

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM HEPATOLOGIA**

Dário Eduardo de Lima Brum

**Transfusão de concentrado de
hemácias em pacientes submetidos ao
transplante hepático: revisão
sistemática com meta-análise e estudo
observacional**

UFCSPA

**Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre**

**Porto Alegre
2015**

Dário Eduardo de Lima Brum

**Transfusão de concentrado de
hemácias em pacientes submetidos ao
transplante hepático: revisão
sistemática com meta-análise e estudo
observacional**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação
em Hepatologia da Fundação Universidade
Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre
como requisito para a obtenção do grau de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Cláudio Augusto Marroni

**Porto Alegre
2015**

DEDICATÓRIA

À Liz, minha eterna companheira e incansável incentivadora. Aos meus filhos pelo entendimento em compartilhar meu pouco tempo. A todos que contribuíram direta e indiretamente à realização deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Esta tese pôde ser concluída graças ao apoio recebido de muitas pessoas.

À minha mulher que me instigou para este novo desafio.

Aos meus filhos, inspiração infinita.

Ao professor Ângelo Mattos, que confiou na parceria de um hemoterapeuta junto ao grupo de gastroenterologia.

Ao professor Marroni, eterno orientador e parceiro.

À Dra. Mirna, que sempre acreditou em tudo o que eu fizesse.

À minha mãe, que desde cedo acreditava que eu seria perseverante, independente de todos os obstáculos que surgiram em meu caminho.

Aos colegas do Serviço de Hemoterapia da Santa Casa de Porto Alegre, que sempre prestaram apoio, médicos, enfermeiros, técnicos, principalmente a minha secretária, Simone Mello, minha inestimável consultora de informática.

À senhora Ana do CEDOP do Hospital Dom Vicente Scherer.

À enfermeira Clarissa, por todo o seu conhecimento e suporte.

Por último, aos constituintes da minha banca examinadora, por todo o carinho demonstrado em fazer parte deste importante momento da minha vida.

RESUMO

Transplante de fígado é o tratamento de escolha para pacientes com doença hepática em fase terminal, e o Brasil é o segundo país do mundo em relação ao número de procedimentos realizados por ano. Frequentemente esses pacientes apresentam grande perda sanguínea durante o procedimento, com necessidade de transfusões sanguíneas, tais como concentrado de hemácias. Todavia, a transfusão desses componentes tem sido associada na literatura com aumento de mortalidade e morbidade. Dentre as complicações, destaca-se a infecção, representando prognóstico negativo para os pacientes. Com base no exposto, esta tese teve dois objetivos principais, os quais foram respondidos por meio de dois estudos. *Estudo 1:* Avaliar, por meio de revisão sistemática da literatura e meta-análise, a relação entre transfusão de concentrado de hemácias transoperatória e infecção no período pós-operatório em pacientes submetidos a transplante hepático. O estudo foi desenvolvido de acordo com o PRISMA. Foram incluídas 16 publicações. *Estudo 2:* Avaliar, por meio de um estudo observacional retrospectivo, a influência da transfusão de concentrados de hemácias no período pós-operatório do transplante hepático. Os desfechos primários foram infecção, tempo total de internação, tempo de UTI e óbito, e os desfechos secundários foram rejeição celular aguda e disfunção primária do enxerto. Os pacientes (n=261) foram divididos em três grupos: (1) sem transfusão; (2) CHL: concentrado de hemácias lavadas; e (3) CHsBC: concentrado de hemácias com remoção do *buffy-coat*. No primeiro estudo, observou-se que a transfusão de concentrado de hemácias está associada com maior incidência de infecção, e maior o risco quanto mais transfusões. No segundo estudo, pacientes que receberam CHL apresentaram significativamente maior tempo total de internação, internação na UTI e maior incidência de óbito e infecção. Não houve diferença entre pacientes do grupo CHsBC e do grupo sem transfusão. O tempo de armazenamento dos concentrados de hemácias (CHL, CHDsBC) não teve influência nos desfechos analisados. RCA foi encontrada com mais frequência no grupo CHsBC enquanto que a Disfunção primária do enxerto foi associada à transfusão de concentrados de hemácias (CHL e CHsBC).

ABSTRACT

Liver transplant is the treatment of choice for patients with end-stage liver disease, and Brazil is the second country in the world in the number of procedures performed per year. Often, these patients have significant blood loss during surgery requiring blood transfusion, such as red blood cells (RBC). However, the transfusion of these components has been associated in the literature with increased mortality and morbidity. Among the complications is infection, leading to negative prognosis for patients. Based on that, this thesis has two main objectives, which were answered by two studies: Study 1: Assess, through a systematic literature review and meta-analysis, the relationship between transfusion of RBC during surgery and infection in the postoperative period in patients undergoing liver transplantation. The study was conducted in accordance with the PRISMA. Sixteen publications were included. Study 2: Assess, through a retrospective observational study, the influence of RBC transfusion in the postoperative period of liver transplantation. The primary endpoints were infection, hospital length of intensive care unit (ICU) length of stay, and death; the secondary outcomes were acute cellular rejection and primary graft dysfunction. Patients (n=261) were divided into three groups: (1) without transfusion; (2) wRBC: washed red blood cells; and (3) LDRBC: buffy-coat depleted red blood cell. In the first study, it was observed that RBC transfusion can be considered a risk factor for infection, as well as massive infusion of RBC is associated with higher incidences of infection, and patients who develop infection were demonstrated to receive more units of wRBC. In the second study, patients who received wRBC had significantly longer ICU and hospital length of stay, higher incidence of death and infection. There was no difference between patients in the LDRBC group and without transfusion group. The length of blood stored did not influence the analyzed outcomes. Acute cellular reaction was found more often in the LDRBC group; moreover primary graft dysfunction was associated to red blood cell transfusion (wRBC and LDRBC).

LISTA DE TABELAS

Tabel 1	Studies characteristics	34
Tabel 2	Assesment of methodological quality of included studies	40
Tabel 3	Summary of results from each study	41
Tabela A	Caracterização da amostra (N=261)	56
Tabela B	Desfechos avaliados no estudo	57
Tabela C	Análise de confundidores com relação ao desfecho óbito (n=260)	57
Tabela D	Análise de confundidores com relação ao desfecho infecção (n=234)	58

LISTA DE FIGURAS

Figure 1	Fluxograma de seleção dos estudos	48
Figure 2	Comparação dos eventos de infecção entre pacientes que receberam transfusão massiva <i>versus</i> não massiva de hemácias	49
Figure 3	Comparação do número médio de bolsas de concentrado de hemácias recebidas entre pacientes que apresentaram e não apresentaram infecção	49

LISTA DE ABREVIATURAS

BPG 2,3 – 2,3 Bifosfoglicerato

CH – concentrado de hemácias

CHs- concentrados de hemácias

CHL – concentrado de hemácias lavadas

CHsBC – concentrado de hemácias com remoção do *buffy-coat*

CHC – carcinoma hepatocelular

DPG 2,3- 2,3 Difosfoglicerato

DPE- Disfunção Primária do Enxerto

ISCMPA- Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

TOF – transplante ortotópico de fígado

RCA- Rejeição Celular Aguda

RBC – *red blood cells*

wRBC- washed red blood cells

MELD – *model for end stage liver disease*

AABB – Associação Americana de Bancos de Sangue

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 Transplante hepático	11
1.2 Transfusão de concentrado de hemácias.....	11
1.3 Obtenção de concentrado de hemácias	15
1.4 Redução do conteúdo leucocitário dos concentrados de hemácias	15
1.5 Transfusão de concentrado de hemácias no transplante hepático	16
2 JUSTIFICATIVA	18
3 OBJETIVOS	19
3.1 Objetivos gerais.....	19
3.2 Objetivos específicos.....	19
4 REFERÊNCIAS	20
5 ARTIGO 1: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE	24
6 COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO 1	51
7 ARTIGO 2: ESTUDO OBSERVACIONAL	52
8 CONCLUSÕES	66

1. REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Transplante hepático

O transplante hepático é o tratamento de escolha para pacientes com doença hepática terminal aguda ou crônica, tumores hepáticos primários ou doenças metabólicas. Trata-se de um procedimento cirúrgico frequentemente acompanhado de significativa perda sanguínea em virtude dos defeitos hemostáticos que acompanham uma grande quantidade de pacientes cirróticos, assim como situações pré-operatórias de infecções bacterianas, insuficiência renais e hipertensão porta [1]. Somado a isso, o transplante hepático pode ser acompanhado de dificuldades anatômicas locais, hipotermia, desarranjos metabólicos, coagulopatia dilucional com considerável perda sanguínea e reposição de grande quantidade de hemocomponentes, que está relacionada ao aumento da mortalidade perioperatória, da frequência de infecções, do tempo de hospitalização e de menor sobrevida do enxerto [2-4].

1.2 Transfusão de concentrado de hemácias

A experiência de um século de terapia transfusional tem facilitado a realização de intervenções cirúrgicas complexas. A adoção de protocolos de segurança transfusional e de controle de qualidade de componentes sanguíneos, internacionalmente reconhecidos, tornou este procedimento mais seguro [5].

Nas últimas décadas, as técnicas de coleção, preparo e armazenamento dos hemocomponentes reduziram drasticamente os riscos relacionados à transfusão, principalmente com relação à transmissão de agentes infecciosos.

A terapia transfusional tem um papel muito significativo naquelas situações de sangramento agudo e risco de morte iminente, e representa uma prática comum nos centros de transplantes. Entretanto, a transfusão de hemocomponentes precisa ser encarada como um transplante temporário de órgãos e devemos ter muita cautela face a esta consideração. Dados epidemiológicos associam a transfusão de sangue a uma série de efeitos adversos no receptor, seja a curto ou longo prazo. Entre os hemocomponentes transfundidos, grande quantidade dos estudos direciona-se à transfusão de concentrado de hemácias, reconhecida como fator de risco independente em uma série de desfechos estudados [5-7]. A transfusão de sangue

é, geralmente, considerada um marcador de pacientes mais graves e de maior complexidade de procedimentos cirúrgicos.

A transfusão de concentrado de hemácias (CH) consiste em uma prática comum nos centros de transplantes, mesmo com evidências de sua associação com aumento da morbimortalidade. Sua indicação está restrita à necessidade de aumentar a liberação de oxigênio aos tecidos nobres. Entretanto, verificar se a deficiência na liberação de O₂ existe e que se ela está sendo melhorada com a transfusão é uma análise difícil e muito complexa, e está baseada fundamentalmente, em um único parâmetro, que é a dosagem da hemoglobina [8].

Além do entendimento de quanto mais transfusões maior o risco de adversidades, tem sido considerado, recentemente, o papel do tempo de armazenamento dos concentrados de hemácias como elemento de importância, nos efeitos negativos da transfusão de glóbulos vermelhos [9,10]. Em geral, os Serviços de Hemoterapia liberam as unidades mais velhas quando há solicitação de transfusão de hemácias a fim de minimizar a perda deste hemocomponente por validade.

Estudo multicêntrico duplo-cego, realizado recentemente, avaliou a relação entre o tempo de armazenamento e a mortalidade em 90 dias entre pacientes internados em unidades de tratamento intensivo. Em um braço do estudo, pacientes foram transfundidos com concentrados de hemácias filtrados com até 7 dias de estoque. No outro, concentrado de hemácias filtrado com média de 15 a 20 dias de armazenamento. Desfechos secundários seriam o óbito durante a internação, a falência de órgãos, infecções nosocomiais graves, tempo de hospitalização e o tempo em ventilação mecânica. Participaram do estudo 64 centros do Canadá e da Europa; 1211 pacientes receberam concentrado de hemácias frescas (média de tempo de estocagem de 6,1 dias) e 1219 pacientes receberam concentrado de hemácias padrão (média de tempo de estocagem de 22 dias). Na análise de sobrevida, o risco de óbito no grupo que recebeu concentrado de hemácias frescas, quando comparado com o segundo grupo, foi de 1.1 (IC 95% 0,9 a 1,2, P=0,38). Ou seja, não houve diferença entre os grupos quanto ao desfecho mortalidade em 90 dias. Quanto aos desfechos secundários avaliados (doenças maiores, tempo de suporte respiratório, hemodinâmico e renal, tempo de internação hospitalar e reações adversas pós- transfusão), assim como nas análises de subgrupo, não houve diferença entre os grupos estudados [11].

A utilização de soluções de preservação permitiu o prolongamento no armazenamento dos glóbulos vermelhos, variando de 35 a 42 dias, dada a quantidade limitada de nutrientes necessários à manutenção das funções celulares e ao atendimento à sua finalidade transfusional. A solução de preservação mantém o pH em níveis aceitáveis para o metabolismo celular e previne a formação de coágulos, mantendo a viabilidade das hemácias e evitando o crescimento bacteriano. Estas células são mantidas em refrigeração, cuja temperatura varia entre 2°C a 6°C.

A coleta de sangue e seu processamento expõem proteínas solúveis e células a superfícies artificiais (bolsa plástica). Durante o estoque dos CHs ocorrem apoptose, produção de fatores biologicamente ativos e liberação de derivados químicos dos plásticos utilizados. Estas alterações de estocagem são conhecidas como lesões de estocagem, consistindo em alterações bioquímicas e biomecânicas nas hemácias e no meio de preservação destas células e que podem comprometer sua funcionalidade e sobrevida. A alteração bioquímica mais importante é a redução dos níveis de 2,3 bifosfoglicerato (2,3 BPG), que afeta a disponibilidade das hemácias em liberar oxigênio aos tecidos uma vez que altera a curva de dissociação da oxihemoglobina [15-22].

Recentemente, foi avaliado o dano produzido nos leucócitos decorrentes do armazenamento; estas células estão presentes na maioria dos concentrados de hemácias e não podem ser separadas nos procedimentos habituais de processamento do sangue total obtido após a doação de sangue. Durante a estocagem os leucócitos liberam citocinas e enzimas decorrentes da apoptose, que exercem efeitos negativos nas hemácias [12,13]. Não há consenso em relação ao tempo em que estas lesões ocorrem, período este associado ao conceito de sangue novo e sangue velho. Além de lesões celulares, discute-se o papel de microvesículas membranares no sangue estocado, que podem estar relacionadas a respostas pró-coagulantes, efeito imunossupressor, efeito pró-inflamatório (pela liberação de citocinas pró-inflamatórias), aloimunização, redução da disponibilidade de óxido nítrico, e agregação plaquetária. Estas microvesículas têm estruturas complexas e teriam diferentes origens (endotélio, glóbulos vermelhos e plaquetas) [14].

Os leucócitos armazenados nos CHs sofrem dano pela estocagem, liberando produtos que podem comprometer o sistema imune, e liberar radicais tóxicos de

O₂(espécies reativas ao oxigênio) e uma gama de enzimas associadas a efeitos deletérios (supressão imune, risco de infecções, aumento de mortalidade) [22].

Além disso, microvesículas membranares no sangue estocado poderiam estar relacionadas a respostas pró-coagulantes, efeito pró-inflamatório, aloimunização, redução da disponibilidade de óxido nítrico, aderência endotelial e agregação plaquetária [15].

Os Serviços de Hemoterapia buscam evitar danos ao receptor decorrentes de uma transfusão sanguínea, utilizando-se de provas pré-transfusionais muito sensíveis que procuram evitar as reações hemolíticas agudas, muitas vezes fatais, e outras reações hemolíticas advindas da produção de anticorpos antieritrocitários (adquiridos por transfusão ou gestações prévias). Entretanto, outros efeitos indesejáveis não podem ser evitados somente com a utilização dos testes de compatibilização entre doador e receptor e podem acontecer aguda (horas ou dias) ou tardiamente (meses ou anos); entre eles encontram-se as reações febris não hemolíticas, reações urticariformes, anafiláticas, bem como danos pulmonares.

Além dos efeitos transfusionais acima descritos, recentemente tem sido avaliado o comprometimento da imunidade celular dos receptores de hemocomponentes, fenômeno este conhecido como imunomodulação. Enquanto que a transfusão está associada a melhor sobrevida do enxerto no transplante renal [23], ela poderia estar associada à rejeição em transplante de coração e fígado; por outro lado está associada a maior recorrência de câncer e disseminação de células tumorais em pacientes submetidos à cirurgia para remoção do tumor e a maior frequência de infecções pós-operatórias [15-17]. No final dos anos 90, estudos documentavam a persistência de leucócitos do doador no sangue periférico do receptor por mais de 1,5 anos [24].

Novas metodologias foram empregadas para obter maior qualidade da transfusão e prevenção das complicações imunológicas associadas a ela, como a diminuição do conteúdo leucocitário dos componentes sanguíneos celulares, utilização de irradiação gama e remoção do plasma sobrenadante dos concentrados de hemácias, entre outras, associadas a um controle rigoroso da qualidade dos componentes sanguíneos produzidos e aliadas a uma racionalização nas indicações de transfusão de hemocomponentes.

Estudos observacionais não conseguem provar relação de causa-efeito entre o número de unidades transfundidas e o efeito deletério pós-transfusional nos

receptores. Além disso, há dois importantes fatores de confusão: a) indicação – pacientes mais graves recebem maior número de unidades; b) exposição – o que é novo e velho – os pacientes recebem CHs com diferentes tempos de estocagem. Não identificamos seguimentos controlados e randomizados que pudessem avaliar os efeitos, principalmente quando nos deparamos com a questão de tempo de armazenamento.

Os leucócitos armazenados nos CHs sofrem dano pela estocagem, liberando produtos que podem comprometer o sistema imune, e liberar radicais tóxicos de O_2 (espécies reativas ao oxigênio) e uma gama de enzimas associadas a efeitos deletérios (supressão imune, risco de infecções, aumento de mortalidade) [22].

Além disso, microvesículas membranares no sangue estocado poderiam estar relacionadas a respostas pró-coagulantes, efeito pró-inflamatório, aloimunização, redução da disponibilidade de óxido nítrico, aderência endotelial e agregação plaquetária [15, 25].

1.3 Obtenção de concentrado de hemácias

Cada unidade de sangue total coletado durante a doação de sangue é fracionada em três principais componentes sanguíneos: concentrado de hemácias, plasma fresco e plaquetas, a partir de diferentes velocidades de centrifugação e em centrífugas refrigeradas. A separação destes componentes pode ser feita manualmente ou a partir de equipamentos, que conferem maior qualidade aos hemocomponentes produzidos; estes equipamentos fazem a separação destes componentes a partir de sensores de detecção de células e plasma. Em nosso Serviço utilizamos um processo semiautomatizado de produção. Os equipamentos são interfaceados com o sistema informatizado do Banco de Sangue e permitem a obtenção de hemocomponentes de fácil padronização e rastreabilidade e pouco depende do operador.

1.4 Redução do conteúdo leucocitário dos concentrados de hemácias

Diferentes processos podem ser utilizados para a redução do conteúdo leucocitário do concentrado de hemácias. Tradicionalmente, a lavagem do CH com solução salina fisiológica (método tradicional) visa remover o sobrenadante dos concentrados de hemácias e redução do conteúdo de leucócitos. Por ser um método operador dependente, esta redução pode ser de difícil padronização, além de

demorar cerca de duas horas para sua obtenção. Entretanto, é um método interessante para remoção de mediadores bioquímicos que se acumulam durante o armazenamento dos CHs antes da transfusão [26].

O procedimento mais aceito para a retenção leucocitária é o uso de filtros específicos para concentrado de hemácias. São de alto custo e de difícil uso em nosso meio, pois não são ressarcíveis pelo Sistema Único de Saúde (SUS) em pacientes hospitalizados. A remoção de leucócitos é de ordem de 3-4 logs, com concentrações inferiores a 5×10^6 leucócitos (Portaria 2712, 12/11/2013- Ministério da Saúde). O uso de filtros pode ser realizado imediatamente antes da transfusão ou após a coleta do sangue total, quando se observa menor quantidade de citocinas e enzimas leucocitárias pela remoção precoce dos glóbulos brancos. Um terceiro processo é o que adotamos em nosso Serviço e consiste na remoção da camada leuco-plaquetária (*buffy-coat*) após a coleta de sangue doado. Quando avaliado o custo-benefício, é um método interessante, de custo menor que o uso de filtros, e um pouco mais elevado que a obtenção de hemácias lavadas. Quanto à redução do conteúdo leucocitário, a remoção do *buffy-coat* leva à redução de aproximadamente 1 log leucócitos, assim como observado na obtenção de hemácias lavadas [27].

O Serviço de Hemoterapia adota há vários anos esse terceiro processo para obtenção de concentrados de hemácias com redução de conteúdo leucocitário, a partir da extração do *buffy-coat* (CHsBC) de cada unidade de sangue total coletada em bolsas específicas. Em virtude do custo destas bolsas e equipamentos necessários, a quantidade de sangue coletado é em torno de 20% do total de doadores atendidos diariamente na Santa Casa. Enquanto que o maior volume de CH produzidos tem validade de até 35 dias, aqueles concentrados em que o *buffy-coat* foi extraído têm validade de até 42 dias (devido a diferentes constituintes e diferentes concentrações entre as substâncias que promovem a nutrição e conservação das hemácias) [28,29].

1.5 Transfusão de concentrado de hemácias no transplante hepático

A prática transfusional em pacientes transplantados de fígado em nossa instituição era a utilização de hemácias lavadas (CHL). O uso de CHL foi baseado em estudos que demonstram a melhora das características *in vitro* das hemácias estocadas e redução da carga leucocitária, aliada à dificuldade com o custo com os filtros para remoção específica de leucócitos.

Em julho de 2004 iniciamos a utilizar concentrados de hemácias com remoção do *buffy-coat* em alguns pacientes submetidos ao transplante hepático. Observamos que pacientes transfundidos com este hemocomponente apresentaram melhor evolução quando comparamos com aqueles que recebiam concentrados de hemácias lavadas ou concentrados de hemácias sem qualquer preparo [30]. A partir de 2009, grande parte das transfusões para transplante de fígado passou a ser realizadas com hemácias sem *buffy-coat*, e o restante com hemácias lavadas, principalmente quando não se dispunha do grupo sanguíneo dos receptores para transfusão com CHsBC. Não foram mais utilizadas hemácias sem qualquer preparo devido os efeitos deletérios observados durante o trabalho de mestrado.

Para obtenção de hemácias lavadas, utilizam-se, principalmente, glóbulos vermelhos com até 15 dias de armazenamento, o mesmo não sendo observado na utilização de CHsBC em virtude de evitar a perda deste hemocomponente por validade e termos verificado que o tempo de armazenamento não seria fator determinante para os desfechos estudados [31-35].

2 JUSTIFICATIVA

Na maioria, os pacientes submetidos ao transplante hepático são cirróticos, com evolução longa e complicada, sujeitos a elevada morbimortalidade. Durante o procedimento cirúrgico, a necessidade de transfusões de componentes sanguíneos é quase inevitável. O uso destes componentes, principalmente os concentrados de hemácias, tem sido relacionado, na maioria dos trabalhos, com aumento da morbimortalidade pós-operatória.

A avaliação do uso ou não de concentrados de hemácias com diferentes formas de produção e a sua relação com a evolução dos pacientes submetidos ao transplante hepático motivaram este estudo observacional com a constatação da experiência de um grupo transplantador de referência no país e, ao mesmo tempo, ensejaram a revisão sistemática da literatura e elaboração de uma meta-análise sobre o tema, fato inédito em nosso meio.

3 OBJETIVOS

Esta tese é composta por dois estudos os quais possuem os objetivos gerais e específicos expostos a seguir.

3.1 Objetivos gerais

Avaliar a relação entre transfusão de concentrado de hemácias no transplante ortotópico de fígado e a evolução pós-operatória.

3.2 Objetivos específicos

Estudo 1: Revisão sistemática e meta-análise

Reunir quantitativamente (meta-análise) os estudos investigando a relação entre a transfusão de concentrados de hemácias durante o transoperatório e infecção pós-operatória em pacientes submetidos ao transplante hepático.

Estudo 2: Estudo observacional

2.1 Analisar a influência da transfusão de concentrados de hemácias lavadas ou com remoção da camada leucoplaquetária e os seguintes desfechos: infecção grave, tempo de hospitalização e internação em unidade de tratamento intensivo (UTI) e óbito ocorrido no período pós-operatório de pacientes submetidos ao TOF.

2.2 Avaliar a relação entre a idade dos pacientes e doadores, o sexo dos pacientes, carcinoma hepatocelular (CHC), e o tempo de armazenamento dos concentrados de hemácias nos desfechos acima citados.

2.3 Verificar o papel dos preparados de concentrados de hemácias na rejeição celular aguda (RCA) e na disfunção primária do enxerto (DPE) no período pós-operatório.

4 REFERÊNCIAS

1. Fonseca-Neto OCL. Falência hepática fulminante: etiologia, manejo e indicação para o tratamento de fígado. ABCD. 2008; 21(4):201-4.
2. Li C, When T, Mi K, et al. Analysis of infections in the first 3-month after living donor liver transplantation. World Journal of Gastroenterology. 2012 Apr 28; 18(16): 1975–1980.
3. Wiederkehr JC, Igreja MR, Nogara MS, et al. Analysis of survival after primary liver transplantation: multivariate analysis of 155 cases in a single center. Transplantation Proceedings. 2010 Mar; 42(2):511-2.
4. Azevedo LDLS, Stucchi RSB, Ataíde ECD, et al. Assessment of causes of early death after twenty years of liver transplantation. Transplant Proc. 2013 Apr; 45(3):1116-8.
5. Frank SM, Ejaz A, Pawlik TM. Blood transfusion strategy and clinical outcomes. Annals of Surgery. 2015; May 27 [Epub ahead of print].
6. Klein HG, Cortés-Puch I, Natanson C. Clinical practice: blood-transfusion decisions not simple. Nature. 2015; 521(7552):289.
7. Das J, Khanna S, Kumar S, et al. Blood transfusion practices in liver transplantation. Indian Journal of Anesthesia. 2015; 59(4):266-7.
8. Ministério da Saúde. Guia para transfusão de hemocomponentes. 2010. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_uso_hemocomponentes.pdf Acesso em 25 maio, 2015.
9. Flegel WA, Natanson C, Klein. Does prolonged storage of red blood cells cause harm? British Journal of Hematology, 2014; 165(1):3-16.

10. Tinmouth A, Fergusson D, Yee IC, et al. Clinical consequences of red cells storage in the critically ill. *Transfusion*, 2006; 46:2014-27.
11. Lacroix J, Hébert PC, Fergusson DA, et al. Age of transfused blood in critically ill adults. *New England Journal of Medicine*. 2015; 372(15):1410-8.
12. Hod E, Zhang N, Sokol S, Wojczyk BS, Francis RO, Ansaldi D, Francis KP, Della-Latta P, Whittier S, Sheth S, Hendrickson JE, Zimring JC, Brittenham GM, Spitalnik SL. Transfusion of red blood cells after prolonged storage produces harmful effects that are mediated by iron inflammation. *Blood*. 2010; 115:4284–4292.
13. Lelubre C, Piagnerelli M, Vincent L. Association between duration of storage of transfused red blood cells and morbidity and mortality in adult patients: myth or reality? *Transfusion*. 2009; 49:1384–1394.
14. Kirby S, Lecak J, Acker J. Biopreservation of red blood cells: past, present, and future. *Transfusion Medical Reviews*. 2005; 19:127–142.
15. Tatsuro Y, Shevkoplyas S. Anaerobic storage of red blood cells. *Blood Transfus*. 2010; 8:220–236.
16. Parker RI. Transfusion-related immunomodulation: how much of it is due to white cells? *Pediatr Crit Care Med*. 2011; 12(5):593-4.
17. Bilgin YM, Brand A. Transfusion-related immunomodulation: a second hit in an inflammatory cascade? *Vox Sanguinis*, 2008;95(4):261-71.
18. Garancini M, Degrate L, Carpinelli MR, et al. Impact of pre-storage and bedside filters leukocyte-depleted blood transfusions on infective morbidity after colorectal resection: a single-center analysis of 437 patients. *Surgical Infections (Larchmt)*. 2013; 14(4):374-80.

19. Van der Wal J, van Heerde M, Markhorst DG, et al. Transfusion of leukocyte-depleted red blood cells is not a risk factor for nosocomial infections in critically ill children. *Pediatric Critical Care Med*. 2011; 12(5):519-24.
20. Weisbach V, Wanke C, Zingsem J. Cytokine generation in whole blood, leukocyte-depleted and temporarily warmed red blood cells concentrates. *Vox Sang*. 1999; 76(2):100-6.
21. Sparrow RL. Red blood cell storage and transfusion-related immunomodulation. *Blood Transfusion*. 2010; 8(Suppl 3):s26-30.
22. Rinalducci S, Zolla L. Biochemistry of storage lesions of red cell and platelet concentrates: a continuous fight implying oxidative/nitrosative/phosphorylative stress and signaling. *Transfus Apher Sci*. 2015; S1473-0502(15)00069-5.
23. Singh S, Kumar A. Leukocyte depletion for safe blood transfusion. *Biotechnology Journal*. 2009; 4:1140–1151.
24. Oksanen K, Elonen E. Impact of leucocyte-depleted blood components on the haematological recovery and prognosis of patients with acute myeloid leukaemia. Finnish Leukemia Group. *Br J Haematol*. 1993; 84:639–647.
25. Dunn LK, Thiele RH, Ma JZ, et al. Duration of red blood cell storage and outcomes following orthotopic liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2012; 18(4):475-81.
26. Li C, Mi K, When TF, et al. Risk factors and outcomes of massive red blood cell transfusion following living donor liver transplantation. *Journal of Digestive Disease*. 2012; 13(3):161-7.
27. Nardo B, Bertelli R, Montalti R, et al. Red blood cell transfusion in liver transplantation: a case-control study. *Transplant Proc*. 2005; 37(10):4389-92.

28. Fallamhi L, Ghiliyan R, Hashemi A, et al. Comparing Electrolytes in prestorage leukocyte-reduced packed cell versus unfiltered packed cells. Iran J Ped Hematol Oncol. 2013;3(3):86-90.
29. Brum, Dário Eduardo de Lima – Efeitos da transfusão sanguínea no transplante ortotópico de fígado (TOF)- 2009 Dissertação (Mestrado)- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

5 ARTIGO 1: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

Effects of blood red cells transfusion on postoperative infections in patients who underwent liver transplantation: A systematic review and meta-analysis including 4314 patients

Abstract

Liver transplant (LT) is the treatment of choice for patients with end-stage liver disease. Often, these patients have significant blood loss during surgery, requiring a blood transfusion such as red blood cells (RBCs). However, transfusions have been associated with increased morbidity and mortality. Among the complications is infection, which may lead to a negative prognosis for patients. Thus, the aim of this study was to conduct a systematic literature review and meta-analysis to evaluate the relationship between the transfusion of RBCs during LT and postoperative infection. The study was conducted in accordance with PRISMA. The following electronic databases were searched: PubMed, EMBASE, ClinicalTrials.gov, Cochrane database for randomized clinical studies, and Web of Knowledge. We included publications with any type of study design, controlled or not, evaluating the incidence of infection in patients undergoing LT with RBC transfusion during surgery and/or the association between any type of infection and RBC transfusion during LT. Sixteen publications were included totaling 4314 patients. Studies were predominantly retrospective and samples size varied from 93 to 525 subjects. Included manuscripts demonstrated a good degree of methodological quality. RBC transfusion was shown to be a risk factor for infection in most of the studies. Only two studies have found no association. Meta-analysis demonstrated that nonmassive RBC transfusion was associated with a significant reduction of infection events (OR=3.82, 95% IC 1.62-8.98, $P=0.002$; $I^2=47\%$). In addition, patients who did not present infection received significantly fewer units of RBCs than patients who developed infection (MD=2.34, 95% IC 0.33-4.36; $P=0.042$ $I^2=76\%$). In conclusion, this systematic review and meta-analysis indicates that RBCs transfusion is associated with and is a risk factor for higher incidences and development of postoperative infections.

Introduction

Liver transplant (LT) is the treatment of choice for most patients with end-stage liver disease [1]. In this context, postoperative infection has been described as one of the most frequent complications and responsible for high incidences of mortality and morbidities [2-4].

Patients undergoing LT are frequently under severe coagulopathies leading to massive bleeding during surgery, requiring large amounts of blood products including red blood cells (RBC) [5]. However, studies have pointed RBC transfusion as one of the main predictors for infection and other complications, leading to increased rates of morbidities and mortality [6-7]. The incidence of infection after RBC transfusion in patients undergoing LT seems to vary from study to study, and, to the best of our knowledge, no systematic reviews have been conducted yet to summary and evaluate this outcome.

Thus, the aim of this article was to evaluate, through a systematic review and meta-analysis, the effects of blood red cells transfusion on postoperative infections in patients who underwent liver transplantation.

Materials and Methods

Protocol

This systematic review is reported in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement [8].

Eligibility Criteria

We included publications with any type of study design, controlled or not, evaluating the incidence of infection in patients undergoing LT with RBC transfusion during surgery and/or the association between any type of infection and RBC transfusion during LT. We excluded reviews, letter to editors and case report studies.

Information Sources

We searched the following electronic databases: PubMed, EMBASE, ClinicalTrials.gov, Cochrane database for randomized clinical studies, and Web of Knowledge, up to March 2015; and the PubMed searches were updated in November 2015. In addition, we manually searched the references of the included articles, as well as

we performed citation analysis of the included studies using Google Scholar, and also sought experts' suggestions through email communications.

Search

The search strategy comprised the following Mesh Terms: "Erythrocytes", and "Liver Transplantation", followed by their respective entry terms. The search strategy used for PubMed is available as supplemental digital content (SDC). We did not include in the search strategies terms related to infection to not make the searches too restrict, as infection may be a secondary outcome in some studies. Thus, we manually evaluated the presence of infection as an outcome in the retrieved citations. We did not use limits for dates and languages when performing the searches on the electronic datasets.

Study Selection

Titles and abstracts of the retrieved articles were independently evaluated by 2 reviewers (DLB and CGR). Abstracts that did not provide enough information regarding the eligibility criteria were kept for full-text evaluation. Reviewers independently evaluated full-text articles and determined study eligibility. Disagreements were solved by consensus and a third reviewer (CAM) opinion was sought when necessary.

Assessment of Risk of Bias

Quality of studies was evaluated according to the PRISMA statement recommendation. Two reviewers (DLB and CGR) independently evaluated the included studies using the Newcastle-Ottawa Scale [9]. This scale is specifically designed to assess quality of cohort and case control studies, and allocates stars (maximum of 9), for quality of selection, comparability, and outcome.

Data Extraction

Two reviewers (DLB and CGR) independently conducted data extraction and disagreements were also solved by consensus. General characteristics of the studies were collected, such as: title, citation, first author's name, year of publication, and country where the study took place. Additionally, we collected from each study the details on the pathology that lead to liver transplantation, number of RBC units infused, incidence of infection, association between RBC transfusion and infection, and type of infection. All tables used for data extraction were built specifically for this study.

Data Analysis

Meta-analysis models for continuous data were developed having, total number of patients, mean and standard deviations for each group as input outcomes, and for categorical data considering total number of patients, and number of patients affected in each group. Models aimed to compare the number of units of RBCs transfused in patients who developed infection versus patients who did not develop infection, and incidence of infection in patients who received massive RBCs transfusion versus patients who received nonmassive RBCs transfusion. The definitions of infections and massive RBCs transfusion were the same as described in the included studies. Heterogeneity across studies was first examined using quantitative and qualitative criteria and clinical judgment. Quantitative indicators were Cochrane's Q (considering p-values lower than 0.05 as indicator of heterogeneity), H and I statistics. Thresholds for the interpretation of I^2 were: 0 to 40% - might not be important; 30 to 60% - may represent moderate heterogeneity; 50 to 90% - may represent substantial heterogeneity; and 75 to 100% - considerable heterogeneity.

Analyses of bias of included studies were performed through exploratory graphical analysis using funnel plots. Forest plots were used for a graphical summary. Although we present the results using fixed and random models in a matter of exploration, we based our conclusions on random effects, since this model allows that the true effect could vary from study to study, and we identified a substantial degree of heterogeneity across studies. All analyses were performed using the software Review Manager 5.0 (RevMan).

Results

Study Selection

Our searches yielded 965 citations. After excluding 49 duplicates, 880 articles were excluded by reviewing titles and abstracts, and 38 studies were kept for full-texts assessment. From those, 16 studies attended our eligibility criteria and were included in this systematic review. Figure 1 demonstrates the study selection workflow.

Studies Characteristics

Most of the studies were conducted in the United States (eight studies), followed by China (two studies), Turkey (two studies), Portugal (one study) and Colombia (one study), Japan (one study) and Hungary (one study). A total of 4314 patients, and study

sample varied from 93 to 525 subjects. Studies were predominantly retrospective, reporting data on patients who underwent liver transplantation in a determined time range in their centers. Patients' diagnosis leading to liver transplantation varied from study to study. Mean age varied from 38 to 54 years among the adult patients; only one study included pediatric patients and the median age was 1 year; and most of patients were male. Table 1 demonstrates studies characteristics, including also the MELD (Model for End Stage Liver Disease) scores.

Risk of Bias

Some variability between the quality assessments was observed across the studies. Based on sample selections, two studies received four stars, nine studies received three stars, and five studies received two starts. The most common missing information among the studies that did not received the maximum number of stars for selection was in relation to ascertainment of exposure. Those studies did not report to have used secure report or structure interview, as recommended by the Newcastle-Ottawa Scale.

In terms of comparability, 12 studies received two stars, and two studies received one star, by not having controlled the analysis for important factors. In relation to outcome, five studies received three stars, and 11 studies received two stars. Studies that did not rated three stars have mainly not reported the way outcomes were assessed, such as independent blind assessment or record linkage. In total, studies' final rate varied from five to nine stars. These results are demonstrated in details in Table 2.

Infection and red blood cells transfusion

Included studies assessed distinct sites of infection, and different rates of infection as well as the relation found between infection and the transfusion of RBC. Incidence of infection after LT varied from 11 to 52% across the included studies. Sites of infection included catheter and bloodstream, surgical site, respiratory, gastrointestinal, urinary tract infections, pulmonary, abdomen, wound, skin or soft tissue, colon, vagina, pleura, cerebrospinal fluid infections, liver and bile tract, oral cavity, esophagus and others.

Studies reported different types of analysis to assess the relationship between infection and RBC transfusion in patients who underwent LT. Single and multivariate analysis to assess the risk or chance of developing infection after receiving RBCs transfusion, demonstrated that increased RBCs transfusion is associated with higher

incidence of postoperative infection in patients who underwent LT. Reported RR varied from 1.04 to 2.05 and OR between 1.00 and 2.80 [1, 11, 13-15, 16-18, 19-22]. The risk was slightly lower in two studies one study when multivariate analysis was conducted instead of single variable analysis [13, 16]. It is important to note that the volume of RBCs considered in the analysis varied significantly from publication to publication, as demonstrated in Table 3.

Some studies reported the comparison of the volume of RBC transfused between patients who developed infection and did not develop infection [1, 11-12, 15, 19]. The mean numbers of packs of RBCs transfused among patients who developed infection varied from 4.9 to 15.0 and patients who did not develop infection received the received the mean number ranged from 3.8 to 10 packs of RBCs ($P=0.02$ and $P=0.001$; respectively). In addition, Ikegami et al (2012) [18] reported that RBCs transfusion were significantly greater in patients with delayed-onset pneumonia when compared with patients with early-onset pneumonia ($P<0, 01$).

Additionally, some publications have analyzed infection incidence between patients who received massive and nonmassive RBC transfusion [1, 17]. The definition of massive and nonmassive RBC transfusion varied from study to study, ranging from equal or greater than 6U to 7.5U. Among patients who received massive RBC transfusion, the rates of infection varied from 43.7% to 20.2% versus 11.6% to 9.3% among patients who did not received massive RBC transfusion ($P=0.02$ and $P=0, 04$, respectively). Kusne et al (1988) [25] reported that the main units of RBCs transfused among the studied patients was 25 units per patients, and, patients who received more than this median presented more frequently post-transplant infections ($P<0.02$).

Finally, Nardo et al (2005) [23] compared the episodes of infection between patients who received and did not received RBCs transfusion at all during LT. Among the patients who received RBCs, the incidence of infection was 46.7% versus 16.1% among patients who did not have RBCs transfusion ($P=0.01$). A summary of the results of each study is presented in Table 3.

Controversially, two of the included studies [11, 21] have not identified an association RBCs transfusion requirement and wound infection after liver transplantation.

It is important to note that there was no standardization in the way studies presented their results, and then making it difficult to summarize the available evidence into meta-analyses. Even though, we performed two meta-analyses; the first one comparing infection events between patients who received massive versus nonmassive

RBC transfusion (Figure 2), and mean number of RBC packs received between patients who presented infection and patients who did not (Figure 3).

Based on the first comparison, it was possible to observe that nonmassive RBC transfusion was associated with a significant reduction of infection events (OR=3.82, 95% IC 1.62-8.98, $P=0,002$; $I^2=47\%$) (Figure 2). It is important to note that from the 17 studies included in the systematic review, only two studies were included in this meta-analysis, which may have limited the power of the analysis and making it hard to draw solid results only based on this meta-analysis.

When the mean number of RBC packs was compared between patients who present infection and patients who did not present infection, meta-analysis indicates that the group of patients who did not present infection received significantly fewer units of RBCs than patients who developed infection (MD=2.34, 95% IC 0.33-4.36; $P=0.042$ $I^2=76\%$) (Figure 3). As in the first meta-analysis, it is important to consider that this analysis only included two studies, and, besides that, presented I^2 of 76%, which may represent substantial heterogeneity between the three studies.

Discussion

To the best of our knowledge, this was the first systematic review designed to evaluate the relationship between RBCs transfusion and postoperative infection in patients who underwent LT. Included studies presented good degree of methodological quality and have reported RBCs transfusion as a risk factor for postoperative infection, as well as association between massive RBCs transfusion and higher incidences of infection, and between patients who did not present infection and fewer units of RBCs units. Only two studies have not found significant positive associations.

RBCs transfusion can contribute to postoperative morbidity by several mechanisms. Stored RBCs undergo a series of structural and functional changes, which are time dependent, and have been entitled the storage lesion [26]. These changes include increased osmotic fragility, decreased deformability, and the depletion of adenosine triphosphate and 2, 3-diphosphoglycerate; this leads to impaired RBCs transit through capillaries and decreased oxygen-carrying capacity. Prolonged storage results in depletion of nitric oxide, which may promote vasoconstriction, platelet aggregation, and thrombosis, and the production of proinflammatory and immunomodulatory factors [27-28].

Increased transoperative transfusion requirements are likely indications of technically more difficult surgery procedures and more complicate cases, and therefore

may predispose to postoperative infection. Additionally, heavier bleeding during surgery may result in hematomas susceptible to bacterial seeding, and blood within the abdomen can lead to inhibition of peritoneal leukocytosis.

This systematic review and meta-analysis has some limitations. There was no standardization in the way studies reported results, so then making it difficult to summarize the available evidence. Even though, data were described and evaluated qualitatively, and the studies have concluded similarly the negative impact of RBCs transfusion on postoperative infection, with the exception of one publication. In addition, the two small meta-analyses that data allowed us to conduct demonstrated similar results.

Finally, as studies demonstrated acceptable degrees of quality and results have mostly pointed to the same findings, it is possible to conclude that RBCs transfusion is associated with and is a risk factor for higher incidences and development of postoperative infections.

References

1. Ozkardesler S, Avkan-Oguz V, Akan M, et al. Effects of blood products on nosocomial infections in liver transplant recipients. *ExpClin Transplant*. 2013;11(6):530-6.
2. Burroughs AK, Sabin CA, Rolles K, et al. 3-month and 12-month mortality after first liver transplant in adults in Europe: predictive models for outcome. *Lancet*. 2006;367(9506):225-232.
3. Saner FH, OldeDamink SW, Pavlakovic G, et al. Pulmonary and blood stream infections in adult living donor and cadaveric liver transplant patients. *Transplantation*. 2008; 85(11):1564-1568.
4. Asensio A, Ramos A, Cuervas-Mons V, et al. Effect of antibiotic prophylaxis on the risk of surgical site infection in orthotopic liver transplant. *Liver Transpl*. 2008;14(6):799-805.
5. Boin IF, Leonardi MI, Luzo AC, et al. Intraoperative massive transfusion decreases survival after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2008;40(3):789-791.
6. Hill GE, Frawley WH, Griffith KE, et al. Allogeneic blood transfusion increases the risk of postoperative bacterial infection: a meta-analysis. *J Trauma*. 2003;54(5):908-914.

7. Bordin JO, Heddle NM, Blajchman MA. Biologic effects of leukocytes present in transfused cellular blood products. *Blood*. 1994; 84(6):1703-1721.
8. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. The PRISMA Group. *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement*. *PloS Med*. 2009; 6(6):e1000097.
9. Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analysis. Available from URL: http://ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Assess Apr 05, 2015.
10. R Language. Available at www.r-project.org. Access Mar 20, 2015.
11. Yamamoto M, Takakura S, Iinuma Y, et al. Changes in surgical site infection after living donor liver transplantation. *PLoS One*. 2015; 10(8):e013559.
12. Antunes M, Teixeira A, Fortuna P, et al. Infections after liver transplantation: a retrospective, single-center study. *Transplant Proc*. 2015;47(4):1019-24.
13. Shah H, Hellinger WC, Heckman MG, et al. Surgical site infections after liver retransplantation: incidence and risk factors. *Liver Transpl*. 2014;20(8):930-6.
14. Avkan-Oguz V, Ozkardesler S, Unek T. Risk factors for early bacterial infections in liver transplantation. *Transplant Proc*. 2013; 45(3):993-7.
15. Dunn LK, Thiele RH, Ma JZ, et al. Duration of red blood cell storage and outcomes following orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl*. 2012;18(4):475-81.
16. Li C, Mi K, When TF, et al. Risk factors and outcomes of massive red blood cell transfusion following living donor liver transplantation. *J Dig Dis*. 2012;13(3):161-7.
17. Li C, When TF, Mi K, et al. Analysis of infection in the first 3-month after living donor liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(16):1975-80.
18. Ikegami T, Shirabe K, Matono R, et al. Etiologies, risk factors, and outcomes of bacterial pneumonia after living donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2012;18(9):1060-8.
19. Benson AB, Burton JR Jr, Austin GL, et al. Differential effects of plasma and red blood cell transfusions on acute lung injury and infection risk following liver transplantation. *Liver Transpl*. 2011; 17(2):149-58.

20. Vera A, Contreras F, Guevara F. Incidence and risk factors for infection after liver transplantation: single-center experience at the University Hospital Fundación Santa Fe de Bogotá, Colombia. *Transpl Infect Dis.* 2011; 13(6):608-15.
21. Hellinger WC, Crook JE, Heckman MG, et al. Surgical site infection after liver transplantation: risk factors and association with graft loss or death. *Transplantation.* 2009; 87(9):1387-93.
22. Nemes B, Sárváry E, Sótonyi P, et al. Factors in association with sepsis after liver transplantation: the Hungarian experience. *Transplant Proc.* 2005; 37(5):2227-8.
23. Nardo B, Bertelli R, Montalti R, et al. Red blood cell transfusion in liver transplantation: a case-control study. *Transplant Proc.* 2005; 37(10):4389-92.
24. Patel R, Portela D, Badley AD, et al. Risk factors of invasive *Candida* and non-*Candida* fungal infection after liver transplantation. *Transplantation.* 1996;62(7):926-34.
25. Kusne S, Dummer JS, Singh N. Infections after liver transplantation. An analysis of 101 consecutive cases. *Medicine (Baltimore).* 1998; 67(2):132-43.
26. Bennet-Guerrero E, Veldman TH, Doctor A. Evolution of adverse changes in stored RBCs. *ProcNatlAcadSci USA.* 2007; 104(43):17063-8.
27. Tinmouth A, Fergusson D, Yee IC, et al. Clinical consequences of red cells storage in the critically ill. *Transfusion.* 2006; 46:2014-27.
28. Zimrin AB, Hess JR. Current issues relating to the transfusion of stored red blood cells. *Vox Sang.* 2009;96:93-103.

TABLES

Table 1: Studies characteristics.

Study; Year	Country	Number of patients	Study design	Prevalent liver disease diagnosis	Mean age	Male N (%)	Diabetic patients N (%)	Mean MELD score
Yamamoto et al; 2015 [11]	United States	201	Prospective analysis of all patients undergoing LT between 2001 and 2002, and later from 2011 and 2012.	Adults: HCC (27.9%); primary biliary cirrhosis (13.2%), chronic hepatitis C (11.6%).	Adults: 50 (18-69)*	Adults: 63 (49)	NA	Adults: 20
				Pediatric: Biliary atresia (73.6%); metabolic liver disease (9.7%)	Pediatric: 1 (0.08-17)	Pediatric: 35 (49)		Pediatric: 15
Antunes et al; 2015 [12]	Portugal	463	Retrospective analysis of patients undergoing LT between 2008 and 2011.	Patients with infection: Acute liver failure (3.4%); compensated cirrhosis (72.5%); FAP (24.1%)	Patients with infection: 47.3	NA	NA	Patients with infection: 14.4
				Patients without infection: Acute liver failure (5.5%); compensated cirrhosis (74.5%); FAP (20%)	Patients without infection: 46.5			Patients without infection: 13.4

Shah et al; 2014 [13]	United States	152	Retrospective analysis of all patients undergoing LT between 2003 and 2011.	Recurrent hepatitis C (30%); primary nonfunction (9%); biliary necrosis/strictures (22%); hepatic artery thrombosis (14%); chronic rejection (4%); other (20%)	54 (20- 72)*	109 (72)	50 (33)	25 (6-49)*
Ozkardesler et al; 2013 [1]	Turkey	101	Retrospective analysis of all patients undergoing LT between 2003 and 2010.	NA	47.5	65 (64)	NA	20 patients with score $\geq$ 20 **
Avkan-Oguz et al; 2013 [14]	Turkey	367	Retrospective analysis of all adult patients undergoing LT between 2003 and 2011.	NA	46.8	256 (70)	67 (18)	16
Dunn et al; 2012 [15]	United States	509	Retrospective analysis of patients who underwent primary liver transplantation between 2000 and 2010.	NA	53.7	348 (68)	NA	21
Li et al; 2012 [16]	China	181	Retrospective analysis of all patients who underwent primary adult-to-adult living donor liver transplantation	Hepatitis B induced liver cirrhosis (57%), hepatocellular carcinoma (HCC) (35%), hepatolithiasis (2%), hepatitis C	38.8	NA	8 (4)	32 patients with score $\geq$ 25 **

Benson et al; 2011 [19]	United States	525	Retrospective analysis of 525 consecutive patients who underwent liver transplantation between 2002 and 2009.	(3.5%). The most common reason was hepatitis C (49%).	52.0	351 (67)	85 (16)	25 (21-29)*
Vera et al; 2011 [20]	Colombi a	94	Retrospective analysis of patients who underwent liver transplantation between 2004 and 2008.	Primary biliary cirrhosis (17%), autoimmune hepatitis (17%), hepatitis C (13%), cryptogenic cirrhosis (14%), alcoholic cirrhosis (12%), non-alcoholic steatohepatitis (10%), fulminant liver failure (3%), hemochromatosis (3%), others (8%).	53.3	46 (49)	NA	NA
Hellinger et al; 2009 [21]	United States	370	Retrospective analysis of all patients undergoing first liver transplantation in 2003 and 2004.	Chronic hepatitis C (36%), cryptogenic cirrhosis (16%), Laennec cirrhosis (12%), PSC (9%), other (26%).	54.0	237 (64)	106 (29)	16
Nemes et al; 2005 [22]	Hungary	199	Retrospective analysis of all primary orthotopic liver	NA	NA	NA	NA	NA

		transplantation performed between 1995 and 2004.				
Nardo et al; 2005 [23]	United States	93	Retrospective analysis of elective primary liver transplantations without blood transfusions (Group 1 patients; n=31) performed on adults between April 1986 and December 2002 were retrospectively compared with group 2 patients (n=62) who underwent OLT with intraoperative blood transfusions.	NA	198	NA
Patel et al; 1996 [24]	United States	405	Retrospective analysis of consecutive patients who had undergone first orthotopic liver transplantation 1985 and 1993 were studied.	Primary biliary cirrhosis (21%), primary sclerosing cholangitis (24%), hepatitis C (7%), hepatitis B (3%), [alpha]-1-antitrypsin deficiency (3%), alcoholic liver disease (7%), cryptogenic cirrhosis (12%), autoimmune chronic active		

Kusne et al; 1988 [25]	United States	101	Retrospective analysis of consecutive patients who underwent liver transplantation between 1984 and 1985 and who survived for more than 72 hours.	hepatitis (4%), fulminant- subfulminant hepatic failure (6%), tumors (4%), and other (9%).		
				The most frequent diagnoses were: primary biliary cirrhosis (31%), chronic active hepatitis (17%) and sclerosing cholangitis (16%), and these accounted for 60% of the patients who received transplants.	39.0	39 (39)
					NA	NA

NA: data not available. *Median and standard deviation. **Article only reports these values. FAP: Familial amyloidotic polyneuropathy.

Table 2: Assessment of methodological quality of included studies.

Study; Year	Selection (max. 4*)	Comparability (max. 2*)	Outcome (max. 3*)	Total stars (max. 9*)
Yamamoto et al; 2015 [11]	***	**	**	7
Antunes et al; 2015 [12]	***	*	**	7
Shah et al; 2014 [13]	**	*	***	6
Ozkardesler et al; 2013 [1]	***	**	***	8
Avkan-Oguz et al; 2013 [14]	***	**	**	7
Dunn et al; 2012 [15]	***	**	***	8
Li et al; 2012 [16]	**	**	**	6
Li et al; 2012 [17]	***	**	**	7
Ikegami et al; 2012 [18]	****	**	***	9
Benson et al; 2011 [19]	****	**	***	9
Vera et al; 2011 [20]	**	**	**	6
Hellinger et al; 2009 [21]	***	**	**	7
Nemes et al; 2005 [22]	***	*	**	6
Nardo et al; 2005 [23]	***	**	**	7
Patel et al; 1996 [24]	**	**	**	6
Kusne et al; 1988 [25]	**	*	**	5

Table 3: Summary of results from each study.

Study; Year	Sites of infection	Rates of infection n(%)	Summary of results
Yamamoto et al; 2015 [11]	Surgical site	Adult recipients: 20 (30) during the first period and 26 (41) during the second period.	Adult receipts (First period):
			Patients with infection: 62.2±91.2
		Pediatric receipts: 10 (26) during the first period and 10 (30) during the second period.	Patients without infection: 44.6±110.2
			P=0.63 OR 1 (95% CI 0.99-1.00) – Single variable analysis
			Adult receipts (Second period):
			Patients with infection: 44.5±60.1
			Patients without infection: 38.2±38.2
			P=0.75 OR 1 (95% CI 0.99-1.00) – Single variable analysis
			Pediatric receipts (First period):
			Patients with infection: 59.4±69.1
			Patients without infection: 74.4±78.3
			P=0.36 OR 0.99 (95% CI 0.99-1.01) – Single variable analysis
			Pediatric receipts (Second period):
			Patients with infection: 32.7±30.7
			Patients without infection: 31.8±41.0
			P=0.09 OR 0.99 (95% CI 0.98-1.01) – Single variable analysis
Antunes et al;	Biliary tract, intra-	190 of 463 patients (41) who underwent liver	Patients who developed infection received significantly more

2015 [12]	abdominal, operative wound, urinary tract, respiratory, bloodstream, opportunistic, and fungal infection.	transplantation developed infections, and 63 (13.6) developed a second or more infection. There were 298 infections and 189 identifications of infectious agents.	units of RBC than patients who did not develop; 4.9 ± 4.5 vs 3.8 ± 4.2 , respectively.
Shah et al; 2014 [13]	Surgical site infection after retransplantation.	31 of the 152 patients (20.4) who underwent liver transplantation for a second time developed surgical site infections.	Single variable analysis demonstrated that increased units of RBCs were associated with surgical site infections (RR=1.38, 95% IC 1.02-1.86; P=0.04). In the multivariate analysis, the risk was slightly lower (RR=1.33, 95% IC 0.98-1.74; P=0.07).
Ozkardesler et al; 2013 [1]	Catheter/bloodstream , surgical site, respiratory, gastrointestinal, and urinary tract infections.	Total of 29 (28.7): Catheter-related and/or bloodstream n=12 (41.4), surgical site n=12 (41.4), respiratory n=11 (37.9), gastrointestinal n=2 (6.9), and urinary tract infections n=3 (10.3). Fifteen of 29 patients (51.7) had more than 1 type of infection simultaneously.	The number of transfusions of packed RBCs was significantly higher in patients with nosocomial infection compared with patients without nosocomial infection (P=0.02). Transfusions of ≥ 7.5 units of red blood cells (OR= 2.8) were associated with nosocomial infections (P=0.04).
Avkan-Oguz et al; 2013 [14]	Surgical site, catheter/blood stream, pulmonary, and urinary system infections.	Total of 137 (37.3): surgical site n=4 (20.2), blood stream n=64 (17.4), pulmonary n=49 (13.4), urinary system n=26 (7.1).	Intraoperative erythrocyte transfusion greater than 6U was considered a significant risk factor for infection 30 days after LT (OR=2.8, 95% IC 1.3-6; P=0.01).

Dunn et al; 2012 [15]	Abdomen, lungs, line, blood, urine, wound, skin or soft tissue, colon, upper gastrointestinal tract, vagina, pleura, and cerebrospinal fluid infections.	A total of 265 (52.0) patients had a documented infection of any kind (including the abdomen, lungs, line, blood, urine, wound, skin or soft tissue, colon, upper gastrointestinal tract, vagina, pleura, and cerebrospinal fluid).	Single variable analysis showed that the total number of RBC units ($P<0.001$), the receipt of more than 10 versus 10U of RBCs ($P<0.001$), was associated with an increased risk of infection of any kind after transplantation. The RBC age and the percentage of newer blood were not associated with an increased risk of infection ($P=0.16$ and $P=0.61$, respectively). In a multivariate logistic regression model, there was a trend toward a decreased infection risk with the transfusion of lower than 10 U of RBCs versus 10U (OR 0.65, 95% CI 0.40-1.05; $P=0.08$); however, this did not reach statistical significance.
Li et al; 2012 [16]	NA	Postoperative infection was observed in 26 (14.4) patients.	Infection was observed in 17 (20.2%) patients in massive blood transfusion group (received ≥ 6 RBC units) and 9 (9.3%) in non-massive blood transfusion group (received < 6 RBC units) ($P=0.04$).
Li et al; 2012 [17]	Article only reported that the most common bacterial infective site was lung, followed by abdominal cavity, blood.	The serious bacterial and fungal infection rates were 29 (14.0) and 9 (4.3) respectively.	Multivariate analysis showed massive intraoperative RBCs transfusion (≥ 6 packs) was associated with postoperative fungal infection (OR 1.89, 95% CI 1.64-26.54, $P=0.008$).
Ikegami et al;	Lungs.	50 patients (14.5) experienced bacterial	When compared the clinical characteristics of patients with

2012 [18]	pneumonia within the first 3 months after living donor liver transplantation.	early-onset pneumonia and patients with delayed-onset pneumonia, it was observed that RBCs transfusions (40±30 versus 14±9U, P<0.01) was significantly greater in the delayed-onset group versus the early-onset group.
Benson et al; 2011 [19]	Surgical site, nosocomial pneumonia, blood stream, urinary tract, and other sources of infections.	Multivariate analysis identified the number of RBCs units transfused (24h) was associated with post-operative infection (OR=1.08, 95% CI 1.02–1.14; P<0.01).
Vera et al; 2011 [20]	Article only reported that the most common was blood, followed by the urinary tract, liver and bile tract, abdomen, surgical sites, pulmonary, oral cavity, esophagus and others.	Single variable analysis showed that the need for transfusion of RBCs as a risk factor for bacterial infections (IRR=2.12, 95% IC 1.11-4.39; P=NA).

Hellinger et al; 2009 [21]	Surgical site.	SSIs were identified in 66 (18) of 370 patients. Of these 66 infections, 43 (65.1) were classified as organ or space, 18 (27.3) as superficial, and 5 as deep.	No association between RBCs transfusion requirement and wound infection after liver transplantation was identified in this investigation.
Nemes et al; 2005 [22]	Disseminated.	Sepsis occurred in 45(23) patients.	Patients who developed sepsis received significantly more units of RBC (15±8) than patients who did not developed sepsis (10±6.4); P=0.001.
Nardo et al; 2005 [23]	NA	Twenty-eight patients (30.1) developed infection, counting 33 events.	Patients who did not receive RBCs transfusion (n=31) had 5 episodes of infection versus 28 among the patients who received RBCs transfusion (n=62) (P=0,01). In terms of number of patients, 5 (16.1) patients presented infection in the first group (no transfusion) and 23 (37.1) in the second group (transfusion) (P=0,06).
Patel et al; 1996 [24]	Disseminated, intra-abdominal, esophageal, lung, blood, and central nervous system infections, and sinusitis with esophagitis.	Forty-five patients (11) suffered invasive fungal infections.	RBCs transfusion greater than 6.8U was identified as a risk factor for all invasive fungal infections (RR=3.22, 95%IC 1.78-5.82; P=0,0001).

Kusne et al; 1988 [25]	Disseminated, abdomen, lungs, soft tissue, heart, oral and genital.	Primary biliary cirrhosis 31 (30.7), chronic active hepatitis 17 (16.8) and sclerosing cholangitis 16 (15.8), and these accounted for 60% of the patients who received transplants.	Patients who received more than the median units of RBC (median = 25 units/pt) had higher post-transplant infection frequencies ($P<0.02$).
RBCs: red blood cells. SSIs: surgical site infections. NA: not available.			

FIGURE LEGENDS

Figure 1: Study selection workflow.

Figure 2: Comparison of infection events between patients who received massive versus nonmassive red blood cells (RBC) transfusion.

Figure 3: Comparison of mean number of red blood cells (RBC) packs received between patients who present infection and patients who did not.

FIGURES

Figure 1

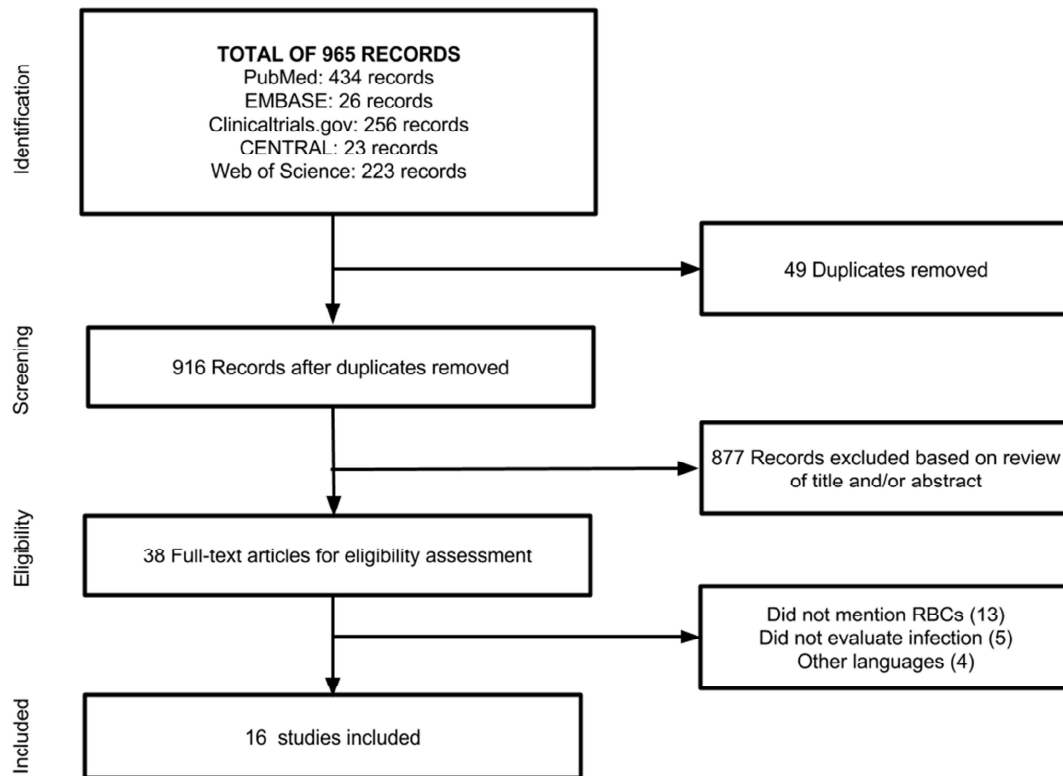


Figure 2

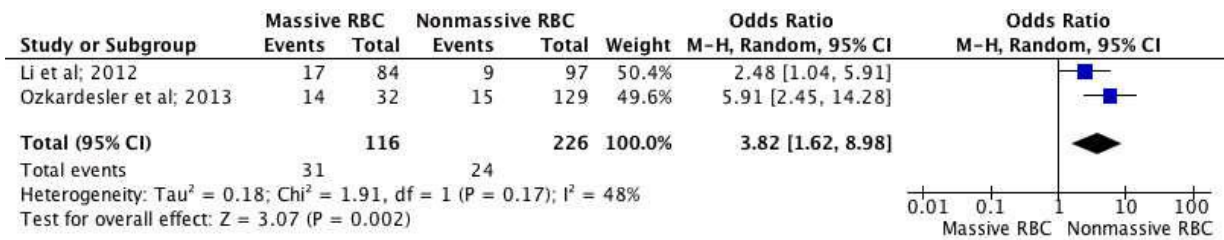
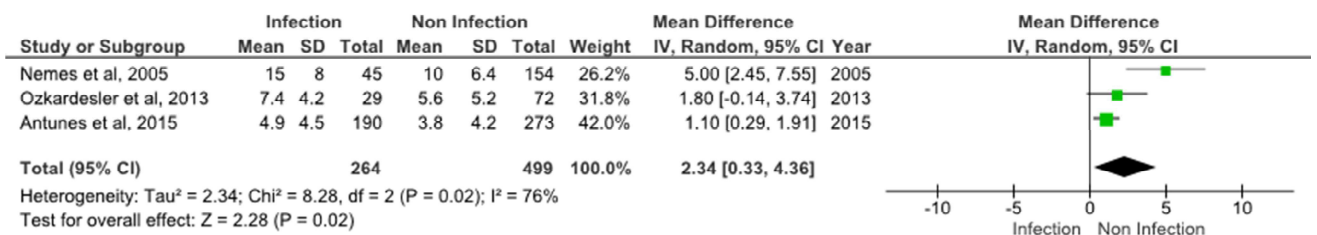


Figure 3



SUPPLEMENTAL DIGITAL CONTENT (SDC)

PubMed Search Strategy

Search	Query	Items found
#3	Search (#1 AND #2)	434
#2	Search ("Erythrocytes"[Mesh] OR "Erythrocyte"[Title/Abstract] OR "Blood Corpuscles, Red"[Title/Abstract] OR "Blood Corpuscle, Red"[Title/Abstract] OR "Corpuscle, Red Blood"[Title/Abstract] OR "Corpuscles, Red Blood"[Title/Abstract] OR "Red Blood Corpuscle"[Title/Abstract] OR "Red Blood Corpuscles"[Title/Abstract] OR "Blood Cells, Red"[Title/Abstract] OR "Blood Cell, Red"[Title/Abstract] OR "Red Blood Cell"[Title/Abstract] OR "Red Blood Cells"[Title/Abstract])	212916
#1	Search ("Liver Transplantation"[Mesh] OR "Transplantation, Liver"[Title/Abstract] OR "Liver Transplantations"[Title/Abstract] OR "Transplantations, Liver"[Title/Abstract] OR "Transplantation, Hepatic"[Title/Abstract] OR "Grafting, Liver"[Title/Abstract] OR "Graftings, Liver"[Title/Abstract] OR "Liver Grafting"[Title/Abstract] OR "Liver Graftings"[Title/Abstract] OR "Hepatic Transplantation"[Title/Abstract] OR "Hepatic Transplantations"[Title/Abstract] OR "Transplantations, Hepatic"[Title/Abstract])	44800

6 COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO 1

7 ARTIGO 2: ESTUDO OBSERVACIONAL

Influência da transfusão transoperatória de concentrados de hemácias no período pós-operatório de pacientes submetidos ao transplante hepático: estudo de coorte retrospectivo

Introdução

A cada ano, somente nos EUA, cinco a seis mil pacientes com doença hepática terminal são submetidos ao transplante de fígado, com sobrevida em um, três e cinco anos de 87, 78 e 73%, respectivamente [1]. O Brasil é o segundo país no mundo em número absoluto de transplantes hepáticos, com 1723 realizados em 2014 [2], ficando apenas atrás dos Estados Unidos. Dados do mesmo ano demonstram que o Rio Grande do Sul foi o segundo estado em número de transplantes realizados no ano [2].

Infecções oportunistas são a principal causa de morbidade e mortalidade após o transplante hepático [3], o que motiva a necessidade do estudo de fatores desencadeadores dessa situação.

Apesar dos avanços nas técnicas cirúrgicas e anestésicas resultando na menor necessidade de transfusão sanguínea no transoperatório [4-5], o sangramento ainda é uma das complicações precoces mais importantes no transplante hepático, ocorrendo em cerca de 20% dos casos [6]. Estudos sugerem que transfusões de hemocomponentes, como, por exemplo, concentrado de hemácias, podem estar relacionadas ao aumento da mortalidade peri e pós-operatória, aumento na frequência de infecções, no tempo de hospitalização e menor sobrevida do enxerto [7-9].

Adicionalmente, o tipo de concentrado de hemácias, o seu tempo de armazenamento, a idade dos pacientes, o uso de drogas imunossupressoras e a presença de carcinoma hepatocelular (CHC) podem influenciar nos desfechos apresentados pelos pacientes. Esses fatores podem variar de forma significativa em diferentes populações, o que evidencia a necessidade de estudo detalhada nos pacientes submetidos ao TOF [7-9].

O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da transfusão transoperatória de concentrados de hemácias no pós-operatório de pacientes submetidos ao transplante hepático. Especificamente, foram avaliados os efeitos dos preparados de concentrado de hemácias sob os desfechos primários: a infecção, tempo total de internação, tempo de internação em unidade de tratamento intensivo (UTI) e óbito. Foram investigados os seguintes desfechos secundários: efeito dos dois preparos de concentrados de hemácias na rejeição celular aguda (RCA) e disfunção primária do enxerto (DPE). Foram avaliados os seguintes fatores de confusão: idade dos pacientes e doadores; sexo dos pacientes; presença de carcinoma hepatocelular (CHC); tempo de armazenamento dos concentrados de hemácias; e grupo ao qual o paciente pertence (sem transfusão, concentrado de hemácias lavadas-CHL ou concentrado de hemácias com remoção do *buffy-coat* CHsBC).

Metodologia

Delineamento do estudo

Estudo descritivo, retrospectivo, de uma série histórica de pacientes atendidos no Complexo Hospitalar da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA), no período de janeiro de 2009 a março de 2012.

População e amostra

Foram analisados 290 pacientes cirróticos submetidos ao transplante hepático. Excluíram-se os pacientes com transplante duplo (rim-fígado) (N=5), hepatite fulminante(N=9), ou aqueles em que não era possível levantar os dados analisados neste estudo(N=15).

Grupos de estudo

Os pacientes estudados foram divididos em três grupos: grupo 1: Sem transfusão; grupo 2: Pacientes que receberam somente concentrado de hemácias lavadas (CHL); e grupo 3: Pacientes que receberam somente concentrado de hemácias com redução do *buffy-coat* (CHsBC).

Concentrados de hemácias destinados aos pacientes transplantados de fígado

Os concentrados de hemácias obtidos no Serviço de Hemoterapia da ISCMPA e destinados ao atendimento de pacientes candidatos ao transplante de fígado são submetidos a dois diferentes processos que visam à remoção de uma carga leucocitária de no mínimo 1 log de leucócitos (camada leucoplaquetária - *buffy-coat*) imediatamente após a doação de sangue, ou remoção de leucócitos e sobrenadante dos concentrados de hemácias após um período de armazenamento. O primeiro não exige nenhuma manipulação após ser produzido e pode ser armazenado por até 42 dias. Já o segundo é submetido a um processo de lavagem com solução salina fisiológica, sendo optado, quando possível, a utilização de hemácias com até 15 dias de estocagem. O conteúdo final de leucócitos é semelhante às hemácias com redução do *buffy-coat*. Os dois preparados são submetidos a controle de qualidade para avaliar a eficácia dos distintos procedimentos.

Desfechos avaliados

Os pacientes submetidos ao transplante de fígado foram avaliados no período pós-operatório até sua alta hospitalar ou óbito. Os desfechos primários deste estudo foram tempo de hospitalização, incluindo na UTI, óbito e infecção grave. Infecção grave foi definida como a presença de febre associada ao acometimento de algum tecido ou órgão, com diagnóstico por imagem, presença de secreções com características infecciosas, ou manifestação clínica além de febre, ou microrganismo identificado [10].

Foram avaliados os seguintes desfechos secundários:

Rejeição Celular Aguda (RCA)-*

Disfunção primária do enxerto (DPE)-**

*RCA: Ocorre com frequência entre o 5º e 20º dias do transplante com elevação das bilirrubinas, alterações inespecíficas das transaminases e aumento do tempo de protrombina. A biopsia hepática é essencial para o diagnóstico

**DPE – compreende a elevação das transaminases >1000 U/L em qualquer um dos primeiros sete dias do transplante sem causa conhecida.

Foram avaliados os seguintes fatores de confusão:

- Idade dos pacientes e doadores;
- Sexo dos pacientes;
- Presença do Carcinoma Hepatocelular (CHC);
- Tempo de armazenamento dos concentrados de hemácias
- Grupo ao qual o paciente pertence (sem transfusão, CHL ou CHsBC).

Aspectos Éticos

O presente estudo foi planejado e conduzido de acordo com as normas e diretrizes regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos (Declaração de Helsinque); e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) (nº 1146/10).

Análise Estatística

Foi utilizado o programa *Statistical Package for the Social Science* (SPSS) versão 20.0 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 fosse assimétrica. Foram comparadas as variáveis quantitativas com distribuição simétrica por meio do teste de T 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 amostras independentes foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis.

Para analisar as variáveis quantitativas, foi utilizado o coeficiente de variação de Person ou Spearman, segundo distribuição da variável. Considerou-se um nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

Resultados

Características da amostra

Foi incluído no estudo um total de 261 pacientes, sendo: 50 no grupo 1 (sem transfusão- 19,1%), 79 no grupo 2 (CHL-30,2%) e 132 no grupo 3 (CHsBC-50,7%). Não houve diferença entre os grupos com relação à idade do paciente ($P=0,29$), idade do doador ($P=0,90$) e sexo ($0,29$). CHC e DPE foram menos frequentes em pacientes do grupo sem transfusão, quando comparado aos grupos submetidos à transfusão ($p=0,001$ e $p=0,005$, respectivamente). Com relação à RCA, observou-se diferença entre os grupos; especificamente no grupo de pacientes transfundidos com CHsBC ($P=0,02$). Da mesma forma, observou-se que o tempo de armazenamento do concentrado de hemácias foi maior no grupo CHsBC que no grupo CHL, e esta diferença foi estatisticamente significativa ($P<0,001$) (Tabela A).

Não se observou diferença entre os dois grupos que receberam concentrados de hemácias com relação à quantidade de concentrados recebidos por paciente (Tabela A).

Tabela A: Caracterização da amostra (n=261)

Características	Sem transfusão N=50	CHL N=79	CHsBC N=132	P
Idade do paciente	51,9±11,1	54,9±8,8	53,5±11,3	0,29
Idade do doador	43,4±13,9	42,2±14,4	42,9±16,4	0,90
Sexo masculino	37 (74,0)	49 (62,0)	82 (62,1)	0,29
CHC	34 (68,0) ^a	28 (35,4) ^b	60 (45,5) ^b	0,001
RCA	5 (10,0) ^a	13 (19,4) ^{a,b}	34 (29,3) ^b	0,02
MELD	20,3(3,5)	20(4,02)	20,04(3,7)	0,859
DPE	5 (10,0) ^a	19 (28,4) ^b	41 (34,5) ^b	0,005
Tempo de armazenamento	NA	15 (9-19)	21 (14-30)	<0,001
Concentrados de hemácias	NA	2,74(1-33)-md=5	3,74(3-25)-md=5	0,080

Cada letra sobrescrita representa um subconjunto de categoria cujas proporções nas colunas não diferem significativamente nas demais ($P\leq 0,05$).

md= mediana.

NA: não se aplica.

Infecção grave

Observou-se que pacientes do grupo CHL apresentaram significativamente maior incidência de infecção grave (46,3%) que os pacientes dos grupos CHsBC (10,3%) e sem transfusão (4%) ($P < 0,001$) (Tabela B).

Tempo de internação, tempo de UTI e óbito.

Pacientes do grupo CHL apresentaram internações hospitalares mais longas ($P = 0,001$), assim como mais dias de internação na UTI ($P = 0,002$), quando comparados com os outros dois grupos. Com relação ao desfecho óbito, observou-se uma diferença significativa entre os grupos CHL e sem transfusão ($P = 0,002$). Quando comparamos o grupo que recebeu apenas CHsBC, observamos a mesma diferença significativa. Não foi observada a interferência dos fatores de confusão nestes desfechos (Tabela B).

Tabela B: Desfechos avaliados no estudo

Desfecho	Sem transfusão N=50	CHL N=79	CHsBC N=132	P
Infecção grave	2 (4,0) ^a	31 (46,3) ^b	12 (10,3) ^a	<0,001
Tempo de internação	23 (19,5-31)	34 (21-55)*	25 (20-35)	0,001
Tempo de UTI	4 (4-4)	5 (4-7)*	4 (4-5)	0,002
Óbito	1 (2) ^a	19 (24,4) ^b	17 (12,9) ^{a,b}	0,002

Cada letra sobrescritas representa um subconjunto de categoria cujas proporções nas colunas não diferem significativamente nas demais ($P \leq 0,05$).

*Grupo CH teve mais dias que os outros dois tanto em relação ao tempo total de internação quanto ao tempo de UTI.

Adicionalmente, foram realizadas sub-análises comparando a distribuição das variáveis confundidoras entre pacientes que apresentaram óbito e pacientes que não apresentaram. Dentre as variáveis avaliadas, não se observou diferença estatística entre os grupos na amostra estudada (Tabela C).

Tabela C: Análise de confundidores com relação ao desfecho óbito (n=260)

	Óbito N=37	Não óbito N=223	P
Idade	54,6±12,0	53,3±10,3	0,49
Idade do doador	41,5±15,8	42,9±15,2	0,58
Sexo			
Sexo masculino	21 (12,5)	147 (87,5)	0,37
Sexo feminino	16 (17,4)	76 (82,6)	
Total	37 (14,2)	223 (85,8)	
CHC			
Presença de CHC	19 (15,6)	103 (84,4)	0,69
Ausência de CHC	18 (13,0)	120 (87,0)	
Total	37 (14,2)	223 (85,8)	

Da mesma forma, variáveis confundidoras foram comparadas entre pacientes que tiveram infecção e pacientes que não apresentaram a mesma complicação (Tabela D).

Tabela D: Análise de confundidores com relação ao desfecho infecção (n=234)

	Com infecção N=45	Sem infecção N=189	P
Idade	54,5±10,0	52,6±10,6	0,152
Idade do doador	40,8±15,7	43,1±15,1	0,06
Sexo			
Sexo masculino	27 (17,9)	124 (82,1)	0,59
Sexo feminino	18 (21,7)	65 (78,3)	
Total	45 (19,2)	189 (80,8)	
CHC			
Presença de CHC	16 (14,4)	95 (85,6)	0,11
Ausência de CHC	29 (23,6)	94 (76,4)	
Total	45 (19,2)	189 (80,8)	
Tempo de armazenamento			
CHL≤15 dias ou CHsBC≤21 dias	20 (20,6)	77 (79,4)	0,45
CHL>15 dias ou CHsBC>21 dias	23 (26,4)	64 (73,6)	
Total	43 (23,4)	141 (76,8)	

Discussão

Os hemocomponentes produzidos nos Serviços de Hemoterapia do Brasil definem seus programas de qualidade dos hemocomponentes produzidos baseados em critério mínimos definidos por portarias ministeriais. Os concentrados de hemácias devem ser avaliados no último dia de armazenamento e então verificar a qualidade do produto estocado. O único teste laboratorial que avalia o dano eritrocitário é o teste de hemólise e que, segundo a legislação brasileira, deve ser inferior a 0,8%, enquanto que nos Estados Unidos e Europa seria inferior a 1%. Os Serviços devem avaliar 1% de sua produção deste hemocomponente. Segundo o *US Food and Drug Administration* (FDA), deveriam ser recuperadas até 75% das hemácias transfundidas na circulação do receptor ao final de 24 horas da transfusão. Esta prática não consta em nossa legislação e exige o uso de hemácias marcadas com cromo (Cr) [11,12].

Porém estes estudos não consideram se há diferença nesta recuperação nos casos em que os concentrados de hemácias foram leucorreduzidos por filtros ou foram lavados. Não existem outros testes padronizados utilizados e definidos para os controles de qualidade em Hemoterapia, para que se possa ampliar a avaliação dos possíveis danos transfusionais nos receptores de concentrados de hemácias.

Acreditamos que a redução precoce de leucócitos seja o fator mais importante na melhoria da qualidade dos concentrados de hemácias destinados aos pacientes submetidos ao transplante, uma vez que as citocinas leucocitárias poderiam estar associadas a um maior dano nas hemácias e que não estariam relacionadas ao tempo de armazenamento. O uso de hemácias lavadas não removeria estas hemácias que porventura “sofrem” a ação destas citocinas durante a estocagem. Outra possibilidade seria de que o processo de lavagem não seria eficaz na remoção destas citocinas em quantidade suficiente para evitar os transtornos e que poderia estar associado à maior quantidade utilizada deste hemocomponente, além de não remoção de hemácias (somatório de efeitos). Também poderia ser considerado o papel do conservante das hemácias sem *buffy-coat*, o que poderia manter as hemácias viáveis por mais tempo [13-17], assim como poderia estar relacionado à melhor fluidez deste preparado quando comparado às hemácias lavadas [18-20].