínea, com déficit de função e quantidade de plaquetas, diminuição da síntese de fatores da coagulação e aumento da atividade fibrinolítica ¹¹⁷⁻¹¹⁸. Essas circunstâncias podem estar associadas a considerável perda sanguínea e à necessidade de reposição de hemocomponentes que muitas vezes comprometem os estoques dos serviços de hemoterapia. Quanto maior é o volume de componentes sanguíneos transfundidos, maiores são os riscos de exposição viral, bacteriana e de protozoários associados à transfusão, propiciando eventos indesejáveis, principalmente em pacientes imunocomprometidos, com aumento na morbimortalidade ¹¹⁹⁻¹²⁰. A perda sanguínea intraoperatória parece estar diretamente relacionada à sobrevivência do paciente e do enxerto ¹²¹.

Houve redução progressiva no uso de componentes sanguíneos durante o TOF nos últimos anos, relacionada à melhor preservação dos enxertos, a maior experiência dos cirurgiões e anestesistas, à implementação de novas técnicas, ao uso de drogas hemostáticas ¹²²⁻¹²³, à melhora na qualidade dos

hemocomponentes e à indicação de transfusão não baseada exclusivamente em dados laboratoriais, mas relacionada às condições clínicas dos pacientes.

Os pacientes submetidos ao TOF constituem uma população que exige maior atenção dos serviços de hemoterapia, pela necessidade de utilização de componentes sanguíneos com preparações diferentes de sua rotina, pelas dificuldades na obtenção de CH compatíveis devido à sua condição clínica e ao histórico de transfusões e pela necessidade de estoque adequado dos diferentes componentes sanguíneos. Outra condição que individualiza esse grupo é a utilização de agentes imunossupressores, o que os torna mais susceptíveis às complicações imunológicas e infecciosas devidas às transfusões de componentes sanguíneos ⁸. Pacientes submetidos ao transplante hepático na ISCMPA são transfundidos, na grande maioria das vezes, com concentrados de hemácias com redução leucocitária e reduzido volume de plasma residual. Entretanto, em situações de urgência, são utilizados CH sem o preparo anteriormente referido.

Na prática clínica, são utilizados escores que procuram identificar a situação de gravidade desses pacientes, como o *Model of end liver disease*-MELD e o *Child-Pugh-Turcotte*- CPT. O escore CPT constitui-se em valor importante na associação com a transfusão de sangue ^{5,122,124}, é pontuado a partir de valores atribuídos a três variáveis laboratoriais, albumina, bilirrubinas, atividade da protrombina e duas variáveis subjetivas, ascite e encefalopatia hepática, classificados em A, B e C. Consideram-se como inquestionavelmente graves os pacientes da classe C (Tabela 1).

Tabela 1 - Escore Child-Pugh-Turcotte

	PONTOS		
	1	2	3
Encefalopatia (grau)	Nenhuma	1 - 2	3 - 4
Ascite	Ausente	Discreta ou controlada com diuréticos	Pelo menos moderada, apesar do uso de diuréticos
Bilirrubina (mg/dl)	< 2	2 - 3	> 3
Albumina (g/dl)	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
Tempo de protrombina (prolongamento em segundos)	< 4	4 - 6	> 6
Ou RNI	< 1,7	1,7-2,3	> 2,3
Para cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária ou outras hepatopatias colestáticas:			
bilirrubina (mg/dl)	< 4	4 - 10	> 10

Classificação de *Child-Pugh-Turcotte*/ Child A: 5-6 pontos; Child B: 7-9 pontos; Child C >10 pontos ¹¹⁶.

O modelo matemático MELD utiliza três parâmetros laboratoriais: bilirrubina total, creatinina e a relação normatizada internacional (RNI). A equação para calcular o escore MELD encontra-se representada na fórmula abaixo ¹²⁵.

$$\text{MELD} = 9,57 \times \log \text{ creatinina (mg/dl)} + 3,78 \times \log \text{ bilirrubina total (mg/dl)} + 11,20 \times \log \text{ RNI} + 6,42.$$

O escore MELD foi classicamente utilizado como valor preditivo para mortalidade em curto prazo para os pacientes que aguardavam em lista de espera. Dados da literatura indicam redução da mortalidade em pacientes que esperam para transplante, pois aqueles mais graves seriam transplantados mais rapidamente ¹²⁵⁻¹²⁷.

Os pacientes convocados para a realização do transplante de fígado estão listados junto à Central de Transplantes do Estado do Rio Grande do Sul. Inicialmente, o critério de seleção do paciente era por tempo de inscrição em uma lista de espera (critério cronológico), com exceção dos casos de extrema gravidade como aqueles pacientes com diagnóstico de hepatite fulminante. A partir de 29/05/2006, foi promulgada a Portaria 1160 ¹²⁵, que modificou os critérios de distribuição de fígado de doadores cadáveres para transplante, implantando o critério de gravidade de estado clínico do paciente, utilizando o sistema MELD para a sua aferição. São utilizados como critérios de urgência a insuficiência hepática aguda grave, o não-funcionamento primário do enxerto, trombose da artéria hepática, pacientes anepáticos por trauma ou por não funcionamento primário do enxerto ¹²⁵.

Atualmente, poucos estudos estão disponíveis sobre a transfusão de sangue e hemocomponentes em pacientes submetidos ao transplante de fígado ^{95,111}. Embora os avanços na medicina transfusional tenham diminuído o risco de infecções virais nos receptores de hemocomponentes, está claro que o conceito de transfusão livre de riscos não pode ser sustentado. Este trabalho objetivou analisar o impacto causado pela transfusão na mortalidade, frequência de infecções e tempo de internação nesse grupo de pacientes.

2. OBJETIVOS DO ESTUDO

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a influência da transfusão de componentes sanguíneos na evolução de pacientes submetidos ao TOF.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.2.1 Analisar o papel da transfusão de componentes sanguíneos na evolução, a curto e longo prazo, de pacientes submetidos ao TOF, nos seguintes desfechos:

- a) Tempo de hospitalização na Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) e tempo total de hospitalização;
- b) Óbito precoce e tardio;
- c) Infecções pós-operatórias precoces e tardias;
- d) Infecções pelo CMV precoces e tardias.

2.2.2 Avaliar a influência dos fatores de confusão sobre os desfechos nos pacientes submetidos ao TOF, considerando

- a) Idade dos pacientes;
- b) Gênero dos pacientes;
- c) Imunossupressão;
- d) Tempo de isquemia fria e condições do fígado transplantado;
- e) Tempo de armazenamento dos concentrados de hemácias;
- f) Idade dos doadores;
- g) Condição clínica pré TOF (CPT – MELD).

3 PACIENTES E MÉTODOS

3.1 DESENHO E POPULAÇÃO DE ESTUDO

O delineamento do estudo foi do tipo Coorte Histórica, com avaliação dos prontuários de 106 pacientes submetidos ao TOF pelo grupo de transplante hepático de adultos da equipe do professor Guido Cantisani, de janeiro de 2003 a junho de 2004, nos arquivos da ISCMPA. A avaliação ocorreu no período pré-transplante, durante a internação hospitalar e após a alta, estendendo-se até julho de 2006 (Anexos A e B).

A cirrose hepática foi a principal causa para indicação do TOF (94,3%); em cinco casos (4,7%), a indicação foi por falência hepática fulminante e em um caso (0,9%) por paramiloidose familiar. Os vírus, o da hepatite C (VHC= 69,8%) e o da hepatite B (VHB = 9,4%) são os principais responsáveis pela ocorrência de cirrose. A Tabela 2 apresenta a etiologia das doenças que levaram ao transplante.

Tabela 2 – Etiologia das doenças que levaram ao TOF

Causas	Nº de casos	Causas	Nº de casos
VHC	31	VHB + CHC	2
VHC + ÁLCOOL	21	HEPATITE FULMINANTE	5
VHC + CHC	15	CEP + RCUI	1
VHC + CHC + ÁLCOOL	5	CRIPTOGÊNICA	4
VHC + VHB + ÁLCOOL	3	CRIPTOGÊNICA + CHC	1
VHC + ÁLCOOL + HEMOCROMATOSE	1	CBP	1
VHB	2	CBS	1
VHB + VHD	1	PARAMILOIDOSE FAMILIAR	1
VHB + ÁLCOOL	3	HAI	1
ÁLCOOL	6	HEMOCROMATOSE	1
Total			106

VHC= vírus da hepatite C, VHB= vírus da hepatite B, VHD= vírus da hepatite delta, CHC= carcinoma hepatocelular, CEP+RCUI= colangite esclerosante primária – retocolite ulcerativa inespecífica, CBP= cirrose biliar primária, CBS= cirrose biliar secundária; HAI= hepatite autoimune.

3.2 DESFECHOS AVALIADOS

Os efeitos avaliados neste trabalho concentraram-se nos seguintes critérios: tempo de hospitalização em UTI e tempo total de hospitalização; óbito precoce e tardio; infecções pós-operatórias e após alta hospitalar; sendo analisadas, em separado, as infecções ocasionadas pelo CMV. Os pacientes foram acompanhados durante dois períodos: o perioperatório, que se estendeu do momento do transplante até a alta hospitalar, óbito ou impossibilidade de acompanhamento e, em segundo período, após alta hospitalar com seguimento dos pacientes transplantados por um tempo mediano de 31 meses, variando de oito a quarenta meses. Com relação aos desfechos tempo de internação e infecção hospitalar, avaliamos cem pacientes no período perioperatório, uma vez que seis deles morreram em até quatro dias pós-transplante. Os pacientes com seguimento representam os transplantados que não evoluíram ao óbito em até quatro meses do transplante e com quem foi possível maior tempo de acompanhamento em consultas realizadas no ambulatório de transplante hepático da ISCMPA. Houve sete pacientes que fizeram evolução pós-operatória em outros Estados e não no ambulatório da ISCMPA. Foi estabelecido contato telefônico com familiares e ou com o próprio paciente a fim de verificar quais poderiam ter evoluído ao óbito no período de quatro meses subsequentes ao transplante, sendo que não foi constatado esse desfecho para qualquer um dos pacientes. Avaliamos desfechos em oitenta pacientes com seguimento também no momento pós-operatório, com exceção dos óbitos precoces.

3.2.1 Tempo de hospitalização

Quanto a esse item, foi considerado o tempo de internação em UTI - do dia do TOF à alta da UTI - e o tempo total de internação hospitalar, até a alta hospitalar. Foi considerado um valor médio de tempo total de internação de 28 dias e de cinco dias para permanência em UTI, de tal forma que valores iguais ou superiores a esses foram referidos como de maior tempo de internação para o estudo estatístico.

3.2.2 Óbitos

Neste estudo, apreciamos em separado os óbitos que ocorreram até quatro meses após o TOF (precoces) e aqueles ocorridos após este período (tardios). Também foram levantadas as suas causas e o papel das transfusões nestes desfechos.

3.2.3 Infecções

O diagnóstico de infecção em muitas oportunidades foi baseado em dados clínicos, principalmente na manutenção elevada da temperatura corporal e/ou persistência de desconforto relacionado ao trato urinário, respiratório ou outros sistemas, presença de secreções de características infecciosas e, em algumas

oportunidades, com culturais identificando o patógeno. Esses critérios estão de acordo com a definição de infecções nosocomiais estabelecidas pelo *Center of Disease Control* (CDC)¹²⁸. Para melhor acompanhamento, as infecções foram divididas em dois períodos: pós-operatório (precoces) e após a alta hospitalar (tardias). Entre as infecções após a alta hospitalar, foram consideradas de maior gravidade as causadas por fungos (relacionadas ao sistema nervoso central ou trato gastrointestinal ou respiratório), bacterianas com necessidade de internação hospitalar e infecções por *Herpes Zoster*.

3.2.3.1 Infecções causadas pelo CMV

As infecções pelo CMV foram consideradas em separado, pela sua frequência, complicações decorrentes da infecção,¹²⁹⁻¹³¹ pela possibilidade de transmissão por transfusão de componentes sanguíneos celulares e pelo próprio enxerto, dado a elevada frequência deste vírus na população em geral¹³²⁻¹³⁴. A infecção pelo CMV também foi dividida em dois períodos: o pós-operatório (infecção precoce) e o após alta hospitalar (infecção tardia), sendo que correram até o quinto mês após o transplante.

Consideramos o diagnóstico de infecção pelo CMV a partir da antigenemia (número de células infectadas por 100.000 leucócitos), de tal forma que o achado de apenas uma célula infectada foi considerado como infecção por esse vírus.

3.3 FATORES DE CONFUSÃO E DESFECHOS

3.3.1 Imunossupressão

Os pacientes transplantados foram submetidos a esquema triplo para IMS. As drogas utilizadas foram Prednisona, Tacrolímus (FK) ou ciclosporina e Micomofetilfenolato (MMF). A prednisona foi utilizada por todos os pacientes durante todo o período de estudo. Nenhum dos pacientes recebeu “bolus” de corticóide para o tratamento de rejeição celular aguda. Durante a internação o FK foi utilizado em 73 pacientes, ciclosporina em sete e o MMF constituiu o terceiro imunossupressor em 52 pacientes. Para prednisona e MMF, foi registrada a quantidade média utilizada por cada paciente durante o estudo e, com relação ao FK, foram registradas as médias dos níveis sanguíneos verificados ao longo do acompanhamento dos pacientes. A ciclosporina foi utilizada por apenas sete pacientes, sendo que o seu efeito não foi avaliado em virtude de a amostra ser muito pequena. No período pós-operatório, 93% dos pacientes receberam FK e em 50% deles houve associação do MMF.

3.3.2 Condições do fígado transplantado

Condições relacionadas ao doador ou ao fígado transplantado foram consideradas como possíveis fatores de confusão em nosso estudo. Consideramos duas características: fígado em condições ideais ou não, sendo nesse caso referido como marginal. As situações que definiam o fígado marginal foram as seguintes: fígado esteatótico, doador com marcador sorológico para anticorpo dirigido contra o core do vírus B (anti-HBc), doador com parada cardio-respiratória ou com infecção no momento da retirada do fígado (mesmo sendo considerados como marginais, eles foram utilizados para transplante).

Outra condição avaliada foi o tempo de isquemia fria (tempo entre a retirada do fígado e o seu implante) e, para esse estudo, foi considerado como valor de corte o de doze horas, o mesmo utilizado por outros autores ¹³⁵⁻¹³⁶.

Em 104 transplantes, o fígado foi obtido a partir de doador cadáver.

3.3.3 Condições do paciente pré-transplante

Um dos fatores que poderia interferir nos desfechos analisados seria a condição clínica de paciente pré-transplante. Para a avaliação, consideramos os valores MELD e CPT obtidos mais próximos ao transplante. Foi considerado o valor médio do MELD para o estudo estatístico, variando esse valor conforme o tempo de seguimento dos pacientes. Com relação ao CPT, foi contemplada a frequência entre as três classificações e os desfechos, de tal forma que a maior frequência do CHILD-C associava o desfecho à maior gravidade do paciente.

3.4 COMPONENTES SANGUÍNEOS TRANSFUNDIDOS

Os componentes sanguíneos transfundidos no Complexo Hospitalar da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre são obtidos a partir de doações realizadas no seu Serviço de Hemoterapia. A cada doação, são retirados, em média, 450 mL de sangue, possibilitando a obtenção de quatro componentes, CH, CP, plasma fresco (PF) e CRIO, utilizados para fins transfusionais específicos e estocados em locais apropriados, com diferentes tempos de armazenamento. O CH é mantido sob refrigeração constante entre 2 °C a 6 °C por um prazo de 35 a 42 dias, na dependência da solução anticoagulante utilizada. São utilizados dois tipos de bolsas para coleta de doadores de sangue: uma contém solução anticoagulante composta por citrato de sódio, ácido cítrico, fosfato de sódio, dextrose e adenina, conhecida como CPDA-1, e a outra, solução aditiva além das encontradas na CPDA-1, composta por manitol, dextrose e adenina, denominada CPD-SAG M. Os CH coletados em CPDA-1 podem ser armazenados até 35 dias e as coletadas em CPD-SAG M por até 42 dias. As soluções anticoagulantes previnem a formação de coágulos bem como mantêm a viabilidade e as funções celulares durante o período de armazenamento ¹¹². O CP é armazenado em temperatura ambiente (± 22 °C), sob agitação constante, por até cinco dias, com volume que varia entre 50 a 70 ml. Para fins transfusionais, são solicitadas de oito a dez unidades por paciente, sendo que as unidades são transferidas para uma única bolsa (*pool*). O PF e o CRIO são mantidos em temperatura ≤ -21 °C, por até doze meses. Para melhor avaliação do efeito transfusional, foram considerados PF e o CRIO como componentes plasmáticos, mas avaliados individualmente. Para consideração estatística, foi utilizado o valor mediano transfundido para cada

componente devido a sua distribuição irregular, de modo que maiores ou menores valores transfundidos são considerados aqueles maiores ou menores ao valor mediano referido para cada componente.

No Serviço de Hemoterapia, todas as transfusões realizadas em pacientes internados no Complexo Hospitalar da Santa Casa são registradas no banco de dados do serviço (Sistema de Banco de Sangue). Esse sistema foi implantado em 2002, permitindo a consulta de qualquer componente transfundido por paciente. Muitos trabalhos preocupam-se exclusivamente com a quantidade transfundida de CH na avaliação dos efeitos deletérios transfusionais.

Neste estudo, estabelecemos um valor de corte a partir do volume mediano transfundido nos pacientes transplantados, obtendo o valor de cinco unidades. Também procuramos identificar um valor menor para tentar realizar a comparação sobre o efeito da quantidade transfundida nos desfechos. Definimos o valor de duas unidades. Em alguns textos, encontramos este valor como o mais frequente para as reservas cirúrgicas de procedimentos de maior porte ¹³⁷⁻¹³⁸.

Assim como para o concentrado de hemácias foi definido o valor mediano, também o foi para o concentrado de plaquetas (10 unidades) e para o componente plasmático (18 unidades), em virtude de a distribuição dos componentes ser muito irregular. Isso nos impediu de trabalharmos com a média.

3.4.1 Tempo de armazenamento dos concentrados de hemácias

O tempo de armazenamento dos CH inicia com a coleta do sangue e se estende até a sua infusão. Para cada paciente foi referido o tempo médio de armazenamento dos CH transfundidos. Foi definido um valor de corte de quinze dias (tempo mediano obtido na análise de todas as transfusões de hemácias realizadas), similar ao utilizado por Leal-Noval em seu estudo ¹³⁹, para a definição do maior ou menor tempo de estocagem dos concentrados de hemácias.

3.4.2 Redução do conteúdo leucocitário dos componentes sanguíneos

A redução da carga leucocitária dos CH é obtida a partir de duas metodologias distintas. A primeira consiste em adicionar soro fisiológico ao concentrado, de forma asséptica, com posterior centrifugação para remoção do líquido sobrenadante, sendo este componente conhecido como concentrado de hemácias lavadas (CHL). O segundo método, e mais utilizado, consiste na remoção da camada leucoplaquetária (*buffy-coat*), convencionamos chamá-lo de concentrados de hemácias com diminuição de leucócitos (CHD - sigla utilizada pelo sistema informatizado do Serviço de Hemoterapia) ¹⁴⁰. Para utilização dessa metodologia, conhecida como *Top and Bottom*, são utilizadas bolsas de coleta com a solução aditiva (CPD-SAG M).

Outra forma de leuorredução é a utilização de filtros específicos, o que, devido ao elevado custo, dificulta o seu uso.

Os CP obtidos a partir da metodologia do *buffy-coat* geralmente são produzidos em pequena quantidade. Para efeito deste trabalho, eles não foram considerados.

3.5 CONCENTRADOS DE HEMÁCIAS (CH)

Muitos trabalhos preocupam-se exclusivamente com a quantidade transfundida de CH na avaliação dos efeitos deletérios transfusionais ^{4,10,35,40}. Neste estudo, estabelecemos um valor de corte a partir do volume mediano transfundido nos pacientes transplantados, obtendo o valor de cinco unidades. Também procuramos identificar um valor menor para tentarmos a comparação sobre o efeito da quantidade transfundida nos desfechos. Definimos o valor de duas unidades. Em alguns textos, encontramos este valor como o mais frequente para as reservas cirúrgicas de procedimentos de maior porte ¹³⁷⁻¹³⁸. Como já referido, o Serviço de Hemoterapia da ISCMPA disponibiliza CH com diferentes preparos: CHD (remoção do *buffy-coat*), CHL (Concentrado de hemácias lavadas), CHF (Concentrado de hemácias filtradas) e Ch (concentrados de hemácias sem remoção de plasma, plaquetas ou leucócitos). Para o estudo estatístico, porém, esses componentes foram considerados em conjunto e com a denominação genérica de Concentrados de Hemácias (CH).

3.6 RECUPERAÇÃO DE SANGUE INTRAOPERATÓRIO (CELL-SAVER®-HAEMONETICS) - MÁQUINA DE AUTOTRANSFUSÃO

O volume de sangue recuperado no campo operatório, apesar de não ser um componente sanguíneo obtido a partir da doação de sangue, foi considerado no estudo e referido como *Cell-Saver*. Para avaliação estatística, foi referido o volume mediano obtido no ato cirúrgico para cada paciente em que o procedimento foi realizado.

3.7 COMITÊ DE ÉTICA

Este projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética e aprovado pelo Comitê de Ética da ISCMPA, sob protocolo n°1001/05 e Parecer n° 050/05. Ele também foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizado um banco de dados no programa Excel e, posteriormente, exportado para o programa SPSS versão 14.0, para análise estatística. As variáveis categóricas foram descritas por frequências absolutas e frequências relativas percentuais, e as variáveis quantitativas com distribuição simétrica pela média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil se a distribuição foi

assimétrica. Foram comparadas as variáveis quantitativas com distribuição simétrica por meio do teste de Student para amostras independentes, e aquelas com distribuição assimétrica por meio do teste de Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram comparadas através do teste de Qui-quadrado (χ^2) ou teste Exato de Fisher.

Para relacionar as variáveis quantitativas, foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson ou Spearman, segundo distribuição da variável. Foi considerado um nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

Na avaliação da possível interferência dos fatores de confusão considerados no estudo, foi utilizado o modelo de regressão logística, com cálculo de razão de chances (*odds ratio*) e intervalo de confiança de 95%.

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PACIENTES SUBMETIDOS AO TOF

As características gerais dos pacientes transplantados encontram-se descritas na Tabela 3. Cento e seis pacientes foram submetidos ao TOF, sendo que 61,3% eram do gênero masculino e 38,7%, do feminino. A média de idade dos receptores foi de $51,8 \pm 11,3$ anos e, dos doadores, de $42,1 \pm 15,2$ anos. Desses 106 pacientes, 80 (75,5%) foram acompanhados por um tempo mediano de 31 meses (oito a quarenta meses), 19 pacientes morreram em até quatro meses do transplante, e sete foram acompanhados em centros médicos de outros estados.

O escore CPT foi avaliado em cem pacientes, uma vez que em cinco pacientes a indicação para o transplante ocorreu devido à hepatite fulminante e, em outro caso, ocorreu transplante intervivos (paramiloidose familiar).

O escore MELD foi registrado para 94 pacientes.

Tabela 3 - Características gerais dos pacientes transplantados (n= 106) e pacientes com seguimento a longo prazo (n= 80)

Características	Todos os pacientes (n= 106)	Pacientes com seguimento (n= 80)	p
Idade do receptor (anos)	51,8 ± 11,3	50,4 ± 11,4	0,35
Gênero masculino	61,30%	62,50%	0,70
Gênero feminino	38,70%	37,50%	0,59
CPT A	11%	9,20%	0,64
CPT B	57%	59,20%	0,58
CPT C	32%	31,60%	0,69
MELD	16,5 ± 5,9	16,0 ± 5,2	0,89

Os resultados acima são expressos como a média ± desvio padrão e n° de ocorrências (%); p= nível de significância

4.2 SUPORTE TRANSFUSIONAL AOS PACIENTES TRANSPLANTADOS

Todos os pacientes submetidos ao transplante hepático foram transfundidos com algum componente sanguíneo. A Tabela 4 demonstra as quantidades transfundidas, separadas por grupo de seguimento, e estão representadas em percentis e mediana em virtude de sua distribuição irregular.

**Tabela 4 – Transfusão sanguínea nos pacientes transplantados (n= 106)
e com seguimento a longo prazo(n= 80)**

Hemocomponentes	n= 106			n= 80			p
	P25	P75	md	P25	P75	md	
CH (unidade)	2,7	9	5	2	6,8	4	0,39
CP (unidade)	8	24	10	0	20	10	0,89
Comp. plasm (unidade)	9,7	29	18	8	25,7	16	0,17
Cell-Saver (ml)	738	2110	1129	555	1919,5	1064	0,09

CH= concentrado de hemácias; CP= concentrado de plaquetas; Comp. plasm= componentes plasmáticos; unidade= 1 bolsa; md= mediana; Intervalo interquartil= P25-P75; p = nível de significância

Importante no apoio hemoterápico a cirurgias de grande porte é a utilização da máquina de autotransfusão (Cell-Saver®). No TOF, tem sido um procedimento de rotina e, em nosso trabalho, foi utilizada em 81 pacientes (76,4%). O volume mediano recuperado foi de 1129 ml, o que equivale à transfusão de, aproximadamente, quatro unidades de CH (cada unidade tem em média 270 ml). O volume mediano recuperado entre os pacientes com seguimento foi de 1064 ml o que também equivale à transfusão de quatro unidades de CH (Tabela 4).

Os efeitos decorrentes da transfusão foram avaliados separadamente entre os 106 pacientes transplantados e aqueles com maior tempo de seguimento.

4.2.1 Transfusão de componentes sanguíneos e desfechos

4.2.1.1 Óbito precoce

A transfusão dos diferentes hemocomponentes constituiu-se em fator independente para o desfecho óbito precoce, conforme podemos verificar através da distribuição dos dados constantes na Tabela 5.

Tabela 5 - Quantidade de componentes sanguíneos transfundidos nos pacientes transplantados e naqueles que evoluíram precocemente ao óbito

Componente	TOF (n= 106)			Óbito precoce (n= 19)			p
	P25	P75	md	P25	P75	md	
CH (unidade)	2,7	9	5	8	21	12	0,011
CP (unidade)	8	24	10	10	40	28	0,016
Comp. plasm (unidade)	9,7	29	18	24,5	60	31	0,037
Cell-Saver ®	738	2110	1129	1433	4205	2943	0,016

CH= concentrado de hemácias; CP= concentrado de plaquetas; Comp. plasm= componentes plasmáticos; Intervalo interquartil= P25-P75, md= mediana; p= significância

Dezenove pacientes foram a óbito em período inferior a quatro meses (17,9%) e, entre esses pacientes, quinze faleceram em menos de trinta dias. As causas dos óbitos precoces estão demonstradas na Tabela 6.

Tabela 6 - Causas de óbito precoce

Óbito precoce	Nºcasos
Choque Séptico	6
Coagulopatia	2
Falência de Múltiplos Órgãos	6
Choque Cardiogênico	1
AVC Hemorrágico	1
Síndrome do Fígado Pequeno	1
Síndrome de Reperfusão	2
Total	19

Para este desfecho, verificamos a influência da idade dos pacientes ($p=0,02$) (Tabela 7). Quando, no entanto, realizamos a análise multivariada, concluímos que tais variáveis eram independentes conforme demonstrado na Tabela 8.

Tabela 7- Fatores de confusão-idade de pacientes/doadores, gênero dos pacientes, escores MELD / CPT e desfechos (n= 106)

Desfecho	p				
	Idade Paciente (> 51,8 anos)	Idade doador (> 50,4 anos)	Gênero Paciente*	MELD (> 16,5)	CPT**
Internação ≥ 28 dias	0,12	0,41	0,55	0,007	0,25
Infecção pós-operatória	0,09	0,30	0,30	0,06	0,21
CMV pós-operatória	0,4	0,27	0,89	0,07	0,07
Internação UTI ≥ 5 dias	0,10	0,52	0,41	0,001	0,24
Óbito precoce	0,02	0,63	0,29	0,27	0,60

p= nível de significância;* freqüência entre os gêneros masculino e feminino;

** freqüência entre as classes A,B e C ; CPT: Child-Pugh-Turcotte; CMV: citomegalovírus

**Tabela 8 - Idade dos pacientes e transfusão de componentes sanguíneos -
análise multivariada**

VARIÁVEL	OR	IC – 95%	p
Idade (51,8±11,3)	1,099	1,026-1,177	0,007
Transfusão CH (md=5U)	1,027	1,019-1,159	<0,001
Transfusão CP(md=10 U)	1,017	1,030-1,180	<0,001
Transfusão Comp plasm (md= 18 U)	1,021	1,014-1,165	<0,001
Cell-Saver (md=1129ml)	1,022	1,020-1,115	0,01

CH= concentrado de hemácias; CP= concentrado de plaquetas; Comp. plasm.= componentes plasmático; OR= razão de chance; IC= intervalo de confiança; p= significância; U= unidade

Com relação aos diferentes preparos dos CH, observamos que pacientes mortos precocemente receberam maior quantidade de CH sem qualquer preparo para diminuir o seu conteúdo leucocitário ou o sobrenadante dos Ch (Tabela 9). Esses dados não foram submetidos à análise estatística em virtude da distribuição irregular dos diferentes preparos dos CH e do número reduzido de amostra.

Tabela 9 – Total transfundido dos diferentes preparos de concentrados de hemácias e relação com o óbito precoce (n=19)

	CHD	CHL	Ch	CHF
Total transfundido (n= 106)	534 (64,6%)	154 (18,6%)	129 (15,7%)	9 (1,1%)
Óbito precoce (n= 19)	130 (38,6%)	27 (8%)	178 (52,8%)	2 (0,6%)

CHD= concentrado de hemácias com redução de leucócitos; CHL= CH lavadas; CHF= concentrado de hemácias filtradas; Ch= concentrado de hemácias sem redução de leucócitos ou não lavadas. Os valores expressos registram o total de unidades transfundidas e o valor % correspondente.

4.2.1.2 Óbito tardio

Onze pacientes (13,8%) evoluíram ao óbito tardiamente, entre oito a quarenta meses após o transplante. As causas estão relacionadas na Tabela 10. Não foi evidenciado valor independente da transfusão ou do tempo de armazenamento dos CH neste evento como identificado na Tabela 11. Foi visto que apenas quatro pacientes foram a óbito no período de oito a doze meses após o transplante.

Tabela 10 – Causas de óbito- pacientes com seguimento a longo prazo (n= 11)

Óbito Tardio	Nº casos
Recidiva Neoplasia/Metástases	4
AVC isquêmico	1
Sepsis (Bacteriana)	2
Sepsis (Fúngica)	2
Hemorragia Digestiva	1
Falência de Múltiplos Órgãos	1
Total	11

Tabela 11 – Transfusões e óbito tardio

	Sem óbito (n= 69)			Com óbito (n= 11)			p
	P25	P75	md	P25	P75	md	
CH (unidade)	2	6,5	4	2	13	5	0,76
CP (unidade)	0	20	10	0	32	10	0,63
Componentes Plasmáticos (unidade)	8	24,5	16	5	38	14	0,76
Cell-Saver (ml)	728,5	1806	1069	457,5	2567	780	0,49
Tempo de armazenamento (dias)	8,1	17,7	13,4	9,3	19	12,9	0,30

CH= concentrado de hemácias; CP= concentrado de plaquetas; unidade= 1 bolsa; Intervalo interquartil= P25-P75; md= mediana; p= significância

4.2.2 Infecções pós-operatórias

4.2.2.1 Pacientes transplantados (n= 100)

Identificamos o papel independente das transfusões dos diferentes componentes sanguíneos na maior frequência das infecções pós-operatórias: CH ($p=0,002$); CP ($p=0,01$) e Componentes plasmáticos ($p=0,01$). Não houve relação entre este desfecho e o volume recuperado pela máquina de autotransfusão-Cell-Saver® ($p=0,10$), assim como para o tempo de armazenamento dos CH ($p=0,70$). (Tabela 12). Apesar de 106 pacientes serem transplantados, foram avaliados cem deles , pois seis evoluíram para óbito em período ≤ 4 dias.

Tabela 12-Transfusões e infecção pós-operatória precoce (n= 100)

	Sem infecção (n= 40)			Com infecção (n= 60)			p
	P25	P75	md	P25	P75	md	
CH (unidade)	1	6	3,5	3	11,5	6	0,002
CP (unidade)	4	20	8	8	20	12	0,01
Comp. plasm. (unidade)	6,7	23	15	13,3	30,8	19	0,01
Cell-Saver (ml)	517	1504	965	741	2500	1215	0,10
Tempo de armazenamento (dias)	7,4	18,1	14,2	8,1	18,9	13,5	0,70

CH= concentrado de hemácias; CP= concentrado de plaquetas; Comp. plasm.= componente plasmático; unidade= 1 bolsa; md= mediana; intervalo interquartil (P25,P75); p= significância

4.2.2.2 Pacientes com seguimento (n= 80)

Houve impacto significativo para a transfusão de CH ($p=0,001$) e componentes plasmáticos ($p= 0,02$) entre os pacientes acompanhados ao longo do estudo; o mesmo efeito não foi associado à transfusão de CP ($p=0,17$), ao uso da Cell-Saver ® ($p=0,15$) e com o tempo de armazenamento dos CH transfundidos ($p= 0,61$) (Tabela 13).

Tabela 13 - Transfusões e infecção pós-operatória precoce em pacientes com seguimento a longo prazo (n=80)

	Sem infecção (n= 39)			Com infecção (n= 41)			p
	P25	P75	md	P25	P75	md	
CH (unidade)	1	5	3	3	10	5	<0,001
CP (unidade)	0	15	10	8	20	10	0,17
Comp. plasm. (unidade)	6	21,5	15	10	29	18	0,02
Cell- Saver (ml)	490	1491	822	725,2	2298	1163	0,15
Tempo de armazenamento (dias)	8,1	17,2	13,8	8,5	19,8	14,7	0,61

CH= concentrado de hemácias; CP= concentrado de plaquetas; Comp. plasm.= componente plasmático; unidade= 1 bolsa; md= mediana; Intervalo interquartil= P25-P75; p= significância

4.2.3 Infecção precoce pelo Citomegalovírus

4.2.3.1 Pacientes transplantados (n= 100)

Observamos tendência entre a infecção pelo CMV e a transfusão de CH e CP (componentes celulares), mas não foi observado significado estatístico ($p=0,058$ e $0,064$, respectivamente). Não houve associação com o tempo de armazenamento (Tabela 14).

Tabela 14 - Transfusões e infecção precoce pelo CMV (n= 100)

	Sem infecção (n= 90)			Com infecção (n= 10)			p
	P25	P75	md	P25	P75	md	
CH (unidade)	2	8	4	4	13,8	6	0,058
CP (unidade)	4	12	8	8	30	24	0,064
Comp. plasm. (unidade)	8	28,5	16	18,2	33,5	26,5	0,10
Cell-Saver (ml)	550	2026	1069	830,5	2434	1688	0,19
Tempo de armazenamento (dias)	7,1	18,9	12,7	8,9	18,1	14,7	0,89

CH= concentrado de hemácias; CP= concentrado de plaquetas; Comp. plasm.= componente plasmático; unidade= 1 bolsa; md= mediana; Intervalo interquartil= P25-P75; p= significância.

4.2.3.2 Pacientes com seguimento (n= 80)

A transfusão de CH foi um fator independente para a infecção pelo CMV ($p=0,01$), sendo o mesmo efeito observado para a transfusão de componentes plasmáticos ($p=0,04$). Não evidenciamos associação com a transfusão de CP e o volume recuperado da Cell-Saver, como também com o maior tempo de armazenamento dos concentrados de hemácias (Tabela 15).

Tabela 15 - Transfusões e infecção precoce pelo CMV em pacientes com seguimento a longo prazo (n=80)

	Sem CMV (n= 71)			Com CMV (n= 9)			p
	P25	P75	md	P25	P75	md	
CH (unidade)	2	6	4	4,5	16,5	6	0,01
CP (unidade)	0	20	10	2,5	35	15	0,28
Comp. Plasm. (unidade)	7	23	16	17,5	40	28	0,04
Cell-Saver	538,5	1920	852	874,5	2226	1537	0,20
Tempo de armazenamento (dias)	8,3	17,9	13	8,1	20,3	14,7	0,77

CH= concentrado de hemácias; CP= concentrado de plaquetas; Comp. Plasm.= componente plasmático; unidade= 1 bolsa; md= mediana; Intervalo interquartil= P25-P75; p= significância

4.2.4 Infecções tardias

4.2.4.1 Pacientes com seguimento (n= 80)

Não foi identificada associação entre a ocorrência de infecções tardias e a transfusão dos diferentes componentes sanguíneos e o tempo de armazenamento dos CH (Tabela 16).

Tabela 16-Transfusões e infecções em pacientes com seguimento a longo prazo (n=80)

	Sem infecção (n= 37)			Com infecção (n= 43)			p
	P25	P75	md	P25	P75	md	
CH (unidade)	1	6	4	2	9	5	0,44
CP (unidade)	8	20	10	0	10	10	0,08
Comp. Plasm. (unidade)	7	25	16	8	28	16	0,79
Cell-Saver (ml)	748,2	2271	1275	510	1606	1032	0,76
Tempo de armazenamento (dias)	7,7	20,3	12,5	9,5	17,5	14,5	0,81

CH= concentrado de hemácias; CP= concentrado de plaquetas; Comp. Plasm.= componente plasmático; unidade= 1 bolsa; md= mediana; Intervalo interquartil= P25-P75; p= significância

4.2.5 Infecções tardias pelo CMV

4.2.5.1 Pacientes com seguimento (n= 80)

A transfusão de CH foi um fator independente para a infecção pelo CMV ($p=0,02$). Não evidenciamos a maior frequência da infecção com a transfusão dos outros componentes sanguíneos ou com o tempo de armazenamento dos CH (Tabela 17).

Tabela 17- Transfusões e infecção tardia pelo CMV em pacientes com seguimento a longo prazo (n=80)

	Sem CMV (n= 60)			Com CMV (n= 20)			p
	P25	P75	md	P25	P75	md	
CH (unidade)	1,2	6	4	3,2	11,2	5,5	0,02
CP (unidade)	0	20	10	0	25	10	0,55
Comp. Plasm. (unidade)	8	47	28,5	13,2	63	37	0,46
Cell-Saver	550	2110	852	600,5	1646	1168	0,77
Tempo de armazenamento (dias)	7,5	19,4	12,9	9,1	17,6	14,2	0,65

CH= concentrado de hemácias; CP= concentrado de plaquetas; Comp. plasm.= componente plasmático; unidade= 1 bolsa; md= mediana; Intervalo interquartil= P25-P75; p= significância

4.2.6 Infecções graves tardias

4.2.6.1 Pacientes com seguimento (n= 80)

Não foi evidenciada qualquer participação dos componentes sanguíneos transfundidos neste desfecho, assim como para o tempo de armazenamento dos CH (Tabela 18). A frequência e o tipo de infecções consideradas graves estão descritas na Tabela 19.

Tabela 18 -Transfusões e infecções graves em pacientes com seguimento a longo prazo (n=80)

	Sem infecção			Com infecção			p
	(n= 64)			(n= 16)			
	P25	P75	md	P25	P75	md	
CH (unidade)	2	7,8	4	2,3	6	5	0,59
CP (unidade)	9	26	13,5	3,5	19	11	0,24
Comp. Plasm. (unidade)	7,3	26,8	16	8,5	21	16	0,82
Cell-Saver	641	2030	1129	486	1394,5	1048	0,32
Tempo de armazenamento (dias)	7,9	18,9	13	8,8	18,8	14,5	0,73

CH= concentrado de hemácias; CP= concentrado de plaquetas; Comp. plasm.= componente plasmático; unidade= 1 bolsa; md= mediana; Intervalo interquartil= P25-P75; p= significância

Tabela 19 - Infecções graves em pacientes com seguimento a longo prazo (n=80)

Tipo de Infecção	Nº pacientes
Criptococose SNC	2
Pneumonia por Cândida	1
Esofagite por Cândida	1
Bilioma + Hifas urina	1
Colangite Bacteriana	5
Pneumonia Bacteriana	3
Tuberculose	1
Herpes Zoster	2
Total	16

4.2.7 Tempo de hospitalização

4.2.7.1 Tempo internação em UTI de Pacientes transplantados (n= 106)

Os pacientes com tempo de permanência em UTI ≥ 5 dias receberam maior quantidade de CH ($p < 0,001$) e de componentes plasmáticos ($p = 0,03$), não sendo observada essa relação para os CP ($p = 0,14$) e uso da Cell-Saver® ($p = 0,54$) (Tabela 20). O tempo prolongado em UTI foi associado com maiores escores do MELD ($p = 0,001$) (Tabela 7). A partir da análise multivariada, verificamos que, para o desfecho de maior permanência em UTI, MELD, transfusão de hemácias e

componentes plasmáticos eram variáveis dependentes (Tabela 21). Quando definimos, entretanto, um *cutoff* para transfusão de CH de cinco unidades, identificamos nos pacientes transfundidos com cinco ou mais unidades, uma associação significativa com este desfecho, pois, nesses casos, não foi demonstrada a associação com maiores escores do MELD, de modo que consideramos a transfusão de hemácias ≥ 5 unidades associada de forma independente ao desfecho maior tempo de permanência na UTI (Tabelas 22 e 23).

Tabela 20 - Transfusões e tempo total de internação (n= 100)

	UTI < 5	UTI ≥ 5	p	Internação		p
	dias	dias		< 28 dias	≥ 28 dias	
	md	md		md	md	
CH (unidade)	3	6	<0,001	3	5,5	0,004
CP (unidade)	8	12	0,14	8	16	0,005
Comp. Plasm (unidade)	16,5	22,5	0,03	15,5	18,5	0,01
Cell-Saver (ml)	805	1390	0,54	763	1495	0,08
Tempo de armazenamento (dias)	14,1	15,4	0,21	13,8	16,9	0,64

CH= concentrado de hemácias; CP= concentrado de plaquetas; Comp. Plasm.= componente plasmático; unidade= 1 bolsa; md= mediana; p= significância

Tabela 21 - Tempo permanência UTI ≥ 5 dias e tempo total de internação ≥ 28 dias - análise multivariada (n= 100)

	UTI ≥ 5 dias			Internação ≥ 28 dias		p
	OR	IC-95%	p	OR	IC-95%	
MELD (≥16,5)	1,043	0,91-1,195	0,37	1,030	0,89-1,205	0,29
Transfusão CH	1,054	0,92-1,208	0,12	1,050	0,90-1,269	0,15
Transfusão CP				1,052	0,96-1,218	0,17
Transfusão Comp. Plasm.	1,01	0,958-1,068	0,24			

CH= concentrado de hemácias; CP= concentrado de plaquetas; Comp. Plasm.= componente plasmático; OR= Razão de Chance; IC 95%= intervalo de confiança; p= significância

Tabela 22 – Transfusões de CH < ou ≥ 5 unidades e desfechos nos pacientes transplantados e em pacientes com seguimento a longo prazo (n=80)

	Transplantados		p	Com seguimento		p
	CH < 5	CH ≥ 5		CH < 5	CH ≥ 5	
Óbito precoce	21%	79%	0,006			
CMV pós-operatório	30%	70%	0,32	4,8%	18,4%	0,08
Infecção pós-operatória	40%	60%	0,08	50%	68,4%	0,15
UTI ≥ 5 dias	37,10%	64,30%	0,03	35,7%	60,5%	0,046
Internação ≥ 28 dias	36,50%	63,00%	0,03	34,1%	59,8%	0,040

CMV= citomegalovírus; UTI= unidade de tratamento intensivo; CH= concentrado de hemácias; n= n° total de eventos expressos em percentual (%); p= significância.

Tabela 23 – Tempo permanência em UTI \geq 5 dias e tempo total de hospitalização \geq 28 - análise multivariada (n= 100)

	UTI \geq 5 dias			Internação \geq 28 dias		
	OR	IC-95%	p	OR	IC- 95%	p
MELD (\geq 16,5)	1,024	0,940-1,190	0,14	1,036	0,970-1,212	0,12
Transfusão CH (md =5,5-6 U)	1,054	1,008-1,170	<0,001	1,040	1,021-1,169	0,004

CH= concentrado de hemácias; OR= Razão de Chance; IC= Intervalo de confiança; p= significância; U= unidades

4.2.7.2 Tempo total de hospitalização de pacientes transplantados (n= 106)

Os pacientes que receberam maior quantidade de componentes sanguíneos ficaram mais tempo hospitalizados (Tabela 20). Não houve associação com o volume processado na máquina de autotransfusão ($p=0,08$) ou com relação ao tempo de estocagem dos CH ($p=0,64$). Para o tempo de internação em UTI, houve interferência com o escore MELD (Tabela 7) e após análise multivariada, consideramos a transfusão de hemácias \geq 5 unidades associada de forma independente, ao maior tempo de hospitalização (Tabela 23). O mesmo efeito também foi observado para o óbito precoce ($p=0,006$) Não foi evidenciado impacto com a ocorrência de infecções (Tabela 22).

4.2.7.3 Tempo internação em UTI de pacientes com seguimento a longo prazo (n=80)

Com relação ao desfecho de tempo de permanência na UTI, verificamos associação entre a transfusão de CH ($p < 0,001$) e os componentes plasmáticos ($p = 0,03$) (Tabela 24) como também para os maiores valores do MELD ($p = 0,001$) (Tabela 7). Na análise multivariada foi verificado que tais variáveis eram dependentes (Tabela 25). Todavia, quando utilizamos o valor de corte para transfusão de CH de cinco unidades, concluímos que, para transfusões iguais ou superiores a cinco unidades, não havia interferência do escore MELD (Tabela 26).

Tabela 24 - Transfusões e tempo de internação em UTI \geq 5 dias em pacientes com seguimento a longo prazo (n=80)

	Não (n= 41)			Sim (n= 39)			p
	P25	P75	md	P25	P75	md	
CH (unidade)	2	7,8	4	11,5	16,5	15	<0,001
CP (unidade)	3,5	19	11	9	26	13,5	0,14
Comp. Plasm. (unidade)	8,5	21	16	7,3	26,8	16	0,03
Cell-Saver	486	1394	1048	641	2030	1129	0,54
Tempo de armazenamento (dias)	5,8	11,8	9,8	7,6	12,3	10,7	0,71

CH= concentrado de hemácias; CP= concentrado de plaquetas; Comp. Plasm.= componente plasmático; unidade= 1 bolsa; md= mediana; Intervalo interquartil= P25-P75; p= significância

Tabela 25- Tempo permanência em UTI ≥ 5 dias e tempo total de hospitalização ≥ 28 dias em pacientes com seguimento a longo prazo (n=80) -análise multivariada (n= 80)

	UTI ≥ 5 dias			Internação ≥ 28 dias		
	OR	IC-95%	p	OR	IC-95%	p
MELD (≥16,5)	0,980	0,890-1,190	0,35	1,010	0,986-1,262	0,17
Transfusão CH (md 6-UTI md 5,5 - internação)	1,125	0,980-1,208	0,49	0,940	0,897-1,192	0,29
Transfusão CP (md 12-UTI/ md 16-internação)				1,007	0,957-1,024	0,40
Transfusão Comp. Plasm. (md 22,5-UTI/ md 18,5- internação)	1,118	0,90-1,180	0,45	1,021	0,927-1,158	0,35

CH= concentrado de hemácias; CP= concentrado de plaquetas; OR= Razão de Chance; IC= Intervalo de confiança; p= significância

Tabela 26 - Tempo permanência em UTI ≥ 5 dias e tempo total de internação ≥ 28 dias, MELD e transfusão de CH ≥ 5 unidades em pacientes com seguimento a longo prazo (n=80)-análise multivariada

	UTI ≥ 5 dias			Internação ≥ 28 dias		
	OR	IC-95%	p	OR	IC-95%	p
MELD (≥16,5)	1,019	0,900-1,200	0,10	1,027	0,980-1,280	0,09
Transfusão CH (≥ 5U)	1,030	1,010-1,380	0,01	1,100	1,080-1,390	0,02

CH= concentrado de hemácias; OR= razão de chance; IC= intervalo de confiança; p= significância; U= unidades

4.2.8 Tempo total de internação

A transfusão dos componentes sanguíneos teve impacto significativo no tempo em que os pacientes ficaram internados após o TOF, verificado tanto para os CH ($p=0,004$), CP ($p=0,01$) quanto para os componentes plasmáticos ($p=0,01$) (Tabela 27). O mesmo efeito já referido entre os valores de MELD, tempo de internação em UTI e transfusão de CH ≥ 5 unidades foi observado neste evento (Tabela 26). Não constatamos associação entre a utilização da Cell-Saver ($p=0,08$) e o maior tempo de armazenamento dos CH ($p=0,79$) (Tabela 27).

Tabela 27- Transfusões e tempo total de hospitalização ≥ 28 dias em pacientes com seguimento a longo prazo (n=80)

	Não (<28dias)			Sim(≥ 28 dias)			p
	(n= 42)			(n= 38)			
	P25	P75	md	P25	P75	md	
CH (unidade)	1,8	5	3	3	10,5	5,5	0,004
CP (unidade)	4,8	15	12	10	29	20	0,01
Comp. Plasm. (unidade)	6	20	15,5	10	34,5	18,5	0,01
Cell-Saver (ml)	631	1220	763	552,5	2298	1495	0,08
Tempo de armazenamento (dias)	7	17,7	13	6,7	17,5	11	0,79

CH= concentrado de hemácias; CP= concentrado de plaquetas; Comp. Plasm.= componente plasmático; unidade= 1 bolsa; md= mediana; Intervalo interquartil= P25-P75; p= significância

4.2.9 Efeito da transfusão de CH \leq 2 unidades

Ao avaliar o efeito de menor quantidade de CH transfundidas sobre os desfechos, definimos o valor de duas unidades. Identificamos 21 pacientes que foram transfundidos com duas ou menos unidades de CH e, nesse grupo, verificamos menor frequência de CMV pós-operatório e menor tempo de internação em UTI, mas sem significado estatístico. O mesmo foi observado nos pacientes com maior tempo de seguimento (Tabela 28). O perfil dos pacientes que não receberam transfusão de CH ou receberam quantidades iguais ou menores a duas unidades está descrito na Tabela 29.

Tabela 28 - Transfusões de concentrados de hemácias (CH) \leq ou $>$ 2 unidades e os desfechos - Comparação entre os pacientes transplantados(n=106/n=100) e com seguimento a longo prazo (n=80)

	Transplantados		p	Com seguimento		p
	CH \leq 2	CH $>$ 2		CH \leq 2	CH $>$ 2	
Óbito precoce	21,1% (n= 4)	78,9% (n= 15)	0,09			
CMV pós-operatório	0%	100% (n= 10)	0,06	0%	100%	0,057
Infecção pós-operatória	18,3% (n= 11)	81,7% (n= 49)	0,07	20,9% (n= 9)	79,1% (n= 38)	0,08
UTI \geq 5 dias	7,5% (n= 3)	92,5% (n= 40)	0,06	7,7% (n= 3)	92,3% (n= 36)	0,06
Internação \geq 28 dias	20% (n= 9)	80% (n= 36)	0,08	18,4% (n= 7)	81,6% (n= 31)	0,08

CH= concentrado de hemácias; n= n° total de eventos expressos em percentual (%); p= significância

Tabela 29 - Características dos pacientes transplantados (n=106) e aqueles que receberam transfusão de menores quantidades de concentrados de hemácias (n=21)

Características	Todos os pacientes (n= 106)	Pacientes com transfusão CH ≤ 2 unidades (n= 21)	p
Idade receptor (anos)	51,8 ± 11,3	53 ± 12,0	0,79
Gênero masculino	61,30%	57,1%	0,68
Gênero feminino	38,70%	42,9%	0,28
CPT A	11%	4,8%	0,20
CPT B	57%	85,7%	0,39
CPT C	32%	9,5%	0,09
MELD	16,5 ± 5,9	14,5 ± 3,1	0,31

CPT= child-pugh-turcotte; MELD= model of end liver disease; u= unidades; características descritas com média e desvio padrão e por frequência (%)

4.3 TEMPO DE ARMAZENAMENTO DOS CONCENTRADOS DE HEMÁCIAS

Definimos um valor de corte de quinze dias (mediana) para avaliar o efeito do tempo de armazenamento nos desfechos. Foram considerados em conjunto os CHD, CHL, Ch e representados nas tabelas como CH.

Foi visto que 63,5% dos CH transfundidos nos pacientes transplantados foram estocados por período ≤ 15 dias; quando avaliamos os oitenta pacientes

com seguimento, constatamos que 74,3% foram armazenados por esse mesmo período, mas essa diferença não teve significado estatístico ($p=0,42$). Constatamos que apenas 20% dos concentrados de hemácias transfundidos tinham tempo de armazenamento superior a 21 dias.

Nas Tabelas 30 e 31, foi referida a relação entre o tempo de armazenamento e os desfechos em todos os pacientes transplantados e naqueles que foram acompanhados ao longo do estudo. Concluimos não haver significância dessa variável neste estudo.

Tabela 30 - Relação entre os desfechos e o tempo de armazenamento dos CH (n= 106)

Características	< 15 dias	≥ 15 dias	p
Óbito precoce	33,90%	27,30%	0,36
Infecção precoce	60,8%	64,9%	0,70
CMV precoce	24%	30%	0,89
Infecção tardia	54,5%	56,1%	0,90
CMV tardio	30%	29%	0,90
Internação ≥ 28 dias	49,1%	51,9%	0,78
Internação UTI ≥ 5 dias	47,5%	54,5%	0,21

CMV= citomegalovírus; UTI= unidade de tratamento intensivo; total de eventos expressos em percentual (%); p= significância

Tabela 31 - Relação entre os desfechos e o tempo de armazenamento dos CH nos pacientes com seguimento a longo prazo (n=80)

Características	< 15 dias	≥ 15 dias	p
Óbito tardio	16,70%	7,10%	0,30
Óbito precoce (n= 106)	33,90%	27,30%	0,36
Infecção precoce	59,50%	67,90%	0,61
CMV	28,60%	28,60%	0,69
Infecção tardia	52,40%	57,10%	0,81
CMV tardio	27,5%	30,5%	0,65
Internação ≥ 28 dias	50,00%	53,60%	0,81
Internação UTI ≥ 5 dias	48,40%	51,50%	0,71

CMV= citomegalovírus; UTI= unidade de tratamento intensivo; total de eventos expressos em percentual (%); p= significância

4.4 AVALIAÇÃO DA INTERFERÊNCIA DOS FATORES DE CONFUSÃO

A possível interferência de fatores de confusão foi avaliada separadamente, contemplando seu efeito no período pós-operatório (n= 106) e após a alta hospitalar com seguimento a longo prazo (n= 80). Na Tabela 7, verificamos associação entre alguns desses fatores de confusão e desfechos nos 106 pacientes, sendo registrado apenas o valor de p (significância). Concluímos que a idade dos pacientes foi o fator que teve influência estatisticamente significativa para o desfecho óbito precoce ($p=0,02$), e o escore MELD para o desfecho tempo de internação (em UTI $p=0,001$ e tempo total de hospitalização $p=0,007$). Fatores

de confusão como os escores CPT ($p=0,600$) e a idade do doador ($p=0,634$) não tiveram significado estatístico para os desfechos analisados. Com relação à idade dos pacientes, identificamos uma tendência entre esta variável e a maior frequência de infecções pós-operatórias, inclusive para o CMV. Não houve associação entre idade dos doadores e gênero dos pacientes nos desfechos. Nas Tabelas 32, 33 e 34 estão referidos os valores de p (significância) para cada desfecho e os fatores de confusão.

Tabela 32 - Gênero dos pacientes com seguimento a longo prazo e desfechos (n= 80)

Desfecho	Masculino (n)	Feminino (n)	p
Internação ≥ 28 dias	23	18	0,75
Infecção pós-operatória	29	18	1
CMV pós-operatório	13	7	1
Infecção após alta hospitalar	11	19	0,25
Internação UTI ≥ 5 dias	17	11	0,58
Óbito	5	6	0,31

CMV= citomegalovírus; UTI= unidade de tratamento intensivo; n= n° total de pacientes com o desfecho; p= significância

Tabela 33 - Escores CPT / MELD em pacientes com seguimento a longo e desfechos (n= 80)

Desfecho	CPT*= p	MELD(16,5 ±5,2) = p
Internação ≥ 28 dias	0,42	0,007
Infecção pós-operatória	0,22	0,06
CMV pós-operatório	0,07	0,74
Infecção após alta hospitalar	0,07	0,55
Internação UTI ≥ 5 dias	0,24	0,001
Óbito	0,07	0,43

CMV= citomegalovírus; UTI= unidade de tratamento intensivo; p= nível de significância; CPT* : diferença entre as freqüências das classes A,B e C.

Tabela 34 - Idade dos pacientes com seguimento a longo prazo, idade dos doadores e desfechos (n= 80)

Desfecho	n°	Idade	p	Idade	p
	pacientes	paciente		doadores	
Infecção pós-operatória	47	49,3 ± 11,9	0,31	44,1 ± 14,5	0,11
CMV pós-operatório	20	52 ± 9,6	0,41	45,4 ± 15,3	0,28
Infecção após alta hospitalar	43	53,9 ± 9,6	0,06	41 ± 14,8	0,67
CMV após alta hospitalar	9	52,9 ± 9,1	0,06	41,7 ± 15,1	0,71

CMV= citomegalovírus; as idades estão expressas com média e desvio padrão; p= significância

Com relação à condição do fígado transplantado, avaliamos o tempo de isquemia fria e a condição do órgão no momento do transplante (ideal ou

marginal) e concluímos que essas variáveis não tiveram qualquer influência na quantidade de componente transfundido (Tabela 35).

Tabela 35 - Tempo de isquemia fria, condições do órgão doado e quantidade de componentes sanguíneos transfundidos nos pacientes transplantados (n= 106)

	Tempo de Isquemia			Condições do Órgão		p
	< 12 horas	≥ 12 horas	p	Ideal	Marginal	
	md			md		
CH	3,1	4,1	0,34	4	4	0,84
CP	8	12	0,54	8	10	0,76
Comp. plasm	18	16	0,86	18	18	0,87
Cell-saver®	960	1219	0,16	1120	1264	0,20

CH= concentrado de hemácias; CP= concentrado de plaquetas; Comp. plasm: componentes plasmáticos; md= mediana ; p=significância

Outro fator avaliado foi o nível sérico do FK e a quantidade de drogas IMS utilizadas pelos pacientes ao longo do estudo. Na Tabela 36, constam os valores medianos utilizados para cada IMS e o valor de significância (p) para cada desfecho analisado. Concluímos que a utilização de IMS não teve impacto na maioria dos desfechos analisados, com exceção do fato de que pacientes que utilizaram menores quantidades de MMF tiveram maior frequência de óbitos tardios. Esse achado necessita de estudo mais detalhado e provavelmente com número maior de pacientes

Tabela 36 - Quantidade utilizada de drogas imunossupressoras e desfechos nos pacientes com seguimento a longo prazo (n=80)

Desfechos	FK	p	MMF (g)	p	Pred (g)	p
	NS		md		md	
Óbito tardio	7,9		268		4,8	
Sem óbito tardio	8,2	0,5	540	0,03	4,2	0,48
Infecção pós-operatória	8,8		569		5,1	
Sem infecção pós-operatória	8,1	0,49	409	0,51	4,4	0,08
Infecção por CMV	7,7		443		5,0	
Sem infecção por CMV	8,9	0,68	506,5	0,3	4,5	0,09
Infecção após alta hospitalar	8,8		443,5		4,6	
Sem infecção após alta	7,9	0,71	516,5	0,41	5,1	0,57
CMV após alta hospitalar	6,5		449,6		4,7	
Sem CMV após alta hospitalar	8,1	0,28	506,5	0,57	5,1	0,41

CMV= citomegalovírus; MMF= micomofetilfenolato (gramas); FK= tacrolímus; NS= nível sérico; Pred= prednisona (gramas); md= mediana; p= nível significância

5 DISCUSSÃO

A transfusão de sangue constitui-se em evento irreversível que acarreta benefícios e potenciais riscos ao receptor. Tais riscos são conhecidos como reações transfusionais e dizem respeito às intercorrências devidas à transfusão de componentes sanguíneos, seja durante, seja após a sua realização. A partir desse estudo de coorte histórico, procuramos evidenciar as consequências da transfusão de componentes sanguíneos alogênicos em 106 pacientes submetidos ao TOF. Eles foram acompanhados em dois períodos para melhor avaliação do efeito transfusional. O primeiro foi o perioperatório, de maior gravidade pela instabilidade clínica e cirúrgica dos pacientes, quando avaliamos o efeito transfusional em curto prazo, e o segundo, após a alta hospitalar, para compreendermos a extensão das possíveis consequências da terapia transfusional em longo prazo. Comparando os 106 pacientes transplantados, durante a internação e após a alta hospitalar, percebemos que não houve diferença estatística quanto à idade ($p=0,31$) e gênero dos pacientes ($p=0,90$), idade dos doadores de fígado ($p=0,634$), escores CPT ($p=0,600$) e MELD ($p=0,27$), mostrando semelhança entre os dois momentos de acompanhamento para os fatores considerados como de confusão. É importante salientar que os pacientes com maior tempo de seguimento representam transplantados que não evoluíram precocemente ao óbito, o que lhes poderia atribuir uma condição de menor gravidade.

Todos os pacientes transplantados foram transfundidos com algum componente sanguíneo. Analisando o efeito transfusional durante o período perioperatório, evidenciamos associação independente entre a transfusão dos diferentes hemocomponentes e o óbito precoce. Houve diferença estatisticamente

significativa para a transfusão de CH ($p < 0,001$), de CP ($p < 0,001$) e de componentes plasmáticos ($p < 0,001$); do mesmo modo, o volume de sangue recuperado durante a aspiração do campo operatório (Cell-Saver®) teve impacto direto na evolução para o óbito ($p = 0,004$). Trabalhos realizados em cirurgias cardíacas e em pacientes internados em UTI associaram a mortalidade durante a internação ao maior número de transfusões^{40,120,142}. O mesmo foi visto em pacientes que realizaram transplante hepático, quando o maior volume de transfusões no período transoperatório foi associado ao pior prognóstico¹⁴¹. Para esse desfecho, constatamos que a idade do paciente contribuiu significativamente ($p = 0,02$). Ao realizarmos análise multivariada, verificou-se que a idade era uma variável independente para tal desfecho ($p = 0,007$).

Constatamos que os pacientes que foram a óbito mais precocemente utilizaram maior quantidade de CH sem preparo - sem remoção da camada leucoplaquetária ou não lavadas - (23%), quando comparados com o grupo de pacientes que foi a óbito ao longo do estudo (3%) e com aqueles que tiveram seguimento (8,8%). É possível acreditar que o maior aporte desse tipo de concentrado possa ter maior efeito deletério, não imune e mais imediato, no óbito precoce e que poderia estar relacionado ao comprometimento da microcirculação. Esse dano dever-se-ia à maior adesão de hemácias ao endotélio, à ocorrência de fenômenos trombóticos, liberação tecidual de O_2 e à diminuição de deformabilidade das hemácias^{18,143-144}. Devido à liberação de maior quantidade de substâncias, estas poderiam levar inclusive à falência de múltiplos órgãos¹⁴⁴ e ocorreria maior liberação desses produtos do armazenamento, quando da utilização de componentes sem remoção de plasma sobrenadante ou redução de

leucócitos (utilização de maior volume de concentrados de hemácias que não foram lavados ou sem remoção do *buffy-coat*).

É importante lembrar que níveis de 2,3-DPG caem próximos a zero na segunda semana de armazenamento, quando são observados importantes danos bioquímicos e biomecânicos nos CH. Embora esses níveis possam ser recuperados após a sua infusão, a habilidade para que essas hemácias recuperem a sua condição para liberar oxigênio é prejudicada nas primeiras 24 horas ¹⁴⁵. Isso significa que, independente de a transfusão elevar as taxas de hemoglobina, pode não haver a melhora da oxigenação tecidual ¹⁴⁵. Em trabalho realizado por Tinmouth e Chi-Lee, foi referida a associação entre o maior tempo de armazenamento dos CH com mortalidade e falência de órgãos ¹⁴⁶. Não evidenciamos associação entre tempo de armazenamento e óbito precoce.

Quando nos reportamos ao óbito tardio, não identificamos o papel da transfusão dos componentes sanguíneos na maior frequência deste evento: CH ($p=0,76$); CP ($p=0,63$); Comp Plasm ($p=0,76$) e Cell-Saver ($p=0,49$), assim como foi observado em outros estudos ^{121,124,141,147}. Massicotte e outros ¹²⁴ concluíram que a transfusão de mais de quatro unidades de CH estava associada a menor sobrevida em um ano, enquanto Ramos e colaboradores relataram que a menor sobrevida em um ano estava associada com transfusões de mais de seis unidades de glóbulos vermelhos ¹²¹. Em nosso estudo, houve número muito reduzido de pacientes em acompanhamento e que foram a óbito em período de até doze meses (apenas quatro pacientes) e, em virtude dessa pequena amostra, não foi realizada avaliação estatística desse evento. Inclusive, quando utilizamos o valor de corte de cinco unidades de hemácias, não observamos associação entre transfusão e óbito tardio.

Para esse desfecho, não identificamos associação com o maior tempo de armazenamento dos CH ($p=1$).

Estudos avaliando o efeito imunossupressivo associado à transfusão de sangue, relatam o número aumentado de infecções no período pós-operatório, o que foi evidenciado em nosso trabalho. O efeito foi visto tanto para a infusão de CH ($p=0,002$), CP ($p=0,01$) quanto para Comp. Plasm. ($p=0,01$), não havendo relação com o volume processado na recuperação de sangue intraoperatório ($p=0,10$) ou com o tempo de armazenamento dos CH ($p=0,70$). Quando nos reportamos apenas aos pacientes nos quais foi possível maior seguimento, verificamos também o papel independente dos CH ($p<0,001$) e componentes plasmáticos ($p=0,02$) na maior frequência de infecções pós-operatórias de modo que a maior gravidade dos pacientes poderia não influir neste desfecho. Não identificamos associação com a transfusão de CP no grupo com maior tempo de acompanhamento ($p=0,17$) durante o período pós-operatório, o que pode ter ocorrido devido a menor amostra de pacientes, quando comparado ao grupo original de nossa série (80 x 100), pois a quantidade mediana transfundida foi a mesma ($md= 10$ unidades) entre os dois braços de seguimento.

Relatos mais recentes têm identificado que, quanto maior a quantidade de glóbulos vermelhos transfundidos, maior o risco de infecções^{144,148}. No trabalho realizado por Nardo e colaboradores¹¹¹, pacientes que receberam transfusão de hemácias tinham frequência maior de infecções pós-operatórias, quando comparados com pacientes que não receberam transfusão ($p=0,01$).

Muitos trabalhos foram desenvolvidos a fim de demonstrar a associação entre as infecções pós-operatórias e a transfusão de leucócitos residuais nos

componentes celulares, entendendo que a leucorredução seria a alternativa para evitar esse efeito associado à transfusão ^{146,149-153}. Dados obtidos a partir de metanálises não demonstraram associação entre a redução de leucócitos com uso de filtros e menor incidência de infecções pós-operatórias ¹⁵⁴⁻¹⁵⁷. Merece reflexão o fato de não haver significado estatístico à transfusão de CP nas infecções pós-operatórias, o que pode suscitar dúvidas, uma vez que esses componentes não são submetidos a qualquer processamento para remoção de leucócitos. Algumas considerações poderiam justificar, em parte, esse achado como, por exemplo, a maior carga leucocitária nos concentrados de glóbulos vermelhos e o tipo de leucócito residual em virtude das diferentes condições de armazenamento ^{84,148}.

A infecção causada pelo CMV foi avaliada em separado, em virtude da importância desse vírus no contexto do transplante hepático, assim como nos demais transplantes de órgãos sólidos ou medula óssea. Em nossa casuística, as infecções ocorreram até cinco meses pós TOF. Hoppe ¹⁵⁸ verificou que ocorreram infecções pelo CMV até o sexto mês pós-transplante. Humar e colaboradores ¹³⁴ encontraram uma mediana de incidência de infecção pelo CMV de 46 dias, com variação de 22 a 150 dias, enquanto Sheila Sherlock ¹¹⁶ referiu manifestação da doença até noventa dias após o transplante. Verificou-se que a transfusão do concentrado de glóbulos vermelhos foi fator independente na infecção precoce e tardia por este vírus. Ao considerarmos todos os pacientes transplantados, verificamos a tendência entre a transfusão dos componentes sanguíneos e a infecção pelo CMV ($p=0,058$ para CH e $p=0,064$ para CP) o que poderia ser atribuído à mortalidade mais precoce neste grupo, não havendo, portanto, tempo necessário para o desenvolvimento da infecção. No entanto, foi evidenciada a associação entre transfusão e infecção pelo CMV precoce naqueles pacientes

com maior tempo de seguimento para a transfusão de CH ($p=0,01$) e componentes plasmáticos ($p=0,04$). A diferença entre os seguimentos foi de apenas um paciente. A associação entre a transfusão de componentes celulares e a infecção pelo CMV está relacionada ao conteúdo leucocitário desses componentes, apesar de não termos identificado associação com a transfusão de CP, o que já foi discutido previamente neste estudo. Com relação aos componentes plasmáticos, poderíamos relacionar tal achado ao que foi considerado em outros estudos em relação à liberação de material armazenado nos leucócitos e que poderia ser encontrado no plasma, devido à lise celular durante o processo de descongelamento¹⁵⁹⁻¹⁶¹. Em trabalho recentemente realizado em nosso meio, não foi demonstrado o efeito da transfusão de componentes celulares na infecção pelo CMV¹⁵⁸.

Quando consideramos as infecções que ocorreram mais tardiamente, não identificamos associação com a transfusão dos diferentes componentes sanguíneos, conforme fora identificado no período pós-operatório; entretanto, quando consideramos exclusivamente a infecção tardia causada pelo CMV, constatamos associação independente apenas com a transfusão de CH ($p=0,02$). Entre as infecções mais tardias, foram consideradas algumas de maior gravidade, em virtude da necessidade de internação hospitalar para tratamento, não ocorrendo associação com a transfusão de qualquer componente sanguíneo para este desfecho.

Outro desfecho relacionado com a transfusão dos hemocomponentes foi a associação com o maior tempo de hospitalização (igual ou maior que 28 dias), evidenciado tanto para CH ($p=0,004$), CP ($p=0,005$) e Componentes Plasmáticos ($p=0,01$), mas não para o volume de sangue obtido a partir da máquina de

recuperação intraoperatória ($p=0,64$). Achados semelhantes foram vistos quando analisamos o maior tempo de permanência em UTI: CH ($p<0,001$) e CP ($p=0,03$). Não foi evidenciada associação com a recuperação de sangue no campo operatório ($p=0,54$) ou com a transfusão de CP ($p=0,14$). Verificamos que a quantidade mediana de CP transfundidos nos pacientes com maior tempo de hospitalização foi superior quando comparada ao maior tempo em UTI (16 x 12), o que, a princípio, poderia proporcionar algum entendimento sobre esse resultado. Ao analisarmos pacientes com maior tempo de observação, verificamos a mesma associação identificada quando analisado todo o grupo de pacientes transplantados.

Identificamos que maiores escores do MELD estavam associados ao desfecho de maior tempo de hospitalização, seja no tempo total de internação, seja em nível de UTI, assim como uma tendência para a maior frequência de infecções pós-operatórias ($p=0,06$), sinalizando que a gravidade dos pacientes poderia constituir-se em importante fator de confusão. O estudo realizado por Brandão demonstrou a importância desse escore na sobrevivência após o transplante hepático ¹⁶². A análise de regressão logística demonstrou que tempo de hospitalização e MELD eram variáveis dependentes. Nardo, em seu recente trabalho, não evidenciou tal associação ¹¹¹. É importante salientar no presente estudo que, quando avaliamos em separado a quantidade de hemácias transfundidas, definindo um *cutoff* (valor mediano) de cinco unidades, verificamos que o escore MELD não se relacionou com o tempo total de hospitalização ($p=0,12$) e em UTI ($p=0,014$). Corwin e colaboradores, ¹⁴² em estudo multicêntrico prospectivo, demonstraram que a transfusão de glóbulos vermelhos foi fator independente associado com a permanência em UTI, tempo de hospitalização e

mortalidade. Essa associação foi encontrada em trabalho realizado em pacientes internados em UTI⁸³ e pós-operatório de cirurgia cardíaca¹⁵². Recentemente não foi demonstrada relação entre o MELD e o volume de componentes sanguíneos transfundidos, em trabalho desenvolvido com pacientes praticantes do credo de Testemunhas de Jeová, submetidas ao transplante hepático¹⁶³. Esse critério de definição de um volume de transfusão de CH de cinco unidades foi também associado ao óbito precoce de forma independente ($p=0,006$), mas sem evidências de associação com as infecções precoces, inclusive para o CMV. Cacciarelli e colaboradores¹¹⁸ não demonstraram efeito transfusional com a infusão de hemácias igual ou superior a cinco unidades no tempo de hospitalização. Quando utilizamos um valor de corte menor (≤ 2 unidades), identificamos tendência entre a menor frequência de infecções pós-operatórias e CMV como também para o menor tempo em UTI ($p=0,065$ e $0,060$, respectivamente). Porém, consideramos importante ressaltar a menor quantidade de concentrados de hemácias transfundidos também teve influencia sobre o óbito precoce ($p=0,09$) e tempo total de hospitalização ($p=0,08$), apesar de não ser estatisticamente significativo. Analisando o perfil desses pacientes, verificamos semelhança quanto à idade e ao gênero, quando os comparamos com todos os pacientes transplantados. Valores do escore MELD eram menores, bem como a frequência do CHILD-C, entre os pacientes com menor volume de transfusão de CH. Apesar de o número pequeno da amostra não possibilitar a análise estatística, não foi evidenciada a infecção pelo CMV nesses pacientes. Seria interessante estudar essa ocorrência com amostra maior do que a utilizada neste estudo, pois, por um lado, temos a associação entre menor volume, menor tempo de hospitalização em UTI e ausência da ocorrência do CMV precoce ou

tardiamente e, por outro lado, temos pacientes com menores escores de MELD e CHILD-C, indicando menor gravidade dos pacientes. Esses escores, porém, não se relacionaram com a frequência da infecção pelo CMV.

Alguns estudos mostram número crescente de transplantes hepáticos sem necessidade de transfusões e com menor risco de complicações^{111,118,142}. Bordin e colaboradores evidenciaram alterações do sistema imune dos receptores após infusão superior a três unidades¹⁶⁴. Em trabalho mais recente, Jagoditsch e outros verificaram aumento na mortalidade pós-operatória em pacientes transfundidos com mais de três unidades de CH³⁵. Estudos com pacientes politraumatizados concluíram que a transfusão maior que de três a cinco e com mais de seis unidades de CH tinha impacto independente na mortalidade (OR 3,22 - $p=0,002$ e OR 4,87 - $p<0,001$, respectivamente)¹⁶⁵.

O efeito deletério causado pelo maior tempo de armazenamento dos CH é analisado e discutido em muitos trabalhos^{41,139,166-167}. Quanto maior ele for, menor a sobrevida e a funcionalidade dos CH após a transfusão^{96,144}, assim como tem sido demonstrado aumento no número de infecções e da morbimortalidade^{97,168-169}.

Não evidenciamos o papel negativo do tempo de armazenamento dos diferentes preparos dos CH nos desfechos analisados, seja quando analisado em todos os pacientes transplantados: óbito ($p=0,36$); infecção pós-operatória ($p=0,70$); infecção precoce pelo CMV ($p=0,89$); infecção tardia ($p=0,90$); CMV tardio ($p=0,54$); tempo prolongado de internação ($p=0,78$) e tempo prolongado em UTI ($p=0,21$), seja também em pacientes com maior tempo de seguimento: óbito tardio ($p=0,30$); infecção pós-operatória ($p=0,61$); infecção precoce pelo CMV

($p=1$); infecção tardia ($p=0,81$); CMV tardio ($p=0,82$); tempo prolongado de internação ($p=0,81$) e tempo prolongado em UTI ($p=0,71$). Esses achados são semelhantes ao de van de Watering analisando pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica ¹⁷⁰. Cabe salientar que apenas 20% dos concentrados de hemácias transfundidos tinham tempo de armazenamento superior a 21 dias, valor utilizado por outros autores no estudo da influência desta variável ^{96,168-169}, o que, em parte, poderia explicar a falta de associação identificada em nosso estudo. Independentemente da falta de associação entre o tempo de armazenamento e os desfechos analisados, acreditamos ser importante uma análise bioquímica mais complexa dos produtos gerados pelo tempo de estocagem dos CH, bem como dos CP e a utilização de marcadores celulares por citometria de fluxo, para melhor avaliar os danos que possam advir dos produtos liberados durante o armazenamento desses componentes. São métodos que exigem maior tecnologia e têm alto custo ^{17,171,172}

Neste estudo, consideramos o volume processado na “Cell-Saver”[®] como um componente sanguíneo e verificamos que teve impacto estatisticamente significativo apenas para o óbito precoce. O volume médio processado foi de, aproximadamente, quatro unidades de CH, ou seja, os pacientes deixaram de receber aproximadamente quatro unidades de CH devido ao uso da Cell-Saver. A presença do hepatocarcinoma não representou contraindicação à utilização da máquina de recuperação intraoperatória, sendo que a indicação do TOF para esses pacientes estava dentro dos critérios de Milão ¹²⁵.

Com relação aos CP e aos componentes plasmáticos, há poucos dados na literatura em que se observe a preocupação em estudar o papel independente da transfusão desses componentes nos desfechos que analisamos. Sreeram e

colaboradores demonstraram que, apesar da identificação de substâncias bioativas liberadas durante o tempo de estocagem de tais componentes, não há associação entre transfusão e complicações pós-operatórias ¹⁶¹. Em outros estudos, os autores demonstraram efeitos indesejáveis relacionados à transfusão de CP ^{13,136-138} e de plasma ^{29,173}.

Finalmente, consideramos o papel desempenhado pelos fatores de confusão em nossos resultados. Alguns trabalhos procuraram identificar fatores relacionados com doador e eventos negativos associados ao TOF. Em relação às condições do fígado transplantado, adequado ou marginal, e idade do doador, constatamos não haver associação com os desfechos. A falta de associação, no entanto, pode decorrer devido ao reduzido número da amostra. Ramos e colaboradores ¹²¹ não encontraram associação entre idade do doador e maior tempo de hospitalização, sobrevivência ou quantidade de sangramento durante o ato cirúrgico. Lee e colaboradores ¹³⁶ verificaram, porém, que doadores com menos de 45 anos tinham melhor sobrevida do enxerto. Moore e colaboradores perceberam que os transplantados com fígado de doadores mais velhos (acima de 60 anos), tinham pior função do enxerto e menor sobrevida ¹¹⁵. Ainda com relação à doação do fígado, avaliamos os possíveis efeitos relacionados ao tempo de isquemia fria e também não encontramos relação como os desfechos. Moore evidenciou que o tempo de isquemia prolongado estava relacionado com a menor sobrevida dos pacientes transplantados ¹¹⁵.

Outro fator de confusão considerado neste estudo foi a ação desempenhada pelas drogas imunossupressoras. Não evidenciamos associação entre a quantidade de droga utilizada (para prednisona ou MMF) ou diferenças nos níveis séricos do FK entre os pacientes acompanhados ao longo do estudo e

os desfechos analisados. Observamos que a menor quantidade de MMF esteve associada a maior mortalidade entre os pacientes acompanhados ao longo do estudo ($p=0,03$). Esse achado necessita de melhor averiguação.

Quando nos reportamos à idade dos pacientes, observamos que os mais velhos evoluíram mais frequente e precocemente ao óbito. Na análise multivariada, a transfusão de sangue e a idade dos pacientes eram variáveis independentes para o óbito precoce ($p=0,02$). Outros estudos não evidenciaram essa relação^{124, 174}. Ramos encontrou associação entre idade dos pacientes e maiores necessidades transfusionais¹²¹. Em nosso trabalho, verificamos maior frequência de infecções pós-operatórias e por CMV associados à idade dos pacientes, mas sem significado estatístico. Não encontramos relação entre os desfechos e o gênero dos pacientes.

É importante ressaltar que os efeitos transfusionais observados em pacientes ao longo do estudo foram limitados ao óbito e às infecções. Outras associações têm sido referidas na literatura, como a recorrência do câncer, tumores *de novo* e situações decorrentes de alterações supressivas do sistema imune, que não foram avaliadas neste trabalho, mas que merecem devida consideração e motivo para trabalhos com pacientes com maior tempo de seguimento. Embora a transfusão possa estar associada à gravidade da condição clínica do paciente, o que pode alterar independentemente a função imune do receptor, acreditamos que toda transfusão de sangue produz impacto no sistema imunitário e que mais estudos seriam necessários para comprovar essa associação.

Destacamos que o efeito transfusional foi melhor documentado no período pós-operatório, associando-se aos desfechos propostos no estudo. Procuramos excluir, através dos escores CPT e MELD, a gravidade dos pacientes como fator importante que pudesse interferir com os desfechos e verificamos que esses dois marcadores não tiveram influência no óbito e nas infecções, permitindo que considerássemos a transfusão como o principal elemento associado a essas ocorrências. Com tais resultados, poderíamos supor que a transfusão ou tem realmente efeito direto sobre os desfechos, ou constitui-se em importante fator de risco que é somado a outras situações inerentes ao período pós-operatório de pacientes submetidos ao transplante hepático.

Nos pacientes acompanhados após a alta hospitalar, verificamos unicamente associação entre maior número de infecções pelo CMV e transfusão de CH. Não evidenciamos a influência de qualquer outro componente ou mesmo os CH nas infecções tardias, mesmo as de maior gravidade ou com óbito. É importante ressaltar a tendência verificada em nosso estudo entre a menor exposição de componentes sanguíneos celulares com o menor risco de infecções, inclusive para o CMV, e menor tempo de permanência em UTI.

Todos esses eventos relacionados à transfusão podem representar a necessidade de adoção de uma nova metodologia de preparo de componentes sanguíneos durante o transplante de fígado. Entretanto, sempre deverá ser dada a devida importância de serem avaliados os riscos e os benefícios da terapêutica transfusional, pois, conforme demonstradas neste trabalho, as transfusões sanguíneas alogênicas foram associadas à maior frequência de óbitos precoces, a maior tempo de internação e infecções pós-operatórias. Também foi demonstrada, apesar da falta de significado estatístico, a tendência entre a menor ocorrência

dos desfechos propostos em nosso estudo e o menor volume transfundido de concentrados de hemácias.

Reiteramos a necessidade de novos estudos em pacientes com transplantes de fígado em nosso meio, para a melhor mensuração do efeito transfusional, visto que os trabalhos realizados em outros centros fora do Brasil são desenvolvidos com diferentes condições clínicas e diferenças de preparo dos hemocomponentes.

6 CONCLUSÕES

Objetivo geral

A transfusão de componentes sanguíneos foi associada com maior permanência na UTI e no Hospital, maior número de óbitos precoces e infecções pós-operatórias.

Objetivos específicos

Em relação aos desfechos, a transfusão de componentes sanguíneos :

- a) foi associada com maior permanência em UTI e no Hospital
- b) foi associada com maior frequência de óbitos precoces e não influenciou no óbito tardio
- c) foi associada com a maior incidência de infecções pós-operatórias precoces mas não com as tardias
- d) foi associada com maior frequência de infecções precoces e tardias pelo CMV relacionado com a transfusão de concentrados de hemácias e componentes plasmáticos.

Em relação aos fatores de confusão sobre os desfechos:

- a) A idade superior a 51,8 anos foi fator independente para a ocorrência de óbito precoce
- b) Não houve diferença do gênero sobre os desfechos
- c) A imunossupressão na teve relação com os desfechos

- d) O tempo de armazenamento dos concentrados de hemácias não influenciou nos desfechos
- e) O tempo de isquemia fria e as condições do fígado transplantado não influenciaram nos desfechos
- f) A idade do doador não influenciou nos desfechos
- g) O escore MELD maior que 16,5 foi associado ao maior tempo de hospitalização, inclusive em UTI

REFERÊNCIAS

1. BRAND, A. Immunological aspects of blood transfusions. **Transplant Immunology**, v. 10, p. 183-190, 2002.
2. CORWIN, H. L; AUBUCHON, J. P. Is leucorreduction of blood components for everyone? **JAMA**, v 289, n. 15, p. 1993-1995, 2003.
3. KLEIN, H. G. Will blood transfusion ever be safe enough? **JAMA** ,v. 284, p.238-240, 2000.
4. MADJDPOUR, C; SPAHN, D. R. Allogeneic red blood cell transfusios: efficacy, risks, alternatives and indications. **British Journal of Anaesthesia**, n. 95, v. 1, p. 33-42, 2005.
5. VELLA, J. Transplantation immunobiology. UpToDate® 2008-
www.uptodate.com. Acessado em 1/9/2008.
6. ANDRADE, C. F. et al. Innate immunity and organ transplantation: the potential role of toll-receptors. **American Journal of Transplantation**, v. 5, n. 5, p. 969-975, 2005.
7. DELVES, P. T; .ROITT, I. M. The immune system. **The New England Journal of Medicine**, v. 343, n. 1, p. 37-49, July. 2000.
8. PIRENNE, J. et al. Regulatory cells, Th1/Th2 unbalance, and antibody-induced chronic rejection in operation tolerance induced by donor-specific blood transfusion. **Transplantation**, v. 79, n. 3 supplement, p. S 25-S 27, February. 2005.
9. LAPPIN, M. B; CAMPBELL, J. D. M. The Th1-Th2 classification of cellular immune responses: concepts, current thinking and applications in haematological malignancy. **Blood Reviews**, n. 14, p. 228-239, 2000.
10. VAMVAKAS, E. C; BLAJCHMAN, M. A. Transfusion-related immunomodulation (TRIM): an update. **Blood Reviews**, v. 21, p. 327-348, 2007.

11. BLAJCHMAN, M. A. et al. Clinical and molecular basis of transfusion-induced immunomodulation: summary of the proceedings of a state-of-the-art conference. **Transfusion Medicine Reviews**, v. 15, n.2, p. 108-135, April. 2001.
12. NAKANISHI, K. et al. Interleukin-18 regulates both Th1 and Th2 responses (review). **Annual Review of Immunology**, v. 19, p. 423-474, 2001.
13. GEIGER, T. L. Transfusion-associated immune modulation: a reason to TRIM platelet transfusions? **Transfusion**, v. 48, p. 1772-1773, September. 2008.
14. RAGHAVAN, M; MARIK, P. E. Anemia, allogenic blood transfusion, and immunomodulation in critically ill. **CHEST**. v.127, p. 295-307, 2005.
15. WHEATLEY, T; VEITCH, P. S. Effect of blood transfusion on postoperative immunocompetence. **British Journal of Anaesthesia**, v. 78, n. 5, p. 489-492, May. 1997.
16. BLUMBERG, N; HEAL, J. M. Transfusion-related immunomodulation. In: **Blood Banking and Transfusion Medicine - Basic Principles & Practice**, 2nd edition. Churchill Livingstone-Elsevier. 2007. cap. 52. p. 701-712.
17. STEWART, A. et al. The application of a new quantitative assay for the monitoring of integrin-associated protein CD47 on red blood cells during storage and comparison with the expression of CD47 and phosphatidylserine with flow cytometry. **Transfusion**, v. 45, n.9, p.1496-1503, September. 2005.
18. STRUMPER-GROVES, D. Perioperative blood transfusion and outcome. **Current Opinion In Anaesthesiology**, v. 19, p. 198-206, 2006.
19. BLUMBERG, N, HEAL, J. M. Immunomodulation by blood transfusion: an evolving and clinical challenge. **American Journal of Medicine**, v. 101, p. 399-408, 1996.
20. DECKER, D. et al. Surgical stress induces a shift in the type -1/ type 2 T-helper cell balance, suggesting down regulation of cell mediated and up regulation of antibody mediated immunity commensurate to the trauma. **Surgery**, v. 119, n. 3, p. 316-325, March. 1996.

21. HEISS, M. M. et al. Beneficial effect of autologous blood transfusion on infectious complication after colorectal cancer surgery. **Lancet**, v. 342, p. 1328-1333, 1993.
22. KAPLAN, J. et al. Diminished helper/suppressor lymphocyte ratio and natural killer activity in recipients of repeated blood transfusions. **Blood**, v. 64, p. 308-310, 1984.
23. GRZELAK, I. et al. Blood cytokine levels rise even after minor surgical trauma. **Journal of Clinical Immunology**, v. 16, n. 3, p. 159-164, 1996.
24. BURROWS, L; TARTTER, P. Effect of blood transfusion on colonic malignancy recurrence rate. **Lancet**, v. 2, p. 662, 1982.
25. KIRKLEY, S. A. et al. Blood transfusion and total joint replacement surgery: T helper 2 (TH2) cytokine secretion and clinical outcome. **Transfusion Medicine**, n. 8, p. 195-204, 1998.
26. ERTEL, W, KEEL, M; NEIDHARDT, R. Inhibition of the defense system stimulating interleukin-12-Interferon - γ pathway during critical illness. **Blood**, v. 89, p. 1612-1620, 1997.
27. MATZINGER, P. Tolerance, danger and the extended family. **Annual Review of Immunology**, n 12, 991-1045, 1994.
28. BORDIN, J. O; BLAJCHMAN, M. A. Transfusion-associated immunomodulation. In: **Rossi's Principle of Transfusion Medicine**. 3rd Willey Blackwell, 2002. cap 60. p. 867-877.
29. VAMVAKAS, E. C; BLAJCHMAN, M. A. Deleterious clinical effects of transfusion-associated immunomodulation: fact or fiction? **Blood**, v. 97, n. 5, p. 1180-1195, 2001.
30. BLAJCHMAN, M. A. Allogeneic blood transfusion, immunomodulation and postoperative bacterial infection: do we have the answers yet? **Transfusion**, v. 37, n. 2, p. 121-125, February. 1997.
31. VAMVAKAS, E. C; MOORE, S. B. Blood transfusion and postoperative septic complications. **Transfusion**, v. 34, n. 8, p. 714-727, August. 1994.

32. MINCHEFF, M. S. et al. Blood transfusion and immunomodulation: a possible mechanism. **Vox Sanguinis**, v. 65, n. 6, p. 18-24, July. 1993.
33. TRIULZI, D. J. et al. A clinical and immunologic study of blood transfusion and postoperative bacterial infection in spinal surgery. **Transfusion**, v. 32, p. 517-524, 1992.
34. VAMVAKAS, E. C; CARVEN, J. H; HIBBERD, P. L. Blood transfusion and infection after colorectal cancer surgery. **Transfusion**, v. 36, p. 1000-1008, 1996.
35. JAGODITSCH, M. et al. Impact of blood transfusion on recurrence and survival after rectal cancer surgery. **Disease of the Colon and Rectum**, v. 49, n. 8, p.1116-1130, August. 2006.
36. KRESS, H. G. et al. Reduced incidence of postoperative infection after intravenous administration of an immunoglobulin A - and immunoglobulin M – enriched preparations in anergic patients undergoing cardiac surgery. **Critical Care Medicine**, v. 27, n. 7, p. 1281-1287, July. 1999.
37. GALANDIUK, S. et al. An experimental assessment of the effect of blood transfusion on susceptibility to bacterial infection. **Surgery**, n. 108, p. 567-571, 1990.
38. FRANSEN, E. et al. Impact of blood transfusions on inflammatory mediator release in patients undergoing cardiac surgery. **Chest**, v. 116, n. 5, p. 1233-1239, November. 1999.
39. CARSON, J. L. et al. Risk of bacterial infection associated with allogeneic blood transfusion among patients undergoing hip fracture repair. **Transfusion**, v. 39, n. 7, p. 694-700, July. 1999.
40. KOCH, C. G. et al. Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. **Critical Care Medicine**, v. 34, n. 6, p. 1608-1616, 2006.
41. HO, J. et al. Effects of storage on efficacy of red cell transfusion: When is it not safe? **Critical Care Medicine**, v. 31, n. 12, Suppl, p. S687-S697, 2003.

42. CHANG, H. et al. Allogeneic red blood cell transfusion is an independent risk factor for the development of postoperative bacterial infection. **Vox Sanguinis**, v. 78, p. 13-18, 2000.
43. PIRAT, A. et al. Risk factors for postoperative respiratory complications in adult liver transplant recipients. **Transplantation proceedings**, v. 36, n. 1, p. 218-220, January/February. 2004.
44. BABCOCK, G. F; ALEXANDER, J. W. The effect of blood transfusion on cytokine production by Th1 and Th2 lymphocytes in the mouse. **Transplantation**, v. 61, p. 465-468, 1996.
45. PALMIERI, T. T. et al. Effect of blood transfusion on outcome after major burn injury: A multicenter study. **Critical Care Medicine**, v. 34, n. 6, p. 1602-1607, 2006.
46. JUNQUEIRA, P. C; ROSENBLIT, J, HAMERSCHLAK, N. História da Hemoterapia. In: **Hemoterapia: Fundamentos e Prática**. Atheneu. São Paulo. 2007. cap. 60. p. 535-540.
47. TITLESTAD, J, et al. Leucocyte depletion and complications to colorectal surgery. **Vox Sanguinis**, v. 78, supplement 1, p. 498S, 2000.
48. MUDIDO, P. M; GEORGES, D; DORAZIO, D. Human immunodeficiency virus type 1 activation after blood transfusion. **Transfusion**, v. 36, n.10, p. 860-865, October. 1996.
49. CECCHERINI-NELLI, L. et al. The risk of contracting and infectious disease from blood transfusion. **Transplantation Proceedings**, v. 36, n. 3, p. 680-682, April. 2004.
50. PREIKSAITIS, J. K. Indications for the use of cytomegalovirus-seronegative blood products. **Transfusion Medicine Reviews**, v. 5, p. 1-17, 1991.
51. BORDIN, J. O; HEDDLE, N. M; BLAJCHMAN, M. A. Biologic effects of leukocytes present in transfused cellular blood. **Blood**, v. 84, n. 6, p. 1703-1721, January. 1994.
52. VANVAKAS, E. C; BLAJCHMAN, M. A. Universal WBC reduction: the case for and against. **Transfusion**, v. 41, n. 5, p. 691-712, 2001.

53. WARD, J. W. et al. The natural history of transfusion-associated infection with human immunodeficiency virus: factors influencing the rate of progression to disease. **New England Journal of Medicine**, n. 321, p. 947-952, 1989.
54. SLOAND, E. et al. Transfusion of blood components to persons infected with human immunodeficiency virus type 1: relationship to opportunistic infection. **Transfusion**, v. 34, n. 1, p. 48-53, 1994.
55. BUSCH, M. P. et al. The Viral Activation Transfusion Study (VATS): rationale, objectives, and design overview. **Transfusion**, v. 36, n. 10, p. 854-859, October. 1996.
56. HERBERT, P. C; FERGUSSON, D. A. Red blood cell transfusion in critically ill patients. **JAMA**, v. 288, n. 12, p. 1525-1526, September. 2002.
57. TAYLOR, R. W. et al. Impact of allogeneic packed red blood cell transfusion on nosocomial infection rates in the critically ill patient. **Critical Care Medicine**, v. 30, n. 10, p. 2249-2254, 2002.
58. MARTIN, L. et al. Sjogren's syndrome and vitiligo in a woman with posttransfusion microchimerism. **The American Journal of Medicine**, v. 111, p. 419-421, October 1. 2001.
59. TWOMLEY, K. M; RAO, S. V; BECKER, R. C. Proinflammatory, immunomodulating, and prothrombotic properties of anemia and red blood cell transfusions. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, v. 21, p. 167-174, 2006.
60. TOY, P. et al. National Heart, Lung and Blood Institute Working Group on TRALI. Transfusion-related acute lung injury: definition and review. **Critical Care Medicine**, n. 33, v. 4, p. 721-726, 2005.
61. ROUGER, P. Transfusion induced immunomodulation: myth or reality? **Transfusion Clinique et Biologique**, v. 11, p. 115-116, 2004.
62. ROELEN, D. L. et al. Immunomodulation by blood transfusion. **Vox Sanguinis**, v. 78, p. 273-275, 2000.

63. MURPHY, G. J. et al. Increase mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. **Circulation**, v. 116, p. 2544-2552, November 27, 2007.
64. OPELZ, G; TERASAKI, P. I. Improvement of kidney-graft survival with increase numbers of blood transfusions. **New England Journal of Medicine**, v. 299, p. 799-803, 1978.
65. OPELTZ, G. et al. Effect of blood transfusion on subsequent kidney transplants. **Transplant proceedings**, v. V, n. 1, March. 1973.
66. HORIMI, T. et al. Factors influencing the paradoxical effect of transfusions on kidney transplants. **Transplantation**, v. 35, p. 320-323, 1983.
67. MARTI, H. P. et al. Effect of donor-specific transfusions on the outcome of renal allografts in the cyclosporine era. **Transplantat International**, v. 19, n. 1, p. 19-26, January. 2006.
68. VAN DER MAST, B. J; BALK, A. H. Effect of HLA-DR-shared blood trasnfusion on the clinical outcome of heart transplantation. **Transplantation**, v. 63, n. 10, p. 1514-1519, May. 1997.
69. TARTER, P. L; HEIMANN, T. M; AUFSES, A. H. Blood transfusion, skin test reactivity, and lymphocytes in inflammatory bowel disease. **American Journal of Surgery**, v. 151, n. 3, p. 358-361, March. 1986.
70. DZIK, W. H; MINCHEFF, M; PUPPO, F. An alternative mechanism for the immunosuppressive effect of transfusion. **Vox Sanguinis**, v. 83 ,suppl. 1, p. 417-419, 2002.
71. BRECHER, M. E. Preparation, Storage, and Distibution of Components from Whole Blood Donations. **American Association of Blood Banks, Technical Manual**. 14th ed, Bethesda. 2002. p. 161-187.
72. RODDIEP, H; TURNER, M. L; WILLLIAMSON, L. M. Leucocyte depletion of blood components. **Blood Reviews**, v. 14, p. 145-156, 2000.
73. BLAJCHMAN, M. A. Immunomodulatory effects of allogeneic blood transfusions: clinical manifestations and mechanisms. **Vox Sanguinis**, v. 74, suppl. 2, p. 315S-319S, 2002.

74. CALLERA, F. et al. Apoptosis of T and B lymphocytes, natural killer cells and monocytes contained in packed red blood cells. **Von Sanguinis**, v. 87. p. 46-47, May. 1997.
75. ISHII, E; SUMIMOTO, R; YAMAGUCHIU, A. A role for MHC antigens in donor specific blood transfusion for the inhibition of liver allograft rejection In the rat. **Transplantation**, v. 54, p. 750-752, 1992.
76. LUBAN, N. L. C; WONG, E. C. C. Irradiated Products. In: **Blood Banking and Transfusion Medicine- Basic Principles & Practice**. 2nd edition. Churchill Livingstone-Elsevier. 2007. cap. 28. p. 397-409.
77. VAN DE WATERING, L. M; et al. Beneficial effects of leukocyte depletion of transfused blood on postoperative complications in patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial. **Circulation**, v. 97, p. 562-568, 1998.
78. BORDIN, J. O. Imunomodulação associada à transfusão. In: **Hemoterapia - Fundamentos e Prática**. Atheneu. São Paulo: 2007. cap. 52. p. 461-466.
79. BANBURY, M. K. et al. Transfusion increases the risk of postoperative infection after cardiovascular surgery. **Journal of American College of Surgeons**, v. 202, n. 1, p. 31-138, January. 2006.
80. INNERHOFER, P. et al. Risk for postoperative infection after transfusion of white blood cell-filtered allogeneic or autologous blood components in orthopedic patients undergoing primary arthroplasty. **Transfusion**, v. 45, n. 1, p. 103-110, January. 2005.
81. MIKI, C. et al. Perioperative allogeneic blood transfusion, the related cytokine response and long-term survival after potentially curative resection of colorectal cancer. **Clinical Oncology**, v. 18, n. 1, p. 60-66, February. 2006.
82. NILSSOM, K. R. et al. Association between venous thromboembolism and perioperative allogeneic transfusion. **Archives of Surgery**, v. 142, p. 126-132, February. 2007.
83. TAYLOR, R. W. et al. Red blood cell transfusions and nosocomial infections in critically ill patients. **Critical Care of Medicine**, v. 34, n. 9, p. 2302-2308, 2006.

84. JOHNSTON, P. et al. Is perioperative blood transfusion a risk factor for mortality or infection after hip fracture? **Journal of Orthopedy and Traumatology**, v. 20, n.1, p. 675-679, 2006.
85. VANVAKAS, E. C. The case against universal white blood cell reduction. **ISBT Science Series**, v. 1, p. 64-72, 2006.
86. SOLHEIM, B. G. et al. Clinical implications of red blood cell and platelet storage lesions: an overview. **Transfusion and Apheresis Science**, v. 31, p.185-189, 2004.
87. VAMVAKAS, E. C; CARVEN, J. H. Transfusion and postoperative pneumonia in coronary artery bypass graft surgery: effect of the length of storage of transfused red cells. **Transfusion**, v. 39, p. 701-710, 1999.
88. BIEDLER, A. E. et al. Impact of alloantigens and storage-associated factors on stimulated cytokine response in an vitro model of blood transfusion. **Anesthesiology**, n. 97, p. 1102-1109, 2002.
89. BLUMBERG, N. Deleterious clinical effects of transfusion immunomodulation: proven beyond a reasonable doubt. **Transfusion**, v. 45, Suppl., p. 33S-40S, August. 2005.
90. GHIO, M. et al. Soluble HLA class I, HLA class II, and Fas ligand in blood components: a possible key to explain the immunomodulatory effects of allogeneic blood transfusion. **Blood**, v. 93, n. 5, p. 1770-1777, March. 1999.
91. BAYLE, F. et al. Beneficial effect of one HLA haplo-or semi-identical transfusion versus three untyped blood units on alloimmunization and acute rejection episodes in first renal allograft recipients. **Transplantation**, n. 59, p. 719, 1995.
92. MCDONALD, J. C; ADAMASHVILI, I. Soluble HLA: a review of the literature. **Human Immunology**, n. 59, p. 387-403, 1998.
93. NIELSEN, H. J. et al. Time-dependent, spontaneous release of white cell- and platelet-derived bioactive substances from stored human blood. **Transfusion**, v. 36,p. 960-965, 1996.

94. HASHIMOTO, M. N. et al. Expression of Fas and fFas ligand on spleen T cells of experimental animals after unmodified or leukoreduced allogeneic blood transfusion. **Transfusion**, v. 44, n. 12, p. 158-163, February. 2004.
95. LOPES-PLAZA, I. Transfusion guidelines and liver transplantation: time for consensus. **Liver Transplantation**, v. 13, n. 12, p. 1630-1632, 2007.
96. TINMOUTH, A. et al. Clinical consequences of red cell storage in the critically ill. **Transfusion**, v. 46, n. 11, p. 2014-2017, 2006.
97. BESSOS, H; SEGHATCHIAN, J. Red cell storage lesion: the potential impact of storage-induced CD 47 decline on immomodulation and the survival of leucofiltered red cells. **Transfusion and Apheresis Science**, v. 32, p. 227-232, 2005.
98. STUART, J; NASH, G. B. Red blood deformability and haematological disorders. **Blood Reviews**, n. 4, p. 141-147, 1990.
99. LUK, C. S. et al. H. WBC reduced reduces storage-associated RBC adhesion to human vascular endothelial cells under conditions of continuous flow in vitro. **Transfusion**, v. 43, n. 2, p. 151-156, 2003.
100. TSAI, A. G. et al. Microvascular perfusion upon exchange transfusion with stored red blood cells in normovolemic anemic conditions. **Transfusion**, v. 44, n. 11, p. 1626-1634, November. 2004.
101. HOGMAN, C. F; MERYMAN, H. T. Storage parameters affecting red blood cell survival and function after transfusion. **Transfusion Medicine Reviews**, v. 13, p. 275-296, 1999.
102. MOORE, F. A; MOORE, E. E; SAUAIA, A. Blood transfusion: an independent risk factor for postinjury multiple organ failure. **Archives of Surgery**, v. 132, n.1, p. 620-624, 1997.
103. RACEK, J. et al. Influence of antioxidants on the quality of stored blood. **Vox Sanguinis**, v. 72, p. 16-19, 1997.

104. VAMVAKAS, E. C; CARVEN, J. H. Allogeneic blood transfusion and postoperative duration of mechanical ventilation: effects of red cell supernatant, platelet supernatant, plasma components and total transfused fluid. **Vox Sanguinis**, v. 82, p. 41-149, 2002.
105. D'ALMEIDA, M. S. et al. A comparison of biochemical and functional alterations of rat and human erythrocytes stored in CPDA-1 for 29 days: implications for animal models of transfusion. **Transfusion Medicine**, v. 10, n .4, p. 291-303, 2000.
106. SPARROW, R. L. et al. Red blood cell age determines the impact of storage and leukocyte burden on cell adhesion molecules, glycophorin A and the release of annexin V. **Transfusion and Apheresis Science**, v. 34, p. 15-23, 2006.
107. WEINREICH, S. S. et al. Variable leukocyte composition of red blood cell concentrates prepared in top-and-bottom systems: possible implications for pre-transplant blood transfusion. **Vox Sanguinis**, v. 79, p. 83-86, 2000.
108. HÖGMAN, C. F. Liquid-stored red blood cells for transfusion. **Vox Sanguinis**, v. 76, p. 67-77, 1999.
109. RAZOUK,F.H; REICHE,E.M. Caracterização, produção e indicação clínica dos principais hemocomponentes. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v.26, n.2, p.126-134, 2004
110. BRASIL - ANVISA. **Resolução da Diretoria Colegiada**, n° 153, de 14 de junho de 2004. Instituir Grupo Técnico - GT para garantir a implementação dos sistemas de Avaliação Externa da Qualidade dos testes imunohematológicos e sorológicos em Serviços de Hemoterapia. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 24 de junho de 2004.
111. NARDO, B. et al. Red blood cell transfusion in liver transplantation: a case-control study. **Transplantation Proceedings**, v. 37, p. 4389-4392, 2005.
112. VAN DER LINDEN, P; DIERICK, P. Blood conservation strategies in cardiac surgery. **Vox Sanguinis**, v. 92, p. 103-112, 2007.

113. CIOFFI, J. G. M; NEVES, M. S. A. Processamento, Armazenamento e Distribuição do Sangue Coletado. In: COVAS, D. T; LANGHI, J. D. M; BORDIN, J. O. **Hemoterapia - Fundamentos e Prática**. Ed. São Paulo: Atheneu. 2007. p. 93-105.
114. MUSACARI, S. U. C. et al. Blood salvage autotransfusion during transplantation for hepatocarcinoma: does it increase the risk for neoplastic recurrence? **Transplant International**, v. 18, n. 11, p. 1236-1239, November. 2005.
115. MOORE, D. E. et al. Impact of donor, technical, and recipient risk factors on survival and quality of life after liver transplantation. **Archives of Surgery**, v. 140, n. 3, p.273-277, Mar. 2005.
116. SHERLOCK, S; DOOLEY, J. Transplante Hepático. In: **Doenças do fígado e do Sistema Biliar**. 11° edição. Guanabara Koogan. 2004. cap. 38. p. 565-583
117. CANTISANI, G.P.C. et al. Transplante hepático em pacientes adultos . **Revista AMRIGS**, n. 47, p. 29-37, 2003
118. CACCIARELLI, T. V. et al. Effect of intraoperative blood transfusion on patient outcome in hepatic transplantation. **Archives of Surgery**, n. 134, p. 25-29, 1999.
119. SANKARANKUTTY, A. K. et al. Impacto do uso do cell saver na redução de transfusão sanguínea durante o transplante de fígado. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 21, suplemento 1, p. 44-47, 2006.
120. KARKOUTI, K. et al. The independent association of massive blood loss with mortality in cardiac surgery. **Transfusion**, v. 44, n. 10, p. 1453-1462, October. 2004.
121. RAMOS, E. et al. Intraoperative red blood cell transfusion in liver transplantation: influence on patient outcome, prediction of requirements, and measures to reduce them. **Liver Transplantation**, v. 9, n. 12, p. 1320-1327, Dec. 2003.
122. CACCIARELLI, T. V. et al. Primary liver transplantation without transfusion of red blood cells. **Surgery**, v. 120, p. 698-704, 1996.

123. STREIB, A. et al. Intraoperative blood losses and transfusion requirements during adult liver transplantation remain difficult to predict. **Canadian Journal of Anaesthesia**, v. 48, p. 1075-1079, 2001.
124. MASSICOTE, L. et al. Transfusion predictors In liver transplant. **Anesthesia and Analgesia**, v. 98, p. 1245-1251, 2004.
125. BRASIL - MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria nº 1160**, de 29 de maio de 2006, artigo 1º anexo II. **Modifica os critérios de distribuição de fígado de doadores cadáveres para transplante, implantando o critério de gravidade de estado clínico do paciente**. Diário Oficial da União, Brasília, DF.
126. KAMATH, P. S. et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. **Hepatology**, v. 33, n. 2, p. 464-470, 2001.
127. SAID, A; LUCEY, M. R. Liver transplantation: an update. **Current Opinion in Gastroenterology**, v. 22, p. 272-278, 2006.
128. HORAN, T. C; GAYNES, R. P. Surveillance of nosocomial infections. In: Hospital Epidemiology and Infection Control. Williams & Wilkins, 3rd edition. 2004. cap. 94. p1659-1702.
129. EVANS, P. C. et al. An association between cytomegalovirus infection and chronic rejection after liver transplantation. **Transplantation**, v. 69, n. 1, p. 30, January. 2000.
130. LIANGHUI, G. et al. Deferred versus prophylactic therapy with gancyclovir for cytomegalovirus in allograft liver transplantation. **Transplantation Proceedings**, v. 36, n. 5, p. 1502-1505, June. 2004.
131. ROBAC, K. J. D. et al. Transfusion-transmitted cytomegalovirus (CMV) infections in a murine model: characterization of CMV-infected donor mice. **Transfusion**, v. 46, n. 6, p. 889-895, June. 2006.
132. ROWSHANI, A. T. Clinical and immunologic aspects of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. **Transplantation**, v. 79, n. 4, p. 381-386, Feb. 2005.

133. VAN DER MEER. et al. Summary of the International Consensus Symposium on Advances in Diagnosis, Treatment and Prophylaxis of Cytomegalovirus Infection. **Antiviral Research**, v. 32, n. 3, p. 119-140, Nov. 1996.
134. HUMAR, A. et al. Clinical utility of quantitative cytomegalovirus viral load determination for predicting cytomegalovirus disease in liver transplant recipients. **Transplantation**, v. 68, n. 9, p. 1305-1311, November. 1999.
135. SCHIMIDT, A; TOMASDOTTIR, H; BENGTSSON, A. Influence of cold ischemia time on complement activation, neopterin and cytokine release in liver transplantation. **Transplantation Proceedings**, v. 36, p. 2796-2798, 2004.
136. LEE, K. W. et al. Factors affecting graft survival after liver transplantation from donation after cardiac death donors. **Transplantation**, n. 82, v. 12, p. 1683-1688, December. 2006.
137. BRECHER, M. E. Blood utilization management. In: **American Association of Blood Banks, Technical Manual**, 14th ed, Bethesda, 2002. p.79-88,
- 138 VAMVAKAS, E. C. Epidemiology of blood transfusion and forecasts of the demand for blood. In: **Evidence- based practice of transfusion medicine**, AABB Press, Bethesda, 2001. p. 177-199.
139. LEAL-NOVAL, S.R. et al. Influence of erythrocyte concentrate storage time on postsurgical morbidity in cardiac surgery patients. **Anesthesiology**, v. 98, n.4, p. 815-822, 2003.
140. WADHWA, M. et al. Cytokine accumulation in stored red cell concentrates: effect of buffy-coat removal and leucoreduction. **Transfusion Science**, v. 23, p. 7-16, 2000.
141. CORWIN, H. 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, 39-52, 2004.
142. YUASA, T. et al. Intraoperative blood loss during living donors liver transplantation: an analysis of 635 recipients at a single center. **Transfusion**, v. 45, n. 6, p. 879-884, June. 2005.

143. ANNIS, A; SPARROOW, R. L Storage duration and white blood cell content of red blood cell (RBC) products increases adhesion of storage RBC to endothelium under flow conditions. **Transfusion**, v. 46, n. 9, p. 1561-1567, 2006.
144. ROGERS, M. A; et al. Allogeneic blood transfusions explain increased mortality In women after coronary bypass graft surgery. **American Heart Journal**, v. 152, n. 6, p. 1028-1034, December. 2006.
145. MAZZA, B. F. et al. Evaluation of blood transfusion effects on mixed venous oxygen saturation and lactate levels in patients with SIRS/sepsis. **Clinics**, v. 60, n. 4., p. 311-316, 2005. GOULD, S ; CINIMO, M.J;
146. TINMOUTH, A; CHIN-LEE, I. The clinical consequences of the red cell storage lesion. **Transfusion Medicine Reviews**, v. 15, n. 2, p. 91-107, April. 2001
147. GERBER, D.R. Packed red blood cell transfusion in intensive care unit: limitations and consequences. **American Journal of Critical Care**, v.16, n.1, p. 39-49, 2007.
148. HUBER-WAGNER, S. et al. Massive blood transfusion and outcome In 1062 polytrauma patients: a prospective study based on the Trauma Registry of the German Trauma Society. **Vox Sanguinis**, v. 92, p. 69-78, January. 2007.
149. WALLIS, J. P. et al. Effect of white cell depletion of red cells on postoperative infection rates in cardiac surgery. **Transfusion Medicine**, v. 9, suppl. 1, p. 43S, 1999.
150. FERGUSSON, D. et al. Effectiveness of universal leukoreduction of allogeneic blood transfusion in premature infants. **JAMA**, v. 289, n. 15, p. 1950-1956, 2003.
151. BILGIN, Y. M. et al. Double-blind, randomized controlled trial on the effect of leukocyte-depleted erythrocyte transfusion in cardiac valve surgery. **Circulation**, v. 109, p. 2755-2760, June. 2004.

152. VAMVAKAS, E. C; CARVEN, J. H. RBC transfusion and postoperative length of stay in the hospital or the intensive care unit among patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: the effects of confounding factors. **Transfusion**, v. 40, n. 7, p. 832-839, July 2000.
153. DZIK, W. H; SZCZPIORKOWKI, Z. M. Leukocyte-reduced products. In: **Blood Banking and Transfusion Medicine. Basic Principles & Practice**. 2nd edition. Churchill Livingstone, 2007. p. 359-382.
154. BLAJCHMAN, M. A. Transfusion immunomodulation or TRIM: what does it mean clinically? **Hematology**, v. 10 supplement 1, p. 208-214, 2005.
155. VAMVAKAS, E. C. White blood cell-containing allogeneic blood transfusion, postoperative infection and mortality: a meta-analysis of observational "before-and-after" studies. **Vox Sanguinis**, v. 86, p. 111-119, 2004.
156. VAMVAKAS, E. C. WBC-containing allogeneic blood transfusion and mortality: A meta-analysis of randomized controlled trials. **Transfusion**, v. 43, n. 7, p. 963-973, 2003.
157. VAMVAKAS, E. C. Pneumonia as a complication of blood product transfusion in the critically ill: transfusion-related immunomodulation (TRIM). **Critical Care of Medicine**, v. 34, suppl, S 151-S159, 2006.
158. HOPPE, L. **Fatores de risco associados à infecção pelo citomegalovírus e sua relação com a sobrevivência de pacientes submetidos ao transplante ortópico de fígado**. 2005, 95 folhas. Dissertação em Medicina – Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre.
159. TEGTMEIER, G. E. Prevention of post-transfusion cytomegalovirus: leucoreduction or screening? International Forum. **Vox Sanguinis**, n. 83, p. 72-87, 2002.
160. NIELSEN, H. J. et al. Leucocyte-derived bioactive substances in fresh-frozen plasma. **British Journal of Anaesthesia**, v. 78, p. 548-552, May. 1997.

161. SREERAM, G. M. et al. Infectious complications after cardiac surgery: lack of association with fresh frozen plasma or platelet transfusions. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anaesthesia**, v. 19, n. 4, p. 430-434, August. 2005.
162. BRANDÃO, A. et al. Meld and other predictors of survival after liver transplantation. **Clinical Transplantation**, v.23,n.2, p. 220-227, 2008
163. JABBOUR, N. et al. Impact of a transfusion-free program on non-jehovah's witness patients undergoing liver transplantation. **Archives of Surgery**, v. 141, p. 913-917, September. 2006.
164. BORDIN, J. O. et al. The effect of unmodified or prestorage white cell-reduced allogeneic red cell transfusions on the immune responsiveness in orthopedic surgery patients. **Transfusión**, v.39, n.7, p. 718-723, 1999.
165. CHARLES, A. et al. Blood transfusion is an independent predictor of mortality after blunt trauma. **The American Surgeon**, v.73, n.1, p. 1-5, 2007
166. ZALLEN, G. et al. Age of transfused blood is an independent risk factor for postinjury multiple organ failure. **American Journal of Surgery**, n. 178, p. 570-572, 1999.
167. OFFNER, P. J. et al. Increased rate of infection associated with transfusion of old blood after severe injury. **Archives of Surgery**, v. 137,n. 2, p. 711-716, June. 2002.
168. SPARROW, R. L; PATTON, K. A. Supernatant from stored red blood cell prime inflammatory cells: influence of prestorage white cell reduction. **Transfusion**, v. 44, n. 5, p. 722-730, 2004.
169. FUJINO, Y. et al. A prospective study of blood transfusion history and liver cancer in high-endemic area of Japan. **Transfusion Medicine**, v.12, n.5 p.297-302, 2002.
170. VAN DE WATERING, L. M. et al. Effects of storage time of red blood cell transfusion on the prognosis of coronary artery bypass graft patients. **Transfusion**, v. 46, n. 10, p. 1712-1718, October. 2006.

171. SIMAK, J; GELDERMAN, M. P. Cell membrane microparticles in blood and blood products: potentially pathogenic agents and diagnostic markers. **Transfusion Medicine Reviews**, v. 20, n. 1, p.1-26, January. 2006.
172. COGNASE, F. et al. Release of potential immunomodulatory factors during platelet storage. **Transfusion**, v. 46, n. 7, p. 1184-1189, 2006.
173. SHORR, A. F. et al. Transfusion practice and blood stream infections in critically ill patients. **Chest**, v.127, p. 1722-1728, 2005.
174. MASSICOTE, L. et al. Survival rate changes with transfusion of blood products during liver transplantation. **Canadian Journal of Anesthesia**, v. 52, n. 2, p. 148-155, 2005.

GLOSSÁRIO

Aloanticorpos: São anticorpos produzidos pelo estímulo provocado por antígenos presentes em células do doador, mais frequentemente nas hemácias, durante transfusão de componentes celulares ou gestação.

Aloantígenos: São antígenos presentes nos componentes sanguíneos transfundidos e diferentes do receptor.

Apoptose: Morte celular programada - processo de regulação genética – no qual as células são removidas sob condições normais, quando alcançam o fim de sua vida, são danificadas ou tornam-se desnecessárias.

Buffy-coat: Corresponde à camada de leucócitos e plaquetas encontradas em uma unidade de sangue total, sendo visualizada após a centrifugação deste componente.

Células CD4+: Glicoproteína expressa na superfície de células *T Helper*, células T regulatórias, monócitos, macrófagos e células dendríticas.

Células CD8+: Glicoproteína que serve como receptor, sendo expresso na superfície das células T citotóxicas.

Citocinas: Também conhecidas como interleucinas, são glicoproteínas, secretadas por diferentes células envolvidas na resposta imune, sendo importantes no controle da resposta inflamatória local, sistêmica e imunitária, participando da comunicação entre as células.

Doadores randômicos: As doações não são direcionadas exclusivamente para determinado receptor.

Fígado marginal: Quando o fígado doado apresenta quantidade maior de gordura-esteatose, ou em situações em que o doador não está em condições ideais, como após uma parada cardíaca que tenha sido revertida. Muitas vezes esses órgãos são direcionados para alguns pacientes que tenham necessidade mais urgente do transplante.

Leucócitos: Compreendem vários grupos diferentes de células, envolvidos na proteção do organismo contra agentes patogênicos externos. De modo geral, podem ser divididos em fagócitos - envolvidos na resposta imune inespecífica (neutrófilos, monócitos, células dendríticas, eosinófilos e basófilos) e células encarregadas de produzir respostas imunes específicas, os linfócitos (que compreendem células T, células B e células NK).

Leucorredução universal: Redução dos leucócitos nos componentes sanguíneos celulares a partir do uso de filtros específicos, com quantidade total de leucócitos por concentrado $< 5 \times 10^6$.

MELD: *Model of End Liver Disease* - modelo avaliação da doença hepática terminal.

Tempo de isquemia fria: Tempo que decorre entre a retirada do órgão do doador e o seu implante no receptor.

Transfusão sanguínea alogênia: Transfusão de componente sanguíneo obtido a partir de doação de sangue aleatória (doador é diferente do receptor).

Transplante dominó: Transplante hepático realizado intervivos em que o receptor tem fígado estruturalmente normal, mas que é removido para controlar distúrbios metabólicos, como no caso da paramiloidose familiar. O fígado retirado é enxertado em outro paciente, enquanto o doador-receptor recebe um novo fígado, de cadáver ou intervivos.

ANEXOS

ANEXO B - DADOS TRANSPLANTE E PÓS-TRANSPLANTE

Dados Transplante e Pós-Transplante			
Nome			N°
Transplante	Data	Tipo Doação	
Tempo de Cirurgia	Condição órgão	Tempo isquemia fria	
Recuperação sangue intraoperatória (Cell-Saver)		Volume processado:	
		Volume infundido:	
Transusão:			
<input type="checkbox"/> CHD	<input type="checkbox"/> CHL	<input type="checkbox"/> CHF	<input type="checkbox"/> CH
<input type="checkbox"/> Concentrado de Plaquetas	<input type="checkbox"/> Crioprecipitado	<input type="checkbox"/> Plasma Fresco	
Reações transfusionais:			
Aprotinina:			
UTI:			
Intercorrências:			
Tempo de permanência:			
Imunossupressão	PRED		FK
	MMF		CICLO
Transusão:			
<input type="checkbox"/> CHD	<input type="checkbox"/> CHL	<input type="checkbox"/> CHF	<input type="checkbox"/> CH
<input type="checkbox"/> Concentrado de Plaquetas	<input type="checkbox"/> Crioprecipitado	<input type="checkbox"/> Plasma Fresco	
Infecções	Bacterianas	Fúngicas	Virais
	Data	Data	Data
	Local	Local	Local
	Culturais	Culturais	Culturais
Enfermaria	Local		
	Tempo de permanência		
	Imunossupressão		
	Intercorrências		
Acompanhamento	Imunossupressão		
Pós- Transplante	Intercorrências		

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)