



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências

ÁLEX MATHEUS SANTOS CHAVES

**IMPORTÂNCIA DA IRRADIAÇÃO DE CONCENTRADOS DE HEMÁCIAS NO
COMBATE À DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO
TRANSFUSIONAL**

Recife
2023

ÁLEX MATHEUS SANTOS CHAVES

**IMPORTÂNCIA DA IRRADIAÇÃO DE CONCENTRADOS DE HEMÁCIAS NO
COMBATE À DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO
TRANSFUSIONAL**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação em
Biomedicina da Universidade Federal de
Pernambuco, como pré-requisito à
obtenção do título de Bacharel em
Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Euzébio Cabral
Filho

Recife
2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Chaves, Álex Matheus Santos.

Importância da irradiação de concentrados de hemácias no combate à doença do enxerto contra o hospedeiro transfusional / Álex Matheus Santos Chaves. - Recife, 2023.

34 : il., tab.

Orientador(a): Paulo Euzébio Cabral Filho

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2023.

Inclui referências, apêndices, anexos.

1. Transfusões sanguíneas . 2. Reações transfusionais . 3. Doença do enxerto contra o hospedeiro transfusional . 4. Radiação ionizante . 5. Irradiação de bolsas de sangue . I. Filho, Paulo Euzébio Cabral. (Orientação). II. Título.

610 CDD (22.ed.)

ÁLEX MATHEUS SANTOS CHAVES

**IMPORTÂNCIA DA IRRADIAÇÃO DE CONCENTRADOS DE HEMÁCIAS NO
COMBATE À DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO
TRANSFUSIONAL**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação
em Biomedicina da Universidade
Federal de Pernambuco, como
pré-requisito à obtenção do título de
Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Dr. Paulo Euzébio Cabral Filho (Orientador)
Departamento de Biofísica e Radiobiologia/UFPE

MSc. Rennan Ribeiro Mano de Lima
Departamento de Biofísica e Radiobiologia/UFPE

Dr.^a Jéssika Fernanda Ferreira Ribeiro
Departamento de Biofísica e Radiobiologia/UFPE

Dedico este trabalho à Ari Souza
Santos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente ao meu orientador, professor e amigo, Dr. Paulo Euzébio Cabral Filho, pelos ensinamentos e orientações passadas ao longo dos últimos 4 anos.

Agradeço também aos meus pais, José Roberto e Danielle Santos e minha avó Ivonete Santos, pela confiança, incentivo e apoio, emocional e financeiro, ao longo desta jornada, sempre prezando pela minha educação desde o princípio.

Presto agradecimento especial também ao meu avô Ari Santos (*in memoriam*), essa é pra ti meu velho.

Jamais poderia esquecer de agradecer também aquelas que estiveram comigo dia após dia, travando juntamente a mesma guerra, vencendo cada batalha, uma a uma, passando sufoco, se divertindo, sofrendo, comemorando e lamentando, minhas amigas e colegas de classe Jussara Lima e Manoela Ferreira.

Por fim, mas de extrema importância, o maior presente que essa jornada me trouxe, minha namorada, companheira de todas as horas, meu xodó, minha maior incentivadora e a maior responsável por essa conquista, Karolaine Moura, nunca me deixou desistir e sempre me apoiou de perto, mesmo quando nada parecia ter saído.

CHAVES, Álex Matheus Santos. **Importância Da Irradiação De Concentrados De Hemácias No Combate À Doença Do Enxerto Contra O Hospedeiro Transfusional**. 2023. 34 folhas. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2023.

RESUMO

A doação do sangue para procedimentos transfusionais é realizada há centenas de anos. Após a doação, o processamento das bolsas de sangue é imprescindível para qualidade e segurança dos procedimentos transfusionais, sendo uma forma de evitar reações transfusionais. Estas podem ser definidas como eventos decorrentes de uma transfusão sanguínea sendo geralmente leves, entretanto, pela presença de sintomas inespecíficos são de difícil diagnóstico e podem levar à morte. A exemplo disso, tem-se a doença do enxerto contra o hospedeiro transfusional (DECHT), que é uma das reações mais raras e perigosas. Esta doença é ocasionada pela incapacidade de eliminação dos leucócitos do doador pelo sistema imune do receptor, gerando uma resposta imune contra células transfundidas. Uma das práticas utilizadas para combater a DECHT é a irradiação de bolsas de sangue com concentrado de hemácias (CH). Dentro deste contexto, o objetivo deste trabalho foi analisar a prática de irradiação de bolsas de sangue e sua importância para o combate de DECHT através de uma revisão da literatura. Para obtenção dos dados foram utilizadas as seguintes plataformas científicas: Google acadêmico, periódicos da Capes, Lilacs, PUBMED, Medline, SCIELO, *Web of Science* e Scopus. Os critérios de inclusão foram artigos dos últimos 10 anos e na língua portuguesa, inglesa ou espanhola, estando excluídos os artigos que não estavam dentro destes critérios ou aqueles que não tratavam diretamente do tema estudado. Foram encontrados no total 44 artigos, onde apenas 10 foram selecionados para leitura e análise integral para construção da revisão de acordo com os critérios de exclusão. Foi encontrado que é unânime a dosagem de 25 Gy utilizada para a irradiação dos CH, através de radiação gama e radiação X. A prática da irradiação trouxe inúmeros benefícios aos pacientes imunossuprimidos que precisam de transfusão de sangue. Casos da DECHT possuem relatos na literatura desde a década de 60 até a atualidade, tendo uma redução ao passar dos anos em vários países do mundo, como é o caso do Reino Unido e do Japão, a qual pode estar relacionado com a introdução da prática de irradiação de bolsas de sangue. Além disso, novas tecnologias, utilizando diferentes fontes de radiação, estão sendo estudadas buscando uma diversidade de técnicas que visem a eliminação dos linfócitos. Assim, neste estudo foi possível identificar a importância da irradiação de bolsas de sangue para o processo de transfusão sanguínea com objetivo de combater a DECHT. Também foi possível observar os números de casos de DECHT durante as últimas décadas e sua diminuição frente ao aumento da utilização da irradiação como método preventivo. Assim, este trabalho além de compilar dados referente à irradiação de bolsas, auxiliará na certificação dessa prática na transfusão sanguínea podendo garantir a segurança transfusional diminuindo os casos de DECHT em especial em pacientes imunocomprometidos.

Palavras-chave: DECHT. transfusão. irradiação. CH. reação transfusional.

CHAVES, Álex Matheus Santos. **Importance of Irradiation of Concentrated Red Blood Cells in Combating Graft Versus Host Disease by Transfusion**. 2023. 34 folhas. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2023.

ABSTRACT

Blood donation for transfusion procedures has been performed for hundreds of years. After blood donation, the processing of blood bags is essential for the quality and safety of transfusion procedures, being a way to avoid transfusion reactions. These can be defined as events resulting from a blood transfusion and are generally mild, however, due to the presence of nonspecific symptoms, they are difficult to diagnose and can lead to death. As an example, there is graft-versus-host transfusion disease (GVHD), which is one of the rarest and most dangerous reactions. This disease is caused by the inability to eliminate donor leukocytes by the recipient's immune system, generating an immune response against transfused cells. One of the practices used to combat GVHD is the irradiation of blood bags with packed red blood cells (RBC). Within this context, the objective of this work was to analyze the practice of irradiating blood bags and its importance for combating GVHD through a literature review. The following scientific platforms were used to obtain data: academic Google, Capes journals, Lilacs, PUBMED, Medline, SCIELO, Web of Science and Scopus. Inclusion criteria were articles from the last 10 years and in Portuguese, English or Spanish, excluding articles that did not meet these criteria or those that did not deal directly with the subject studied. A total of 44 articles were found, of which only 10 were selected for reading and full analysis to build the review according to the exclusion criteria. It was found that the dosage of 25 Gy used for the irradiation of HC, through gamma radiation and X radiation, is unanimous. The practice of irradiation brought countless benefits to immunosuppressed patients who need blood transfusion. Cases of GVHD have reports in the literature from the 60s to the present, with a reduction over the years in several countries around the world, such as the United Kingdom and Japan, which may be related to the introduction of the practice of irradiation of blood bags. In addition, new technologies, using different sources of radiation, are being studied, seeking a variety of techniques aimed at eliminating lymphocytes. Thus, in this study it was possible to identify the importance of irradiating blood bags for the blood transfusion process in order to combat GVHD. It was also possible to observe the number of cases of GVHD during the last decades and its decrease due to the increase in the use of irradiation as a preventive method. Thus, this work, in addition to compiling data regarding the irradiation of bags, will help in the certification of this practice in blood transfusion, being able to guarantee transfusion safety, reducing cases of GVHD, especially in immunocompromised patients.

Key words: DECHT. transfusion. irradiation. CH. transfusion reaction.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	11
2.1 O Processo de Transfusão Sanguínea	11
2.1.1 Reações Transfusionais	13
2.1.2 Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro Transfusional (DECHT)	15
2.2 Utilização do Processo de Irradiação em Bolsas de Sangue	17
3 OBJETIVOS	19
3.1 Objetivo Geral	19
3.2 Objetivos Específicos	19
4 METODOLOGIA	20
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	21
6 CONCLUSÃO	27
REFERÊNCIAS	28

1 INTRODUÇÃO

As transfusões de sangue estão dentro do contexto da população humana há centenas de anos, sendo relatada pela primeira vez no século XVII em Paris (ZIMMERMAN; HOWELL, 1932). Apenas no Brasil, cerca de 3,2 milhões de bolsas de sangue foram coletadas no ano de 2019 para doação de seus componentes (Ministério da Saúde, 2020). As bolsas de sangue são divididas em diferentes hemocomponentes, sendo um dos principais utilizados na clínica o concentrado de hemácias (CH). Este hemocomponente é responsável pela grande maioria das reações adversas decorrentes da transfusão de sangue. Todas as bolsas de sangue passam por testes imunohematológicos e sorológicos, sendo considerados procedimentos obrigatórios e de extrema importância para minimizar os casos de reações transfusionais decorrentes da transfusão de CHs (BRASIL, 2016).

As reações transfusionais podem ser definidas como todo e qualquer evento decorrente de uma transfusão sanguínea (DELANEY *et al.*, 2016; ABDALLAH *et al.*, 2021). Geralmente são leves, mas devido à presença de sintomas inespecíficos, são de difícil diagnóstico e podem levar o receptor à morte. Um tipo de reação transfusional imunológica tardia é a doença do enxerto contra o hospedeiro transfusional (DECHT), sendo uma das reações mais raras e perigosas dentre as reações imunológicas relacionadas à transfusão, principalmente de CH (ANDERSON, WEINSTEIN, 1990; SANTOS *et al.*, 2008; RUHL *et al.*, 2009). Esta reação acontece devido a incapacidade de eliminação dos leucócitos do doador pelo sistema imune do receptor, levando a uma resposta imune contra as células transfundidas (RYDER *et al.*, 2020). Os pacientes mais susceptíveis a essa reação são os imunocomprometidos, por não possuir um sistema imunológico eficiente para eliminação dos leucócitos transfundidos (DE SOUSA *et al.*, 2019). Nesses casos, são necessários procedimentos adicionais no preparo da bolsa de sangue antes da transfusão, sendo um deles a irradiação dos CHs (BRASIL, 2015).

Uma das mais recentes práticas clínicas de radiação foi a irradiação de bolsas de sangue, que consiste na utilização de uma dose de radiação gama (raios γ) e X (raios X) sobre as bolsas de sangue contendo o CH, levando à erradicação desses leucócitos (RYDER *et al.*, 2020). Assim, essa prática leva à redução expressiva na probabilidade de desenvolvimento da DECHT após a transfusão.

Quando a transfusão é realizada em imunossuprimidos, o cuidado com seu processamento deve ser ainda mais rigoroso, onde é necessário além dos critérios de qualidade e segurança do processo transfusional, através dos testes imunológicos e sorológicos, tem-se realizado a irradiação dos CHs. Para que com essas práticas, cada vez menos casos de DECHT ocorra no mundo. Levando isso em consideração, torna-se importante uma análise na literatura sobre a DECHT e a possível mudança no seu perfil desde o início da prática de irradiação. Também é válido evidenciar como tal radiação é aplicada e evidências sobre os benefícios para evitar a DECHT. O aprofundamento desses estudos é imprescindível não apenas para evolução acadêmica do tema, mas também por se alinhar ao enfrentamento de problemas reais da saúde transfusional global. Assim, faz-se necessário a investigação e análise de dados da literatura referentes ao uso de irradiação em bolsas de sangue como prevenção da DECHT. Deste modo, este estudo teve como objetivo analisar a prática de irradiação de bolsas de sangue e sua importância para o combate de DECHT através de uma revisão da literatura.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 O PROCESSO DE TRANSFUSÃO SANGÜÍNEA

Nos primórdios da história humana, o sangue foi tratado como o elixir da vida e associado como responsável por uma vida longa e saudável (ZIMMERMAN; HOWELL, 1932). Os procedimentos envolvendo sangue eram diversos, desde provocar sangramentos para curar enfermidades, até a ingestão de sangue de jovens, guerreiros ou de outros animais, a fim de obter longevidade, força ou a cura de algum tipo de acometimento (ZIMMERMAN; HOWELL, 1932). A transfusão sanguínea é uma prática da atualidade que consiste na transferência de um sangue ou hemocomponentes de um doador para o sistema circulatório de um receptor (GOODNOUGH *et al.*, 1999; MANDAL, 2019). A primeira transfusão sanguínea entre humanos ocorreu apenas no século XVII, em Paris, realizada pelo matemático Jean-Baptiste Denys num adolescente de 15 anos, que apresentava uma febre incontrolável. Após a administração do sangue, o paciente apresentou um quadro de melhora associado a transfusão sanguínea, o que tornou essa prática corriqueira na clínica médica (ZIMMERMAN; HOWELL, 1932; STURGIS, 1942; MYHRE, 1990).

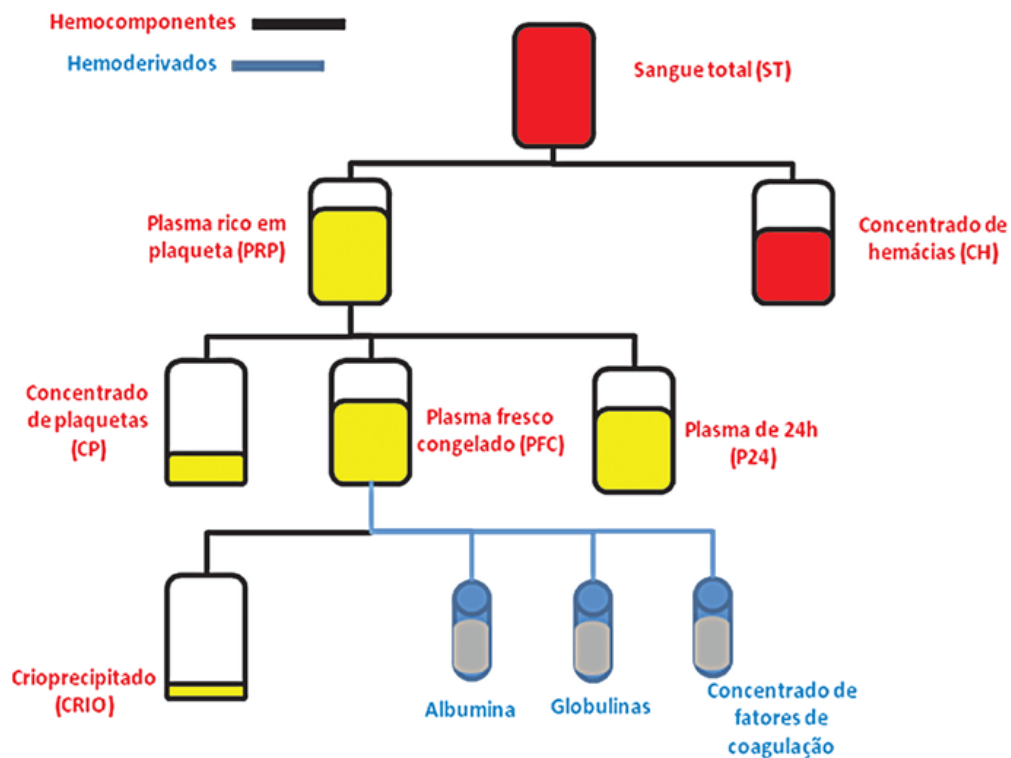
Na atualidade, a transfusão sanguínea continua sendo utilizada para inúmeras causas. Segundo o Ministério da Saúde (2020), no ano de 2019 cerca de 2,95 milhões de bolsas de sangue foram coletadas em todo o Brasil com destino a doação dos seus componentes. Devido a alta quantidade de transfusões diárias, cada estado possui seu hemocentro de referência regulando tal atuação (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

Dependendo da situação e da necessidade do paciente, devido às técnicas de processamento atuais, diferentes hemocomponentes podem ser utilizados de acordo com o que o paciente necessita (BRASIL, 2015). Os hemocomponentes são o concentrado de hemácias (CH), concentrado de plaquetas (CP), plasma fresco (PF) e crioprecipitado (CRIO), como podemos observar na Figura 1 (DEVINE; SERRANO, 2012; SHAH *et al.*, 2014). Para obtenção desses produtos (Figura 1), a bolsa contendo o sangue total é centrifugado para separação dos hemocomponentes, onde através da força centrífuga as hemácias precipitam e são separadas do plasma contendo as plaquetas, células brancas, as imunoglobulinas e o crioprecipitado (BRASIL, 2015; FERNANDES, 2020). O concentrado de hemácias

é então armazenado com uma solução conservante a fim de preservar a função das hemácias (DEVINE; SERRANO, 2012; BRASIL, 2015).

Diferentemente dos demais, por conter proteínas insolúveis na temperatura de 1 a 6 °C, o crioprecipitado é obtido através do descongelamento de uma unidade de PF na temperatura de 1°C a 6 °C, onde após descongelado o sobrenadante é removido deixando-se na bolsa apenas as proteínas precipitadas (BRASIL, 2015; FERNANDES, 2020).

Figura 1: Fracionamento da bolsa de sangue total resultando na separação em hemocomponentes e na produção dos hemoderivados.



Fonte: BRASIL, 2015

Cada hemocomponente pode ser utilizado para diferentes finalidades. O CH é utilizado em casos que necessitem de aumento da capacidade do transporte de oxigênio, como são os casos de pacientes anêmicos, hemorragias ou para reposição de fluídos (SHARMA *et al.*, 2011; GIL-GARCÍA, 2018; FERNANDES, 2020). A transfusão de bolsas de CP tem como finalidade prevenir hemorragias em pacientes com quadro de plaquetopenia (baixa quantidade de plaquetas) ou com problemas de coagulação (SHARMA *et al.*, 2011; GIL-GARCÍA, 2018). As transfusões de bolsas de plasma congelado e crioprecipitado são utilizadas, respectivamente, em pacientes

com perda de sangue com hipovolemia ou para portadores de deficiência de algum dos fatores da coagulação (SHARMA *et al.*, 2011; SOUZA *et al.*, 2014; GIL-GARCÍA, 2018).

Além dos hemocomponentes, também temos os hemoderivados, que são proteínas obtidas a partir do fracionamento do plasma por processos físicos-químicos, como demonstrado na Figura 1 (BRASIL, 2015). Para obtenção desses produtos é utilizada a técnica de *Cohn fractionation process*, a qual tem como princípios a modificação do pH, a concentração de etanol e a temperatura do plasma (NOVARETTI, DINARDO, 2011; HOSSEINI, GHASEMZADEH, 2016). Os principais hemoderivados obtidos são proteínas presentes na cascata da coagulação, além de imunoglobulinas e da albumina, sendo elas transfundidas em pacientes portadores de hemofilias, doenças de Von Willebrand, imunodeficiência comum variada, além de outras doenças genéticas que necessitam de uma reposição contínua e específica dessas proteínas (SOARES, 2002).

O processamento das bolsas de sangue coletadas é imprescindível para sua qualidade e segurança dos procedimentos transfusionais (FERREIRA *et al.*, 2012; BRASIL, 2016; MARTINS, NÓBREGA, 2018). Todo sangue doado passa por exames de sorologia para detecção de algumas doenças transmissíveis pelo sangue, sendo pesquisados no Brasil marcadores sorológicos do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), Vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV), Vírus da Hepatite B (HBV) Vírus da Hepatite C (HCV), Sífilis e Doença de Chagas (BRASIL, 2016). Além disso, o sangue dos doadores também passa por testes imuno-hematológicos, a fim de reduzir reações transfusionais imunológicas contra os componentes celulares transfundidos (BRASIL, 2016; MARTINS, NÓBREGA, 2018).

2.1.1 Reações Transfusionais

Reações transfusionais podem ser definidas por toda e qualquer intercorrência como consequência de uma transfusão sanguínea (DELANEY *et al.*, 2016; ABDALLAH *et al.*, 2021). São reações geralmente de teor leve, porém devido a presença de sintomas inespecífico tem um difícil diagnóstico e, em casos mais graves, podem levar o paciente a óbito (ABDALLAH *et al.*, 2021). No Brasil, durante os anos de 2021 e 2022 foram notificados 29.953 casos de reações transfusionais,

sendo destas, 84,09% de Grau I (leves), 12,58% de Grau II (moderadas), 2,97% de Grau III e 0,35% de Grau IV (óbito) (BRASIL, 2022).

Essas reações podem ser classificadas em imunológicas ou não imunológicas, dependendo da causa que a desencadeia (OLIVEIRA, COZAC, 2003). Em reações imunológicas temos como principal causador a incompatibilidade entre produto transfundido e a necessidade do receptor, podendo acontecer pela presença de anticorpos naturais, como o caso de anti-A e anti-B, ou pela resposta a antígenos estranhos (aloanticorpos), como componentes celulares ou protéicos, que foram transfundidos (OLIVEIRA, COZAC, 2003; SAVAGE, 2016; SUDDOCK, CROOKSTON, 2022). Já as reações não imunológicas correspondem a presença de agentes infecciosos, contaminação microbiana, infusão do sangue em temperatura ou quantidade inadequada e sobrecarga de ferro devido a múltiplas transfusões (SAVAGE, 2016).

Como forma de evitar as reações transfusionais imunológicas e suas consequências, os testes imuno-hematológicos são realizados em todas as bolsas de sangue e também em amostras dos receptores (MARTINS, NÓBREGA, 2018). Os principais testes realizados são os de tipagem sanguínea ABO, tipagem RhD e a pesquisa e identificação de anticorpos irregulares (BRASIL, 2016). Esses testes têm como objetivo identificar incompatibilidade entre o doador e o receptor, minimizando as reações do sistema imune do paciente receptor (FERREIRA *et al.*, 2012; BRASIL, 2016; MARTINS, NÓBREGA, 2018).

A fisiopatologia dessas reações varia de acordo com o tipo de reação transfusional, onde, levando em consideração o tempo de aparecimento de sintomas, podem ser classificadas como reações transfusionais agudas (até 24h da transfusão) e tardias (após 24h da transfusão) (DELANEY *et al.*, 2016; SUDDOCK, CROOKSTON, 2022). Uma das reações agudas mais comuns de acontecer é a febril não-hemolítica, onde citocinas liberadas pelos leucócitos dos doadores de sangue provocam um quadro febril no receptor (DELANEY *et al.*, 2016; SUDDOCK, CROOKSTON, 2022). Além desta, outras menos comuns podem ocorrer, como as alergias podendo ser leves e chegar a quadros anafiláticos, além das reações hemolíticas agudas (SUDDOCK, CROOKSTON, 2022). Já em relação às reações tardias, a doença do enxerto contra o hospedeiro transfusional, apesar de rara, é a mais prevalente desse grupo e extremamente letal (DELANEY *et al.*, 2016; SUDDOCK, CROOKSTON, 2022).

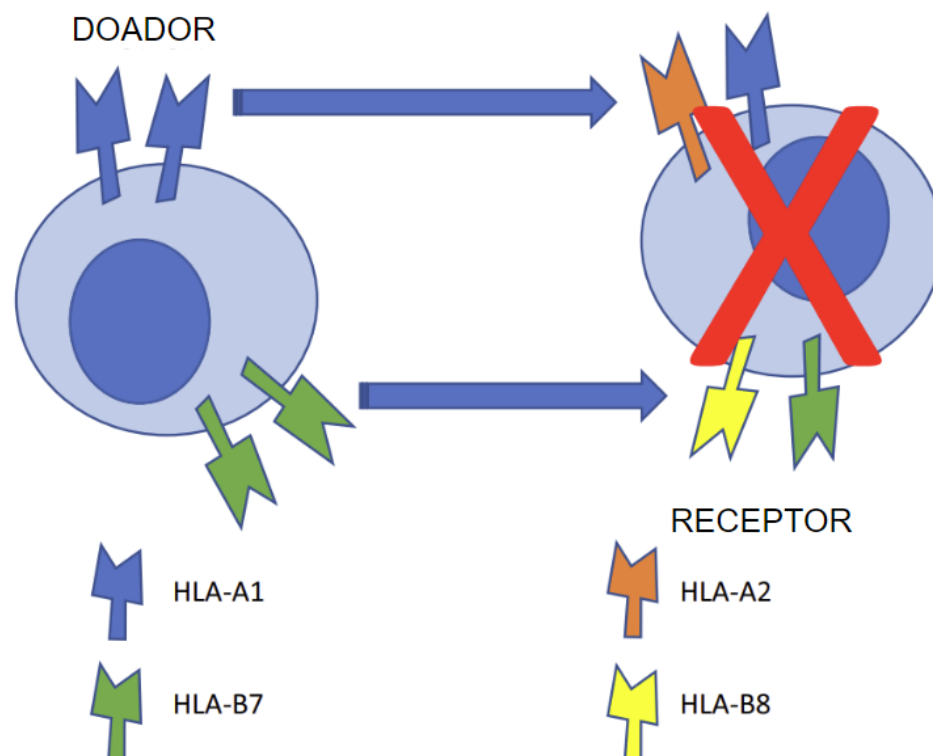
2.1.2 Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro Transfusional (DECHT)

A doença do enxerto contra o hospedeiro transfusional (DECHT) é uma das reações mais raras e mais perigosas das reações transfusionais imunológicas, com uma mortalidade estimada entre as taxas de 90% e 100% (ANDERSON, WEINSTEIN, 1990; SANTOS *et al*, 2008; RUHL *et al.*, 2009; FERRARA *et al.*, 2009). Sua ocorrência é devido à presença de leucócitos viáveis nas bolsas de hemocomponentes, em especial os CH, que serão transfundidas. Vale ressaltar que essas células não são eliminadas pelo sistema imunológico do receptor (RUHL *et al.*, 2009). Assim, esses leucócitos reconhecem as células do receptor como não próprias, devido às diferenças antigênicas do HLA - Antígeno Leucocitário Humano (Figura 2). O HLA são genes polimórficos responsáveis pela codificação de proteínas que serão responsáveis pela regulação do sistema imune adaptativo. Estas proteínas fazem o papel de reconhecimento da célula como própria e não própria e quando há um antígeno diferente, o sistema imune reconhece aquilo como não próprio e desencadeia uma resposta imune contra aquela célula (RYDER *et al.*, 2020).

Devido a incapacidade de eliminação dos leucócitos do doador pelo sistema imune do receptor, os leucócitos do doador são ativados e levam a uma resposta imune contra as células do receptor por reconhecê-las como não próprias (RYDER *et al.*, 2020). Essa reação imunológica se desenvolve com um quadro clínico caracterizado por pancitopenia (redução do número de hemácias, leucócitos e plaquetas), febre, dermatite, alteração de função hepática, enterocolite com diarreia aquosa, náuseas e vômitos (OLIVEIRA, COZAC, 2003; DELANEY *et al.*, 2016).

A Figura 2 representa uma reação de DECHT, onde temos um leucócito do doador interagindo com uma célula do receptor. O doador se apresenta com o HLA-A1 e HLA-B7 enquanto que o receptor se apresenta com o HLA-A1, HLA-B7, HLA-A2 e HLA-B8. A célula do doador acaba reconhecendo a célula do receptor como não próprio por apresentar HLAs diferente do seu e desencadeando uma resposta imune contra a mesma (RYDER *et al.*, 2020).

Figura 2: Diferença nos HLA do doador e do receptor levando ao desenvolvimento da DECHT.



Fonte: Adaptado de RYDER *et al* (2020)

Os principais pacientes susceptíveis a tal reação são os pacientes imunocomprometidos, os quais não possuem um sistema imunológico eficiente que consiga eliminar os leucócitos transfundidos (DE SOUSA *et al.*, 2019). Nesses casos, tornam-se necessários procedimentos adicionais na preparação do CH, antes do procedimento transfusional. Estes processos são a desleucocitação e a irradiação dos concentrados de hemácias (BRASIL, 2015).

O processo de desleucocitação é referente à retirada dos leucócitos dos CHs através de filtros específicos (SHARMA *et al.*, 2010; BRASIL, 2015). Assim, evitam-se as reações adversas provocadas pela exposição dos leucócitos do doador ao receptor (HEBERT *et al.*, 2003; SHARMA *et al.*, 2010; LANNAN *et al.*, 2013). Para que um hemocomponente possa ser considerado desleucocitado, este deve conter valores inferiores a 5×10^6 leucócitos/unidade de CH (BRASIL, 2013).

Já o processo de irradiação é referente a utilização de uma dose de radiação incidida nas bolsas de sangue, levando a impossibilidade de proliferação dos linfócitos. Esse processo é extremamente útil e importante no combate a DECHT (LANDI, OLIVEIRA, 1999; DWYRE, HOLLAND, 2008).

2.2 UTILIZAÇÃO DO PROCESSO DE IRRADIAÇÃO EM BOLSAS DE SANGUE

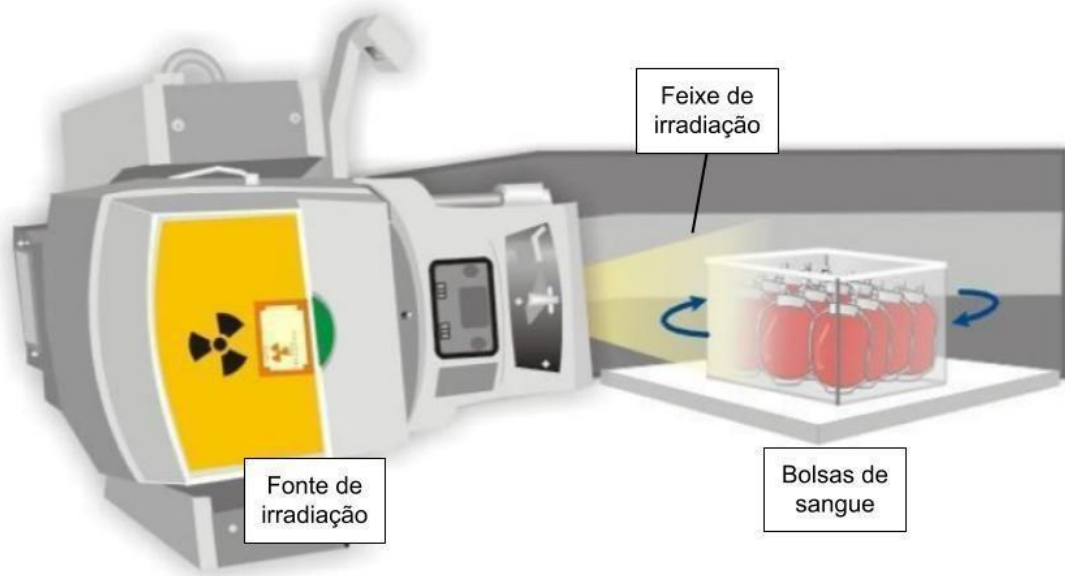
Atualmente a radiação está atrelada a diferentes práticas médicas, entretanto, sua descoberta só ocorreu no século XIX (REED, 2011; HUH, KING, 2020). Neste período, a radiografia entrou em uso para fins de avaliação de ossos, cartilagens e diversas outras estruturas internas, tornando-se rotina em diversos hospitais (DONYA *et al.*, 2015). Uma outra prática que também utiliza radiação é a radioterapia, responsável pelo tratamento de diversos pacientes oncológicos por meio da incidência de raios ionizantes, que promovem a destruição das células tumorais ou impedem-nas de se proliferar (HUH, KING, 2020).

Uma das práticas clínicas mais recentes de radiação foi a de irradiação de bolsas de sangue, em especial os CHs (DWYRE, HOLANDA, 2008; VELOZES, 2012). Tal ato tem como função inibir e matar células do sistema imune do doador evitando que o receptor venha a desenvolver reações transfusionais contra aquele sangue, principalmente a DECHT (RYDER *et al.*, 2020). A prática de irradiação já é rotina em bancos de transplante de medula óssea há décadas, entretanto, seu uso em bolsas de sangue ainda vem se estabelecendo na clínica, devido, em especial, ao alto custo (THOMAS *et al.*, 1975; ANDERSON *et al.*, 1991; KOPOLOVIC *et al.*, 2015).

Os principais tipos de radiações utilizadas para tal fim são as radiações gamas e a radiação X (RYDER *et al.*, 2020; AABB, 2022). Ambas as radiações são utilizadas por promoverem a inativação dos linfócitos presentes nos componentes sanguíneos (RYDER *et al.*, 2020; RODRIGUES, 2019). Os raios gama utilizados são oriundos do decaimento de átomos radioativos, como os de césio-137 e o cobalto-60, enquanto que os raios X são produzidos através da interação de elétrons com uma superfície metálica (RODRIGUES, 2019). Para o processo de irradiação de sangue, equipamentos foram especialmente desenhados para tal fim utilizando césio e cobalto, entretanto os aceleradores lineares também são normalmente utilizados para geração de raio X (RODRIGUES, 2019).

A prática de irradiação consiste na exposição direta dos raios ionizantes às bolsas de sangue (Figura 3). Tal ato leva a danos irreparáveis no DNA celular, além de quebra das fitas duplas e simples. Devido a esses danos, às células do doador param seu processo de proliferação e seguem para a apoptose, levando a morte dos seus leucócitos (LANDI, OLIVEIRA, 1999; RYDER *et al.*, 2020).

Figura 3: Esquema do processo de irradiação das bolsas de sangue



Fonte: Adaptado de RODRIGUES, 2019

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a prática de irradiação de bolsas de sangue e sua importância para o combate da doença do enxerto contra o hospedeiro transfusional (DECHT), através de uma revisão da literatura.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Levantamento do número de reações transfusionais relacionada a DECHT;
Analisar as doses de radiação aplicadas nas bolsas de sangue;
Analisar os tipos de radiação utilizadas na irradiação de bolsas de sangue;
Discutir a importância da irradiação como prevenção a DECHT;
Correlacionar a prática da irradiação com a diminuição dos casos de DECHT.

4 METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de uma revisão da literatura narrativa com dados obtidos através de coletas de informações presentes em artigos, teses e dissertações em diversas bases de dados. Para obtenção dos dados foram utilizadas as seguintes plataformas científicas: Google acadêmico, periódicos da Capes, Lilacs, PUBMED, *Medical Literature Analysis and Retrieval System On-line* (Medline), *Scientific Eletronic Library On-line* (SCIELO), *Web of Science* e Scopus.

Foram utilizados os seguintes termos de indexação, e seus correspondentes em inglês, para direcionar na busca de dados para compor esse trabalho: DECHT, irradiação, bolsas de sangue, transfusão e reações transfusionais. Todos os trabalhos selecionados foram dos últimos 10 anos e na língua portuguesa, inglesa ou espanhola. Como critérios de exclusão: artigos em outras línguas e datas, que não as citadas acima, bem como aqueles que não se tratavam diretamente do tema abordado.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, utilizando os termos de indexação citados acima e as plataformas científicas, foram identificados um total de 44 artigos. Entretanto, levando em consideração todos os critérios de exclusão, apenas 30 trabalhos se enquadraram para a pesquisa. Após leitura prévia dos resumos, 20 artigos foram excluídos por não estarem dentro do tema abordado, sendo selecionados 10 artigos para leitura e análise integral para construção dessa revisão (Figura 4).

Figura 4: Esquema utilizado para seleção dos artigos selecionados para discussão da revisão da literatura.

Termos de indexação	Critérios de exclusão	Leitura prévia	Leitura integral
Aplicação dos termos de indexação nas plataformas científicas;	Aplicação dos critérios de exclusão.	Leitura dos resumos dos artigos.	Leitura e análise integral dos artigos.
44 artigos encontrados.	14 artigos excluídos.	20 artigos excluídos.	10 artigos selecionados.

Fonte: Elaborado pelo autor

Já no Quadro 1 é possível observar os 10 artigos selecionados com seus respectivos objetivos e principais conclusões. Os casos da doença do enxerto contra o hospedeiro transfusional possuem relatos na literatura desde a década de 60. Kopolovic *et al.* (2015) identificou 348 casos de DECHT, dos quais 17 casos ocorreram entre 1966 e 1979. Além deste, os autores também trouxeram que 68 casos ocorreram entre 1980 e 1989, 197 casos entre 1990 e 1999 e 69 casos entre 2000 e 2013. Dentro destes, Kopolovic *et al.* (2015) indica que 312 pacientes vieram a óbito, sendo um percentual de 89,7% de mortalidade. Apenas 135 casos foram relatados no estado de leucorredução, sendo apenas 5 que passaram pelo processo de irradiação, onde estes não foram a óbito. Neste estudo é possível observar que, à medida que avança o tempo, há mais casos de sobrevivência e que relatores anteriores a 1989 são em suma maioria de morte. Este fato pode estar atrelado às bolsas sangue de tempos anteriores não passarem por nenhum processo de leucorredução.

Quadro 1: Trabalhos utilizados para a presente revisão bibliográfica

Autores/ano	Título	Objetivos	Principais Conclusões
Uchida et al., 2013	<i>Analysis of 66 patients definitive with transfusion-associated graft-versus-host disease and the effect of universal irradiation of blood</i>	Esclarecer o quadro clínico da DECHT por meio de casos diagnosticados e argumentar a validade da irradiação de sangue para prevenção de DECHT.	Nenhum caso de desenvolvimento de DECHT foi confirmado desde 2000, quando o fornecimento de sangue irradiado se generalizou. Nenhum grande problema foi encontrado desde o início da irradiação universal, mais de 10 anos atrás.
Oliveira 2014	Avaliação de dose nos sistemas de irradiação de bolsas de sangue para esterilização	Avaliar a homogeneidade e a distribuição dose aplicada em bolsas de sangue para esterilização	Apresentou as doses utilizadas, com a dose média avaliada de 25,69Gy.
Zhu et al., 2014	<i>Hemostatic function and transfusion efficacy of apheresis platelet concentrates treated with gamma irradiation in use for thrombocytopenic patients</i>	Avaliar e comparar a função hemostática, a eficácia transfusional e a segurança dos concentrados de plaquetas (CP) de aférese de doador único irradiados por gama e de CPs convencionais não irradiados.	Confirma a segurança de CPs irradiados por gama para o tratamento da trombocitopenia. O tratamento com irradiação gama é seguro em uso rotineiro, mesmo para pacientes de alto risco.
Kopolovic et al., 2015	<i>A systematic review of transfusion-associated graft-versus-host disease</i>	Descrever as características dos componentes transfundidos em pacientes com doença do enxerto contra o hospedeiro associada à transfusão	Traz as considerações em relação às características da DECHT, além de apontar a importância do uso da irradiação.
Pritchard e Shaz 2016	<i>Survey of irradiation practice for the prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease</i>	Avaliar as práticas atuais de irradiação nas instituições membros do <i>College of American Pathologists</i> .	Para algumas populações em risco, a irradiação de produtos sanguíneos é mais comum do que em 1989, enquanto para outras a prática foi reduzida. Ainda há trabalho para eliminar a possibilidade de DECHT de populações de risco.
Ronsini e Colenci 2017	Importância da irradiação de bolsas de transfusão de concentrado de hemácias na prevenção de reações adversas	Descrever a importância da irradiação de bolsas de transfusão de hemocomponentes na prevenção de reações transfusionais	Considerou de muita importância a utilização da radiação ionizante para esterilização de bolsas de transfusão de hemocomponentes.

Manduzio 2018	<i>Transfusion-associated graft-versus-host disease: A concise review</i>	Analisar as diretrizes internacionais para irradiação de hemocomponentes celulares para prevenir DECHT.	Conclui-se que em populações nas quais existe maior homogeneidade de HLA, como documentado no Japão, uma política mais rígida em relação à irradiação de produtos sanguíneos celulares é bem-sucedida.
Ramos e Marcondes 2019	Utilização da radiação ionizante como método profilático na área transfusional	Demonstrar a utilização da radiação ionizante como método profilático da DECHT.	O conhecimento da utilização da radiação ionizante em transfusões aumentaria seu êxito. A compreensão dessa técnica poderia melhorar os investimentos dos setores de hemoterapia em irradiadores próprios para a realização do procedimento, resultando na diminuição das desvantagens proporcionadas pela irradiação das células sanguíneas.
Wiersum-Osselton et al., 2021	<i>Guideline development for prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease: reduction of indications for irradiated blood components after prestorage leukodepletion of blood components</i>	Analisar se ainda há necessidade de irradiação dos componentes sanguíneos celulares.	Enfatizada a necessidade de alerta contínuo para a DECHT e o relato de hemovigilância de transfusões errôneas não irradiadas.
Rodriguez e Tormey 2022	<i>Can transfusion-associated graft-versus-host disease (TA-GvHD) be prevented with leukoreduction alone?</i>	Revisão da literatura médica para determinar quantos leucócitos são necessários para serem removidos para prevenir a DECHT, e fornecer breves visões gerais e estratégias atuais de irradiação.	Aponta que a leucorredução, neste momento, ainda não é suficiente para reduzir os leucócitos necessários para prevenir a DECHT.

Fonte: Elaborado pelo autor

Wiersum-Osselton *et al.* (2021) também cita uma quantidade de 6 casos entre 1998 e 2013, onde destes apenas 2 não haviam recebido bolsas de sangue irradiadas. Ademais, Manduzio (2018) aponta 348 casos relatados nas últimas cinco décadas. Pritchard e Shaz (2016) traz informações acerca dos dados da *Food and Drug Administration* dos EUA, onde casos únicos de DECHT foram relatados em 2010 e 2011, e nenhum foi relatado de 2012 a 2014.

É unânime a dosagem utilizada para a irradiação dos componentes sanguíneos. Oliveira (2014) aponta que a dose média de radiação aplicada é de 25,69 Gy, ficando dentro dos valores recomendados pelo Conselho Europeu de diretrizes do estado, onde a dose mínima seja de 25 Gy, mas não ultrapassando a dose de 50 Gy. Ramos e Marcondes (2019), Ronsini e Colenci (2017) e Wiersum-Osselton *et al.* (2021) também apontam como dose efetiva o valor mínimo de 25 Gy em qualquer área da bolsa de hemocomponentes. Os trabalhos de Uchida *et al.* (2013) e Manduzio (2018), além da dose de 25 Gy, apontam que no Japão se utiliza na faixa de 15 Gy a 50 Gy, não sendo inferior ou superior a esse valor, respectivamente.

Os tipos de radiação utilizados mais prevalentemente se referem à radiação gama e radiação X, sendo ela citada por diversas referências. Segundo Ramos e Marcondes (2019), as fontes radioativas emissoras de raios gama utilizam o átomo de Césio-137 (^{137}Cs) para tal fim, enquanto que Ronsini e Colenci (2017) indica o átomo de Cobalto-60 (^{60}Co) como emissor da radiação gama. Em relação a radiação X, o acelerador linear é o equipamento mais presente para realização da irradiação (RONSINI, COLENCI, 2017). Outras tecnologias de diferentes radiações também estão sendo estudadas no mercado. Ramos e Marcondes (2019) aponta a luz ultravioleta com um potencial para a eliminação dos linfócitos. Dados *in vitro*, com doses de Luz ultravioleta-A que estavam 3000 vezes abaixo das configurações comerciais, mostraram inativação de células T até o limite da detecção (CID, 2017).

A importância de novas tecnologias para a irradiação de bolsas de sangue é imprescindível devido a certos efeitos que o raio X e gama podem vir a provocar. A radiação em bolsas de glóbulos vermelhos leva a redução da expiração do concentrado de hemácias (UCHIDA *et al.*, 2013; RAMOS, MARCONDES, 2019). Isso acontece pelo aumento da perda de potássio (K^+) das células, causando uma hemólise, portanto, podendo favorecer complicações em neonatos, além do aumento do risco de parada cardíaca (UCHIDA *et al.*, 2013; WIERSUM-OSSELTON *et al.*;

2021). Entretanto, na dose de 25 Gy, ainda não foram encontrados grandes problemas desde a implementação da irradiação universal, há mais de 10 anos (UCHIDA *et al.*, 2013). Além disso, Zhu *et al.* (2014) avaliou a segurança do uso da irradiação em dois grupos de 40 pessoas, onde em um grupo 20 pacientes receberam tratamento prévio de irradiação por gama com 25 Gy e o restante permaneceu não irradiado. Ao comparar os efeitos colaterais de ambos, não foram encontradas diferenças nos parâmetros da função hemostática, além de não haver sangramento, eventos adversos e reação transfusional agudas.

Mesmo com os possíveis efeitos colaterais que a irradiação pode ocasionar, tal técnica trouxe inúmeros benefícios aos pacientes imunossuprimidos que precisam de um transplante de sangue. Segundo Wiersum-Osselton *et al.* (2021), no Reino Unido, havia quatro notificações de casos de DECHT por ano antes da irradiação, contra um total de três em 20 anos desde então. Duas delas ocorreram pouco antes e durante o primeiro ano da implementação da irradiação (2000-2001), quando o procedimento ainda não era tão confiável quanto mais atualmente. Em relação aos casos fatais, entre 2005 e 2013, apenas três casos fatais foram notificados nos EUA (MANDUZIO, 2018). No Japão, um dos locais que há uma grande heterogeneidade de HLA, entre os anos de 1992 e 1999 foram relatados 290 pacientes com DECHT (UCHIDA *et al.*, 2013). Naquele país, a introdução a irradiação das bolsas só veio a ocorrer em 1999, onde uma diminuição significativa da DECHT foi observada e não se houve mais casos desde então (MANDUZIO, 2018; UCHIDA *et al.*, 2013).

A leucorredução também pode ser utilizada para o combate a DECHT, entretanto a técnica de irradiação se mostra como uma das mais confiáveis e mais efetivas para tal fim. Segundo Rodriguez e Tormey (2022), a leucorredução ainda não é suficiente para prevenir a DECHT. Isso se deve a necessidade de filtros capazes de remover leucócitos na casa de 5 logs (99,999%), entretanto os melhores filtros atuais removem 3 logs (99,9%) de leucócitos. Uchida *et al.* (2013) também concorda com a falta de confiabilidade nesse processo, no seu estudo 7 pacientes que passaram pela remoção de leucócitos de terceira geração por filtração à beira do leito acabaram desenvolvendo DECHT.

Assim, a irradiação de bolsas de sangue se torna a principal ferramenta para evitar o desenvolvimento da DECHT. Entretanto Pritchard e Shaz (2016) destacam que, mesmo com evidências de melhorias desde a implementação da técnica,

apenas 2,6% das organizações atualmente irradiam universalmente bolsas de sangue, sendo assim um número ainda baixo. Além disso, pelo alto custo dos equipamentos específicos para irradiação, no Brasil acabam fazendo uso dos aparelhos empregados nos tratamentos oncológicos para a realização da técnica de irradiação dos CHs, não sendo ele idealizado para tal fim (RAMOS, MARCONDES, 2019).

6 CONCLUSÃO

Neste estudo foi possível identificar a importância da irradiação de bolsas de sangue para o processo de transfusão sanguínea com objetivo de combater a doença do enxerto contra o hospedeiro. Ademais, identificou-se que as principais radiações utilizadas na atualidade são a Gama e a X na dose média de 25 Gy. Também foi possível observar os números de casos de DECHT durante as últimas décadas e sua diminuição frente ao aumento da utilização da irradiação como método preventivo. Contudo, pelo alto custo, a prática ainda não está totalmente disseminada, principalmente no Brasil.

Além disso, novas tecnologias, utilizando diferentes fontes de radiação, estão sendo estudadas buscando uma diversidade de técnicas que visem a eliminação dos linfócitos. Assim, este trabalho veio para, além de compilar dados referente a irradiação em concentrados de hemácias que impactam na diminuição dos casos de DECHT, provavelmente também ajudará na certificação e garantia dessa prática na transfusão sanguínea mais segura e com menores riscos de gerar reação transfusional.

REFERÊNCIAS

AABB. **Standards for Blood Banks and Transfusion Services**. AABB, 33 ed., 2022.

ABDALLAH, R.; HAI, H.; PANCH, S. R. Transfusion Reactions and Adverse Events. **Clinics in Laboratory Medicine**, v. 41, n. 4, p. 669-696, dez 2021.

ANDERSON, K. C.; GOODNOUGH, L. T.; SAYERS, M.; PISCIOTTO, P. T.; KURTZ, S. R.; LANE, T. A.; ANDERSON, C. S.; SILBERSTEIN L. E. Variation in blood component irradiation practice: implications for prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease. **Blood.**, v. 77, n. 10, p. 2096-210, mai 1991.

ANDERSON, K. C.; WEINSTEIN, H. J. Transfusion-Associated Graft-versus-Host Disease. **N Engl J Med**, v. 323, n. 5, p. 315-321, 1990.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Notificações em Hemovigilância: Painel Notivisa de Hemovigilância - Reações transfusionais. Brasília: ANVISA, 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/dadosabertos/informacoes-analiticas/notificacoes-em-hemovigilancia>>. Acesso em: fev. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Guia para uso de hemocomponentes**, 2. ed., 1. reimpr.. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde. Departamento de Gestão do Trabalho na Saúde. **Técnico em hemoterapia**: livro texto. Brasília: 292p., 2013.

BRASIL. Portaria nº 158, de 4 de fevereiro de 2016. Redefine o regulamento técnico de procedimentos hemoterápicos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, DF. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/acesso-a-informacao/acoes-e-programas/doacao-de-sangue/legislacao/regulamentos-tecnicos-especificos-hemoterapia/portaria-gm-ms-n-158-2016.pdf/view>>. Acesso em: 02 fev. 2023.

CID, J. Prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease with pathogen-reduced platelets with amotosalen and ultraviolet A light: a review. **Vox Sanguinis**, v. 112, n. 7, p. 607-613, 2017.

DE SOUSA, S. M. R.; QUEIROZ, E. C.; SANTANA, G. S.; JARDIM, J. F. Doença Do Enxerto Contra O Hospedeiro: Revisão De Literatura. **Jornada Odontológica dos Acadêmicos da Católica**, v. 5, 2019.

DELANEY, M.; WENDEL, S.; BERCOVITZ, R. S.; CID, J.; COHN, C.; DUNBAR, N. M.; APELSETH, T. O.; POPOVSKY, M.; STANWORTH, S. J.; TINMOUTH, A.; WATERING, L. V.; WATERS, J. H.; YAZER, M.; ZIMAN, A. Transfusion reactions: prevention, diagnosis, and treatment. **The Lancet**, v. 288, n. 10061, p. 2825-2836, 2016.

DEVINE, D. V.; SERRANO, K. Preparation of blood products for transfusion: Is there a best method?. **Biologicals**, v. 40, n.3, p. 187-190, 2012.

DONYA, M.; RADFORD, M.; ELGUINDY, A.; FIRMIN, D.; YACOUB, N. H. Radiation in medicine: Origins, risks and aspirations. **Global Cardiology Science and Practice**, v. 2014, n. 4, p. 57, 2015.

DWYRE, D. M.; HOLLAND, P. V. Transfusion-associated graft-versus-host disease. **Vox Sanguinis: International Society of Blood Transfusion**, v. 95, n. 2, p. 85-93, 2008.

FAST, L. D. Developments in the prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease. **British Journal of Haematology**, v. 158, n. 5, 2012.

FERNANDES, M. M. A. **Hemocomponentes e Hemoderivados: Suas aplicações terapêuticas**. Tese (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa. Lisboa, p. 90. 2020.

FERRARA, J. L. M.; LEVINE, J. E.; REDDY, P.; HOLLER, E. Graft-versus-host disease. **The lancet**, v. 373, n. 9674, p. 1550-1561, mai 2009.

FERREIRA, D. M.; GRIZA, D.; SISTI, E. Análise dos aspectos epidemiológicos, hematológicos e sorológicos presentes em doadores de sangue do Hemocentro Regional de Cruz Alta/ RS. **Rev Bras Anal Clin**, n. 44, v. 1, p. 10-14, 2012.

GIL-GARCÍA, E. M. Indicaciones de transfusión de hemocomponentes. **Rev Hematol Mex.**, v. 19, n. 2, p. 83-90, 2018.

GOODNOUGH, L.; BRECHER, M. E.; AUBUCHON, J. P. Transfusion Medicine - Blood Transfusion. **New England Journal of Medicine**, v. 340, n. 6, p. 438–447, 1999.

HEBERT, P. C. et al. Clinical Outcomes Following Institution of the Canadian Universal Leukoreduction Program for Red Blood Cell Transfusions. **JAMA**, v. 289, n. 15, p. 1941-1949, 2003

HOSSEINI, K. M.; GHASEMZADEH, M. Implementation of Plasma Fractionation in Biological Medicines Production. **Iranian journal of biotechnology**, v. 14, n. 4, p. 213-220, 2016.

HUH, H.; KIM, S. History of Radiation Therapy Technology. **Progress in Medical Physics**, v. 31, n. 3, p. 124-134, 2020.

KOPOLOVIC, I.; OSTRO, J.; TSUBOTA, H.; LIN, Y.; CSERTI-GAZDEWICH, C. M.; MESSNER, H. A.; KEIR, A. K.; DENHOLLANDER, N.; DZIK, W. S.; CALLUM J. A systematic review of transfusion-associated graft-versus-host disease. **Blood**, v. 126, n. 3, p. 406–414, 2015.

LANDI, E. P.; OLIVEIRA, J. S. R. Doença do enxerto contra hospedeiro pós-transfusional-guia para irradiação gama de hemocomponentes. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 45, n. 3, 1999.

LANNA, K. L.; SAHLER, J.; SPINELLI, S. L.; PHIPPS, R. P.; BLUMBERG, N. Transfusion Immunomodulation - the Case for Leukoreduced and (perhaps) washed transfusions. **Blood cells, molecules & diseases**, v. 50, n.1, p. 61-68, 2013.

MANDAL, A. What is a Blood Transfusion?. Disponível em: <<https://www.news-medical.net/health/What-is-a-Blood-Transfusion.aspx>>. Acesso em 18 mar. 2023.

MANDUZIO, P. Transfusion-associated graft-versus-host disease: A concise review. **Hematology Reports**, v. 10, n. 4, p. 7724, 2018.

MARTINS, T. S.; NÓBREGA, J. Segurança transfusional no Brasil: dos primórdios ao NAT. **RBAC**, v. 50, n. 4, p. 321-326, 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Brasil consegue ampliar transfusões de sangue, mas coleta diminui.** Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2020/junho/brasil-consegue-ampliar-transfusoes-de-sangue-mas-coleta-diminui#:~:text=Em%202019%2C%20foram%20coletadas%20no,95%20milh%C3%B5es%20de%20transfus%C3%B5es%20realizadas.>>>. Acesso em 28 fev. 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Lista de hemocentros no Brasil.** Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/sangue/lista-de-hemocentros-no-brasil>>. Acesso em 28 fev. 2023.

MYHRE, B. A. The First Recorded Blood Transfusions: 1656 to 1668. **Transfusion**, v. 30, n. 4, p. 358-362, 1990.

NOVARETTI, M. C.; DINARDO, C. L. Immunoglobulin: production, mechanisms of action and formulations. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, v. 33, n. 5, p. 377-382, 2011.

OLIVEIRA, L. C. O.; COZAC, A. P. C. N. C. Reações Transfusionais: Diagnóstico E Tratamento. In: Simpósio de urgências e emergências hematológicas, 36., Ribeirão Preto, 2003. **Anais [...]**. Ribeirão Preto: USP, 2003, p. 431-438.

OLIVEIRA, P. M. Avaliação de dose nos sistemas de irradiação de bolsas de sangue para esterilização. Tese (Mestrado em Ciências na Área de Tecnologia Nuclear - Aplicações) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo. São Paulo, p. 91. 2014.

PELSZYNSKI, M. M.; MOROFF, G.; LUBAN, N. L.; TAYLOR, B. J.; QUINONES, R. R. Effect of gamma irradiation of red blood cell units on T-cell inactivation as assessed by limiting dilution analysis: implications for preventing transfusion-associated graft-versus-host disease. **Blood**, v. 83 n. 6, p. 1683-1689, 1994.

PRITCHARD, A. E.; SHAZ, B. H. Survey of Irradiation Practice for the Prevention of Transfusion-Associated Graft-versus-Host Disease. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v. 140, n. 10, p. 1092-1097, 2016.

RAMOS, J. T. S.; MARCONDES, A. L. Utilização da radiação ionizante como método profilático na área transfusional. **Tekhne e Logos**, v. 10, n. 3, p. 102-114, 2019.

REED, A. B. The history of radiation use in medicine. **Journal of Vascular Surgery**, v. 53, n.1, p. 3s-5s, 2011.

RODRIGUES, B. S. Controle da Qualidade do Sangue Irradiado: Variação da temperatura do sangue durante o processo da irradiação. Monografia (Graduação em Física Bacharelado) - Instituto de Matemática, Estatística e Física, Universidade Federal do Rio Grande. Rio Grande, p. 41. 2019.

RODRIGUEZ, J. V.; TORMEY, C. A. Can transfusion-associated graft-versus-host disease (TA-GvHD) be prevented with leukoreduction alone?. **Transfusion and Apheresis Science**, v. 61, n. 2, p. 103402, 2022.

RONSINI, G. H.; CONLENCI, R. Importância da irradiação de bolsas de transfusão de concentrado de hemácias na prevenção de reações adversas. **Tekhne e Logos**, v. 8, n. 2, p. 121-130, 2017.

RUHL, H.; BEIN, G.; SACHS, U. J. Transfusion-associated graft-versus-host disease. **Transfusion medicine reviews**, v. 23, n. 1, p. 62-71, 2009.

RYDER, A. B.; ZHENG, Y. Graft-Versus-Host Disease and Transfusion-Associated Graft-Versus-Host Disease. **Immunologic Concepts in Transfusion Medicine**, p. 197-204, 2020.

SAVAGE, W. J. Transfusion Reactions. **Hematology/Oncology Clinics of North America**, v. 30, n. 3, p. 619-634, 2016.

SHAH, A.; STANWORTH, S. K.; MCKECHNIE, S. Evidence and triggers for the transfusion of blood and blood products. **Anaesthesia**, v. 70, p. e3-35, 2015.

SHARMA, R. R.; MARWAHA, N. Leukoreduced blood components: Leukoreduced Blood Components: Advantages and Strategies for Its Implementation in Developing Countries. **Asian Journal of Transfusion Science**, v. 1, n. 4, p. 3-8, 2010.

SHARMA, S.; SHARMA, P.; TYLER, L. N. Transfusion of Blood and Blood Products: Indications and Complications. **Am Fam Physician**, v. 83, n. 6, p. 719-724, 2011.

SOARES, B. M. D. **Política Nacional de Hemoderivados – Desafios e Perspectivas**. Tese (Mestrado em Desenvolvimento Sustentável) - Centro de Desenvolvimento Sustentável, Universidade de Brasília. Brasília, p. 101. 2002.

SOUZA, R. L.; FERREIRA, L. C.; GARCIA, F. L.; FRANCO, L. H. M.; ALVES, L. L. Plasma fresco congelado, plaquetas e criprecipitado: quando e como usar. **Rev Med Minas Gerais**, v. 24, n. 8, p. 81-86, 2014.

STURGIS, C. C. The History of Blood Transfusion. **Bull Med Libr Assoc.**, v. 30, n. 2, p. 105-112, 1942.

SUDDOCK, J. T.; CROOKSTON, K. P. Transfusion Reactions. In: **StatPearls [Internet]**. StatPearls Publishing, 2021.

THOMAS, E. D.; STORB, R.; CLIFT, R. A.; FEFER, A.; JOHNSON, F. L.; NEIMAN, P. E.; LERNER, K. G.; GLUCKSBERG, H.; BUCKNER C. D. Bone marrow transplantation. **N Engl J Med**, v. 292, p. 832-843, 1975.

UCHIDA, S.; TADOKORO, K.; TAKAHASHI, M.; YAHAGI, H.; SATAKE, M.; JUJI, T. Analysis of 66 patients definitive with transfusion-associated graft-versus-host disease and the effect of universal irradiation of blood. **Transfusion Medicine**, v. 23, n. 6, p. 416-422, 2013.

WIERSUM-OSSELTON, J. C.; SLOMP, J.; FALKENBURG, J. H. F.; GELTINK, T.; DUIJNHOFEN, H. L. P.; NETELENBOS, T.; SCHIPPERUS, M. R. Guideline

development for prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease: reduction of indications for irradiated blood components after prestorage leukodepletion of blood components. **British Journal of Haematology**, v. 195, n. 5, p. 681-688, 2021.

ZIMMERMAN, L. M.; HOWELL, K. M. History of Blood Transfusions. **Ann Med Hist**, v. 4, n. 5, p. 415-433, 1932.

ZHU, M.; XU, W.; WANG, B. L.; SU, H. Hemostatic Function and Transfusion Efficacy of Apheresis Platelet Concentrates Treated with Gamma Irradiation in Use for Thrombocytopenic Patients. **Transfusion Medicine and Hemotherapy**, v. 41, n. 3, p. 189-196, 2014.