

Review

Leucorredução de hemocomponentes na medicina veterinária

Marcia Kikuyo Notomi¹, Rafael Ruiz Gopegui², Pierre Barnabé Escodro¹

RESUMO

Essa revisão tem como objetivo informar e atualizar sobre a utilização da redução leucocitária na terapia transfusional, com ênfase na técnica de filtração de leucócitos e suas aplicabilidades na medicina veterinária. A leucorredução (LR) é um procedimento realizado para reduzir o número de leucócitos de um hemocomponente, a fim de se evitar as reações adversas provocadas pela exposição dos leucócitos do doador ao receptor. Dentre as várias técnicas de leucorredução existentes, a filtração tem-se mostrado como a mais eficiente, com retenção de aproximadamente 99,9% dos leucócitos. Na medicina, a filtração de leucócitos mostrou eficácia na redução de casos de febre não hemolítica, aloimunização, refratariedade plaquetária e transmissão de citomegalovírus. Estudos com animais também observaram a redução dos casos de refratariedade plaquetária em cães e a diminuição da concentração de mediadores pró-inflamatórios de bolsas leucorreduzidas armazenadas. A redução de leucócitos de hemocomponentes ainda é pouco conhecida e raramente adotada na terapia de animais. Diversos benefícios vêm sendo relatados para a aplicação clínica da LR, e potencialmente, outros estudos podem ser conduzidos com sangue total e seus subprodutos na medicina veterinária.

Palavras-chave: animal, banco de sangue, hemoterapia, leucodepleção, transfusão.

Introdução

O primeiro relato de transfusão de sangue bem-sucedida em cães ocorreu a mais de 300 anos (LOWER, 1665), entretanto pela ausência de técnicas e equipamentos adequados, somente a partir de 1950 começou a ser introduzida na rotina da medicina veterinária (DAVIDOW, 2013). Pela facilidade de obtenção, o sangue total era o principal produto utilizado nas

¹ Curso de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Alagoas.

² Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Autônoma de Barcelona.

Corresponding author: marcia.notomi@vicoso.ufal.br, (82) 321401905. Fazenda São Luiz, s/n, Zona Rural, Viçosa, AL, 57.700-000.

Artigo recebido em: XXXXXX. Aceito para publicação em: XXXXXX.

transfusões em animais, porém nos últimos 20 anos, tem ocorrido importantes avanços na medicina transfusional, como a produção de componentes de sangue canino e felino (HOHENHAUS, 2007; FRAGÍO et al., 2009). Atualmente, a medicina veterinária já dispõe de bancos de sangue que podem separar o sangue total em diferentes hemocomponentes e mantê-los armazenados, permitindo que cada paciente receba prontamente, um produto específico que se adeque a sua necessidade (FRAGÍO et al., 2009).

Uma importante preocupação da medicina transfusional é melhorar a qualidade do sangue e seus subprodutos, isso implica na utilização de métodos eficazes e menos traumáticos no processamento do sangue, reduzindo a hemólise, as lesões celulares associadas ao armazenamento (McDEVITT et al., 2011), as reações adversas e a transmissão de enfermidades veiculadas através do sangue (GOODNOUGH; SHANDER, 2008).

A incidência e o tipo de reações transfusionais em cães, gatos e cavalos variam de 3 - 13%, dependendo da espécie animal, do tipo de hemocomponente (sangue total ou subprodutos), velocidade de aplicação ou tempo de armazenamento (CALLAN et al., 2009, WEINSTEIN, 2010). Roux et al. (2007) observaram que 4/27 gatos transfundidos com concentrado de hemácias ou sangue total, apresentaram sinais discretos, como o aumento da frequência cardíaca e/ou respiratória, elevação da temperatura e vômitos. Em um recente estudo, 15% (144/935) dos cães transfundidos apresentaram reações adversas, sendo que 67% dos casos apresentaram aumento da temperatura (BRUCE et al., 2015). Em cavalos, a reação adversa foi menos observada, ocorrendo em apenas 5/50 animais transfundidos (HURCOMBE et al., 2007).

As reações adversas podem ser de origem imunológica, dividida em hemolítica e não hemolítica; e não imunológica, relacionadas às interferências externas como transmissão de enfermidades, contaminação bacteriana, excesso de anticoagulante ou expansão excessiva na volemia. As

reações imunes hemolíticas são decorrentes da presença ou formação de anticorpos contra as hemácias do doador, podendo ser reações imediatas ou tardias. As reações imunes não hemolíticas ocorrem como reações febris e alérgicas. As reações febris são provocadas pela presença de aloanticorpos do doador contra antígenos leucocitários ou está relacionada com as citocinas liberadas por leucócitos e plaquetas, em bolsas de sangue e derivados durante o armazenamento; já as reações alérgicas estão relacionadas à sensibilização por substâncias do plasma (WEINSTEIN, 2010). Semelhantemente ao que ocorre em humanos (NAGURA et al., 2013), as reações não hemolíticas, como febre e alergia, são os efeitos adversos mais observados em pequenos animais, compreendendo 60-90% dos casos relatados (CALLAN et al., 2009, WEINSTEIN, 2010). A aloimunização às plaquetas pode ocorrer após duas ou mais transfusões, resultando em refratariedade à transfusão de plaquetas como relatada em cães (ABRAMS-OGG et al., 1993, ABRAMS-OGG et al., 2003).

Estudos médicos verificaram que a remoção de leucócitos e plaquetas de produtos derivados do sangue, antes do armazenamento, pode prevenir as reações aloimunes, febris não hemolítica à transfusão (KING et al., 2004) e a formação de coágulos na bolsa de sangue (WORTHAM et al., 2003). Também foi observada a redução no uso de antibióticos e no número de mortes em pacientes humanos que utilizaram produtos leucorreduzido (HEBÉRT et al., 2003). Heddle et al (1994) verificaram que as reações adversas não imunes apresentaram correlação com a elevação da concentração de citocinas durante o armazenamento e a remoção dos leucócitos antes do armazenamento reduziu a reação febril não hemolítica à transfusão.

Na medicina veterinária, estudos avaliando cães que receberam um produto leucorreduzido observaram uma redução da refratariedade aloimune plaquetária em cães experimentais (SLICHTER et al, 2005) e a diminuição da resposta de diferentes mediadores inflamatórios em cães

transfundidos com sangue total (McMICHAEL et al., 2010). Pesquisas avaliando bolsas de sangue e seus derivados leucorreduzidos apresentaram uma menor concentração de citocinas (CORSI et al., 2014), prócoagulante fosfolipídio (SMITH et al., 2015) e fator de crescimento do endotélio vascular (GRAF et al, 2012).

Dadas as possíveis complicações associadas à transfusão de sangue, é importante desenvolver várias estratégias para minimizar transfusões desnecessárias e garantir o uso seguro e adequado de hemocomponentes (GOODNOUGH, SHANDER, 2008). Entre elas, a leucorredução ou leucodepleção é uma das mais indicadas, pois consiste na diminuição do número de leucócitos de um hemocomponente, a fim de prevenir as complicações associadas à transfusão, resultantes da exposição do receptor aos leucócitos do doador. O artigo tem como objetivo informar e atualizar o leitor sobre a utilização da redução leucocitária na terapia transfusional e estimular seu uso consciente na medicina veterinária.

Desenvolvimento

Diferentes técnicas têm sido utilizadas para preparar os componentes de sangue humano pobres em leucócitos, se baseando em cinco diferentes métodos básicos, usados isolados ou conjugados: (1) centrifugação diferencial, (2) sedimentação, (3) lavagem das células, (4) congelamento e descongelamento, e (5) filtração (BRUIL et al, 1995). Entretanto, segundo o padrão da Associação Americana de Bancos de Sangue (AABB), um componente somente é considerado leucorreduzido quando apresenta menos de 5×10^6 leucócitos residuais por produto de sangue (DZIK et al., 2000; HOHENHAUS, 2007).

Atualmente, a filtração é a técnica mais utilizada para obter um hemocomponente leucorreduzido por ser um processo simples, rápido, não requerer equipamento específico e cumprir o padrão estabelecido pela

AABB. Na técnica de centrifugação, a remoção leucocitária é inferior e variam de 70 a 90%; já na sedimentação e na lavagem das células a manipulação ocorre por sistema aberto, aumentando o risco de contaminação bacteriana e reduzindo o tempo de conservação; e na técnica de congelamento e descongelamento, os fragmentos residuais de leucócitos permanecem na bolsa, apresentando as mesmas reações adversas de um produto não leucorreduzido (BRUIL et al, 1995).

Inicialmente, os filtros de leucócitos eram feitos de algodão, atualmente, o algodão foi substituído por fibras de poliéster dispostas em diferentes camadas, com uma carga neutra e não iônica. A sua função é baseada na diferença de capacidade de deformação e a aderência entre as diferentes células, o que resulta da remoção de até 99,9% de leucócitos (BRUIL et al, 1995). No sistema de filtro básico, as fibras estão acondicionadas em uma câmara acrílica que possui uma entrada com um tubo de conexão à bolsa de sangue, semelhante ao equipo de transfusão, e uma saída conectada em uma bolsa vazia para o recebimento do produto após a filtração.

Os filtros de leucócitos disponíveis comercialmente são para uso humano e dispõem de modelos que possibilitam a realização da filtração pré-armazenamento, com os filtros do tipo "bancada", ou durante a transfusão, com filtros do tipo "beira de leito" (bedside) (BLAJCHMAN et al., 1992, DZIK et al, 2000). Embora a filtração durante a transfusão ter-se mostrado eficaz na prevenção de reações adversas provocadas por leucócitos (WORTHAM, 2003), ela apresenta desvantagens como uma filtração menos eficiente por causa do aquecimento do sangue, não previne o acúmulo de citocinas produzidas pelos leucócitos durante o armazenamento e apresenta um maior risco de contaminação no processo (AMERICA BLOOD CENTER, 1998).

Independentemente do modelo de filtro utilizado, a filtração ocorre por gravidade e o tempo médio do processo com sangue canino foi de 7 – 15,6

minutos, variando de acordo com a temperatura (BROWNLEE et al., 2000). O tempo decorrido do processo de filtração deve ser considerado durante o tempo de aplicação evitando ultrapassar o tempo máximo de aplicação do hemocomponente. Uma elevada concentração de proteína na superfície do filtro e a temperatura ambiente favorecem a proliferação de microrganismos contaminantes, e o material acumulado retarda a velocidade de fluxo (CALLAN, 2010).

Diversas variáveis podem interferir na filtração de leucócitos, entre elas incluem: tipo de filtro, a temperatura do sangue no momento da filtração, o tempo de armazenamento, o número de leucócitos apresentados para o filtro e a quantidade de plaquetas do sangue (DZIK et al., 2000). Entretanto, a quantidade de proteína do plasma, o tempo de armazenamento e a temperatura são os fatores mais significativos de interferências na qualidade da filtração (LEDENT; BERLIN, 1996). A adesão dos leucócitos às superfícies é fortemente influenciada pelas proteínas pré-adsorvidas pela fibra do filtro, a albumina possui um efeito inibidor sobre a adesão de leucócitos às superfícies sólidas, entretanto as globulinas aumentam a adesão dos leucócitos (BRUIL et al, 1995). Na comparação da influência da temperatura nas filtrações foi constatado que as bolsas a 4 °C apresentavam um menor número de leucócitos que as bolsas a 37 °C. A filtração após o tempo de armazenamento de 4 a 8 horas foi discretamente melhor que as unidades armazenadas durante 14 a 20 horas (LEDENT; BERLIN, 1996). Durante a filtração ocorre uma interação entre as plaquetas e os leucócitos, principalmente com granulócitos, e essa interação parece ser significativa para a filtração eficaz (BRUIL et al., 1995).

As reações adversas relacionadas com o uso do filtro são raras sendo descritas a reação alérgica ocular discreta (síndrome do olho vermelho) e as reações hipotensoras relacionadas à associação da filtração do tipo leito e o

uso de inibidor da enzima conversora de angiotensina na terapia (DZIK et al., 2000).

Na medicina humana, a filtração de todos os produtos derivados de sangue está presente há muitos anos. Em 1987, filtros de leucócitos foram introduzidos para reduzir a reação febril não hemolítica. Na década de noventa foi observado que o uso de filtro de leucócitos diminuiu os casos de complicações infecciosas em pacientes cirúrgicos, reduziu as reações de infecção por citomegalovírus e atrasou o aparecimento de reações de aloimunização e refratariedade plaquetária (WORTHAM, 2003).

Embora seja um procedimento de rotina em banco de sangue humano, a leucorredução é raramente vista na veterinária (KISIELEWICZ; SELF, 2014). Há poucos estudos avaliando o uso de filtro de leucócitos e seu efeito na medicina veterinária. Brownlee et al. (2000) compararam a eficiência da filtração de sangue canino realizada 30 minutos após coleta (bolsas a 20°C) e 4 horas após (bolsas a 4°C), e obtiveram uma remoção de 99,9% de leucócitos e 96,4% de plaquetas com bolsas resfriadas, e 88,9% e 95,4%, respectivamente, em bolsas a 20°C. Semelhantemente, McMichel et al. (2010) obtiveram uma redução de 99,79% dos leucócitos e 99,98% das plaquetas com sangue resfriado a 4°C, entretanto Ergül-Ekiz et al. (2012) obtiveram concentrado de hemácias com presença de leucócitos acima dos valores de referência ao filtrar sem resfriamento.

Hemocomponentes caninos leucorreduzidos pré-armazenamento apresentaram uma maior concentração de 2,3-DPG em concentrado de hemácias, indicando o produto na intenção de melhorar a oferta de oxigênio do paciente (Ergül-Ekiz et al., 2012); e uma menor concentrações de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (GRAF et al., 2012), o recomendado para o uso em pacientes humanos com câncer para minimizar angiogênese (WERTHER et al., 2002). Smith et al. (2015) encontraram concentrações de fosfolípido prócoagulante (PLPc) significativamente menores a partir do 14° dia de armazenamento em produtos leucorreduzidos. Os PLPc podem ser

produzidos por diversas células, como leucócitos e plaquetas, e acredita-se que produzam um estado pró-inflamatório e pró-coagulante nos vasos sanguíneos que podem levar à trombose.

Apesar das reações transfusionais em cães apresentarem uma frequência relativamente baixa, uma resposta inflamatória clinicamente silenciosa pode estar sendo negligenciada porque os cães transfundidos com concentrado de hemácias leucorreduzido apresentaram uma menor resposta leucocitária, com concentrações inferiores de fibrinogênio e proteína C-reativa, refletindo uma resposta inflamatória menos intensa que cães transfundidos apenas com concentrado de hemácias (McMICHAEL et al., 2010). Porém, um outro estudo, não observou diferenças significativas, entre leucorreduzido e não leucorreduzido, na concentração sérica de interleucina (IL) -6, IL-8 e monócitos de proteína após transfusão, indicando uma resposta inflamatória similar entre os dois grupos (CALLAN et al., 2013). Contraditoriamente, Corsi et al. (2014) relatou a redução significativa nas concentrações de IL-8 ao avaliar bolsas de concentrado de hemácias leucorreduzido, durante armazenamento.

Em gatos, a filtração de sangue utilizando um filtro de leucócito neonatal demonstrou que o volume de sangue retido pela filtração (8 mL) não justificava seu uso para a espécie (DAVIDOW, 2013). Os estudos de leucorredução com sangue equino utilizaram a centrifugação pelo sistema de bolsa Top e Bottom para a obtenção de concentrado de hemácias com um número reduzido de leucócitos e obtiveram uma redução média de 93,4% de equinos (AGUILAR et al., 2008; BILBAO, 2005) e 95,5% de caninos (AGUILAR et al., 2008).

Assim sendo, a leucorredução tem sido amplamente investigada na medicina e está se tornando uma área de interesse na veterinária (KISIELEWICZ; SELF, 2014). Uma diversidade de pesquisas pode ser conduzida avaliando os benefícios do uso de um produto leucorreduzido e a sua influência na morbidade e mortalidade, como também, na redução da

transmissão de enfermidades (DZIK; 2000). Como já comprovado com o citomegalovírus humano (BOWDEN et al, 1995), supostamente a LR pode reduzir a transmissão de outros vírus (Epstein-Barr, herpes humano 6-8, vírus da leucemia/linfoma da célula T humana) que podem estar contidos em leucócitos de hemocomponentes (BUDDEBERG et al., 2008). O sangue pode transmitir diversas enfermidades mesmo após armazenamento e infecções crípticas de doadores de sangue humano e canino têm implicações importantes para a saúde pública. Infecções como leishmaniose ou tripanossomíase podem ser prevenidas com leucorredução do sangue doado (TABAR et al, 2006; RIERA et al, 2008; BUDDEBERG et al., 2008; JIMENEZ-MARCO et al., 2012).

Atualmente, os bancos de sangue fornecem produtos seguros para diferentes patógenos, entretanto, o risco de infecções não está completamente eliminado pelas limitações dos métodos atuais na detecção de potenciais patógenos emergentes (GOODNOUGH; SHANDER, 2008). A prevenção pode ser significativa nos casos de pacientes receptores de hemocomponentes que usualmente se apresentam imunocomprometidos ou gravemente enfermos, portanto podem ser particularmente suscetíveis à infecção (CRAWFORD et al., 2013). A prevenção de reações adversas e transmissão de enfermidades é uma área promissora de pesquisa em leucorredução na medicina veterinária.

Considerações finais

A técnica da leucorredução de hemocomponentes ainda é pouco conhecida e raramente adotada na medicina veterinária, e diversos benefícios vêm sendo relatados em diferentes situações clínicas. Dentre as várias técnicas de leucorredução existentes, a filtração tem-se mostrado como a mais eficiente, com retenção de aproximadamente 99,9% dos leucócitos, sendo a técnica mais utilizada em banco de sangue humano pela

sua simplicidade e não exigência equipamentos no seu procedimento. O uso de filtros leucocitários humanos se mostrou eficaz na remoção de leucócitos caninos e na redução do acúmulo de diferentes substâncias dependentes de leucócitos e plaquetas que poderiam agravar o estado do paciente. A atualização de médicos veterinários às inovações da hematologia é necessária para que estejam preparados para oferecer ou prescrever o hemocomponente mais indicado para o caso, como também, impulsionar novas pesquisas na área de hemoterapia veterinária.

Leukoreduction of blood components in veterinary medicine

ABSTRACT

The article aims to inform and update on the use of leukocyte reduction in transfusion therapy, with emphasis on filtering technique of leukocytes and their applicability in veterinary medicine. Leukoreduction is a procedure to reduce the number of leukocytes from a blood component, in order to avoid the adverse reactions caused by the exposure of leukocytes donor to recipient. Among the various methods of leukoreduction, filtration has proven to be the most efficient, with retention of approximately 99.9% of leukocytes. In medicine, leukocyte filtration was effective in reducing cases of febrile nonhemolytic reactions, alloimmunization, platelet refractoriness and cytomegalovirus transmission. Animal studies also observed the reduction of platelet refractoriness cases in dogs and decreased concentration of proinflammatory mediators of leukoreduction stored bags. The blood components leukocyte reduction is still little known and rarely adopted in the pet therapy. Several benefits have been reported for the clinical application of LR and potentially another studies could be conducted with whole blood and its products in veterinary medicine.

Keywords: animal, blood, bank, haemotherapy, leukodepletion, transfusion

Referencias

ABRAMS-OGG, A. C.; KRUTH, S.A.; CARTER, R. F.; VALLI, V. E.; KAMEL-REID, S.; DUBE, I. D. Preparation and transfusion of canine platelet concentrates. **American Journal of Veterinary Research**, v. 54, n. 4, p. 635–42, 1993.

ABRAMS-OGG, A. C. G. Triggers for prophylactic use of platelet transfusions and optimal platelet dosing in thrombocytopenic dogs and cats. **The Veterinary**

Clinics of North America - Small Animal Practice, v. 33, n. 6, p. 1401–1418, 2003. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(03\)00095-0](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(03)00095-0)

AGUILAR, H.; ORTIZ, D.; SILVA, A.; BÖHMWALD, H.; WITTEWER, F. Leucorreducción en sangre de caninos y equinos para transfusión de eritrócitos. **Archivos de Medicina Veterinaria**, v. 40, p. 89-93, 2008. <https://doi.org/10.4067/S0301-732X2008000100013>

AMERICAN ASSOCIATION OF BLOOD BANKS. Leukocyte reduction of blood components. **Blood Bulletin**, v. 1, n. 2, 1998

BILBAO, M. A. S. **Leucorreducción de sangre de equinos (equus caballus) para Transfusión**. 2005. 34f. Monografía. Instituto de Ciencias Clínicas Veterinarias, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Austral de Chile. Valdivia, 2005.

BLAJCHMAN, M. A.; BARDOSSY, L.; CARMEN, R. A.; GOLDMAN, M.; HEDDLE, N. M.; SINGAL, D. P. An animal model of allogeneic donor platelet refractoriness: the effect of the time of leukodepletion. **Blood**, v. 79, n. 5, p. 1371-1375, 1992.

BOWDEN, R. A.; SLICHTER, S. J.; SAYERS, M.; WEISDORF, D.; CAYS, M.; SCHOCH, G.; BANAJI, M.; HAAKE, R.; WELK, K.; FISHER, L.; MCCULLOUGH, J.; MILLER, W. A comparison of filtered leukocyte-reduced and cytomegalovirus (CMV) seronegative blood products for the prevention of transfusion associated CMV infection after marrow transplant. **Blood**, v. 86, n. 9, p. 3598-360, 1995.

BROWNLEE, L.; WARDROP, J. K.; SELTON, R. K.; MEYERS, K. M. Use of prestorage leucoreduction filter effectively removes leukocytes from canine whole blood while preserving red blood cell viability. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 14, p. 412–417, 2000.

BRUCE, J. A.; KRIESE-ANDERSON, L.; BRUCE, A. M.; PITTMAN, J. R. Effect of premedication and other factors on the occurrence of acute transfusion reactions in dogs. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, n. 24, p. 1-10, 2015. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2000.tb02249.x>

BRUIL, A.; BEUGELING, T.; FEIJEN, J.; VAN AKEN, W. G. The Mechanisms of Leukocyte Removal by Filtration. **Transfusion Medicine Reviews**, v. 9, n. 2, p. 145-166, 1995. Disponível em: <<http://doc.utwente.nl/9849/1/Bruil95mechanisms.pdf>>. Acesso em: 02 jul. 2014. DOI: 10.1016/S0887-7963(05)80053-7. [https://doi.org/10.1016/S0887-7963\(05\)80053-7](https://doi.org/10.1016/S0887-7963(05)80053-7)

BUDDEBERG, F.; SCHIMMER, B. B.; SPAHN, D. R Transfusion-transmissible infections and transfusion-related immunomodulation. **Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology**, v. 22, n. 3, p. 503–517, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2008.05.003>

CALLAN, M. B.; APPLEMAN, E. H.; SACHAIS, B. S. Canine platelet transfusions. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 19, n. 5, p. 401–415, 2009. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2009.00454.x>

CALLAN, M. B. Red Blood Cell 2010 Transfusion in the Dog and Cat. In: WEISS, Douglas J.; WARDROP, K. Jane (Editor). **Schalm's Veterinary Hematology**. 6^a ed. Iowa, USA: Willey & Blackwell, p. 738-743

CALLAN, M. B.; PATEL, R. T.; RUX A. H.; BANDYOPADHYAY, S.; SIRECI, A. N., O'DONNELL, P. A.; RUANE, T.; SIKORA, T.; MARRYOTT, K.; SACHAIS, B. S.; HOD, E. A. Transfusion of 28-day-old leucoreduced or non-leucoreduced stored red blood cells induces an inflammatory response in healthy dogs. **Vox Sanguinis**, v. 105, n. 4, p. 319–327, 2013. <https://doi.org/10.1111/vox.12058>

CORSI, R.; McMICHAEL, M. A.; SMITH, S. A.; O'BRIEN, M.; HERRING, J.; NGWENYAMA, T. R.; GALLIGAN, A.; BELOSHAPKA, A. N.; DENG, P.;

SWANSON, K. S. Cytokine concentration in stored canine erythrocyte concentrates. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 24, n. 3, p. 259-63, 2014. <https://doi.org/10.1111/vec.12160>

CRAWFORD, K.; WALTON, J.; LEWIS, D.; TASKER, S.; WARMAN, S. M. Infectious agent screening in canine blood donors in the United Kingdom. **Journal of Small Animal Practice**, v. 54, n. 8, p. 414-7, 2013. <https://doi.org/10.1111/jsap.12109>

DAVIDOW, B. Transfusion medicine in small animals. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 23, p. 735–756, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2013.03.007>

DZIK, S.; AUBUCHON, J.; JEFFRIES, L.; KLEINMAN, S.; MANNO, C.; MURPHY, M. F.; POPOVSKY, M. A.; SAYERS, M.; SILBERSTEIN, L. E., SLICHTER, S. J.; VAMVAKAS, E. C. Leukocyte Reduction of Blood Components: Public Policy and New Technology. **Transfusion Medicine Reviews**, v. 14, n. 1, p. 34-52, 2000. [https://doi.org/10.1016/S0887-7963\(00\)80114-5](https://doi.org/10.1016/S0887-7963(00)80114-5)

ERGÜL-EKİZ, E.; ARSLAN, M.; AKYAZI, I.; ERASLAN-UYGUR, E., İNAL-GÜLTEKİN, G., ÖZCAN, M. The effects of prestorage leukoreduction and storage duration on the in vitro quality of canine packed red blood cells. **Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences**, v. 36, n. 6, p. 711-717, 2012

FRAGÍO, C.; DAZA; M. A.; GARCÍA, E. Transfusiones sanguíneas en perros y gatos. **Clínica Veterinaria de Pequeños Animales**, v. 29, n. 4, p. 229-238, 2009

GOODNOUGH, L. T.; SHANDER, A. Risks and complications of blood transfusions: optimizing outcomes for patients with chemotherapy-induced anemia. **John Hopkins Advanced Studies in Medicine**, v. 8, n. 10, p. 358 -362, 2008.

GRAF, C., RAILA, J., SCHWEIGERT, F. J; KOHN, B. Effect of leukoreduction treatment on vascular endothelial growth factor concentration in stored canine blood

transfusion products. **American Journal Veterinary Research**, v. 73, n. 12, p. 2001–2006, 2012. <https://doi.org/10.2460/ajvr.73.12.2001>

HÉBERT, P. C.; FERGUSON, D.; BLAJCHMAN, M. A.; WELLS, G. A.; KMETIC, A.; COYLE, D.; HEDDLE, N.; GERMAIN, M.; GOLDMAN, M.; TOYE, B.; SCHWEITZER, I.; VANWALRAVEN, C.; DEVINE, D.; SHER, G. D. Clinical outcomes following institution of the Canadian universal leukoreduction program for red blood cell transfusions. **Journal American Medical Association**, v. 289, n. 15, p. 1941-9. 2003. <https://doi.org/10.1001/jama.289.15.1941>

HEDDLE, N. M.; KLAMA, L.; SINGER, J.; RICHARDS, C.; FEDAK, P.; WALKER, I.; KELTON, J. G. The role of the plasma from platelet concentrates in transfusion reactions. **The New England Journal of Medicine**, v. 331, n. 10, p. 625–8, 1994. <https://doi.org/10.1056/NEJM199409083311001>

HOHENHAUS, A. E. **Transfusions Containing Red Blood Cells Proceedings of the World Small Animal Veterinary Association WSAVA Congress**, Sydney, Australia, 2007.

HURCOMBE, S. D.; MUDGE, M. C.; HINCHCLIFF, K. W. Clinical and clinicopathologic variables in adult horses receiving blood transfusions: 31 cases (1999 – 2005). **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 231, n. 12, p. 267 – 274, 2007. <https://doi.org/10.2460/javma.231.2.267>

JIMENEZ-MARCO, T.; RIERA, C.; FISA, R.; GIRONA-LLOBERA, E. A possible case of transfusion-transmitted visceral leishmaniasis **Transfusion**, v. 52, n.5, p. 1154, 2012. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2012.03567.x>

KING, K. E.; SHIREY, R. S.; THOMAN, S. K.; BENSON-KENNEDY, D.; TANZ, W. S.; NESS, P. M. Universal leukoreduction decreases the incidence of febrile nonhemolytic transfusion reactions to RBCs. **Transfusion**, v. 44, n.1, p. 25-9, 2004. <https://doi.org/10.1046/j.0041-1132.2004.00609.x>

KISIELEWICZ, C.; SELF, I. A. Canine and feline blood transfusions: controversies and recent advances in administration practices. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, n. 41, p. 33–242, 2014. <https://doi.org/10.1111/vaa.12135>

LEDENT, E.; BERLIN, G. Factors influencing white cell removal from red cell concentrates by filtration. **Transfusion**, v. 36, n. 8, p. 714-718, 1996. <https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1996.36896374375.x>

LOWER, R. The success of the experiment of transfusing the blood of one animal into another. **Philosophical Transactions of Royal Society**, v. 1, p. 352-358, 1665. Disponível em: <<http://rstl.royalsocietypublishing.org/content/1/1-22.toc>>. Acesso em: 02 jul. 2014. doi:10.1098/rstl.1665.0128. <https://doi.org/10.1098/rstl.1665.0128>

McDEVITT, R. I.; RUAUX, C. G.; BALTZER, W. I. Influence of transfusion technique on survival of autologous red blood cells in the dog. **Journal of Veterinary Emergency Critical Care**, v. 21, n. 3, p. 209–216, 2011. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2011.00634.x>

McMICHAEL M. A.; SMITH S. A.; GALLIGAN A.; SWANSON, K. S.; FANET, T. M. Effect of leukoreduction on transfusion-induced inflammation in dogs. **Journal Veterinary Internal Medicine**, v. 24, n. 5, p. 1131-7, 2010. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0561.x>

NAGURA, Y.; TSUNO N. H.; MATSUHASHI, M.; TAKAHASHI, K. The effect of pre-storage whole-blood leukocyte reduction on cytokines/chemokines levels in autologous CPDA-1 whole blood. **Transfusion Apheresis Science**, v. 49, n. 2, p. 223-30, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2013.01.006>

RIERA, C.; FISA, R.; LÓPEZ-CHEJADE, P.; GIRONA, E.; JIMÉNEZ, M.; MUNCUNILL, J.; SEDEÑO, M.; MASCARÓ, M.; UDINA, M.; GÁLLEGO, M.; CARRIÓ, J.; FORTEZA, A.; PORTÚS, M. Asymptomatic infection by Leishmania

infantum in blood donors from the Balearic Islands (Spain). **Transfusion**, v. 48, p. 1383–1389, 2008. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2008.01708.x>

ROUX, F. A.; DESCHAMPS, J.Y.; BLAIS, M.C.; WELSH, D.M.; DELAFORCADE-BURESS, A.M.; ROZANSKI, E.A. Multiple red cell transfusions in 27 cats (2003-2006): indications, complications and outcomes. **Journal Feline Medicine and Surgery**, v. 10, n. 3, p. 213-218, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2007.09.005>

SLICHTER, S. J.; FISH, D.; ABRAMS, V. K.; GAUR, L.; NELSON, K.; BOLGIANO, D. Evaluation of different methods of leukoreduction of donor platelets to prevent alloimmune platelet refractoriness and induce tolerance in a canine transfusion model. **Blood**, v. 105, n. 2, p. 847-54, 2005. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-08-2942>

SMITH, S.A.; NGWENYAMA, T. R.; O'BRIEN, M.; HERRING, J. M.; CORSI, R.; GALLIGAN, A.; BELOSHAPKA, A. N.; DENG, P.; SWANSON, K. S.; McMICHAEL, M. Procoagulant phospholipid concentration in canine erythrocyte concentrates stored with or without prestorage leukoreduction. **American Journal of Veterinary Research**, v. 76, n. 1, p. 35-41, 2015. <https://doi.org/10.2460/ajvr.76.1.35>

TABAR, L.; ROURA, X.; FRANCINO, O.; ALTET, L.; RUIZ DE GOPEGUI, R. Preliminary data about prevention of Leishmania transmission with leukoreduction filters: 16th ECVIM Proceedings Abstracts. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 20, p. 1527, 2006.

WERTHER, K.; CHRISTENSEN, I. J.; NIELSEN, H. J. Determination of vascular endothelial growth factor (VEGF) in circulating blood: significance of VEGF in various leucocytes and platelets *Scandinavian*. **Journal of Clinical and Laboratory Investigation**, v. 62, n. 5, p. 43-35, 2002. <https://doi.org/10.1080/00365510260296492>

WEINSTEIN, N. M. 2010 Transfusion Reactions. In: WEISS, Douglas J.; WARDROP, K. Jane (Editor). **Schalm's Veterinary Hematology**. 6^a ed. Iowa, USA: Willey & Blackwell, p. 769-775.

WORTHAM, S. T.; ORTOLANO, G. A.; WENZ, B. A brief history of blood filtration: clot screens, microaggregate removal and leukocyte reduction. **Transfusion Medicine Reviews**, v. 17, n. 3, p. 216-22, 2003. [https://doi.org/10.1016/S0887-7963\(03\)00023-3](https://doi.org/10.1016/S0887-7963(03)00023-3)

Agradecimentos

A Capes e Ciência Sem Fronteira pelo apoio financeiro e a Fresenius HemoCare Brasil pelo apoio técnico.