



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRURGIA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICO-CIRÚRGICAS

DENISE MENEZES BRUNETTA

**PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO PARA HEMÓLISE IMUNE NOS
PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE HEPÁTICO**

FORTALEZA

2016

DENISE MENEZES BRUNETTA

**PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO PARA HEMÓLISE IMUNE NOS
PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE HEPÁTICO**

Tese apresentada ao Curso de Doutorado em Ciências Médico-Cirúrgicas do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências Médico-Cirúrgicas. Área de concentração: Ciências Médico-cirúrgicas

Orientador: Prof. Dr. José Huygens Parente Garcia

**FORTALEZA
2016**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

B919p Brunetta, Denise Menezes.

Prevalência e fatores de risco para hemólise imune nos pacientes submetidos a transplante hepático. / Denise Menezes Brunetta. – 2016. 132f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médico-Cirúrgicas, Fortaleza, 2016.

Orientação: Prof. Dr. José Huygens Parente Garcia.

1. Transplante de fígado. 2. Anemia hemolítica. 3. Reações antígeno-anticorpo. 4. Teste de Coombs. 5. Transfusão de sangue. I. Título.

CDD 617

DENISE MENEZES BRUNETTA

**PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO PARA HEMÓLISE IMUNE NOS
PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE HEPÁTICO**

Tese apresentada ao Curso de Doutorado em Ciências Médico-Cirúrgicas do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências Médico-Cirúrgicas. Área de concentração: Ciências Médico-cirúrgicas

Aprovada em ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. José Huygens Parente Garcia (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Gustavo Rêgo Coêlho
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof^a. Dr^a. Maria da Silva Pitombeira
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof^a. Dr^a. Cláudia Maria Costa de Oliveira
Centro Universitário Christus (Unichristus)

Prof. Dr. Gil Cunha De Santis
Universidade de São Paulo (USP)

Ao Roberto, com eterna gratidão por seu amor, sua ajuda e paciência
imprescindíveis para esta vitória.

Ao André e à Lilian, razões da minha existência e perseverança.

Aos meus pais, Iza e Leonildo, pelo amor incondicional, pela confiança e
pelo incentivo ao meu crescimento como pessoa, médica e
pesquisadora.

À Cíntia e ao André pelo exemplo diário e por me ensinarem que o
amor pode vencer qualquer desafio.

À minha avó Telma, aos meus sogros, Elizabeth e Maurício, e aos
meus cunhados e compadres Roberta, Ricardo, Leonardo, Gabriela e
Bitu pelo carinho e apoio em todas as etapas das nossas vidas.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. José Huygens Parente Garcia, pela confiança e pelo estímulo ao meu crescimento como pesquisadora.

Ao meu marido Roberto Oliveira Freitas, meu agradecimento especial pela inestimável colaboração com este trabalho, na digitação, importação e tabulação dos dados e análise estatística.

A Prof^ª. Dr^ª. Maria da Silva Pitombeira, Prof^ª. Dr^ª. Elizabeth De Francesco Daher e Prof. Dr. Gustavo Rêgo Coêlho pela imprescindível colaboração ao engrandecimento desta tese por suas orientações, sugestões e críticas na Qualificação deste doutorado.

À Paula Rari Assunção Marinho e à equipe de enfermagem do Laboratório de Imuno-hematologia, pela ajuda imprescindível ao andamento desta pesquisa, com a coleta e organização das amostras para os testes imuno-hematológicos.

A Dra Tânia Maria de Oliveira, Dra Vilany Franco Pereira da Silva, Andressa Hellen de Moraes Batista, Patrícia Nunes de Oliveira, Tiê Bezerra Costa, Emanuelle da Silva Sousa e Eliane Márcia Cunha da Silva pela realização dos testes imuno-hematológicos e pela disponibilidade incansável para realização deste estudo.

Aos enfermeiros do Transplante Hepático do HUWC, em especial a Clébia Azevedo de Lima, Leda Fátima Rocha Miranda, Maria José Nascimento Flor, Bartolomeu Alves Feitosa Neto, Heloísa Vidal Alves Pereira, Pollyanna Lima de Almeida e Leandro Regis Melo Alves pela coleta das amostras dos doadores e orientação aos pacientes sobre a pesquisa.

À equipe do Laboratório do HUWC, em especial a Maria Inês Cutrim Gouveia Oliveira, Maria Liduína Pinto Braga, José Nilson Ferreira Gomes Neto, Ana Paula Santos do Carmo e Tereza Barros Nojosa pela ajuda com as amostras e exames realizados nesse Laboratório.

À Dr^ª. Luciana Maria de Barros Carlos, pelo exemplo de responsabilidade com os pacientes, pelo apoio à realização deste doutorado e pela revisão ortográfica e gramatical cuidadosa desta tese.

À Dr^a. Fabiana Aguiar Carneiro e Gabriela do Nascimento Rebouças Viana pela ajuda na coleta dos dados clínicos e transfusionais.

À Prof^a. Dr^a. Karen de Lima Prata pela cuidadosa revisão desta tese.

Ao Prof. Dr. Francisco Monteiro de Castro Júnior, diretor do Hospital São Carlos, por abrir as portas desse Hospital à realização desta pesquisa.

À equipe do Laboratório Pasteur, em especial à Prof^a. Dr^a. Maria Helane Costa Gurgel Castelo e à Marcela Mesquita Sampaio pela ajuda com as amostras dos pacientes internados no Hospital São Carlos.

Ao Antônio Brazil Viana Júnior, estatístico do Hospital Universitário Walter Cantídio, pelo apoio imprescindível para a realização da análise estatística.

Aos médicos do transplante hepático, em especial ao Dr Dirk Shreen, ao Dr Alberto Hill e à Dra Denissa Ferreira Gomes Mesquita pela solicitação dos exames dos pacientes.

Ao Prof. Dr. Fernando Barroso Duarte, chefe da Hematologia do HUWC, pela compreensão e apoio para o desenrolar deste doutorado.

Aos amigos do HEMOCE, com particular agradecimento ao Dr Franklin José Candido Santos, pelo apoio essencial à realização deste trabalho.

Ao Dr. João Martins de Sousa Torres, pela confiança e participação imprescindível para o início deste doutorado.

Ao Dr. João Batista Marinho Vasconcelos, pelas palavras de estímulo e por me ensinar todo dia um pouco mais sobre transplante hepático.

À Prof^a. Dr^a. Lilian Maria Castilho pela realização dos testes de biologia molecular que foram essenciais para o enriquecimento desse trabalho.

Ao Robson Luiz Assunção Siqueira do setor de tecnologia da informação pelo ajuste do sistema informatizado do HUWC para possibilitar a coleta dos dados.

A todos os pacientes deste estudo que doaram seu tempo e suas amostras para o desenvolvimento desta pesquisa, a minha sincera gratidão.

“Eu quase que nada não sei. Mas desconfio de muita coisa.”

Guimarães Rosa

RESUMO

BRUNETTA, D. M. Prevalência e fatores de risco para hemólise imune nos pacientes submetidos a transplante hepático. 2016. 132 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, Fortaleza/CE, 2016.

Anemia no transplante hepático (TH) é multifatorial. Hemólise imune ocorre por autoanticorpos, com ou sem relação com drogas, ou aloanticorpos, formados por transfusão ou síndrome do linfócito passageiro (SLP). O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência e fatores de risco para hemólise imune no TH. Foram incluídos, entre setembro de 2014 e abril de 2016, 175 pacientes submetidos a 178 TH, sendo excluídos transplantes de múltiplos órgãos. Amostras pré-TH, de 7 dias consecutivos e semanalmente até 4 semanas foram avaliadas com hemograma, reticulócitos, lactato desidrogenase (LDH), bilirrubina indireta (BI) e testes imuno-hematológicos. SPSS 24 foi usado para estatística, com $p < 0,05$ significativa. A idade média foi de $52,1 \pm 14,6$ anos, com 105 homens (60%). As etiologias mais frequentes da cirrose foram vírus da hepatite C (VHC, 59 - 33,7%) e álcool (44 - 25,1%). Anemia pré-transplante estava presente em 140 pacientes (74,2%), com menores concentrações de hemoglobina (Hb) naqueles com teste direto da antiglobulina (TAD) positivo ($p=0,014$). Nove pacientes (5,1%) apresentaram pesquisa de anticorpos irregulares (PAI) positiva pré-TH, sendo 2,3% clinicamente significantes. Esse achado foi mais frequente em RhD negativo ($p=0,017$). TAD positivo pré-TH ocorreu em 53 pacientes (30,3%), com relação com escore MELD elevado ($p=0,048$), VHC ($p=0,005$) e uso de furosemida ($p=0,001$). Esses pacientes apresentaram BI mais elevada ($p < 0,001$). Noventa e seis pacientes (55%) receberam hemocomponentes no período estudo. Cento e quarenta e cinco pacientes (87,8%) ainda estavam anêmicos na 4ª semana. Vinte e dois pacientes (12,5%) apresentaram PAI positiva pós-TH, sendo nove pacientes (5,7%) com anticorpos clinicamente significantes. PAI positiva foi mais frequente em RhD negativo ($p=0,021$) e nos transfundidos com concentrado de hemácias (CH - $p=0,022$). Dezesesseis pacientes receberam enxerto ABO não idêntico. TAD positivo pós-TH esteve associado a aumento de LDH ($p=0,006$), uso de piperacilina-tazobactam ($p=0,021$) e foi mais frequente no grupo ABO não idêntico ($p=0,0038$). Nesse grupo, cinco dos 11 com TAD positivo apresentaram eluato com anti-A (02) ou anti-B (03), configurando SLP. Todos receberam fígado O e estavam em uso de micofenolato, tacrolimus e corticoide. Quatro apresentaram hemólise e três foram transfundidos pela SLP. Esses pacientes, quando comparados aos demais, apresentaram Hb menor ($p=0,043$) e LDH ($p=0,008$) e reticulócitos ($p=0,008$) maiores. A presença de auto e aloanticorpos contra antígenos eritrocitários é frequente no TH, porém hemólise clinicamente manifesta ocorreu em apenas 2,8%. A presença de anticorpos é mais frequente em pacientes com escore MELD mais elevado, com VHC, que utilizam furosemida pré-transplante, naqueles transfundidos com CH, RhD negativo e que utilizam piperacilina-tazobactam pós-transplante. O único fator de risco para o desenvolvimento de SLP encontrado é a incompatibilidade ABO menor entre doador e receptor.

Palavras-chave: Transplante de fígado, Anemia hemolítica, Reações Antígeno-Anticorpo, Teste de Coombs, Transfusão de sangue.

ABSTRACT

BRUNETTA, D. M. Prevalence and risk factors for immune hemolysis in patients submitted to liver transplant. 2016. 132 p. Thesis (Doctoral) – Medical School of Federal University of Ceara, Fortaleza/CE, 2016.

Liver transplant (LT) anemia is multifactorial. Immune hemolysis occurs due to auto-antibodies, drug induced or not, or due to allo-antibodies, formed by transfusion or passenger lymphocyte syndrome (PLS). The aim of this study was to evaluate the prevalence and risk factors for immune hemolysis in LT. Between September 2014 and April 2016, 175 patients submitted to 178 LT were included. Multi-organ recipients were excluded. Samples from before, seven consecutive days and weekly for four weeks were analyzed for complete blood count, reticulocyte count, lactate dehydrogenase (LDH), indirect bilirubin (IB) and immunohematological tests. SPSS 24 was used for statistical analysis, $p < 0.05$ was considered significant. The mean age was 52.1 ± 14.6 years old, with 105 male patients (60%). The most frequent causes of cirrhosis were hepatitis C virus (HCV, 59 – 33.7%) and alcohol (44 – 25.1%). Anemia before LT was present in 140 patients (74.2%), with lower hemoglobin (Hb) concentration in those with positive direct antiglobulin test (DAT, $p = 0.014$). Nine patients (5.1%) presented positive antibody screen (AS) before transplant, with 2.3% of clinical significance. This finding was more frequent in RhD negative patients ($p = 0.017$). Positive DAT occurred in 53 patients (30.3%) and was related to high MELD score ($p = 0.048$), HCV ($p = 0.005$) and furosemide use ($p = 0.001$). These patients presented higher levels of IB ($p < 0.001$). Ninety six patients (55%) were transfused in the studied period. One hundred and forty five patients (87.8%) were still anemic on the fourth week. Twenty two patients (12.5%) presented positive AS after LT, with nine patients (5.7%) presenting clinically significant antibodies. Positive AS occurred more frequently in RhD negative ($p = 0.021$) and in those transfused with red blood cells units (RBCU, $p = 0.022$). Sixteen patients received grafts with minor ABO incompatibility. Post-transplant positive DAT was associated with higher levels of LDH ($p = 0.006$), piperacillin-tazobactam use ($p = 0.021$) and was more frequent in the non identical ABO group ($p = 0.0038$). In this group, five of eleven positive DAT patients presented anti-A (2) or anti-B (3) on the eluate, representing PLS. All PLS patients received liver graft O and were using mycophenolate, tacrolimus and steroids. Four patients presented hemolysis and three were transfused due to PLS. These patients, compared to all the other patients, presented lower Hb concentration ($p = 0.043$) and higher LDH levels ($p = 0.008$) and reticulocyte counts ($p = 0.008$). The presence of auto and allo-antibodies against red blood cell antigens is frequent in LT, but clinical significant hemolysis occurred in only 2.8%. Antibodies are more frequent in patients with higher MELD scores, with HCV, in use of pre-transplant furosemide, in those transfused patients with RBCU, RhD negative and piperacillin-tazobactam use after LT. The only risk factor for PLS is minor ABO mismatch between donor and recipient.

Key words: Liver transplant, Hemolytic anemia, Antigen-Antibody Reactions, Coombs Test, Blood transfusion

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Representação da hipótese unificadora de reações por anticorpos droga-induzidos34
- Figura 2** - Representação da ocorrência e das complicações da SLP no pós-transplante hepático.....37
- Figura 3** - Gráfico de correlação de hemoglobina pré-transplante e MELD.....55
- Figura 4** - Representação da bilirrubina indireta pré-transplante hepático conforme presença de carcinoma hepatocelular (A) e hepatite fulminante (B).....58
- Figura 5** - Representação do MELD conforme TAD positivo pré-transplante hepático60
- Figura 6** - Correlações da hemoglobina da quarta semana com MELD e hemoglobina pré-transplante.64
- Figura 7** - Relação da hemoglobina da 4^a semana com diversas variáveis.65
- Figura 8** - Esfregaço do sangue periférico de um dos pacientes com Síndrome do Linfócito Passageiro.75

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 - Principais causas de cirrose hepática	19
Tabela 02 - Alterações da hemostasia na cirrose predispondo a sangramento e trombose	21
Tabela 03 - Indicações de Transplante Hepático pela Portaria Ministerial (PM) 2.600, de 21 de outubro de 2009.	25
Tabela 04 - Causas de anemia hemolítica no pós-transplante de fígado	30
Tabela 05 - Características clínicas dos 175 pacientes submetidos a transplante de fígado	53
Tabela 06 - Distribuição dos pacientes e doadores quanto à tipagem ABO/RhD..	54
Tabela 07 - Análise multivariada dos fatores de risco para concentrações reduzidas de hemoglobina pré-transplante hepático	56
Tabela 08 - Análise univariada dos fatores de risco para anemia pré-transplante hepático.....	57
Tabela 09 - Análise multivariada dos fatores de risco para anemia pré-transplante hepático	57
Tabela 10 - Análise univariada dos fatores de risco para TAD positivo pré-transplante hepático	60
Tabela 11 - Análise multivariada dos fatores de risco para teste direto da antiglobulina pré-transplante hepático	61
Tabela 12 - Análise univariada dos fatores de risco para transfusão de concentrado de hemácias no transplante hepático.....	62
Tabela 13 - Análise multivariada dos fatores de risco para transfusão transplante hepático.....	63
Tabela 14 - Análise multivariada dos fatores de risco para concentrações de hemoglobinas menores na quarta semana de avaliação.	66

Tabela 15 -	Análise univariada dos fatores de risco para anemia na quarta semana pós-transplante hepático.....	67
Tabela 16 -	Análise multivariada dos fatores de risco para anemia na quarta semana pós-transplante hepático	68
Tabela 17 -	Parâmetros hematológicos e bioquímicos pré e pós-transplante dos pacientes avaliados.	68
Tabela 18 -	Análise univariada dos fatores de risco para pesquisa de anticorpos irregulares positiva por qualquer metodologia, no pós-transplante hepático.	70
Tabela 19 -	Análise multivariada dos fatores de risco para pesquisa de anticorpos irregulares positiva por qualquer metodologia, no pós-transplante hepático.	71
Tabela 20 -	Características clínico-laboratoriais, transfusões e anticorpos identificados dos pacientes que apresentaram aloimunização pós-transplante hepático	72
Tabela 21 -	Detalhamento da relação doador-receptor quanto ao ABO, razão para utilização de órgão não idêntico e presença de síndrome do linfócito passageiro.....	74
Tabela 22 -	Características clínico-laboratoriais dos cinco pacientes com Síndrome do Linfócito Passageiro	76

LISTA DE ABREVIATURAS

AA	Anemia aplástica
AABB	Associação Americana de Bancos de Sangue
AGH	Antiglobulina humana
AHAI	Anemia hemolítica autoimune
AHAI-id	Anemia hemolítica autoimune induzida por drogas
ANIP	Adsorção não imunológica de proteínas
C3d	Fração 3d do complemento
CH	Concentrado de hemácias
CHC	Carcinoma hepatocelular
CMV	Citomegalovírus
CNCDO	Central de Notificação Captação e Distribuição de Órgãos e Tecidos
CP	Concentrado de plaquetas
CPH	Células precursoras hematopoéticas
CTP	Child-Turcotte-Pugh
DECH	Doença do enxerto contra o hospedeiro
DAT	<i>Direct antiglobulin test</i>
EBV	Vírus Epstein-Barr
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
FKBP-12	Complexo imunofilina FK e proteína 12
HAI	Hepatite autoimune
Hb	Hemoglobina
HSC	Hospital São Carlos
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
IC	Intervalo de confiança
IgG	Imunoglobulina G

IH	Imuno-hematológicos
INR	Relação normatizada internacional do tempo de protrombina
LDH	Lactato desidrogenase
Ln	Logaritmo natural
LT	<i>Liver transplantation</i>
MAT	Microangiopatias trombóticas
MELD	Modelo para doença hepática terminal - <i>Model for End-Stage Liver Disease</i>
MMF	Micofenolato
MO	Medula óssea
mTOR	Proteína alvo da rapamicina em mamíferos
POI	Pós-operatório imediato
OR	<i>Odds ratio</i>
PAF	Polineuropatia Amiloidótica Familiar
PAI	Pesquisa de anticorpos irregulares
PM	Portaria Ministerial
PTLD	Doenças linfoproliferativas pós-transplante - <i>Posttransplant Lymphoproliferative Disorders</i>
PLS	<i>Passenger Lymphocyte Syndrome</i>
RDW	Índice de anisocitose - <i>Red Cell Distribution Width</i>
SLP	Síndrome do linfócito passageiro
TAD	Teste direto da antiglobulina
TCR	Receptor de células T
TH	Transplante hepático
VCM	Volume corpuscular médio
VHB	Vírus da hepatite B
VHC	Vírus da hepatite C
VHD	Vírus da hepatite Delta

LISTA DE SÍMBOLOS

°C	Graus Celsius
fL	Fentolitros
h	hora
mL	Mililitros
mm ³	Milímetros cúbicos
ng	Nanograma
kDa	Kilodalton
Kg	Kilograma
g	Gramas
dL	Decilitro
U	Unidades

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	19
1. 1. Fisiopatologia da cirrose	19
1. 2. Alterações hematológicas no paciente com cirrose	21
1. 3. Transplante hepático	23
1. 3. 1. Complicações hematológicas do transplante hepático	26
1. 3. 1. 1. Anemia hemolítica	29
1. 3. 1. 1. 1. Anemia hemolítica imune	31
1. 3. 1. 1. 1. 1. Anemia hemolítica autoimune	32
1. 3. 1. 1. 1. 2. Anemia hemolítica induzida por drogas	33
1. 3. 1. 1. 1. 3. Anemia hemolítica aloimune	36
1. 3. 1. 1. 1. 3. 1. Síndrome do linfócito passageiro	36
1. 3. 1. 1. 1. 3. 2. Reações transfusionais	38
2. OBJETIVOS	40
2. 1. Objetivo principal	40
2. 2. Objetivos secundários	40
3. MÉTODO	42
3. 1. Casuística	42
3. 2. Coleta das amostras	43
3. 3. Hemograma completo e contagem de reticulócitos	43
3. 4. Exames bioquímicos	44
3. 5. Testes imuno-hematológicos	45
3. 6. Verificação da especificidade dos anticorpos e definição de anemia hemolítica imune e anticorpos com importância clínica	46
3. 7. Classificação CTP e análise pós TH	47
3. 8. Tempo de isquemia e perfil Lewis	47
3. 9. Critérios de transfusão	48
3.10. Coleta dos dados	48
4. ANÁLISE ESTATÍSTICA	50
5. RESULTADOS	52
5. 1. Descrição das características dos pacientes	52
5. 2. Pré-transplante	53
5. 2. 1. Anemia e provas de hemólise pré-transplante	54
5. 2. 2. Pesquisa de anticorpos irregulares pré-transplante	59
5. 2. 3. Teste direto da antiglobulina pré-transplante e eluato	59
5. 3. Pós-transplante	61
5. 3. 1. Anemia e provas de hemólise pós-transplante	63
5. 3. 2. Pesquisa de anticorpos irregulares pós-transplante	69
5. 3. 3. Teste direto da antiglobulina pós-transplante e eluato	72
5. 3. 4. Síndrome do linfócito passageiro	73

5. 3. 4. 1. Incompatibilidade ABO menor	73
5. 3. 4. 2. Imunossupressão.....	77
5. 3. 4. 3. Necessidade transfusional	77
5. 3. 4. 4. Tempo de isquemia.....	77
5. 3. 4. 5. Perfil Lewis e <i>status</i> secretor	78
6. DISCUSSÃO	80
7. CONCLUSÕES	101
REFERÊNCIAS.....	103
APÊNDICES	127
ANEXOS	131

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1. Fisiopatologia da cirrose

O fígado é um órgão com grande capacidade de regeneração. Mesmo com a destruição de quantidade expressiva, com comprometimento de mais de 50% do tecido hepático, esse órgão apresenta a habilidade de se restaurar, com retorno de sua arquitetura e função em curto período de tempo (Michalopoulos, 2014). Entretanto, lesões repetidas dos hepatócitos podem levar à formação de fibrose, que, inicialmente, compromete minimamente a função hepática. Todavia, essa fibrose pode progredir para cirrose, onde a arquitetura normal do fígado é substituída por nódulos de hepatócitos circundados por traves fibróticas, que, massivamente, causam vasoconstrição e perda da função hepática. Fibrose e cirrose podem ser causadas por qualquer condição que repetidamente lesa os hepatócitos - Tabela 01.

Tabela 01 – Principais causas de cirrose hepática

Infecção pelo vírus da Hepatite B ou C
Álcool
Atresia de vias biliares – grupo pediátrico
Doença de Wilson
Doença de Caroli
Hemocromatose
Síndrome de Budd-Chiari
Cirrose biliar primária
Cirrose biliar secundária
Colangite esclerosante primária
Deficiência de alfa-1-antitripsina
Porfirias
Hepatite autoimune;
Uso de medicações hepatotóxicos
Cirrose por doença gordurosa hepática não alcoólica.

A fisiopatologia da cirrose envolve vários mecanismos e as células estreladas, localizadas entre os hepatócitos e as células endoteliais dos sinusoides, exercem papel primordial na sua patogênese (Michalopoulos, 2014; Kitano e Bloomston, 2016). No fígado normal, essas células têm função no desenvolvimento hepático, regeneração, metabolismo de lipoproteínas e retinoides e regulação imune (Kitano e Bloomston, 2016).

No dano hepático, inicialmente, a morte celular dos hepatócitos cria um microambiente inflamatório, com liberação de fator de necrose tumoral alfa, fator de transformação de crescimento alfa e beta e fator de crescimento derivado de plaquetas, que ativam as células estreladas (Fasbender *et al.*, 2016). A ativação dessas células, com liberação de interleucinas pró-inflamatórias, e a transdiferenciação para miofibroblastos levam à perpetuação do estado inflamatório e à produção da matriz extracelular do fígado cirrótico. Além disso, inúmeras citocinas e quimiocinas, liberadas pelas células inflamatórias que infiltram o fígado durante a agressão, contribuem para o processo de cicatrização inadequada (Fasbender *et al.*, 2016; Kitano e Bloomston, 2016). Finalmente, essas alterações levam a um desequilíbrio entre a formação de matriz extracelular e sua degradação, contribuindo para o processo de fibrose e cirrose (Rockey *et al.*, 2015; Fasbender *et al.*, 2016). Por conseguinte, as alterações patológicas no parênquima e na perfusão hepáticos levam à diminuição da função dos hepatócitos e aumento da resistência da perfusão trans-hepática, resultando em hipertensão portal (Kitano e Bloomston, 2016).

A prevalência de cirrose hepática na Europa e nos Estados Unidos atualmente é de 250 pacientes por 100.000 habitantes, e está crescendo gradualmente (Hackl *et al.*, 2016). No Brasil, dados precisos são desconhecidos. Nader *et al.*, em 2014, evidenciaram que as admissões por doenças hepáticas vêm crescendo no Brasil, sendo a cirrose responsável por um terço das hospitalizações, com média de 29.800 hospitalizações por ano. Entre 2001 e 2010, as doenças hepáticas foram a oitava causa de óbito neste país (Nader *et al.*, 2014).

1. 2. Anormalidades hematológicas no paciente com cirrose

O fígado tem papel central na coagulação (Tripodi, 2010; Akamatsu *et al.*, 2015). Com a exceção dos fatores VIII e XIII, todos os outros fatores de coagulação são sintetizados primariamente pelos hepatócitos. Várias proteínas anticoagulantes são também sintetizadas por esse órgão (Marks, 2013). Conseqüentemente, a hepatopatia crônica tem um profundo impacto na hemostasia, primária e secundária, e é caracterizada por um balanço hemostático extremamente frágil (Roberts *et al.*, 2010; Tripodi, 2010; Akamatsu *et al.*, 2015; Chen *et al.*, 2016). As alterações da hemostasia na cirrose estão resumidas na Tabela 02.

Tabela 02 – Alterações da hemostasia na cirrose predispondo a sangramento e trombose

Predispondo à hemorragia	Predispondo à trombose
Trombocitopenia	Aumento do FVIII e fator de vonWillebrand
Níveis reduzidos de FII, V, VII, IX, X, XI	Redução das proteínas C e S
Disfibrinogenemia	Redução da antitrombina, cofator da heparina II e inibidor da via do fator tecidual
Redução da alfa-2-antiplasmina	Diminuição do plasminogênio

Os hepatopatas frequentemente apresentam citopenias (Qamar e Grace, 2009). A prevalência dessas alterações varia de acordo com a população estudada, de 6 a 77%. Qamar *et al* avaliaram prospectivamente 213 pacientes com cirrose compensada, CTP (Child-Turcotte-Pugh) A e B, e evidenciaram que 84% apresentavam alguma citopenia, sendo a trombocitopenia a alteração isolada mais comum e a combinação de leucopenia e trombocitopenia o distúrbio combinado mais prevalente. A pancitopenia é um fator de mau prognóstico, com risco aumentado de hemorragia digestiva alta e morte (Qamar e Grace, 2009). Os

mecanismos precisos das citopenias na cirrose ainda estão por ser definidos plenamente (Gao *et al.*, 2014).

Inicialmente, deve-se lembrar que muitas etiologias da cirrose estão intimamente relacionadas com supressão da medula óssea (MO), como álcool e hepatites B e C (Qamar e Grace, 2009). Deficiência de folato e uso de medicações antivirais ou agentes antineoplásicos contribuem de forma importante com a supressão da hematopoese (Kujovich, 2005; Roberts *et al.*, 2010; Hartmann *et al.*, 2016). Anemia aplástica, sem associação com infecções virais conhecidas pode surgir após um quadro de hepatite. Esse quadro geralmente é leve ou moderado, mas, ocasionalmente, pode ocorrer insuficiência hepática fulminante, com necessidade de TH (Marks, 2013).

A anemia do hepatopata, como as outras citopenias, geralmente é multifatorial. Uma das etiologias mais frequentes da anemia na cirrose é a ferropenia secundária a perdas agudas e crônicas, habitualmente associadas à hipertensão portal, sangramento por varizes esofágicas e gastropatia hipertensiva (Qamar e Grace, 2009; Marks, 2013). A hipertensão portal pode levar ao hiperesplenismo, com retirada precoce das hemácias da circulação (Qamar e Grace, 2009).

Outra explicação para a anemia está relacionada a anormalidades do metabolismo de lipoproteínas que poderiam levar à sobrecarga de colesterol na membrana eritrocitária, com aumento de sua superfície e do volume corpuscular médio (VCM), e formação de hemácias em alvo, inicialmente. Com a progressão da hepatopatia e aumento do depósito de colesterol, as hemácias passariam a sofrer redução da deformabilidade e alteração de sua forma, dando origem aos acantócitos. A anemia hemolítica secundária à acantocitose não é frequente, mesmo em pacientes com cirrose avançada, mas é uma complicação grave, irresponsiva aos tratamentos convencionais e apenas curada pelo TH (Marks, 2013).

A anemia também é a citopenia mais relacionada ao tratamento da hepatite C, apesar de que outras citopenias também possam ocorrer (Marks, 2013; Romero-Gomez *et al.*, 2013). Essa citopenia é um dos principais eventos adversos do tratamento antiviral, devido ao efeito hemolítico da ribavirina e, mais raramente, à supressão da MO (medula óssea) pelo interferon (Romero-Gomez *et al.*, 2013). Os inibidores de protease telaprevir e boceprivir também parecem estar relacionados

com o desenvolvimento dessa citopenia. O tratamento da anemia, nesse contexto, consiste em redução das doses dos antivirais, particularmente no caso da ribavirina, e no uso de eritropoetina (Marks, 2013). O VHC parece estar relacionado a anemia hemolítica imune, provavelmente por levar a uma resposta de autoimunidade via mimetismo antigênico ou perda da tolerância, semelhante ao mecanismo principal da trombocitopenia induzida por esse vírus (Basseri *et al.*, 2010).

Outra causa de anemia no paciente hepatopata é a presença de disfunção renal associada, com redução da produção da eritropoetina, hormônio sintetizado pelas células justatubulares renais. A eritropoetina é responsável pela proliferação e diferenciação dos eritroblastos e por um efeito antiapoptótico nas hemácias (Tanaka e Nangaku, 2012). O fígado *per se* é responsável pela produção de cerca de 10% da eritropoetina sérica (Marks, 2013).

1.3. Transplante hepático

Devido à crescente demanda de órgãos para transplante, em abril de 1998, o Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos definiu novos parâmetros para alocação dos fígados doados, baseados na gravidade clínica e minimizando o tempo de espera como parâmetro, com conseqüente redução do transplante sem o benefício esperado e promoção de uma alocação de órgãos mais eficiente (Kamath *et al.*, 2001). Passou-se, então, a utilizar a classificação CTP para a determinação da urgência. A avaliação da gravidade da cirrose pode ser estimada pelo escore de CTP, que utiliza INR (relação normatizada internacional do tempo de protrombina), bilirrubina, albumina, grau de ascite e da encefalopatia, Anexo 02 (Child e Turcotte, 1964; Pugh *et al.*, 1973). Apesar de conseguir classificar os indivíduos em cirrose compensada, minimamente descompensada e gravemente descompensada, o CTP pode ser influenciado pela subjetividade da avaliação de ascite e encefalopatia (Child e Turcotte, 1964; Pugh *et al.*, 1973). Igualmente, não

inclui como variável a insuficiência renal, fator de extremo impacto na sobrevida dos pacientes cirróticos (Hackl *et al.*, 2016).

Entretanto, CTP não se mostrou muito adequado para o que se propunha e passou-se a buscar um índice com validade clínica, estatisticamente sólido, que se baseasse em poucos parâmetros objetivos e facilmente disponíveis e que poderiam ser generalizados para um grupo heterogêneo de pacientes, com cirrose de etiologias e gravidades diferentes (Kamath *et al.*, 2001). Esse índice também deveria ter capacidade de identificar o risco de mortalidade em grupos independentes de pacientes (Kamath *et al.*, 2001).

Em 2001, Kamath *et al* (Kamath *et al.*, 2001) publicaram a validação de um sistema previamente criado para estimar a sobrevida dos pacientes submetidos a shunt porto-sistêmico intra-hepático (Malinchoc *et al.*, 2000). O modelo para doença hepática terminal (*Model for End-Stage Liver Disease* - MELD) consiste em uma fórmula com os níveis séricos de creatinina e bilirrubina e INR para tempo de protrombina (Kamath *et al.*, 2001). A validação do MELD foi realizada em quatro grupos separados: (1) pacientes hospitalizados por cirrose descompensada, (2) pacientes ambulatoriais com cirrose não colestática, (3) pacientes com cirrose biliar primária e (4) pacientes com cirrose não categorizados da década de 1980. Nesses pacientes, a capacidade do MELD em classificar o risco de morte foi muito eficaz, com correlação estatística que variou de 0,78, nos pacientes da série histórica, até 0,87 nos pacientes descompensados e com cirrose biliar primária (Kamath *et al.*, 2001). Concluiu-se, então, que a escala MELD é uma medida confiável de risco de mortalidade em pacientes com cirrose avançada e é adequada como índice de gravidade da doença para determinar as prioridades na alocação dos órgãos (Kamath *et al.*, 2001). A fórmula para cálculo do MELD é a seguinte (Ln: logaritmo natural):

$$\text{MELD} = 3,78[\text{Ln bilirrubina sérica (mg/dL)}] + 11,2[\text{Ln INR}] + 9,57[\text{Ln creatinina sérica (mg/dL)}] + 6,43.$$

MELD passou a ser utilizado nos Estados Unidos para alocação dos pacientes em fila em 2002 (Kwong *et al.*, 2015) e no Brasil, em 2006 (**Portaria Ministerial 1.160**, 2006). Apesar de ter melhorado muito o processo de classificação, ainda há significativa mortalidade na fila de espera do transplante

hepático (Kwong *et al.*, 2015), porque pacientes com cirrose podem rapidamente apresentar descompensações agudas, como ascite, hiponatremia (Sterns, 2015), encefalopatia hepática, hemorragias gastro-intestinais, infecções bacterianas e qualquer combinação dessas (O'leary *et al.*, 2015; Moreau, 2016).

O transplante de fígado é a única terapia curativa para pacientes com cirrose hepática. No Brasil, o transplante é regulamentado pela Portaria Ministerial (PM) 2.600, de 21 de outubro de 2009. As indicações de transplante hepático por essa portaria estão listadas na Tabela 03 (**Portaria Ministerial 2.600**, 2009). Como nos Estados Unidos (Lucey e Rice, 2016), o paciente com cirrose por álcool deve estar há pelo menos seis meses em abstinência.

Tabela 03. Indicações de Transplante Hepático pela Portaria Ministerial 2.600, de 21 de outubro de 2009.

Cirrose decorrente da infecção pelo vírus da Hepatite B ou C;

Cirrose alcoólica;

Câncer primário do fígado;

Hepatite fulminante;

Síndrome hepato-pulmonar;

Cirrose criptogênica;

Atresia de vias biliares;

Doença de Wilson;

Doença de Caroli;

Polineuropatia amiloidótica familiar;

Hemocromatose;

Síndrome de Budd-Chiari;

Doenças metabólicas com indicação de transplante;

Cirrose biliar primária;

Cirrose biliar secundária;

Colangite esclerosante primária;

Hepatite autoimune;

Metástases hepáticas de tumor neuroendócrino irresseccáveis, com tumor primário já retirado ou indetectável e sem doença extra-hepática detectável; e

Cirrose por doença gordurosa hepática não alcoólica.

A seleção dos potenciais receptores para fins de transplante hepático é processada em nível estadual. Somente nos casos de urgência, hepatite fulminante e retransplante por não função primária do enxerto, é aplicada a regionalização.

Outros critérios são identidade ou compatibilidade ABO, compatibilidade anatômica do doador, faixa etária, critérios de gravidade e tempo de espera (**Portaria Ministerial 2.600**, 2009). A PM 2.600 permite a doação ABO compatível, porém não idêntica, nas seguintes situações:

I - potenciais receptores do grupo B concorrerão também aos órgãos de doadores do grupo sanguíneo O se apresentarem MELD igual ou superior ao valor mediano de MELD dos pacientes do grupo O, transplantados pela mesma CNCDO (Central de Notificação Captação e Distribuição de Órgãos e Tecidos) no ano anterior; e

II - potenciais receptores do grupo AB concorrerão também aos órgãos de doadores do grupo sanguíneo A se apresentarem MELD igual ou superior ao valor mediano de MELD dos pacientes do grupo A transplantados pela mesma CNCDO no ano anterior.

Além dos casos acima, permite-se o transplante de órgão não isogrupo nas urgências, abaixo relacionadas:

I - insuficiência hepática aguda grave, definida como desenvolvimento de encefalopatia até 8 semanas após o início de icterícia em pacientes sem doença hepática pré-existente, que preencham critérios de indicação de transplante de fígado do King's College ou Clichy internados em Unidade de Terapia Intensiva;

II – não funcionamento primário do enxerto transplantado, notificado à CNCDO até o 7º (sétimo) dia, inclusive, após o transplante;

III - pacientes anepáticos por trauma.

Carcinoma hepatocelular (CHC), polineuropatia amiloidótica familiar (PAF), ascite refratária, encefalopatia grave, colangites de repetição e prurido refratário são considerados situações especiais e os pacientes podem receber pontuação extra no MELD (MELD corrigido), sendo transplantados com MELD calculado mais baixo (**Portaria Ministerial 2.600**, 2009).

1.3.1. Complicações hematológicas do transplante hepático

Transplantes de órgãos sólidos estão relacionados com várias anormalidades hematológicas (De Bruyne e Dhawan, 2005; Smith, 2010). Especificamente no

transplante hepático, o hepatopata, receptor do fígado, é, via de regra, um indivíduo com alterações no hemograma e no coagulograma. As citopenias no pós-TH podem ser atribuídas à supressão da MO por drogas, infecções, deficiência de ferro, hemólise, hiperesplenismo e insuficiência renal (De Bruyne e Dhawan, 2005; Atici *et al.*, 2011). Outras doenças com repercussão hematológica no pós-transplante são a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), as neoplasias linfoproliferativas pós-transplante, as microangiopatias trombóticas, a síndrome hemofagocítica induzida por infecções (Smith, 2010), a anemia aplástica e a síndrome mielodisplásica, apesar de pouco frequentes.

DECH é uma complicação usual dos transplantes de células precursoras hematopoéticas (CPH), porém pouco descritas nos transplantes de órgãos sólidos (Mawad *et al.*, 2009; Osband *et al.*, 2010; Rossi *et al.*, 2014; Asari *et al.*, 2015). Ela é caracterizada pela transferência de linfócitos T do doador (enxerto), que, ao serem ativadas por células apresentadoras de antígenos do receptor (hospedeiro), reconhecem as células deste como estranhas, iniciando uma resposta celular imunomediada (Mawad *et al.*, 2009; Rossi *et al.*, 2014). As manifestações comuns no transplante de CPH são *rash* maculopapular, náuseas, vômitos, diarreia e alterações hepáticas. Na DECH relacionada ao transplante de CPH, como as células hematopoéticas são provenientes do doador, a MO é poupada (Rossi *et al.*, 2014). No caso de DECH secundária a transplantes de órgão sólidos, a MO é atacada pelos linfócitos T do doador e um quadro de pancitopenia progressiva, grave e potencialmente fatal se instala (Yilmaz *et al.*, 2012; Rossi *et al.*, 2014). O diagnóstico de DECH pode ser firmado por biópsia, análise por FISH e avaliação de microquimerismo linfocitário no sangue periférico (Kato *et al.*, 2009). Estima-se que a incidência de DECH pós-TH seja de 0,1 a 2% e, comparativamente ao que ocorre na DECH pós-transplante de MO sem comprometimento da hematopoese, a DECH pós-TH não compromete o fígado (Elsiesy *et al.*, 2015). Como as manifestações clínicas não são específicas e podem estar relacionadas a drogas ou infecções, o diagnóstico precoce é difícil e demanda uma alto grau de suspeição (Kato *et al.*, 2009; Elsiey *et al.*, 2015).

Anemia hipoproliferativa, anemia hemolítica ou pancitopenia após TH pode ser causada por infiltração da MO por doença linfoproliferativa pós-transplante (*posttransplant lymphoproliferative disorder* - PTLD). As PTLD são um grupo de

condições heterogêneas e potencialmente fatais que atingem até 20% dos receptores de CPH e órgãos sólidos (Finalet Ferreiro *et al.*, 2016). A patogênese da maioria das PTLD está associada com infecção ou reativação do vírus Epstein-Barr (EBV), porém existe uma porção significativa em que não se encontra evidência da presença do vírus (Finalet Ferreiro *et al.*, 2016). PTLD ocorre pela alteração da função citotóxica das células T específicas ao EBV pela imunossupressão que permite a expansão de linfócitos B latentes infectados pelo vírus (Smith, 2010). O espectro das PTLD variam de uma infecção mononucleose-*like* até um linfoma não Hodgkin agressivo (Smith, 2010).

Síndrome hemofagocítica pode ocorrer no pós-TH e é potencialmente fatal. Essa síndrome é caracterizada por uma gama de sintomas incluindo febre, icterícia, *rash* cutâneo, linfadenomegalia e hepato-esplenomegalia relacionada à ativação descontrolada e sistêmica de linfócitos T. Existem a forma primária ou familiar e aquelas secundárias, ou reativas, a infecções (citomegalovírus – CMV, EBV e herpes 6), neoplasias ou doenças autoimunes. Os critérios diagnósticos incluem: febre, bicitopenia, esplenomegalia, hipertrigliceridemia, hiperferritinemia e hemofagocitose. Dosagem de interferon-gama, beta-2-microglobulina e receptor solúvel da interleucina-2 são úteis no diagnóstico e na avaliação prognóstica desses pacientes. Apesar de a maioria dos pacientes ser imunossuprimida, poucos são os casos relacionados com TH, provavelmente por baixo índice de suspeição no pós-transplante (Fu *et al.*, 2013).

Outra causa conhecida de pancitopenia, porém de etiologia incerta, é a aplasia de MO (anemia aplástica – AA) pós-TH por insuficiência hepática fulminante sem causa definida. Essa entidade foi descrita originalmente em 1987 em uma criança com hepatite fulminante, sem diagnóstico (Stock *et al.*, 1987). Tzakis *et al* descreveram 9 casos de AA pós-TH em 32 pacientes com insuficiência hepática aguda (28%) (Tzakis *et al.*, 1988). De forma semelhante, Cattral *et al*, descreveram uma incidência de 33% (6/18) em crianças e 5% (1/19) em adultos (Cattral *et al.*, 1994) após TH por hepatite fulminante não-A, não-B, não-C. Baseada nessa forte relação, acredita-se que a AA nesses pacientes é causada por algum vírus que age por mecanismos imunomediados, com provável contribuição das drogas habitualmente usadas no TH, como antibióticos e imunossupressores (De Bruyne e

Dhawan, 2005). Existem também casos raros de síndrome mielodisplásica pós-TH (Potru *et al.*, 2009).

A infecção mais associada a alterações hematológicas no pós-TH é a citomegalovirose. CMV é a infecção mais frequente durante o primeiro ano pós-TH e a pancitopenia, particularmente a neutropenia, é um evento esperado no curso da infecção e de seu tratamento. Martín-Gandul *et al* estudaram o impacto clínico da neutropenia na terapia preemptiva para CMV de 67 pacientes submetidos a transplantes de órgãos sólidos. Nesse estudo, quase 22% dos pacientes apresentaram neutropenia grave, definida como neutrófilos menores que 1000/uL, sendo mais comum nos pacientes submetidos a TH (Martin-Gandul *et al.*, 2014). Outras infecções também devem ser lembradas como causas de citopenias no pós-TH, como dengue (Weerakkody *et al.*, 2014), adenovirose (Patel *et al.*, 2015), brucelose (Polat *et al.*, 2012) e leishmaniose (Pereira *et al.*, 2016)

1. 3. 1. 1. Anemia hemolítica

Anemia, isolada ou associada à outra citopenia, é um achado bastante frequente nos pacientes submetidos a TH, mas os mecanismos exatos de sua fisiopatologia ainda não estão bem esclarecidos. Hemorragia, infecções e insuficiência renal são fatores implicados na sua ocorrência.

Petz, em artigo de revisão publicado em 2005, discorreu sobre anemias hemolíticas no pós-transplante, fazendo preciosa contribuição no diagnóstico diferencial dessas anemias. O entendimento do espectro clínico e o conhecimento das diversas causas de hemólise são necessários para um diagnóstico rápido e tratamento adequado. Um dos grandes riscos das anemias hemolíticas pós-transplante é que geralmente ocorrem de forma abrupta e inesperada, resultando em atrasos no diagnóstico e morbidade elevada (Petz, 2005).

Uma das causas de anemia hemolítica pós-transplante são as microangiopatias trombóticas (MAT). Elas são caracterizadas por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e isquemia de órgãos, causando insuficiência renal aguda e falência de múltiplos órgãos (George e Nester, 2014). Sabe-se que os inibidores de calcineurina são indutores de microangiopatias por mecanismo tóxico direto e, tanto a ciclosporina quanto o tacrolimus foram associados a essa complicação (Rerolle *et al.*, 2000; Turner *et al.*, 2006; Neto *et al.*, 2013; George e Nester, 2014; Shenkman e Einav, 2014; Al-Nouri *et al.*, 2015). Rerolle *et al.* publicaram um relato de caso de MAT associada a tacrolimus após 2 anos do TH com hipertensão maligna e evolução para insuficiência renal crônica (Rerolle *et al.*, 2000). Nwaba *et al.*, em 2012, publicaram uma série de quatro casos de MAT associada a tacrolimus, com início do quadro variando de 1 a 246 semanas pós-TH. O tacrolimus foi suspenso em todos os pacientes e três deles foram submetidos à plasmaférese diária. Dois pacientes evoluíram com insuficiência renal dialítica. A incidência estimada de MAT associada ao uso de tacrolimus no pós-TH foi de 3,84% (Nwaba *et al.*, 2013). A Tabela 04 sumariza as várias causas de anemia hemolítica no pós-transplante de fígado.

Tabela 04. Causas de anemia hemolítica no pós-transplante de fígado

Síndrome do linfócito passageiro
Aloanticorpos produzidos pelo receptor decorrentes da exposição transfusional
Aloanticorpos produzidos pelo receptor decorrentes da exposição a antígenos presentes nas hemácias contaminantes ou no endotélio do órgão transplantado
Anemia hemolítica autoimune
Transferência passiva de anticorpos – transfusão de plasma ou plaquetas
Anemia hemolítica induzida por drogas
Anemia hemolítica microangiopática
<ul style="list-style-type: none"> • Secundária a sepse grave ou infecção por citomegalovírus • Induzida por drogas - mecanismo imune ou tóxico direto • Síndrome hemolítica urêmica associada a Shiga-toxina • Síndrome hemolítica urêmica atípica • Púrpura Trombocitopênica Trombótica
Sepse por <i>Clostridium perfringens</i>
Hemólise associada à diálise

1. 3. 1. 1. 1. Anemia hemolítica imune

Quando a meia vida das hemácias na circulação é reduzida devido a auto ou aloanticorpos, o paciente é diagnosticado como tendo anemia hemolítica imune. A hemólise imune pode ser intravascular ou extravascular.

A hemólise intravascular é causada por anticorpos capazes de mediar a ligação do complemento às hemácias. O resultado é a formação de complexo de ataque à membrana e a produção de poros na membrana eritrocitária, que pode levar à destruição de mais de 200 mL de eritrócitos em uma hora (Flegel, 2015). A hemólise intravascular é invariavelmente associada com aumento da hemoglobina livre, diminuição da biodisponibilidade de óxido nítrico e, ocasionalmente, pode levar a insuficiência renal aguda (Savage, 2016).

Na hemólise extravascular, a hemácia é sensibilizada e retirada habitualmente pelo baço, por fagocitose no sistema retículo-endotelial. As características clínico-laboratoriais de hemólise aparecem geralmente após 2 a 3 semanas (Berseus *et al.*, 2013; Flegel, 2015; Gardner *et al.*, 2015). A hemólise extravascular é limitada a 0,25 mL de hemácias/kg/h pela capacidade do sistema retículo-endotelial de retirar as hemácias sensibilizadas da circulação (Flegel, 2015).

Os anticorpos implicados em hemólise imune podem ser identificados pela positividade no teste direto da antiglobulina (TAD), na pesquisa de anticorpos irregulares (PAI ou Coombs indireto) ou pela aglutinação direta em tubo. O TAD é usado para se verificar se as hemácias têm complemento e/ou imunoglobulina G (IgG) na sua superfície (Zantek *et al.*, 2012). O princípio do teste é que a antiglobulina humana (soro de Coombs) aglutina as hemácias sensibilizadas *in vivo* (com IgG ou C3d em sua superfície) (Zantek *et al.*, 2012; Segel e Lichtman, 2014). Na PAI, é utilizada também antiglobulina humana para a visualização da sensibilização da hemácia por anticorpos IgG e/ou complemento, porém a sensibilização ocorre *in vitro*, com a utilização de hemácias-teste e o plasma ou soro do paciente. Finalmente, a identificação de anticorpos da classe IgM livres no

plasma pode ser realizada pelo método de aglutinação direta, sem a necessidade da adição da antiglobulina humana.

Existem atualmente mais de 340 antígenos eritrocitários definidos e, contra qualquer um desses antígenos, pode-se ter um anticorpo com possibilidade de causar hemólise (**AABB Technical Manual**, 2014). Os anticorpos mais comumente implicados em hemólise imune são (em ordem) anti-K, -E, -Fya, -c, -D, -Jka, -Jkb, -Fyb, -C e -e (Garratty, 2005), além do anti-A e anti-B.

1. 3. 1. 1. 1. 1. Anemia hemolítica autoimune

Anemia hemolítica autoimune (AHAI) pode ocorrer como um evento primário (idiopática) ou secundário a alguma condição associada ou terapia medicamentosa (Garratty, 2005). AHAI pode ocorrer no pós-transplante de órgãos sólidos e é definida como uma doença em que os autoanticorpos produzidos têm como alvo os antígenos eritrocitários, resultando em destruição prematura com compensação inadequada (Bass *et al.*, 2014), levando a um quadro de anemia associada normalmente com reticulocitose.

Esse grupo de doenças é relativamente raro, afetando 1-3 por 100. 000 habitantes por ano (Bass *et al.*, 2014). Habitualmente, as AHAI têm autoanticorpos ligados às hemácias detectados a partir da positividade no TAD. Uma pequena porcentagem de AHAI pode apresentar TAD negativo (Segel e Lichtman, 2014). O TAD pode ser positivo em até 15% dos pacientes hospitalizados, sem, no entanto, estar associado à hemólise (Zantek *et al.*, 2012).

A maior parte dos anticorpos antieritrocitários é incapaz de ativar complemento e a hemólise está relacionada à retirada precoce da hemácia opsonizada ou sensibilizada da circulação. Macrófagos têm receptores de alta afinidade por IgG3 e IgG1, em menor grau. Os receptores são de baixa afinidade

para IgG2 e sem afinidade para IgG4. Portanto, IgG1 e IgG3 são usualmente associadas com redução da sobrevivência das hemácias, enquanto IgG4 não está associada com hemólise e grandes quantidades de IgG2 ligadas à membrana eritrocitária são necessárias para a retirada da hemácia da circulação (Pruss *et al.*, 2003).

Os autoanticorpos que causam AHAI podem ter a temperatura ótima da reação de 37°C (autoanticorpos quentes) ou de 0 a 5°C (autoanticorpos frios). Baseada na investigação clínico-laboratorial, as AHAI podem ser classificadas em quentes, frias (síndrome da aglutinina fria, hemoglobinúria paroxística a frio) e AHAI induzida por drogas (AHAId) (Garratty, 2005).

AHAI a quente pode ocorrer em qualquer idade; pode ser aguda, transitória ou crônica; a hemólise pode responder rapidamente ao tratamento (corticoide, esplenectomia) ou ser refratária (Garratty, 2005; King e Ness, 2005). É a AHAI mais comum, sendo responsável por mais de 80% das AHAI. A síndrome da aglutinina fria ocorre comumente em pacientes mais idosos e pode ser secundária a alguma paraproteína monoclonal IgM (em doenças plasmocitárias ou linfoproliferativas), ou secundária à infecção (micoplasma, na maioria dos casos) quando a IgM é policlonal. Finalmente, a hemoglobinúria paroxística a frio se apresenta como anemia hemolítica aguda transitória em crianças e normalmente está associada a infecções (Garratty, 2005).

1. 3. 1. 1. 1. 2. Anemia hemolítica autoimune induzida por drogas

Anemia hemolítica induzida por drogas é outra possível causa de hemólise (Bass *et al.*, 2014). Apesar de existirem mais de 130 drogas associadas a essa entidade, ela é relativamente rara, acometendo aproximadamente 1 a cada milhão de indivíduos (Garratty, 2010; Bass *et al.*, 2014; Garratty e Arndt, 2014). A magnitude da hemólise pode variar amplamente, podendo passar despercebida.

O primeiro conceito que se deve ter para se entender a fisiopatologia da AHAI-id é que, para ser imunogênica, uma molécula deve ter um peso de mais de 1000 kDa, preferencialmente mais de 10.000 kDa e as drogas têm menos de 100 kDa. Esses haptenos são antigênicos, mas não imunogênicos, ao menos que se conjuguem a moléculas carreadoras grandes (usualmente uma proteína). Esses conjugados podem provocar uma resposta imune composta a um anticorpo contra a droga apenas, a um antígeno que é parte droga, parte proteína carreadora, ou à proteína carreadora apenas (Figura 1) (Garratty, 2010).

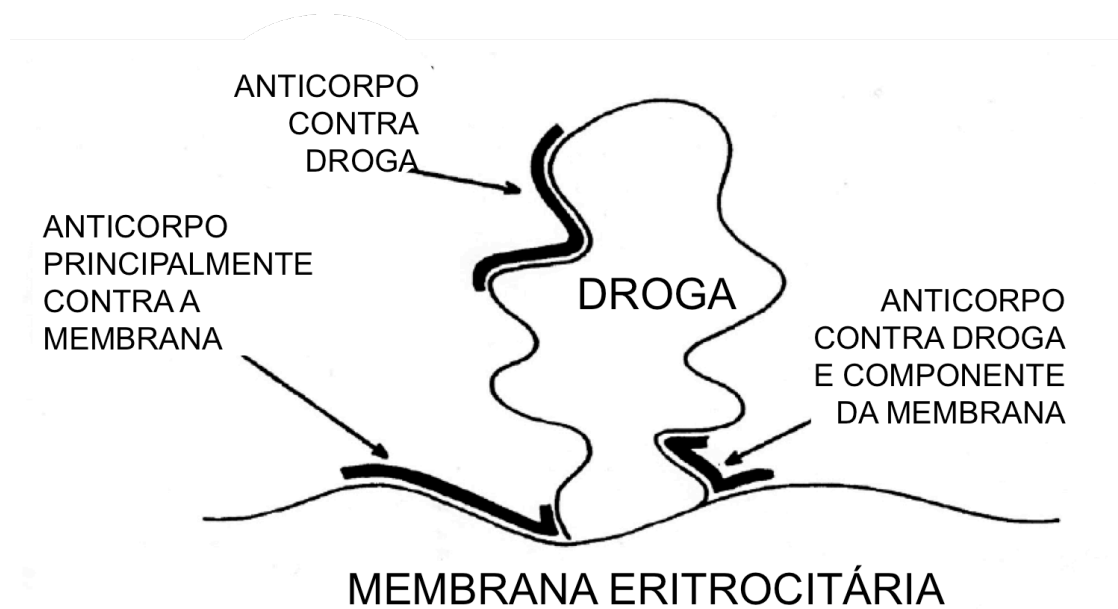


Figura 1. Representação da hipótese unificadora de reações por anticorpos droga-induzidos. Desenho adaptado de Arndt PA, 2014. A droga se liga à membrana da hemácia e os anticorpos droga-induzidos podem se ligar a (1) droga apenas, (2) droga+membrana, (3) principalmente membrana e (4) combinação dos três primeiros.

A AHAI-id pode ser dividida em dois mecanismos principais, a droga-dependente, em que a presença da droga no teste é obrigatória para a detecção dos anticorpos, e a droga-independente, em que não há necessidade da presença da droga no teste para que a atividade hemolítica seja observada (Arndt e Garratty, 2005; Bass *et al.*, 2014).

O mecanismo droga-dependente pode ser categorizado em dois subtipos, de acordo com a metodologia de detecção dos anticorpos: 1) os anticorpos reagem com hemácias revestidas pela droga e são inibidos pela adição da droga solúvel ao sistema, e 2) os anticorpos não reagem com hemácias tratadas, reagindo apenas quando droga, anticorpos e hemácias são misturados no teste (Arndt e Garratty, 2005; Arndt, 2014). As drogas mais classicamente associadas à AHAI droga dependente são as cefalosporinas e as penicilinas (Arndt, 2014; Bass *et al.*, 2014).

Existem dois tipos de anticorpos droga-independentes: a) verdadeiros autoanticorpos que são os únicos anticorpos detectados; e b) anticorpos que reagem como autoanticorpos *in vitro* e são encontrados em combinação com anticorpos droga dependentes. A etiologia dos autoanticorpos verdadeiros é ainda desconhecida, mas aparentemente está relacionada a medicações capazes de alterar o sistema imune levando a uma resposta autoimune. Os testes sorológicos são idênticos aos de uma AHAI e as drogas classicamente associadas com esse mecanismo são a metildopa e a fludarabina. Em relação ao outro grupo (b), acredita-se que seja um anticorpo direcionado a um antígeno eritrocitário associado à droga. As medicações mais implicadas são algumas cefalosporinas e a estreptomicina (Arndt e Garratty, 2005).

Na AHAI-id, o teste direto da antiglobulina (TAD) é usualmente positivo, mas pode ser negativo quando a densidade de anticorpos é baixa. É importante destacar que os testes para AHAI-id devem ser realizados na presença da droga ou de seus metabólitos e não são testes realizados rotineiramente na avaliação imunohematológica (IH) de pacientes (Garbe *et al.*, 2011).

1. 3. 1. 1. 1. 3. Anemia hemolítica aloimune

1. 3. 1. 1. 1. 3. 1. Síndrome do Linfócito Passageiro

Outra causa de hemólise imune que pode ocorrer pós-TH é a Síndrome do Linfócito Passageiro (SLP). Para entender um pouco da fisiopatologia dessa complicação, deve-se lembrar que apenas cerca de 80% do fígado é constituído de hepatócitos (Fasbender *et al.*, 2016). Os 20% restantes incluem: cerca de 20% de células de Kupffer, 40% de células endoteliais, 20% de células estreladas e biliares e 20% de linfócitos (Fasbender *et al.*, 2016). Portanto, linfócitos são transplantados juntamente com o fígado do doador (Hsiao *et al.*, 2016).

Devido à disponibilidade limitada de doadores de órgãos, muitas vezes são realizados transplantes não isogrupo. No Brasil, a legislação do transplante autoriza apenas a realização de transplantes com incompatibilidade ABO menor. Essa incompatibilidade é caracterizada pela presença de anticorpos pré-formados, habitualmente anti-A e/ou anti-B, que reagirão com as hemácias do receptor, podendo causar hemólise (Ramsey, 1991; Smith, 2010). A SLP ocorre em pacientes submetidos a transplante com esse tipo incompatibilidade, que permite a transferência de clones de linfócitos B viáveis, produtores de hemolisinas/hemaglutininas anti-A e/ou anti-B presentes no órgão transplantado (Ramsey *et al.*, 1989; Ramsey, 1991; Audet *et al.*, 2008). Esses linfócitos estão associados à anemia hemolítica aloimune, autolimitada e, geralmente, não fatal (Audet *et al.*, 2008). Esse fenômeno ocorre, por exemplo, em transplante de órgão O em paciente A. Além da incompatibilidade ABO menor, outros fatores de risco para desenvolvimento da SLP pós-transplante não são bem caracterizados, porém o perfil do receptor (fenotipagem que prevê o *status* secretor de antígenos ABO), o gênero, o tempo de isquemia menor, com maior probabilidade de manutenção de linfócitos

viáveis, e uso de medicações foram relacionados ao aparecimento dessa síndrome (Ramsey, 1991).

A Figura 2 traz uma representação da ocorrência e das complicações da SLP pós-transplante hepático.

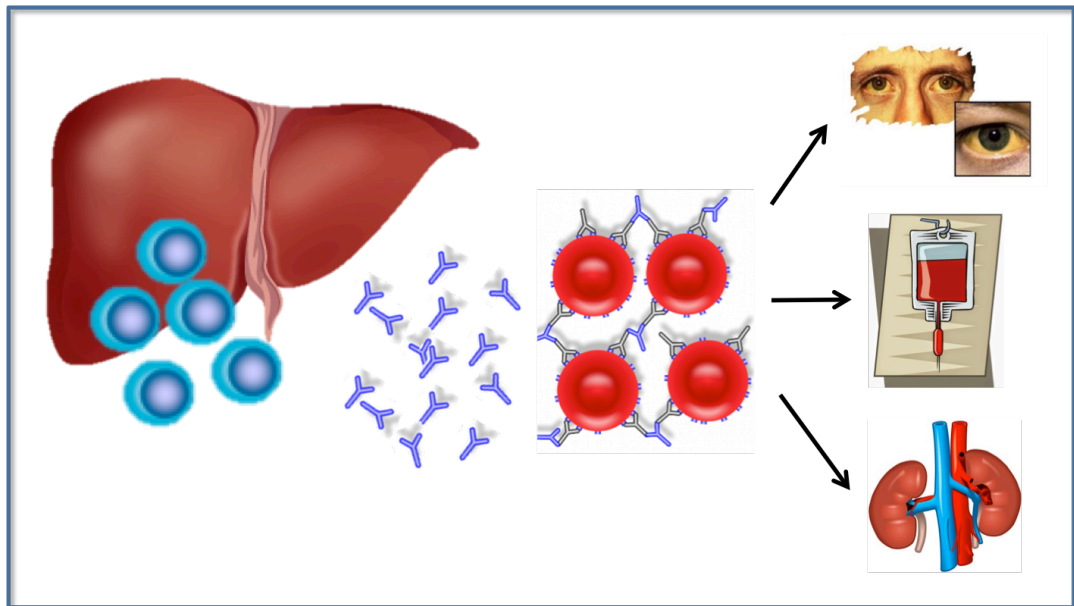


Figura 2: Representação da ocorrência e das complicações da SLP no pós-transplante hepático.

Os linfócitos do doador transferidos passivamente no fígado sofrem estímulo antigênico com formação de anticorpos, que se ligam às hemácias do receptor ou hemácias transfundidas, provocando hemólise intra ou extravascular. A hemólise geralmente causa icterícia, anemia, com aumento da necessidade transfusional e, em casos mais graves, insuficiência renal aguda. Fonte: própria autora.

SLP também pode ocorrer por anticorpos contra outros antígenos eritrocitários. Para isso, é necessário, via de regra, que o doador tenha sido exposto a alguma hemácia estranha, por gestação, transfusão, compartilhamento de seringas ou transplante (Karanth *et al.*, 2014; Squires, 2014). Indubitavelmente, o anticorpo irregular mais frequente detectado é o anti-D, pela alta imunogenicidade desse antígeno (Pollack *et al.*, 1971). Existem diversas descrições na literatura de SLP por anti-D (Frohn *et al.*, 2002; Ainsworth *et al.*, 2009; Karanth *et al.*, 2014; Romero *et al.*, 2015) e anticorpos contra outros antígenos do sistema RH (Cserti-Gazdewich *et al.*, 2009; Turino-Luque *et al.*, 2012; Hurtarte-Sandoval *et al.*, 2015).

1. 3. 1. 1. 1. 3. 2. Reações transfusionais

Anemias hemolíticas aloimunes pós-transplante também podem ocorrer por reações transfusionais com hemólise imediata e tardia. As reações transfusionais acontecem quando anticorpos presentes no plasma do receptor reagem com hemácias transfundidas.

Os anticorpos irregulares, produzidos contra antígenos eritrocitários não pertencentes ao sistema ABO, podem causar reações transfusionais hemolíticas (Garratty, 2005), que podem ser classificadas como hemolítica intravascular imediata (Savage, 2016) ou hemolítica tardia (Berseus *et al.*, 2013; Hendrickson *et al.*, 2014; Delaney *et al.*, 2016). O anticorpo pode ser detectável no plasma no momento da transfusão, levando a uma reação imediata, ou pode haver uma resposta anamnésica e linfócitos B de memória podem produzir anticorpos, com reação hemolítica tardia, usualmente em um período de 7 a 14 dias (Garratty, 2005).

Os hepatopatas apresentam alterações hematológicas que, acrescidas às complicações inerentes ao TH, tornam esses pacientes um desafio ao cuidado. Eles também são frequentemente expostos a drogas e hemocomponentes que podem desencadear alterações imunológicas, que requerem condutas rápidas e acertadas. Não foi encontrado nenhum estudo, na literatura pesquisada, que avaliou de forma prospectiva as anemias hemolíticas imunes no contexto do transplante hepático. O conhecimento de sua incidência e dos fatores de risco para seu desenvolvimento poderá facilitar o diagnóstico precoce e o manejo adequado dos pacientes transplantados, com provável impacto na sobrevida do receptor.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2. 1. Objetivo principal:

Avaliar a prevalência e os fatores de risco para o desenvolvimento de anemia hemolítica imune nos pacientes submetidos a transplante hepático.

2. 2. Objetivos secundários:

- a) Avaliar a prevalência de TAD e PAI positivos no pré-transplante hepático e correlacionar com a presença de anemia, alterações das provas de hemólise (aumento de LDH, bilirrubina indireta e reticulócitos), doença de base, gravidade da hepatopatia, uso de medicações e tipagem ABO e RhD;
- b) Avaliar a prevalência de TAD e PAI positivos no pós-transplante hepático e correlacionar com a presença de anemia, alterações das provas de hemólise, doença de base, gravidade da hepatopatia, uso de medicações, transfusão de hemocomponentes e tipagem ABO e RhD;
- c) Avaliar os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de SLP nos pacientes submetidos a transplante hepático.
- d) Avaliar a presença e a especificidade de anticorpos irregulares nas amostras doadores de fígado.

3. MÉTODO

3. MÉTODO

3. 1. Casuística

Foram incluídos, de forma consecutiva, 175 pacientes submetidos a 172 transplantes hepáticos de doador falecido e 7 transplantes com enxertos de pacientes com PAF (transplante dominó). Todos os pacientes incluídos eram seguidos no Serviço de Transplante Hepático do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) da Universidade Federal do Ceará. Cento e setenta e um pacientes foram transplantados no HUWC e quatro pacientes no Hospital São Carlos (HSC), entre setembro de 2014 e abril de 2016.

Critérios de inclusão dos receptores:

- 1) Pacientes submetidos a transplante hepático que aceitaram participar do estudo.

Critérios de exclusão dos receptores:

- 1) Pacientes submetidos a transplante de múltiplos órgãos.
- 2) Pacientes que não aceitaram participar do estudo.
- 3) Pacientes que foram a óbito nas primeiras 4 semanas – foram excluídos da análise das variáveis pós-transplante.

Critérios de inclusão dos doadores:

- 1) Doadores falecidos cujos fígados foram transplantados nos pacientes incluídos no estudo.

Critérios de exclusão dos doadores:

- 1) Doadores de órgãos de outro estado ou que não foi possível a coleta das amostras para os testes IH.

Todos os pacientes ou responsáveis legais assinaram termo de consentimento para participação do estudo e utilização das amostras para avaliação IH (apêndice 1).

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Médica do HUWC (CAAE 18228613. 1. 0000. 5045).

3. 2. Coleta das amostras

Foram coletadas amostras para avaliação no pré-transplante, pelo menos nos 7 dias consecutivos ao transplante (enquanto o paciente permanecia internado) e semanalmente até completar 4 semanas. Os exames que não fazem parte do protocolo do serviço de Transplante Hepático foram realizados nas mesmas amostras coletadas para a avaliação de rotina dos pacientes.

As amostras dos doadores foram coletadas no momento da captação do fígado e encaminhadas ao Laboratório de Imuno-hematologia do Hemoce. Foi utilizado apenas um tubo com EDTA de cada doador para realização dos testes IH.

3. 3. Hemograma completo e contagem de reticulócitos

Um tubo com EDTA foi utilizado para a realização de hemograma completo e contagem de reticulócitos, no contador celular automático *Cell Dyn Ruby* (Abbott, SP, Brasil) , para os realizados no laboratório de Hematologia do HUWC ou Sysmex

XT 1800 (Sismex, Japão), no HSC. Foi utilizado um *kit* próprio para contagem de reticulócitos (Abbott, SP, Brasil) no HUWC e a contagem de reticulócitos no HSC foi feita de forma manual com azul de crezil brilhante.

3. 4. Exames bioquímicos

A amostra coletada em tubo sem anticoagulante e com separador de coágulo foi encaminhada ao laboratório de bioquímica do HUWC, onde, após centrifugação, foram realizados os testes de concentração de LDH e de bilirrubinas, no equipamento CMD 800i, (Wiener Lab, Argentina), no HUWC, e no Cobas Integra (Roche Diagnostic, Alemanha), no HSC.

3. 5. Testes imuno-hematológicos

Na amostra do doador, foram realizados:

- a. tipagem ABO e RhD, com soros anti-A, anti-B, anti-D e controle Rh (Fresenius, São Paulo, Brasil) e hemácias A1 e B (Revercel, Fresenius), conforme orientação do fabricante;
- b. fenotipagem eritrocitária para C, c, E, e, K, k, Kp (a), Kp (b), Jk (a), Jk (b), M, N, S, s, Fy (a), Fy (b), P1, Lu (a), Lu (b), Le (a), Le (b), utilizando cartela de Rh-Kell e os ID-Perfil I, II e III (BioRad, Lagoa Santa, Brasil), conforme orientação do fabricante;
- c. PAI em tubo à temperatura ambiente, com hemácias do Triacel (Fresenius), conforme orientação do fabricante;

- d. PAI em cartela de gel centrifugação Liss-Coombs IgG \pm C3d (BioRad) com hemácias Diacel I+II (BioRad), conforme orientação do fabricante;
- e. PAI em cartela de gel centrifugação de NaCl (BioRad) com as hemácias do Diacel I+II após tratamento com papaína (BioRad), conforme orientação do fabricante;
- f. TAD poliespecífico em cartela de gel centrifugação Liss-Coombs IgG \pm C3d (BioRad), conforme orientação do fabricante;
- g. TAD monoespecífico, quando TAD poliespecífico positivo, em cartela TAD mono (IgG+IgA+IgM+C3c+C3d+ctl, BioRad, Lagoa Santa, Brasil), conforme orientação do fabricante;
- h. Eluato pela técnica de Glicina-ácida, quando TAD positivo, utilizando o kit DiaCidel (BioRad), conforme orientação do fabricante. O eluato foi testado com hemácias do DiaPanel e DiaPanel P (BioRad) e hemácias do Revercel diluídas a 1% com diluente 2 (BioRad), quando doador não O, para teste em cartela de gel-centrifugação.

As amostras dos pacientes coletadas em tubo com EDTA para realização de hemograma e reticulócitos foram utilizadas para a análise dos parâmetros de IH no Laboratório de Imuno-hematologia do Hemoce. Os seguintes testes foram realizados:

- a. tipagem ABO e RhD, em tubo, com soros anti-A, anti-B, anti-D e controle Rh (Fresenius) e hemácias A1 e B (Revercel, Fresenius), na amostra pré-transplante, conforme orientação do fabricante. A avaliação da presença de anti-A e/ou anti-B na reversa foi realizada em todas as amostras de receptores não O.
- b. fenotipagem eritrocitária, nos pacientes sem transfusão de concentrados de hemácias (CH) nos últimos três meses, para C, c, E, e, K, k, Kp (a), Kp (b), Jk (a), Jk (b), M, N, S, s, Fy (a), Fy (b), P1, Lu (a), Lu (b), Le (a), Le (b), utilizando cartela de Rh-Kell e os ID-Perfill, II e III (BioRad), conforme orientação do fabricante;

- c. PAI em tubo à temperatura ambiente, com hemácias do Triacel (Fresenius), conforme orientação do fabricante;
- d. PAI em cartela de gel centrifugação Liss-Coombs IgG ± C3d (BioRad) com hemácias Diacel I+II (BioRad), conforme orientação do fabricante;
- e. PAI em cartela de gel centrifugação de NaCl (BioRad) com as hemácias do Diacel I+II após tratamento com papaína (BioRad), conforme orientação do fabricante;
- f. TAD poliespecífico em cartela de gel centrifugação Liss-Coombs contendo anticorpos contra IgG + C3d humanos (BioRad), conforme orientação do fabricante;
- g. TAD monoespecífico, quando TAD poliespecífico positivo, em cartela de gel centrifugação contendo antiglobulina monoespecífica contra IgG+IgA+IgM+C3c+C3d (BioRad), conforme orientação do fabricante;
- h. Eluato pela técnica de Glicina-ácida, quando TAD positivo, utilizando o kit DiaCidel (Bio-Rad), conforme orientação do fabricante. O eluato foi testado com hemácias do DiaPanel e DiaPanel P (BioRad) e hemácias do Revercel diluídas a 1% com diluente 2 (BioRad), quando doador não O, para teste em cartela de gel-centrifugação.

3. 6. Verificação da especificidade dos anticorpos e definição de anemia hemolítica imune e anticorpos com importância clínica

Todo anticorpo identificado foi confirmado, conforme tabela de probabilidades descrita no Manual Técnico da AABB (Associação Americana de Bancos de

Sangue), com pelo menos 3 hemácias positivas e 3 hemácias negativas para o antígeno com especificidade suspeita (**AABB Technical Manual**, 2014).

Definiu-se anemia hemolítica imune ou hemólise imune como a redução da concentração de hemoglobina associada a aumento de LDH, bilirrubina indireta e reticulócitos, na presença de anticorpos direcionados a antígenos eritrocitários presentes nas hemácias autólogas ou transfundidas.

Definiu-se anticorpo com importância clínica todo aquele que reage em fase de antiglobulina humana ou aquele anticorpo previamente definido na literatura como clinicamente significativo, mesmo que só reaja com hemácias tratadas com enzima.

3. 7. Classificação CTP (Child e Turcotte, 1964; Pugh *et al.*, 1973) e análise pós-transplante

Os pacientes com hepatite fulminante e PAF não foram classificados no escore de CTP. Para avaliação das variáveis pós-transplante, os dez pacientes que foram a óbito durante as quatro semanas do estudo foram excluídos das análises pós-transplante.

3. 8. Tempo de isquemia e perfil Lewis

Tempo de isquemia foi definido como o tempo entre a parada circulatória do doador (pinçamento da aorta) até a reperfusão do enxerto no receptor (tempo total

de isquemia). Tempo de isquemia foi avaliado em todos os receptores submetidos a transplante com incompatibilidade ABO menor.

Pacientes com perfil Le (a-b+) foram classificados como secretores e os demais, como não secretores. Perfil Lewis foi avaliado em todos os receptores submetidos a transplante com incompatibilidade ABO menor.

3.9. Critérios de transfusão

As transfusões no período intraoperatório ocorreram a critério da equipe de anesthesiologia, baseadas em sangramento maior, sangramento microvascular, nível de Hb e plaquetas, INR, TTPa e fibrinogênio. As transfusões pós-operatórias seguiram parâmetros restritivos, com transfusão de CH se Hb < 7 g/dL em pacientes sintomáticos, na presença de sangramento e plaquetas < 50.000/mm³ (CP), INR > 2 e/ou relação de TTPa > 1,5 (plasma) ou fibrinogênio < 100 mg/dL (crioprecipitado).

3.10. Coleta dos dados

Os dados de cada paciente em relação a gênero, idade, diagnóstico, MELD calculado (Kamath *et al.*, 2001), e CTP (Child e Turcotte, 1964; Pugh *et al.*, 1973), imunossupressores e outras medicações foram coletados do prontuário. O tempo de isquemia foi coletado do site do Sistema Nacional de Transplantes. Os hemocomponentes transfundidos foram acessados a partir do sistema informatizado do Hemoce (Sistema de Banco de Sangue).

4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram coletados no Excel 2011 para Mac e importados para o software SPSS 24 IBM, onde as análises estatísticas foram realizadas. A análise estatística dos exames pós-transplante foi realizada com a exclusão dos 10 pacientes que foram a óbito no período do estudo.

Os pacientes foram avaliados inicialmente com os valores brutos de Hb, sendo, posteriormente, categorizados em presença e ausência de anemia, conforme o gênero, de acordo com a definição da Organização Mundial da Saúde. Homens foram classificados com anemia quando $Hb < 13g/dL$ e mulheres, quando $Hb < 12g/dL$ (Who, 2011). Para análise estatística das transfusões, os pacientes foram divididos em dois grupos: transfundidos e não transfundidos. Os pacientes que apresentaram associação de etiologias da cirrose e/ou CHC foram incluídos em todos os grupos pertinentes para a realização da análise estatística.

Na condição de normalidade dos dados e diferença aceitável de variabilidade entre os grupos, a comparação entre duas médias foi feita pelo teste t de Student (teste paramétrico). No caso de não normalidade, foi aplicado o teste de Mann-Whitney ou Kruskal Wallis, quando apropriado. Para as variáveis categóricas, utilizou-se porcentagem e aplicou-se o teste exato de Fisher, para categorias com $N < 20$, ou teste qui-quadrado, para as demais situações.

As correlações entre variáveis contínuas foram avaliadas pelo o coeficiente de correlação de *Spearman*. Foram realizadas regressão logística e regressão linear generalizada, quando necessárias, e estimados os respectivos *Odds ratios* (OD) e intervalos de confiança de 95%. Foi observada normalidade dos resíduos quantílicos aleatorizados dos modelos. Para análise multivariada foram selecionadas as variáveis com $p < 0,1$ na análise univariada. Foram considerados significativos valores de $p < 0,05$ (5%).

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

5. 1. Descrição das características dos pacientes

Dos 175 pacientes avaliados, 105 (60%) eram do gênero masculino. A idade média dos pacientes foi de 52,1 anos (desvio padrão: 14,6 anos). Trinta pacientes (18,4%) foram classificados como CTP A, 71 (43,6%) como B e 62 (38%) como C. A mediana do MELD calculado foi de 20 (mínimo-máximo: 6-52), semelhante nos dois gêneros ($p=0,176$).

As etiologias mais prevalentes da cirrose foram: VHC em 59 casos (33,7%), álcool em 44 casos (25,1%), VHB em 18 casos (10,3%), sendo 8 associados a VHD (vírus da hepatite delta), e hepatite autoimune (HAI) em 12 casos (6,9%). Vinte e três pacientes (13,1%) haviam recebido o diagnóstico de cirrose criptogênica e cinco pacientes (2,8%) foram transplantados por hepatite fulminante. Sessenta e um pacientes (34,85%) receberam situação especial por CHC.

Em relação à idade, pacientes com hepatite autoimune (HAI - HAI vs. não-HAI: mediana: 20 (mínimo: 13 - máximo: 64) vs. 57 (8-74) anos, $p=0,001$) e hepatite fulminante (hepatite fulminante vs. demais diagnósticos: 20 (8-65) vs. 57 (13-74) anos, $p=0,039$) apresentaram mediana de idade menor, assim como os pacientes com PAF (PAF vs. não PAF: 31 (30-49) vs. 57 (8-74) anos, $p=0,001$) e VHD e VHB (VHD e VHB vs. demais diagnósticos: 39 (27-59) vs. 57 (8-74) anos, $p=0,007$).

Em relação à gravidade avaliada pelo MELD calculado, pacientes com CHC (MELD de CHC vs. não CHC: $13,9 \pm 4,9$ vs. $22,8 \pm 8,9$, $p<0,001$) e PAF (MELD de PAF vs. não PAF: 7 (6-9) vs. 20 (7-52), $p<0,001$) eram menos graves, quando avaliados pelo MELD. Pacientes com hepatite fulminante apresentaram MELD mais elevados (hepatite fulminante vs. demais diagnósticos: 40 (28-50) vs. 20 (6-52), $p<0,001$). Pacientes que usavam furosemida também apresentaram MELD mais elevado (furosemida vs. não furosemida: 21 (11-52) vs. 18 (6-50), $p=0,043$). As

características clínicas dos pacientes, de acordo com o gênero, estão evidenciadas na Tabela 05.

Tabela 05 – Características clínicas dos 175 pacientes submetidos a transplante de fígado

Características	Feminino	Masculino	P
Número de pacientes	70	105	
Idade média (anos)	47,3 ± 17,9	55,1 ± 10,9	< 0,01
CTP A	11 (15,7%)	19 (18,1%)	0,058
CTP B	24 (39,3%)	47 (44,8%)	
CTP C	26 (37,1%)	36 (34,3%)	
MELD calculado	21,4 ± 10,5	18,8 ± 7,5	0,176
Hepatite fulminante	5 (7,1%)	0	0,009
Vírus da hepatite B	9 (12,9%)	9 (8,6%)	0,361
Vírus da hepatite C	15 (21,4%)	44 (41,9%)	0,005
Álcool	1 (1,4%)	43 (41%)	< 0,001
Hepatite autoimune	10 (14,3%)	2 (1,9%)	0,001
Carcinoma hepatocelular	17 (24,3%)	44 (41,9%)	0,017

CTP: Classificação Child-Turcotte-Pugh (excluídos os pacientes com insuficiência hepática aguda e aqueles com polineuropatia amiloidótica familiar, n=164), MELD: *Model for End-Stage Liver Disease*. Os pacientes que apresentaram associação de etiologias da cirrose e/ou CHC foram incluídos em todos os grupos pertinentes. Valores expressos como média ± desvio padrão ou número absoluto (porcentagem). Considerado p significativo quando menor que 0,05. Análise realizada por Teste de Mann-Whitney, teste exato de Fisher ou Qui quadrado.

5. 2. Pré-transplante

Em relação à tipagem ABO/RhD dos receptores, 60 pacientes eram A+; três A-; 23 B+; dois B-; dois AB+; três AB-; 78 O+ e quatro O-. Houve diferença entre os MELD de acordo com a tipagem ABO dos receptores (A: 20 (6-52), O: 20 (6-50), B: 18 (7-36) e AB: 14 (9-20), p<0,001), porém sem diferença na necessidade transfusional.

As tipagens ABO/RhD dos doadores seguiram padrões semelhantes às dos receptores, sendo que 59 eram A+, dois A-, 15 B+, dois B-, dois AB+, um AB-, 94 O+ e três O-. Foram avaliadas amostras de 142 doadores, sendo ABO/RhD idênticos à descrição do registro no Sistema Nacional de Transplantes em 141 deles. Um doador O foi erroneamente tipado como A. Dois doadores apresentaram TAD positivo (IgG), ambos com eluato negativo. Um doador apresentou anti-c reagente apenas em enzima.

A Tabela 06 apresenta a distribuição dos pacientes e doadores quanto à tipagem ABO/RhD.

Tabela 06 – Distribuição dos pacientes e doadores quanto à tipagem ABO/RhD

Tipagem ABO	Pacientes	Doadores
A-	3 (1,7%)	2 (1,1%)
A+	60 (34,3%)	59 (33,1%)
AB-	3 (1,7%)	1 (0,6%)
AB+	2 (1,1%)	2 (1,1%)
B-	2 (1,1%)	2 (1,1%)
B+	23 (13,1%)	15 (8,4%)
O-	4 (2,3%)	3 (1,7%)
O+	78 (44,6%)	94 (52,8%)

As tipagens dos doadores descritas foram retiradas do Sistema Nacional de Transplante.

5. 2. 1. Anemia e provas de hemólise pré-transplante

A Hb média dos pacientes no pré-transplante foi de $10,7 \pm 2,6$ g/dL nos homens e $10,2 \pm 2,5$ g/dL nas mulheres. Ao separar as mulheres com Hb < 12 g/dL e os homens com Hb < 13 g/dL, evidencia-se que 65,7% das mulheres (46/70) e 80% dos homens (84/105) estavam anêmicos antes do transplante ($p=0,034$).

A avaliação da série vermelha pré-transplante foi inicialmente realizada com as concentrações de hemoglobina. Na análise univariada, pacientes com hepatite fulminante em relação aos demais pacientes apresentaram, respectivamente, valores mais baixos de hemoglobina (Hb de pacientes com hepatite fulminante vs. demais pacientes: 6,9 (5,8-8,1) vs. 10,4 (5,91-16,3) g/dL, $p=0,001$). Pacientes com PAF, quando comparados aos pacientes com outros diagnósticos apresentaram, respectivamente, concentrações maiores de hemoglobina pré-TH (Hb de pacientes com PAF vs. demais pacientes: 14,2 (8,68-14,97) vs. 10,01 (5,85-16,3) g/dL, $p=0,004$), assim como aqueles com CHC em relação aos demais pacientes, respectivamente (Hb de pacientes com CHC vs. demais pacientes: 12,2 (6,44-16,3) vs. 9,57 (5,85-16) g/dL, $p<0,001$). Pacientes que utilizavam furosemida apresentaram valores menores de hemoglobina (Hb de pacientes em uso de furosemida vs. pacientes sem a droga: 9,07 (6,44-13,58) vs. 11,0 (5,85-16,3) g/dL). Pacientes com TAD positivo apresentaram concentrações mais baixas de Hb (Hb de pacientes com TAD positivo vs. TAD negativo: 8,78 (5,85-16,3) vs. 11,4 (5,91-16,3).

MELD teve correlação inversa com os valores de Hb pré-transplante ($r=-0,510$, $p<0,001$), apresentado na figura 3.

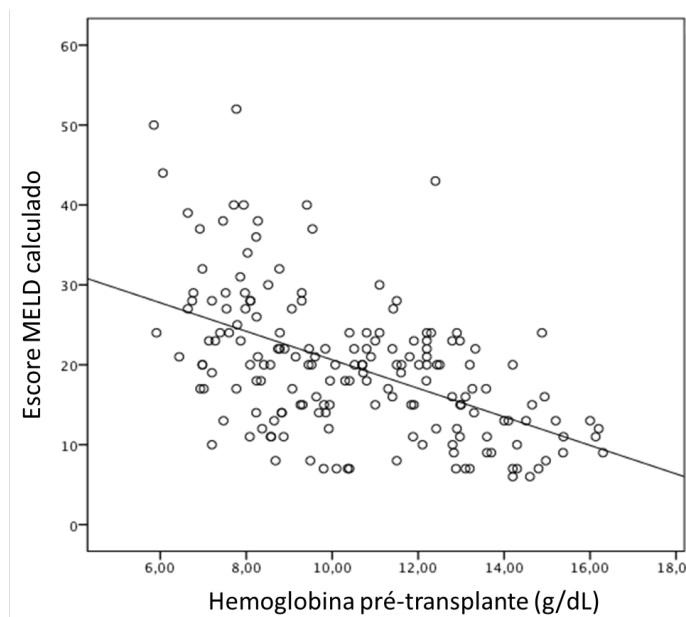


Figura 3. Gráfico de correlação de hemoglobina pré-transplante e MELD.
Correlação de Spearman: $r=-0,510$, $p<0,001$. MELD: *Model for End-Stage Liver Disease*

Na análise multivariada realizada com PAF, CHC, uso de furosemida, TAD positivo e MELD, MELD mais elevado (OR: 1,013, IC95% 1,008-1,017, $p < 0,001$), TAD positivo pré-TH (OR: 1,106, IC95% 1,106-1,035, $p = 0,003$) e uso de furosemida (OR: 1,083, IC95% 1,016-1,155, $p = 0,014$) foram fatores independentes para concentrações mais baixas de Hb pré-transplante (Tabela 07).

Tabela 07. Análise multivariada dos fatores de risco para concentrações reduzidas de hemoglobina pré-transplante hepático.

Variável	Odds Ratio	Intervalo de confiança 95%	p
Escore MELD	1,013	1,008-1,017	<0,001
Uso de furosemida	1,083	1,016-1,155	0,014
Carcinoma hepatocelular	0,979	0,911-1,053	0,573
Polineuropatia amiloidótica familiar	0,956	0,811-1,126	0,588
TAD positivo	1,106	1,035-1,181	0,014

Utilizada regressão logística e intervalo de confiança de 95%. Considerado $p < 0,05$ significante. MELD: *Model for End-Stage Liver Disease*

Posteriormente, os pacientes foram categorizados em anêmicos e não anêmicos. Homens apresentavam mais anemia do que as mulheres (homens com anemia vs. mulheres com anemia: 80% vs. 66,6%, $p = 0,034$). Pacientes com anemia tinham MELD mais elevado que os pacientes sem anemia (anemia vs. não-anemia: 21 (7-52) vs. 13 (6-43), $p < 0,001$). Pacientes com CHC apresentavam menos anemia (anemia em pacientes com CHC vs. sem CHC: 60,7% vs. 81,6%, $p = 0,0025$), assim como pacientes com PAF (anemia nos pacientes com PAF vs. outros diagnósticos: 14,3% vs. 76,8%, $p = 0,001$). Uso de furosemida relacionou-se a aumento da prevalência de anemia (anemia em pacientes com furosemida vs. sem furosemida: 89,1% vs. 67,2%, $p = 0,008$). Anemia pré-transplante foi mais frequente em pacientes com TAD positivo do que nos demais (anemia em pacientes com TAD positivo vs. TAD negativo: 86,7% vs. 63,8%, $p = 0,004$) - Tabela 08.

Tabela 08. Análise univariada dos fatores de risco para anemia pré-transplante hepático.

Variável	Com anemia	Sem anemia	p
Escore MELD	21 (7-52)	13 (6-43)	<0,001
Gênero masculino	84 (80%)	21 (20%)	0,034
Uso de furosemida	49 (89,1%)	6 (10,9%)	0,008
Carcinoma hepatocelular	37 (60,7%)	24 (39,3%)	0,003
Polineuropatia amiloidótica familiar	1 (14,3%)	6 (85,7%)	0,001
Teste direto de antiglobulina positivo	47 (88,7%)	6 (11,3%)	0,004

Valores expressos em n (%) ou mediana (mínimo-máximo). Utilizados qui-quadrado ou teste exato de Fisher para comparação das variáveis categóricas e Mann-Whitney para correlação de anemia com MELD. Considerado significativo $p < 0,05$. MELD: *Model for End-Stage Liver Disease*

Análise multivariada, por regressão logística, para correlação de anemia pré-TH com gênero, furosemida, CHC, PAF, TAD pré e MELD, evidenciou que tanto gênero masculino (*Odds ratio* (OR): 4,106, intervalo de confiança 95% (IC95%): 1,648-10,234, $p=0,002$), quanto valores mais altos de MELD (OR: 1,164, IC95%: 1,069-1,269, $p=0,001$) e uso de furosemida (OR: 3,025, IC95%: 1,031-8,874, $p=0,044$) foram fatores independentes para a ocorrência de anemia pré-TH. Os resultados da regressão logísticas estão expressos na Tabela 09.

Tabela 09. Análise multivariada dos fatores de risco para anemia pré-transplante hepático.

Variável	Odds Ratio	Intervalo de confiança 95%	p
Escore MELD	1,164	1,069-1,269	0,001
Gênero masculino	4,106	1,648-10,234	0,002
Uso de furosemida	3,025	1,031-8,874	0,044
Carcinoma hepatocelular	0,594	0,213-1,653	0,318
Polineuropatia amiloidótica familiar	0,307	0,026-3,692	0,352
TAD positivo	1,962	0,671-5,734	0,218

Utilizada regressão logística e intervalo de confiança de 95%. Considerado $p < 0,05$ significante. MELD: *Model for End-Stage Liver Disease*, TAD: Teste direto da antiglobulina.

Na avaliação do VCM pré-transplante, noventa e cinco pacientes (54,2%) apresentavam anemia normocítica. Não houve diferença entre VCM alterado e prevalência de anemia ($p=0,197$). Apenas um dos 15 pacientes (8,5%) com VCM baixo (<80 fL) não apresentava anemia. Vinte sete pacientes (15,4%) apresentavam VCM elevado (>100 fL), sendo que 19 desses (70%) estavam anêmicos. Reticulocitose, definida como contagem de reticulócitos acima de $90.000/\text{mm}^3$ foi encontrada em 28% dos pacientes avaliados.

A média do LDH pré-transplante foi de 469 ± 162 U/L. As médias e desvios padrão das concentrações de bilirrubina total e indireta foram $5,7 \pm 7,93$ mg/dL e $2,59 \pm 3,13$ mg/dL, respectivamente. LDH não teve relação com CHC ($p=0,274$), MELD ($p=0,446$), idade ($p=0,872$) etiologia da cirrose ou medicações.

Pacientes com hepatite fulminante apresentavam bilirrubinas indiretas mais elevadas (bilirrubina indireta em pacientes com hepatite fulminante vs. demais: $12,2$ (3,82-15,24) x $1,35$ (0,14-22,57), $p=0,001$). Pacientes com CHC apresentavam bilirrubinas indiretas menores (bilirrubina indireta em pacientes com CHC vs. sem CHC: $1,03$ (0,22-5,61) vs. $2,18$ (0,14-22,57), $p<0,001$) – Figura 4.

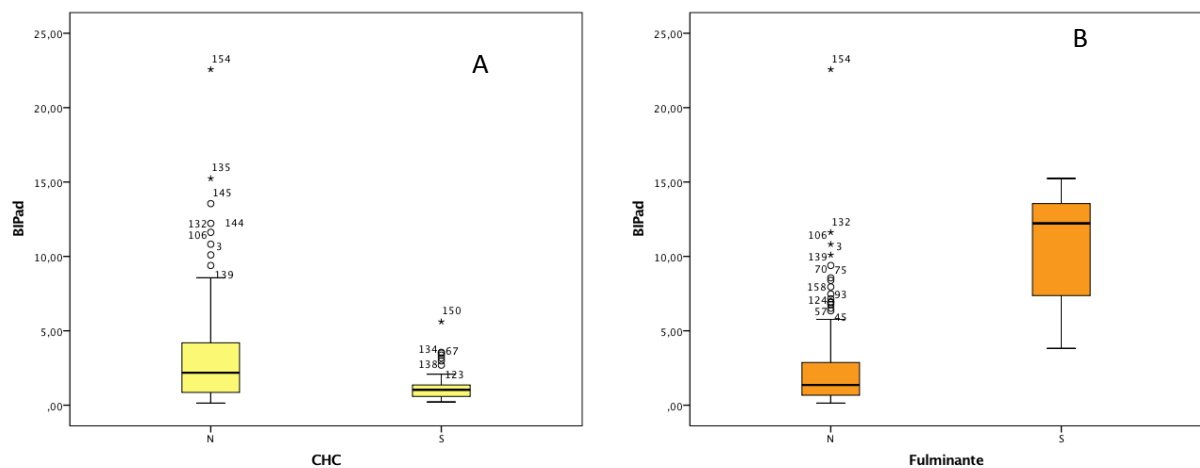


Figura 4. Representação da bilirrubina indireta pré-transplante hepático conforme presença de carcinoma hepatocelular (A) e hepatite fulminante (B).

5. 2. 2. Pesquisa de anticorpos irregulares pré-transplante

Nove pacientes (5,1%) apresentaram PAI positiva pré-transplante. Um paciente apresentou anti-V (identificado por prova de compatibilidade positiva), um anti-M sem amplitude térmica e dois anti-E. Um paciente com VHC e CHC apresentou anti-C associado a anti-e, com autocontrole negativo. Paciente era e positivo, sugerindo uma variante alélica. A amostra do paciente foi avaliada com biologia molecular, por *Bead-Chip RHCE*, porém nenhuma variante foi detectada. Quatro pacientes apresentaram anticorpo com especificidade não determinada, que reagiram apenas em tubo (dois) ou enzima (dois).

PAI positiva pré-TH, independente da metodologia utilizada na avaliação, não teve relação com idade, MELD, gênero, etiologia da cirrose, CTP, medicações e parâmetros bioquímicos ou hematológicos. PAI positiva pré-TH foi mais frequente em indivíduos RhD negativo (22,2% vs. 4,2%, $p=0,017$).

5. 2. 3. Teste direto da antiglobulina pré-transplante e eluato

Cinquenta e três pacientes (30,3%) apresentaram TAD positivo no pré-transplante, sem relação com o gênero ($p=0,546$), CTP ($p=0,118$) e ABO/RhD ($p=0,459$). Na análise univariada, houve relação entre TAD pré-TH e gravidade da hepatopatia avaliada pelo MELD (MELD dos pacientes com TAD positivo vs. TAD negativo: 22 (9-50) vs. 18 (6-52), $p=0,001$ – Figura 5).

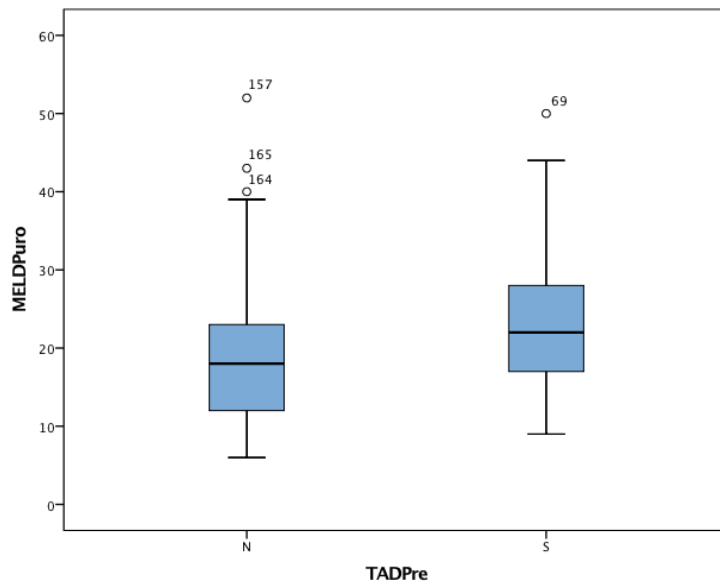


Figura 5. Representação do MELD conforme TAD positivo pré-transplante hepático.

MELD: *Model for End-Stage Liver Disease*. TAD: Teste direto da antiglobulina.

Na análise univariada, houve relação de TAD positivo e infecção pelo VHC (TAD positivo em pacientes com CHC vs. TAD positivo e outros diagnósticos: 40,7% vs. 25%, $p=0,033$) e hepatite fulminante (TAD positivo em pacientes com hepatite fulminante vs. TAD positivo e outros diagnósticos: 100% vs. 28,2%, $p<0,001$) – Tabela 10. Uso de furosemida apresentou, na análise univariada, uma tendência a relação com TAD positivo (TAD positivo em pacientes furosemida vs. TAD positivo em pacientes sem a droga: 40% vs. 26,1%, $p=0,063$), sendo incluída na análise multivariada.

Tabela 10. Análise univariada dos fatores de risco para TAD positivo pré-transplante hepático.

Variável	TAD positivo	TAD negativo	p
Escore MELD	22 (9-50)	18 (6-52)	<0,001
Uso de furosemida	22 (40%)	33 (60%)	0,063
Vírus da hepatite C	24 (40,7%)	35 (59,3%)	0,036
Hepatite fulminante	5 (100%)	0 (0%)	0,001

Valores expressos em n (%) ou mediana (mínimo-máximo). Utilizados qui-quadrado ou teste exato de Fisher para comparação das variáveis categóricas e Mann-Whitney para correlação de anemia com MELD. Considerado significativo $p < 0,05$. MELD: *Model for End-Stage Liver Disease*, TAD: Teste direto da antiglobulina.

Foi feita análise multivariada por regressão logística com MELD, VHC e uso furosemida, que evidenciou que MELD (OR: 1,045, IC95%: 1,000-1,091, $p=0,048$), VHC (OR: 2,788, IC95%: 1,355-5,737, $p=0,005$) e uso de furosemida (OR: 1,168, IC95%: 1,065-1,12, $p=0,001$) foram fatores de risco para TAD positivo pré-transplante – Tabela 11.

Tabela 11. Análise multivariada dos fatores de risco para teste direto da antiglobulina pré-transplante hepático.

Variável	Odds Ratio	Intervalo de confiança 95%	p
Escore MELD	1,045	1,000-1,091	0,048
Vírus da hepatite C	2,788	1,355-5,737	0,005
Uso de furosemida	1,168	1,065-1,12	0,001

Utilizada regressão logística e intervalo de confiança de 95%. Considerado $p<0,05$ significativo. MELD: *Model for End-Stage Liver Disease*.

TAD positivo pré-transplante também esteve associado a RDW elevado (RDW do TAD positivo e negativo: 15,4 (11-25) vs. 13,9 (11-23), $p<0,001$) e aumento de bilirrubina indireta (bilirrubina indireta em pacientes com TAD positivo vs. TAD negativo: 2,69 (0,28-22,57) vs. 1,17 (0,14-10,8), $p<0,001$), porém sem relação com LDH e reticulócitos ($p=0,608$ e $p=0,918$, respectivamente). Todos os eluatos dos pacientes com TAD positivo pré-transplante foram negativos.

5. 3. Pós-transplante

Cinquenta e cinco por cento dos pacientes (96 indivíduos) receberam transfusões no período do estudo, sendo que 83 (86% daqueles transfundidos) receberam hemocomponentes no intraoperatório ou pós-operatório imediato (POI).

Noventa e cinco pacientes (54,3%) receberam CH, 39 (22,3%) receberam CP, 56 (32%) receberam plasma e 33 (18,9%) receberam crioprecipitado.

Na análise univariada de transfusões de CH no intraoperatório e POI, as medianas do MELD dos pacientes não transfundidos e transfundidos foram diferentes (não transfundidos vs. transfundidos: 15 (6-44) vs. 22 (7-52), $p < 0,001$). As medianas da concentração de Hb diferiram entre os grupos (não transfundidos vs. transfundidos: 11,6 (6,06-16,3) vs. 8,77 (5,85-14,94) g/dL, $p < 0,001$). A prevalência de pacientes com CHC no grupo de não transfundidos foi maior (CHC em não transfundidos vs. transfundidos: 73,8% vs. 26,2%, $p < 0,001$). A prevalência de VHC foi maior no grupo de transfundidos (não transfundidos vs. transfundidos: 33,9% vs. 66,1%, $p = 0,043$). Houve relação de transfusão de hemácias com uso de espironolactona (frequência de uso de espironolactona em pacientes não transfundidos vs. transfundidos: 34% vs. 50,6%, $p = 0,027$) e com uso de furosemida (frequência de uso de furosemida em pacientes não transfundidos vs. transfundidos: 43,6% vs. 56,4%, $p = 0,029$) – Tabela 12.

Tabela 12. Análise univariada dos fatores de risco para transfusão de concentrado de hemácias no transplante hepático.

Variável	Transfusão	Não Transfusão	p
Escore MELD	22 (7-52)	15 (6-44)	<0,001
Hemoglobina pré-transplante g/dL	8,77 (5,85-14,94)	11,6 (6,06-16,3)	<0,001
Carcinoma hepatocelular	16 (26,2%)	45 (73,8%)	<0,001
Vírus da hepatite C	39 (66,1%)	20 (33,9%)	0,043
Uso de espironolactona	39 (54,2%)	33 (45,8%)	0,027
Uso de furosemida	31 (56,4%)	24 (43,6%)	0,029

Valores expressos em n (%) ou mediana (mínimo-máximo). Utilizados qui-quadrado ou teste exato de Fisher para comparação das variáveis categóricas e Mann-Whitney para correlação de anemia com MELD. Considerado significativo $p < 0,05$. MELD: *Model for End-Stage Liver Disease*.

Na análise multivariada para avaliação de fatores de risco para transfusão no intraoperatório e POI, foram incluídos MELD, Hb pré-transplante, CHC, VCH, uso de furosemida e de espironolactona. MELD mais elevado (OR: 1,064, IC95% 1,006-

1,126, $p=0,029$) e concentração de hemoglobina menor (OR: 1,324, IC95% 1,116-1,572, $p=0,001$) foram fatores de risco independentes para transfusão de CH no intraoperatório e POI – Tabela 13.

Tabela 13. Análise multivariada dos fatores de risco para transfusão no transplante hepático.

Variável	Odds Ratio	Intervalo de confiança 95%	p
Escore MELD	1,064	1,006-1,126	0,029
Hemoglobina pré-transplante g/dL	1,324	1,116-1,572	0,001
CHC	0,710	0,3-1,68	0,436
VHC	0,539	0,250-1,164	0,116
Uso de espironolactona	1,654	0,765-3,579	0,201
Uso de furosemida	1,039	0,460-2,351	0,926

Utilizada regressão logística e intervalo de confiança de 95%. Considerado $p<0,05$ significativo. MELD: *Model for End-Stage Liver Disease*

Quatro pacientes dos 39 pacientes (10,2%) que receberam CP foram transfundidos com hemocomponentes com incompatibilidade plasmática. Nenhum desses pacientes apresentou anticorpos ABO identificados no plasma ou eluato após a transfusão.

5. 3. 1. Anemia e provas de hemólise pós-transplante

Apenas dois pacientes não apresentaram anemia no pós-transplante, com 107 pacientes (62,8%) apresentando reticulócitos elevados. Cento e quarenta e cinco pacientes (87,8%) ainda apresentavam anemia na quarta semana de avaliação, sem diferença entre gêneros ($p=0,86$).

Hb da quarta semana teve correlação negativa com o MELD ($r=-0,476$, $p<0,001$) e positiva com Hb pré-transplante ($r=0,389$, $p<0,001$). As correlações da Hb da quarta semana com MELD e Hb pré-transplante estão representadas na Figura 6.

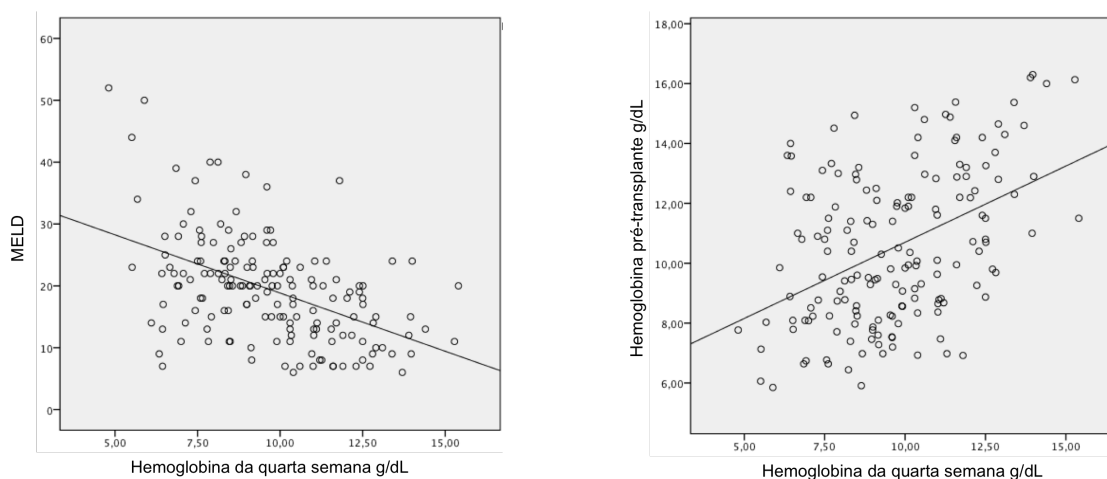


Figura 6. Correlações da hemoglobina da quarta semana com MELD e hemoglobina pré-transplante.

Análise feita com correlação de Spearman: hemoglobina da quarta semana e MELD: $r=-0,476$, $p<0,001$; hemoglobina da quarta semana e hemoglobina pré-transplante: $r=0,389$, $p<0,001$. Considerado $p<0,05$ significativo. MELD: *Model for End-Stage Liver Disease*

Na análise univariada, Hb na quarta semana esteve associada a CHC (Hb pacientes com CHC vs. sem CHC: 10,6 (6,1-15,28) vs. 9 (4,81-15,4) g/dL, $p=0,001$), VHC (Hb pacientes com VHC vs. sem VHC: 10,3 (6,46-15,4) vs. 9,12 (4,81-15,28) g/dL, $p=0,006$), TAD positivo pré-transplante (Hb pacientes com TAD positivo pré-TH vs. TAD negativo pré-TH: 8,74 (5,51-13,95) vs. 10,1 (4,81-15,4) g/dL, $p=0,002$), uso de MMF (micofenolato - Hb pacientes com MMF vs. não MMF: 8,72 (4,81-13,95) vs. 10,33 (5,68-15,4) g/dL, $p<0,001$), meropenem (Hb pacientes com meropenem vs. sem meropenem, 7,68 (4,81-12,9) vs. 10,15 (6,1-15,4) g/dL, $p<0,001$) e teicoplanina (pacientes com teicoplanina vs. não teicoplanina: Hb 8,47 (4,81-12,9) vs. 10,2 (5,52-15,4) g/dL, $p<0,001$). A relação da hemoglobina com as diversas variáveis está demonstrada graficamente na Figura 7.

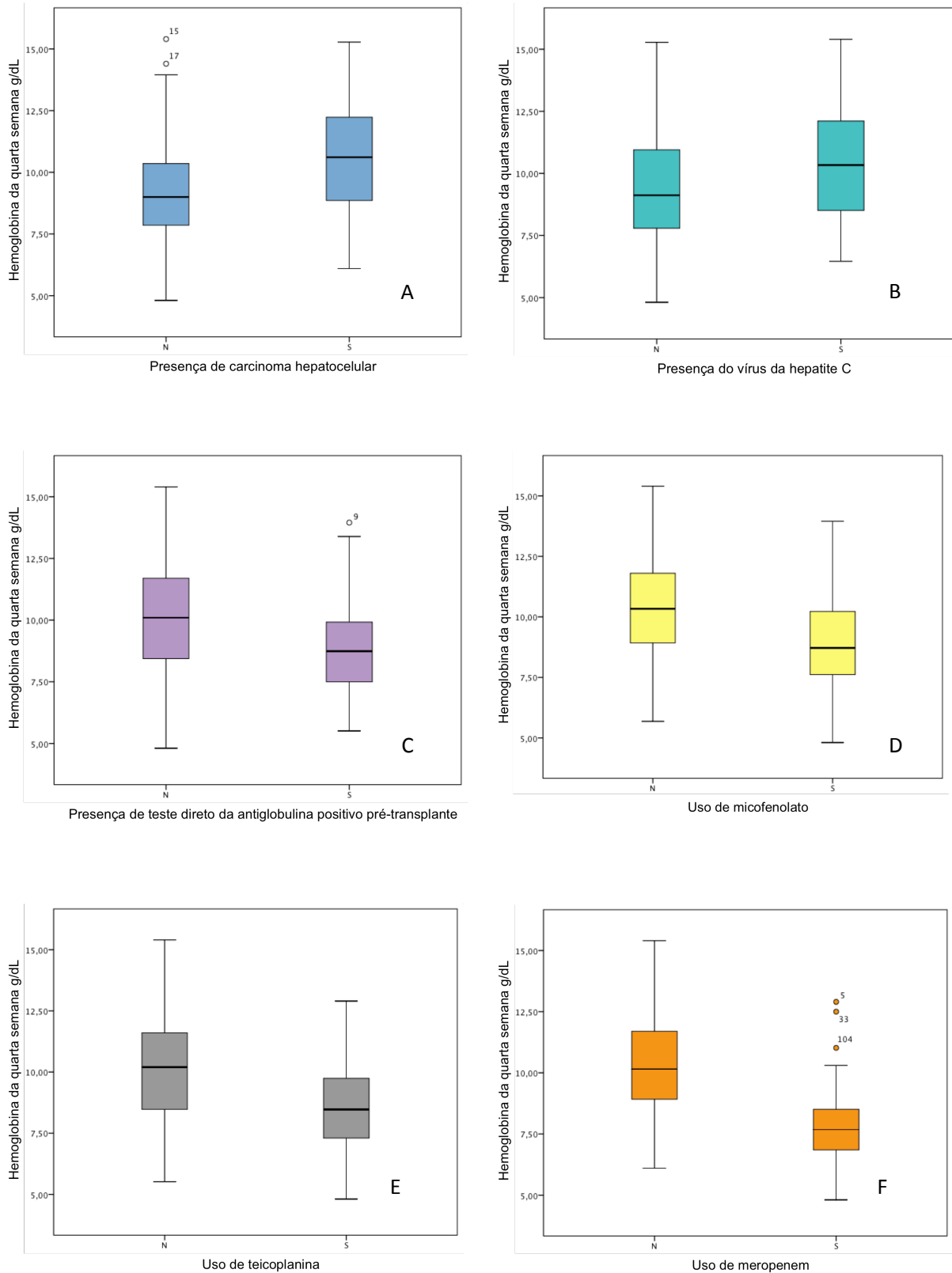


Figura 7: Relação da hemoglobina da 4ª semana com diversas variáveis.

Hemoglobina da quarta semana categorizada por: (A) presença de carcinoma hepatocelular; (B) presença de vírus da hepatite C; (C) Teste direto da antiglobulina positivo pré-transplante; (D) uso de micofenolato; (E) uso de teicoplanina e (F) uso de meropenem.

Foi realizada análise multivariada, avaliando a correlação de Hb na quarta semana com CHC, VHC, uso de meropenem, teicoplanina e MMF, TAD pré-TH, Hb pré-TH e MELD. Escores maiores de MELD (OR: 1,006, IC95%: 1,002-1,011, $p=0,002$), uso de meropenem (OR: 1,208, IC95%: 1,121-1,302, $p<0,001$) e Hb mais baixa no pré-TH (OR: 1,018, IC95%: 1,005-1,031, $p=0,005$) foram fatores de risco independentes para concentrações menores de Hb na quarta semana (Tabela 14).

Tabela 14. Análise multivariada dos fatores de risco para concentrações de hemoglobinas menores na quarta semana de avaliação.

Variável	Odds Ratio	Intervalo de confiança 95%	p
Escore MELD	1,006	1,002-1,011	0,002
Hemoglobina pré-transplante g/dL	1,018	1,005-1,031	0,005
Uso de meropenem	1,208	1,121-1,302	<0,001
Teste direto da antiglobulina pré-transplante	1,058	0,994-1,126	0,078
Carcinoma hepatocelular	0,991	0,925-1,060	0,801
Vírus da hepatite C	0,951	0,894-1,011	0,109
Uso de teicoplanina	1,005	0,936-1,079	0,889
Uso de micofenolato	1,040	0,982-1,100	0,180

Utilizada regressão logística e intervalo de confiança de 95%. Considerado $p<0,05$ significante. MELD: *Model for End-Stage Liver Disease*.

Hemoglobina na quarta semana também teve relação com transfusão de CH (Hb dos pacientes transfundidos vs. não transfundidos: 8,51 (4,81-12,9) vs. 11 (5,51-15,4) g/dL, $p<0,001$), CP (Hb dos pacientes transfundidos vs. não transfundidos: 8,33 (4,81-12,9) vs. 9,92 (5,51-15,4) g/dL, $p<0,001$), plasma (Hb dos pacientes transfundidos vs. não transfundidos: 8,37 (4,81-15,4) vs. 10,25 (5,51-15,28) g/dL, $p<0,001$) e crioprecipitado (Hb dos pacientes transfundidos vs. não transfundidos: 8,3 (4,81-12,51) vs. 9,9 (5,52-15,4) g/dL, $p<0,001$).

Após dividirmos os pacientes em anêmicos e não anêmicos, na análise univariada, anemia na quarta semana esteve relacionada com MELD elevado

(MELD de pacientes com anemia vs. não anemia: 20 (6-52) vs. 12,5 (6-37), $p=0,007$) e Hb pré-transplante (Hb pré-transplante de pacientes com anemia vs. não anemia na quarta semana: 9,84 (5,85-15,38) vs. 13,05 (6,92-16,3) g/dL, $0<0,001$). Anemia na quarta semana também esteve relacionada a CHC (anemia em pacientes com CHC vs. não-CHC: 77,2% vs. 93,5%, $p=0,002$), VHC (anemia em pacientes com VHC vs. não-VHC: 80% vs. 91,8%, $p=0,028$), uso de MMF (anemia em pacientes com MMF vs. não-MMF: 95,2% vs. 80,2%, $p=0,004$) e teicoplanina (anemia em pacientes com teicoplanina vs. não-teicoplanina: 98% vs. 83,6%, $p=0,008$) – Tabela 15.

Tabela 15. Análise univariada dos fatores de risco para anemia na quarta semana pós-transplante hepático.

Variável	Com anemia	Sem anemia	p
Escore MELD	20 (6-52)	12,5 (6-37)	0,007
Hemoglobina pré-transplante g/dL	9,84 (5,85-15,38)	13,05 (6,92-16,3)	<0,001
Carcinoma hepatocelular	44 (77,2%)	13 (22,8%)	0,003
Vírus da hepatite C	44 (80%)	11 (20%)	0,004
Uso de micofenolato	80 (95,2%)	4 (4,8%)	0,004
Uso de teicoplanina	48 (98%)	1 (11,3%)	0,008

Valores expressos em n (%) ou mediana (mínimo-máximo). Utilizados qui-quadrado ou teste exato de Fisher para comparação das variáveis categóricas e Mann-Whitney para correlação de anemia com MELD e Hemoglobina pré-transplante. Considerado significativo $p < 0,05$. MELD: *Model for End-Stage Liver Disease*.

Pacientes que utilizaram meropenem apresentaram tendência a apresentar mais anemia (anemia em pacientes com meropenem vs. não-meropenem: 95,2% vs. 85,4%, $p=0,091$), sendo colocado na análise multivariada. Após análise multivariada, apenas Hb pré-transplante foi fator de risco independente de anemia na quarta semana – Tabela 16.

Tabela 16. Análise multivariada dos fatores de risco para anemia na quarta semana de avaliação.

Variável	Odds Ratio	Intervalo de confiança 95%	p
Escore MELD	1,027	0,931-1,131	0,598
Hemoglobina pré-transplante g/dL	1,570	1,202-2,053	0,001
Carcinoma hepatocelular	0,532	0,149-1,905	0,333
Vírus da hepatite C	0,562	0,169-1,866	0,347
Uso de micofenolato	2,433	0,678-8,696	0,172
Uso de teicoplanina	4,016	0,410-40	0,232
Uso de meropenem	1,376	0,212-8,929	0,738

Utilizada regressão logística e intervalo de confiança de 95%. Considerado $p < 0,05$ significativo. MELD: *Model for End-Stage Liver Disease*.

Os parâmetros hematológicos e bioquímicos pré-TH e na quarta semana estão detalhados na Tabela 17.

Tabela 17 – Parâmetros hematológicos e bioquímicos pré e pós-transplante dos pacientes avaliados.

Parâmetro	Pré	Pós	p
Hemácias (milhão/mm ³)	3,35 ± 0,85	3,43 ± 0,67	0,006
Hematócrito (%)	30,9 ± 7,58	31,25 ± 5,58	0,285
Hemoglobina (g/dL)	10,5 ± 2,6	10,19 ± 1,99	0,08
Desidrogenase láctica (U/L)	469 ± 162	507 ± 490	0,77
Bilirrubina indireta (mg/dL)	2,6 ± 0,83	0,83 ± 1,58	0,011

Os valores estão expressos em média e desvio padrão. Os valores pós referem-se aos exames da quarta semana pós-transplante. Legenda: TH: transplante hepático; Hb: hemoglobina. Considerado $p < 0,05$ significativo, análise realizada por ANOVA.

5. 3. 2. Pesquisa de anticorpos irregulares pós-transplante

Vinte e dois pacientes (12,5%) apresentaram PAI positiva por qualquer metodologia pós-TH. Pacientes com PAI positiva apresentavam MELD maior (MELD de pacientes com PAI positiva vs. PAI negativa: 22 (10-29) vs. 18,5 (6-52), $p=0,043$). Não foi encontrada relação com ABO, gênero, etiologia da cirrose, CHC, CTP e esquema imunossupressor. Observou-se relação PAI positiva pós-TH com RhD, sendo a aloimunização mais frequente em receptores RhD negativo (PAI positiva em RhD negativo vs. RhD positivo: 50% vs. 12,1%, $p=0,014$).

Na análise univariada, meropenem teve relação com a aloimunização por qualquer tipo de anticorpo (PAI positiva em pacientes com meropenem vs. não-meropenem: 26,2% vs. 9,8%, $p=0,018$), assim como a teicoplanina (PAI positiva em pacientes com teicoplanina vs. não-teicoplanina: 26,5% vs. 6,1%, $p=0,005$). Pacientes em uso de piperacilina-tazobactam apresentaram uma tendência a desenvolver PAI positiva ($p=0,09$), sendo o uso da medicação incluída na análise multivariada. Pacientes em uso de meropenem e PAI positiva, apresentaram TAD positivo em 80% dos casos. PAI positiva pós-TH, por qualquer tipo de anticorpo, teve relação com transfusão de hemácias no intraoperatório imediato e POI (PAI positiva em pacientes transfundidos vs. não transfundidos: 24,3% vs. 6,3%, $p=0,001$) e com transfusão de hemácias durante as primeiras quatro semanas (PAI positiva em pacientes transfundidos vs. não transfundidos: 24,4% vs. 2,5%, $p<0,001$). PAI positiva por qualquer tipo de anticorpo também teve relação com transfusão de plaquetas no intraoperatório imediato e POI (PAI positiva em pacientes transfundidos vs. não transfundidos: 36,4% vs. 10,5%, $p=0,004$) e com transfusão de plaquetas durante as quatro primeiras semanas (PAI positiva em pacientes transfundidos vs. não transfundidos: 36,4% vs. 8,3%, $p<0,001$) - Tabela 18.

Tabela 18. Análise univariada dos fatores de risco para pesquisa de anticorpos irregulares positiva por qualquer metodologia, no pós-transplante hepático.

Variável	PAI positiva	PAI negativa	p
Escore MELD	22 (10-29)	18,5 (6-52)	0,007
RhD negativo	4 (50%)	4 (50%)	0,014
Uso de meropenem	11 (26,2%)	31 (73,8%)	0,018
Uso de teicoplanina	13 (26,5%)	36 (73,5%)	0,004
Uso de piperacilina-tazobactam	11 (21,2%)	41 (78,8%)	0,09
Transfusão de CH no intraoperatório e POI	17 (24,3%)	53 (75,7%)	0,001
Transfusão de CH em quatro semanas	21 (24,4%)	65 (75,6%)	<0,001
Transfusão de CP no intraoperatório e POI	8 (36,4%)	14 (63,6%)	0,004
Transfusão de CP em quatro semanas	12 (36,4%)	21 (63,6%)	<0,001

Valores expressos em n (%) ou mediana (mínimo-máximo). N total: 165 pacientes, frequência de PAI positiva: 12,5%. Utilizados qui-quadrado ou teste exato de Fisher para comparação das variáveis categóricas e Mann-Whitney para correlação de anemia com MELD e hemoglobina pré-transplante. Considerado significativo $p < 0,05$. CH: concentrado de hemácias, CP: concentrado de plaquetas, POI: pós-operatório imediato, MELD: *Model for End-Stage Liver Disease*

Foi feita análise multivariada para avaliar os fatores de risco para PAI positiva pós-transplante com as seguintes variáveis: MELD, RhD negativo, uso de meropenem, teicoplanina e piperacilina-tazobactam, transfusão de concentrado de hemácias e concentrado de plaquetas no intraoperatório e POI. Transfusão de concentrado de hemácias (OR: 4,301, IC95% 1,237-14,959, $p=0,022$) e receptor RhD negativo (OR: 8,18, IC95% 1,373-48,777, $p=0,021$) foram fatores de risco independentes para PAI positiva pós-transplante.

Os resultados da análise multivariada dos fatores de risco para pesquisa de anticorpos irregulares positiva por qualquer metodologia, no pós-transplante hepático estão detalhados na Tabela 19.

Tabela 19. Análise multivariada dos fatores de risco para pesquisa de anticorpos irregulares positiva por qualquer metodologia, no pós-transplante hepático.

Variável	Odds Ratio	Intervalo de confiança 95%	p
Escore MELD	1,021	0,956-1,09	0,518
RhD negativo	8,183	1,373-48,777	0,021
Uso de meropenem	1,868	0,564-6,186	0,306
Uso de teicoplanina	1,321	0,318-5,492	0,701
Uso de piperacilina-tazobactam	1,969	0,599-6,474	0,265
Transfusão de CH no intraoperatório e POI	4,301	1,237-14,959	0,022
Transfusão de CP no intraoperatório e POI	2,108	0,594-7,485	0,249

Utilizada regressão logística e intervalo de confiança de 95%. Considerado $p < 0,05$ significativo. CH: concentrado de hemácias, CP: concentrado de plaquetas, POI: pós-operatório imediato, MELD: *Model for End-Stage Liver Disease*

Ao se avaliar apenas os anticorpos reagentes em fase de antiglobulina ou aqueles classicamente significantes, 5,7% dos pacientes apresentaram aloimunização. Tipagem RhD (PAI positiva em RhD negativo vs. RhD positivo: 37,5% vs. 3,8%, $p=0,006$), transfusões de CH (PAI positiva em transfundidos vs. não-transfundidos: 88,9% vs. 11,1%, $p=0,035$) e transfusões de CP (PAI positiva em transfundidos vs. não-transfundidos: 55,6% vs. 44,4%, $p=0,017$) nas quatro semanas tiveram relação com aloimunização.

PAI positiva se associou à redução da concentração de hemoglobina (hemoglobina de pacientes com PAI positiva vs. PAI negativa: 6,68 (4,8-10,18) vs. 7,1 (3,89-13,27) g/dL, $p=0,026$) na primeira semana e aumento de reticulócitos na segunda semana (reticulócitos de pacientes com PAI positiva vs. PAI negativa: 106.378 (42.560-231.944) vs. 102.659 (29.945 vs. 386.460)/mm³, $p=0,032$). Não houve diferença no LDH e nas bilirrubinas. A Tabela 20 apresenta as características clínico-laboratoriais, transfusões e anticorpos identificados dos pacientes que apresentaram aloimunização pós-transplante hepático.

Tabela 20: Características clínico-laboratoriais, transfusões e anticorpos identificados dos pacientes que apresentaram aloimunização pós-transplante hepático.

Gênero	Idade	Etiologia da cirrose	CHC	MELD calculado	ABO receptor	ABO doador	CH	CP	Anticorpos
F	59	VHC	SIM	17	O+	O+	11	0	NI
M	60	VHC	NÃO	27	O-	O+	3	1	Anti-D*
F	63	VHC	SIM	24	A+	A+	0	0	Anti-Lea*
F	65	Criptogênica	NÃO	20	O+	O+	8	0	Anti-Dia*
F	55	CBS	NÃO	24	O+	O+	7	1	NI
F	40	CBS	SIM	10	O+	O+	1	1	Anti-E*
M	61	Criptogênica	NÃO	23	O+	O+	8	0	Anti-c* + NI
M	57	Álcool	SIM	13	B-	B-	7	2	Anti-D*
M	53	Álcool	NÃO	18	B-	O+	9	2	NI
M	49	Álcool	NÃO	25	O+	O+	11	4	Auto-anti-E*
M	42	VHC	NÃO	20	A+	A+	20	6	NI
M	40	Álcool	NÃO	28	O+	O+	7	6	NI
F	28	Criptogênica	NÃO	16	B+	B+	4	1	NI
F	64	Esteato-hepatite não-alcoólica	NÃO	21	A+	A+	2	1	NI
F	19	HAI	NÃO	23	B+	O+	3	0	NI
M	57	Álcool	SIM	20	A+	O+	10	2	Anti-E*
M	52	Álcool	SIM	15	O-	O+	2	0	Anti-D*
M	54	VHC	SIM	11	A-	A+	0	0	NI
M	57	Álcool +VHC	NÃO	26	B+	O+	8	0	NIF
M	27	VHB+VHD	NÃO	29	A+	A+	14	5	NIF
M	62	Hemocromatose	NÃO	27	O+	O+	2	0	NIF
F	32	VHB + VHD	NÃO	22	A+	A+	8	0	I

As transfusões contabilizadas referem-se ao dia do transplante até 4 semanas após. Legendas: CBS: Cirrose biliar secundária; CH: concentrados de hemácias; CHC: carcinoma hepatocelular; CP: transfusões de concentrados de plaquetas; HAI: hepatite autoimune; VHB: Hepatite B; VHD: Hepatite Delta; VHC: Hepatite C; NI: anticorpo com especificidade não determinada; NIF: anticorpo frio com especificidade não determinada. * denota anticorpos historicamente considerados clinicamente significativos.

5. 3. 3. Teste direto da antiglobulina pós-transplante e eluato

Dos pacientes com TAD positivo pré-TH, 38 negativaram no período de avaliação pós-transplante, do D+1 ao D+28. Cinquenta e seis pacientes (33,3% do total) que tinham TAD inicialmente negativo apresentaram TAD positivo até quarta

semana pós-transplante (D+1 a D+28, mediana de 4 dias), sendo 45 no transplante ABO idêntico e onzeno transplante com incompatibilidade menor. A percentagem de TAD positivo pós-transplante foi maior no grupo submetido a transplante não idêntico do que no grupo submetido a transplante ABO idêntico (68,7% vs. 29,8%, $p=0,0038$). Três pacientes submetidos a transplante com incompatibilidade menor apresentavam TAD positivo pré-TH e mantiveram-se com TAD positivo.

O TAD positivou até o D+7 em 43 pacientes, na segunda semana, em 10 pacientes, na terceira semana em dois pacientes e na quarta semana em um paciente. A intensidade de aglutinação variou de fraca a 2+.

TAD positivo apenas no pós-TH esteve associado com o aumento de LDH, em toda avaliação, mantendo-se até a última (450 (275-1.607) vs. 380 (196-4.470), $p=0,006$).

Uso da piperacilina-tazobactam (TAD positivo em pacientes com piperacilina-tazobactam vs. sem a droga: 46,2% vs. 27,4%, $p=0,021$) se associou à ocorrência de TAD positivo no pós-TH, sem relação com outras medicações. Na análise multivariada, incompatibilidade ABO menor (OR: 3,812, IC95% 1,068-13,609, $p=0,039$) e piperacilina-tazobactam (OR: 2,049, IC95% 1,017-4,130, $p=0,045$) foram fatores de risco independentes para TAD positivo pós-transplante hepático.

5. 3. 4. Síndrome do Linfócito Passageiro

5. 3. 4. 1. Incompatibilidade ABO menor

Cento e sessenta e três transplantes foram ABO idênticos e dezesseis pacientes foram submetidos a transplante com incompatibilidade menor, sendo um AB, que recebeu órgão B, um AB que recebeu órgão A, quatro A que receberam fígado O e dez B que receberam fígado O.

Os transplantes por incompatibilidade menor ocorreram em dez casos por MELD alto, superando a mediana do MELD de outros grupos, dois transplantes por insuficiência hepática aguda e dois por falência aguda de enxerto. Um paciente AB recebeu fígado B por não ter nenhum receptor B adequado para o enxerto. Um dos casos de incompatibilidade menor ocorreu por erro de tipagem do doador do fígado, tendo o paciente do grupo A erroneamente recebido um fígado de doador O.

A Tabela 21 detalha cada relação doador-receptor incompatível e a razão para utilização de órgão não isogrupo.

Tabela 21 – Detalhamento da relação doador-receptor quanto ao ABO, razão para utilização de órgão não idêntico e presença de síndrome do linfócito passageiro

Gênero	Idade (anos)	ABO receptor	ABO doador	Razão para transplante não isogrupo	Síndrome do linfócito passageiro
M	57	A	O	Erro na tipagem do doador	SIM
F	53	A	O	Retransplante precoce – não funcionamento do enxerto	SIM
F	16	A	O	Hepatite fulminante – hepatite autoimune	NÃO
F	13	B	O	Hepatite fulminante – hepatite autoimune	SIM
M	57	B	O	MELD maior que a média do grupo O	NÃO
M	57	B	O	MELD maior que a média do grupo O	NÃO
M	52	B	O	MELD maior que a média do grupo O	NÃO
M	53	B	O	MELD maior que a média do grupo O	NÃO
M	54	B	O	MELD maior que a média do grupo O	SIM
M	49	B	O	MELD maior que a média do grupo O	SIM
F	64	B	O	MELD maior que a média do grupo O	NÃO
F	19	B	O	MELD maior que a média do grupo O	NÃO
M	57	B	O	MELD maior que a média do grupo O	NÃO
F	33	A	O	Retransplante precoce – não funcionamento do enxerto	NÃO
M	57	AB	A	MELD maior que a média do grupo A	NÃO
M	57	AB	B	Ausência de receptores B para o órgão	NÃO

F: feminino; M: masculino; MELD: *Model for End-Stage Liver Disease*

TAD positivo com eluato negativo foi encontrado em 82 pacientes do grupo ABO idêntico (49,7%). Por outro lado, cinco dos oito pacientes com TAD positivo no grupo com incompatibilidade ABO menor apresentaram eluato positivo com anti-A (um paciente) ou anti-B (quatro pacientes), configurando SLP ($p < 0,001$). Todos os pacientes que apresentarem SLP receberam fígado de doadores O. Todos os TAD com anticorpo identificado no eluato alcançaram aglutinação igual a duas cruzes. O TAD no grupo com anticorpo anti-ABO no eluato foi positivo por anti-IgG em três pacientes e anti-IgG e C3d em dois pacientes. O TAD dos pacientes com SLP negativaram do D+14 ao D+30. Todos os pacientes com SLP apresentaram anti-A ou anti-B no eluato e no plasma, com ocorrência de discrepância ABO.

Um paciente apresentou SLP subclínica, com apenas evidência imunohematológica do anti-B, sem alterações nas provas de hemólise. Os demais, apresentaram hemólise, com reticulocitose, aumento discreto da bilirrubina indireta e do LDH, sendo os únicos pacientes com hemólise imune identificados no presente estudo (2,28% do total). Os quatro pacientes com hemólise clinicamente manifesta apresentaram reticulocitose importante, associada a queda da Hb e presença de microesferócitos, policromasia e eritroblastos na avaliação do sangue periférico (Figura 8).

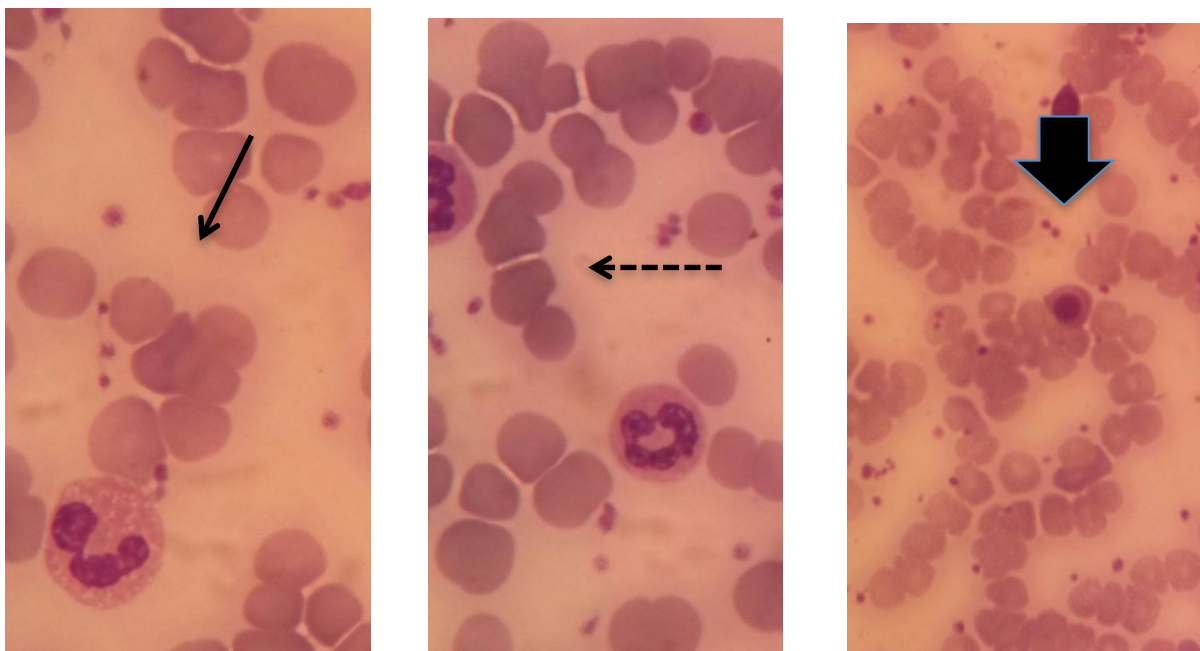


Figura 8: Esfregaço do sangue periférico de um dos pacientes com Síndrome do Linfócito Passageiro.

Seta cheia evidencia policromasia, seta pontilhada, microesferócito e seta larga, eritroblasto.

Três pacientes foram transfundidos em decorrência da SLP. A paciente mais jovem, de 13 anos, receptora B de um fígado O, por insuficiência hepática aguda, foi tratada de forma conservadora, com hidratação e ácido fólico.

Os pacientes com SLP, quando comparados aos demais, apresentaram menor concentração de hemoglobina (Hb dos pacientes com SLP vs. demais: 6,52 (5,75-9,46) vs. 8,97 (4,86-14,71) g/dL, $p=0,043$) na terceira semana. Apresentaram LDH mais elevado na segunda (LDH dos pacientes com SLP vs. demais: 687 (598-863) vs. 518 (179-3750) U/L, $p=0,027$) e terceira (LDH dos pacientes com SLP vs. demais: 601 (533-900) vs. 426 (225-2479) U/L, $p=0,008$) e quarta semanas (LDH dos pacientes com SLP vs. demais: 556 (419-819) vs. 411 (196-4470) U/L, $p=0,05$). Na quarta semana, a contagem de reticulócitos foi mais elevada no grupo com SLP (reticulócitos dos pacientes com SLP vs. demais: 240. 983 (121. 056-561. 260) vs. 115. 855 (27. 552-338. 835)/mm³, $p=0,008$) As características clínico-laboratoriais dos cinco pacientes estão evidenciadas na Tabela 22.

Tabela 22 – Características clínico-laboratoriais dos cinco pacientes com Síndrome do Linfócito Passageiro

Gênero	Idade (anos)	Etiologia da cirrose	ABO receptor	TAD+ (dia)	Classe do TAD	Anticorpo presente	ABO	Hemólise
M	57	Álcool	A	D+3	IgG+C3d	Plasma e eluato		SIM
F	53	Hepatite C	A	PRE	IgG	Plasma e eluato		SIM
F	13	Hepatite autoimune	B	D+10	IgG	Plasma e eluato		SIM
M	54	Hepatite C	B	PRE	IgG+C3d	Plasma e eluato		NÃO
M	49	Álcool	B	D+9	IgG	Plasma e eluato		SIM

Todos os pacientes com Síndrome do Linfócito Passageiro (SLP) eram receptores de fígados de doadores O e receberam esquema imunossupressor com tacrolimus, micofenolato e corticoide. Os pacientes que apresentavam TAD positivo no pré-transplante, foram identificados como SLP quando o eluato positivou com anticorpos anti-ABO. Legenda: TAD: Teste direto da antiglobulina; M: masculino; F: feminino; IgG: imunoglobulina G.

No grupo ABO idêntico, TAD foi positivo com eluato evidenciando anticorpo em um paciente, um anti-E, sendo tanto o doador quanto o receptor E positivo. Foi realizada genotipagem com *RHCE Bead-Chip*, sem observação de variantes, sendo o anticorpo considerado autoanticorpo. Nos demais casos, o eluato foi negativo.

5. 3. 4. 2. Imunossupressão

Todos os pacientes que apresentaram SLP estavam em uso de MMF, tacrolimus e corticoide. Oito dos onze pacientes com incompatibilidade ABO menor sem evidência sorológica de SLP (72,7%) receberam imunossupressão com MMF.

5. 3. 4. 3. Necessidade transfusional

Os pacientes com incompatibilidade ABO menor não apresentaram diferença na necessidade transfusional em relação aos demais (pacientes com incompatibilidade ABO transfundidos vs. pacientes sem incompatibilidade ABO transfundidos: 58,3% vs. 51,3%, $p=0,768$), assim como os pacientes com SLP não apresentaram necessidade transfusional maior que os demais pacientes (pacientes com SLP transfundidos vs. pacientes sem SLP transfundidos: 80% vs. 51,3%, $p=0,370$).

5. 3. 4. 4. Tempo de isquemia

Não houve diferença entre o tempo de isquemia total do enxerto em relação à ocorrência de SLP nos receptores com incompatibilidade ABO menor (tempo de

isquemia total de pacientes com SLP vs. incompatibilidade menor sem SLP: 299 minutos, 210-478 minutos vs. 331 minutos, 284-421 minutos, $p=0,76$).

5. 3. 4. 5. Perfil Lewis e *status* secretor

Não houve diferença entre o perfil Lewis e o *status* secretor presumido em relação à ocorrência de SLP nos receptores com incompatibilidade ABO menor (*status* secretor presumido em pacientes com SLP vs. pacientes com incompatibilidade ABO sem SLP: 75% vs. 80%, $p=0,9$).

6. *DISCUSSÃO*

6. DISCUSSÃO

No ano de 2015, foram realizados 1.809 transplantes de fígado no Brasil, sendo 195 no Ceará, colocando esse Estado, com três centros transplantadores, entre os três primeiros do Brasil (**Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado**, 2016). Em 2015, 133 pacientes foram transplantados no HUWC, totalizando, até metade de 2016, 1320 transplantes hepáticos realizados nesse hospital desde 2002, quando o serviço de transplante hepático foi criado (dados não publicados do serviço de transplante hepático do HUWC).

Estudo das características dos pacientes do Estado de São Paulo evidenciou que pacientes do gênero masculino representavam 66,5% dos transplantados após a implementação do escore MELD para alocação dos receptores, tendo uma idade média de 50 anos (Salvalaggio *et al.*, 2012). O perfil epidemiológico dos pacientes do presente estudo é semelhante aos dados desse Estado e do restante do Brasil (Salvalaggio *et al.*, 2012; Da Silva Machado *et al.*, 2013; Bittencourt *et al.*, 2016). O valor médio do MELD foi semelhante ao encontrado em outros estudos com população brasileira (Dupczak, 2010; Salvalaggio *et al.*, 2012; Da Silva Machado *et al.*, 2013).

Cirrose por álcool, VHC e CHC são mais frequentes na população masculina e são as principais razões para indicação de transplante hepático, semelhante aos dados encontrados no presente estudo (Boin *et al.*, 2010; El-Serag, 2011; Bittencourt *et al.*, 2016; Giard e Terrault, 2016). Hepatite autoimune e hepatite fulminante ocorrem mais frequentemente em mulheres jovens, justificando o fato de pacientes do gênero feminino terem sido submetidos a transplante com uma média de idade menor no presente estudo (Viana *et al.*, 2008; Vergani *et al.*, 2009).

Anemia na cirrose é multifatorial, que poderia ser justificada por disfunção renal, hiperesplenismo e supressão da medula óssea por toxinas presentes com certa frequência em hepatopatas (Qamar e Grace, 2009; Ge e Runyon, 2016). Qamar *et al* estudaram uma coorte de 213 pacientes que foram seguidos por até quase 10 anos. Os autores encontraram uma incidência de 37% de anemia (Qamar

et al., 2009) em pacientes com cirrose compensada, CTP A e B. No presente estudo, 75% dos pacientes estavam anêmicos antes do TH, sendo a prevalência maior que o estudo de Qamar. Essa diferença provavelmente está relacionada à seleção conforme gravidade para o TH, visto que esse dado se correlacionou com a piora da hepatopatia, verificada pelo MELD. Pacientes com função hepática mais preservada, como nos casos dos pacientes com CHC e daqueles com PAF, que receberam situação especial, apresentaram concentrações de hemoglobina mais elevadas que os demais, e pacientes com hepatite fulminante apresentaram mais anemia.

Furosemida é uma medicação utilizada em pacientes com ascite e hipertensão portal. Pacientes com hipertensão portal podem apresentar hiperesplenismo, com redução da sobrevivência das hemácias circulantes (Gonzalez-Casas, 2009), além de frequentemente apresentarem sangramento digestivo por varizes de esôfago e gastropatia hipertensiva (Ge e Runyon, 2016). Anemia também é um efeito colateral descrito da droga (Cooperman e Rubin, 1973). Utilização de furosemida esteve associada a aumento da frequência de anemia. Esse fato poderia ser justificado pela maior utilização do fármaco em pacientes mais graves, entretanto, isso não se comprovou na regressão logística, sendo a furosemida um fator independente para a ocorrência de anemia.

Muitos pacientes hepatopatas apresentam hipogonadismo e redução das concentrações de testosterona (Oliveira *et al.*, 2003). Esse hormônio é importante para a diferença esperada entre a hemoglobina de homens e mulheres (Ferrucci *et al.*, 2006). Anemia, segundo a classificação da OMS, foi mais frequente em homens. Ao se avaliar apenas os valores brutos de hemoglobina pré-transplante, gênero não foi mais um fator de risco para concentrações de hemoglobina mais baixas.

Anemia normo e macrocítica no hepatopata pode ser resultado de sangramento recente, hiperesplenismo, disfunção renal e mielossupressão por drogas (Bain, 2005; Qamar e Grace, 2009). A principal causa de anemia microcítica em adultos é deficiência de ferro, evento esperado em pacientes com hipertensão portal e varizes de esôfago e gástricas (Ge e Runyon, 2016). No presente estudo, a maior parte dos pacientes apresentava anemia normocítica e uma minoria dos pacientes apresentava microcitose. Como reticulocitose esteve presente em quase

um terço dos pacientes avaliados e considerando que concentrações de hemoglobina mais baixas foram mais frequentes em pacientes com TAD positivo, uma justificativa para essa citopenia é AHAI, foco do presente estudo.

TAD positivo com eluato negativo pode ser secundário à adsorção não específica de IgG nas hemácias, associada à própria hepatopatia e descrita por Toy *et al* (Toy *et al.*, 1985). Furosemida está associada a TAD positivo, porém sem evidência clara de ocorrência de hemólise (Garratty e Arndt, 2014). Outra razão para TAD positivo pré-transplante é infecção por VHC, que está associada a uma gama de doenças imunológicas. Alteração do fenótipo de linfócitos T reguladores foi descrita em pacientes com VHC transplantados (Gronert Alvarez *et al.*, 2015), porém, AHAI é uma manifestação incomum em pacientes com VHC tratados ou virgens de tratamento (Ierardi *et al.*, 2003). Annicchiarico *et al* relataram um caso de AHAI refratária associada a VHC, tratada com rituximabe, submetida posteriormente a TH sem intercorrências hemolíticas, com manutenção do TAD positivo (Annicchiarico *et al.*, 2009). No presente estudo, trinta e três por cento dos pacientes apresentavam TAD positivo pré-transplante. Esse achado se correlacionou à ocorrência de concentrações reduzidas de Hb pré-transplante, evidenciando possível relação com hemólise imune. No presente estudo, TAD positivo pré-transplante foi mais frequente em pacientes com MELD mais elevado, infecção por VHC e uso de furosemida.

Ramsey *et al* (1989) em sua análise de 1000 transplantes hepáticos evidenciou que a frequência de anticorpos clinicamente significantes antes do primeiro transplante foi de 6,3% nos pacientes adultos e 1% nas crianças (Ramsey *et al.*, 1989). Sanz *et al* avaliaram aloimunização no pré-TH de 1351 pacientes consecutivos, tendo encontrado uma prevalência semelhante a Ramsey, de 5,2% (Ramsey, 1991; Sanz *et al.*, 2010). Solves *et al* descreveram uma frequência semelhante, de 4,1%, em um estudo retrospectivo com 654 pacientes submetidos a TH (Solves *et al.*, 2015). Em um estudo de Campinas, Luzo *et al* evidenciaram aloimunização em 23% submetidos a transplante hepático e justificaram sua alta frequência pela miscigenação da população brasileira (Luzo *et al.*, 2010). No presente estudo, 5,1% dos pacientes apresentaram PAI positiva no pré-TH, com 2,2% de pacientes com anticorpos clinicamente significativos.

É possível que a frequência de aloimunização pré-transplante no presente estudo não seja maior por duas razões. A primeira diz respeito à gravidade dos doentes. Comparativamente ao estudo de Luzo *et al* (Luzo *et al.*, 2010), realizado no estado de São Paulo, principalmente na era pré-MELD, quando o tempo em fila médio era de 887 dias (Salvalaggio *et al.*, 2012), os pacientes do presente estudo permaneceram em lista por tempo bem menor. Dados do serviço de transplante do HUWC evidenciam tempo em lista de 86 dias para pacientes com situação especial e 143 dias para os demais no ano de 2016 e, possivelmente, os pacientes do presente estudo foram transfundidos menos que aqueles em estudos realizados anteriormente e em outros centros. A segunda razão está relacionada ao decaimento de título, evento esperado com anticorpos irregulares (Sanz *et al.*, 2010). No estudo de Ramsey *et al* foi detalhada a frequência de perda de anticorpo na população geral, tendo encontrado que 29% de 170 anticorpos clinicamente significantes não eram detectados 1 mês após a avaliação inicial. No transplante hepático, 50% dos anticorpos foram perdidos antes da cirurgia e 63% dos anticorpos detectados no pós-TH não foram mais observados posteriormente (Ramsey *et al.*, 1989).

Os anticorpos mais frequentemente identificados nos estudos de Luzo, Ramsey e Sanz foram contra antígenos do sistema RH (Ramsey *et al.*, 1989; Shariatmadar *et al.*, 2007; Luzo *et al.*, 2010; Sanz *et al.*, 2010). No presente estudo, os anticorpos clinicamente significantes encontrados foram Anti-E, identificado em duas amostras pré-TH, anti-C associado a anti-e, e anti-V, todos contra antígenos do sistema RH, que é o sistema com antígenos mais imunogênicos, ao desconsiderar o Kell (**AABB Technical Manual**, 2014).

Nos primeiros anos do TH, pacientes recebiam uma média de 43 CH por procedimento (Butler *et al.*, 1985). Estudos mais recentes apresentam média de 0,3 unidades de CH por paciente (Massicotte *et al.*, 2008). Cinquenta e cinco por cento dos pacientes no presente estudo foram transfundidos nas quatro semanas de avaliação. A frequência de transfusões no presente estudo foi maior que estudo do mesmo serviço comparando transfusões na era pré-MELD com transfusões na era MELD. Coelho *et al* descreveram frequência de transfusão de qualquer hemocomponente no perioperatório de 27,5% na era MELD, com pacientes com MELD semelhantes aos dos pacientes no presente estudo (Coelho *et al.*, 2013).

Entretanto, outras casuísticas brasileiras, demonstraram maior número de componentes transfundidos e maior frequência de transfusão, com aproximadamente 90% de pacientes transfundidos e medianas de até 24 hemocomponentes por paciente (De Santis *et al.*, 2014; Yokoyama *et al.*, 2015). Transfusão de concentrado de hemácias esteve associada a MELD elevado e concentrações menores de Hb pré-TH.

A transfusão é um evento que pode estar associada ao aparecimento de TAD positivo no receptor por três mecanismos principais: (1) transferência passiva de anticorpos do doador de sangue, principalmente na transfusão de concentrados de plaquetas (CP) não isogrupo; (2) desenvolvimento de aloanticorpos, como resposta imune B à presença de antígenos estranhos, desencadeando, ocasionalmente, reação hemolítica; (3) desregulação imune, como a transfusão *per se* é um evento que pode levar ao aparecimento de TAD positivo por autoanticorpos em até 10% dos pacientes transfundidos (Aygün *et al.*, 2002).

A transferência passiva de anticorpos pode ser causa de TAD positivo, inclusive com hemólise do receptor (Pandey e Vyas, 2012; Zantek *et al.*, 2012). Isso ocorre, por exemplo, quando CP B contendo anti-A no plasma reagem com as hemácias do receptor ao serem transfundidas em paciente A (Zantek *et al.*, 2012). Um CP em pool de *buffy-coat* ou aférese tem habitualmente de 200 a 300 mL de plasma, e volumes tão pequenos quanto 25 mL foram descritos como causadores de hemólise intravascular (Tisdall *et al.*, 1946). Apesar de quatro pacientes, no presente estudo, terem recebido CP incompatíveis no intraoperatório, nenhum deles apresentou hemólise clinicamente perceptível ou eluato positivo com anticorpos anti-ABO.

A formação de autoanticorpos antieritrocitários associada à transfusão não é totalmente entendida (Semple e Freedman, 2005). Uma das explicações está relacionada a mudanças conformacionais nos epítomos, pela ligação de aloanticorpos às hemácias transfundidas, levando à formação de autoanticorpos (Castellino *et al.*, 1999). Outra possibilidade, como esse fenômeno foi descrito principalmente em pacientes falciformes, é que alguns pacientes têm simplesmente uma maior predisposição ao desenvolvimento de autoanticorpos, devido a uma desregulação global do seu sistema imune (Castellino *et al.*, 1999; Semple e

Freedman, 2005). Talvez essa explicação seja a mais adequada para o caso dos pacientes transplantados, tanto pelo transplante *per se*, quanto pelas drogas imunossupressoras associadas.

Anemia no pós-transplante de órgãos é multifatorial (Aujayeb *et al.*, 2014; Schoettler *et al.*, 2014). A causa mais frequente está relacionada a perdas esperadas durante e após o procedimento cirúrgico (Massicotte *et al.*, 2008; Garcia *et al.*, 2013; De Santis *et al.*, 2014; Brunetta *et al.*, 2015; Roullet *et al.*, 2015; Samstein *et al.*, 2016). Distúrbios de coagulação adquiridas pelo enxerto, como hemofilia B com aumento do sangramento, foram descritos (Brunetta *et al.*, 2016). Noventa e oito por cento dos pacientes dessa coorte apresentaram anemia durante quatro semanas pós-TH, justificada principalmente pelo sangramento operatório, evidenciado pela necessidade transfusional e relação inversa de anemia com unidades transfundidas no intraoperatório e POI.

Outras etiologias estão associadas à toxicidade da MO pelos imunossupressores, sangramentos gastrointestinais por lesões ulcerativas pelo estresse e pelo uso de corticoide, insuficiência renal e quadros infecciosos (Aujayeb *et al.*, 2014; Barreto *et al.*, 2015; Ma *et al.*, 2015). Anemia na avaliação na quarta semana do estudo foi mais frequente em pacientes em uso de meropenem, sugerindo que quadros infecciosos podem ter relação importante com anemia pós-transplante.

Estudo de Guitard *et al* identificou que 53% e 47% dos pacientes ainda mantinham-se anêmicos após seis meses e um ano de TH, respectivamente (Guitard *et al.*, 2006). A manutenção da anemia na avaliação da quarta semana esteve relacionada à anemia pré-TH e MELD elevado. Provavelmente esses pacientes irão ter uma recuperação mais tardia, por entrarem no transplante com concentrações mais baixas de Hb.

Shariatmadar *et al* avaliaram retrospectivamente a aloimunização de 2000 pacientes consecutivos submetidos a TH e transplante multivisceral (Shariatmadar *et al.*, 2007). Os autores encontraram 12 anticorpos identificados no pós-TH, com incidência de 0,06%. Os anticorpos apareceram entre 7 e 48 dias depois da última transfusão, com a mediana de 15 dias. Além desses, 22 pacientes (1,1%) apresentaram TAD positivo com anticorpos identificados no eluato, porém sem

evidência clínico-laboratorial de hemólise (Shariatmadar *et al.*, 2007). O presente estudo evidenciou que a aloimunização pós-TH não é tão rara quanto anteriormente descrita, evidenciado que 22 pacientes apresentaram anticorpos irregulares detectados no pós-TH, sendo 10 clinicamente significativos.

Ramsey *et al* detectaram anticorpos clinicamente significativos em trinta e sete adultos (7,5%) e 15 crianças (5,2%) depois do primeiro transplante (Ramsey *et al.*, 1989). Essa frequência alta em um trabalho retrospectivo provavelmente está relacionada à grande quantidade de CH transfundidas anteriormente nos TH. Com a redução atual das transfusões associada às mudanças nas técnicas cirúrgica e anestésica, na preservação do enxerto, na monitorização da hemostasia e no tratamento farmacológico da fibrinólise, a frequência de transfusões caiu drasticamente (Shariatmadar *et al.*, 2007), como comprovado pela baixa taxa de transfusão do presente estudo.

No estudo de Ramsey *et al*, a maioria dos anticorpos surgiu em mulheres e em pacientes adultos, entre uma a cinco semanas após o transplante, com exceção de três pacientes, em que os anticorpos surgiram entre 7 semanas e 4,5 meses após o transplante (anti-K e anti-E) (Ramsey *et al.*, 1989). A provável explicação para o aparecimento da maioria dos anticorpos entre 1 a 5 semanas está em uma resposta anamnésica, pelo fato da resposta primária provavelmente está comprometida pela imunossupressão e o tempo de aparecimento de um novo anticorpo, por exemplo, anti-D, é geralmente de 2 a 6 meses (Ramsey *et al.*, 1989). Apesar disso, uma resposta com formação precoce de anticorpo entre sete e oito dias foi descrita (Vinuesa e Chang, 2013). No presente estudo, mesmo com avaliação de apenas 4 semanas foi identificada uma alta frequência de aloimunização pós-transplante, talvez relacionada à resposta anamnésica.

Os antígenos das hemácias apresentam imunogenicidades variadas. A proteína RhD é altamente imunogênica, sendo o RhD o mais imunogênico de todos os antígenos eritrocitários, com mais de 80% dos indivíduos RhD negativo produzindo anti-D após transfusão de 500 mL de sangue total (Pollack *et al.*, 1971). A taxa de formação de anti-D é menor em pacientes hospitalizados (Yazer e Triulzi, 2007a; Gehrie e Tormey, 2014; Tchakarov *et al.*, 2014) e descrita habitualmente

como um evento pouco frequente no pós-TH (Casanueva *et al.*, 1994; Yuan *et al.*, 2008; Hendrickson *et al.*, 2014).

Casanueva *et al* avaliaram retrospectivamente 327 pacientes submetidos a TH (Casanueva *et al.*, 1994), tendo encontrado 17 pacientes RhD negativo que receberam CH RhD positivo, variando de 5 a 41 unidades por paciente (mediana de 19). Em nenhum paciente foi identificado anti-D pós transfusional (Casanueva *et al.*, 1994). Uma das justificativas utilizadas para a baixa taxa de aloimunização no pós-TH foi o uso de ciclosporina, pela inibição da ativação de linfócitos (Casanueva *et al.*, 1994; Hendrickson *et al.*, 2014). Além disso, o papel do corticoide como supressor de aloimunização é bastante conhecido (Hendrickson *et al.*, 2014).

Entretanto, Burin des Roziers *et al* (2016) descreveram o desenvolvimento de anti-D em receptores de fígado RhD negativo que receberam componentes RhD positivo (Burin Des Roziers *et al.*, 2016). Os autores avaliaram retrospectivamente 2424 TH consecutivos. O total de 26 de 311 pacientes RhD negativo (8,4%) foi transfundido com CH RhD positivo. Os pacientes receberam entre 1 a 40 unidades de CH RhD positivo (mediana 13). Dois pacientes não realizaram PAI após o transplante e quatro apresentaram PAI negativo até 48 dias após o transplante. Os 20 remanescentes fizeram PAI pelo menos uma vez entre 2 e 6 meses após o TH, com resultado inicial negativo. Após a introdução do teste em enzima, anti-D foi detectado em dois de 10 pacientes testados, 10 e 11 dias após a transfusão de CH positivo (Burin Des Roziers *et al.*, 2016). Nenhum dos treze pacientes RhD negativo do presente estudo recebeu CH RhD positivo, porém dez receberam fígado RhD positivo e um paciente recebeu concentrados de plaquetas (CP) RhD positivo. Dois dos pacientes que desenvolveram anti-D foram provavelmente expostos a hemácias RhD positivo a partir do enxerto e um a partir da contaminação por hemácias dos CP. Apesar de pouco frequente com transfusão de plaquetas, existem trabalhos evidenciando aloimunização em quase 4% de pacientes transfundidos com plaquetas RhD+(Cid *et al.*, 2011). Solves *et al* descreveram um caso de aloimunização com anti-D em um paciente RhD- pós-TH que recebeu 2 CP RhD+, entretanto, os autores não informaram se o enxerto também era de doador RhD+(Solves *et al.*, 2015). Apesar disso, outros estudos falharam em identificar aloimunização, particularmente na transfusão de plaquetas por aférese, que apresenta menor taxa de contaminação por hemácias (O'brien *et al.*, 2014). Os dois

pacientes com anti-D de Burin des Roziers *et al* não apresentaram evidência de hemólise, portanto o significado clínico desses anticorpos é controverso (Burin Des Roziers *et al.*, 2016). No presente estudo, mesmo na ausência de transfusão de hemácias RhD incompatíveis, o anticorpo mais identificado foi o anti-D, comprovando a alta imunogenicidade desse antígeno. A ausência de hemólise nos receptores RhD negativo com anti-D é justificada pela falta de substrato hemolítico, relacionado ao fato de os pacientes RhD negativo não terem recebido CH RhD positivo.

Muitos pacientes com os chamados anticorpos apenas-enzimáticos (*enzyme-only*) não apresentam hemólise mesmo se transfundidos com hemácias positivas para os antígenos em questão (Issitt *et al.*, 1993). Dois anti-D, 2 anti-E e 1 anti-c reagiram apenas com hemácias tratadas com enzima.

Anti-Di^a é um anticorpo bastante implicado em doença hemolítica perinatal, entretanto, reações hemolíticas são raras. Anti-Le^a também é um anticorpo que raramente se associa a hemólise. A maioria das reações antígeno-anticorpo que ocorrem *in vivo* e são detectadas *in vitro* nas amostras pós-transfusionais (TAD ou PAI positiva) não é associada com sintomas ou hemólise laboratorial (Garratty, 2005). Mais de 65% de todas as reações antígeno-anticorpo em um estudo de 19 anos de Vamvakas *et al* não estiveram associadas com hemólise clinicamente evidente (Vamvakas *et al.*, 1995). No estudo de Boyd *et al*, apenas um dos pacientes aloimunizados teve evidência de reação transfusional tardia pós-TH, de gravidade leve (Boyd *et al.*, 2007). No trabalho de Ramsey *et al*, 14 aloanticorpos foram detectados no eluato, configurando reação transfusional, com apenas um paciente, com anti-Jk^a, apresentando hemólise clinicamente significativa (Ramsey *et al.*, 1989). No presente estudo, foram identificados nove aloanticorpos clinicamente significativos no pós-TH, entretanto, hemólise com queda da Hb e aumento de reticulócitos e LDH não foi vista em nenhum paciente.

As anemias hemolíticas imunes pós-transplante podem ser aloimunes (reações transfusionais hemolíticas e SLP), autoimunes ou droga-induzidas. Nas AHAi-id, tanto anticorpos droga-dependentes como droga-independentes foram descritos (Petz, 2005). Além das causas de TAD positivo associado a aloanticorpos, o transplante de órgão sólidos está associado a várias alterações que predispoem

ao desenvolvimento de autoanticorpos. AHAI secundária a infecções bacterianas ou virais parecem resultar de ativação policlonal de células B e/ou T contra antígenos estranhos que mimetizam epítomos de proteínas ou carboidratos na membrana eritrocitária (Semple e Freedman, 2005). O TAD foi positivo em 62,3% dos pacientes do presente estudo, com aproximadamente metade desse número positivando após o transplante. A taxa de TAD positivo no presente estudo foi maior que a descrita por Solves *et al.*, que encontraram apenas 14 resultados positivos em 654 transplantes (2,1%) (Solves *et al.*, 2015).

Muitos pacientes submetidos a TH utilizam medicações relacionados com desenvolvimento de TAD positivo e que foram associadas com AHAI-id, como sulfametoxazol-trimetoprim (Arndt, 2014; Garratty e Arndt, 2014), ciprofloxacina (Garbe *et al.*, 2011; Garratty e Arndt, 2014), teicoplanina (Arndt, 2014; Garratty e Arndt, 2014), piperacilina (Arndt, 2014; Garratty e Arndt, 2014), vancomicina (Garratty e Arndt, 2014), anfotericina B (Garratty e Arndt, 2014), hidrocortisona (Garratty e Arndt, 2014), metoclopramida (Garbe *et al.*, 2011), insulina (Garratty e Arndt, 2014), dipirona (Arndt e Garratty, 2005; Garratty e Arndt, 2014) e meropenem (Oka *et al.*, 2015).

O TAD positivo na AHAI-id geralmente está relacionado a eluato negativo nos testes IH de rotina, quando o mecanismo é droga dependente (Arndt, 2014; Koepsell *et al.*, 2015), provavelmente explicando a alta frequência de TAD positivo com eluato negativo verificada no presente estudo. Todos os pacientes avaliados receberam sulfametoxazol-trimetoprim, furosemida e hidrocortisona.

Talvez o fármaco mais importante associado a AHAI no TH seja o tacrolimus. Esse fármaco, imunossupressor padrão no TH, é um macrolídeo derivado do fungo *Streptomyces tsukubaensis* tem peso molecular de 822 kDa (Provenzani *et al.*, 2013). Tacrolimus é atualmente preferível à ciclosporina por sua potência e pela redução dos episódios de rejeição, permitindo o uso de doses menores de corticoides e a redução dos efeitos colaterais dessas drogas (Provenzani *et al.*, 2013). Ele se torna biologicamente ativo apenas quando forma um complexo com a imunofilina FK se ligando à proteína 12 (FKBP-12), que é diferente da imunofilina que a ciclosporina se liga (Provenzani *et al.*, 2013). O complexo FKBP-12-tacrolimus interfere com a via de transdução do sinal intracelular dependente de cálcio, um

processo fundamental na ativação de linfócitos T. O alvo biológico do complexo é a calcineurina, fator crítico à síntese de várias citocinas, incluindo a interleucina-2, necessária à proliferação de células T (Ho *et al.*, 1996; Mattila, 1996; Hamawy e Knechtle, 2003; Provenzani *et al.*, 2013; Patel *et al.*, 2016). Como os linfócitos T orquestram o funcionamento do sistema imune, bloquear a proliferação dessas células previne a formação de resposta aos aloantígenos e permite a sobrevivência dos órgãos transplantados (Hamawy e Knechtle, 2003). Entretanto, o tacrolimus pode acabar aumentando a ação de linfócitos B autorreativos e deflagrando processos de autoimunidade, semelhante ao mecanismo droga-independente da metildopa (Elimelakh *et al.*, 2007; Garratty, 2010; Koepsell *et al.*, 2015). Existem vários relatos e séries de casos de citopenias imunes no transplante de órgãos sólidos associadas a uso de tacrolimus (Lacaille *et al.*, 2006; Domenech *et al.*, 2008; Li *et al.*, 2012; Acquazzino *et al.*, 2013).

Lacaille *et al.* discutiram as possíveis razões da indução de processos de autoimunidade pelo tacrolimus em artigo publicado na *American Journal of Transplantation*. Foram levantadas três possíveis explicações para justificar esse fato. A primeira é que existem evidências que os inibidores de calcineurina afetam as funções tímicas, podendo permitir uma interferência no processo de seleção negativa de linfócitos T e resultando na liberação da proliferação de linfócitos potencialmente autorreativos. Um argumento indireto de que a disfunção tímica pode ter papel central nessa patogênese é que os processos de autoimunidade são mais frequentes em crianças do que em adultos submetidos a transplante de órgãos sólidos, como evidenciado pelo volume dessas alterações na população pediátrica encontradas na literatura. Segundo, essas drogas não apenas bloqueiam a sinalização via receptor de células T (TCR), resultando na inibição esperada das funções efetoras, mas também previnem a apoptose que ocorre após comprometimento do TCR. Indução de apoptose é um potente mecanismo de controle, permitindo a eliminação de células T ativadas. Esse mecanismo é alterado nos pacientes que estão sob imunossupressão. Quando um linfócito T capaz de reconhecer o *self* é ativado, existe o risco de sobrevivência prolongada e permanência do processo de autoimunidade. Finalmente, o efeito imunossupressor inibitório calcineurina dependente é *a priori* não seletivo, com bloqueio concomitante de linfócitos T reguladores e alteração no controle das células potencialmente

autorreativas (Lacaille *et al.*, 2006). Os casos descritos na literatura ocorreram pelo menos seis meses após o transplante (Lacaille *et al.*, 2006; Domenech *et al.*, 2008; Li *et al.*, 2012; Acquazzino *et al.*, 2013), período não avaliado no presente estudo. O fato de a hemólise clinicamente significativa ter um retardo no aparecimento não impede que o TAD positivo precocemente no curso da terapia com inibidores de calcineurina, como evidenciado no presente estudo, porém esse dado precisa ser confirmado. Não é possível definir a associação do tacrolimus com o TAD, devido ao fato de que todos os pacientes do presente estudo terem recebido esse imunossupressor.

A adsorção não-imunológica de proteínas (ANIP) ocorre quando drogas modificam a membrana eritrocitária de tal forma que as proteínas plasmáticas são adsorvidas de forma não-imunológicas (Arndt, 2014). Cefalotina é o protótipo desse mecanismo (Arndt, 2014). Características da ANIP incluem as seguintes: (1) pacientes em uso da droga apresentam TAD positivo (por adsorção de imunoglobulinas, complemento e outras proteínas) normalmente sem AHA e (2) *in vitro*, hemácias tratadas com a droga e incubadas com plasma são revestidas com inúmeras proteínas, mas essas mesmas hemácias incubadas com o eluato são tipicamente não reativas porque os níveis de proteínas no eluato são muito baixos (Arndt, 2014). O tazobactam, ocasionalmente usado no TH associado à piperacilina, está relacionado com ANIP (Garratty e Arndt, 2014). Ramsey *et al* encontraram 18,6% de TAD positivo na avaliação de 1000 transplantes hepáticos, com aproximadamente metade dos pacientes apresentando eluato negativo. Os autores atribuíram esse achado a ANIP (Ramsey *et al.*, 1989). Cinquenta e quatro pacientes utilizaram piperacilina-tazobactam no presente estudo, justificando o TAD positivo pós-TH em 24 (44%) deles. TAD positivo com eluato negativo foi o achado mais frequente nos pacientes sem incompatibilidade ABO menor.

A síndrome do linfócito passageiro é uma anemia hemolítica imune específica dos transplantes. O aparecimento de anticorpos inesperados anti-A e anti-B em receptores de transplantes foi inicialmente descrito em 1980 em receptores de rins com incompatibilidade ABO menor (Bird e Wingham, 1980). SLP pode ser considerada um tipo de doença do enxerto contra o hospedeiro, segundo Audet *et al* (Audet *et al.*, 2008), onde linfócitos B de memória do doador escapam da vigilância imune do receptor e são estimulados a produzir anticorpos direcionados a antígenos

eritrocitários do receptor (ou de hemácias transfundidas), causando hemólise. A SLP geralmente tem um início súbito, entre 1 a 3 semanas após o transplante (Ramsey *et al.*, 1989; Ramsey, 1991; Triulzi *et al.*, 1992; Petz, 2005; Yazer e Triulzi, 2007b). As alterações laboratoriais incluem queda da concentração de hemoglobina, associada a outros marcadores de hemólise, como aumento da bilirrubina indireta e do lactato-desidrogenase (LDH), diminuição da haptoglobina e evidência de TAD positivo.

Na SLP, pode ocorrer hemólise intravascular, mediada pelo complemento (Ramsey, 1991). No estudo de Romero *et al.*, a Hb nadir mediana foi de 6,8 g/dL, variando de 3,4 a 8,1 g/dL, com maior gravidade entre os dias 10 e 56 (Romero *et al.*, 2015). A bilirrubina máxima variou de 2,77 a 49,15 mg/dL dos dias 10 a 50 (Romero *et al.*, 2015). O TAD poliespecífico é positivo, com o TAD monoespecífico mostrando anti-IgG e/ou C3d ligados à membrana eritrocitária (Petz, 2005). Hareuveni *et al.* descreveram um caso, detalhado abaixo, de SLP por anti-Jka em que o TAD monoespecífico foi positivo para IgM, além de IgG e C3d (Hareuveni *et al.*, 2002). Apenas outro caso de IgM ligado à hemácia existe na literatura, descrito por Ramsey (Ramsey, 1991). Os cinco pacientes com SLP apresentaram, no presente estudo, TAD positivo com aglutinação de 2+. Todos apresentaram IgG ligado à membrana eritrocitária, com dois com C3d associado.

Geralmente, os achados sorológicos são evidentes no início da hemólise clinicamente manifesta, porém em uma minoria de pacientes, a hemólise pode preceder as alterações sorológicas em 1 a 2 dias (Petz, 2005). No trabalho de Romero *et al.*, o tempo para detecção do TAD positivo variou de 10 a 56 dias e quatro dos seis pacientes em que o TAD monoespecífico foi realizado, apresentaram complemento ligado às hemácias (Romero *et al.*, 2015). Anticorpos contra antígeno eritrocitário específico do receptor podem ser encontrados no soro ou eluato do receptor (Ramsey *et al.*, 1989; Ramsey, 1991; Petz, 2005). Todos os pacientes do presente estudo apresentaram alteração sorológica antes do início da hemólise clinicamente manifesta.

Em relação à especificidade dos anticorpos, foram encontrados dois anti-A1 e os demais anti-B. O primeiro paciente com anti-A1 foi transfundido com CH A2 e O, sem qualquer intercorrência e com incremento esperado da Hb. O segundo paciente recebeu apenas CH O. A especificidade para A1 foi descrita em outros estudos e

vários autores sugerem a possibilidade de transfundir hemácias A2, com sobrevida adequada das hemácias (Bracey e Van Buren, 1986; Ramsey, 1991), como o que ocorreu nos pacientes do presente estudo.

Em relação à titulação dos anticorpos, há variação do título em salina de 2 a 16 e em fase de antiglobulina humana (AGH), de 2 a 128 (Ramsey, 1991). Todos os pacientes do presente estudo apresentaram títulos baixos, com o maior título em salina e AGH de 4. Talvez a razão de não ter sido encontrado títulos maiores, mesmo com hemólise importante, seja a metodologia de titulação utilizada, recomendada pela AABB, em tubo e sem adição de potencializadores. Essa metodologia é a mais confiável na titulação de anticorpos, mas geralmente fornece títulos menores que outras metodologias habitualmente empregadas (**AABB Technical Manual**, 2014).

O tempo médio na literatura entre o aparecimento do anticorpo ou início da hemólise no TH é de 7 dias, variando de 5 a 23 dias (Ramsey, 1991). No presente estudo, o TAD mais precoce positivou no dia 3 e a queda da Hb mais precoce aconteceu no dia 9.

Os anticorpos anti-ABO normalmente apresentam meia vida curta. O TAD negativa habitualmente de 2 a 13 semanas, com uma mediana de 5 semanas. Anticorpos contra antígenos de outros sistemas habitualmente têm meia vida mais longa, com um caso na literatura descrito de anti-D com permanência até 321 dias (Fung *et al.*, 2004). Os pacientes do presente estudo apresentaram anticorpos detectados no plasma até o dia 22 e no eluato até dia 28.

O tratamento é de suporte e consiste de transfusão simples, respeitando-se o anticorpo envolvido e, habitualmente, o paciente é conduzido com aumento da dose de corticoide (Sokol *et al.*, 2002; Petz, 2005; Romero *et al.*, 2015). Nos casos mais graves, pode-se realizar plasmaférese, para reduzir os títulos dos anticorpos, ou eritrocitaférese, com o objetivo de diminuir a quantidade de antígenos-alvo (Aujayeb *et al.*, 2014). Alguns casos da literatura utilizaram rituximabe como terapia adjuvante para o tratamento da SLP (Panaro *et al.*, 2004). O rituximabe, anticorpo monoclonal anti-CD20, pode, nos casos persistentes, ter papel importante, ao levar à destruição dos linfócitos B do doador implicados na produção de anticorpos contra as hemácias do receptor. Três dos quatro pacientes com SLP clinicamente manifesta foram

transfundidos. A paciente mais jovem, com reserva cardiológica adequada, não foi transfundida mesmo com Hb de 5,1 g/dL. Seu quadro clínico melhorou após sete dias apenas com repouso, ácido fólico e hidratação. O esquema imunossupressor não foi alterado em nenhum dos pacientes do presente estudo, evidenciando a possível coincidência do tempo de melhora espontânea da SLP ao aumento ou mudança do esquema imunossupressor, habitualmente relatado na literatura (Monfort *et al.*, 2015; Peck *et al.*, 2015; Romero *et al.*, 2015). Talvez o tratamento mais agressivo descrito acima se justifique nas hemólises com repercussão renal, naquelas em que não é possível manter com transfusões um nível adequado de Hb para assegurar a perfusão tecidual adequada e nas hemólises que persistem por períodos maiores que duas semanas, período mais frequentemente em que a hemólise decai.

Como habitualmente não ocorre enxertia dos linfócitos implicados, a SLP é geralmente autolimitada, com resolução em até 3 meses (Sokol *et al.*, 2002; Petz, 2005). Todos os casos de SLP descritos no presente estudo tiveram resolução nas quatro semanas do estudo.

A incidência de SLP e a gravidade da hemólise dependem do volume do tecido linfoide no enxerto, sendo maior nos transplantes coração-pulmão (Salerno *et al.*, 1998; Low e Gregory, 2012; Aujayeb *et al.*, 2014) e menor no transplante renal (Ahmed *et al.*, 1987; Seltsam *et al.*, 2001). Aujayaeb *et al* descreveram seis casos de SLP em pacientes submetidos a transplante de pulmão e um caso em transplante cardíaco, de doadores com incompatibilidade menor, detectados em 11 meses, em uma unidade de transplante cardiorácica (Aujayeb *et al.*, 2014). Pela alta frequência dessa complicação, aumentaram a vigilância nos pacientes com anemia inexplicada no pós-transplante e o protocolo transfusional de pacientes submetidos a transplante ABO não idêntico foi alterado, com objetivo de respeitar as tipagens do receptor e do doador (Aujayeb *et al.*, 2014).

Existem alguns relatos e séries de casos na literatura sobre SLP no transplante renal (Gregoire, 1993; Peces *et al.*, 1998; Peces *et al.*, 2001; Odabas *et al.*, 2002; Ainsworth *et al.*, 2009; Achkar *et al.*, 2011; Nadarajah *et al.*, 2013). Estudo prospectivo no transplante renal identificou presença de TAD positivo em 15,7% de todos os pacientes até o D+30, com 9,7% ocorrendo até D+10 (Achkar *et al.*, 2011),

percentagem bem menor do que a encontrada no presente estudo. Entretanto, de forma semelhante ao presente estudo, a maioria dos TAD+ apresentou eluato não reagente, justificado por formação de haptenos por drogas utilizadas pelos pacientes (Achkar *et al.*, 2011). No estudo descrito, SLP foi identificada em 13,5% dos pacientes submetidos a transplante ABO não idêntico (Achkar *et al.*, 2011), valor bem menor do que encontrado no presente estudo, provavelmente pela massa maior de linfócitos presente no fígado, quando comparada ao rim.

Especificamente em relação ao TH, o maior trabalho sobre SLP foi o de Ramsey *et al.*, que avaliou de forma retrospectiva a ocorrência de hemólise em 1000 transplantes de 782 pacientes (Ramsey *et al.*, 1989). Anticorpos contra antígenos ABO foram encontrados em 22 de 60 (36,7%) dos pacientes submetidos a transplante com incompatibilidade ABO menor, sendo que 59,1% desses pacientes apresentaram hemólise clinicamente significativa. Esse trabalho, portanto, demonstrou que a hemólise por SLP é um evento frequente em transplantes de fígado com incompatibilidade ABO menor. De forma similar ao que foi visto retrospectivamente por Ramsey *et al.*, hemólise clinicamente significativa ocorreu em 25% (4/16) dos pacientes no presente estudo que receberam órgão compatível, porém não idêntico. Outro paciente apresentou SLP subclínica, apenas com anticorpo identificado no plasma e eluato.

Ramsey (1991) fez uma revisão de todos os casos de anticorpos antieritrocitários em transplantes de órgãos sólidos (Ramsey, 1991) e descreveu que no TH a hemólise por SLP foi bem mais comum em receptores A do que B e AB (16/36 vs. 7/40, $p=0,02$), com hemólise em apenas 10% dos pacientes AB (Ramsey, 1991). Portanto, a SLP é mais comumente encontrada em receptores A de órgãos O, provavelmente relacionado ao fato de anticorpos IgG serem mais comuns com essa combinação (anti-A do doador direcionado ao antígeno A presente na hemácia do receptor) (Triulzi *et al.*, 1992). Em 2015, Peck *et al.* publicaram um novo caso de SLP em receptor AB de fígado B. O paciente apresentou hemólise precoce, no D+7, com queda de 2g/dL de Hb e, após receber 4 CH AB, no D+10 foi identificado um anti-A1 no eluato. Foi conduzido com aumento da prednisona para 40 mg duas vezes ao dia e transfusões compatíveis (Peck *et al.*, 2015). No presente estudo, dois pacientes AB receberam fígado não isogrupo e nenhum deles apresentou SLP,

confirmando o que foi descrito que esse tipo de incompatibilidade está associada a menor risco de SLP, apesar de a hemólise ainda ser possível (Ramsey, 1991).

Estudo retrospectivo foi publicado em 2015 (Romero *et al.*, 2015) com avaliação de 1217 transplantes hepáticos, com incompatibilidade ABO menor em 156 e incompatibilidade Rh em 147 transplantes. Dos 156 casos de transplantes não idênticos, SLP foi detectada em 10 pacientes (17,9%) e todos apresentaram hemólise, frequência menor do que a encontrada no presente estudo prospectivo.

A SLP é muito mais descrita na incompatibilidade ABO menor que na incompatibilidade de outros antígenos eritrocitários devido à presença de anticorpos "naturais" anti-ABO em, virtualmente, todo doador (Pruss *et al.*, 2003; Berseus *et al.*, 2013). Os anticorpos ABO surgem por volta dos quatro meses de vida e estão relacionados à exposição a antígenos similares ao ABO presentes em bactérias alimentares, levando à reação cruzada e formação de anticorpos, IgM e IgG, contra o antígeno ABO ausente na superfície das hemácias daquele indivíduo (Pruss *et al.*, 2003; Branch, 2015). Diversas substâncias podem estimular a produção de anticorpos anti-ABO, como vacinas e suplementos nutricionais (Crawford *et al.*, 1952; Daniel-Johnson *et al.*, 2009).

ElAnsary *et al.*, em estudo com receptores de fígado ou rim com incompatibilidade ABO menor ou RhD, descreveram, nos transplantados hepáticos, TAD positivo em 6 dos 11 pacientes avaliados. Entretanto, nenhum dos pacientes apresentou anticorpos identificados no eluato e apenas 2 apresentaram anticorpos no plasma – um anti-D, em um caso de incompatibilidade RhD, e um anti-B, na incompatibilidade ABO menor (receptor B, doador O). Como a presença do anticorpo com especificidade a antígeno eritrocitário do receptor é obrigatório para o diagnóstico de SLP, os casos apenas com TAD positivo não foram considerados como apresentando essa complicação (Elansary *et al.*, 2015).

Além dos anticorpos anti-RH, outros anticorpos irregulares foram implicados no desenvolvimento de SLP. Hareuveni *et al.* descreveram um caso de anti-Jka causando hemólise em um receptor de fígado (Hareuveni *et al.*, 2002). Seltsam *et al.* descreveram SLP por anti-Fy^a em um receptor de fígado e outro de rim-pâncreas de uma doadora aloimunizada (Seltsam *et al.*, 2001). De forma semelhante, Shortt *et al.* descreveram SLP em receptor de fígado por anti-k, além de anti-B, -D e -C (Shortt *et*

al., 2008). Apenas um doador apresentou PAI positiva no presente estudo, com anti-c identificado somente em enzima. Apesar de o receptor ser c positivo, o mesmo não apresentou TAD positivo ou hemólise, evidenciando que nem todo anticorpo irregular do doador causa obrigatoriamente SLP.

Ramsey descreveu que a frequência de SLP em receptores de rim em uso de ciclosporina foi maior do que aqueles em uso de outros imunossuppressores (Ramsey, 1991). Na época, o tacrolimus ainda não era usado na prática clínica. A maioria dos casos de SLP ocorreu em pacientes em uso de ciclosporina (Debska-Slizien *et al.*, 2003). Debska-Slizien *et al.* conduziram seus casos de SLP pós-transplante renal com a substituição da ciclosporina e micofenolato por tacrolimus (Debska-Slizien *et al.*, 2003). Eles concluíram que a melhora apresentada pelos pacientes poderia ser explicada pela alta eficácia do tacrolimus em inibir alguns subtipos de linfócitos B, levando à inibição da resposta humoral, porém em menor extensão que a supressão da resposta celular (Debska-Slizien *et al.*, 2003). Essa informação parece contraditória ao se observar as citopenias imunes que ocorrem mais tardiamente nos transplantes. Cem por cento dos pacientes do presente estudo utilizaram tacrolimus. Provavelmente, a incidência de SLP seria maior se a ciclosporina fosse o imunossupressor padrão, como no trabalho de Ramsey *et al.* (Ramsey, 1991).

Peces *et al.* sugeriram a introdução de MMF precocemente para supressão de linfócitos B como possível medida preventiva de SLP nos pacientes em risco, como aqueles com incompatibilidade ABO menor ou naquele com doador que apresenta PAI positiva (Peces *et al.*, 1998). Entretanto, todos os pacientes do presente estudo que desenvolveram SLP estavam em uso de MMF, que não conferiu proteção contra essa complicação.

Outro fator que pode estar associado ao desenvolvimento de SLP é o status secretor do receptor (Ramsey, 1991; Sokol *et al.*, 2002). Os antígenos ABO não são específicos das hemácias, estando presentes nos endotélios e, em aproximadamente 55-72% da população, solúveis no plasma e nas secreções (AABB Technical Manual, 2014). Nos secretores, os anticorpos anti-A e anti-B podem ser neutralizados e é menos provável que hemólise grave se instale (Ramsey, 1991). No presente estudo, não houve diferença entre os perfis Lewis dos

pacientes com incompatibilidade ABO menor que apresentaram e não apresentaram SLP.

Pascual-Perez *et al* em um relato de dois casos de SLP em transplante renal sugeriram que um tempo de isquemia menor e maior agilidade no implante do enxerto poderiam estar relacionados com maior possibilidade de desenvolvimento de SLP (Pascual-Perez *et al.*, 2013). No presente estudo, não houve diferença no tempo de isquemia entre os pacientes que apresentaram SLP e aqueles com incompatibilidade ABO menor sem essa complicação.

O presente estudo evidenciou que a ocorrência de anticorpos contra antígenos eritrocitários é um evento frequente nos pacientes submetidos a transplante hepático. A verificação de que os paciente pré-TH apresentaram anticorpos apenas contra antígenos do sistema RH, fortalece a prática de fenotipagem apenas para antígenos Rh e Kell, reduzindo o custo da realização de fenotipagem estendida. A presença de alta frequência de PAI positiva pós-transplante sugere que esses pacientes devem ser, prioritariamente, transfundidos com hemocomponentes fenotipados para Rh e Kell e que a monitorização de hemólise deve ser incorporada aos cuidados dos receptores. Após os resultados do presente estudo, essas condutas já foram implantadas na rotina da agência transfusional do HUWC e no laboratório de imuno-hematologia do Hemoce.

Pela alta frequência de TAD positivo, esse marcador isolado não deve ser considerado para mudança de condutas, entretanto, quando associado à presença de incompatibilidade ABO ou presença de anticorpos irregulares nos doadores, a realização de eluato deve ser mandatória. Isso implica na avaliação imuno-hematológica de todos os doadores de fígado para confirmação de tipagem ABO/RhD e realização de pesquisa e identificação de anticorpos irregulares.

Um aspecto a ser considerado na incompatibilidade ABO menor é a mudança da rotina transfusional, com a seleção de CH compatíveis com o doador e receptor, principalmente quando o órgão provém de doador O. Essa prática, que requer uma comunicação próxima da equipe do transplante com a agência transfusional, deve ser incorporada à rotina dos serviços de transplante.

Outros estudos são necessários para avaliar a ocorrência prospectiva de hemólise imune tardia em pacientes submetidos a TH, considerando que anemia é frequente em pacientes transplantados e que drogas relacionadas a hemólise continuam a ser utilizadas por tempo indefinido.

7. CONCLUSÕES

7. CONCLUSÕES

A presença de auto e aloanticorpos contra antígenos eritrocitários é frequente no paciente submetido a transplante hepático, porém hemólise clinicamente manifesta ocorre apenas em 2,28%. A presença de anticorpos é mais frequente em pacientes com escore MELD mais elevado, com hepatite C, que utilizam furosemida pré-transplante, naqueles transfundidos com concentrados de hemácias, RhD negativo e que utilizam piperacilina-tazobactam pós-transplante.

Trinta por cento dos pacientes submetidos a transplante hepático apresentam TAD positivo pré-transplante. TAD positivo pré-TH é mais frequente em pacientes com escore MELD mais elevado, em uso de furosemida, com infecção pelo VHC e está associado a concentrações menores de hemoglobina e aumento de bilirrubina indireta. Aloimunização pré-TH é pouco frequente e está relacionada a tipagem RhD negativo.

Um terço dos pacientes apresenta TAD positivo após o recebimento do enxerto, sem relação com anemia ou com necessidade transfusional, porém relacionado a aumento de LDH. Pacientes submetidos a transplante com incompatibilidade ABO menor e que usam piperacilina-tazobactam apresentam maior incidência de TAD positivo pós-TH. PAI positiva pós-TH está relacionada a tipagem RhD negativo, anemia na primeira semana e a transfusão de concentrados de hemácias.

O único fator de risco para o desenvolvimento de SLP é a incompatibilidade ABO menor entre doador e receptor.

Aloimunização em doadores é pouco frequente, tendo apenas um anti-c identificado.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

AABB Technical Manual. 18th. Bethesda, Maryland: AABB, 2014. 1044 ISBN 978-1-56395-888-5.

ACHKAR, R. et al. Hemolytic anemia after kidney transplantation: a prospective analysis. **Transfusion**, v. 51, n. 11, p. 2495-9, Nov 2011. ISSN 1537-2995 (Electronic)

0041-1132 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21615748> >.

ACQUAZZINO, M. A. et al. Refractory autoimmune hemolytic anemia after intestinal transplant responding to conversion from a calcineurin to mTOR inhibitor. **Pediatr Transplant**, v. 17, n. 5, p. 466-71, Aug 2013. ISSN 1399-3046 (Electronic)

1397-3142 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23730873> >.

AHMED, K. Y. et al. Hemolytic anemia resulting from autoantibodies produced by the donor's lymphocytes after renal transplantation. **Transplantation**, v. 43, n. 1, p. 163-4, Jan 1987. ISSN 0041-1337 (Print)

0041-1337 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3541317> >.

AINSWORTH, C. D. et al. Severe hemolytic anemia post-renal transplantation produced by donor anti-D passenger lymphocytes: case report and literature review. **Transfus Med Rev**, v. 23, n. 2, p. 155-9, Apr 2009. ISSN 1532-9496 (Electronic)

0887-7963 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19304116> >.

AKAMATSU, N. et al. Hemostatic status in liver transplantation: association between preoperative procoagulants/anticoagulants and postoperative hemorrhaging/thrombosis. **Liver Transpl**, v. 21, n. 2, p. 258-65, Feb 2015. ISSN 1527-6473 (Electronic)

1527-6465 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25370801> >.

AL-NOURI, Z. L. et al. Drug-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review of published reports. **Blood**, v. 125, n. 4, p. 3, 2015.

ANNICCHIARICO, B. E. et al. Orthotopic liver transplantation after successful treatment with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for severe steroid-resistant autoimmune hemolytic anemia: a case report. **Transplant Proc**, v. 41, n. 4, p. 1380-2, May 2009. ISSN 1873-2623 (Electronic)

0041-1345 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19460565> >.

ARNDT, P. A. Drug-induced immune hemolytic anemia: the last 30 years of changes. **Immunohematology**, v. 30, n. 2, p. 44-54, 2014. ISSN 0894-203X (Print)

0894-203X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25247622> >.

ARNDT, P. A.; GARRATTY, G. The Changing Spectrum of Drug-Induced Immune Hemolytic Anemia. **Seminars in Hematology**, v. 42, n. 3, p. 137-144, 2005. ISSN 00371963.

ASARI, S. et al. Acute graft-versus-host disease following simultaneous pancreas-kidney transplantation: report of a case. **Surg Today**, v. 45, n. 12, p. 1567-71, Dec 2015. ISSN 1436-2813 (Electronic)

0941-1291 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25373363> >.

ATICI, A. E. et al. Use of granulocyte colony-stimulating factor for neutropenia after orthotopic liver transplantation: report of two cases. **Transplant Proc**, v. 43, n. 3, p. 909-11, Apr 2011. ISSN 1873-2623 (Electronic)

0041-1345 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21486626> >.

AUDET, M. et al. Passenger lymphocyte syndrome and liver transplantation. **Clin Dev Immunol**, v. 2008, p. 715769, 2008. ISSN 1740-2530 (Electronic)

1740-2522 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19277202> >.

AUJAYEB, A. et al. The passenger lymphocyte syndrome--experience from a cardiothoracic transplant unit. **Transfus Med**, v. 24, n. 6, p. 423-5, Dec 2014. ISSN 1365-3148 (Electronic)

0958-7578 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25329800> >.

AYGUN, B. et al. Clinical significance of RBC alloantibodies and autoantibodies in sickle cell patients who received transfusions. **Transfusion**, v. 42, n. 1, p. 37-43, Jan 2002. ISSN 0041-1132 (Print)

0041-1132 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11896310> >.

BAIN, B. J. Diagnosis from the blood smear. **N Engl J Med**, v. 353, n. 5, p. 498-507, Aug 4 2005. ISSN 1533-4406 (Electronic)

0028-4793 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16079373> >.

BARRETO, A. G. et al. Risk factors for acute kidney injury and 30-day mortality after liver transplantation. **Ann Hepatol**, v. 14, n. 5, p. 688-94, Sep-Oct 2015. ISSN 1665-2681 (Print)

1665-2681 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26256897> >.

BASS, G. F.; TUSCANO, E. T.; TUSCANO, J. M. Diagnosis and classification of autoimmune hemolytic anemia. **Autoimmun Rev**, v. 13, n. 4-5, p. 560-4, Apr-May 2014. ISSN 1873-0183 (Electronic)

1568-9972 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24418298> >.

BASSERI, R. J.; SCHMIDT, M. T.; BASSERI, B. Autoimmune hemolytic anemia in treatment-naive chronic hepatitis C infection: a case report and review of literature. **Clin J Gastroenterol**, v. 3, n. 5, p. 237-42, Oct 2010. ISSN 1865-7257 (Print). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26190328> >.

BERSEUS, O. et al. Risks of hemolysis due to anti-A and anti-B caused by the transfusion of blood or blood components containing ABO-incompatible plasma. **Transfusion**, v. 53 Suppl 1, p. 114S-123S, Jan 2013. ISSN 1537-2995 (Electronic)

0041-1132 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23301963> >.

BIRD, G. W.; WINGHAM, J. Anti-A autoantibodies with unusual properties in a patient on renal dialysis. **Immunol Commun**, v. 9, n. 2, p. 155-9, 1980. ISSN 0090-0877 (Print)

0090-0877 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7399563> >.

BITTENCOURT, P. L.; FARIAS, A. Q.; COUTO, C. A. Liver Transplantation in Brazil. **Liver Transpl**, v. 22, n. 9, p. 1254-8, Sep 2016. ISSN 1527-6473 (Electronic)

1527-6465 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27228568> >.

BOIN, I. D. et al. Serological profile of pretransplantation liver patients. **Transplant Proc**, v. 42, n. 2, p. 491-3, Mar 2010. ISSN 1873-2623 (Electronic)

0041-1345 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20304173> >.

BOYD, S. D. et al. Alloimmunization to red blood cell antigens affects clinical outcomes in liver transplant patients. **Liver Transpl**, v. 13, n. 12, p. 1654-61, Dec 2007. ISSN 1527-6465 (Print)

1527-6465 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18044783> >.

BRACEY, A. W.; VAN BUREN, C. Immune anti-A1 in A2 recipients of kidneys from group O donors. **Transfusion**, v. 26, n. 3, p. 282-4, May-Jun 1986. ISSN 0041-1132 (Print)

0041-1132 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3518161> >.

BRANCH, D. R. Anti-A and anti-B: what are they and where do they come from? **Transfusion**, v. 55 Suppl 2, p. S74-9, Jul 2015. ISSN 1537-2995 (Electronic)

0041-1132 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26174901> >.

BRUNETTA, D. M. et al. Hemophilia B acquired through liver transplantation. **Liver Transpl**, v. 22, n. 2, p. 254-6, Feb 2016. ISSN 1527-6473 (Electronic)

1527-6465 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26515506> >.

BRUNETTA, D. M. et al. Severe Acute Anemia After Liver Transplantation in an Elderly Jehovah's Witness Treated With High-dose Erythropoietin and Ferric Carboxymaltose: A Case Report. **Transplant Proc**, v. 47, n. 8, p. 2548-51, Oct 2015. ISSN 1873-2623 (Electronic)

0041-1345 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26518969> >.

BURIN DES ROZIERS, N. et al. Rare and transient anti-D antibody response in D liver transplant recipients transfused with D red blood cells. **Vox Sang**, Feb 25 2016. ISSN 1423-0410 (Electronic)

0042-9007 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26918570> >.

BUTLER, P. et al. Blood transfusion in liver transplantation. **Transfusion**, v. 25, n. 2, p. 120-3, Mar-Apr 1985. ISSN 0041-1132 (Print)

0041-1132 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3885484> >.

CASANUEVA, M.; VALDES, M. D.; RIBERA, M. C. Lack of alloimmunization to D antigen in D-negative immunosuppressed liver transplant recipients. **Transfusion**, v. 34, n. 7, p. 570-2, Jul 1994. ISSN 0041-1132 (Print)

0041-1132 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8053037> >.

CASTELLINO, S. M. et al. Erythrocyte autoantibodies in paediatric patients with sickle cell disease receiving transfusion therapy: frequency, characteristics and significance. **Br J Haematol**, v. 104, n. 1, p. 189-94, Jan 1999. ISSN 0007-1048 (Print)

0007-1048 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10027733> >.

CATTRAL, M. S. et al. Aplastic anemia after liver transplantation for fulminant liver failure. **Hepatology**, v. 20, n. 4 Pt 1, p. 813-8, Oct 1994. ISSN 0270-9139 (Print)

0270-9139 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7927220> >.

CHEN, H. et al. Nontumoral portal vein thrombosis in patients awaiting liver transplantation. **Liver Transpl**, v. 22, n. 3, p. 352-65, Mar 2016. ISSN 1527-6473 (Electronic)

1527-6465 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26684272> >.

CHILD, C. G.; TURCOTTE, J. G. Surgery and portal hypertension. **Major Probl Clin Surg**, v. 1, p. 1-85, 1964. ISSN 0025-1062 (Print)

0025-1062 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4950264> >.

CID, J. et al. Platelet transfusions from D+ donors to D- patients: a 10-year follow-up study of 1014 patients. **Transfusion**, v. 51, n. 6, p. 1163-9, Jun 2011. ISSN 1537-2995 (Electronic)

0041-1132 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21126258> >.

COÊLHO, G. R. et al. Single-Center Transfusion Rate for 555 Consecutive Liver Transplantations: Impact of Two Eras. **Transplantation Proceedings**, v. 45, n. 9, p. 3305-3309, 2013. ISSN 00411345.

COOPERMAN, L. B.; RUBIN, I. L. Toxicity of ethacrynic acid and furosemide. **Am. Heart. J.**, v. 85, n. 6, p. 4, 1973.

CRAWFORD, H. et al. Formation of immune A iso-antibodies, with special reference to heterogenetic stimuli. **Lancet**, v. 2, n. 6727, p. 219-23, Aug 2 1952. ISSN 0140-6736 (Print)

0140-6736 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14939893> >.

CSERTI-GAZDEWICH, C. M. et al. Passenger lymphocyte syndrome with or without immune hemolytic anemia in all Rh-positive recipients of lungs from rhesus alloimmunized donors: three new cases and a review of the literature. **Transfus Med Rev**, v. 23, n. 2, p. 134-45, Apr 2009. ISSN 1532-9496 (Electronic)

0887-7963 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19304114> >.

DA SILVA MACHADO, A. G. et al. Impact of MELD score implementation on liver allocation: experience at a Brazilian center. **Ann Hepatol**, v. 12, n. 3, p. 440-7, May-Jun 2013. ISSN 1665-2681 (Print)

1665-2681 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23619261> >.

DANIEL-JOHNSON, J. et al. Probiotic-associated high-titer anti-B in a group A platelet donor as a cause of severe hemolytic transfusion reactions. **Transfusion**, v. 49, n. 9, p. 1845-9, Sep 2009. ISSN 1537-2995 (Electronic)

0041-1132 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19453987> >.

DE BRUYNE, R. M.; DHAWAN, A. Bone marrow dysfunction following pediatric liver transplantation. **Pediatr Transplant**, v. 9, n. 4, p. 423-6, Aug 2005. ISSN 1397-3142 (Print)

1397-3142 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16048591> >.

DE SANTIS, G. C. et al. Preoperative variables associated with transfusion requirements in orthotopic liver transplantation. **Transfus Apher Sci**, v. 50, n. 1, p. 99-105, Feb 2014. ISSN 1473-0502 (Print)

1473-0502 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24291115> >.

DEBSKA-SLIZIEN, A. et al. Hemolytic anemia after renal transplantation: analysis of case reports. **Transplant Proc**, v. 35, n. 6, p. 2233-7, Sep 2003. ISSN 0041-1345 (Print)

0041-1345 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14529899> >.

DELANEY, M. et al. Transfusion reactions: prevention, diagnosis, and treatment. **The Lancet**, 2016. ISSN 01406736.

Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado. ABTO - Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. São Paulo, p.100. 2016

DOMENECH, C. et al. Successful treatment of Evans syndrome post liver transplant with splenectomy and switch from tacrolimus to cyclosporine. **Transpl Int**, v. 21, n. 4, p. 397-9, Apr 2008. ISSN 0934-0874 (Print)

0934-0874 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18167150> >.

DUPCZAK, F. S. **Perfil epidemiológico dos pacientes transplantados de fígado após implantação do MELD para alocação de enxertos hepáticos em Santa Catarina** 2010. 2010 Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Medicina). Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.

EL-SERAG, H. B. Hepatocellular carcinoma. **N Engl J Med**, v. 365, n. 12, p. 1118-27, Sep 22 2011. ISSN 1533-4406 (Electronic)

0028-4793 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21992124> >.

ELANSARY, M. et al. Passenger lymphocyte syndrome in ABO and Rhesus D minor mismatched liver and kidney transplantation: A prospective analysis. **Hum Immunol**, v. 76, n. 6, p. 447-52, Jun 2015. ISSN 1879-1166 (Electronic)

0198-8859 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25842056> >.

ELIMELAKH, M. et al. Red cell aplasia and autoimmune hemolytic anemia following immunosuppression with alemtuzumab, mycophenolate, and daclizumab in pancreas transplant recipients. **Haematologica**, v. 92, n. 08, p. 8, 2007.

ELSIESY, H. et al. Graft-versus-Host Disease after Liver Transplantation: A Single-Center Case Series. **Ann Transplant**, v. 20, p. 397-401, 2015. ISSN 2329-0358 (Electronic)

1425-9524 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26169190> >.

FASBENDER, F. et al. Natural Killer Cells and Liver Fibrosis. **Front Immunol**, v. 7, p. 19, 2016. ISSN 1664-3224 (Electronic)

1664-3224 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26858722> >.

FERRUCCI, L. et al. Low Testosterone Levels and the Risk of Anemia in Older Men and Women. **Archives of Internal Medicine**, v. 166, n. 13, p. 1380, 2006. ISSN 0003-9926.

FINALET FERREIRO, J. et al. EBV-Positive and EBV-Negative Posttransplant Diffuse Large B Cell Lymphomas Have Distinct Genomic and Transcriptomic Features. **Am J Transplant**, v. 16, n. 2, p. 414-25, Feb 2016. ISSN 1600-6143 (Electronic)

1600-6135 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26780579> >.

FLEGEL, W. A. Pathogenesis and mechanisms of antibody-mediated hemolysis. **Transfusion**, v. 55 Suppl 2, p. S47-58, Jul 2015. ISSN 1537-2995 (Electronic)

0041-1132 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26174897> >.

FROHN, C. et al. Hemolytic anemia after kidney transplantation: case report and differential diagnosis. **Ann Hematol**, v. 81, n. 3, p. 158-60, Mar 2002. ISSN 0939-5555 (Print)

0939-5555 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11904742> >.

FU, B. S. et al. Hemophagocytic syndrome: a rare but fatal complication after liver transplantation. **Chin Med J (Engl)**, v. 126, n. 18, p. 3587-9, 2013. ISSN 0366-6999 (Print)

0366-6999 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24034118> >.

FUNG, M. K. et al. Severe hemolysis resulting from D incompatibility in a case of ABO-identical liver transplant. **Transfusion**, v. 44, n. 11, p. 1635-9, Nov 2004. ISSN 0041-1132 (Print)

0041-1132 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15504170> >.

GAO, B. et al. A novel mechanism of abnormal hematological indices in liver cirrhosis: bone marrow endothelial cell dysfunction caused by humoral inhibitor affects the hematopoietic function of bone marrow. **Med Hypotheses**, v. 82, n. 3, p. 282-5, Mar 2014. ISSN 1532-2777 (Electronic)

0306-9877 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24388557> >.

GARBE, E. et al. Drug induced immune haemolytic anaemia in the Berlin Case-Control Surveillance Study. **Br J Haematol**, v. 154, n. 5, p. 644-53, Sep 2011. ISSN 1365-2141 (Electronic)

0007-1048 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21749359> >.

GARCIA, J. H. et al. Liver transplantation in Jehovah's Witnesses patients in a center of northeastern Brazil. **Arq Gastroenterol**, v. 50, n. 2, p. 138-40, Apr 2013. ISSN 1678-4219 (Electronic)

0004-2803 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23903624> >.

GARDNER, K. et al. How we treat delayed haemolytic transfusion reactions in patients with sickle cell disease. **Br J Haematol**, v. 170, n. 6, p. 745-56, Sep 2015. ISSN 1365-2141 (Electronic)

0007-1048 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25967919> >.

GARRATTY, G. Immune Hemolytic Anemia—A Primer. **Seminars in Hematology**, v. 42, n. 3, p. 119-121, 2005. ISSN 00371963.

_____. Immune hemolytic anemia associated with drug therapy. **Blood Rev**, v. 24, n. 4-5, p. 143-50, Jul-Sep 2010. ISSN 1532-1681 (Electronic)

0268-960X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20650555> >.

GARRATTY, G.; ARNDT, P. A. Drugs that have been shown to cause drug-induced immune hemolytic anemia or positive direct antiglobulin tests: some interesting findings since 2007. **Immunohematology**, v. 30, n. 2, p. 66-79, 2014. ISSN 0894-203X (Print)

0894-203X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25247621> >.

GE, P. S.; RUNYON, B. A. Treatment of Patients with Cirrhosis. **N Engl J Med**, v. 375, n. 8, p. 767-77, Aug 25 2016. ISSN 1533-4406 (Electronic)

0028-4793 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27557303> >.

GEHRIE, E. A.; TORMEY, C. A. The Influence of Clinical and Biological Factors on Transfusion-Associated Non-ABO Antigen Alloimmunization: Responders, Hyper-Responders, and Non-Responders. **Transfus Med Hemother**, v. 41, n. 6, p. 420-9, Nov 2014. ISSN 1660-3796 (Print)

1660-3796 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25670929> >.

GEORGE, J. N.; NESTER, C. M. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. **The new england journal of medicine**, v. 371, n. 7, p. 13, 2014.

GIARD, J. M.; TERRAULT, N. A. Women with Cirrhosis: Prevalence, Natural History, and Management. **Gastroenterol Clin North Am**, v. 45, n. 2, p. 345-58, Jun 2016. ISSN 1558-1942 (Electronic)

0889-8553 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27261903> >.

GONZALEZ-CASAS, R. Spectrum of anemia associated with chronic liver disease. **World Journal of Gastroenterology**, v. 15, n. 37, p. 4653, 2009. ISSN 1007-9327.

GREGOIRE, J. R. Immune hemolytic anemia after renal transplantation secondary to ABO-minor-mismatch between the donor and recipient. **J Am Soc Nephrol**, v. 4, n. 5, p. 1122-6, Nov 1993. ISSN 1046-6673 (Print)

1046-6673 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8305639> >.

GRONERT ALVAREZ, A. et al. Comprehensive phenotyping of regulatory T cells after liver transplantation. **Liver Transpl**, v. 21, n. 3, p. 381-95, Mar 2015. ISSN 1527-6473 (Electronic)

1527-6465 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25451888> >.

GUITARD, J. et al. Predictive Factors for Anemia Six and Twelve Months After Orthotopic Liver Transplantation. **Transplantation**, v. 81, n. 11, p. 1525-1531, 2006. ISSN 0041-1337.

HACKL, C. et al. Liver surgery in cirrhosis and portal hypertension. **World J Gastroenterol**, v. 22, n. 9, p. 2725-35, Mar 7 2016. ISSN 2219-2840 (Electronic)

1007-9327 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26973411> >.

HAMAWY, M. M.; KNECHTLE, S. J. An overview of the actions of cyclosporine and FK506. **Transplantation Reviews**, v. 17, n. 4, p. 165-171, 2003. ISSN 0955470X.

HAREUVENI, M. et al. Donor anti-Jk(a) causing hemolysis in a liver transplant recipient. **Transfusion**, v. 42, n. 3, p. 363-7, Mar 2002. ISSN 0041-1132 (Print)

0041-1132 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11961243> >.

HARTMANN, M.; SZALAI, C.; SANER, F. H. Hemostasis in liver transplantation: Pathophysiology, monitoring, and treatment. **World J Gastroenterol**, v. 22, n. 4, p. 1541-50, Jan 28 2016. ISSN 2219-2840 (Electronic)

1007-9327 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26819521> >.

HENDRICKSON, J. E.; TORMEY, C. A.; SHAZ, B. H. Red blood cell alloimmunization mitigation strategies. **Transfus Med Rev**, v. 28, n. 3, p. 137-44, Jul 2014. ISSN 1532-9496 (Electronic)

0887-7963 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24928468> >.

HO, S. et al. The Mechanism of Action of Cyclosporin A and FK506. **Clinical Immunology And Immunopathology**, v. 80, n. 3, p. 6, 1996.

HSIAO, H. M. et al. The Role of Lymphoid Neogenesis in Allografts. **Am J Transplant**, v. 16, n. 4, p. 1079-85, Apr 2016. ISSN 1600-6143 (Electronic)

1600-6135 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26614734> >.

HURTARTE-SANDOVAL, A. R. et al. Passenger Lymphocyte Syndrome After Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation: A Case Report of an Unusual Cause of Alloimmune Hemolytic Anemia. **Transplant Proc**, v. 47, n. 9, p. 2667-8, Nov 2015. ISSN 1873-2623 (Electronic)

0041-1345 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26680068> >.

IERARDI, E. et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of autoimmune HCV-associated haematological disorders showing steroid resistance or dependence. **Journal of Viral Hepatitis**, v. 10, p. 4, 2003.

ISSITT, P. D. et al. Lack of clinical significance of "enzyme-only" red cell alloantibodies. **Transfusion**, v. 33, n. 4, p. 284-93, Apr 1993. ISSN 0041-1132 (Print)

0041-1132 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8480348> >.

KAMATH, P. S. et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. **Hepatology**, v. 33, n. 2, p. 464-70, Feb 2001. ISSN 0270-9139 (Print)

0270-9139 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11172350> >.

KARANTH, P. et al. Immune hemolysis resulting from passenger lymphocyte syndrome derived anti-rh (D) reactivity after kidney transplantation: a case report and literature review. **Transplantation**, v. 97, n. 9, p. e54-5, May 15 2014. ISSN 1534-6080 (Electronic)

0041-1337 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24827769> >.

KATO, T. et al. Acute graft-versus-host-disease in kidney transplantation: case report and review of literature. **Transplant Proc**, v. 41, n. 9, p. 3949-52, Nov 2009. ISSN 1873-2623 (Electronic)

0041-1345 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19917421> >.

KING, K. E.; NESS, P. M. Treatment of Autoimmune Hemolytic Anemia. **Seminars in Hematology**, v. 42, n. 3, p. 131-136, 2005. ISSN 00371963.

KITANO, M.; BLOOMSTON, P. M. Hepatic Stellate Cells and microRNAs in Pathogenesis of Liver Fibrosis. **J Clin Med**, v. 5, n. 3, 2016. ISSN 2077-0383 (Electronic)

2077-0383 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26999230> >.

KOEPSSELL, S. A.; GRANT, W.; LANDMARK, J. D. Autoantibodies to red blood cell antigens occur frequently with hemolysis among pediatric small bowel transplant recipients: clinical implications and management. **Pediatr Transplant**, v. 19, n. 1, p. 62-7, Feb 2015. ISSN 1399-3046 (Electronic)

1397-3142 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25400072> >.

KUJOVICH, J. L. Hemostatic defects in end stage liver disease. **Crit Care Clin**, v. 21, n. 3, p. 563-87, Jul 2005. ISSN 0749-0704 (Print)

0749-0704 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15992673> >.

KWONG, A. J. et al. Outcomes for liver transplant candidates listed with low model for end-stage liver disease score. **Liver Transpl**, v. 21, n. 11, p. 1403-9, Nov 2015. ISSN 1527-6473 (Electronic)

1527-6465 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26289624> >.

LACAILLE, F. et al. Severe dysimmune cytopenia in children treated with tacrolimus after organ transplantation. **Am J Transplant**, v. 6, n. 5 Pt 1, p. 1072-6, May 2006. ISSN 1600-6135 (Print)

1600-6135 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16611346> >.

LI, M.; GOLDFINGER, D.; YUAN, S. Autoimmune hemolytic anemia in pediatric liver or combined liver and small bowel transplant patients: a case series and review of the literature. **Transfusion**, v. 52, n. 1, p. 48-54, Jan 2012. ISSN 1537-2995 (Electronic)

0041-1132 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21790626> >.

LOW, M.; GREGORY, G. Passenger lymphocyte syndrome after lung transplant. **Blood**, v. 120, n. 20, p. 4122, Nov 15 2012. ISSN 1528-0020 (Electronic)

0006-4971 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23304710> >.

LUCEY, M. R.; RICE, J. P. Liver Transplantation for Severe Alcoholic Hepatitis Crosses the Atlantic. **Am J Transplant**, v. 16, n. 3, p. 739-40, Mar 2016. ISSN 1600-6143 (Electronic)

1600-6135 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26780360> >.

LUZO, A. C. et al. Red blood cell antigen alloimmunization in liver transplant recipients. **Transplant Proc**, v. 42, n. 2, p. 494-5, Mar 2010. ISSN 1873-2623 (Electronic)

0041-1345 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20304174> >.

MA, G. et al. Acute kidney injury after orthotopic liver transplantation using living donor versus deceased donor grafts: A propensity score-matched analysis. **Liver Transpl**, v. 21, n. 12, p. 1560-1, Dec 2015. ISSN 1527-6473 (Electronic)

1527-6465 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26249262> >.

MALINCHOC, M. et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. **Hepatology**, v. 31, n. 4, p. 864-71, Apr 2000. ISSN 0270-9139 (Print)

0270-9139 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10733541> >.

MARKS, P. W. Hematologic manifestations of liver disease. **Semin Hematol**, v. 50, n. 3, p. 216-21, Jul 2013. ISSN 1532-8686 (Electronic)

0037-1963 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23953338> >.

MARTIN-GANDUL, C. et al. Clinical impact of neutropenia related with the preemptive therapy of CMV infection in solid organ transplant recipients. **J Infect**, v. 69, n. 5, p. 500-6, Nov 2014. ISSN 1532-2742 (Electronic)

0163-4453 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25037022> >.

MASSICOTTE, L. et al. Coagulation defects do not predict blood product requirements during liver transplantation. **Transplantation**, v. 85, n. 7, p. 956-62, Apr 15 2008. ISSN 0041-1337 (Print)

0041-1337 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18408574> >.

MATTILA, P. S. The actions of cyclosporin A and FK506 on T-lymphocyte activation. **Biochemical Society Transactions**, p. 5, 1996.

MAWAD, R.; HSIEH, A.; DAMON, L. Graft-versus-host disease presenting with pancytopenia after en bloc multiorgan transplantation: case report and literature review. **Transplant Proc**, v. 41, n. 10, p. 4431-3, Dec 2009. ISSN 1873-2623 (Electronic)

0041-1345 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20005417> >.

MICHALOPOULOS, G. K. Advances in liver regeneration. **Expert Rev Gastroenterol Hepatol**, v. 8, n. 8, p. 897-907, Nov 2014. ISSN 1747-4132 (Electronic)

1747-4124 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24964729> >.

MONFORT, M. et al. Simultaneous passenger lymphocyte syndrome and multiple alloimmunization against donor's blood group antigens after liver transplantation. **Vox Sang**, v. 109, n. 1, p. 86-90, Jul 2015. ISSN 1423-0410 (Electronic)

0042-9007 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25827449> >.

MOREAU, R. Acute-on-chronic liver failure: a new syndrome in cirrhosis. **Clin Mol Hepatol**, v. 22, n. 1, p. 1-6, Mar 2016. ISSN 2287-285X (Electronic)

2287-2728 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27044760> >.

NADARAJAH, L. et al. Literature review of passenger lymphocyte syndrome following renal transplantation and two case reports. **Am J Transplant**, v. 13, n. 6, p. 1594-600, Jun 2013. ISSN 1600-6143 (Electronic)

1600-6135 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23617703> >.

NADER, L. A.; DE MATTOS, A. A.; BASTOS, G. A. Burden of liver disease in Brazil. **Liver Int**, v. 34, n. 6, p. 844-9, Jul 2014. ISSN 1478-3231 (Electronic)

1478-3223 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24422599> >.

NETO, P. et al. De novo tacrolimus- associated hemolytic uremic syndrome after renal transplantation - case report. **Nefrologia**, v. 33, n. 1, p. 152-4, Jan 18 2013. ISSN 1989-2284 (Electronic)

0211-6995 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23364650> >.

NWABA, A. et al. Tacrolimus-induced thrombotic microangiopathy in orthotopic liver transplant patients: case series of four patients. **Intern Med J**, v. 43, n. 3, p. 328-33, Mar 2013. ISSN 1445-5994 (Electronic)

1444-0903 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23441660> >.

O'BRIEN, K. L.; HASPEL, R. L.; UHL, L. Anti-D alloimmunization after D-incompatible platelet transfusions: a 14-year single-institution retrospective review. **Transfusion**, v. 54, n. 3, p. 650-4, Mar 2014. ISSN 1537-2995 (Electronic)

0041-1132 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23829356> >.

O'LEARY, J. G. et al. Keeping high model for end-stage liver disease score liver transplantation candidates alive. **Liver Transpl**, v. 21, n. 11, p. 1428-37, Nov 2015. ISSN 1527-6473 (Electronic)

1527-6465 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26335696> >.

ODABAS, A. R. et al. Severe alloimmune hemolytic anemia after renal transplantation. **Nephron**, v. 92, n. 3, p. 743-5, 2002. ISSN 1660-8151 (Print)

1660-8151 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12372972> >.

OKA, S.; SHIRAGAMI, H.; NOHGAWA, M. Intravascular hemolytic anemia in a patient with antibodies related to meropenem. **Intern Med**, v. 54, n. 10, p. 1291-5, 2015. ISSN 1349-7235 (Electronic)

0918-2918 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25986273> >.

OLIVEIRA, M. C.; CASSAL, A.; PIZARRO, C. B. Avaliação do Eixo Hipotálamo-Hipófise-Gônada e Prevalência de Hipogonadismo Central em Homens e Mulheres com Cirrose Hepática. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 47, n. 5, p. 8, 2003.

OSBAND, A. J.; LASKOW, D. A.; MANN, R. A. Treatment of acute graft-vs-host disease after simultaneous pancreas-kidney transplantation: a case report. **Transplant Proc**, v. 42, n. 9, p. 3894-7, Nov 2010. ISSN 1873-2623 (Electronic)

0041-1345 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21094880> >.

PANARO, F. et al. Severe hemolytic anemia due to passenger lymphocytes after living-related bowel transplant. **Clin Transplant**, v. 18, n. 3, p. 332-5, Jun 2004. ISSN 0902-0063 (Print)

0902-0063 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15142057> >.

PANDEY, S.; VYAS, G. N. Adverse effects of plasma transfusion. **Transfusion**, v. 52 Suppl 1, p. 65S-79S, May 2012. ISSN 1537-2995 (Electronic)

0041-1132 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22578374> >.

PASCUAL-PEREZ, V. et al. Passenger lymphocyte syndrome: an uncommon form of anaemia in renal transplantation. **Nefrologia**, v. 33, n. 4, p. 615-6, 2013. ISSN 1989-2284 (Electronic)

0211-6995 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23897205> >.

PATEL, N. et al. Overview of extended release tacrolimus in solid organ transplantation. **World J Transplant**, v. 6, n. 1, p. 144-54, Mar 24 2016. ISSN 2220-3230 (Electronic)

2220-3230 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27011912> >.

PATEL, R. R. et al. A Case of Adenovirus Viremia in a Pediatric Liver Transplant Recipient With Neutropenia and Lymphopenia: Who and When Should We Treat? **J Pediatric Infect Dis Soc**, v. 4, n. 1, p. e1-5, Mar 2015. ISSN 2048-7207 (Electronic)

2048-7193 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26407369> >.

PECES, R.; CORTE, C. D.; NAVASCUÉS, R. A. Anemia hemolítica por reacción injerto contra huésped en trasplantados renales ABO no idénticos con donantes del grupo sanguíneo O. **Nefrología**, v. XXI, n. 4, p. 7, 2001.

PECES, R. et al. Alloimmune haemolytic anaemia resulting from anti-A and anti-B antibody induced by group O graft in renal transplant recipients **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 13, p. 4, 1998.

PECK, J. R. et al. Passenger lymphocyte syndrome: a forgotten cause of postliver transplant jaundice and anemia. **Exp Clin Transplant**, v. 13, n. 2, p. 200-2, Apr 2015. ISSN 2146-8427 (Electronic)

1304-0855 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25077954> >.

PEREIRA, C. M. et al. Visceral leishmaniasis after orthotopic liver transplantation: a rare cause of infection. **Transpl Infect Dis**, v. 18, n. 2, p. 251-4, Apr 2016. ISSN 1399-3062 (Electronic)

1398-2273 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26895697> >.

PETZ, L. D. Immune hemolysis associated with transplantation. **Semin Hematol**, v. 42, n. 3, p. 145-55, Jul 2005. ISSN 0037-1963 (Print)

0037-1963 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16041664> >.

POLAT, K. Y. et al. Brucella infection with pancytopenia after pediatric liver transplantation. **Transpl Infect Dis**, v. 14, n. 3, p. 326-9, Jun 2012. ISSN 1399-3062 (Electronic)

1398-2273 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22260451> >.

POLLACK, W. et al. Studies on Rh prophylaxis. II. Rh immune prophylaxis after transfusion with Rh-positive blood. **Transfusion**, v. 11, n. 6, p. 340-4, Nov-Dec 1971. ISSN 0041-1132 (Print)

0041-1132 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5002766> >.

Portaria Ministerial 1.160. SAÚDE, M. D. Brasília. 1.160 2006.

Portaria Ministerial 2.600. SAÚDE, M. D. Brasília. 2600 2009.

POTRU, R. et al. A case of myelodysplastic syndrome in a liver transplant patient. **Transplant Proc**, v. 41, n. 9, p. 3947-8, Nov 2009. ISSN 1873-2623 (Electronic)

0041-1345 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19917420> >.

PROVENZANI, A. et al. Pharmacogenetic considerations for optimizing tacrolimus dosing in liver and kidney transplant patients. **World J Gastroenterol**, v. 19, n. 48, p. 9156-73, Dec 28 2013. ISSN 2219-2840 (Electronic)

1007-9327 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24409044> >.

PRUSS, A. et al. Immune hemolysis-serological and clinical aspects. **Clin Exp Med**, v. 3, n. 2, p. 55-64, Sep 2003. ISSN 1591-8890 (Print)

1591-8890 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14598182> >.

PUGH, R. N. et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. **Br J Surg**, v. 60, n. 8, p. 646-9, Aug 1973. ISSN 0007-1323 (Print)

0007-1323 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4541913> >.

QAMAR, A. A.; GRACE, N. D. Abnormal hematological indices in cirrhosis. **Can J Gastroenterol**, v. 23, n. 6, p. 441-5, Jun 2009. ISSN 0835-7900 (Print)

0835-7900 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19543577> >.

QAMAR, A. A. et al. Incidence, prevalence, and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 7, n. 6, p. 689-95, Jun 2009. ISSN 1542-7714 (Electronic)

1542-3565 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19281860> >.

RAMSEY, G. Red cell antibodies arising from solid organ transplants. **Transfusion**, v. 31, n. 1, p. 76-86, Jan 1991. ISSN 0041-1132 (Print)

0041-1132 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1986468> >.

RAMSEY, G. et al. Red cell antibody problems in 1000 liver transplants. **Transfusion**, v. 29, n. 5, p. 396-400, Jun 1989. ISSN 0041-1132 (Print)

0041-1132 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2660334> >.

REROLLE, J. P. et al. Tacrolimus-induced hemolytic uremic syndrome and end-stage renal failure after liver transplantation. **Clin Transplant**, v. 14, n. 3, p. 262-5, Jun 2000. ISSN 0902-0063 (Print)

0902-0063 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10831087> >.

ROBERTS, L. N.; PATEL, R. K.; ARYA, R. Haemostasis and thrombosis in liver disease. **Br J Haematol**, v. 148, n. 4, p. 507-21, Feb 2010. ISSN 1365-2141 (Electronic)

0007-1048 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19995396> >.

ROCKEY, D. C.; BELL, P. D.; HILL, J. A. Fibrosis--a common pathway to organ injury and failure. **N Engl J Med**, v. 372, n. 12, p. 1138-49, Mar 19 2015. ISSN 1533-4406 (Electronic)

0028-4793 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25785971> >.

ROMERO, S. et al. Passenger lymphocyte syndrome in liver transplant recipients: a description of 12 cases. **Blood Transfus**, v. 13, n. 3, p. 423-8, Jul 2015. ISSN 1723-2007 (Print)

1723-2007 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26057486> >.

ROMERO-GOMEZ, M. et al. Management of anemia induced by triple therapy in patients with chronic hepatitis C: challenges, opportunities and recommendations. **J Hepatol**, v. 59, n. 6, p. 1323-30, Dec 2013. ISSN 1600-0641 (Electronic)

0168-8278 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23867320> >.

ROSSI, A. P. et al. Graft-versus-host disease after simultaneous pancreas-kidney transplantation: a case report and review of the literature. **Am J Transplant**, v. 14, n. 11, p. 2651-6, Nov 2014. ISSN 1600-6143 (Electronic)

1600-6135 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25219902> >.

ROULLET, S. et al. Management of bleeding and transfusion during liver transplantation before and after the introduction of a rotational thromboelastometry-based algorithm. **Liver Transpl**, v. 21, n. 2, p. 169-79, Feb 2015. ISSN 1527-6473 (Electronic)

1527-6465 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25331016> >.

SALERNO, C. T. et al. Donor-derived antibodies and hemolysis after ABO-compatible but nonidentical heart-lung and lung transplantation. **Transplantation**, v. 65, n. 2, p. 261-4, Jan 27 1998. ISSN 0041-1337 (Print)

0041-1337 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9458026> >.

SALVALAGGIO, P. et al. The MELD system and liver transplant waiting-list mortality in developing countries: lessons learned from Sao Paulo, Brazil. **Einstein (Sao Paulo)**, v. 10, n. 3, p. 278-85, Jul-Sep 2012. ISSN 2317-6385 (Electronic)

1679-4508 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23386004> >.

SAMSTEIN, B. et al. Complications and Their Resolution in Recipients of Deceased and Living Donor Liver Transplants: Findings From the A2ALL Cohort Study. **Am J Transplant**, v. 16, n. 2, p. 594-602, Feb 2016. ISSN 1600-6143 (Electronic)

1600-6135 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26461803> >.

SANZ, C. et al. Red-blood-cell alloimmunization and female sex predict the presence of HLA antibodies in patients undergoing liver transplant. **Vox Sang**, v. 99, n. 3, p. 261-6, Oct 2010. ISSN 1423-0410 (Electronic)

0042-9007 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20840340> >.

SAVAGE, W. J. Transfusion Reactions. **Hematol Oncol Clin North Am**, v. 30, n. 3, p. 619-34, Jun 2016. ISSN 1558-1977 (Electronic)

0889-8588 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27113000> >.

SCHOETTLER, M. et al. Treatment and outcomes of immune cytopenias following solid organ transplant in children. **Pediatr Blood Cancer**, Oct 12 2014. ISSN 1545-5017 (Electronic)

1545-5009 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25308853> >.

SEGEL, G. B.; LICHTMAN, M. A. Direct antiglobulin ("Coombs") test-negative autoimmune hemolytic anemia: a review. **Blood Cells Mol Dis**, v. 52, n. 4, p. 152-60, Apr 2014. ISSN 1096-0961 (Electronic)

1079-9796 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24411920> >.

SELTAM, A. et al. Donor-derived alloantibodies and passenger lymphocyte syndrome in two of four patients who received different organs from the same donor. **Transfusion**, v. 41, n. 3, p. 365-70, Mar 2001. ISSN 0041-1132 (Print)

0041-1132 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11274591> >.

SEMPLE, J. W.; FREEDMAN, J. Autoimmune Pathogenesis and Autoimmune Hemolytic Anemia. **Seminars in Hematology**, v. 42, n. 3, p. 122-130, 2005. ISSN 00371963.

SHARIATMADAR, S. et al. Alloimmunization to red cell antigens in liver and multivisceral transplant patients. **Transplantation**, v. 84, n. 4, p. 527-31, Aug 27 2007. ISSN 0041-1337 (Print)

0041-1337 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17713438> >.

SHENKMAN, B.; EINAV, Y. Thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathic hemolytic anemias: diagnosis and classification. **Autoimmun Rev**, v. 13, n. 4-5, p. 584-6, Apr-May 2014. ISSN 1873-0183 (Electronic)

1568-9972 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24418304> >.

SHORTT, J. et al. A 'dangerous' group O donor: severe hemolysis in all recipients of organs from a donor with multiple red cell alloantibodies. **Am J Transplant**, v. 8, n. 3, p. 711-4, Mar 2008. ISSN 1600-6143 (Electronic)

1600-6135 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18294168> >.

SMITH, E. P. Hematologic disorders after solid organ transplantation. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**, v. 2010, p. 281-6, 2010. ISSN 1520-4383 (Electronic)

1520-4383 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21239807> >.

SOKOL, R. J. et al. Posttransplant immune-mediated hemolysis. **Transfusion**, v. 42, n. 2, p. 198-204, Feb 2002. ISSN 0041-1132 (Print)

0041-1132 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11896335> >.

SOLVES, P. et al. Transfusion management and immunohematologic complications in liver transplantation: experience of a single institution. **Transfus Med Hemother**, v. 42, n. 1, p. 8-14, Jan 2015. ISSN 1660-3796 (Print)

1660-3796 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25960710> >.

SQUIRES, J. E. Passenger Lymphocyte Syndrome: A Case Report Involving Non-ABO Antibodies. **Transfus Med Hemother**, v. 41, n. 2, p. 153-5, Apr 2014. ISSN 1660-3796 (Print)

1660-3796 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24847192> >.

STERNS, R. H. Disorders of plasma sodium--causes, consequences, and correction. **N Engl J Med**, v. 372, n. 1, p. 55-65, Jan 1 2015. ISSN 1533-4406 (Electronic)

0028-4793 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25551526> >.

STOCK, P. G. et al. Hepatitis-associated aplastic anemia after liver transplantation. **Transplantation**, v. 43, n. 4, p. 595-7, Apr 1987. ISSN 0041-1337 (Print)

0041-1337 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3107175> >.

TANAKA, T.; NANGAKU, M. Recent advances and clinical application of erythropoietin and erythropoiesis-stimulating agents. **Experimental Cell Research**, n. 318, p. 1068-1073, 2012.

TCHAKAROV, A.; HOBBS, R.; BAI, Y. Transfusion of D+ red blood cells to D- individuals in trauma situations. **Immunohematology**, v. 30, n. 4, p. 149-52, 2014. ISSN 0894-203X (Print)

0894-203X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25831260> >.

TISDALL, L. H.; GARLAND, D. M.; WIENER, A. S. A critical analysis of the value of the addition of A and B group-specific substances to group O blood for use as universal donor blood. **J Lab Clin Med**, v. 31, p. 437-43, Apr 1946. ISSN 0022-2143 (Print)

0022-2143 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21022553> >.

TOY, P. T. et al. Factors associated with positive direct antiglobulin tests in pretransfusion patients: a case-control study. **Vox Sang**, v. 49, n. 3, p. 215-20, 1985. ISSN 0042-9007 (Print)

0042-9007 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4049807> >.

TRIPODI, A. The coagulopathy of chronic liver disease: is there a causal relationship with bleeding? No. **Eur J Intern Med**, v. 21, n. 2, p. 65-9, Apr 2010. ISSN 1879-0828 (Electronic)

0953-6205 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20206872> >.

TRIULZI, D. J. et al. Immunohematologic complications of ABO-unmatched liver transplants. **Transfusion**, v. 32, n. 9, p. 829-33, Nov-Dec 1992. ISSN 0041-1132 (Print)

0041-1132 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1471246> >.

TURINO-LUQUE, J. et al. Early detection of biliary complications and graft rejection in a non-RH Identical liver transplant recipient from a non-heart-beating donor: a case report. **Transplant Proc**, v. 44, n. 7, p. 2124-5, Sep 2012. ISSN 1873-2623 (Electronic)

0041-1345 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22974931> >.

TURNER, D. et al. Hemolytic uremic syndrome after pediatric liver transplantation. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v. 43, n. 1, p. 109-12, Jul 2006. ISSN 0277-2116 (Print)

0277-2116 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16819386> >.

TZAKIS, A. G. et al. Aplastic anemia complicating orthotopic liver transplantation for non-A, non-B hepatitis. **N Engl J Med**, v. 319, n. 7, p. 393-6, Aug 18 1988. ISSN 0028-4793 (Print)

0028-4793 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3135496> >.

VAMVAKAS, E. C. et al. The differentiation of delayed hemolytic and delayed serologic transfusion reactions: incidence and predictors of hemolysis. **Transfusion**, v. 35, n. 1, p. 26-32, Jan 1995. ISSN 0041-1132 (Print)

0041-1132 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7998064> >.

VERGANI, D. et al. Autoimmune hepatitis. **Semin Immunopathol**, v. 31, n. 3, p. 421-35, Sep 2009. ISSN 1863-2300 (Electronic)

1863-2297 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19533129> >.

VIANA, C. F. et al. Liver transplantation for acute liver failure: a 5 years experience. **Arq Gastroenterol**, v. 45, n. 3, p. 192-4, Jul-Sep 2008. ISSN 1678-4219 (Electronic)

0004-2803 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18852944> >.

VINUESA, C. G.; CHANG, P. P. Innate B cell helpers reveal novel types of antibody responses. **Nat Immunol**, v. 14, n. 2, p. 119-26, Feb 2013. ISSN 1529-2916 (Electronic)

1529-2908 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23334833> >.

WEERAKKODY, R. M. et al. Dengue fever in a liver-transplanted patient: a case report. **J Med Case Rep**, v. 8, p. 378, 2014. ISSN 1752-1947 (Electronic)

1752-1947 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25412699> >.

WHO. **Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity**. World Health Organization. Geneva. 2011

YAZER, M. H.; TRIULZI, D. J. Detection of anti-D in D- recipients transfused with D+ red blood cells. **Transfusion**, v. 47, n. 12, p. 2197-201, Dec 2007a. ISSN 0041-1132 (Print)

0041-1132 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17714422> >.

_____. Immune hemolysis following ABO-mismatched stem cell or solid organ transplantation. **Curr Opin Hematol**, v. 14, n. 6, p. 664-70, Nov 2007b. ISSN 1065-6251 (Print)

1065-6251 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17898572> >.

YILMAZ, M. et al. Chronic graft-versus-host disease after liver transplantation: a case report. **Transplant Proc**, v. 44, n. 6, p. 1751-3, Jul-Aug 2012. ISSN 1873-2623 (Electronic)

0041-1345 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22841262> >.

YOKOYAMA, A. H. et al. Evolution of Blood Transfusion Requirements in Liver Transplantation. **Transfusion**, v. 55, n. Supplement 3, 2015.

YUAN, S. et al. Low risk of alloimmunization to the D antigen in D- orthotopic liver transplant recipients receiving D+ RBCs perioperatively. **Transfusion**, v. 48, n. 12, p. 2653-5, Dec 2008. ISSN 1537-2995 (Electronic)

0041-1132 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19055536> >.

ZANTEK, N. D. et al. The direct antiglobulin test: a critical step in the evaluation of hemolysis. **Am J Hematol**, v. 87, n. 7, p. 707-9, Jul 2012. ISSN 1096-8652 (Electronic)

0361-8609 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22566278> >.

APÊNDICES

APÊNDICE 1

Termo de consentimento livre e esclarecido Pacientes submetidos a transplante hepático

Nome da Pesquisa:

Avaliação Prospectiva da Síndrome do Linfócito Passageiro em Transplante Hepático

Pesquisadores responsáveis: Dra. Denise Menezes Brunetta e Prof. Dr. Jose Huygens Parente Garcia.

Gostaríamos de convidá-lo (a) a participar deste projeto de pesquisa. Esse convite está sendo feito a vários pacientes que serão submetidos a transplante hepático no Hospital Universitário Walter Cantídio da Faculdade de Medicina da UFC.

A participação é **voluntária**. Para participar, é necessário ler atentamente este documento e ouvir nossas explicações em caso de dúvidas. Se tiver interesse em participar, solicitaremos que assine este documento.

Por que essa pesquisa está sendo feita?

O transplante de fígado é o único tratamento que cura a cirrose, entretanto pode estar associado a algumas complicações como anemia. Uma possível causa da anemia é uma condição chamada Síndrome do Linfócito Passageiro, onde células de defesa provenientes do doador do fígado acabam produzindo um anticorpo (defesa) contra os glóbulos vermelhos de quem recebeu o transplante. Nosso estudo tem como objetivo avaliar a frequência com que essa complicação aparece, facilitando a identificação precoce dessa doença.

Como será feita essa pesquisa?

Após ter concordado em participar do estudo e ter assinado esse termo de consentimento, coletaremos uma amostra de sangue de sua veia.

A coleta de sangue periférico será feita por punção de veia, semelhante à coleta de sangue para realização de exame de sangue. Serão coletados 4 mL (menos que 1 colher de chá) do seu sangue, anteriormente ao transplante. Após o transplante ter ocorrido, coletaremos a mesma quantidade de sangue por 10 dias seguidos, durante a coleta dos exames de rotina, e após o 20º dia e o 30º dia do transplante.

Quanto tempo durará a pesquisa?

A pesquisa será concluída em 2 anos. ***Garantimos que durante esse período e após a conclusão dos trabalhos da pesquisa, você será devidamente acompanhado (a). Também, durante esse período, será prestada informação atualizada sobre o estudo, mesmo que essa possa afetar a sua vontade de continuar dele participando.***

Quais os riscos e inconvenientes que podem ocorrer?

Os riscos que podem ocorrer são: dor no local da punção e extravasamento de pequena quantidade de sangue que pode aparecer como uma mancha roxa.

O que acontece se não aceitar participar?

Caso não quiser participar, o seu seguimento continuará o mesmo, sem prejuízo nenhum ao seu tratamento. *Também tem a liberdade de retirar o seu consentimento e deixar de participar do estudo a qualquer momento.*

Haverá alguma despesa para mim nesse estudo?

Não haverá nenhuma despesa.

Terei benefícios ao participar do estudo?

Você não terá nenhum ganho em dinheiro. Você poderá ter um benefício direto com este estudo, pois, se for identificado que você desenvolveu essa complicação, seu tratamento será direcionado para tratá-la. Além disso, poderá haver benefícios para todos os pacientes ao nos auxiliar a entender melhor essa doença. *Você tem a garantia de receber a resposta a qualquer pergunta ou esclarecer dúvidas durante a realização do estudo.*

Afirmamos que todos os dados obtidos serão guardados de maneira sigilosa e que os nomes dos participantes não serão divulgados em nenhum momento. Qualquer dúvida sobre essa pesquisa, entrar em contato com **Dra. Denise Menezes Brunetta pelo telefone: (85) 3101-2286.**

Com base no exposto acima, autorizo a coleta de amostra do meu sangue para realização desta pesquisa. Fui informado (a) sobre o procedimento e que o volume retirado não causará dano à minha saúde. Fui informado (a) também que a finalidade dessa pesquisa é aumentar o conhecimento sobre uma complicação que pode ocorrer após o transplante.

Nome do paciente: _____ RGHUWC: _____

Nome do responsável legal: _____

Fortaleza, ___/___/___

Assinatura do paciente Assinatura do responsável legal

(se não civilmente capaz)

Assinatura do médico responsável

APÊNDICE 2

TERMO DE ASSENTIMENTO PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA

Você está sendo convidado (a) para participar da pesquisa “**Avaliação Prospectiva da Síndrome do Linfócito Passageiro (SLP) em Transplante Hepático**”. Seus pais/responsáveis permitiram que você participasse.

Queremos saber algumas coisas que irão nos ajudar a entender o que acontece com seu corpo depois do transplante e, assim, poderemos ajudar no seu tratamento.

As crianças que irão participar dessa pesquisa têm de zero a dezessete anos de idade. Você não precisa participar da pesquisa se não quiser, é um direito seu e não terá nenhum problema se desistir. A pesquisa será feita no local onde são realizados seus exames e no HEMOCE e nós usaremos o seu sangue para fazer alguns testes.

O uso dessa amostra é considerado seguro. Caso aconteça algo e você tenha alguma dúvida, pode nos procurar pelos telefones: (085) 3101-2286 que é da pesquisadora Denise Menezes Brunetta.

Ninguém saberá que você está participando da pesquisa, não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Os resultados da pesquisa vão ser publicados, mas sem identificar as crianças que participaram da pesquisa.

O estudo foi avaliado pelo Comitê de ética em pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Walter Cantídio e está dentro dos aspectos éticos e legais. Para qualquer informação adicional sobre o processo, o telefone de contato do CEP é 3366. 8589.

Nome do menor: _____ RGHUWC: _____

Nome do responsável legal: _____

Fortaleza, ___/___/___

Assinatura do menor Assinatura do médico responsável

ANEXOS

ANEXO 1

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
WALTER CANTÍDIO/
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação Prospectiva da Síndrome do Linfócito Passageiro em Transplante Hepático

Pesquisador: DENISE MENEZES BRUNETTA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 18228613.1.0000.5045

Instituição Proponente: Universidade Federal do Ceará/HOSPITAL UNIVERSITARIO WALTER

Patrocinador Principal: Secretaria de Saúde do Estado do Ceará - SES/CE

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 417.947

Data da Relatoria: 23/09/2013

Apresentação do Projeto:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Considerando que as pendências foram sanadas o projeto está adequado para execução.

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290

Bairro: RodolfoTeófilo

CEP: 60.430-370

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (853)366.-8613

Fax: (853)281.-4961

E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

Estão representados acima apenas a primeira página e a conclusão do parecer.

ANEXO 2

Classificação de Child-Turcotte-Pugh da cirrose hepática

Fator	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Bilirrubina sérica (mg/dL)	<2,0	2,0-3,0	> 3,0
Albumina sérica (g/dL)	> 3,5	3,0-3,5	< 3,0
Ascite	Nenhuma	Leve	Moderada a grave
Encefalopatia hepática	Nenhuma	Graus 1 e 2	Graus 3 e 4
Tempo de protrombina (Segundos de prolongamento)	0-4	4-6	>6
INR	<1,7	1,7 – 2,3	>2,3

Nota: O escore de Child-Turcotte-Pugh (CTP) é calculado somando os pontos dos cinco fatores, e varia de 5 a 15. A classe de CTP é A (escore de 5 a 6), B (7 a 9), ou C (acima de 10). Em geral, a “descompensação” indica cirrose com um escore de CTP >7 (CTP B).