

Seu paciente tem reações
adversas durante ou após a
transfusão de sangue?

Leucorredução pode ser a solução.





DR. BRUNO DELTREGGIA BENITES

Médico especialista em Hematologia e Hemoterapia, pela Unicamp.

Médico Assistente da Divisão de Hemoterapia do Centro de Hematologia e Hemoterapia da Universidade Estadual de Campinas (Hemocentro UNICAMP).

Leucorredução (também denominada leucodepleção ou desleucotização) consiste no processo de diminuição do conteúdo de leucócitos em hemocomponentes celulares, ou seja, concentrados de hemácias ou plaquetas. O processo é realizado por meio de filtros específicos podendo ser efetuado tanto durante a coleta de hemocomponentes por aférese ou durante o processamento das bolsas de sangue total (geralmente em até 24 horas da coleta, neste caso denominada leucorredução pré-armazenamento). É também possível a realização de leucorredução imediatamente antes da infusão no paciente (leucorredução pós armazenamento).¹

O conteúdo residual de leucócitos aceitável após leucorredução varia entre os países; nos EUA e Canadá as agências regulatórias consideram $< 5 \times 10^6$ leucócitos residuais por unidade, enquanto na Europa esse número cai para $< 1 \times 10^6$. No Brasil, o critério estabelecido em legislação específica determina que sejam considerados componentes leucorreduzidos aqueles concentrados de hemácias, pools de concentrados de plaquetas obtidos de sangue total ou concentrados de plaquetas obtidos por aférese contendo menos que $5,0 \times 10^6$ leucócitos por unidade.² O processo pode ser realizado utilizando-se conexão estéril ou sistema de coleta já constituído de filtro. No caso de preparação em sistema aberto, deve-se atentar para a validade do produto, que é reduzida para máximo de 24 horas no caso de concentrados de hemácias e 4 horas para concentrados de plaquetas, devido a risco de contaminação e crescimento bacteriano.



A efetividade do uso de componentes filtrados em especial para as

1.

Redução do risco de alo-imunização e na ocorrência de refratariedade plaquetária

Alo-imunização é uma complicação potencial das transfusões sanguíneas, caracterizada como uma resposta imunológica que ocorre quando um paciente que não possui determinado antígeno é exposto a esse mesmo antígeno presente no sangue do doador.³ Esse é um problema frequentemente enfrentado por indivíduos submetidos a repetidas transfusões sanguíneas, como é o caso de pacientes portadores de neoplasias hematológicas em tratamento com quimioterapia ou transplante de células tronco hematopoiéticas, ou pacientes portadores de hemoglobinopatias e coagulopatias hereditárias. Após repetidas exposições a diferentes antígenos HLA, há maior chance de desenvolvimento de anticorpos específicos que aumentam consideravelmente o risco de reações hemolíticas ou levam a diminuição do rendimento transfusional em transfusões futuras.^{4,5}

Além de alo-imunização eritrocitária, pacientes recebendo transfusões crônicas podem desenvolver também anticorpos anti-HLA ou contra antígenos plaquetários, levando à ocorrência de refratariedade plaquetária imuno-mediada, definida por incremento insatisfatório na contagem plaquetária após transfusão. Sua ocorrência é responsável por considerável morbimortalidade, já que pacientes refratários respondem precariamente às transfusões, com controle insatisfatório dos sangramentos. Além disso, demanda grandes custos e esforços logísticos das instituições, tanto na realização dos exames diagnósticos dessa situação quanto na busca de doadores compatíveis com os pacientes alo-imunizados.⁶ Portanto, a melhor estratégia para lidar com essa **potencial complicação é sua prevenção.**

Nesse sentido, já está bem documentada **a diminuição nas taxas de alo-imunização contra antígenos do sistema HLA através da leucorredução dos componentes sanguíneos e, consequentemente, a redução no risco de refratariedade plaquetária.** O papel da leucorredução nesse contexto ficou evidente com o estudo TRAP - Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets, que avaliou os efeitos da leucorredução pós-armazenamento nos

desfechos de pacientes em tratamento de Leucemia Mielóide Aguda. De 530 pacientes randomizados e inicialmente sem anticorpos documentados, o estudo demonstrou redução no desenvolvimento de anticorpos, de 45% dos pacientes recebendo produtos não leucorreduzidos para 18% no grupo de pacientes recebendo pools de concentrados de plaquetas leucorreduzidos ($p < 0.001$) e 17% no grupo recebendo plaquetaféreses leucorreduzidas ($p < 0.001$). Consequentemente, esses dados refletiram em diminuição nas taxas de refratariedade plaquetária: de 16% dos pacientes recebendo produtos não leucorreduzidos para 7% ($p = 0.03$) dos pacientes recebendo pools de concentrados de plaquetas leucorreduzidos e 8% ($p = 0.06$) para aqueles recebendo produtos de aférese leucorreduzidos.⁷

Esses resultados foram corroborados por outro estudo canadense mostrando que a leucorredução pré-armazenamento, (adotada nesse país de forma universal desde 1999) foi capaz de reduzir a incidência de alo-imunização (de 19% para 7% depois de sua implantação, $p < 0.001$) e refratariedade plaquetária (de 14 para 4%, $p < 0.001$) em pacientes submetidos a quimioterapia para Leucemia Mielóide Aguda ou transplante de medula óssea.⁸

Por também diminuir a ocorrência de anticorpos anti-eritrocitários, componentes leucorreduzidos devem ser utilizados na prevenção de alo-imunização eritrocitária em pacientes submetidos a regimes de transfusão crônica regular.¹⁹ Isso é particularmente importante no caso de pacientes portadores de hemoglobinopatias (como anemia falciforme e talassemias), que podem necessitar de grandes volumes transfusionais e nos quais as taxas de alo-imunização eritrocitária tendem a ser consideravelmente altas (20 a 50% dependendo da coorte analisada).¹⁰⁻¹¹ A ocorrência de alo-imunização pode prejudicar o encontro de doadores compatíveis, diminuindo a disponibilidade de bolsas ou atrasando a transfusão, agregando morbidade a esses pacientes. Portanto, para esses pacientes, está também indicada a transfusão de componentes fenotipados e leucorreduzidos.¹²



rados foi comprovada em estudos clínicos, seguintes situações:

2. Redução nas taxas de transmissão transfusional de citomegalovírus (CMV)

Outra indicação comprovada para o uso de componentes filtrados está na prevenção de transmissão transfusional de CMV. Isso ficou evidente com os resultados de estudo randomizado realizado com pacientes com resultados sorológicos negativos para CMV e submetidos a transplante de medula óssea, comparando componentes filtrados com componentes coletados de doadores comprovadamente CMV-negativos. Não houve diferenças significativas entre os dois grupos em relação a probabilidade de infecção por CMV, de doença manifesta ou óbito.

Conclui-se que o uso de filtros é uma alternativa eficaz ao uso de componentes coletados de doadores com resultados negativos para CMV, no caso de pacientes submetidos a transplante de medula óssea¹³ e

esses achados foram comprovados em estudos observacionais posteriores.¹⁴⁻¹⁶

Apesar da evidência científica disponível atualmente não apontar uma estratégia única e consolidada para diminuição do risco de transmissão transfusional do CMV em situações de maior risco, **a maioria das instituições e seus órgãos regulatórios considera que componentes leucorreduzidos podem ser considerados seguros nesses casos, dispensando a realização de sorologia específica nos doadores. Além dos receptores de transplante de medula óssea, ficou demonstrada a segurança dessa prática em outras populações de pacientes vulneráveis, como recém-nascidos pré-termo e de baixo peso.**¹⁷⁻¹⁹

3. Redução na ocorrência de reações febris não hemolíticas

Além desses benefícios, a leucorredução também mostrou-se associada a diminuição na ocorrência de reações febris não-hemolíticas (RFNHs). Dados provenientes de serviços onde foi implementada a **leucorredução universal** mostraram redução na incidência de RFNHs de 0,33% para 0,19% no caso de transfusões de concentrados de hemácias ($p < 0.001$) e de 0,45% para 0,11% no caso de transfusões de plaquetas ($p < 0.001$).²⁰

Estudos translacionais têm demonstrado que esse efeito

se dá provavelmente pelo menor acúmulo de citocinas e produtos inflamatórios nas bolsas, o que corrobora também observações de que, para o fim de diminuir a ocorrência de RFNHs, a **melhor estratégia seria a leucorredução pré-armazenamento, diminuindo ao máximo o tempo de acúmulo dessas substâncias.**²¹

As situações clínicas e grupos de pacientes com indicações de uso de componentes sanguíneos leucorreduzidos estão especificadas na **Tabela 1**.

1. TABELA Principais indicações clínicas para a utilização de componentes leucorreduzidos:

PROFILAXIA DE		
Alto-imunização:	Reações Transfusionais	Infecção por CMV
<ul style="list-style-type: none">Doenças Falciformes, talassemias e outras anemias hemolíticas hereditárias;Anemia Aplástica;Síndromes mielodisplásicas;Hemoglobinúria Paroxística Noturna;Leucemia Mielóide Aguda;Síndromes de imunodeficiências congênitas;Portadores de coagulopatias hereditárias com transfusões de plaquetas frequentes.	<ul style="list-style-type: none">Antecedente de duas ou mais reações febris não hemolíticas (RFNH).	<ul style="list-style-type: none">Candidatos a transplante de órgãos sólidos e células tronco hematopoiéticas;Transfusão intrauterina;Recém nascidos prematuros e de baixo peso (< 1.200g);Éxsanguineotransfusão.

Em relação a outros desfechos e complicações - como ocorrência de TRALI, susceptibilidade a infecções em geral ou morte por qualquer causa - não há até o momento evidência indicando benefício do uso de leucorredução.²² Entretanto, a qualidade de evidência científica para esses desfechos ainda é limitada. Há indícios a partir de estudos in vitro de que protocolos de leucorredução pré-armazenamento

possam inclusive diminuir a ocorrência de lesão de armazenamento das hemácias, melhorando a qualidade do produto ao longo de todo período de estocagem.²³ Pode-se especular que outros benefícios do uso de componentes leucorreduzidos ainda sejam revelados no futuro, conforme novos ensaios clínicos venham a ser realizados.

CONCLUSÃO

- A leucodepleção de componentes sanguíneos celulares é capaz de reduzir o risco de alo-imunização a antígenos HLA, ocorrência de refratariedade plaquetária, transmissão transfusional de CMV e ocorrência de reações febris não hemolíticas.
- A redução do conteúdo de leucócitos em concentrados de hemácias e plaquetas pode ser realizada durante o processamento desses hemocomponentes (leucodepleção pré-armazenamento) ou imediatamente antes da transfusão. Para prevenção de RFNH, melhores resultados foram demonstrados com leucodepleção pré-armazenamento.
- Leucodepleção pode ser considerada equivalente a componentes CMV-negativos para transfusão de populações vulneráveis.



Referências

1. Gehrie EA, Dunbar NM. Modifications to Blood Components: When to Use them and What is the Evidence? *Hematol Oncol Clin North Am.* 2016 Jun;30(3):653-63.
2. Portaria de Consolidação nº 5, de 28 de Setembro de 2017, Ministério da Saúde do Brasil.
3. Hendrickson JE, Tormey CA. Understanding red blood cell alloimmunization triggers. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016 Dec 2;2016(1):446-451.
4. Hendrickson JE, Tormey CA. Red blood cell antibodies in hematology/oncology patients: interpretation of immunohematologic tests and clinical significance of detected antibodies. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2016;30(3):635-651.
5. Nickel RS, Hendrickson JE, Fasano RM, et al. Impact of red blood cell alloimmunization on sickle cell disease mortality: a case series. *Transfusion.* 2016;56(1):107-114.
6. Forest SK, Hod EA. Management of the Platelet Refractory Patient. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2016 Jun;30(3):665-77.
7. Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusions. The Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets study group. *N Engl J Med* 1997;337(26):1861-9. 3.
8. Seftel MD, Grove GH, Petraszko T, et al. Universal prestorage leukoreduction in Canada decreases platelet alloimmunization and refractoriness. *Blood* 2004; 103(1):333-9.
9. Blumberg N, Heal JM, Gettings KF. WBC reduction of RBC transfusions is associated with a decreased incidence of RBC alloimmunization. *Transfusion.* 2003 Jul;43(7):945-52.
10. Bauer MP, Wiersum-Osselton J, Schipperus M, Vandenbroucke JP, Briet E. Clinical predictors of alloimmunization after red blood cell transfusion. *Transfusion.* 2007;47(11):2066-2071. 8.
11. Rosse WF, Gallagher D, Kinney TR, et al. Transfusion and alloimmunization in sickle cell disease: the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood.* 1990;76(7):1431-1437
12. Yazdanbakhsh K1, Ware RE, Noizat-Pirenne F. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: pathophysiology, risk factors, and transfusion management. *Blood.* 2012 Jul 19;120(3):528-37.
13. Bowden RA, Slichter SJ, Sayers M, Weisdorf D, Cays M, Schoch G, et al. A comparison of filtered leukocyte-reduced and cytomegalovirus (CMV) seronegative bloodproducts for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplant. *Blood.* 1995 Nov 1;86(9):3598-603.
14. Narvios AB, Lichtiger B. Bedside leukoreduction of cellular blood components in preventing cytomegalovirus transmission in allogeneic bone marrow transplant recipients: a retrospective study. *Haematologica.* 2001 Jul;86(7):749-52.
15. Nash T, Hoffmann S, Butch S, Davenport R, Cooling L. Safety of leukoreduced, cytomegalovirus (CMV)-untested components in CMV-negative allogeneic human progenitor cell transplant recipients. *Transfusion.* 2012 Oct;52(10):2270-2.
16. Thiele T, Krüger W, Zimmermann K, Ittermann T, Wessel A, Steinmetz I, Dölken G, Greinacher A. Transmission of cytomegalovirus (CMV) infection by leukoreduced blood products not tested for CMV antibodies: a single-center prospective study in high-risk patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (CME). *Transfusion.* 2011 Dec;51(12):2620-6.
17. Eisenfeld L, Silver H, McLaughlin J, Klever-Anderson P, Mayo D, Anderson J, et al. Prevention of transfusion-associated cytomegalovirus infection in neonatal patients by the removal of white cells from blood. *Transfusion* 1992; 32, 205-209.
18. Mainou M, Alahdab F, Tobian AA, Asi N, Mohammed K, Murad MH, Grossman BJ. Reducing the risk of transfusion-transmitted cytomegalovirus infection: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion.* 2016 Jun;56(6 Pt 2):1569-80.
19. Delaney M, Mayock D, Knezevic A, Norby-Slycord C, Kleine E, Patel R, Easley K, Josephson C. Postnatal cytomegalovirus infection: a pilot comparative effectiveness study of transfusion safety using leukoreduced-only transfusion strategy. *Transfusion.* 2016 Aug;56(8):1945-50.
20. Yazer MH, Podlosky L, Clarke G, et al. The effect of prestorage WBC reduction on the rates of febrile nonhemolytic transfusion reactions to platelet concentrates and RBC. *Transfusion* 2004;44(1):10-5.
21. Chang CC, Lee TC, Su MJ, Lin HC, Cheng FY, Chen YT, Yen TH, Chu FY. Transfusion-associated adverse reactions (TAARs) and cytokine accumulations in the stored blood components: the impact of prestorage versus poststorage leukoreduction. *Oncotarget.* 2017 Dec 7;9(4):4385-4394.
22. Simancas-Racines D, Osorio D, Martí-Carvajal AJ, Arevalo-Rodriguez I. Leukoreduction for the prevention of adverse reactions from allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Dec 3;(12):CD009745.
23. Pertinhez TA, Casali E, Baroni F, Berni P, Baricchi R, Spisni A. A Comparative Study of the Effect of Leukoreduction and Pre-storage Leukodepletion on Red Blood Cells during Storage. *Front Mol Biosci.* 2016 Apr 21;3:13.

Registros ANVISA

Bolsa para Coleta de Sangue CPD/SAG-M com Plastificantes DEHP.	10154450073
Bolsa para Coleta de Sangue CPD/SAG-M com Plastificantes DEHP e TOTM.	10154450072
Bolsa para Coleta de Sangue CPDA-1 com Plastificantes DEHP e TOTM.	10154450085
Bolsa para Coleta de Sangue CPDA-1 com Plastificante DEHP	10154450076
Filtro para Remoção de Leucócitos de Concentrados de Plaquetas para Uso em Bancada	10154450112
Família de Filtros para Remoção de Leucócitos de Concentrados de Plaquetas	10154450110
Filtro para Remoção de Leucócitos de Concentrado de Hemácias Para Uso em Bancada.	10154450114
Família de Filtros Para Remoção de Leucócitos de Concentrados de Hemácias Para Uso em Beira de Leito.	10154450115

