

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Hemoterapia e Hemovigilância

Inês Loução Roque Caxaria

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2017

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Hemoterapia e Hemovigilância

Inês Loução Roque Caxaria

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentada à
Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

**Orientador: Doutora Isabel Bettencourt Moreira da Silva, Professora
Auxiliar**

2017

Resumo

A hemoterapia desempenha atualmente um papel fulcral na saúde e sobrevivência da população. Neste contexto, a presente monografia aborda todo o processo transfusional, desde a legislação aplicável em território nacional, seleção dos doadores e testes realizados ao sangue doado, à transfusão e utilização dos produtos derivados do sangue, nomeadamente hemocomponentes e hemoderivados.

É também abordada a hemovigilância no mundo e em Portugal, sendo descritas as estratégias desenvolvidas pelas instituições e entidades a nível internacional e nacional para otimizar a segurança do processo transfusional. É ainda efetuada uma compilação da evolução da atividade transfusional e notificação de reações adversas em Portugal, de 2009 à atualidade.

Palavras-chave: Sangue; Transfusão; Hemocomponentes; Hemoderivados; Hemovigilância.

Abstract

Currently haemotherapy plays a core role in the health and survival of the population. In this context, this monograph approaches the entire transfusion process, from the applicable legislation in national territory, selection of donors and tests performed on donated blood, to transfusion and use of blood products, namely blood components and blood products.

Haemovigilance in the world and in Portugal is also discussed, and the strategies developed by the institutions and entities at international and national levels in order to optimize the safety of the transfusion process are described. In addition, it is also elaborated a compilation of the evolution of the transfusion activity and notification of adverse reactions in Portugal, from 2009 to the present.

Keywords: Blood; Transfusion; Blood components; Blood products; Haemovigilance.

Agradecimentos

A elaboração desta monografia marca o fim de uma longa etapa e, pelo trabalho árduo que implica, e porque sem a companhia certa não era possível, não poderia deixar de agradecer:

À minha mãe por todo o apoio, dedicação, carinho e amizade que me deste não só ao longo destes 5 anos mas em toda a minha vida, não esquecendo a ajuda preciosa que foram os teus conselhos sobre gestão de tempo!

Ao meu avô, que me deu um dos maiores sustos da minha vida durante a elaboração desta monografia mas que sempre me apoiou e me lembrou “para fazer sempre tudo direitinho para ter boa nota”.

Ao meu namorado, por todo o apoio, motivação, carinho e compreensão, sem ti os momentos de preocupação, em vez de 100 eram 1000 (e fico a dever-te muitas idas ao cinema e jantares).

Ao meu pai, irmãos e avós, pela compreensão e apoio que sempre me deram, e por acreditarem sempre que eu ia conseguir ser “uma Sra. Doutora”.

À Professora Doutora Isabel Bettencourt Moreira da Silva, por todo o apoio, dedicação e conselhos durante a elaboração desta monografia, é sempre uma incógnita quando escolhemos o nosso orientador mas sei que não podia ter escolhido melhor.

Por último, e não menos importante, um agradecimento especial às 7 amigadas que sei que são para a vida, obrigada por tornarem esta longa (e por vezes difícil) etapa, uma que vale a pena recordar.

Abreviaturas, Siglas e Acrónimos

ACD - Ácido Citrato Dextrose

ADN - Ácido Desoxirribonucleico

AGH - Antiglobulina Humana

AgHBs - Antígenos de superfície da Hepatite B

AHTR - *Acute Hemolytic Transfusion Reaction*

ARN - Ácido Ribonucleico

CAUL - Certificado de Autorização de Utilização de Lote

CE - Comissão Europeia

CEDACE - Centro Nacional de Dadores de Células Estaminais de Medula Óssea de Sangue Periférico ou de Cordão Umbilical

CID - Coagulação Intravascular Disseminada

CLIA - *Chemiluminescence Immunoassay*

CMV - Citomegalovírus

CO₂ - Dióxido de Carbono

COELL - Certificado Oficial Europeu de Libertação de Lote

CPD - Citrato-fosfato-dextrose

CPDA - Citrato-fosfato-dextrose com adenina

DHTR - *Delayed Hemolytic Transfusion Reaction*

dL - Decilitro

DSTR - *Delayed Serologic Transfusion Reaction*

DVW - Doença de Von Willebrand

EET - Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis

ELISA - *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*

FIX - Fator IX da coagulação humana

FIXa - Fator IX da coagulação humana ativado

FVIII - Fator VIII da coagulação humana

FVIIIa - Fator VIII da coagulação humana ativado

FvW - Fator de Von Willebrand

FX - Fator X da coagulação humana

FXa - Fator X da coagulação humana ativado

FXIII - Fator XIII da coagulação humana

FXIIIa - Fator XIII da coagulação humana ativado

g - Grama
GDBS - *Global Database on Blood Safety*
HBc - *Core do Vírus da Hepatite B*
HLA - *Antigénios Leucocitários Humanos*
HPA - *Antigénios Plaquetários*
HTLV - *Vírus T-Linfotrópicos Humanos*
IAI - *Identificação de Anticorpos Irregulares*
IHN - *International Haemovigilance Network*
IM - *Intramuscular*
INCM - *Imprensa Nacional Casa da Moeda*
IPST - *Instituto Português do Sangue e da Transplantação*
ISBT - *International Society of Blood Transfusion*
ISTARE - *International Surveillance of Transfusion-Associated Reactions and Events*
IV - *Intravenosa*
kg - *Quilograma*
L - *Litro*
LBM-DCQ - *Laboratório de Biologia e Microbiologia da Direção de Comprovação da Qualidade*
LUSOCORD - *Banco Público de Sangue do Cordão Umbilical*
LVT - *Lisboa e Vale do Tejo*
mg - *Miligrama*
MHC - *Complexo Major de Histocompatibilidade*
mL - *Mililitro*
mmHg - *Milímetro de mercúrio*
mUI - *miliUnidades Internacionais*
NCBI - *National Center for Biotechnology Information*
NMM - *Neuropatia Motora Multifocal*
Nº - *Número*
O₂ - *Oxigénio*
OCABR - *Official Control Authority Batch Release of Biological Medicinal Products for Human Use*
OMS - *Organização Mundial de Saúde*
PAI - *Pesquisa de Anticorpos Irregulares*

PCR - *Polymerase Chain Reaction*
PFC - Plasma Fresco Congelado
Plasma SD - *Plasma Solvent Detergent Treated*
PRP - Plasma Rico em Plaquetas
PT - Pontos Transfusionais
PTI - Púrpura Trombocitopénica Idiopática
PTT - Púrpura Trombocitopénica Trombótica
RAA - Região Autónoma dos Açores
RAD - Reações Adversas em Dadores
RAM - Região Autónoma da Madeira
RAR - Reações Adversas em Recetores
Rh - Rhesus
SAG-M - *Saline-Adenine-Glucose-Mannitol*
SHOT - *Serious Hazards of Transfusion*
SMT - Serviços de Medicina Transfusional
SPHv - Sistema Português de Hemovigilância
SS - Serviços de Sangue
ST - Sangue Total
TAN - Tecnologia de Amplificação do Ácido Nucleico
TP - Tempo de Protrombina
TRIP - *Transfusion Reactions in Patients*
TTISS - *Transfusion Transmitted Injuries Surveillance System*
TTPA - Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada
TVP - Trombose Venosa Profunda
U - Unidades padrão do *Paul-Ehrlich-Institut*
UE - União Europeia
UI - Unidades Internacionais
VFN - Vírus da Febre do Vale do Nilo
VHB - Vírus da Hepatite B
VHC - Vírus da Hepatite C
VIH - Vírus da Imunodeficiência Humana

Índice:

1	Introdução	11
2	Objetivos	12
3	Materiais e Métodos.....	13
4	Constituição do Sangue	14
4.1	Eritrócitos.....	14
4.1.1	Sistemas Eritrocitários	14
4.1.1.1	Sistema ABO	15
4.1.1.2	Sistema <i>Rhesus</i> (Rh)	16
4.1.1.3	Outros Sistemas Eritrocitários	17
4.2	Leucócitos	19
4.3	Plaquetas	21
4.4	Plasma.....	21
5	Da Doação à Transfusão de Sangue	23
5.1	Seleção do Dador de Sangue.....	23
5.2	Testes Serológicos	26
5.3	Testes Pré-transfusionais	30
5.3.1	Fenotipagem ABO/Rh	30
5.3.2	Pesquisa de Anticorpos Irregulares (PAI).....	32
5.3.3	Identificação de Anticorpos Irregulares (IAI).....	33
5.3.4	Provas de Compatibilidade	34
5.4	Processamento do Sangue Doador	35
6	Hemoterapia.....	38
6.1	Hemocomponentes.....	38
6.1.1	Sangue Total	38
6.1.1.1	Transfusão Autóloga e Transfusão Homóloga	38
6.1.2	Concentrado de Hemácias.....	39
6.1.3	Suspensão de Hemácias	39
6.1.4	Concentrado de Plaquetas	40
6.1.5	Plasma e Plasma Fresco Congelado.....	41
6.1.6	Crioprecipitado	41
6.2	Hemoderivados	42
6.2.1	Albumina.....	42
6.2.2	Proteínas de Coagulação	43
6.2.3	Proteínas da Anticoagulação.....	48
6.2.4	Imunoglobulinas Específicas	51
6.3	Normas, Procedimentos e Legislação Aplicável	55
7	Hemovigilância	57
7.1	Reações Transfusionais e sua Caracterização	57
7.2	Hemovigilância no Mundo	60
7.3	Hemovigilância em Portugal.....	62
7.3.1	Evolução da Atividade Transfusional e Notificação de Reações e Incidentes Adversos ao Longo dos Anos	64
8	Conclusões e Perspetivas Futuras	69
9	Referências Bibliográficas	70
Anexos	81
A1.	Resumo da Legislação Aplicável aos Medicamentos Derivados do Sangue e Plasma Humano.....	81
A2.	Descrição das Reações Transfusionais Não Hemolíticas	83

Índice de Figuras:

Figura 1 - Principais sistemas eritrocitários.....	15
Figura 2 - Grupos eritrocitários ABO.....	16
Figura 3 - Procedimento para a prova globular na fenotipagem ABO.....	30
Figura 4 - Procedimento para a prova sérica na fenotipagem ABO.....	31
Figura 5 - Procedimento para a fenotipagem Rh.....	32
Figura 6 - Cálculo da dose a administrar de FVIII.....	44
Figura 7 - Cálculo da dose a administrar de FIX.....	45

Índice de Tabelas:

Tabela 1 - Tipos de leucócitos polimorfonucleares e suas funções.....	19
Tabela 2 - Tipos de leucócitos mononucleares e suas funções.....	20
Tabela 3 - Funções das plaquetas.....	21
Tabela 4 - Critérios mínimos de elegibilidade de dadores.....	23
Tabela 5 - Critérios de suspensão definitiva de dadores de dádivas homólogas.....	23
Tabela 6 - Critérios de suspensão temporária para doenças infecciosas.....	24
Tabela 7 - Critérios de suspensão temporária para vacinação.....	25
Tabela 8 - Critérios de suspensão temporária para exposição ao risco de contrair infeção transmissível por transfusão.....	26
Tabela 9 - Critérios de suspensão temporária para situações que requerem a suspensão temporária de dádivas.....	26
Tabela 10 - Compatibilidade no sistema ABO.....	35
Tabela 11 - Comparação entre sangue total, concentrado de hemácias e suspensão de hemácias (numa doação de 450 mL).....	40
Tabela 12 - Reações transfusionais com sintomas locais.....	57
Tabela 13 - Classificação da gravidade das reações adversas transfusionais.....	59
Tabela 14 - Classificação de imputabilidade de reações adversas transfusionais.....	60
Tabela 15 - Instituições registadas por tipo e região em 2016.....	64
Tabela 16 - Evolução do número de dadores e dádivas.....	65
Tabela 17 - Evolução da suspensão de dadores homólogos.....	65
Tabela 18 - Evolução do número de dádivas homólogas recusadas.....	65
Tabela 19 - Resumo do perfil epidemiológico dos dadores.....	66
Tabela 20 - Evolução do total de dádivas homólogas inutilizadas.....	66
Tabela 21 - Evolução do número de unidades produzidas e transfundidas e doentes transfundidos.....	67
Tabela 22 - Evolução das notificações de reações adversas em dadores (RAD) e reações adversas em recetores (RAR).....	68

1 Introdução

O sangue é essencial à vida, uma vez que desempenha diversas funções vitais para o organismo, nomeadamente a distribuição de oxigénio, nutrientes, eletrólitos, hormonas e enzimas para todas as zonas do corpo humano. (1)

O processo clínico transfusional pode, então, ser definido como a transfusão de uma unidade de sangue para o doente correto, no momento correto e nas condições corretas, de acordo com as *guidelines* apropriadas. (2)

Deste processo fazem parte os hemocomponentes e os medicamentos derivados do plasma humano, os quais constituem um grupo particular e diferenciado dentro das especialidades farmacêuticas, uma vez que são constituídos por proteínas plasmáticas de interesse terapêutico, dificilmente sintetizadas por métodos convencionais, sendo então obtidos de plasma de dadores humanos saudáveis, através de um processo tecnológico adequado de fracionamento e purificação. (3)

No entanto, cada transfusão implica a possibilidade de ocorrência de uma reação adversa que, em casos extremos, pode colocar em risco a vida do doente. (4)

Uma reação adversa consiste numa resposta/efeito indesejável no dador ou no recetor, associado temporalmente com a doação/administração de sangue ou de um componente sanguíneo, respetivamente. (5)

Para além das reações adversas, existe sempre a possibilidade de transmissão de doenças infetocontagiosas através de uma transfusão, uma vez que estamos a falar de produtos provenientes de sangue humano. Assim, torna-se indispensável implementar, em todo o circuito transfusional, a hemovigilância, que consiste num conjunto de procedimentos de vigilância organizados, nomeadamente na recolha e avaliação de informações sobre os efeitos inesperados ou indesejáveis resultantes da utilização de produtos sanguíneos e fornecimento, aos profissionais implicados no ato transfusional, das informações necessárias à prevenção dos riscos transfusionais, desde a colheita de sangue e separação dos hemocomponentes, até ao seguimento dos indivíduos recetores. (6)

Ao longo desta monografia é abordado todo o processo transfusional, desde uma breve descrição do sangue e seus componentes, à doação e processamento do sangue doado, hemocomponentes e hemoderivados e suas indicações terapêuticas, assim como reações transfusionais e sua caracterização. Por fim, é abordado o tema da hemovigilância no mundo e em Portugal, descrevendo-se a evolução da atividade transfusional e notificação de reações e incidentes adversos, ao longo dos anos, em território nacional.

2 Objetivos

A hemoterapia detém, na atualidade, um papel de extrema relevância na saúde da população a nível mundial, assim como a hemovigilância, ao garantir a segurança e qualidade ao longo de todo o processo transfusional, da doação à transfusão e na administração terapêutica de hemocomponentes e hemoderivados. Portanto, a presente monografia tem, como objetivo geral, efetuar uma revisão no âmbito da hemoterapia e hemovigilância e como objetivos específicos:

- Descrever a constituição do sangue;
- Identificar e descrever os procedimentos a adotar no ato da doação à transfusão de sangue;
- Descrever e caracterizar os diferentes hemocomponentes e hemoderivados;
- Enumerar normas, procedimentos e legislação aplicável na hemoterapia e hemovigilância em Portugal;
- Caracterizar as reações adversas transfusionais nos doadores e recetores;
- Descrever estratégias de hemovigilância no mundo e em Portugal;
- Apresentar a evolução da atividade transfusional e notificação de reações e incidentes adversos ao longo dos anos, em Portugal.

3 Materiais e Métodos

De forma a reunir informação fidedigna necessária para redigir a presente monografia, subordinada ao tema Hemoterapia e Hemovigilância, foram utilizados livros sobre o tema e bases de dados como o *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), PubMed e *Google Scholar*, assim como *websites* de instituições de renome, nomeadamente o Instituto Português de Sangue e Transplantação, I.P (IPST), a *International Society of Blood Transfusion* (ISBT), Sistema Português de Hemovigilância (SPHv) e a *International Haemovigilance Network* (IHN).

Numa primeira fase, foi realizada uma pesquisa mais abrangente de forma a obter uma visão geral do tema e quais os pontos de interesse a abordar. Posteriormente, foi efetuada uma pesquisa mais específica, em que alguns dos termos de pesquisa utilizados com maior frequência foram “*Blood Groups*”, “*ABO blood group*”, “*Rhesus blood group*”, “*Blood processing*”, “*Blood components*”, “*Blood products*” “*Transfusion reactions*” e “*Haemovigilance*”.

A seleção das fontes bibliográficas utilizadas teve como critérios a relevância, fonte e ano de publicação.

4 Constituição do Sangue

4.1 Eritrócitos

Os eritrócitos são células existentes no sangue periférico que apresentam a forma de um disco bicôncavo. Esta forma confere uma elevada relação de superfície-volume, facilitando as trocas gasosas, e permite que estes atravessem facilmente os capilares, conseguindo alterar a sua forma para diversas conformações, característica que lhes confere acesso a qualquer tecido no organismo. (1)

A concentração normal de eritrócitos no sangue é de aproximadamente $4,0$ a $5,4 \times 10^9$ /litro (L), na mulher, e de $4,6$ a 6×10^9 /L, no homem. (7)

Os eritrócitos são células sanguíneas sem núcleo, possuindo um citoplasma abundante em hemoglobina, uma proteína conjugada com ferro, formada por quatro subunidades, cada uma contendo um grupo heme ligado a um polipeptídeo (globina). (7) (8)

Nos pulmões, onde a pressão de oxigénio é elevada, cada molécula de hemoglobina conjuga-se com quatro moléculas de oxigénio (O_2), formando-se a oxihemoglobina. Esta ligação é reversível pelo que o oxigénio transportado pela hemoglobina é transferido para os tecidos, onde a pressão de O_2 é baixa. A conjugação da hemoglobina com o dióxido de carbono (CO_2) (normalmente produzido nos tecidos), origina a carboxihemoglobina, conjugação também facilmente reversível. (7)

4.1.1 Sistemas Eritrocitários

Um grupo sanguíneo consiste em um ou mais antigénios, localizados à superfície das células ou plaquetas, definidos por anticorpos específicos e geneticamente determinados (marcadores alotípicos de membrana). (9)

Os grupos sanguíneos encontram-se divididos pela ISBT em 36 sistemas de grupos sanguíneos, 6 coleções (onde se inserem os antigénios geneticamente, biologicamente ou serologicamente relacionados mas que não se inserem no domínio de grupo sanguíneo) e 2 séries (a série dos antigénios de baixa incidência, que não se inserem num grupo ou coleção e que apresentam uma incidência menor que 1% na população – *700 series* - que engloba atualmente 17 antigénios, e a série dos antigénios de elevada incidência, que apresentam uma frequência superior a 99% – *901 series* – que engloba atualmente 7 antigénios eritrocitários). (9)(10)(11)

Os antigénios considerados nos diversos grupos sanguíneos são estruturas macromoleculares e podem ser classificados em proteínas estruturais (exemplo: sistema

Rhesus), proteínas de transporte (exemplo: sistema Kidd), recetores/moléculas de adesão (exemplo: sistema Duffy e sistema MNS), enzimas (exemplo: sistema Kell) e outras (exemplo: sistema ABO – que apesar de ser o sistema eritrocitário de maior importância, a função dos seus antígenos ainda não se encontra plenamente esclarecida). (9)

Os principais sistemas eritrocitários encontram-se representados na Figura 1: (12)

Nome	Símbolo	Nome do Gene	Cromossoma
ABO	ABO	<i>ABO</i>	9
MNS	MNS	<i>GYPA, GYPB, GYPE</i>	4
P	P1	<i>PI</i>	22
Rhesus	Rh	<i>RhD, RhCE</i>	1
Kell	KEL	<i>KEL</i>	7
Lewis	LE	<i>FUT3</i>	19
Duffy	FY	<i>FY</i>	1
Kidd	Jk	<i>SLC14A1</i>	18

Figura 1 - Principais sistemas eritrocitários
[Adaptado de (12)]

4.1.1.1 Sistema ABO

Dos 36 sistemas, o sistema ABO é um dos mais importantes em transfusão e transplantação uma vez que, qualquer indivíduo com mais de 6 meses (com exceção dos indivíduos com fenótipo AB), apresenta no plasma anticorpos anti-A e/ou anti-B clinicamente significativos pois os antígenos deste sistema são dos mais reativos de todos os grupos eritrocitários. (12) (13)

O gene humano do grupo ABO localiza-se no cromossoma 9 e consiste em 7 exões, sendo que o *locus* ABO apresenta três formas de alelos principais: A, B e O.

Este sistema eritrocitário consiste em 4 antígenos (A, B, O e AB) e é determinado pela presença de antígenos (oligossacáridos) A e B na superfície dos eritrócitos e de anticorpos anti-A e anti-B no plasma sanguíneo. Apesar da sua importância a nível clínico, ainda não se encontra plenamente conhecida a função fisiológica dos antígenos do sistema ABO. (13) (14)

Assim, os eritrócitos do sangue do tipo A apresentam antígenos A na sua superfície e anticorpos (maioritariamente do tipo IgM) anti-B no plasma. Do mesmo modo, os eritrócitos do tipo B apresentam antígenos B na sua superfície e anticorpos anti-A (maioritariamente do tipo IgM) no plasma. No sangue do tipo AB, os eritrócitos

apresentam simultaneamente antígenos A e antígenos B na sua superfície sendo que no seu plasma não se verifica a existência de anticorpos.

No sangue do tipo O, verifica-se a situação inversa: os eritrócitos não apresentam antígenos na sua superfície mas apresentam anticorpos anti-A e anti-B no plasma (do tipo IgG e IgM). (14)

A Figura 2 ilustra esquematicamente as situações referidas: (15)

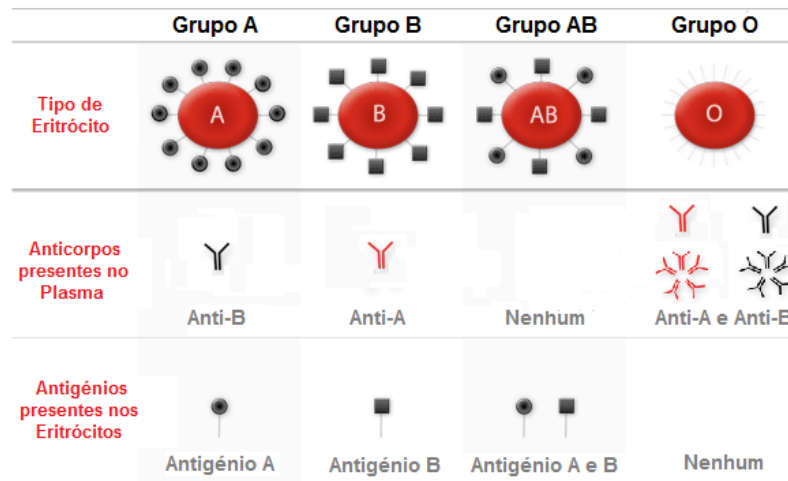


Figura 2 - Grupos eritrocitários ABO

[Adaptado de (15)]

4.1.1.2 Sistema *Rhesus* (Rh)

O sistema *Rhesus* é o segundo grupo eritrocitário mais importante, a seguir ao sistema ABO, na medicina transfusional, apresentando uma grande relevância em obstetrícia uma vez que é a causa principal da doença hemolítica do recém-nascido e de reações hemolíticas nas transfusões, pois os antígenos (proteínas estruturais) do sistema *Rhesus* são altamente imunogénicos. (16)

Atualmente, este sistema, apresenta 60 antígenos dos quais apenas 5 apresentam relevância clínica (antígenos D, c, E, e, C). (9) (12) (17)

A membrana dos eritrócitos de um indivíduo pode apresentar à sua superfície o fator Rh (também designado antígeno D imunogénico), sendo designado Rh⁺ (antígeno D presente) ou Rh⁻ (antígeno D ausente). Em contraste com o sistema ABO, os anticorpos anti-Rh (maioritariamente do tipo IgG) não se encontram habitualmente presentes no sangue de indivíduos com eritrócitos Rh⁻ a não ser que o sistema circulatório dos mesmos tenha sido exposto a eritrócitos Rh⁺. (12)

4.1.1.3 Outros Sistemas Eritrocitários

Apesar dos sistemas ABO e Rh apresentarem uma maior relevância ao nível da medicina transfusional, existem outros sistemas eritrocitários a ter em conta, que, na sua maioria, apresentam antígenos comuns e/ou de baixa imunogenicidade em grande parte dos seres humanos, não demonstrando um risco tão elevado de reações transfusionais como os dois primeiros. Destes, destacam-se:

- **Sistema MNS (MNS)**

O sistema MNS é, depois do sistema Rh, o mais complexo.

Os 49 antígenos existentes localizam-se em glicoforinas, glicoforinas A e B, que são glicoproteínas transmembranares que se encontram na superfície membranar dos eritrócitos e atuam como recetores para citocinas. (17) (18)

Existem dois genes que codificam os antígenos MNS, o *GYPA* e o *GYPB*, sendo que ambos se localizam no cromossoma 4. O gene *GYPA* apresenta dois alelos codominantes, M e N, e os antígenos M e N correspondentes diferem em dois aminoácidos. O gene *GYPB* apresenta como alelos codominantes, C e c, e os antígenos correspondentes, S e s, diferem por apenas um aminoácido. Pensa-se que um terceiro gene, *GYPE*, se encontra envolvido na criação de antígenos MNS variantes. (18)

Os anticorpos produzidos contra os antígenos do sistema MNS são do tipo IgG e IgM contudo, é importante referir que as reações transfusionais imputadas a este sistema, principalmente devido aos anticorpos anti-S e anti-s, são raras mas podem ser potencialmente severas. (9) (18)

- **Sistema Kell (KEL)**

O sistema Kell apresenta 39 antígenos altamente imunogénicos que podem ser responsáveis por reações hemolíticas e doença hemolítica do recém-nascido, sendo o antígeno K o mais clinicamente relevante. (17) (19)

A sequência de aminoácidos na glicoproteína Kell determina a especificidade dos antígenos deste sistema. Esta glicoproteína é uma proteína transmembranar que transporta os antígenos Kell, mais propriamente uma enzima conversora da endotelina-3, um potente vasoconstritor, pelo que se pensa que a glicoproteína Kell se encontra envolvida na regulação do tónus vascular. (19)

O gene *KEL*, situado no cromossoma 7, apresenta dois alelos codominantes, k e K, que codificam os antígenos k e K respetivamente, que diferem apenas em um aminoácido.

Os anticorpos formados contra os antígenos do sistema Kell são maioritariamente do tipo IgG. (9) (20)

- **Sistema Duffy (FY)**

O sistema Duffy consiste em 6 antígenos, codificados pelo gene *ACKRI* (cromossoma 1) e que se localizam numa glicoproteína, Fy, que apresenta 7 domínios transmembranares e pode ser encontrada nos eritrócitos e outras células do organismo. (21)

Destes 6 antígenos, destacam-se dois, Fy^a e Fy^b, que são codificados por dois alelos codominantes, FY*A e FY*B, que diferem entre si em apenas um nucleótido. (22)

A glicoproteína Fy é um recetor não específico de diversas quimiocinas e atua como um recetor para o parasita da malária, *Plasmodium vivax*, pelo que os eritrócitos que não apresentam os antígenos Fy^a e Fy^b são resistentes à infeção pelo mesmo. (12)

Os anticorpos produzidos contra os antígenos do Sistema Duffy são maioritariamente do tipo IgG e podem provocar reações tardias na transfusão (normalmente os anticorpos anti-Fy^a e anti-Fy^b) e doença hemolítica do recém-nascido (normalmente os anticorpos anti-Fy^a). (23)

- **Sistema Kidd (JK)**

O sistema Kidd é composto por 3 antígenos, Jk^a, Jk^b (que diferem entre si num único nucleótido) e Jk^c, que se localizam numa glicoproteína, Kidd, que tem como função transportar ureia nas células endoteliais dos vasos renais e nos eritrócitos. O gene que codifica esta glicoproteína, *SLC14A1* (ou Jk), encontra-se localizado no cromossoma 18. (24)

Os anticorpos produzidos contra os antígenos do sistema Kidd, anti-Jk^a, e anti-Jk^b, são normalmente do tipo IgG (maioritariamente) e IgM e ligam-se ao complemento, possuindo por isso a capacidade de originar hemólise. Estes anticorpos apresentam a particularidade de serem de difícil deteção nos testes de rotina pelo que são uma causa comum de reações transfusionais tardias. Na

doença hemolítica do recém-nascido moderada, o anticorpo anti-Jk^a é o que se encontra principalmente associado a esta patologia. (25)

4.2 Leucócitos

Os leucócitos, também designados por glóbulos brancos, são elementos de elevada importância na defesa do organismo contra microrganismos invasores e na reparação de tecidos. Quando os tecidos são invadidos por microrganismos, os leucócitos são atraídos para o local lesado num processo designado quimiotaxia. Os tecidos afetados libertam substâncias específicas que desencadeiam nos leucócitos uma resposta migratória, através das junções inter-endoteliais, sendo esta deslocação designada por diapedese. (7)

São classificados em dois grupos de acordo com a morfologia nuclear e os tipos de grânulos presentes no citoplasma: leucócitos polimorfonucleares e leucócitos mononucleares. (27)

Os leucócitos polimorfonucleares apresentam um núcleo com uma forma irregular e grânulos específicos no seu citoplasma. Como se pode observar na Tabela 1, distinguem-se três tipos de leucócitos polimorfonucleares: (7)

Tabela 1 - Tipos de leucócitos polimorfonucleares e suas funções
[Adaptado de (7)]

Leucócitos polimorfonucleares	Função
Neutrófilos	Deslocação para locais de infeção (quimiotaxia) e fagocitose dos microrganismos
Eosinófilos	Igual função que os neutrófilos mas contribuem para o controlo de infeções parasitárias e apresentam um papel nas reações alérgicas
Basófilos	Atuam nas reações de hipersensibilidade imediata, respostas alérgicas e inflamatórias e contribuem para o controlo de infeções parasitárias

O núcleo dos leucócitos mononucleares apresenta uma forma mais regular e o seu citoplasma não apresenta granações. Na Tabela 2 é possível observar que existem dois tipos de leucócitos mononucleares: (7)

Tabela 2 - Tipos de leucócitos mononucleares e suas funções
[Adaptado de (7)]

Leucócitos Mononucleares	Função
Monócitos	Fagocitam microrganismos e células danificadas; Apresentam antígenos às células do sistema imunitário; Migram para determinados tecidos, onde se diferenciam em células fagocíticas e apresentadoras de antígenos conhecidas como macrófagos
Linfócitos	<u>Linfócitos T</u> : “atacam” células que apresentam antígenos ou anticorpos estranhos ao organismo (resposta imunitária celular)
	<u>Linfócitos B</u> : Diferenciam-se em células que segregam anticorpos (resposta imunitária humoral)
	<u>Linfócitos NK</u> : “Atacam” células estranhas ao organismo, nomeadamente células tumorais (resposta imunitária celular)

O número de leucócitos por litro de sangue no adulto saudável é de $4,5$ a $11,5 \times 10^9$, sendo que se designa por leucocitose um aumento do número de leucócitos e por leucopenia uma diminuição dos mesmos. A contagem diferencial de leucócitos circulantes pode indicar a existência de uma grande variedade de doenças. (7)

Ao nível da medicina transfusional, a seguir aos antígenos do sistema ABO e Rh, os antígenos leucocitários são o maior obstáculo na transfusão e transplantação.

Estes antígenos são designados antígenos leucocitários humanos (HLA), que consistem em glicoproteínas polimórficas, codificados por genes localizados no cromossoma 6, conhecidos por Complexo *Major* de Histocompatibilidade (MHC). (28)

A função biológica destas glicoproteínas consiste na apresentação de antígenos aos linfócitos T e podem ser divididas em duas classes principais: (29)

- **Classe I:** engloba as glicoproteínas HLA-A, HLA-B e HLA-C (extremamente polimórficas) e encontram-se presentes na maioria das células somáticas nucleadas e nas plaquetas. Pertencem também a esta classe os antígenos “não-clássicos” HLA-E, HLA-F e HLA-G, menos polimórficos, e cuja função ainda não é completamente conhecida.
- **Classe II:** engloba as glicoproteínas HLA-DR, HLA-DQ e HLA-DP e apresentam uma distribuição mais restrita, com expressão variada nos linfócitos B, células dendríticas, monócitos, macrófagos e células endoteliais. (28) (29)

4.3 Plaquetas

As plaquetas, ou trombócitos, são corpúsculos anucleados, derivados de células gigantes e poliploides da medula óssea, os megacariócitos. (7)

A função primária das plaquetas é a hemóstase, um processo fisiológico que visa impedir a perda de sangue (hemorragia) no local lesado, mantendo o fluxo sanguíneo normalizado no restante organismo. Outra função com elevada importância das plaquetas é a coagulação. As funções enumeradas encontram-se descritas na Tabela 3: (7) (30)

Tabela 3 - Funções das plaquetas
[Adaptado de (7)]

Funções das Plaquetas
Hemóstase: As plaquetas apresentam lisossomas, fatores de coagulação e fatores de crescimento que estimulam a cicatrização. Na circulação, as plaquetas aderem ao endotélio lesado e a outros constituintes do sangue de forma a limitar a perda de sangue.
Coagulação: Ativadas por fatores libertados no local lesado, as plaquetas iniciam um processo de agregação que irá dar origem ao coágulo ao libertarem trombina, uma enzima que converte o fibrinogénio em fibrina. A trombina faz com que as plaquetas fiquem unidas entre si, assim como à parede do vaso lesado.

No sangue periférico, o número de plaquetas é de aproximadamente $150-400 \times 10^9/L$, sendo que este número representa dois terços do número de plaquetas existentes no organismo uma vez que as restantes se encontram armazenadas no baço. (31)

As plaquetas expressam uma variedade de marcadores imunogénicos à sua superfície, sendo que alguns destes antigénios se encontram igualmente presentes nos leucócitos (como os HLAs). (28)

Devido à presença destes antigénios, e possível formação de anticorpos antiplaquetários devido a incompatibilidade entre dador e recetor ou entre mãe e feto durante a gestação, pode verificar-se destruição plaquetária, o que pode originar doenças hemorrágicas graves. (32)

Até à data, estão descritos 33 antigénios plaquetários (HPA), expressos em 6 glicoproteínas diferentes: GPIIb (CD41), GPIIIa (CD61), GPIb α (CD42b), GPIb β (CD42c), GPIa (CD49b) e CD109. (28)

4.4 Plasma

O sangue é constituído pelas células sanguíneas (eritrócitos, leucócitos e plaquetas) e pelo plasma, no qual estas se encontram suspensas.

O plasma é uma solução aquosa que contém componentes de pequeno e elevado peso molecular, que correspondem a 10% do seu volume. As proteínas plasmáticas constituem

7% do seu volume e os sais inorgânicos a 0,9%, sendo o restante formado por compostos orgânicos, entre outros, como aminoácidos, vitaminas, hormonas e glicose.

As principais proteínas plasmáticas são as albuminas, as α e β globulinas, as lipoproteínas e as proteínas que participam na coagulação sanguínea. (7)

5 Da Doação à Transfusão de Sangue

5.1 Seleção do Dador de Sangue

Entende-se por dador de sangue aquele que, depois de aceite clinicamente, doa benevolmente e de forma voluntária parte do seu sangue para fins terapêuticos. (33)

Antes da doação, deve ser realizada uma avaliação prévia da tensão arterial e pulsação e o dador não deve estar em jejum (deve realizar uma refeição ligeira, sem álcool e sem gorduras e, de preferência, beber meio litro de água antes da dádiva). É também aconselhável que o mesmo não fume 2 horas antes ou depois da dádiva. (6) (34)

Segundo o Decreto-lei nº 185/2015, e como é possível observar na Tabela 4, o dador de sangue deve cumprir os seguintes critérios de aceitação (os critérios a seguir indicados não se aplicam às dádivas autólogas, ou seja, dádivas em que o dador efetua uma colheita de sangue para si próprio - dador e recetor são a mesma pessoa): (34) (35)

Tabela 4 - Critérios mínimos de elegibilidade de dadores
[Adaptado de (35)]

Idade	18 a 65 anos (idade limite para a primeira doação: 60 anos)	
	17 a 18 anos exceto se considerado juridicamente como menor, ou mediante consentimento dos pais ou do tutor legal, de acordo com o estabelecido na lei	
	Dadores pela primeira vez com mais de 60 anos: ao critério do médico do serviço de sangue	
	Mais de 65 anos: com autorização do médico do serviço de sangue, concedida anualmente	
Peso	≥ 50 quilogramas (kg) (para dadores de sangue total ou de componentes sanguíneos por aférese)	
Valor de Hemoglobina	Mulher ≥ 125 gramas (g)/L	Aplicáveis a dadores homólogos de sangue total e de componentes celulares
	Homem ≥ 135 g/L	
Valor de proteínas	≥ 60 g/L (A análise às proteínas em dádivas de plasma por aférese deve ser realizada anualmente)	
Valor de Plaquetas	≥ 150 × 10 ⁹ /L (nível exigido aos dadores de plaquetas por aférese)	

Segundo este mesmo decreto, existem critérios de exclusão definitiva para dadores de sangue total e de componentes sanguíneos, tal como demonstra a Tabela 5: (35)

Tabela 5 - Critérios de suspensão definitiva de dadores de dádivas homólogas
[Adaptado de (35)]

Doenças cardiovasculares	Candidatos a dadores com uma doença cardiovascular grave, passada ou ativa, exceto no caso de anomalias congénitas completamente curadas
Doenças do sistema nervoso central	História de doença grave do sistema nervoso central
Diátese hemorrágica	Candidatos a dadores com antecedentes de coagulopatia
Episódios repetidos de síncope ou antecedentes de convulsões	Excetuando as convulsões durante a infância ou decorridos pelo menos três anos desde a última data em que o dador tomou medicação anticonvulsiva sem recidiva de convulsões

Doenças gastrointestinais, geniturinárias, hematológicas, imunológicas, metabólicas, renais ou do aparelho respiratório	Candidatos a dadores com doença grave ativa, crónica ou recidivante
Diabetes	Se tratados com insulina
Doenças infecciosas	Hepatite B, exceto indivíduos com antígenos de superfície negativos, que se demonstrou serem imunes
	Hepatite C
	Vírus da Imunodeficiência Humana 1/2
	Vírus T-Linfotrópicos Humanos 1/2
	Babesiose*
	Kala-azar (leishmaníase visceral) *
<i>Trypanosomiasis cruzi</i> (doença de Chagas) *	
Doenças malignas	Exceto cancro <i>in situ</i> com recuperação total
Encefalopatias espongiformes transmissíveis (EET), (por exemplo doença de Creutzfeldt-Jakob, variante da doença de Creutzfeldt-Jakob)	Pessoas com antecedentes familiares que os tornem suscetíveis ao desenvolvimento de uma EET ou os recetores de um transplante de córnea ou dura-máter ou que tenham sido, no passado, tratados com medicamentos produzidos a partir da glândula pituitária humana. Quanto à variante da doença de Creutzfeldt-Jakob, podem ser recomendadas medidas de precaução adicionais
Utilização de drogas por via intravenosa (IV) ou via intramuscular (IM)	Quaisquer antecedentes de utilização de drogas não prescritas por via IV ou IM, incluindo esteroides ou hormonas para culturismo
Recetores de xenotransplantes	-----
Transfusão a partir de 1980	-----
Comportamento sexual	Indivíduos cujo comportamento sexual os coloque em grande risco de contrair doenças infecciosas graves suscetíveis de serem transmitidas pelo sangue

*Análises e períodos de suspensão indicados não são exigidos quando a dádiva é exclusivamente utilizada para plasma destinado a fracionamento

Existem, ainda, critérios que implicam apenas a suspensão temporária de dádivas, nomeadamente:

- **Infeções** - após doença infecciosa, os candidatos a dadores devem ser suspensos por um período mínimo de duas semanas após a data de recuperação clínica total. No entanto, aplicam-se períodos de suspensão específicos a determinadas infeções, tal como demonstra a Tabela 6: (35)

Tabela 6 - Critérios de suspensão temporária para doenças infecciosas [Adaptado de (35)]

Brucelose *	Dois anos após a data de recuperação total
Osteomielite	Dois anos após a confirmação da cura
Febre Q *	Dois anos após a data de confirmação da cura
Sífilis *	Um ano após a data de confirmação da cura
Toxoplasmose *	Seis meses após a data de recuperação clínica
Tuberculose	Dois anos após a data de confirmação da cura

Febre Reumática	Dois anos após a data do desaparecimento dos sintomas, exceto se houver sinais de doença cardíaca crónica
Febre > 38°C	Duas semanas após a data do desaparecimento dos sintomas
Síndrome gripal	Duas semanas após o desaparecimento dos sintomas
Paludismo *	<u>Indivíduos que viveram numa zona com paludismo durante os cinco primeiros anos de vida:</u> Três anos após o regresso da última visita a uma zona endémica, desde que assintomático. O período de suspensão pode ser reduzido para quatro meses se o teste imunológico ou do genoma molecular a cada dádiva for negativo
	<u>Indivíduos com antecedentes de paludismo:</u> Suspensão da dádiva de sangue durante três anos após cessação do tratamento e ausência de sintomas. Aceite posteriormente apenas se o teste imunológico ou do genoma molecular for negativo
	<u>Visitantes assintomáticos de zonas endémicas:</u> Suspensão durante seis meses depois de abandonar a zona endémica, a menos que o teste imunológico ou do genoma molecular seja negativo
	<u>Indivíduos com antecedentes de afeção febril não diagnosticada durante uma visita a uma zona endémica ou seis meses após essa visita:</u> Três anos depois do desaparecimento dos sintomas; o período de suspensão pode ser reduzido para quatro meses se o teste imunológico ou do genoma molecular for negativo
Vírus da febre do Vale do Nilo (VFN) *	28 dias depois de abandonar uma zona de risco do VFN contraído localmente, a menos que seja negativo o teste do ácido nucleico individual

*Análises e períodos de suspensão indicados não são exigidos quando a dádiva é exclusivamente utilizada para plasma destinado a fracionamento

- **Situações epidemiológicas especiais (por exemplo, surtos de doença)** - a suspensão temporária de dádivas deve ser coerente com a situação epidemiológica. Idealmente, estas suspensões deviam ser notificadas à Comissão Europeia (CE) pela autoridade competente com vista a uma ação comunitária. (35)
- **Vacinação** - tal como é possível observar na Tabela 7, o tempo de suspensão depende da vacina em questão: (35)

Tabela 7 - Critérios de suspensão temporária para vacinação
[Adaptado de (35)]

Vírus ou bactérias atenuados	Quatro semanas
Vírus, bactérias ou <i>Rickettsiae</i> inativados ou mortos	Não suspender se o dador se encontrar bem
Toxoides	Não suspender se o dador se encontrar bem
Vacinas contra a hepatite A ou B	Não suspender se o dador se encontrar bem e não tiver sido exposto
Raiva	Não suspender se o dador se encontrar bem e não tiver sido exposto. Se a vacina for administrada após exposição, suspender durante um ano
Vacinas contra a encefalite transmitida por carraças	Não suspender se o dador se encontrar bem e não tiver sido exposto

- **Exposição ao risco de contrair infeção transmissível por transfusão** - (Tabela 8) (35)

Tabela 8 - Critérios de suspensão temporária para exposição ao risco de contrair infecção transmissível por transfusão
[Adaptado de (35)]

Exame endoscópico com instrumentos flexíveis	Suspensão durante seis meses, ou quatro meses se for negativo o teste do ácido nucleico para a hepatite C
Exposição accidental a sangue sobre mucosas ou a picada de agulha	
Transplante de tecidos ou células de origem humana	
Intervenção cirúrgica importante	
Tatuagem ou <i>body piercing</i>	
Acupuntura, exceto se realizada por um profissional qualificado com agulhas esterilizadas de utilização única	
Indivíduos em risco devido a contacto doméstico próximo com pessoas infetadas por hepatite B	Suspensão após cessação do comportamento de risco durante um período, determinado pela doença em questão e pela disponibilidade dos testes adequados
Indivíduos cujo comportamento ou atividade os coloque em risco de contrair doenças infecciosas graves, suscetíveis de serem transmitidas pelo sangue	

- **Outras situações que requerem a suspensão temporária de dádivas** - descritas na Tabela 9: (35)

Tabela 9 - Critérios de suspensão temporária para situações que requerem a suspensão temporária de dádivas
[Adaptado de (35)]

Gravidez	Seis meses após o parto ou a interrupção, exceto em circunstâncias excepcionais e mediante autorização de um médico
Pequena cirurgia	Uma semana
Cuidados dentários	Pequeno tratamento por dentista ou higienista oral: suspender até ao dia seguinte <i>Nota:</i> Consideram -se pequenas cirurgias a extração de dentes, obturações e tratamentos similares
Medicação	Com base na natureza do medicamento prescrito, no seu modo de atuação e na doença a tratar

5.2 Testes Serológicos

De forma a minimizar o risco de transmissão de infeções por transfusão, todas as dádivas de sangue total (e de componentes) devem ser analisadas para detetar a presença de determinadas infeções antes da sua utilização clínica ou industrial.

Esta análise deve ser efetuada utilizando testes de elevada sensibilidade e especificidade, avaliados e validados para rastreios de sangue sendo que, apenas pode ser disponibilizado para uso clínico ou industrial, o sangue (e componentes de sangue) que não apresenta resultados positivos em todos os testes de rastreio efetuados. (36)

Os testes serológicos a realizar obrigatoriamente na pesquisa de doenças e agentes infecciosos transmissíveis por transfusão são, por lei, a deteção de antígenos de superfície

da Hepatite B (AgHBs), anticorpos anti-VHC (Vírus da Hepatite C) e anticorpos anti-VIH₁ e anti-VIH₂ (Vírus da Imunodeficiência Humana - VIH tipo 1 e 2): (35)

- **Vírus da Hepatite B (VHB)**

O VHB pode ser encontrado no sangue e outros fluídos orgânicos. (36)

O ADN (ácido desoxirribonucleico) e AgHBs da Hepatite B são os primeiros marcadores virais detetáveis em circulação (os antigénios surgem 3 semanas após a infeção) num indivíduo afetado com VHB, sendo que os anticorpos anti-HBc surgem uma a quatro semanas após o aparecimento dos antigénios. (37)

Antigénios de superfície (AgHBs)

Os antigénios de superfície são o principal marcador utilizado nos programas de rastreio, uma vez que são facilmente detetados pela maioria dos testes. A presença de AgHBs pode indicar uma infeção atual ou crónica, pelo que um teste positivo para este marcador implica a exclusão da dádiva. (36)

Para a sua deteção são habitualmente utilizados imunotestes com elevada sensibilidade tal como o ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) ou o CLIA (*Chemiluminescence Immunoassay*). (38)

ADN viral

Quando os resultados para a deteção de antigénios são negativos, a deteção do ADN reduz o risco de transmissão nas transfusões durante o período latente agudo, ou seja, quando os níveis de antigénios são relativamente baixos, o que poderia implicar, por exemplo, um falso negativo. Os testes utilizados na sua deteção são os de Tecnologia de Amplificação do Ácido Nucleico (TAN). (36)

(38)

Anticorpos anti “core” do vírus (anti-HBc)

Os anticorpos anti-HBc são produzidos posteriormente e assinalam o início da resposta imunitária à infeção pelo VHB, persistindo em circulação durante toda a vida do indivíduo. (36)

Apesar da sua deteção apresentar um significado clínico limitado, uma vez que os antigénios já se encontram em circulação, esta pode ser bastante útil em determinados casos, nomeadamente quando os antigénios se encontram em níveis de difícil deteção. No entanto, é imprescindível a distinção entre indivíduos que apresentam anticorpos anti-HBc devido a uma exposição ao

VHB natural, prévia e determinada (em casos de vacinação) e que, por isso, não são infecciosos, e os indivíduos que apresentam infecção por VHB (e que são, por isso, potencialmente infecciosos). Assim, as dádivas que apresentam um teste negativo para os antígenos de superfície e um teste positivo para os anticorpos anti-HBc, com níveis de anticorpos até aos 100 miliUnidades Internacionais (mUI) por mililitro (mL) (aceite como nível mínimo de proteção) são consideradas seguras e aceitáveis para utilização. (36)

Tal como os antígenos, para a deteção dos anticorpos, recorre-se a técnicas como o ELISA e CLIA. (6)

- **Vírus da Hepatite C (VHC)**

O VHC, tal como o VHB, é encontrado no sangue e outros fluídos orgânicos. Os métodos de rastreio utilizados têm como objetivo a deteção de antígenos e anticorpos do VHC, assim como o seu ARN (ácido ribonucleico). (36)

Anticorpos anti-VHC

Os anticorpos anti-VHC são detetáveis em circulação 30 a 60 dias após a infecção e são o principal marcador serológico utilizado nos métodos de rastreio. (36)

A sua deteção qualitativa no soro ou plasma é efetuada recorrendo a métodos sensíveis e específicos, como o CLIA. (37)

ARN viral

O ARN do VHC é detetado pouco tempo após a infecção, pelo que a sua deteção pode reduzir o risco de transmissão através de sangue doado durante o período de latência em que os resultados dos testes direcionados para os antígenos e os anticorpos são negativos mas o vírus já se encontra em circulação. (36)

Para a sua deteção são utilizados métodos TAN, tal como o PCR (*Polymerase Chain Reaction*), que vão detetar o ARN viral no plasma dos dadores. (38)

- **Vírus da Imunodeficiência Humana – Tipos 1 e 2 (VIH₁ e VIH₂)**

Existem dois tipos distintos de VIH, o VIH₁ e o VIH₂, e, à semelhança do VHB e VHC, podem ser encontrados no sangue e outros fluídos orgânicos.

Os métodos de rastreio utilizados têm como objetivo a deteção de anticorpos (anti-VIH₁ e anti-VIH₂) e do ARN viral. (36)

Anticorpos anti-VIH₁ e anti-VIH₂

Os anticorpos anti-VIH₁ e anti-VIH₂ são detetáveis cerca de 3 semanas após a infecção, aproximadamente 6 dias após a primeira detecção dos antígenos característicos do VIH, nomeadamente o antígeno p24. (36)

Para a detecção destes anticorpos são utilizados testes com uma elevada sensibilidade e especificidade, tal como o CLIA. (37)

No entanto, a utilização de testes visando exclusivamente a detecção de anticorpos, tem sido substituída por testes que têm como alvo a detecção conjunta de anticorpos anti-VIH e antígeno p24 uma vez que, este tipo de testes, apresenta um nível de sensibilidade superior e permite reduzir o período de latência. (36)

Estes testes, tal como os testes para a detecção de anticorpos, baseiam-se na quimioluminescência e imunogenicidade pelo que são utilizados métodos como CLIA e ELISA. (37)

ARN viral

O ARN é detetado 7 a 11 dias após o contágio, inclusivamente nos períodos em que os antígenos e os anticorpos ainda não são detetáveis pelo que, a utilização de testes que visam a detecção do ARN viral, permite reduzir o risco de transmissão do vírus através de uma transfusão. (36)

Para a detecção do ARN viral são utilizados métodos TAN, nomeadamente o PCR. (38)

Existem, ainda, testes que visam a detecção de outros marcadores serológicos nas diferentes infeções, que podem conferir benefícios na redução da transmissão das mesmas através das transfusões, podendo ser necessário a realização de análises adicionais para componentes, dadores ou situações epidemiológicas específicas, sendo as mais comuns: (35)

- Vírus T-Linfotrópicos Humanos – Tipos 1 e 2 (HTLV1 e HTLV2);
- Sífilis;
- Paludismo;
- Doença de Chagas;
- Citomegalovírus (CMV).

5.3 Testes Pré-transfusionais

5.3.1 Fenotipagem ABO/Rh

Uma vez que os sistemas ABO e Rh são os mais significativos ao nível da imunohematologia devido à sua imunogenicidade, é de elevada importância proceder-se à fenotipagem ABO e Rh do sangue doado de forma a evitar reações transfusionais.

- **Fenotipagem do sistema ABO**

É composta pela prova globular (ou direta), onde são pesquisados os antígenos do sistema ABO presentes nos eritrócitos, e pela prova sérica (ou reversa), onde são pesquisados os anticorpos do sistema ABO presentes no plasma. (39)

Na prova globular é testada uma suspensão eritrocitária do dador com soros anti-A e anti-B (a utilização de um soro anti-AB não é obrigatória), de acordo com o procedimento observado na Figura 3: (40)

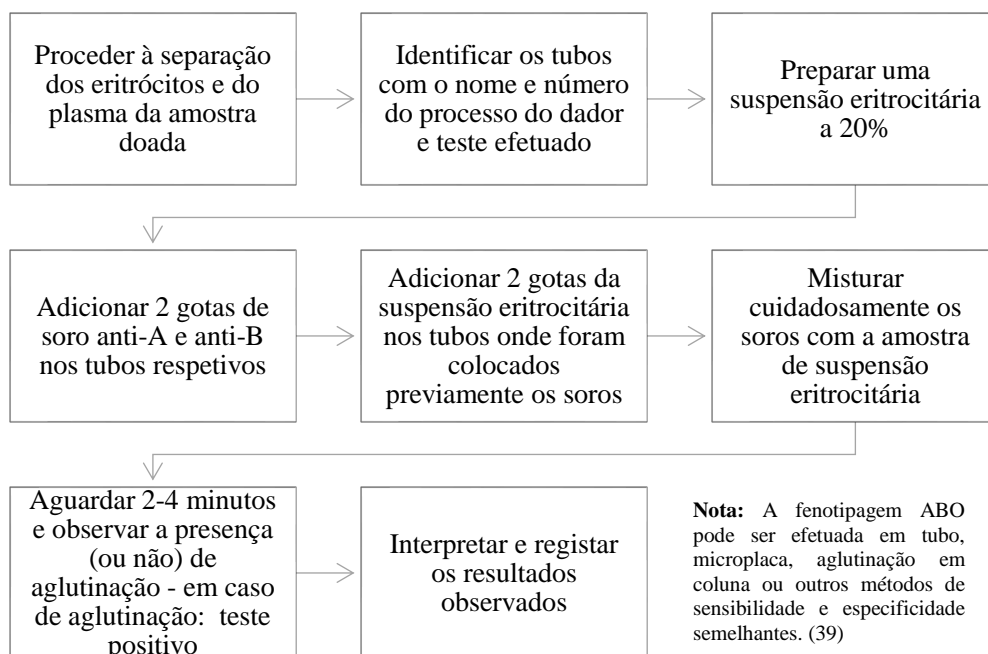
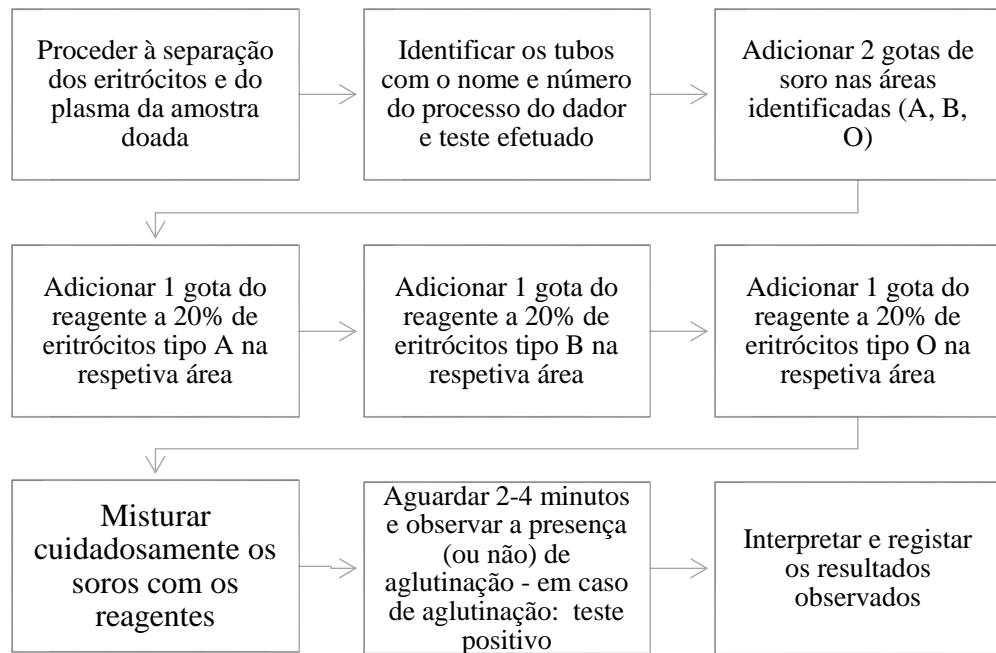


Figura 3 - Procedimento para a prova globular na fenotipagem ABO [Adaptado de (40)]

Na prova sérica (ou reversa) é testado o soro/plasma do dador com eritrócitos A e B (a utilização de eritrócitos O não é obrigatória) de acordo com o procedimento observado na Figura 4: (40)



Nota: A fenotipagem ABO pode ser efetuada em tubo, microplaca, aglutinação em coluna ou outros métodos de sensibilidade e especificidade semelhantes. (39)

Figura 4 - Procedimento para a prova sérica na fenotipagem ABO [Adaptado de (40)]

O grupo ABO da amostra analisada só pode ser definido se se observar concordância entre os resultados das duas provas referidas anteriormente, pelo que, em caso de discrepância, tal não é possível. (39)

Na primeira dádiva, a amostra deve ser testada em duplicado sendo que, na prova globular, cada antígeno deve ser estudado com dois reagentes monoclonais diferentes (ou seja, dois soros anti-A e dois soros anti-B com origem em clones diferentes). (39)

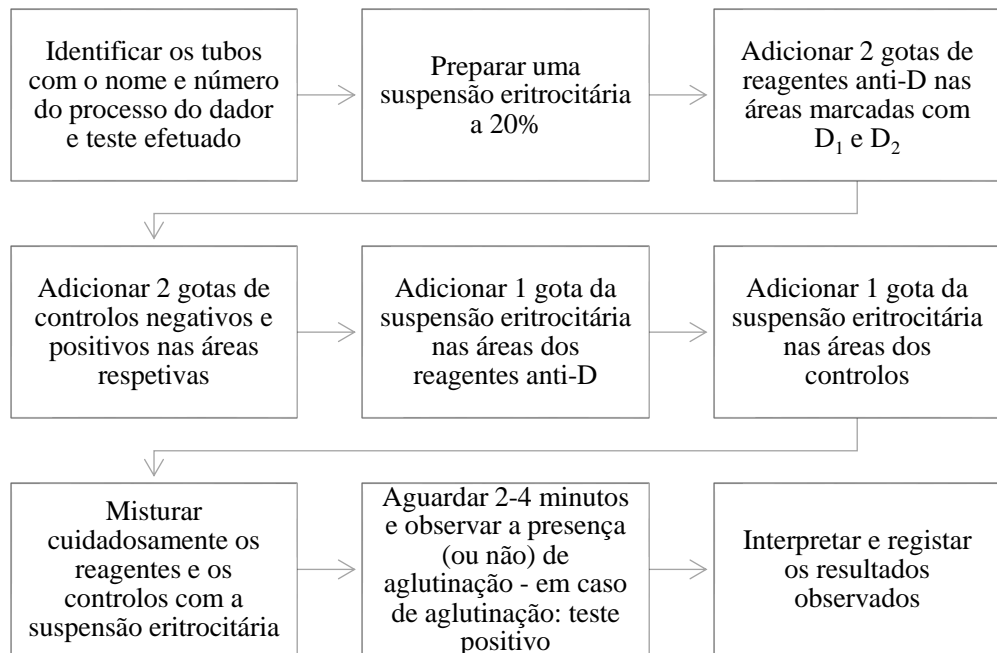
Nas dádivas seguintes, a determinação pode ser efetuada apenas uma vez, desde que os resultados sejam concordantes com os registos anteriores. (39)

- **Fenotipagem do sistema Rh**

A fenotipagem eritrocitária Rh consiste na pesquisa do antígeno D nos eritrócitos, utilizando soros anti-D, sendo que a presença do antígeno D define o fenótipo Rh D⁺ e a sua ausência o fenótipo Rh D⁻. (39)

O antígeno D pode apresentar expressões mais fracas, de natureza quantitativa (D fraco) e/ou de natureza qualitativa (D parcial), sendo ambas consideradas como D variante. (39)

A fenotipagem Rh é efetuada de acordo com o procedimento observado na Figura 5: (40)



Nota: A fenotipagem Rh pode ser efetuada em tubo, microplaca, aglutinação em coluna ou outros métodos de sensibilidade e especificidade semelhantes. (39)

Figura 5 - Procedimento para a fenotipagem Rh [Adaptado de (40)]

Na primeira e segunda dádiva, devem ser utilizados dois soros anti-D diferentes (policlonal e monoclonal ou dois monoclonais provenientes de clones diferentes) que detetem a maior parte dos antigénios D variantes.

A obtenção de resultados negativos com os dois reagentes utilizados, implica a pesquisa do antigénio D variante utilizando o teste de antiglobulina indireto. (39)

Nas dádivas seguintes, a fenotipagem Rh pode ser efetuada apenas com um soro anti-D e pode ser omitida a pesquisa do antigénio D variante, desde que os resultados obtidos sejam consistentes com os registados nas dádivas anteriores. (39)

5.3.2 Pesquisa de Anticorpos Irregulares (PAI)

O objetivo da pesquisa de anticorpos irregulares (PAI) é a deteção de anticorpos anti-eritrocitários no soro/plasma que apresentam significado clínico (que não anti-A e anti-B), ou seja, potencialmente causadores de reações transfusionais hemolíticas ou de doença hemolítica do recém-nascido. A PAI deve ser realizada nos dadores de sangue,

sempre que se verifique historial de gravidez e/ou transfusões prévias (de forma a detetar eventuais alo-imunizações) e como teste pré-transfusional, em todos os doentes candidatos a transfusões de sangue e/ou componentes, assim como em todas as grávidas, de acordo com protocolos estabelecidos. (39)

Para realizar a PAI, utiliza-se a técnica indireta de antiglobulina humana para detetar anticorpos presentes na superfície dos eritrócitos. Esta técnica consiste num procedimento dividido em dois passos: o primeiro passo, que envolve a incubação de eritrócitos no soro ou plasma a testar, e o segundo passo, onde é adicionado o reagente antiglobulina humana (AGH), uma antiglobulina poliespecífica (de largo espectro) e específica para IgG, IgM, IgA ou complemento (fração C3). (6) (41)

A presença de aglutinação implica que o soro/plasma inicialmente testado contém anticorpos que se encontram na superfície dos eritrócitos *in vitro*. (41)

Na pesquisa de anticorpos irregulares são utilizadas suspensões eritrocitárias de dadores seleccionados do grupo O, de fenótipo conhecido, uma vez que estas suspensões devem apresentar os antigénios que originam a formação de anticorpos com significado clínico. (39)

Deve ser utilizado, no mínimo, sangue de dois dadores, pelo que as suspensões devem incluir os fenótipos DCCee (fenótipos *Rhesus* positivo com presença do antigénio C - designado por R₁R₁), DccEE (fenótipos *Rhesus* positivo com presença do antigénio E - designado por R₂R₂) e ccee (fenótipos *Rhesus* negativo - designado por rr). Recomenda-se, ainda, que estejam presentes no sangue dos dadores os fenótipos Jk (a⁺ b⁻), Jk (a⁻ b⁺), S⁺s⁻, S⁻s⁺, Fy (a⁺ b⁻), Fy (a⁻ b⁺). (39)

Nos eritrócitos utilizados deverão estar presentes os seguintes antigénios: D, C, E, c, e (sistema *Rhesus*), K, k (sistema Kell), Jk^a, Jk^b (sistema Kidd), Fy^a, Fy^b (sistema Duffy), M, N, S, s (sistema MNS), Le^a, Le^b (sistema Lewis) e P1 (sistema P). (42)

Caso a pesquisa de anticorpos apresente um resultado positivo (que se traduz na presença de hemólise ou aglutinação) deve proceder-se à identificação do(s) mesmo(s). (39)

5.3.3 Identificação de Anticorpos Irregulares (IAI)

Sempre que a pesquisa de anticorpos apresenta um resultado positivo, procede-se à sua identificação.

Tal como na PAI, para a identificação dos anticorpos irregulares, são utilizadas suspensões eritrocitárias de fenótipo conhecido de dadores do grupo O, apesar de serem

utilizadas mais suspensões, de forma a existir uma maior diversidade de fenótipos e probabilidade de identificar correta e especificamente o(s) anticorpo(s). As suspensões utilizadas devem apresentar os antígenos D, C, E, c, e (sistema Rh), M, N, S, s (sistema MNS), P1 (sistema P), K, k (sistema Kell), Le^a, Le^b (sistema Lewis), Fy^a, Fy^b (sistema Duffy), Jk^a, Jk^b (sistema Kidd) e Lu^a, Lu^b (sistema Lutheran). (6) (39)

Para a especificidade de um anticorpo anti-eritrocitário ser definida com um grau de probabilidade aceitável, deve verificar-se reatividade com, pelo menos, duas suspensões positivas para o antígeno correspondente e ausência de reatividade com outras duas suspensões negativas para o antígeno, sendo que os resultados obtidos devem ser concordantes com os obtidos na PAI. (39)

Contudo, a IAI só se encontra completa após uma análise complementar, em que são testadas as células do dador e do recetor para o antígeno homólogo do anticorpo previamente detetado. Se o teste apresentar um resultado positivo, isto é, se o doente e/ou dador possuírem nos seus eritrócitos o antígeno correspondente ao anticorpo identificado, é possível que o anticorpo detetado consista num autoanticorpo – anticorpo contra um antígeno existente no próprio organismo (desde que o doente não tenha sido transfundido nos 90 dias anteriores ao teste). Se o teste for negativo, isto é, se o doente e/ou dador não apresentarem nos seus eritrócitos o antígeno correspondente ao anticorpo identificado, tratar-se-á provavelmente de um aloanticorpo (anticorpo contra um antígeno externo, não presente nos eritrócitos). (39)

5.3.4 Provas de Compatibilidade

As provas de compatibilidade têm como objetivo verificar *in vitro* a compatibilidade eritrocitária entre o dador (eritrócitos) e o recetor (soro/plasma) e podem ser realizadas através de métodos serológicos ou métodos eletrónicos: (43)

- **Métodos Serológicos**

- Técnica Indireta de Antiglobulina Humana: utilizada em doentes com anticorpos irregulares clinicamente significativos, o plasma do recetor é incubado com eritrócitos do dador. (39) (43)

- Teste de Compatibilidade de Centrifugação Imediata: utilizada apenas quando o recetor não apresenta anticorpos clinicamente significativos, nem apresenta história clínica de presença dos mesmos. Tal como na técnica indireta de AGH, o plasma do recetor é testado com eritrócitos do dador. (43)

- **Métodos Eletrónicos**

Utilizados apenas quando o recetor não apresenta anticorpos clinicamente significativos, nem apresenta história clínica de presença dos mesmos. A compatibilidade eritrocitária entre o dador e o recetor é avaliada utilizando um sistema informático validado, não sendo necessária a realização de métodos de compatibilidade serológicos. (39) (43)

A amostra a utilizar nos testes pré-transfusionais/compatibilidade tem um “período de validade” de 72 horas, sendo que, após este período, deve ser recolhida nova amostra para a realização dos testes ou, no caso de se verificar a necessidade de uma nova transfusão, ao fim das 72 horas. Contudo, “períodos de validade” superiores são usualmente aplicados quando o recetor não apresenta historial de transfusão prévia ou gravidez. (43)

Sempre que possível, os componentes a transfundir devem pertencer ao mesmo grupo ABO/Rh do recetor. Quando tal não é possível, podem ser transfundidos componentes compatíveis no sistema ABO, de acordo com a ordem que a Tabela 10 demonstra: (39)

Tabela 10 - Compatibilidade no sistema ABO
[Retirado de (39)]

Fenótipo ABO do recetor	Fenótipo ABO dos componentes a transfundir			
	1ª Escolha	2ª Escolha	3ª Escolha	4ª Escolha
AB	AB	A	B	O
A	A	O	---	---
B	B	O	---	---
O	O	---	---	---

5.4 Processamento do Sangue Doador

A colheita de sangue (aproximadamente 450 mL) é realizada a indivíduos que cumpram os critérios pré-estabelecidos, em condições de assepsia, para um saco específico - de plástico simples – ou um sistema de sacos múltiplos, que contém um dos seguintes anticoagulantes: CPD (citrato-fosfato-dextrose), CPDA (CPD com adenina) ou CPD com um aditivo (por exemplo, SAG-M, *Saline-Adenine-Glucose-Mannitol*). (6)

O sangue total é recolhido (contendo todo o plasma presente) e pode ser armazenado e utilizado no processo transfusional, sem qualquer outro tipo de processamento, devendo ser armazenado a uma temperatura controlada entre 1-6°C e avaliado periodicamente de

forma a garantir a qualidade do mesmo sendo que, o tempo de armazenamento pode ser de 35 dias, variando de acordo com o anticoagulante utilizado. Contudo, o sangue total pode passar por outros processos que visam a obtenção de determinados hemocomponentes ou hemoderivados. (44)

Um dos primeiros processos pelo qual o sangue total é submetido designa-se por desleucocitação, leucoredução ou leucodepleção. Este processo tem como objetivo remover a maioria dos leucócitos dos hemocomponentes, reduzindo assim a incidência de reações transfusionais e a aloimunização e prevenindo a transmissão de vírus especificamente leucocitários (CMV e HTLV 1/2, por exemplo). (6)

Quando o sangue total é alvo de uma centrifugação, são obtidas três camadas: o concentrado eritrocitário, o *buffy coat* – fração de sangue não coagulado que contém a maior parte dos leucócitos e plaquetas – e o plasma, que são separados para sacos satélite. Ao concentrado eritrocitário pode ser subsequentemente adicionada uma solução aditiva otimizada (por exemplo, SAG-M). Estes concentrados podem ser armazenados entre 1-6°C e, tal como no sangue total, o tempo de armazenamento possível irá variar de acordo com a escolha do anticoagulante e podem ser utilizados no processo de transfusão sem passar por qualquer outro tipo de processamento. (6) (44)

Relativamente ao *buffy coat*, este é separado das restantes camadas, sendo normalmente utilizada uma *pool* de 4-6 doações de *buffy coats*, adicionada ao plasma de uma das doações. Após uma segunda centrifugação suave, o plasma é separado e o restante *buffy coat* desprezado, obtendo-se assim um plasma rico em plaquetas (PRP).

Os concentrados de plaquetas também podem ser obtidos por aférese (plaquetaférese), onde a doação de um único dador é suficiente.

Os concentrados de plaquetas devem ser armazenados em condições que garantam a viabilidade do hemocomponente, a 20-24°C, e devem ser continuamente agitados, de forma suave, de modo a garantir a disponibilidade de oxigénio para as plaquetas. O tempo de armazenamento não deverá exceder os 5 dias uma vez que o aumento do tempo de armazenamento aumenta o risco de proliferação bacteriana e septicemia no recetor. (44) (45)

Relativamente ao plasma obtido após a centrifugação do sangue total, este pode ter diferentes objetivos: (6)

1. Plasma Fresco Congelado (PFC) para uso clínico

O plasma utilizado para transfusão obtido através da centrifugação do sangue total é posteriormente congelado num período de tempo definido de acordo com o método de obtenção, que deve garantir os fatores de coagulação mais lábeis, como o fator VIII, num estado funcional.

A estabilidade durante o armazenamento varia com a temperatura do mesmo, sendo que esta depende do objetivo pretendido para a utilização do plasma (por exemplo, para um armazenamento longo - mais de 1 ano - a temperatura de armazenamento deve ser igual ou inferior a -25°C). (44)

O PFC deve ser avaliado periodicamente de forma a garantir a sua qualidade.

2. Plasma Fresco Congelado (PFC) para fracionamento

O PFC que tem como objetivo o fracionamento irá permitir, através de métodos específicos, a obtenção de hemoderivados, nomeadamente albumina, fatores de coagulação e imunoglobulinas. (44)

3. Crioprecipitado e Criosobrenadante

O crioprecipitado e o criosobrenadante, utilizados, por exemplo, na troca de plasma em casos de púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), são obtidos do PFC, através do descongelamento lento (*overnight*) a $2-6^{\circ}\text{C}$ ou através de uma técnica de descongelamento rápido. (41) (44)

Após o descongelamento, o criosobrenadante e o crioprecipitado são separados através de uma centrifugação de alta velocidade e são novamente congelados, em sacos separados e apropriados, a uma temperatura adequada.

A estabilidade durante o armazenamento varia com a temperatura do mesmo, sendo que esta depende do objetivo pretendido para o hemocomponente (por exemplo, para um armazenamento longo - 2 anos ou mais - a temperatura de armazenamento deve ser igual ou inferior a -25°C). (44)

Tal como todos os hemocomponentes referidos anteriormente, o crioprecipitado e o criosobrenadante devem ser avaliados periodicamente de forma a garantir a sua qualidade. (44)

6 Hemoterapia

6.1 Hemocomponentes

A forma mais efetiva de otimizar o uso do sangue doado é proceder à separação do mesmo nos seus diversos componentes para que o recetor receba o componente específico do qual necessita. (44)

6.1.1 Sangue Total

O sangue total consiste no sangue não separado, recolhido diretamente nas doações. Tal como referido anteriormente, o sangue deve ser armazenado a uma temperatura entre 1-6°C, durante um tempo máximo de 35 dias sendo que, uma vez à temperatura ambiente, a transfusão deve iniciar-se em 30 minutos e terminar até 4 horas após o início da mesma. (45) (46)

A utilização de sangue total está indicada em casos de perdas sanguíneas agudas com hipovolémia, na reposição de hemácias, não sendo aconselhada a utilização em doentes que apresentem sobrecarga volumétrica com anemia crónica. Contudo, unidades de sangue total não são encontradas em grande número nos serviços de sangue, uma vez que, a utilização de concentrados apresenta mais indicações e a função e capacidade de sobrevivência das plaquetas e de fatores de coagulação lábeis após transfusão são perdidas quando o sangue total é armazenado no frio. (46) (47)

6.1.1.1 Transfusão Autóloga e Transfusão Homóloga

Enquanto a transfusão homóloga consiste na perfusão de sangue ou hemocomponentes de um indivíduo (dador) para outro (recetor), a transfusão autóloga, ou autotransfusão, consiste na perfusão de sangue, ou hemocomponentes, do próprio indivíduo. (6)

A autotransfusão é bastante útil nos casos em que o doente possui um grupo sanguíneo raro, uma grande diversidade de anticorpos irregulares (pelo que, encontrar um dador compatível se torna bastante difícil), quando o doente recusa ser submetido a uma transfusão ou demonstra ansiedade pelo facto de efetuar uma transfusão com sangue doado por outros indivíduos. (48)

Existem três procedimentos diferentes para uma transfusão autóloga:

1. O sangue é colhido nas semanas que precedem uma cirurgia, sendo posteriormente administrado, durante ou após a mesma.

2. Hemodiluição, em que o sangue do doente é colhido no início da cirurgia (a volémia é conservada por perfusão de um substituto plasmático) e, no final da mesma, o sangue é repostado.
3. O sangue do doente é colhido, processado e reutilizado no decurso da cirurgia, caso ocorra hemorragia intraoperatória, evitando-se a sua perda. (6) (41)

A transfusão autóloga é a forma de transfusão mais segura relativamente à transmissão de infeções virais (apesar de se verificar um risco superior de infeção bacteriana) e riscos de aloimunização, apresentando, no entanto, um custo mais elevado do que a transfusão heteróloga. (41)

6.1.2 Concentrado de Hemácias

Os concentrados de hemácias são um dos tratamentos de eleição na grande maioria das transfusões. (41)

O volume de plasma removido aquando da centrifugação do sangue total determina o hematócrito do concentrado de hemácias sendo que, quando este apresenta valores elevados, a viscosidade do sangue é superior, aumentando o tempo necessário para efetuar a transfusão, o que pode originar alguns problemas, principalmente em indivíduos idosos, pelo que, habitualmente, é administrado um diurético simultaneamente com a transfusão, permitindo uma diminuição da viscosidade e evitando complicações subsequentes. (41) (45)

Uma unidade de concentrado de hemácias corresponde a um volume entre 150 a 200 mL, aproximadamente 0,1 g/mL de hemoglobina e 55-75% de hematócrito, sendo a sua principal utilização terapêutica o tratamento de anemias agudas ou crónicas, em que a concentração de hemoglobina é inferior a 7-8 g por decilitro (dL), e hemorragias pós-traumáticas e cirúrgicas, de forma a aumentar a oxigenação dos tecidos. Os concentrados de hemácias podem também ser utilizados na reposição de fluídos. (6) (47)

6.1.3 Suspensão de Hemácias

Apresenta como vantagens o facto de apresentar uma viscosidade menor, o que facilita a transfusão e diminui o tempo necessário para a realização da mesma, permitindo uma melhor preservação das hemácias comparativamente ao sangue total e ao concentrado de hemácias.

Tal como se pode observar na Tabela 11, a suspensão de hemácias apresenta uma percentagem de hematócrito (50-70%) e quantidade de plasma mais baixa.

Relativamente às utilizações terapêuticas, estas são semelhantes às dos concentrados de hemácias. (45)

Tabela 11 - Comparação entre sangue total, concentrado de hemácias e suspensão de hemácias (numa doação de 450 mL)

[Adaptado de (45)]

Composição	Sangue total	Concentrado de hemácias	Suspensão de hemácias sem solução aditiva
Sangue	400 - 500 mL	220 - 340 mL	280 - 420 mL
Anticoagulante	63 mL	Mínimo	0
Solução Aditiva	----	Pequena quantidade de plasma permanece para melhorar a viscosidade, além de algum benefício da solução aditiva	100 mL
Hemoglobina	Mínimo 45g	Mínimo 45g	Mínimo 45g
Hematócrito (%)	45-55%	55-75%	50-70%
Hemácias (mL)	120 - 250 mL	120 - 250 mL	120 - 250 mL
Plasma	200 - 300 mL	50 - 70 mL	10 - 20 mL (ou menos)
Armazenamento entre 2-6 °C	21 dias: ACD*, CPD 35 dias: CPDA	21 dias: ACD* 35 dias: CPDA	42 dias: CPDA + solução aditiva para hemácias (ex: SAG-M)

*ACD - Ácido Citrato Dextrose

6.1.4 Concentrado de Plaquetas

Os concentrados de plaquetas podem ser obtidos a partir de doações de sangue total ou coletados por plaquetaférese, sendo este último o método de obtenção mais eficaz. (45)

Os concentrados de plaquetas obtidos a partir do sangue total apresentam um volume de 40-70 mL e uma concentração mínima de plaquetas de $5,5 \times 10^{10}/L$. No entanto, para se conseguir atingir a dose terapêutica, é necessário utilizar *pools* de 4 a 6 unidades de sangue total uma vez que, num adulto, esta requer uma concentração mínima de plaquetas de $2,4 \times 10^{11}/L$. (47)

Relativamente aos concentrados de plaquetas obtidos por plaquetaférese, estes apresentam uma concentração de plaquetas de $2-8 \times 10^{11}/L$, atingindo-se assim a dose terapêutica necessária com uma única transfusão. (6) (45)

Os concentrados de plaquetas apresentam como indicações terapêuticas as trombocitopenia severas ($< 10-20 \times 10^9/L$) e podem ter aplicações profiláticas, na prevenção de hemorragias através da manutenção da taxa de plaquetas (em casos de insuficiências medulares e pequenas cirurgias, por exemplo), assim como aplicações terapêuticas, em casos de hemorragias associadas a alterações plaquetárias (diminuição do número de plaquetas ou deficiências funcionais). (6)

Deve ser administrada 1 unidade de concentrado de plaquetas por cada 10 kg de peso corporal. Num adulto de 60-70 kg, por exemplo, 4 a 6 unidades provenientes de um único dador contêm aproximadamente $2,4 \times 10^{11}$ plaquetas (concentração mínima para dose terapêutica), o que permite aumentar a contagem de plaquetas em $2-4 \times 10^{11}/L$, sendo que, o aumento observado, é menor em casos de esplenomegalia, coagulação intravascular disseminada (CID) ou septicémia. (45)

6.1.5 Plasma e Plasma Fresco Congelado

O PFC é administrado normalmente em sacos próprios com capacidade de 200-300 mL, numa dose inicial de 10-15 mL/kg, devendo ser efetuada a medição do TTPA (tempo de tromboplastina parcial ativada) e TP (tempo de protrombina), antes e após a transfusão. (45) (49)

Previamente à sua administração, o PFC é descongelado à temperatura corporal, não excedendo os 37°C (de forma a evitar a destruição das proteínas plasmáticas), aproximadamente durante 20 minutos. (45)

Após o descongelamento, deve ser mantido a 2-6°C e administrado num período de 6 horas, de forma a evitar a degradação dos fatores de coagulação mais lábeis. (47)

A utilização de PFC tem como indicações terapêuticas as coagulopatias graves, em que se verifica consumo de plaquetas (exemplo: PTT e CID), hemorragias agudas com deficiência global em fatores de coagulação, reversão imediata do efeito varfarina/défice de vitamina K e em casos com necessidade de reposição de fatores de coagulação (quando não se encontram disponíveis os concentrados do fator específico). (6)

6.1.6 Crioprecipitado

O crioprecipitado, proveniente de um dador único ou em forma de *pool* (6 ou mais dadores), obtido do PFC, apresenta uma elevada concentração de fibrinogénio, fibronectina, fator VIII, fator XIII e fator de Von Willebrand, motivo pelo qual é bastante utilizado quando não se encontram disponíveis os concentrados destes fatores. (6) (50)

Para se proceder à sua administração, o crioprecipitado deve ser descongelado num banho de água (entre 30-37°C) durante 15 minutos e ser administrado o mais brevemente possível uma vez que, após o descongelamento, o criosobrenadante apresenta um prazo de validade de 6 horas e um *pool* de criosobrenadante apenas 4 horas. (47)

Deve ser administrado um concentrado por cada 10 kg de peso corporal e efetuada a medição do fibrinogénio previamente à transfusão. (49)

O crioprecipitado tem como indicações o tratamento de coagulopatias adquiridas, como a CID, devido à sua abundância em fibrinogénio, e no tratamento de deficiências hereditárias como hemofilia A (deficiência em fator VIII) e doença de Von Willebrand (deficiência em fator de Von Willebrand). (45)

Uma vez que o crioprecipitado apresenta quantidades mínimas de hemácias, não é necessário realizar testes de compatibilidade com o sistema ABO no recetor, excetuando nas situações de transfusões neonatais. (45)

6.2 Hemoderivados

Os medicamentos derivados do plasma humano, designados hemoderivados, são constituídos por proteínas plasmáticas de interesse terapêutico, que são dificilmente sintetizadas por métodos convencionais, sendo obtidas de plasma de dadores humanos saudáveis, através de um processo tecnológico adequado de fracionamento e purificação. (3)

6.2.1 Albumina

A albumina humana constitui quantitativamente mais de metade da proteína total do plasma, representando cerca de 10% da atividade de síntese das proteínas no fígado, sendo as suas principais funções fisiológicas: (51)

- Contribuição para a pressão oncótica do sangue;
- Transporte (hormonas, enzimas, medicamentos e toxinas);
- Estabilização do volume de sangue em circulação.

Este hemoderivado é obtido através do fracionamento de diversos *pools* de plasma humano, pelo método de *Cohn-Oncley*, também conhecido por precipitação fracionada com etanol a frio, seguido de uma ultrafiltração. Este método tem como passo final uma pasteurização entre 55-65 °C durante 10-11 horas, permitindo reduzir significativamente a carga viral. (45) (52)

A albumina encontra-se sob a forma farmacêutica de solução para perfusão e existe em três diferentes concentrações: albumina a 5% (50 miligramas (mg)/mL de albumina), 20% (200 mg/mL de albumina) e 25% (250 mg/mL), sendo que esta última apresenta um teor relativamente baixo de eletrólitos comparativamente à primeira. Apresentam

um prazo de validade de 3 anos e não devem ser congeladas nem armazenadas a temperaturas superiores a 25 °C. (45) (51)

A albumina humana tem como indicações terapêuticas o restabelecimento e manutenção do volume sanguíneo em circulação (quando é demonstrada uma redução do mesmo) sendo que, no caso de tratamento de edema resistente a diuréticos em pacientes com hipoproteinemia (síndrome nefrótica ou ascite), a utilização de albumina a 20%, em combinação com diuréticos, é a terapêutica de eleição. (45)

Quando administrada, diretamente por IV ou diluída numa solução isotônica (por exemplo, cloreto de sódio a 0,9%, uma vez que, a utilização de água para injectáveis, implica o risco de hemólise nos recipientes), a performance hemodinâmica do doente deve ser controlada regularmente, podendo incluir as medições de pressão arterial e pulsação, pressão venosa central, volume urinário, eletrólitos e hematócrito/hemoglobina sendo que, a dose e a velocidade de perfusão devem ser ajustadas em conformidade com as circunstâncias individuais (estatura do doente, gravidade do trauma ou da doença e das perdas contínuas de fluidos ou proteínas) e a indicação terapêutica. Se a dose e a velocidade de perfusão forem demasiado elevadas, pode verificar-se a ocorrência de hipervolemia pelo que, aos primeiros sinais clínicos de sobrecarga cardiovascular (cefaleias, dispneia, congestão da veia jugular), ou de um aumento da pressão sanguínea, pressão venosa aumentada e edema pulmonar, a perfusão deve ser interrompida imediatamente. (51)

Relativamente às reações adversas à administração de albumina humana, apesar de raras, pode verificar-se a ocorrência de rubor, urticária, febre e náuseas, que rapidamente desaparecem quando a velocidade de perfusão é diminuída ou interrompida. (52)

6.2.2 Proteínas de Coagulação

Fazem parte dos hemoderivados utilizados para tratamento de coagulopatias:

- **Fator VIII (FVIII) da coagulação humana**

O FVIII é produzido maioritariamente nos hepatócitos mas também em células endoteliais nos pulmões e outros tecidos. (53)

Uma vez que este é instável no plasma, circula ligado ao fator de Von Willebrand (FvW), formando o complexo FVIII/FvW. O fator VIII ativado (FVIIIa) funciona como cofactor do fator IX ativado (FIXa), acelerando a conversão do fator X em fator X ativado (FXa), que converte

a protrombina em trombina, que converte o fibrinogénio em fibrina, formando-se um coágulo. (53) (54)

A utilização deste fator tem como indicação terapêutica o tratamento e profilaxia da hemorragia em doentes com hemofilia A, uma doença da coagulação sanguínea, hereditária, caracterizada por uma redução dos níveis de FVIII e que origina hemorragias abundantes nas articulações, músculos e órgãos internos (espontâneas ou provocadas por acidente/trauma cirúrgico). Através da terapia de substituição, corrige-se temporariamente a deficiência em FVIII, diminuindo a tendência hemorrágica. (54)

A dosagem e duração da terapia dependem de diversos fatores, nomeadamente da gravidade da deficiência em FVIII, do local e da extensão da hemorragia e da situação clínica do doente, sendo que a velocidade de injeção ou perfusão intravenosa não deve exceder os 2-3mL/minuto. A dose a administrar, em unidades internacionais (UI), é calculada pela seguinte fórmula: (54)

$$\text{Unidades necessárias} = \text{Peso Corporal (kg)} \times \text{aumento de fator VIII desejado (\% ou UI/dL)} \times 0,5$$

Figura 6 - Cálculo da dose a administrar de FVIII

[Retirado de (54)]

- **Fator VIII da coagulação humana + FvW humano**

O FvW, constituído por várias subunidades que são produzidas nos eritrócitos e megacariócitos, e armazenado nos grânulos α das plaquetas e nos corpos de *Weibel-Palade* nos eritrócitos, participa na adesão plaquetária e, tal como referido anteriormente, transporta o FVIII em circulação. (53)

Este hemoderivado tem como indicação terapêutica, na doença de Von Willebrand (DVW), a profilaxia e tratamento de hemorragias quando o tratamento com desmopressina em monoterapia é contraindicado ou ineficaz e, na hemofilia A, a profilaxia e tratamento de hemorragias. (55) Relativamente à posologia, é recomendada uma dose de 40 - 80 UI/kg de FvW para se atingir a hemóstase sendo que, na profilaxia de hemorragias em caso de cirurgia, a dose apropriada deve ser administrada 1 a 2 horas

previamente à realização da mesma, e deve ser repetida a cada 12 a 24 horas (a duração do tratamento irá depender do estado clínico do doente, do tipo e gravidade da hemorragia e dos níveis de FvW e FVIII). (55)

Na profilaxia a longo prazo na DVW, é recomendada uma dose de 25 - 40 UI FvW/kg, 1 a 3 vezes por semana. (55)

Na hemofilia A, o cálculo da dose de FVIII necessário baseia-se no pressuposto de que 1 UI de FVIII/kg aumenta a atividade plasmática do mesmo em cerca de 2%, sendo utilizada a fórmula que consta na Figura 6. (55)

- **Fator IX (FIX) da coagulação humana**

O FIX é um fator dependente da vitamina K, sintetizado no fígado. (53)

Quando ativado, o FIX, em combinação com o FVIII, ativa o fator X, que por sua vez converte a protrombina em trombina. A trombina converte o fibrinogénio em fibrina, formando-se então um coágulo. (56)

O FIX apresenta como indicação terapêutica o tratamento e profilaxia de hemorragias em doentes com hemofilia B, uma doença caracterizada pela deficiência em FIX, o que implica uma produção menor de trombina e, conseqüentemente, uma maior tendência para a ocorrência de hemorragias. (53)

A dose e duração da terapêutica dependem da gravidade da deficiência em FIX, da localização e extensão da hemorragia e do estado clínico do doente sendo que, o cálculo da dose necessária é baseado no pressuposto de que 1 UI de FIX/kg aumenta a atividade do mesmo no plasma em cerca de 1% da atividade normal, e realizado através da seguinte fórmula: (56)

$\text{Unidades necessárias} = \text{Peso Corporal (kg)} \times \text{aumento de fator IX desejado (\% ou UI/dL)} \times 1,0$

Figura 7 - Cálculo da dose a administrar de FIX

[Retirado de (56)]

- **Fator X (FX) da coagulação humana**

O FX, ao ser convertido FXa, associa-se ao fator V ativado, numa superfície fosfolipídica para formar o complexo protrombinase, que ativa a protrombina em trombina, na presença de iões cálcio. A trombina por

sua vez atua ao nível do fibrinogénio solúvel e do fator XIII para gerar um coágulo de fibrina com ligações cruzadas. (57)

Os concentrados de FX têm como indicação terapêutica o tratamento e profilaxia de episódios hemorrágicos e a gestão perioperatória em doentes com deficiência hereditária do mesmo. (57)

O aumento esperado no nível de FX pode ser estimado utilizando a fórmula utilizada para o FVIII, descrita na Figura 6, sendo que, no tratamento de episódios hemorrágicos, a dose a administrar deverá ser de 25 UI/kg, repetindo em intervalos de 24 horas até que a hemorragia seja corrigida. A dose e duração do tratamento são idênticas em adultos e crianças contudo, não devem ser administradas doses superiores a 60 UI/kg/dia. (57)

- **Fator XIII (FXIII) da coagulação humana**

O FXIII é uma transglutaminase que catalisa a formação de ligações covalentes nos polímeros de fibrina, permitindo a formação de uma rede de polímeros que providencia resistência aos coágulos de fibrina formados. Ao reagir com outras proteínas plasmáticas celulares, o FXIII apresenta um papel determinante na cicatrização e na integridade tecidual. (53)

É indicado no tratamento profilático e no controlo perioperatório da hemorragia cirúrgica na deficiência congénita de FXIII. (58)

O regime posológico deve ser individualizado, com base no peso corporal, nos parâmetros laboratoriais e no estado clínico do doente, sendo comum uma dose inicial de 40 UI/kg, com as doses subsequentes administradas a cada 28 dias (4 semanas), orientadas pelo menor nível de atividade do FXIII determinado, de forma a manter um nível mínimo de aproximadamente 5 a 20%. (58)

- **Fibrinogénio Humano**

O fibrinogénio humano, também designado fator I, é uma glicoproteína plasmática produzida no fígado, que desempenha um papel primordial na coagulação sanguínea uma vez que, através da ação da trombina, do fator XIII da coagulação ativado (FXIIIa) e dos íões cálcio, o fibrinogénio

produz uma rede elástica, estável e tridimensional de fibrina, responsável pela hemóstase plasmática. (59) (60)

Existem três distúrbios ao nível do fibrinogénio: afibrinogenemia (ausência completa de fibrinogénio), hipofibrinogenemia (baixos níveis de fibrinogénio) e disfibrinogenemia (ação anómala do fibrinogénio). (60)

Apresenta como indicação a terapêutica e profilaxia de diáteses hemorrágicas nos casos de distúrbios de fibrinogénio já mencionados e em situações de níveis reduzidos de fibrinogénio, como por exemplo, complicações obstétricas, leucemias agudas, cirrose hepática, intoxicações, lesões extensas, hemólise após erros de transfusão, intervenções cirúrgicas, infeções, sepsis e determinados tumores. (59)

Antes da sua administração, os valores do mesmo devem ser determinados sendo que, geralmente, são administradas inicialmente 1 a 2 g de fibrinogénio, por injeção ou perfusão intravenosa lenta, a uma velocidade que não deve exceder os 5 mL/minuto, podendo ser realizadas perfusões subsequentes, se necessário. (59)

- **Associação de fatores de coagulação para solução para cola de tecidos**

As colas de tecidos estão indicadas como substitutos/auxiliares das suturas ou agrafos para aderir/selar tecidos subcutâneos em cirurgia plástica, reconstrutiva e de queimados, assim como auxiliar a hemóstase nas superfícies do tecido subcutâneo. (61)

Normalmente, apresentam na sua composição uma solução de proteínas selantes, fibrinogénio humano e fibronectina, aprotinina (um antifibrinolítico, que evita a degradação prematura do coágulo), trombina humana, FXIII e cloreto de cálcio. (61)

A quantidade a aplicar e a frequência da aplicação são orientadas para as necessidades clínicas do doente e dependem de variáveis que incluem, por exemplo, o tipo de intervenção cirúrgica e área considerada. (61)

De salientar que as colas de tecidos apenas devem ser aplicadas topicamente, não sendo indicadas para cirurgias laparoscópicas e que, de forma a garantir uma utilização completamente segura, devem ser pulverizadas com um dispositivo regulador de pressão. (61)

6.2.3 Proteínas da Anticoagulação

As proteínas da anticoagulação desempenham um papel relevante na regulação da coagulação ao limitar os efeitos da trombina e dos fatores de coagulação num local de lesão, evitando uma coagulação excessiva e disseminada. (47)

Fazem parte do grupo de hemoderivados à base de proteínas da anticoagulação: (3)

- **Concentrados de proteína C**

A proteína C é uma glicoproteína anticoagulante dependente da vitamina K, sintetizada no fígado. Consistindo numa serina protéase com efeitos anticoagulantes, inativa as formas ativas dos fatores V e VIII, promovendo uma diminuição na formação de trombina. (62)

Os concentrados de proteína C encontram-se disponíveis em duas concentrações, 1000 UI/10 mL e 500 UI/5 mL, sob a forma farmacêutica de pó e solvente para solução injetável (água para preparação de injetáveis). (62)

O armazenamento deve ser realizado a 2-8 °C (não devendo ser congelado), ao abrigo da luz, apresentando um prazo de validade de 2 anos. Pode ser também armazenado a temperaturas inferiores a 25°C, apresentando assim um prazo de validade de 6 meses. (62)

Apresentam como indicações terapêuticas casos de púrpura fulminante e necrose da pele induzida pela cumarina em doentes com deficiência congénita grave em proteína C (o que se traduz numa maior predisposição para eventos trombóticos e estados de hipercoagulabilidade). São igualmente indicados na profilaxia de curto prazo em doentes com deficiência congénita grave em proteína C caso se verifique uma cirurgia ou terapêutica invasiva iminente. (62)

A dose a administrar deve ser ajustada tendo em conta a avaliação laboratorial para cada caso sendo que, inicialmente, deve ser atingida uma atividade de proteína C de 100%, e a mesma deverá ser mantida acima de 25% durante o tratamento. Recomenda-se uma dose inicial de 60 a 80 UI/kg para a determinação da recuperação e tempo de semi-vida, assim como a monitorização da atividade da proteína C antes e durante o tratamento. (62)

Podem verificar-se determinadas reações de hipersensibilidade do tipo alérgico, nomeadamente erupções cutâneas, urticária generalizada, opressão torácica, respiração ruidosa, hipotensão e anafilaxia. (62)

- **Concentrados de antitrombina III**

A antitrombina III, sintetizada no fígado, é um dos inibidores mais importantes da coagulação sanguínea, inibindo irreversivelmente a trombina e o FXa, sendo a sua atividade potenciada pela heparina. (63)

Os concentrados de antitrombina III encontram-se disponíveis em três concentrações, 500 UI/10 mL, 1000 UI/20 mL (sob a forma de pó e solvente - água para preparação de injetáveis - para solução injetável) e 1750 UI (sob a forma de pó para solução para perfusão). O seu armazenamento deve ser realizado a 2-8 °C (não devendo ser congelado), ao abrigo da luz, apresentando um prazo de validade de 3 anos, no entanto, este valor pode variar de acordo com o fabricante. (63)

A administração de antitrombina III está indicada em doentes com atividade plasmática da mesma inferior a 70% do normal, na profilaxia e tratamento de doenças trombóticas e tromboembólicas. A utilização deste hemoderivado pode ainda apresentar uma elevada significância clínica em procedimentos cirúrgicos ou gravidez e parto em doentes com deficiência congénita de antitrombina, resposta inadequada ou ausente a heparina, intervenção cirúrgica ou hemorragia em doentes com insuficiência hepática grave, entre outros. (63)

Nos casos de deficiência congénita, a dosagem deve ser estudada individualmente para cada caso, sendo a dose inicial habitual de 30-50 UI/kg. Nos casos de deficiência adquirida de antitrombina III, a dosagem e duração da terapêutica dependem do nível de antitrombina plasmática, da patologia subjacente e da gravidade da condição clínica.

A dosagem deverá ser ajustada com base na determinação laboratorial da atividade de antitrombina, que deve ser realizada pelo menos duas vezes por dia até o doente se encontrar estabilizado e, posteriormente, uma vez por dia, preferencialmente imediatamente antes da perfusão seguinte.

Tal como outros produtos intravenosos com proteínas, são possíveis reações de hipersensibilidade do tipo alérgico, já referidas anteriormente.

(63)

- **Concentrados de α -1 antitripsina**

A α -1 antitripsina (inibidor da α -1 proteinase) é um constituinte do sangue humano que inibe, entre outras enzimas, a elastase, cuja síntese é realizada pelas células pró-inflamatórias do trato respiratório inferior e possui a capacidade de degradar o tecido elástico. Na deficiência congénita de inibidor da α -1 proteinase, as estruturas alveolares do trato respiratório inferior permanecem desprotegidas contra a elastase libertada pelos neutrófilos, ficando cronicamente expostas à mesma, o que conduz à progressiva degradação do tecido elástico, associado a um aumento do risco de desenvolvimento de enfisema. (64)

Os concentrados de α -1 antitripsina encontram-se disponíveis na forma de pó e solvente para solução para perfusão, na concentração de 1000mg/40mL ou 1000mg/20mL. O armazenamento deve ser realizado a uma temperatura inferior a 25 °C (não devendo ser congelado), apresentando um prazo de validade de 2 ou 3 anos, de acordo com o fabricante considerado. (65)

A utilização deste hemoderivado está indicado na terapêutica crónica para retardar a evolução de enfisema em doentes com deficiência do inibidor da α - 1 proteinase, dentro dos limites de obstrução moderada do fluxo respiratório e da avaliação da condição clínica. (64)

Salvo prescrição médica em contrário, a administração de uma dose semanal de 60 mg/kg, sob a forma de perfusão rápida (0,08 mL/kg/minuto), permite manter continuamente o nível sérico do inibidor da α - 1 proteinase acima de 80 mg/dL, nível teórico estimado como protetor contra o agravamento adicional do enfisema pulmonar. (65)

Caso se verifique uma reação grave de hipersensibilidade (com diminuição da pressão arterial <90 milímetros de mercúrio (mmHg), dispneia ou choque anafilático), a administração deve ser imediatamente interrompida. (65)

6.2.4 Imunoglobulinas Específicas

As imunoglobulinas específicas são obtidas a partir de uma doação de sangue total, pelo fracionamento do PFC, ou pelo processo de aférese. (4)

Fazem parte dos hemoderivados à base de imunoglobulinas específicas: (3)

- **Imunoglobulina anti-D**

Os concentrados de imunoglobulina anti-D contêm anticorpos específicos (IgG) contra o antígeno Rh (D) dos eritrócitos humanos, e encontram-se disponíveis sob a forma farmacêutica de solução injetável, nas concentrações de 625 UI/mL, 1000 UI/2 mL e 1500 UI/2 mL. (66)

O armazenamento deve ser realizado a uma temperatura entre 2-8 °C, apresentando um prazo de validade de 30 meses ou 3 anos, de acordo com o fabricante considerado, e a sua administração deve ser efetuada, o mais rapidamente possível após abertura, à temperatura ambiente ou corporal. (67)

A utilização desta imunoglobulina está indicada na profilaxia de imunização contra o antígeno D em mulheres Rh⁻, profilaxia pré-natal, profilaxia pré-natal planeada, profilaxia pré-natal de complicações da gravidez (nomeadamente hemorragia transplacentária resultante de hemorragia anteparto, amniocentese, traumatismo abdominal brusco ou intervenção terapêutica no feto, entre outros), profilaxia pós-parto, parto de bebé Rh⁺ e tratamento de pessoas Rh⁻, após transfusão incompatível de sangue Rh⁺ ou produtos contendo eritrócitos. (66)

A dose a administrar deve ser determinada em função do grau de exposição aos eritrócitos Rh⁺ tendo em consideração que 0.5 mL de concentrado de eritrócitos Rh⁺ ou 1 mL de sangue total Rh⁺ é neutralizado por aproximadamente 50 UI de imunoglobulina contra o antígeno D. (66)

As imunoglobulinas devem ser administradas por via IM uma vez que a administração por via IV acarreta o risco de ocorrência de choque. Apesar de raro, pode verificar-se a ocorrência de sintomas de reação alérgica ou de tipo anafilático, situações em que se deve interromper de imediato a administração. (66)

- **Imunoglobulina anti-citomegalovírus**

Os concentrados de imunoglobulinas anti-CMV consistem numa preparação de imunoglobulinas obtidas a partir de amostras plasmáticas de doadores com um título elevado de anticorpos contra o citomegalovírus, apresentando uma distribuição das subclasses de IgG proporcionalmente semelhante à observada no plasma humano. (68)

Encontra-se atualmente disponível um medicamento, sob a forma de solução para perfusão, numa concentração de 100 Unidades padrão do *Paul-Ehrlich-Institut* (U)/mL, e o seu armazenamento deve ser efetuado a 2-8 °C, apresentando um prazo de validade de 3 anos. (67)

As imunoglobulinas anti-CMV apresentam como indicação terapêutica a profilaxia das manifestações clínicas da infeção a citomegalovírus nos doentes sujeitos a terapêutica imunossupressora, particularmente em transplantados. (68)

A dose a administrar é de 1 mL/kg, por perfusão IV, a uma velocidade inicial de 0,08 mL/kg/hora durante 10 minutos, podendo esta ser aumentada gradualmente para um máximo de 0,8 mL/kg/hora. A administração deve ser iniciada no dia da transplantação sendo que, no caso de transplantação de medula óssea, pode ser considerado um início de profilaxia de até 10 dias previamente à transplantação. (68)

No total, deverão ser administradas, no mínimo, 6 doses, com intervalos de 2 a 3 semanas. (68)

Relativamente às principais reações adversas, a grande maioria relaciona-se com a velocidade de perfusão pelo que, a velocidade referida anteriormente deve ser cumprida pois a incidência de acontecimentos adversos é proporcional ao aumento da taxa de perfusão. (68)

- **Imunoglobulina anti-hepatite B**

A imunoglobulina humana contra a hepatite B apresenta principalmente IgG, com um teor especificamente elevado de anticorpos contra o AgHBs. (69)

É obtida através da recolha de plasma de doadores previamente imunizados contra o VHB que, após imunização, apresentam títulos elevados de anticorpos anti-AgHBs. (47)

Encontram-se disponíveis sob a forma farmacêutica de solução injetável (em concentrações de 500 UI/mL, 200 UI/mL e 180 UI/ mL), solução para perfusão (numa concentração de 50 UI/ ml) e pó e solvente para solução para perfusão (em concentrações de 50 UI/ mL) sendo que o seu armazenamento depende da forma farmacêutica e do fabricante. (67)

As aplicações terapêuticas consistem na imunoprofilaxia da hepatite B, nomeadamente em casos de: (69)

- Exposição acidental em indivíduos não imunizados ou cujo programa de vacinação é incompleto ou desconhecido, nos quais a dose a administrar deverá ser de 12 UI/kg, no mínimo 500 UI, (dependendo do grau de exposição), o mais rapidamente possível após a exposição e preferencialmente no espaço de 72 horas;
- Doentes hemodialisados, cuja dose a administrar é de 8 a 12 UI/kg (máximo 500 UI), de 2 em 2 meses, até que se verifique uma seroconversão para os anticorpos anti-AgHBs após a vacinação;
- Recém-nascidos de mães portadoras do VHB (ou de título de AgHBs desconhecido), em que a dose a administrar é de 30 a 100 UI/kg, durante o parto ou o mais cedo possível após o parto;
- Indivíduos que não apresentaram uma resposta imunitária após a vacinação e em que é necessária uma prevenção contínua devido ao risco permanente de infeção por VHB, em que se considera que a dose a administrar deverá ser de 500 UI em adultos e de 8 UI/kg em crianças, de 2 em 2 meses, até se atingir um título de 10 mUI/mL, título mínimo de anticorpos que confere proteção. (69)

A ocorrência de reações adversas é rara, contudo é aconselhada a observação dos doentes durante, pelo menos, 20 minutos após a sua administração. (69)

- **Imunoglobulina antitetânica**

As imunoglobulinas antitetânicas são obtidas a partir de *pools* de plasma de dadores contendo anticorpos específicos contra a toxina do *Clostridium tetani*. (70)

Encontram-se disponíveis sob a forma farmacêutica de solução injetável, na concentração de 250 UI/mL e o seu armazenamento deve ser realizado

a 2-8 °C (não devendo ser congelado), apresentando um prazo de validade de 3 anos. (67)

Apresentam como indicação terapêutica:

- Profilaxia em indivíduos com lesões recentes (nos quais o programa de vacinação se encontre incompleto ou não seja conhecido), em que a dose a administrar por via IM é, na maioria dos casos, 250 UI, em simultâneo com uma vacina combinada adsorvida contra o tétano e difteria (em locais diferentes do organismo), podendo a dose ser aumentada para 500 UI em determinadas situações, nomeadamente quando a ferida se verificou há mais de 24 horas ou se encontra contaminada com pó, terra ou saliva. (70)
- Manifestações clínicas de tétano, em que a dose a administrar, por via IM, consiste em doses únicas de 3000 a 6000 UI (em combinação com outros procedimentos clínicos adequados) sendo que a frequência, intervalo das injeções e duração da terapêutica dependem do quadro clínico do doente. (70)

Relativamente às reações adversas, verificam-se ocasionalmente casos transitórios de sensibilidade ou tumefação no local da injeção, febre, reações cutâneas e, muito raramente, náuseas, vômitos, mal-estar geral, cefaleias e reações a nível circulatório (taquicardia, bradicardia, hipotensão, sudção, vertigens), assim como reações alérgicas. (70)

- **Imunoglobulina humana normal**

A imunoglobulina humana normal é um hemoderivado composto por imunoglobulinas policlonais normais, principalmente IgG, obtido a partir de *pools* de plasma provenientes de dadores saudáveis previamente imunizados. (47)

Os concentrados de imunoglobulina humana normal apresentam um largo espectro de anticorpos opsonizantes e neutralizantes e a IgG (dividida nas suas 4 subclasses – IgG₁, IgG₂, IgG₃ e IgG₄) perfaz, no mínimo, 95% do hemoderivado, sendo a IgG₁ a que se encontra em maior quantidade e a IgG₄ em menor quantidade, concentrações proporcionais às do plasma humano. (47) (71)

Encontra-se disponível sob a forma de solução para perfusão (nas concentrações de 100 mg/mL e 50 mg/mL), solução injetável (em concentrações de 200 mg/mL e 165 mg/mL) e pó e solvente para solução para perfusão (concentração de 50 mg/mL), e as condições de armazenamento e prazo de validade dependem da forma farmacêutica e do fabricante. (67)

As suas utilizações terapêuticas consistem em:

- Tratamento de substituição (em casos de deficiências imunitárias primárias com hipogamaglobulinémia ou deficiência funcional da imunidade humoral, crianças com infeção congénita pelo VIH₁, com infeções bacterianas recorrentes, e deficiências imunitárias secundárias da imunidade humoral, em particular a leucemia linfoide crónica ou mieloma); (71)
- Tratamento imunomodulador (por exemplo, em casos de púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) aguda na criança ou fase aguda no adulto e prevenção em caso de ato médico ou cirúrgico que exponha a um risco hemorrágico);
- Doença de Kawasaki;
- Transplante de células de estirpe hematopoiéticas;
- Neuropatia motora multifocal (NMM). (71)

A posologia e o intervalo entre administrações dependem do objetivo do tratamento (substituição ou imunomodulação) sendo que as principais reações adversas observadas encontram-se associadas ao débito de administração elevado, que deve ser respeitado e monitorizado. (71)

6.3 Normas, Procedimentos e Legislação Aplicável

Os hemocomponentes e hemoderivados são medicamentos de uso humano que apresentam uma extensa legislação e controlo uma vez que, sendo o plasma humano a matéria-prima para a sua obtenção, existe uma preocupação relativa à transmissão de agentes infetocontagiosos. (3)

O laboratório do Infarmed integra a rede europeia dos laboratórios oficiais de comprovação da qualidade dos medicamentos, tendo como uma das suas funções, proceder à libertação oficial de lotes de medicamentos de origem biológica, nomeadamente dos medicamentos derivados do sangue ou plasma humano. (3)

Este processo implica uma avaliação detalhada da documentação de produção de cada lote individual e a realização de ensaios laboratoriais (nomeadamente determinação de marcadores de agentes transmissores de doenças infecciosas), sendo submetidas amostras dos produtos a avaliar (4 amostras no caso de concentrados de fatores de coagulação, concentrados de inibidores plasmáticos e colas de fibrina e 3 amostras para os restantes produtos). (3)

De forma a potenciar a segurança na utilização destes medicamentos, a indústria farmacêutica associa uma triagem rigorosa e documentada de todos os dadores de sangue de cada *pool* a vários métodos de inativação viral. (3)

Após análise da documentação submetida pelo fabricante, por parte do Laboratório de Biologia e Microbiologia da Direção de Comprovação da Qualidade (LBM-DCQ), de forma a verificar que são satisfeitos os requisitos técnicos de avaliação consignados no Guia Técnico de Libertação de Lotes de Vacinas e Hemoderivados (*Official Control Authority Batch Release of Biological Medicinal Products for Human Use – OCABR*), o lote é libertado.

De referir que os medicamentos derivados do sangue ou plasma humano deverão dispor, para cada lote, de um Certificado Oficial Europeu de Libertação de Lote (COELL), de acordo com as *guidelines* europeias para libertação de lote, reconhecido em qualquer país da Comunidade Europeia. Relativamente aos medicamentos derivados do sangue ou plasma humano que possuam um COELL emitido por outro país, cabe ao Infarmed, a emissão de um Certificado de Autorização de Utilização de Lote (CAUL). (72)

Por lei, todos os atos de requisição clínica, distribuição aos serviços e administração aos doentes de medicamentos derivados do plasma humano utilizados em estabelecimentos de saúde públicos e privados, devem ser registados em impresso próprio, modelo n.º 1804 da Imprensa Nacional Casa da Moeda (INCM). (73)

No Anexo 1: Resumo da Legislação Aplicável aos Medicamentos Derivados do Sangue e Plasma Humano encontra-se descrita resumidamente a legislação aplicável aos medicamentos derivados do sangue e plasma humano. (74) (75) (76) (77) (78)

7 Hemovigilância

A hemovigilância consiste num conjunto de procedimentos de vigilância organizados, nomeadamente na recolha e avaliação de informações sobre os efeitos inesperados ou indesejáveis resultantes da utilização de produtos sanguíneos e fornecimento, aos profissionais implicados no ato transfusional, das informações necessárias à prevenção dos riscos transfusionais, desde a colheita de sangue e separação dos hemocomponentes, até ao seguimento dos indivíduos recetores. (6)

7.1 Reações Transfusionais e sua Caracterização

A transfusão do hemocomponente/hemoderivado correto, ao doente certo, no momento certo, apresenta uma importância relevante no bem-estar e na recuperação total do doente. No entanto, cada transfusão implica a possibilidade de ocorrência de uma reação adversa que, em casos extremos, pode colocar em risco a vida do doente. (4)

Uma reação adversa consiste numa resposta/efeito indesejável no dador ou no recetor, associado temporalmente com a doação/administração de sangue ou de um componente sanguíneo, respetivamente. (5)

Relativamente às reações transfusionais observadas no dador, estas podem dividir-se em:

- **Reações transfusionais com sintomas locais:** causadas diretamente pela inserção da agulha. A Tabela 12 apresenta os principais tipos de reações com sintomas locais: (79)

Tabela 12 - Reações transfusionais com sintomas locais
[Adaptado de (79)]

Complicações caracterizadas principalmente pela ocorrência de sangue fora dos vasos	Complicações caracterizadas principalmente por dor	Infeção localizada e/ou inflamação	Outras lesões <i>major</i> dos vasos sanguíneos
Hematoma (equimose) Punção arterial Hemorragia retardada ou Hemorragia após dádiva	Lesão nervosa / irritação nervosa Braço doloroso	Tromboflebite (rubor, edema, sensibilidade ao longo do trajeto da veia) Celulite (rubor, edema e sensibilidade afetando os tecidos moles, não se limitando ao trajeto venoso)	Trombose venosa profunda (TVP) Fístula arteriovenosa Síndrome do compartimento Pseudoaneurisma da artéria braquial

- **Reações transfusionais com sintomas generalizados:** inserem-se nesta categoria as reações vasovagais, divididas em dois subgrupos principais, sem perda de consciência (o dador não desmaia) e com perda de consciência (o dador desmaia por um determinado período de tempo). (79)

- **Reações transfusionais relacionadas com a aférese:** inserem-se nesta categoria as reações ao citrato, a hemólise, a embolia gasosa e a infiltração (o soluto intravenoso - solução salina - entra nos tecidos extravasculares durante a reposição de volume). (79)
- **Reações alérgicas:** inserem-se nesta categoria as alergias e as reações anafiláticas. (79)
- **Outras complicações graves relacionadas com a dádiva de sangue:** inserem-se nesta categoria os eventos cardiovasculares *major*, nomeadamente sintomas cardíacos agudos, enfarte do miocárdio, paragem cardíaca, ataque isquémico transitório, acidente vascular cerebral e morte. (79)
- **Outras complicações:** outras reações sistémicas ou complicações que não se inserem nas categorias descritas anteriormente, tais como dor torácica ou transmissão de infeção ao dador através de reutilização errada do equipamento. (79)

Relativamente às reações transfusionais observadas nos recetores, estas podem ser classificadas em reações transfusionais agudas ou imediatas (quando ocorrem menos de 24 horas após a transfusão) e tardias. São também classificadas em reações transfusionais hemolíticas (em que os sintomas e sinais clínicos e laboratoriais de aumento da destruição celular são produzidos pela transfusão) e reações transfusionais não hemolíticas. (80)

Quanto às reações transfusionais hemolíticas, estas podem ser classificadas em:

- **Reações transfusionais hemolíticas agudas**
 Numa reação hemolítica aguda (*Acute Hemolytic Transfusion Reaction - AHTR*) encontram-se presentes as características clínicas e laboratoriais de hemólise, nomeadamente febre, arrepios/tremores, eritema facial, dor torácica, abdominal ou lombar, náuseas/vómitos, diarreia, hipotensão, palidez, icterícia, oligoanúria e urina escura. (80)
- **Reações transfusionais hemolíticas tardias**
 Inserem-se nesta categoria a reação hemolítica retardada (*Delayed Hemolytic Transfusion Reaction - DHTR*), que se caracteriza pela apresentação de sinais clínicos ou biológicos de hemólise, similares à AHTR (mas menos severos), entre as 24 horas e 28 dias após uma transfusão, e a reação serológica retardada (*Delayed Serologic Transfusion Reaction - DSTR*), que se caracteriza pela

existência de anticorpos clinicamente significativos anti-eritrócitos e que não existiam previamente, sem sinais clínicos ou laboratoriais de hemólise. (80)

Nas reações transfusionais não hemolíticas inserem-se: (80)

- Reação transfusional febril não hemolítica;
- Reação alérgica;
- Doença do enxerto contra o hospedeiro associada à transfusão;
- Púrpura pós-transfusional;
- Lesão pulmonar aguda relacionada com a transfusão;
- Sobrecarga volêmica associada à transfusão;
- Dispneia associada à transfusão;
- Reação transfusional hipotensiva;
- Outras reações transfusionais: nomeadamente hemossiderose, hipercalemia e complicações não classificáveis da transfusão (ocorrência de uma reação adversa temporalmente relacionada com a transfusão, e que não possa ser classificada de acordo com as reações descritas). (80)

No Anexo 2: Descrição das Reações Transfusionais Não Hemolíticas, descreve-se cada uma das diferentes reações transfusionais enunciadas anteriormente. (80)

Quanto à gravidade das reações adversas transfusionais, estas são classificadas de acordo com a Tabela 13: (80)

Tabela 13 - Classificação da gravidade das reações adversas transfusionais
[Retirado de (80)]

Grau 1 (Não Grave)	O recetor poderá ter requerido intervenção médica (por exemplo, tratamento sintomático), mas a falta de tal não iria resultar em danos permanentes ou em comprometimento de um órgão ou função
Grau 2 (Grave)	O recetor necessitou de hospitalização ou prolongamento da hospitalização diretamente atribuíveis ao evento e/ou: - Do evento adverso resultou deficiência ou incapacidade, persistente ou significativa - Do evento adverso resultou a necessidade de intervenção médica ou cirúrgica para evitar danos irreparáveis ou comprometimento de um órgão ou função
Grau 3 (Ameaça Vital)	O recetor necessitou de uma intervenção <i>major</i> após a transfusão (vasopressores, entubação, transferência para uma unidade de cuidados intensivos) para evitar a morte
Grau 4 (Morte) *	O recetor morreu após a reação adversa transfusional

* O Grau 4 deve ser utilizado apenas se a morte é possivelmente, provavelmente ou definitivamente relacionada com a transfusão.

Quanto à sua imputabilidade (avaliação da solidez da relação da transfusão com o evento adverso), as reações transfusionais podem ser classificadas tal como demonstra a Tabela 14: (79) (80)

Tabela 14 - Classificação de imputabilidade de reações adversas transfusionais [Retirado de (79) e (80)]

Demonstrada	Definitiva ou certa, quando há provas irrefutáveis para além de qualquer dúvida razoável para a relação causal
Previsível /provável	Quando a prova é claramente a favor de uma relação causal
Possível	Quando as provas existentes não permitam atribuir a complicação para a dádiva ou uma causa alternativa
Improvável (duvidosa)	Quando a prova é claramente a favor da atribuição da reação a outras causas que não a transfusão
Excluída	Quando há provas irrefutáveis para além de qualquer dúvida razoável que a complicação pode ser atribuída a outras causas

7.2 Hemovigilância no Mundo

A hemovigilância iniciou-se em França, em 1994, com a implementação de sistemas de monitorização por comités de transfusão de sangue e estabelecimento de um sistema nacional de hemovigilância. Rapidamente os sistemas de hemovigilância começaram a ser geridos por autoridades legais, e os dados recolhidos por sistemas de hemovigilância solidamente estabelecidos no Reino Unido (*Serious Hazards of Transfusion* [SHOT]), Canadá (*Transfusion Transmitted Injuries Surveillance System* [TTISS]), Holanda (*Transfusion Reactions in Patients* [TRIP]), Japão, Rússia, Suíça e Estados Unidos da América, permitindo a implementação de várias medidas que aumentaram a segurança na utilização de hemocomponentes e hemoderivados. (81)

Atualmente, a uma escala global, foi criado um Sistema Internacional de Hemovigilância (*International Haemovigilance Network – IHN*), cujo objetivo principal é o desenvolvimento e manutenção de uma estrutura de vigilância coesa relativa à segurança transfusional e à hemovigilância na transfusão e medicina transfusional no mundo, promovendo a troca de informações, o funcionamento de um sistema de alerta e a realização de atividades conjuntas entre os membros do IHN, assim como desenvolvendo atividades educacionais relativas à hemovigilância. (82)

Os membros do IHN são sistemas nacionais de hemovigilância do qual fazem parte, até à data, a África do Sul, Alemanha, Austrália, Áustria, Bélgica, Canadá, Brasil, Croácia,

Dinamarca, Eslovénia, Espanha, Estados Unidos da América, Finlândia, França, Grécia, Holanda, Islândia, Irlanda, Itália, Japão, Luxemburgo, Malta, Noruega, Nova Zelândia, Portugal, Reino Unido, Singapura, Suécia e Suíça. (83)

De forma a maximizar a segurança dos doadores e recetores, o IHN criou uma base de dados internacional de vigilância de reações e eventos associados às transfusões, a *International Surveillance of Transfusion-Associated Reactions and Events – ISTARE*, que tem como objetivo registar todas as reações e eventos adversos nos recetores que possam ser imputados certa, provável ou possivelmente à transfusão de sangue, seus componentes e produtos derivados do plasma humano, assim como registar reações e eventos adversos nos doadores, utilizando denominações comuns, permitindo assim a troca de informações e comparações internacionais entre os diferentes sistemas de hemovigilância. (84) (85)

O IHN trabalha em coordenação com a *International Society of Blood Transfusion (ISBT)*, uma sociedade internacional científica constituída por profissionais da medicina transfusional, cujo objetivo é aumentar a segurança transfusional no mundo, assim como promover oportunidades de educação e conhecimento. A ISBT criou uma plataforma *online* que inclui, entre outros documentos, *guidelines* relativas à transfusão. (84) (86)

Para além do IHN e da ISBT, também a Organização Mundial de Saúde (OMS) apresenta um papel relevante na hemovigilância no mundo.

A OMS é responsável pela criação de uma base de dados global relativa à segurança transfusional (*Global Database on Blood Safety – GDBS*), de forma a avaliar a disponibilidade, segurança e acessibilidade ao sangue e transfusões. O objetivo desta plataforma é que, através da recolha e análise de dados de todos os países acerca do sangue e produtos derivados do sangue e da segurança relativa à sua utilização, seja possível avaliar a necessidade de um determinado país melhorar os seus serviços de sangue, formulando estratégias de otimização para esse mesmo país, avaliar o progresso e aumentar a eficácia e eficiência dos serviços de sangue a nível mundial. (87)

A OMS elabora diversos documentos que permitem aos países melhorar os seus serviços de sangue, assim como a segurança na medicina transfusional. Destes documentos, salientam-se:

- **Guia para a criação de um sistema nacional de hemovigilância:** confere um suporte para países onde a hemovigilância ainda não se encontra implementada e que pretendem implementar um sistema de vigilância,

permitindo, ainda, auxiliar e fortalecer os sistemas de hemovigilância já implementados. (88)

- **Aide-mémoire para os ministros da saúde:** um documento que inclui definições, procedimentos, conselhos e explicações que se revelam essenciais para uma adequada implementação e sustentabilidade de um sistema nacional de hemovigilância. (89)
- **Relatórios da disponibilidade e segurança do sangue a nível mundial (*Global Status Report on Blood Safety and Availability*):** publicados com base nos dados obtidos através da GDBS, desde 1998 até 2016, providenciam informação relativa aos estados atuais dos serviços de sangue e transfusão no mundo, permitindo aos governos realizar ações de melhoria nos mesmos. (90)

Em 2012, no Dubai, foi realizado pela OMS, em colaboração com o centro de investigação e transfusão de sangue de Sharjah, o governo do Dubai, o IHN e a ISBT, o encontro “*Global Consultation on Haemovigilance*”, que reuniu representantes de países com sistemas nacionais de hemovigilância implementados e países que os pretendem implementar, nomeadamente ministros da saúde, representantes de instituições nacionais e figuras chave na hemovigilância, tendo sido elaborado um documento com recomendações e metodologias a seguir pelos diversos países. (91)

Com base nos esforços conjuntos realizados, procedimentos implementados, notificações recolhidas e relatórios elaborados pelos sistemas nacionais de hemovigilância no mundo, IHN, ISBT e OMS, a hemovigilância a nível mundial apresenta uma maior eficácia na melhoria da segurança na medicina transfusional, permitindo uma vigilância em toda a cadeia de transfusão, desde a recolha de sangue e seus componentes até à sua utilização, permitindo um seguimento do recetor e eventuais reações adversas que advenham da transfusão, com o objetivo de diminuir a sua ocorrência. (84)

7.3 Hemovigilância em Portugal

O Instituto Português do Sangue e Transplantação (IPST) tem como missão garantir e regular, a nível nacional, a atividade da medicina transfusional e da transplantação e garantir a dádiva, colheita, análise, processamento, preservação, armazenamento e distribuição de sangue humano, de componentes sanguíneos, de órgãos, tecidos e células de origem humana. (92) (93)

Tem a seu cargo diversas atribuições, que podem ser consultadas no Anexo 3: Competências do Instituto Português do Sangue e Transplantação (IPST), I.P, das quais se destaca assegurar o funcionamento do Sistema Português de Hemovigilância (SPHv), em articulação com as entidades nacionais e internacionais competentes, e a recolha e tratamento dos dados relativos à atividade na área da medicina transfusional. (93)

A existência do SPHv, implementado em 2008, constitui um requisito legal, enquanto estado membro da União Europeia, na sequência da publicação do Decreto-Lei nº 267/2007, que transpõe as diretivas europeias sobre qualidade e segurança do sangue, segundo as quais cada estado membro deve relatar anualmente à Comissão Europeia as notificações das reações e incidentes adversos graves relativos ao ano anterior. De igual modo, constitui requisito legal, o envio anual do relatório da atividade transfusional, ou seja, dos Serviços de Sangue (SS) e dos Serviços de Medicina Transfusional (SMT). Assim sendo, o SPHv abrange toda a cadeia transfusional, do dador ao recetor, e ainda a recolha de informação de dados relativos à atividade dos SS, SMT e Pontos Transfusional (PT), de forma a proceder à elaboração dos relatórios anuais de atividade transfusional e do SPHv. (93) (94)

O SPHv apoia-se, desde o início, para o seu desenvolvimento e divulgação, em tecnologias de base *web*, sendo que o Grupo Coordenador do Sistema Português de Hemovigilância operacionaliza as suas ações através do *website* www.hemovigilancia.net. (93)

O *website* apresenta uma parte pública e uma parte privada e tem como objetivo ser um repositório de informação, quer de âmbito genérico, para o grande público, quer de âmbito específico para os profissionais interessados e envolvidos na medicina transfusional. Assim, são disponibilizados diversos documentos, nomeadamente regulamentação, relatórios, documentos e diretrizes úteis para aplicação prática. Destes documentos, destacam-se os relatórios anuais de atividade transfusional e do SPHv, que constituem um instrumento de diagnóstico e medida, permitindo a obtenção de informação nacional, validada e essencial para a formulação de melhores tomadas de decisão, permitindo obter uma maior segurança em toda e cada uma das fases do circuito do sangue, rumo a melhores e mais seguros resultados para o dador de sangue e para o recetor, tendo como objetivo principal a transfusão de sangue segura (sem erros), clinicamente eficaz, benéfica para o doente (prevenção das transfusões inapropriadas) e eficiente (prevenção das transfusões desnecessárias). (94) (95)

O SPHv e o IPST são igualmente responsáveis pela elaboração e colaboração na elaboração de diversos documentos, nomeadamente “Algoritmos de notificação de Reações Adversas em Recetores”, “Padronização dos Procedimentos e Critérios de Notificação de Reações Adversas em Dador” e “Manual para Uso Ótimo do Sangue”, um manual que se insere no *Optimal Blood Use Project* (um projeto que engloba 18 países europeus, entre os quais Portugal) e que contém informação e dados práticos para avaliar a qualidade do processo clínico transfusional, promover a melhor prática na transfusão de sangue e cumprir as diretivas relevantes da União Europeia (UE). (96) (2) Existem, ainda, no *website* do SPHv bases de dados sobre os eventos relacionados com a cadeia transfusional e a atividade dos SS, SMT e PT, apenas acedíveis através da parte privada. (95)

7.3.1 Evolução da Atividade Transfusional e Notificação de Reações e Incidentes Adversos ao Longo dos Anos

O IPST e o Grupo Coordenador do Sistema Português de Hemovigilância procedem à elaboração de relatórios anuais onde descrevem e analisam a atividade transfusional e o SPHv, contribuindo assim para a melhoria contínua da hemovigilância em Portugal. Através destes relatórios, é possível observar que:

- A 31 de dezembro de 2016, encontravam-se registadas no SPHv 250 instituições, 77 públicas (30,8%) e 173 privadas (69,2%), distribuídas do seguinte modo: (97)

Tabela 15 - Instituições registadas por tipo e região em 2016
[Retirado de (97)]

	Alentejo	Algarve	Centro	LVT*	Norte	RAM**	RAA***	TOTAL GERAL
Ponto Transfusional	6	10	25	44	57	2	5	149
Serviço de Medicina Transfusional	----	----	11	35	22	----	----	68
Serviço de Sangue	----	1	----	----	----	----	----	1
Serviço de Sangue e Serviço de Medicina Transfusional	5	2	4	8	9	1	3	32
TOTAL	11	13	40	87	88	3	8	250

* LVT - Lisboa e Vale do Tejo

** RAM - Região Autónoma da Madeira

*** RAA - Região Autónoma dos Açores

- Relativamente à atividade dos SS e no que respeita aosadores e dádivas, podemos observar, na Tabela 16, a sua evolução ao longo dos anos: (94) (97) (98) (99) (100)

Tabela 16 - Evolução do número deadores e dádivas
[Adaptado de (94), (97), (98) (99) (100)]

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Nº total de Dádivas	414 522	419 574	410 889	391 331	361 819	353 459	337 580	334 022
Nº total deadores homólogos	----	----	----	463 772	285 013	271 924	267 323	256 073
Nº total deadores homólogos que realizaram dádiva	290 778	293 571	271 159	249 168	237 826	226 882	223 924	217 431
Dadores de 1ª vez	----	----	----	44 837	38 554	36 172	37 603	30 660
Nº total deadores autólogos que realizaram dádiva	----	----	----	533	398	252	256	201

- Através da Tabela 17, é possível observar a evolução da suspensão, temporária ou definitiva, deadores, de 2012 a 2016: (97)

Tabela 17 - Evolução da suspensão deadores homólogos
[Retirado de (97)]

	2012	2013	2014	2015	2016
Dadores suspensos temporariamente	88 022	71 342	69 338	68 433	66 179
Dadores definitivamente suspensos	5 916	4 848	4 992	4 628	4 284
TOTAL	93 938	76 190	74 330	73 061	70 463

- Quanto ao número de dádivas homólogas recusadas por tipo de causa, podemos observar, na Tabela 18, a sua evolução nos últimos anos: (97)

Tabela 18 - Evolução do número de dádivas homólogas recusadas
[Adaptado de (97)]

CAUSA	2012	2013	2014	2015	2016
Baixos níveis de hemoglobina	22 408	17 641	16 940	13 643	13 973
Comportamentos de alto risco	2 078	1 862	2 323	6 382	4 154
Viagens	2 475	1 429	1 713	1 888	1 962
Síndrome gripal	4 714	4 203	3 760	3 605	3 669

Auto - exclusão	234	173	285	89	125
Outros	66 006	53 143	53 111	41 924	39 292
TOTAL DE DÁDIVAS RECUSADAS	97 915	78 451	78 132	67 531	63 175

- Relativamente ao perfil epidemiológico dos dadores, podemos observar na Tabela 19 a sua evolução no que respeita a alguns agentes infecciosos: (94) (97)

Tabela 19 - Resumo do perfil epidemiológico dos dadores
[Adaptado de (94), (97)]

		2012	2013	2014	2015	2016
Perfil epidemiológico de dadores	Hepatite B	55	55	40	37	30
	VIH	33	39	26	28	26
	Hepatite C	32	37	22	21	22

- Na Tabela 20 podemos observar a evolução do total de dadas homólogas inutilizadas por tipo de causa: (94) (97) (98) (99) (100)

Tabela 20 - Evolução do total de dadas homólogas inutilizadas
[Adaptado de (94), (97), (98), (99) (100)]

CAUSA	2012	2013	2014	2015	2016
Erros no processo de colheita	569	286	373	95	690
Baixo volume de colheita	3 507	3 357	3 007	2 979	2 969
Excesso de volume de colheita	78	116	56	30	21
Problemas no transporte	22	26	14	14	1
Incidentes com material de colheita	223	105	109	60	38
Outras	2 664	987	1 901	1 462	1 003
TOTAL DE DÁDIVAS HOMÓLOGAS INUTILIZADAS	7 063	4 877	5 460	4 640	4 722

- Quanto ao número de unidades produzidas, transfundidas e doentes transfundidos, podemos observar a evolução ao longo dos anos na Tabela 21: (94) (97) (98) (99) (100)

Tabela 21 - Evolução do número de unidades produzidas e transfundidas e doentes transfundidos

[Adaptado de (94), (97), (98), (99), (100)]

		2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Unidades Produzidas	Concentrado Eritrocitário	398 429	400 954	397 541	351 795	348 053	328 256	320 388	314 448
	Plaquetas de uma unidade de ST*	189 952	127 452	161 824	75 726	53 780	42 812	36 248	48 068
	Plaquetas de aférese				4 916	5 038	4 897	5 155	4 488
	Pool de plaquetas				27 584	30 172	32 186	33 190	30 641
	Plasma	185 679	20 624	119 810	43 642	148 585	144 511	222 279	97 062
	Crioprecipitado	----	----	----	1 221	993	1 151	393	547
Unidades Transfundidas	Concentrado Eritrocitário				341 843	338 621	328 101	312 906	306 841
	Plaquetas de aférese				4 600	5 411	5 002	5 752	6 358
	Pool de plaquetas				24 973	24 360	22 382	23 547	31 654
	Pool de plaquetas com Redução Patogénica				----	6 908	10 103	7 860	11 806
	Plaquetas de uma unidade de ST*	----			37 476	17 068	8 957	9 153	10 118
	PFC				6 578	9 627	7 931	5 599	4 842
	PFC com Redução Patogénica				----	0	----	674	643
	Plasma SD**				63 433	67 446	63 863	58 618	53 528
	Crioprecipitado				1 070	1 190	597	354	360
Doentes transfundidos	Concentrado Eritrocitário				102 725	102 456	99 205	92 260	93 864
	Plaquetas de aférese				2 311	2 328	1 590	1 873	2 006
	Pool de plaquetas				7 429	6 428	6 387	6 049	8 722
	Pool de plaquetas com Redução Patogénica				----	2 078	2 480	2 687	3 558
	Plaquetas de uma unidade de ST*	----			2 963	1 410	914	918	1 120
	PFC				1 951	2 845	1 901	1 617	1 383
	PFC com Redução Patogénica				----	0	----	198	173
	Plasma SD**				10 848	11 610	9 859	9 192	9 012
	Crioprecipitado				142	139	90	49	49

* ST - Sangue Total

** Plasma SD - *Plasma Solvent Detergent Treated*

- Relativamente à atividade dos SS e dos SMT, quanto às notificações de reações adversas em dadores (RAD) e reações adversas em recetores (RAR), podemos observar, na Tabela 22, a sua evolução: (94) (97) (101) (102)

Tabela 22 - Evolução das notificações de reações adversas em dadores (RAD) e reações adversas em recetores (RAR)
[Adaptado de (94), (97), (101), (102)]

		2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Total de notificações de reações e incidentes adversos	RAD	127	731	1 297	1 455	1 154	1 154	1 132	1 227
	RAR	317	494	515	549	475	497	396	435

8 Conclusões e Perspetivas Futuras

A medicina transfusional encontra-se em constante evolução para que se obtenham hemocomponentes e hemoderivados cada vez mais seguros e de melhor qualidade.

No entanto, de forma a garantir esta segurança e qualidade, ao longo de toda a cadeia transfusional, desde o candidato a dador até à aplicação terapêutica dos componentes sanguíneos e avaliação da respetiva eficácia, é necessário investir diariamente na hemovigilância, que estabelece as bases necessárias ao uso ótimo do sangue.

Apesar de qualquer sistema de hemovigilância apresentar limitações, uma vez que a notificação é espontânea, é possível afirmar que o sistema de hemovigilância português tem evoluído favoravelmente, contribuindo para o aumento da segurança dos dadores e recetores e para o estabelecimento de um sistema de melhoria contínua da qualidade, com o objetivo de que, no futuro, todas as transfusões realizadas sejam seguras, clinicamente eficazes, benéficas para o doente e eficientes.

Além de uma melhoria contínua dos sistemas de hemovigilância, o investimento na produção de novos produtos farmacêuticos, nomeadamente os fatores de coagulação de origem recombinante, que apresentam um elevado nível de segurança relativamente à transmissão de doenças infetocontagiosas e uma eficácia equivalente aos fatores derivados do plasma humano, permitirá aumentar a confiança e segurança de todo o processo transfusional, em Portugal e no mundo.

9 Referências Bibliográficas

1. Barnes P. Hematology Learning Guide. 1ª edição. USA: Abbott Diagnostics Division; 2010. 14 p.
2. European Blood Alliance. Manual para Uso Ótimo do Sangue - Apoio para uso clínico seguro, eficaz e eficiente do sangue na Europa [Internet]. 2010. Disponível em: http://www.optimalblooduse.eu/sites/optimalblooduse.eu/files/portuguese_blood_use_manual.pdf
3. Braga F. Medicamentos Derivados do Plasma Humano - Boletim do CIM. Rev da Ordem dos Farm [Internet]. 2013;107(Medicamentos Derivados do Plasma Humano):1–2. Disponível em: http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/doc7358.pdf
4. Overfield J, Dawson M, Hamer D. Transfusion Science. 2ª edição. Malta: Scion Publishing; 2008. 145-237 p.
5. Sahu S, Hemlata, Verma A. Adverse events related to blood transfusion. Indian J Anaesth [Internet]. 2014;58(5):543–51. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4260299/>
6. Silva I. Hematologia I: X Mestrado em Análises Clínicas. Lisboa; 2016. Report No.: 18ª aula teórica.
7. Junqueira L, Carneiro J. Histologia Básica. 11ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2012. 221-236 p.
8. Thieml H, Diem H, Haferlach T. Color Atlas of Hematology. 2ª edição. New York: Thieme; 2004. 7 p.
9. Silva I. Hematologia I: X Mestrado em Análises Clínicas. Lisboa; 2016. Report No.: 17ª aula teórica.
10. Daniels G. Human Blood Groups. 2ª edição. Oxford: Blackwell Science; 2002. 4-5 p.
11. Storry J. Red Cell Immunogenetics and Blood Group Terminology [Internet]. 2017 [citado 14 de abril de 2017]. Disponível em: <http://www.isbtweb.org/working-parties/red-cell-immunogenetics-and-blood-group-terminology/>
12. Ranadhir M, Nitasha M, Girija R. Blood Groups Systems. Indian J Anaesth [Internet]. 2014;58(5):524–528. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4260296/>
13. Dean L. O Grupo ABO. Em: Blood Groups and Red Cell Antigens [Internet]. 1ª edição. USA: National Center for Biotechnology Information; 2005. Disponível em:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2267/>
14. Hosoi E. Biological and clinical aspects of ABO blood group system. *J Med Investig* [Internet]. 2008;55(3–4):174–82. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18797129>
 15. Australian Red Cross Blood Service. ABO and RhD [Internet]. 2017 [citado 15 de abril de 2017]. Disponível em: https://www.transfusion.com.au/blood_basics/blood_groups/abo_rh
 16. Dean L. The Rh Blood Group. Em: *Blood Groups and Red Cell Antigens* [Internet]. 1ª edição. USA: National Center for Biotechnology Information; 2005. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2269/>
 17. International Society of Blood Transfusion. Table of Blood Group Antigens [Internet]. Amsterdão; 2017. Disponível em: http://www.isbtweb.org/fileadmin/user_upload/Working_parties/WP_on_Red_Cell_Immunogenetics_and/Table_of_blood_group_antigens_within_systems_v6_170205.pdf
 18. Dean L. The MNS Blood Group. Em: *Blood Groups and Red Cell Antigens* [Internet]. 1ª edição. USA: National Center for Biotechnology Information; 2005. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2274/>
 19. Novaretti M, Bonifácio S. Biological Functions of Blood Group Antigens. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet]. 2009;31(2):104–11. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v31n2/aop1509.pdf>
 20. Dean L. The Kell Blood Group. Em: *Blood Groups and Red Cell Antigens* [Internet]. 1ª edição. USA: National Center for Biotechnology Information; 2005. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2270/>
 21. International Society of Blood Transfusion. Table of Blood Group Systems [Internet]. Amsterdão; 2017. Disponível em: http://www.isbtweb.org/fileadmin/user_upload/Working_parties/WP_on_Red_Cell_Immunogenetics_and/Table_of_blood_group_systems_v5.0_170205.pdf
 22. Łukasik E, Waśniowska K. Duffy blood group antigens: structure, serological properties and function. *Postep Hig Med Dosw* [Internet]. 2016;70:143–61. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26943312>
 23. Dean L. The Duffy Blood Group. Em: *Blood Groups and Red Cell Antigens* [Internet]. 1ª edição. USA: National Center for Biotechnology Information; 2005. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2271/>

24. Lawicki S, Covin R, Powers A. The Kidd (JK) Blood Group System. *Transfus Med Rev* [Internet]. 2016;S0887-7963(16):30061–X. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28065763>
25. Dean L. The Kidd Blood Group. Em: *Blood Groups and Red Cell Antigens* [Internet]. 1ª edição. USA: National Center for Biotechnology Information; 2005. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2272/>
26. Francischetti I, Moreno JB, Scholz M, Yoshida WB. Leukocytes and the inflammatory response in ischemia-reperfusion injury. *Rev Bras Cir Cardiovasc* [Internet]. 2010;25(4):575–84. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rbccv/v25n4/en_v25n4a23.pdf
27. Bain B. *A Beginner's Guide to Blood Cells*. 2ª edição. Oxford: Blackwell Science; 2004. 45-55 p.
28. Kaushansky K, Lichtman M, Prchal J, Levi MM, Press O, Burns L, et al. *Williams Hematology*. 9ª edição. New York: McGraw-Hill Education; 2016. 2353-2364 p.
29. Delves P. Sistema de Antígenos leucocitários humanos (HLA) [Internet]. Manuais MSD. 2017 [citado 24 de maio de 2017]. Disponível em: <http://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/imunologia-distúrbios-alérgicos/biologia-do-sistema-imune/sistema-de-antígeno-leucocitário-human-o-hla>
30. Gale A. Current understanding of Hemostasis. *Toxicol Pathol* [Internet]. 2011;39(1):273–80. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3126677/>
31. Fritsma G. Platelet Structure and Function. *Clin Lab Sci* [Internet]. 2015;28(2):125–31. Disponível em: http://www.fritsmafactor.com/sites/default/files/platelet_structure_and_function
32. Bianchi JVS, Azevedo MRA, Jens E, Nukui Y, Chamone DAF. Frequency of human platelet antigens in oncohematological patients with thrombocytopenia and the probability of incompatibility to platelet transfusions. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet]. 2012;34(3):202–5. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3459625/>
33. Assembleia da República. Lei nº37/2012 [Internet]. Lisboa: Assembleia da República; 2012 p. 4701–3. Disponível em: <http://www.sg.min-saude.pt/sg/conteudos/legisaude/legis+transplantacao.htm>
34. Informação ao Dador de Sangue [Internet]. Lisboa; 2016. Disponível em: www.hff.min-saude.pt

- saude.pt/media/1715/mod1-dador-sangue.pdf
35. Assembleia da República. Decreto-Lei n.º 185/2015 [Internet]. Lisboa: Assembleia da República; 2015 p. 6788–812. Disponível em: http://hemovigilancia.net/files/Dec_Lei_185_2015_transpoe_diretivas_criterios_suspenso_dadores.pdf
 36. World Health Organization. Screening Donated Blood for Transfusion Transmissible Infections [Internet]. 2010. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44202/1/9789241547888_eng.pdf
 37. The American National Red Cross. Infectious Disease Testing [Internet]. 2017 [citado 30 de abril de 2017]. Disponível em: http://www.redcrossblood.org/learn-about-blood/blood-testing#Chagas__disease__T._cruzi__2007_
 38. FDA: Food and Drug Administration. Complete List of Donor Screening Assays for Infectious Agents and HIV Diagnostic Assays [Internet]. 2016 [citado 30 de abril de 2017]. Disponível em: <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/BloodDonorScreening/InfectiousDisease/ucm080466.htm>
 39. Antunes E, Nascimento F, Rodrigues F, Duran J, Figueiredo M, Amil M, et al. Imuno-hematologia: Recomendações [Internet]. 2ª edição. Lisboa: Instituto Português do Sangue; 2008. 21-46 p. Disponível em: <http://rihuc.huc.min-saude.pt/bitstream/10400.4/801/1/Imunohematologia.pdf>
 40. Sultan M. Standard Operating Procedures for Blood Transfusion [Internet]. 1ª edição. Bangladesh: World Health Organization; 2013. 21-30 p. Disponível em: http://www.who.int/bloodsafety/transfusion_services/sop-bts_bangladesh.pdf
 41. Hoffbrand A, Moss P. Hoffbrand's Essential Haematology. 7ª edição. London: Wiley Blackwell; 2016. 334-345 p.
 42. Milkins C, Berryman J, Cantwell C, Elliott C, Haggas R, Jones J, et al. Guidelines for pre-transfusion compatibility procedures in blood transfusion laboratories. *Transfus Med* [Internet]. 2013;23(1):3–35. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-3148.2012.01199.x/full>
 43. Australian Red Cross Blood Service. Pretransfusion Compatibility Testing [Internet]. Pretransfusion Compatibility Testing. 2016 [citado 27 de maio de 2017]. Disponível em: https://www.transfusion.com.au/transfusion_practice/pretransfusion_compatibility_testing

44. World Health Organization. WHO Guidelines on Good Manufacturing Practices for Blood Establishments. WHO Tech Rep Ser [Internet]. 2011;(961):148–214. Disponível em: http://www.who.int/bloodproducts/publications/GMP_Bloodestablishments.pdf
45. Tobergte DR, Curtis S. O Uso Clínico do Sangue na Medicina, Obstetrícia, Pediatria e Neonatologia, Cirurgia e Anestesia, Traumas e Queimaduras [Internet]. Genebra: Organização Mundial de Saúde; 2013. 78-100 p. Disponível em: http://www.who.int/bloodsafety/clinical_use/en/Module_P.pdf?ua=1
46. Hillyer C, Shaz B, Zimring J, Abshire T. Transfusion Medicine and Hemostasis: Clinical and Laboratory Aspects [Internet]. 1ª edição. New York: Elsevier; 2009. 151-160 p. Disponível em: https://books.google.pt/books?id=cGBaz0hp_fcC&pg=PA20&hl=pt-PT&source=gbs_selected_pages&cad=2#v=onepage&q&f=false
47. Oliveira G. Plasma Humano: Componentes e Derivados e Conservação e Utilização Terapêutica em Ambiente Hospitalar [Internet]. Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz; 2016. Disponível em: [https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/13168/1/Oliveira%2C Gonçalo Cravo de.pdf](https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/13168/1/Oliveira%2C%20Gonçalo%20Cravo%20de.pdf)
48. Norfolk D. Autologous Blood Transfusion (collection and reinfusion of the patient's own red blood cells). Em: Handbook of Transfusion Medicine [Internet]. 5ª edição. United Kingdom: TSO Information & Publishing Solutions; 2013. Disponível em: <http://www.transfusionguidelines.org/transfusion-handbook/publication-information>
49. Barra A, Costa C, Cardoso E. Transusão de Componentes Sanguíneos e Derivados [Internet]. 2ª edição. Lisboa: Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE; 2015. 11-46 p. Disponível em: [http://repositorio.hff.min-saude.pt/bitstream/10400.10/1429/1/I7833 Pocketbook_Transusão %28110x145%29.pdf](http://repositorio.hff.min-saude.pt/bitstream/10400.10/1429/1/I7833_Pocketbook_Transfus%C3%A3o%20de%20Componentes%20Sangu%C3%ADneos%20e%20Derivados.pdf)
50. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. Harrison's Manual of Medicine. 19ª edição. New York: McGraw-Hill Education; 2016. 46-48 p.
51. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: Albiomin 20% [Internet]. Lisboa; 2008. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=48102&tipo_doc=rcm
52. FDA: Food and Drug Administration. Albumin (Human) 5% [Internet]. USA; 2006. Disponível em:

- <https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/bloodbloodproducts/approvedproducts/licensedproductsblas/fractionatedplasmaproducts/ucm056844.pdf>
53. Keohane E, Smith L, Walenga J. Rodak's Hematology: Clinical Principles and Applications [Internet]. 5ª edição. Missouri: Elsevier; 2016. 642-666 p. Disponível em: <https://books.google.com/books?id=jjBTBwAAQBAJ&pgis=1>
 54. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: Octanate [Internet]. Lisboa; 2014. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=51219&tipo_doc=rcm
 55. EMA. Resumo das Características do Medicamento: Voncento 250 UI de FVIII /600 UI de FVW [Internet]. Londres; 2016. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002493/WC500151230.pdf
 56. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: Mononine 500 [Internet]. Lisboa; 2011. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=5714&tipo_doc=rcm
 57. EMA. Resumo das Características do Medicamento: Coagadex [Internet]. London; 2010. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003855/WC500204189.pdf
 58. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: Cluvot [Internet]. Lisboa; 2015. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=57030&tipo_doc=rcm
 59. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: Haemocomplettan 1000 mg/50 mL [Internet]. Lisboa; 2010. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4107&tipo_doc=rcm
 60. Associação Portuguesa de Hemofilia e de outras Coagulopatias Congénitas. O que é a deficiência de Factor I (Fibrinogénio)? [Internet]. 2013 [citado 9 de julho de 2017]. Disponível em: <http://aphemofilia.pt/disturbios-hemorragicos/outros-disturbios/>
 61. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: ARTISS Soluções para cola para tecidos [Internet]. Lisboa; 2015. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=44794&tipo_doc=rcm

- m
62. EMA. Resumo das Características do Medicamento: Ceprotin [Internet]. London; 2007. Disponível em: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160520134824/anx_134824_pt.pdf
 63. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: Antitrombina III Baxalta [Internet]. Lisboa; 2017. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=33266&tipo_doc=rcm
 64. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment Report: Respreeza (international non-proprietary name: human alpha1-proteinase inhibitor) [Internet]. London; 2015. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002739/WC500193617.pdf
 65. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: Prolastin [Internet]. Lisboa; 2011. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=41083&tipo_doc=rcm
 66. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: Rhesonativ [Internet]. Lisboa; 2010. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=41179&tipo_doc=rcm
 67. Infarmed. Infomed [Internet]. 2017 [citado 1 de junho de 2017]. Disponível em: <http://app7.infarmed.pt/infomed/inicio.php>
 68. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: Megalotect CP [Internet]. Lisboa; 2014. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=575060&tipo_doc=rcm
 69. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: Gammaglobulina Antihepatitis B P Behring [Internet]. Lisboa; 2009. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=48821&tipo_doc=rcm
 70. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: Tetagam P [Internet]. Lisboa; 2007. Disponível em:

- http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=43717&tipo_doc=rcm
71. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: Tegeline [Internet]. Lisboa; 2010. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=31019&tipo_doc=rcm
 72. Infarmed. Autorização de Utilização de Lote [Internet]. 2016 [citado 9 de julho de 2017]. Disponível em: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_sstate=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_returnToFullPageURL=http%3A%2F%2Fwww.infarmed.pt%2Fweb%2Finfarmed%2Finfarmed%3Fp_auth%3DWlv
 73. Ministério da Defesa Nacional e da Saúde. Despacho conjunto n.º 1051/2000 [Internet]. Diário da República, 2ª série Lisboa; 2000 p. 17584–5. Disponível em: <http://www.sg.min-saude.pt/NR/rdonlyres/91A35F4D-2EEE-402B-8675-161792E135D3/17816/1758417585.pdf>
 74. Instituto Português do Sangue e da Transplantação. Legislação Nacional [Internet]. 2015 [citado 10 de julho de 2017]. Disponível em: <http://ipst.pt/index.php/informacao-documentacao/id-legislacao/leg-nacional>
 75. Instituto Português do Sangue e da Transplantação. Legislação Comunitária [Internet]. 2015 [citado 10 de julho de 2017]. Disponível em: <http://ipst.pt/index.php/informacao-documentacao/id-legislacao/leg-comunitaria>
 76. República Portuguesa: Presidência do Conselho de Ministros. Diário da República Electrónico [Internet]. 2017 [citado 10 de julho de 2017]. Disponível em: <https://dre.pt/>
 77. EU Official Control Authority Batch Release. EU Administrative Procedure for Official Control Authority Batch Release [Internet]. European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare; 2017. p. 4–10. Disponível em: <https://www.edqm.eu/sites/default/files/eu-administrative-procedure-ocabr.zip>
 78. European Medicines Agency. Guideline on Plasma-derived Medicinal Products. 2011; Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/07/WC500109627.pdf
 79. Instituto Português do Sangue e da Transplantação. Reacções Adversas em Dadores

- [Internet]. Lisboa; 2015. Disponível em: <http://www.hemovigilancia.net/docs/rad.pdf>
80. Instituto Português do Sangue e da Transplantação. Definições padronizadas para a vigilância de reações transfusionais não infecciosas [Internet]. Lisboa; 2011. Disponível em:
http://hemovigilancia.net/files/Portuguese_ISBT_definitions_jul_2011_verso_01.pdf
 81. Ashish J, Ravneet K. Hemovigilance and blood safety. Asian J Transfus Sci [Internet]. 2012;6(2):137–8. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3439750/>
 82. International Haemovigilance Network Secretariat. IHN: International Haemovigilance Network [Internet]. IHN Remit. 2010 [citado 13 de agosto de 2017]. Disponível em:
<http://www.ihn-org.com/about/>
 83. International Haemovigilance Network Secretariat. IHN: International Haemovigilance Network [Internet]. National & International Haemovigilance Systems. 2017 [citado 13 de agosto de 2017]. Disponível em: <http://www.ihn-org.com/national-international-haemovigilance-systems/>
 84. Sreekumar PK, Kumar TMP, Sarathi GP, Gupta D, Pallavi. Haemovigilance - Roles and Global Status in Transfusion Safety: a Review. Int Res J Pharm [Internet]. 2016;7(12):5–7. Disponível em: http://www.irjponline.com/admin/php/uploads/2582_pdf.pdf
 85. International Haemovigilance Network Secretariat. IHN: International Haemovigilance Network [Internet]. ISTARE. 2010 [citado 13 de agosto de 2017]. Disponível em:
<http://www.ihn-org.com/haemovigilance-databases/istare-2/>
 86. International Society of Blood Transfusion. About ISBT [Internet]. ISBT is the global knowledge network for Transfusion Medicine. 2017 [citado 13 de agosto de 2017]. Disponível em: <http://www.isbtweb.org/about-isbt/>
 87. World Health Organization. Blood transfusion safety [Internet]. Global database on blood safety. 2017 [citado 13 de agosto de 2017]. Disponível em:
http://www.who.int/bloodsafety/global_database/en/
 88. World Health Organization (WHO). A guide to establishing a National Haemovigilance System. 2016;44. Disponível em:
<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250233/1/9789241549844-eng.pdf?ua=1>
 89. World Health Organization (WHO). Aide-Mémoire: national haemovigilance system. 2015;2. Disponível em:
http://www.who.int/bloodsafety/am_National_Haemovigilance_System.pdf?ua=1

90. World Health Organization (WHO). Global Status Report on Blood Safety and Availability 2016 [Internet]. Geneva; 2017. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254987/1/9789241565431-eng.pdf>
91. World Health Organization (WHO). WHO Global Consultation on Haemovigilance [Internet]. Blood transfusion safety. 2017 [citado 19 de agosto de 2017]. Disponível em: http://www.who.int/bloodsafety/haemovigilance/global_consultation/en/
92. SNS: Serviço Nacional de Saúde. Instituto Português do Sangue e Transplantação (IPST), I.P [Internet]. 2016 [citado 20 de agosto de 2017]. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/entidades-de-saude/instituto-portugues-do-sangue-e-da-transplantacao-ip/>
93. Instituto Português do Sangue e da Transplantação. Sistema Português de Hemovigilância [Internet]. 2015 [citado 19 de agosto de 2017]. Disponível em: <http://www.hemovigilancia.net/>
94. Instituto Português do Sangue e da Transplantação. Relatório de Atividade Transfusional e Sistema Português de Hemovigilância 2015 [Internet]. Lisboa; 2016. Disponível em: http://hemovigilancia.net/files/Relatorio_de_atividade_e_do_SPH_2015.pdf
95. Instituto Português do Sangue e da Transplantação. SPHv: Quem somos [Internet]. 2015 [citado 19 de agosto de 2017]. Disponível em: <http://www.hemovigilancia.net/index.php/quemsomos>
96. Sistema Português de Hemovigilância (SPHv). Novidades e Documentos [Internet]. 2015 [citado 20 de agosto de 2017]. Disponível em: <http://www.hemovigilancia.net/index.php/novidades>
97. Instituto Português do Sangue e da Transplantação. Relatório de Atividade Transfusional e Sistema Português de Hemovigilância 2016 [Internet]. Lisboa; 2016. Disponível em: http://www.hemovigilancia.net/files/RA_SPHv__2016.pdf
98. Instituto Português do Sangue e da Transplantação. Relatório de Actividade dos Serviços de Sangue e Medicina Transfusional 2012 [Internet]. Lisboa; 2012. Disponível em: http://www.hemovigilancia.net/docs/relatorio_atividade_ss_smt_2012.pdf
99. Instituto Português do Sangue e da Transplantação. Relatório de Actividade Transfusional 2013 [Internet]. Lisboa; 2013. Disponível em: http://hemovigilancia.net/files/RAT_2013.pdf
100. Instituto Português do Sangue e da Transplantação. Relatório de Atividade

- Transfusional e Sistema Português de Hemovigilância 2014 [Internet]. Lisboa; 2014. Disponível em: http://hemovigilancia.net/files/Relatorio_de_atividade_e_do_SPH_2014.pdf
101. Instituto Português do Sangue e da Transplantação. Relatório do Sistema Português de Hemovigilância 2011 [Internet]. Lisboa; 2011. Disponível em: http://www.hemovigilancia.net/docs/Hemovigilancia_2011_geral.pdf
102. Instituto Português do Sangue e da Transplantação. Relatório do Sistema Português de Hemovigilância 2010 [Internet]. Lisboa; 2010. Disponível em: http://www.hemovigilancia.net/docs/Hemovigilancia_2010.pdf

Anexos

A1. Resumo da Legislação Aplicável aos Medicamentos Derivados do Sangue e Plasma Humano

Data de Publicação	Documento	Descrição
30-10-2000	Despacho conjunto n.º 1051/2000	Determina a obrigatoriedade de identificar e registar todos os medicamentos hemoderivados prescritos e cedidos em meio hospitalar, em impresso próprio para o efeito, modelo n.º 1804 da Imprensa Nacional Casa da Moeda (INCM)
24-07-2007	Decreto-Lei n.º 267/2007	Estabelece o regime jurídico da qualidade e segurança do sangue humano e dos componentes sanguíneos, respetivas exigências técnicas, requisitos de rastreabilidade e notificação de reações e incidentes adversos graves e as normas e especificações relativas ao sistema de qualidade dos serviços de sangue, com vista a assegurar um elevado nível de proteção da saúde pública, transpondo para a ordem jurídica nacional a Diretiva n.º 2002/98/CE do Parlamento Europeu
29-02-2008	Resolução do Conselho de Ministros n.º 44/2008	Autoriza a realização da despesa com a aquisição de produtos derivados do plasma humano para o fornecimento dos serviços e instituições do Serviço Nacional de Saúde e entidades dependentes do Ministério da Saúde
11-05-2008	Despacho n.º 28356/2008	Regula a aquisição dos produtos derivados do plasma humano
03-02-2009	Resolução do Conselho de Ministros n.º 14/2009	Autoriza a realização da despesa com a aquisição de serviços de fracionamento de plasma humano recolhido nos estabelecimentos de saúde em Portugal
21-07-2011	<i>Guideline</i> sobre Medicamentos Derivados do Plasma 706271/2010	Fornecer orientações sobre o material de colheita, a fabricação e o controlo de qualidade de medicamentos derivados de plasma, com especial ênfase na pesquisa de vírus infetocontagiosos
16-02-2012	Decreto-Lei n.º 39/2012	Aprova a orgânica do Instituto Português do Sangue e da Transplantação, IP
22-05-2012	Portaria n.º 165/2012	Aprova os estatutos do Instituto Português do Sangue e da Transplantação, IP
27-08-2012	Lei n.º 37/2012	Aprova o Estatuto do Dador de Sangue
06-03-2013	Despacho n.º 3570/2013	Determina que, no âmbito do princípio da boa colaboração institucional, os estabelecimentos hospitalares integrados no Serviço Nacional de Saúde devem colaborar com o Instituto Português do Sangue e da Transplantação, IP na promoção da dádiva e colheita de sangue
09-01-2015	Despacho n.º 249/2015	Determina que todos os serviços de sangue em funcionamento devem aproveitar e potenciar a capacidade máxima de colheita de unidades de sangue
02-09-2015	Decreto-Lei n.º 185/2015	Transpõe a Diretiva n.º 2014/110/UE da Comissão, de 17 de dezembro de 2014, no que se refere aos critérios de suspensão temporária e definitiva de dadores de sangue relativamente a dádivas homólogas e testes obrigatórios a efetuar
12-01-2016	Despacho n.º 473/2016	Subdelega no Conselho Diretivo do Instituto Português do Sangue e da Transplantação, IP (IPST) a competência, com a faculdade de subdelegação, para a prática de todos os atos a realizar no procedimento relativo à aquisição de medicamentos derivados do plasma resultantes do fracionamento de plasma

		humano português do processado a partir de colheitas de sangue do IPST
05-02-2016	Despacho n° 1865/2016	Subdelegação de competências no/a Diretor/a da Direção de Comprovação da Qualidade os poderes para autorizar a utilização de lotes de medicamentos derivados do sangue humano, de lotes de medicamentos contendo derivados de sangue humano como excipiente e de lotes de medicamentos imunológicos e autorizar a libertação oficial europeia de lotes de medicamentos derivados do sangue humano, de lotes de <i>pools</i> de plasma utilizadas no fabrico de medicamentos derivados do sangue humano e de lotes de medicamentos imunológicos
20-12-2016	Despacho n.º 15300-A/2016	Determina que o Instituto Português do Sangue e da Transplantação, I. P. (IPST, I. P.) deve apresentar um plano operacional para a utilização do plasma colhido em Portugal e que, até ao final do primeiro quadrimestre de 2017, as instituições e entidades do Serviço Nacional de Saúde passam a recorrer ao IPST, I. P., para satisfazer as suas necessidades em plasma
21-02-2017	Despacho n° 1649/2017	Determina que a atividade dos serviços de sangue e medicina transfusional a nível nacional é monitorizada de forma centralizada pelo Instituto Português do Sangue e da Transplantação, I.P. (IPST, I.P.), no âmbito das suas competências legais, e engloba todas as entidades hospitalares dos setores público, privado e social que devem garantir a recolha automatizada da informação necessária
01-07-2017	Guia Técnico de Libertação de Lotes de Vacinas e Hemoderivados - <i>(Official Control Authority Batch Release of Biological Medicinal Products for Human Use – OCABR)</i>	Descreve o procedimento administrativo/requisitos técnicos para a Autoridade Oficial de Controlo e Libertação de Lotes no Espaço Económico Europeu e fornece orientações sobre os documentos a submeter pelos titulares de Autorização de Introdução no Mercado
27-07-2017	Decreto-Lei n.º 86/2017	Altera as normas e especificações do sistema de qualidade dos serviços de sangue, transpondo a Diretiva (UE) n.º 2016/1214. Aprova o regulamento arquivístico dos documentos relativos à transfusão de sangue e estabelece o regime jurídico da qualidade e segurança do sangue humano e dos componentes sanguíneos, respetivas exigências técnicas, requisitos de rastreabilidade e notificação de reações e incidentes adversos graves e as notas e especificações relativas ao sistema de qualidade dos serviços de sangue, com vista a assegurar um elevado nível de proteção da saúde pública

A2. Descrição das Reações Transfusionais Não Hemolíticas

Reações Transfusionais Não Hemolíticas *	
Reação transfusional febril não hemolítica	<p>Na presença de um ou mais dos fatores:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Febre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$ oral ou equivalente e uma mudança de $\geq 1^{\circ}\text{C}$ a partir do valor pré-transfusional) - Arrepios/tremores <p>Estes fatores podem ser acompanhados de dor de cabeça e náuseas, durante ou até 4 horas após a transfusão, sem outras causas associadas (por exemplo, reação transfusional hemolítica, contaminação bacteriana ou outra condição subjacente).</p>
Reação alérgica	<p>Ocorrendo durante ou até 4 horas após a transfusão, observam-se alguns sintomas característicos, nomeadamente edema dos lábios, língua e úvula, edema conjuntival, prurido, eritema e edema periorbitário, angioedema localizado, urticária, <i>rash</i> morbiliforme com prurido.</p> <p>Uma reação alérgica pode também envolver os sistemas respiratório e/ou cardiovascular e apresentar-se como uma reação anafilática quando, além dos sistemas mucocutâneos, se verifica compromisso das vias aéreas ou hipotensão grave exigindo tratamento com vasopressores (ou sintomas associados como hipotonia, síncope).</p>
Doença do enxerto contra o hospedeiro associada à transfusão	<p>Síndrome clínico caracterizado por febre, exantema, disfunção hepática, diarreia, pancitopenia e achados histológicos característicos em biópsia ocorrendo 1 a 6 semanas após transfusão, sem outra causa aparente. O diagnóstico é ainda apoiado pela presença de quimerismo.</p>
Púrpura pós-transfusional	<p>Caracterizada por trombocitopenia, 5 a 12 dias após a transfusão de componentes sanguíneos celulares, com a presença de anticorpos no doente contra os sistemas de antígenos plaquetários humanos.</p>
Lesão pulmonar aguda relacionadas com transfusão	<p>Em doentes sem evidência de lesão pulmonar aguda previamente à transfusão, uma lesão relacionada com a transfusão é diagnosticada caso se verifique:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aparecimento Agudo; - Hipoxemia; - Saturação de oxigénio $< 90\%$ sem oxigenoterapia; - Outras evidências clínicas (infiltrados pulmonares bilaterais, nenhuma relação temporal para um fator alternativo de risco durante ou no prazo de 6 horas após a conclusão da transfusão).
Sobrecarga volémica associada à transfusão	<p>Ocorrendo até 6 horas após transfusão, a sobrecarga volémica caracteriza-se por qualquer 4 dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dificuldade respiratória aguda; - Taquicardia; - Aumento da tensão arterial;

	<ul style="list-style-type: none"> - Agudização ou edema pulmonar agudo; - Evidência de balanço hídrico positivo.
Dispneia associada à transfusão	Caracterizada por dificuldade respiratória até 24 horas após a transfusão, sobrecarga volêmica, ou reação alérgica. A dificuldade respiratória deve ser a característica clínica mais proeminente e não deve ser explicada pela doença subjacente ou outra qualquer causa.
Reação transfusional hipotensiva	Caracterizada por hipotensão, com uma diminuição na pressão arterial sistólica e/ou diastólica > 30 mmHg, ocorrendo durante ou até uma hora após a conclusão da transfusão. A maioria das reações ocorre muito rapidamente, após o início da transfusão (em minutos).
Outras reações transfusionais	<p><u>Hemossiderose</u>: definida como um nível de ferritina sanguínea superior ou igual a 1000 microgramas/L.</p> <p><u>Hipercaliemia</u>: Qualquer nível de potássio anormalmente elevado até uma hora após a transfusão.</p> <p><u>Complicações não classificáveis da transfusão</u>: Ocorrência de um efeito adverso ou reação temporalmente relacionado com a transfusão e que não possa ser classificado de acordo com uma reação já definida e sem outro fator de risco associado.</p>

* Adaptado de (80)

A3. Competências do Instituto Português do Sangue e Transplantação (IPST), I.P

Competências do IPST*
Propor medidas de natureza política ou legislativa nas matérias relacionadas com as suas atribuições e participar na definição estratégica global de desenvolvimento da medicina transfusional e da transplantação
Coordenar, a nível nacional, a colheita, análise, processamento e transfusão de sangue, bem como a colheita, análise, processamento e transplantação de órgãos, tecidos e células de origem humana
Assegurar o funcionamento do Sistema Nacional de Hemovigilância e do Sistema Nacional de Biovigilância, em articulação com as entidades nacionais e internacionais competentes
Promover e apoiar a investigação nos domínios da ciência e da tecnologia das áreas da medicina transfusional, transplantação e medicina regenerativa, em articulação com o Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge e outras instituições nacionais e internacionais consideradas estratégicas para os objetivos propostos
Promover a dádiva de sangue, células, tecidos e órgãos perseguindo a autossuficiência nacional
Instituir, manter um registo e acompanhar a atividade dos serviços de sangue, serviços manipuladores de tecidos e células, e colheita de órgãos
Assegurar a representação internacional, no domínio das suas competências e atribuições específicas sem prejuízo das competências próprias do Ministério dos Negócios Estrangeiros, em articulação com a Direção-Geral da Saúde, enquanto entidade responsável pela coordenação das relações internacionais do Ministério da Saúde
Assegurar a realização dos estudos laboratoriais de doentes necessários à transplantação de órgãos, tecidos e células
Manter e gerir o Banco Público de Sangue do Cordão Umbilical (LUSOCORD)
Manter e gerir a atividade do banco de tecidos multitecidual, compreendendo a colheita, análise, processamento, armazenamento, distribuição, importação e exportação, definindo as necessidades nacionais
Garantir a disponibilidade de sangue humano, de componentes sanguíneos, de órgãos, tecidos e células de origem humana, atendendo às necessidades nacionais
Autorizar a importação e exportação de sangue humano, de componentes sanguíneos, de órgãos, tecidos e células de origem humana, em articulação com a Direção-Geral da Saúde em matéria de qualidade e segurança
Manter o Centro Nacional de Dadores de Células Estaminais de Medula Óssea de Sangue Periférico ou de Cordão Umbilical (CEDACE)
Manter e gerir um sistema de informação único e integrado para gestão da lista de espera de doentes candidatos a transplantação, seleção do par dador recetor em transplantação, banco de tecidos e rastreabilidade

* Tabela elaborada de acordo com (93)