



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
CENTRO DE CIÊNCIA DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PESQUISA EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS -  
PPGCF - COM ÊNFASE EM ANÁLISES CLÍNICAS E TOXICOLÓGICAS

Analuiza Rolim da Cunha

**REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE DADOS HEMATOLÓGICOS E  
TOXICOLÓGICOS DE DOADORES DE SANGUE FUMANTES E NÃO  
FUMANTES**

SANTA MARIA – RS

2022

Analuiza Rolim da Cunha

**REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE DADOS HEMATOLÓGICOS E  
TOXICOLÓGICOS DE DOADORES DE SANGUE FUMANTES E NÃO  
FUMANTES**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM-RS), como requisito para a obtenção do título de **Mestre em Ciências Farmacêuticas**

Orientador: Prof. Dr. José Edson Paz da Silva

SANTA MARIA – RS

2022

Cunha, Analuiza Rolim da  
REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE DADOS HEMATOLÓGICOS E  
TOXICOLÓGICOS DE DOADORES DE SANGUE FUMANTES E NÃO  
FUMANTES / Analuiza Rolim da Cunha.- 2022.  
63 p.; 30 cm

Orientador: José Édson Paz da Silva  
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa  
Maria, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós  
Graduação em Ciências Farmacêuticas, RS, 2022

1. Doação de sangue 2. Tabagismo 3. Transfusão de  
sangue I. Paz da Silva, José Édson II. Título.

Sistema de geração automática de ficha catalográfica da UFSM. Dados fornecidos pelo autor(a). Sob supervisão da Direção da Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central. Bibliotecária responsável Paula Schoenfeldt Patta CRB 10/1728.

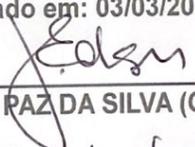
Declaro, ANALUIZA ROLIM DA CUNHA, para os devidos fins e sob as penas da lei, que a pesquisa constante neste trabalho de conclusão de curso (Dissertação) foi por mim elaborada e que as informações necessárias objeto de consulta em literatura e outras fontes estão devidamente referenciadas. Declaro, ainda, que este trabalho ou parte dele não foi apresentado anteriormente para obtenção de qualquer outro grau acadêmico, estando ciente de que a inveracidade da presente declaração poderá resultar na anulação da titulação pela Universidade, entre outras consequências legais.

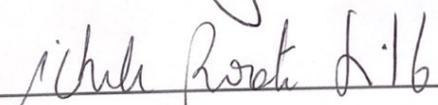
Analuiza Rolim da Cunha

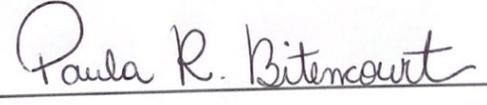
**REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE DADOS HEMATOLÓGICOS E  
TOXICOLÓGICOS DE DOADORES DE SANGUE FUMANTES E NÃO  
FUMANTES**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-  
Graduação em Ciências Farmacêuticas da  
Universidade Federal de Santa Maria (UFSM-RS),  
como requisito para a obtenção do título de  
**Mestre em Ciências Farmacêuticas.**

Aprovado em: 03/03/2022

  
\_\_\_\_\_  
PROF. DR. JOSÉ EDSON RAZ DA SILVA (ORIENTADOR) UFSM

  
\_\_\_\_\_  
DRA. MICHELE RORATO SAGRILLO - (PARECER) UFN

  
\_\_\_\_\_  
PAULA ELIETE RODRIGUES BITENCOURT - (PARECER) UFSM

SANTA MARIA - RS

2022

## DEDICATÓRIA

*Dedico essa dissertação a todos os doadores sangue que diariamente fazem a diferença na vida de muitos pacientes que precisam dos hemocomponentes para sobreviver. E a todos os profissionais de saúde que direta ou indiretamente participam de alguma etapa que envolve os processos dentro da hemoterapia.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus, por sempre colocar pessoas maravilhosas em meu caminho, pela minha vida, pela minha saúde e determinação.

Ao Professor Dr. José Edson Paz da Silva, que me proporcionou a oportunidade de conquistar um dos meus maiores sonhos em ser mestre.

À Universidade Federal de Santa Maria, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas: Análises Clínicas e Toxicológicas, pela oportunidade de cursar o mestrado, por me permitir realizar um desejo antigo de estudar na UFSM e em especial a coordenação por toda a dedicação e empenho no caminho.

Ao meu noivo Carlos Augusto, por nunca ter me deixado desistir dos meus sonhos, me apoiar e sempre estar ao meu lado me permitindo crescer e chegar em lugares nunca imagináveis.

À minha família, que com certeza me deram forças para continuar, me apoiando e me dando forças para seguir em frente.

Grata à todos que estiveram presentes em minha vida, que mesmo de longe observaram a minha luta diária em conciliar o trabalho e o estudo em momentos tão delicados que vivemos nestes últimos anos.

*“Os que se encantam com a prática  
sem a ciência são como os timoneiros  
que entram no navio sem timão nem  
bússola, nunca tendo certeza do seu  
destino”.*

*Leonardo da Vinci*

## RESUMO

### **Meta-análise sobre dados hematológicos e toxicológicos em doadores de sangue fumantes e não fumantes**

AUTOR: Analuiza Rolim da Cunha

ORIENTADOR: PROF. DR. José Edson Paz da Silva

A doação de sangue é essencial para a saúde pública, na rotina dos hospitais e prontos-socorros, centenas de vidas são salvas todos os dias com o sangue doado pela população. O tabagismo é considerado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) a principal causa de morte evitável em todo o mundo. A fumaça do cigarro contém monóxido de carbono, sendo que a hemoglobina tem duzentas vezes mais afinidade com ele do que com o oxigênio, formando a carboxihemoglobina, que não transporta oxigênio. A fumaça do cigarro aumenta o teor de monóxido de carbono na circulação, em consequência, aumenta o teor de carboxihemoglobina, tendo redução na quantidade de oxigênio encontrado no sangue. O objetivo deste trabalho foi determinar o perfil de doadores de sangue fumantes e não fumantes, detectando sinais de nocividades no sangue de doadores fumantes, através de uma revisão sistemática em trabalhos publicados e realizados nos últimos 15 anos (2006-2021). Constatamos que os hemocomponentes eritrocitários apresentaram marcadores tóxicos, como carboxihemoglobina e metais pesados quando provenientes de doadores de sangue fumantes, os dados corroboram com a literatura, comprovando a nocividade do tabaco.

**Palavras chave:** Doação de sangue, tabagismo, interleucinas, transfusão, metais pesados e meta-análise.

## **ABSTRACT**

### **Meta-analysis on hematological and toxicological data in smoking and non-smoking blood donors**

AUTHOR: Analuiza Rolim Da Cunha  
ADVISOR: PROF. DR. José Edson Paz Da Silva

Blood donation is essential for public health, in the routine of hospitals and emergency rooms, hundreds of lives are saved every day with the blood donated by the population. Tobacco use is considered by the World Health Organization (WHO) to be the leading cause of preventable death worldwide. Cigarette smoke contains carbon monoxide, with hemoglobin having two hundred times more affinity with it than with oxygen, forming carboxyhemoglobin, which does not transport oxygen. Cigarette smoke increases the content of carbon monoxide in the circulation, as a result, increases the content of carboxyhemoglobin, reducing the amount of oxygen found in the blood. The objective of this study was to determine the profile of smoking and non-smoking blood donors, detecting signs of harmfulness in the blood of smoking donors, through a systematic review of published works carried out in the last 15 years (2006-2021). We found that erythrocyte blood components showed toxic markers, such as carboxyhemoglobin and heavy metals when coming from smoking blood donors, the data corroborate the literature, proving the harmfulness of tobacco

**Keywords:** Blood donation, smoking, interleukins, transfusion, heavy metals and meta-analysis.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Produtos Originados a partir do sangue total.....	20
Figura 2 - Separação do sangue total em camadas após a centrifugação.	21
Figura 3 - Esquema da trajetória <i>ex vivo</i> de um eritrócito para transfusão.	24
Figura 4 - Principais componentes tóxicos do cigarro e seus efeitos no organismo.....	26

### MANUSCRITO

Figura 1 - Esquema organizacional das etapas da análise estatística dos dados.....	20
Figura 2 - Testes estatísticos na comparação entre parâmetros de duas ou mais amostras.....	21

## LISTA DE GRÁFICOS

### MANUSCRITO

Gráfico 1 - Análise de carboxihemoglobina (HbCO) em % de doadores de sangue fumantes X não fumantes.....	41
Gráfico 2 - Análise de hemoglobina em g/dL de doadores de sangue fumantes X não fumantes.....	44
Gráfico 3 - Análise de hematócrito (HT) em % de doadores de sangue fumantes X não fumantes.....	44
Gráfico 4 - Análise de Cádmio (Cd) em µg/L em doadores de sangue fumantes e não fumantes.....	46

## LISTA DE TABELAS

### MANUSCRITO

Tabela 1 -	Critérios de inclusão e exclusão.....	37
Tabela 2 -	Dados extraídos do artigo “Qualidade do concentrado de hemácias de doadores fumantes do Hospital De Clínicas de Porto Alegre”.....	39
Tabela 3 -	Dados extraídos do artigo: “Determinação dos níveis de carboxihemoglobina e metahemoglobina no sangue doado	40
Tabela 4 -	Resultados do teste t, em amostras independentes da carboxihemoglobina em doadores de sangue fumantes e não fumantes.....	40
Tabela 5 -	Dados extraídos do artigo: “Prevalência do tabagismo em doadores de sangue da região serrana de Santa Catarina”	43
Tabela 6 -	Dados extraídos do artigo: “Concordância de três métodos para a determinação de hemoglobina em doadores de um banco de sangue em Medellin, Colômbia.....	43
Tabela 7 -	Resultados do teste t, em amostras independentes de hemoglobina (Hb) em doadores de sangue fumantes e não fumantes.....	44
Tabela 8 -	Resultados do teste t, em amostras independentes de hematócrito (HT) em doadores de sangue fumantes e não fumantes.....	
Tabela 9 -	Valores de referência para dosagens de hematócrito e hemoglobina sérico e em hemocomponentes eritrocitários...	48
Tabela 10 -	Dados extraídos do artigo: “Níveis séricos de cádmio em uma amostra de doadores de sangue na Amazônia Ocidental, Brasil”.....	46
Tabela 11 -	Resultados do teste t, em amostras independentes de cádmio (Cd) em doadores de sangue fumantes e não fumantes.....	46

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

OMS: Organização Mundial da Saúde.

ST: Sangue total.

CH: Concentrado de hemácias.

O<sub>2</sub>: Oxigênio.

Hb: Hemoglobina.

HT: Hematócrito.

HbCO: Carboxiemoglobina.

EROS: Fontes endógenas e exógenas de espécies reativas de oxigênio.

O<sub>2</sub> : Superóxido.

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: Peróxido de hidrogênio.

EO: Estresse oxidativo.

GSH: Glutathiona.

SOD: Superóxido-dismutase.

CAT: Catalase.

GPx: Glutathiona peroxidase.

GST: Glutathiona S-transferase.

PRDx2: peroxiredoxina-2.

TRALI: Lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão.

CO: Monóxido de carbono.

Cd: cádmio.

Pb: Chumbo.

As: Arsênio.

Cr: Cromo.

Ni: Níquel.

Cu: Cobre.

Mn: Manganês.

Zn: Zinco.

Fe: Ferro.

Co: Cobalto.

Cr: Cromo.

Pb: Chumbo.

IL-2: Interleucinas 2.

IL-6: Interleucinas 6.

TNF- $\alpha$ : Fatores de Necrose Tumoral Alfa.

RDC: Resolução da ANVISA.

FGC: Fluido gengival crevicular.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>14</b>
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	<b>16</b>
2.2 OBJETIVO GERAL .....	16
2.2.1 Objetivos específicos.....	16
<b>3. REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	<b>17</b>
3.1 DOAÇÃO DE SANGUE.....	17
3.2 TRANSFUSÃO DE HEMOCOMPONENTES .....	22
3.3 TABAGISMO .....	25
3.4 DOENÇAS RELACIONADAS AO TABAGISMO .....	27
3.5 DOAÇÃO DE SANGUE X TABAGISMO.....	28
<b>4. MANUSCRITO</b> .....	<b>32</b>
<b>5. CONCLUSÃO GERAL</b> .....	<b>54</b>
<b>6. REFERÊNCIAS</b> .....	<b>56</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A doação de sangue é essencial para a manutenção da saúde pública. Todos os dias milhares de vidas são salvas na rotina de hospitais com a doação de sangue voluntária e altruísta da população. A Organização Mundial de Saúde (OMS) preconiza que 3% da população forme um contingente de doadores adequado para atender às necessidades de sangue dos hospitais. Nas rotinas dos hospitais e prontos-socorros, centenas de vidas são salvas todos os dias com o sangue doado pela população. No entanto, coletar sangue em quantidade e com qualidade é um desafio (SPADA, 2006; COVAS, 2009). Mesmo com a evolução científica constante em saúde humana, até o momento, o sangue e seus componentes (hemocomponentes) não possuem substitutos sintéticos (COVAS, 2009).

O tabagismo é considerado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) a principal causa de morte evitável em todo o mundo. A mortalidade devido ao uso do tabaco segundo dados do Vigitel 2020, o percentual total de fumantes com 18 anos ou mais no Brasil é de 9,5%, sendo 11,7 % entre homens e 7,6 % entre mulheres. Na condição das atuais tendências de expansão do consumo sejam mantidas, a mortalidade atingirá 10 milhões de casos em 2030, sendo metade em indivíduos em idade produtiva (entre 35 e 69 anos) (WHO, 2014; INCA, 2011). O fumo é responsável por 90% dos diagnósticos de câncer de pulmão, apresentando um risco de mortalidade 22 vezes maior entre os fumantes do que entre os não fumantes (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008).

A fumaça do cigarro é uma mistura de cerca de 4.700 substâncias tóxicas diferentes, apresentando uma fase gasosa e outra particulada. A fase gasosa é composta, entre outros, por monóxido de carbono, amônio, cetonas, formaldeído, acetaldeído e acroleína. Já a particulada contém nicotina e alcatrão, que concentra 43 substâncias cancerígenas, dentre as quais estão o arsênico, níquel, benzopireno, cádmio e chumbo (GEISS; KOTZIAS, 2007; TALHOUT et al., 2011).

Para ser transportado para os tecidos, o oxigênio liga-se à hemoglobina, formando a oxihemoglobina. A fumaça do cigarro contém monóxido de carbono, sendo que a hemoglobina tem duzentas vezes mais afinidade com ele do que com o oxigênio, formando a carboxihemoglobina, que não transporta oxigênio. A carboxihemoglobina encontra-se normalmente no sangue nos níveis de 0,4% a 0,6%, podendo chegar a 15% nos tabagistas (GOKULAKRISHNAN, 2010).

Estudos realizados anteriormente, determinaram a variação na concentração do monóxido de carbono em fumantes e verificaram que os níveis desta substância aumentam com o número de cigarros fumados, além disso demonstraram que existe uma correlação do monóxido de carbono e da carboxihemoglobina, ou seja, a fumaça do cigarro aumenta o teor de monóxido de carbono na circulação; em consequência, aumenta o teor de carboxihemoglobina, tendo reflexo negativo na quantidade de oxigênio encontrado no sangue, o que resulta em baixa quantidade de oxigênio disponível para o metabolismo celular (GOKULAKRISHNAN, 2010; EHLERS, 2009).

Esse trabalho teve como foco determinar o perfil de doadores de sangue fumantes e não fumantes, detectando possíveis sinais de nocividades nos doadores de sangue fumantes, através de uma revisão de meta-análise em trabalhos publicados e realizados nos últimos 15 anos (2006-2021). Analisamos pesquisas que tenham detectado analitos presentes no cigarro em doadores fumantes que possam apresentar perigo para os pacientes após transfusão utilizando esses hemocomponentes (EHLERS, 2009).

## **2. OBJETIVOS**

### **2.2 OBJETIVO GERAL**

Determinar perfil de doadores de sangue fumantes e não fumantes, detectando possíveis sinais de nocividades nos doadores de sangue fumantes, através de uma revisão sistemática da literatura em trabalhos publicados e realizados nos últimos 15 anos (2006-2021).

#### **2.2.1 Objetivos específicos**

Selecionar e analisar estudos que envolvam doadores de sangue fumantes e não fumantes e que tenham detectado níveis de:

- Carboxihemoglobina;
- Hematócrito (HT);
- Hemoglobina (Hb);
- Metais pesados presentes no cigarro.

Relacionar se a presença destes marcadores testados:

- Encontram-se em níveis tóxicos nos grupos de doadores fumantes;
- Se a presença deles representa perigo para os pacientes após transfusão com esses hemocomponentes.

### 3. REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 DOAÇÃO DE SANGUE

A transfusão de sangue é provavelmente a modalidade de terapia mais utilizada no mundo, sendo a transfusão de hemácias a mais antiga forma de terapia celular. Usada adequadamente em condições de agravos de saúde, além de salvar vidas, a transfusão pode melhorar a saúde dos pacientes (COVAS, 2009; BRASIL, 2014; CARSON, 2012).

Mais de 100 milhões de bolsas de sangue são coletadas por ano em todo o mundo e o fornecimento de sangue seguro e de qualidade para transfusão é essencial para a manutenção da saúde pública, uma vez que estudos mostram que transfusão de sangue está associada a aumento da morbidade e mortalidade dos receptores (CARSON et al, 2016; PAONE et al, 2014; TANTAWY et al, 2018; WHO, 2017). Em função disso, a seleção de doadores segue leis nacionais e internacionais com o objetivo de aumentar a segurança e qualidade dos componentes sanguíneos (AABB, 2017; FDA, 2018; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

A seleção de doadores segue leis nacionais e internacionais para aumentar a segurança e a qualidade dos componentes sanguíneos (SPADA, 2006; SYMVOULAKIS, 2010; AABB, 2011; CONSIL OF EUROPE, 2013; CARSON, 2012). No Brasil, este processo está regulamentado pela Lei nº 10.205, de 21 de março de 2001, e por regulamentos técnicos editados pelo Ministério da Saúde. O Regulamento Técnico vigente da atividade de hemoterapia no país, de acordo com as Diretrizes da Política Nacional do Sangue, Componentes e Hemoderivados, é a portaria nº 158, de 4 de fevereiro de 2016 (BRASIL, 2014; BRASIL, 2001; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016). Esta portaria determina a segurança transfusional no que se refere a captação, proteção do doador e receptor, coleta, processamento, estocagem, distribuição e transfusão de sangue, componentes e derivados originários do sangue venoso e arterial para diagnóstico, prevenção e tratamento de doenças (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Em função da proteção do doador e do receptor, a seleção de doadores segue critérios integrados nas triagens clínicas, hematológica e sorológica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016). Devido ao objetivo dos Serviços de Hemoterapia se referir à coleta de sangue para produção de hemocomponentes provenientes de indivíduos saudáveis, sem evidência real ou presumida de que seu sangue possa de alguma forma causar efeitos adversos aos seus receptores, a atividade de seleção de doadores é considerada discricionária, baseada em elementos objetivos e subjetivos (COVAS, 2009). Essa preocupação se dá de maneira similar a indústria farmacêutica enfocando a potência, segurança, eficácia e pureza dos hemocomponentes produzidos (COVAS, 2009; AABB, 2011; CONSIL OF EUROPE, 2013; FDA,1985).

A triagem clínica de doadores é realizada por profissional de saúde de nível superior, qualificado, capacitado, conhecedor das regras previstas no Regulamento Técnico vigente e sob supervisão médica. O procedimento inclui a avaliação dos antecedentes e o estado atual de saúde do candidato a doador por meio de entrevista individual padrão, em ambiente que garanta a privacidade e o sigilo das informações prestadas, sendo mantido o registro em meio eletrônico ou físico da entrevista (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016). De modo geral, a entrevista abrange questionamentos sobre o estilo de vida do doador, uso de medicamentos, realização de procedimentos cirúrgicos e história de exposição a agentes infecciosos que podem ser transmitidos pelo sangue. Elementos subjetivos, como grau de sinceridade e acurácia da informação prestada, também podem ser usados para rejeitar a doação ou para descartar o produto, antes da liberação para transfusão (COVAS, 2009).

Apesar de todos os cuidados na seleção de doadores, o procedimento transfusional ainda apresenta riscos (BRASIL, 2014; AUBRON, 2014; PAONE, 2014). Embora a busca pela garantia da qualidade e da segurança esteja em constante evolução, por meio de diversos estudos clínicos e aprimoramento dos regulamentos, a legislação vigente não abrange ainda todos os aspectos necessários para a segurança transfusional com proximidade similar à indústria farmacêutica,

há escassez de estudos toxicológicos em hemoterapia (SPADA, 2006; SILVA, 2006).

Atualmente as únicas restrições existentes, sob o ponto de vista toxicológico social na seleção de doadores de sangue, se referem ao uso de drogas lícitas e ilícitas, sendo que o uso de álcool contraindica a doação por doze horas e a evidência de alcoolismo crônico é motivo de inaptidão definitiva. Quanto ao uso de drogas ilícitas, a história atual ou pregressa de drogas injetáveis contraindica a doação definitivamente. Também, o uso de anabolizantes injetáveis sem prescrição médica, crack ou cocaína por via nasal são motivos de exclusão por 12 meses, a contar do dia da última utilização. Finalmente, quanto ao uso de produtos fumígenos, derivados ou não do tabaco, a orientação é aguardar, pelo menos, 60 (sessenta) minutos antes de consumir cigarros, cigarrilhas, charutos, cachimbos ou quaisquer outros após a doação, no entanto antes da doação não tem nada descrito na legislação (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Analisando que o principal componente liberado após a queima do tabaco no organismo é o monóxido de carbono (CO), gás tóxico, inodoro, incolor, o CO difunde-se rapidamente através da membrana alvéolo-capilar e liga-se à hemoglobina (Hb) nos capilares pulmonares, formando a COHb. O monóxido de carbono é distribuído através da Hb pela circulação sistêmica, onde se difunde para os tecidos periféricos e se liga a outras hemoproteínas. A COHb apresenta uma semi-vida de aproximadamente 2 a 5 horas, podendo permanecer no sangue até um máximo de 24 horas dependendo da ventilação pulmonar e da atividade física (TRULLÉN, et al. 2006; MIDDLETON et al, 2000 e CRONENBERGER, *et al.* 2007).

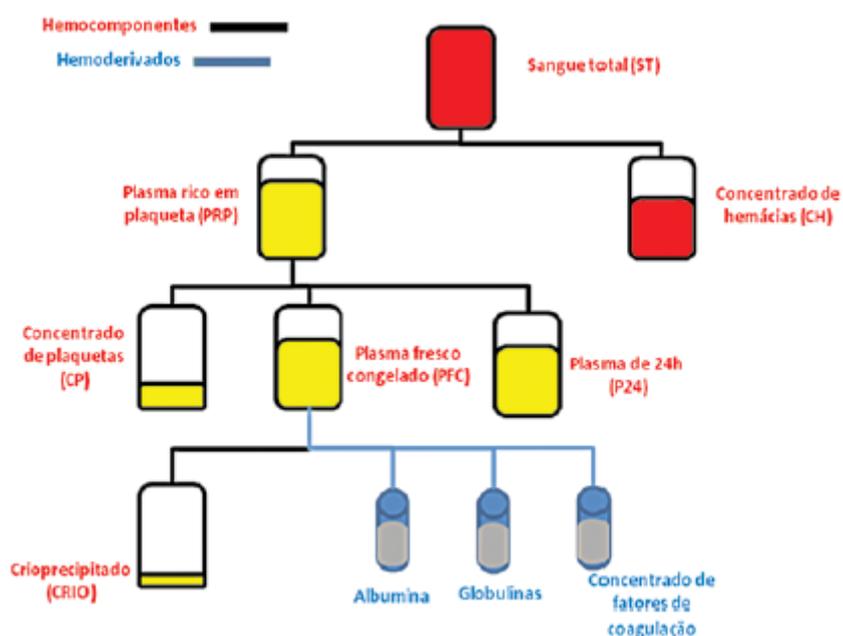
### 3.2 HEMOCOMPONENTES

Existem duas maneiras de obtenção de hemocomponentes: sangue total (ST) e aférese, que faz a coleta de um específico hemocomponente, a coleta por aférese é um procedimento caracterizado pela retirada do sangue do doador, seguida da separação de seus componentes por um equipamento específico que fará a retenção da porção do sangue que se deseja retirar na máquina, por exemplo, coleta de plaquetas e na sequência

a devolução dos outros componentes ao doador. O procedimento demora mais que uma doação de sangue total, no entanto no caso de doação de plaquetas o tempo de intervalo entre doações é menor (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; REDSANG-SIBRATEC, 2011).

No Brasil, as bolsas obtidas a partir da doação de sangue total devem ser 100% processadas de acordo com a legislação vigente, a legislação preconiza que o processamento seja realizado por meio de uma centrifugação refrigerada, por processos que minimizem a contaminação e proliferação microbiana, nos quais se separa o sangue total em hemocomponentes eritrocitários, plasmáticos e plaquetários, como demonstrados na figura 1 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Figura 1 - Produtos originados a partir do sangue total

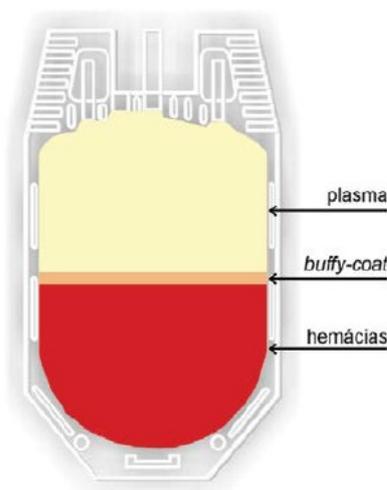


Fonte: (Adaptado MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017)

Em função das diferentes densidades e tamanhos das células sanguíneas, o processo de centrifugação possibilita a separação do sangue total em camadas (Figura 2), sendo que as hemácias ficam depositadas no fundo da bolsa. Acima delas forma-se o *buffy coat* (camada

leucoplaquetária), ou seja, uma camada de leucócitos e plaquetas. Acima do *buffy coat* fica a camada de plasma que contém plaquetas dispersas (Figura 2) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Figura 2 - Separação do sangue total em camadas após a centrifugação.



Fonte: (Adaptado MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017)

Dentre os hemocomponentes, o concentrado de hemácias é o mais transfundido, dentro os receptores, os recém-nascidos prematuros, representam uma parcela bem significativa, sendo estes comumente submetidos a múltiplas transfusões durante o período de internação (CARSON; TRIULZI; NESS, 2017; MIMICA et al., 2008; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016; UEZIMA et al., 2013). Para reduzir custos e o risco de exposição desses pacientes a vários doadores, é prática comum a utilização de bolsas de transferência pediátricas, isto é, o conteúdo de um concentrado de hemácias proveniente de um único doador é fracionado em 4 bolsas satélites, sendo estas reservadas para transfusão em um único recém-nascido (GIRELLI et al., 2015; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; UEZIMA et al., 2013).

A principal função do eritrócito é o transporte de oxigênio dos pulmões para os tecidos, provendo a todas às células a quantidade

requerida para o seu metabolismo (MOHANTY; NAGABABU; RIFKIND, 2014). Assim, a transfusão de concentrado de hemácias é uma prática consolidada na medicina há mais de 100 anos para tratar ou prevenir condições de anemia aguda (hemorragias) ou crônica (secundária a disfunção da medula óssea), terapêutica para a qual ainda não existem substitutos (FDA, 2017; FRANCHINI et al., 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; MOHANTY; NAGABABU; RIFKIND, 2014).

### 3.3 TRANSFUSÃO DE HEMOCOMPONENTES

A transfusão de concentrado de hemácias (CH) deve ser realizada para tratar, ou prevenir iminente e inadequada liberação de oxigênio ( $O_2$ ) aos tecidos, ou seja, em casos de anemia que exigem este procedimento. Nessas situações, o organismo lança mão de mecanismos compensatórios, tais como a elevação do débito cardíaco e a diminuição da afinidade da hemoglobina (Hb) pelo  $O_2$ , o que muitas vezes consegue reduzir o nível de hipóxia tecidual (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Apesar dessa intervenção ter potencial de salvar vidas, está associada a riscos de efeitos adversos imunes e não-imunes. Por esse motivo, deve-se sempre avaliar o risco-benefício para o receptor e a conduta transfusional deve ser restritiva (CARSON; TRIULZI; NESS, 2017; MARTÍ-CARVAJAL; SIMANCAS-RACINES; PEÑA-GONZÁLEZ, 2015).

As hemácias na circulação sanguínea são expostas continuamente a fontes endógenas e exógenas de espécies reativas de oxigênio (EROS) que podem danificar seus componentes celulares e prejudicar sua função no organismo (MOHANTY; NAGABABU; RIFKIND, 2014; ORHAN; EVELO; SAHIN, 2005). As EROS endógenas são geradas pelas grandes tensões de oxigênio as quais as hemácias são expostas devido a sua função inerente e à lenta auto-oxidação da hemoglobina, que produz metahemoglobina, superóxido ( $O_2^-$ ) e peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ). A auto-oxidação da hemoglobina aumenta, quando a hemoglobina está parcialmente oxigenada na microcirculação, durante a transferência de oxigênio para os tecidos. Neste momento, as EROS reagem com proteínas

e lipídios da membrana celular, produzindo peroxidação lipídica prejudicando sua deformabilidade nos microvasos, liberação de oxigênio, consequente dano tecidual e inflamação (BARDYN; TISSOT; PRUDENT, 2018; MOHANTY; NAGABABU; RIFKIND, 2014; ORHAN; EVELO; SAHIN, 2005).

Para minimizar os efeitos das EROS e estresse oxidativo (EO), os eritrócitos possuem um extenso sistema de proteção, envolvendo antioxidantes não enzimáticos de baixo peso molecular como vitamina C, vitamina E e glutathione (GSH); e enzimas como superóxido-dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx), glutathione S-transferase (GST) e peroxiredoxina-2 (PRDx2), (BARDYN; TISSOT; PRUDENT, 2018; MOHANTY; NAGABABU; RIFKIND, 2014). Apesar dessa proteção, o eritrócito é incapaz de reparar seus componentes celulares por ressíntese, sendo completamente dependente da sua defesa antioxidante ao longo de seus 120 dias de vida útil na circulação (ORHAN; EVELO; SAHIN, 2005).

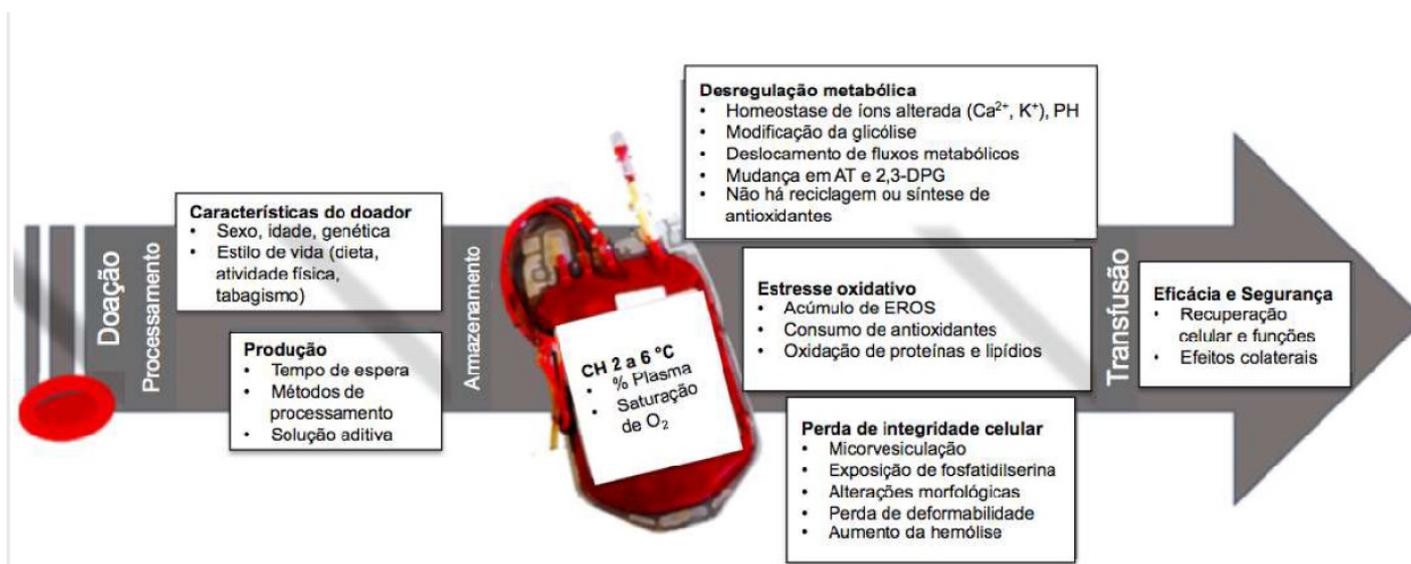
Os eritrócitos ou glóbulos vermelhos ou hemácias, são as células mais abundantes presentes no sangue, são anucleadas, têm forma de disco bicôncavo (BORDIN et al., 2009; NETO et al., 2009). Como não apresentam núcleo, são flexíveis, característica esta que os capacita a atingir os capilares de menores diâmetros e irrigar os tecidos de todo o organismo (BAIN, 2007). A principal função do eritrócito é realizar as trocas gasosas do organismo (BORDIN et al., 2009). A vida média de uma hemácia normal é de aproximadamente 120 dias após cair na corrente sanguínea. Após esse período, são removidas de circulação e destruídas no fígado (BORDIN et al., 2009; NETO et al., 2009).

Devido a sua composição celular, os efeitos oxidativos das EROS exógenas na membrana das hemácias são maiores que em outros tecidos. Fontes exógenas de EROS incluem uma série de fatores como tabagismo, radiação e exposição a xenobióticos que podem igualmente alterar a função metabólica celular e levar à hemólise (METTA et al., 2015). O

principal contribuinte para a geração de lesões de estoque é o estresse oxidativo que aumenta com o tempo de armazenamento devido ao consumo de antioxidantes endógenos (SANFORD et al., 2017). O acúmulo de lipídios oxidados nos CH pode promover efeitos adversos graves como lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI) e outras reações trombóticas e inflamatórias nos receptores.

O conjunto de mudanças que ocorrem no eritrócito da doação até a transfusão estão ilustradas na Figura 3. As características do CH dependem das características do doador e dos processos de fabricação deste hemocomponente. Durante o armazenamento, as hemácias acumulam progressivamente lesões que podem prejudicar a recuperação celular quando uma transfusão é realizada, com possíveis efeitos deletérios para o paciente.

Figura 3 - Esquema da trajetória *ex vivo* de um eritrócito para transfusão.



Fonte: Adaptado de Bardyn *et al* (2018).

Como o sangue é um produto biológico, é muito provável que as variações individuais dos doadores como: gênero, fatores genéticos, constituição corporal e estilo de vida (dieta, atividade física, sono e tabagismo) afetam o potencial das hemácias para oxidação (BARDYN; TISSOT; PRUDENT, 2018).

### 3.4 TABAGISMO

O tabagismo é um dos principais problemas de saúde pública, sendo a segunda causa de morte no mundo, é reconhecido como uma doença crônica causada pela dependência à nicotina presente nos produtos à base de tabaco (WHO, 2022), de acordo com a Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde [CID-11], o tabagismo integra o grupo de transtornos mentais e comportamentais em razão do uso de substância psicoativa (WHO, 2022). Segundo a Organização Mundial da Saúde e alguns autores, o fumo é considerado a maior causa evitável isolada de adoecimento e mortes precoces em todo o mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008; Drope et al, 2018). A OMS aponta que o tabaco mata mais de 8 milhões de pessoas por ano. Mais de 7 milhões dessas mortes resultam do uso direto desse produto, enquanto cerca de 1,2 milhão é o resultado de não-fumantes expostos ao fumo passivo. A OMS afirma ainda que cerca de 80% dos mais de um bilhão de fumantes do mundo vivem em países de baixa e média renda onde o peso das doenças e mortes relacionadas ao tabaco é maior (WHO, 2020).

Essas mortes previsíveis estão relacionadas com o desenvolvimento de doenças como câncer, especialmente de pulmão, doença pulmonar obstrutiva crônica, doenças cardiovasculares, úlceras pépticas, entre outras (MOUHAMED, 2011; GALVAO in OGA, 2008; INCA, 2021). Cerca de 22% da população mundial, com mais de quinze anos, é fumante e estima-se que, em 2030, o número de mortes aumente para oito milhões. O consumo de cigarro gera consideráveis custos aos sistemas de saúde, tanto para o tratamento de fumantes, como para exposição à fumaça do cigarro (fumantes passivos) (WHO, 2014; INCA, 2021).

O percentual de adultos fumantes no Brasil vem apresentando uma expressiva queda nas últimas décadas em função das inúmeras ações desenvolvidas pela Política Nacional de Controle do Tabaco. Em 1989,

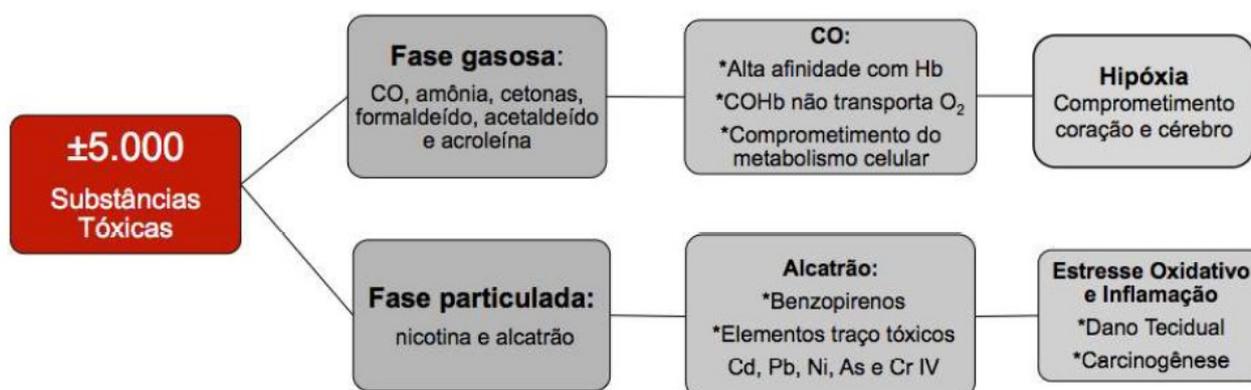
34,8% da população acima de 18 anos era fumante, de acordo com a Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição (PNSN). Uma queda expressiva nesses números foi observada no ano de 2003, quando na Pesquisa Mundial de Saúde (PMS) o percentual observado foi de 22,4 %. No ano de 2008 segundo a Pesquisa Especial sobre Tabagismo (PETab) este percentual era de 18,5 %. Os dados mais recentes do ano de 2019, a partir da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) apontam o percentual total de adultos fumantes em 12,6 % (INCA, 2021).

Nos países em desenvolvimento, os fumantes somam 48% dos homens e 7% das mulheres, enquanto nos desenvolvidos, a participação do sexo feminino mais do que triplica, num total de 42% de homens e 24% de mulheres fumantes (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018). Sabendo-se que metade dos usuários de tabaco são indivíduos em idade produtiva (entre 35 e 69 anos). Esse acréscimo é preocupante para a saúde populacional uma vez que o tabagismo é a causa mais frequente de agressão ao organismo. Seus malefícios admitidos pela indústria de tabaco são propiciados pelas 4720 substâncias que compõem a fumaça do cigarro (PASSOS, et al., 2010).

O tabaco é uma planta da família das solanáceas, sendo que a principal variedade é a *Nicotiana tabacum* L. Mais de 4.700 substâncias já foram identificadas na fumaça produzida pela queima da folha de tabaco na forma de cigarro, charuto, palheiro ou cachimbo (GEISS; KOTZIAS, 2007; TALHOUT *et al.*, 2011). Na fase gasosa são identificados produtos como monóxido de carbono (CO), amônia, cetonas, formaldeído, acetaldeído e acroleína, e na fase particulada, nicotina e alcatrão. Este último carrega metais tóxicos como cádmio (Cd), chumbo (Pb), arsênio (As), cromo VI (Cr), níquel (Ni) e benzopirenos, sabidamente promotores de dano tecidual relacionado com estresse oxidativo e inflamação, esse carregamento ocorre devido a queima do cigarro e liberação dos metais pesados na corrente sanguínea pela fase particulada liberada após a combustão (ATTANZIO *et al.*, 2019; CARUSO *et al.*, 2013; TALHOUT *et al.*,

2011). Um esquema com os principais componentes tóxicos do cigarro e seus efeitos está ilustrado na Figura 4.

Figura 4 - Principais componentes tóxicos do cigarro e seus efeitos no organismo



Fonte: (Adaptado de GEISS; KOTZIAS, 2007; TALHOUT et al., 2011).

### 3.5 DOENÇAS RELACIONADAS AO TABAGISMO

Segundo alguns autores o hábito de fumar tem sido associado com a patogênese da doença periodontal, com o aumento do risco para periodontite e perda dental através de evidências epidemiológicas claras (LÖE et al., 1986, GROSSI et al., 1994; BERGSTRÖM & PREBER, 1994; AXELSSON et al., 1998; ALBANDAR et al., 2000; ALBANDAR et al., 2002; PAULANDER et al., 2004; NATTO et al., 2005).

Mesmo levando em consideração resultados, como: padrão de higiene oral, acúmulo de biofilme, presença de cálculo dental, fatores socioeconômicos e demográficos, o consumo do cigarro permanece como fator de risco para desenvolvimento e progressão da doença periodontal, numa relação dose dependente, ou seja, quanto maior o consumo de tabaco, mais severa será a perda de inserção (GROSSI et al., 1994; KINANE & CHESTNUTT, 2000). Adicionalmente, nunca ter fumado ou parar de fumar parece trazer benefícios na redução da profundidade de

sondagem durante o tratamento periodontal (APATZIDOU et al., 2005; PRESHAW et al., 2005).

Em estudos histométricos em animais mostraram que, tanto a inalação da fumaça do cigarro (CESAR-NETO et al., 2006), quanto a injeção regular de nicotina) contribuíram para redução da densidade óssea e colapso periodontal no modelo de periodontite induzida por ligadura (NOCITI et al., 2001; NOGUEIRA-FILHO et al., 2004).

### 3.6 DOAÇÃO DE SANGUE X TABAGISMO

A RDC que regulamenta a doação de sangue nada dispõe quanto a restrições sobre o tabagismo e a doação de sangue no Brasil. A entrevista individual do doador na triagem clínica obrigatória nem mesmo abrange o questionamento sobre o hábito de fumar, dificultando o conhecimento da população sobre o percentual de doadores que integram o grupo (SPADA, 2006; GOKULAKRISHNAN, 2010; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016). Além disso, pouco se sabe sobre as implicações do tabagismo entre doadores de sangue e seus possíveis prejuízos sobre a qualidade do concentrado de hemácias, ou mesmo se há algum período ideal de abstinência para a doação de sangue sem risco de comprometimento da sua qualidade (SPADA, 2006); SIMVOULAKIS, 2010, ABERG 2009).

Considerando que o conjunto de efeitos complexos do fumo diminui a ligação de oxigênio à hemoglobina (pela alta afinidade de CO) e, além disso, causa efeitos deletérios na morfologia e na integridade estrutural dos eritrócitos (pelo estresse oxidativo), o concentrado de hemácias parece ser o hemocomponente mais importantemente afetado pelo tabagismo entre doadores (GOKULAKRISHNAN, 2010).

Elevados níveis de carboxihemoglobina em concentrado de hemácias podem ser de grande importância clínica. Alguns estudos sugerem não transfundir sangue com altas taxas de carboxihemoglobina em pacientes suscetíveis, como recém-nascidos e cardiopatas, pelo risco

de não produzir a resposta desejada (EHLERS, 2009). Outros estudos sugerem que todas as bolsas contendo concentrados de hemácias deveriam ser testadas para este parâmetro, antes de serem transfundidas (ABERG,2009).

No entanto, essa análise não é de rotina e ainda não existem protocolos que indiquem as quantidades permitidas de carboxihemoglobina em concentrado de hemácias (ABERG, 2009; EHLERS, 2003; EHLERS, 2009). A manutenção da saúde pública depende, entre outros fatores, de hemocomponentes seguros e com a qualidade necessária para gerar a resposta esperada no receptor. A avaliação da qualidade do sangue sob o ponto de vista toxicológico é inovadora e precede o avanço da hemoterapia na busca pela garantia da qualidade, além dos métodos tradicionais.

De acordo com SCHWINGEL *et al* (2015) a compreensão do processo inalatório de monóxido de carbono no ato de fumar, além das outras mais de 4000 substâncias ingeridas levou a um pensamento crítico, pois quando encontrada uma hemoglobina Hb elevada em fumantes, esta pode não ser um processo saudável do corpo humano. Assim, seria relevante ter um novo valor de referência para Hb em fumantes, não se distanciando muito do valor de referência do laboratório, uma vez que nos prontuários são cadastrados os dados como usuários ou não de tabaco. Desta maneira, poderia facilitar aos médicos um melhor diagnóstico, identificando-se a quantidade de Hb liberada no laudo pelo profissional da saúde é de um fumante.

A nicotina é o princípio ativo do cigarro, responsável por causar dependência e um dos agentes tóxicos mais potentes e rapidamente letais que se conhece. Doses de apenas 4 mg podem ser responsáveis por sintomatologia grave. Sua meia vida biológica é de cerca de 2 horas em fumantes crônicos (GALVAO in OGA, 2008). Também foi verificado que embora alguns usuários utilizem a via nasal (rapé), a maioria utiliza a via pulmonar (fumaça de cigarro, palheiro, cachimbo, charuto) para obtenção dos efeitos prazerosos. Ao tragar a fumaça de um cigarro, o fumante inala

20 a 25% da quantidade total de nicotina presente, e, desta quantidade, 90% é absorvida e chega ao sistema nervoso central (SNC) em menos de 8 segundos.

Ao ser metabolizada pelo fígado, a nicotina sofre oxidação na posição 5 do anel pírrolidínico, gerando seu principal produto de biotransformação, a cotinina, que será excretada por via renal. Aproximadamente 86% da nicotina é biotransformada à cotinina, cuja meia vida é mais longa. Por esse motivo a cotinina constitui o parâmetro mais adequado para avaliação do consumo de tabaco (SYMVOULAKIS, 2010; GALVAO in OGA,2008). A nicotina atua sobre receptores nicotínicos de acetilcolina, elevando a frequência cardíaca, promovendo vasoconstrição capilar e aumento da pressão arterial. Além de seus vários efeitos em nível vascular, pode causar mudanças morfológicas nas células endoteliais, aumentando sua permeabilidade (SYMVOULAKIS, 2010; GALVAO in OGA, 2008). Outros efeitos da nicotina incluem relaxamento da musculatura, aumento da motilidade intestinal, redução da ansiedade e irritabilidade, bem como aumento da atenção (SCHEP, 2009).

O tabaco de cigarros possui diversos elementos que são absorvidos do solo e alguns destes são metais tóxicos (PAPPAS, 2011). A exposição a estes elementos presentes no tabaco, constituem um importante fator de risco ligados a doenças causadas pelo tabagismo (PAPPAS, 2011; SILVA et al., 2014). Este hábito segundo a OMS favorece o desenvolvimento de vários tipos de doenças (WHO, 2020). Diversos estudos relatam as concentrações de metais em cigarros em diversos países (WHO, 2020).

Entretanto, dados sobre cigarros legalizados no Brasil foram pouco divulgados. Desta forma, SILVA *et al*, (2016) objetivou caracterizar e quantificar os teores de umidade, cinzas, pH e concentrações dos metais cobre (Cu), manganês (Mn), zinco (Zn), ferro (Fe), cobalto (Co), cádmio (Cd), cromo (Cr) e chumbo (Pb) por meio de métodos gravimétricos, eletroquímicos e espectrometria de absorção atômica de chama na primeira e segunda marca de cigarros mais consumidas legalmente no

Brasil. Segundo ele, o consumo de cigarros pode ser considerado como uma fonte de exposição a elementos tóxicos, principalmente o Cd, Pb e Cr, sendo um fator de risco importante. A toxicidade desses metais pode contribuir para o desenvolvimento de vários tipos de doenças, tais como problemas cardiorrespiratórios e diversos tipos de câncer.

Pfeifer e colaboradores (1981) demonstraram que os metabólitos do benzeno, e não o próprio benzeno são os principais responsáveis tanto pelos efeitos imunossupressivos quanto pelos efeitos mielotóxicos do cigarro. Apesar das evidências, pouco se sabe sobre os efeitos dos diversos metabólitos do benzeno em nível celular e molecular. A hidroquinona representa seu principal metabólito e está presente no cigarro em grandes quantidades como resultado da combustão das folhas do tabaco. Seus efeitos imunossupressivos foram avaliados sobre a proliferação *in vitro* de linfoblastos dependente de interleucinas IL-2.

Existem registros de aumento significativo de TNF- $\alpha$  no fluido gengival crevicular (FGC) em pacientes fumantes com periodontite moderada a severa comparada aos não fumantes, e redução nos níveis de IL-6, embora não significativa estatisticamente (BOSTRÖM et al., 2005). Adversamente, ERDEMIR et al. (2010) encontraram um aumento na secreção de IL-6 no FGC nos fumantes e redução da quantidade de TNF- $\alpha$ .

#### **4. MANUSCRITO**

**Título:** Revisão sistemática sobre dados hematológicos e toxicológicos de doadores de sangue fumantes e não fumantes.

**Autores:** Cunha, Analuza Rolim da; SILVA e José Edson Paz da.

Após a realização das alterações sugeridas pela banca examinadora, o manuscrito abaixo será traduzido para o Inglês e submetido a revista “Hematology, Transfusion and Cell Therapy”, que possui publicação científica trimestral da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH).

Revisão sistemática sobre dados hematológicos e toxicológicos de doadores de sangue fumantes e não fumantes.

Cunha, Analuiza Rolim da\*; SILVA, José Edson Paz da\*.

\*Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal De Santa Maria (UFSM).

Corresponding author:

\*Analuiza Rolim da Cunha, Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Centro De Ciências Da Saúde, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Maria. Av. Roraima 1000 - CEP 97105-900. Santa Maria - RS - Brasil

E-mail: [analuzarolim1507@gmail.com](mailto:analuzarolim1507@gmail.com)

Fontes de auxílio: Por se tratar de uma revisão sistemática com meta-análise essa pesquisa não necessitou de fonte de auxílio.

Conflito de interesses: Declaramos que esse estudo não apresentou nenhum conflito de interesses.

## RESUMO

Todos os dias milhares de vidas são salvas na rotina de hospitais através de transfusões de sangue, essas transfusões só são possíveis devido a doação de sangue voluntária e altruísta da população. No entanto coletar sangue de qualidade e manter os estoques dos hemocentros e núcleos de hemoterapia estáveis e atendendo a necessidade dos pacientes é um desafio. O tabagismo é um dos principais problemas de saúde pública, sendo a segunda causa de morte no mundo. A RDC que regulamenta a doação de sangue nada dispõe quanto a restrições sobre o tabagismo e a doação de sangue no Brasil e não se sabe sobre as implicações do tabagismo entre doadores de sangue e seus possíveis prejuízos sobre a qualidade do concentrado de hemácias, ou mesmo se há algum período ideal de abstinência para a doação de sangue sem risco de comprometimento da sua qualidade. Nesse estudo classificamos o perfil de doadores de sangue fumantes e não fumantes, identificando possíveis sinais de nocividades nos doadores de sangue fumantes, através de uma revisão sistemática com meta-análise em trabalhos publicados e realizados nos últimos 15 anos (2006-2021). Analisamos pesquisas que tenham detectado analitos presentes no cigarro em doadores fumantes e encontramos resultados que podem vir a apresentar perigo para os pacientes após transfusão utilizando esses hemocomponentes.

**Palavras chave:** Doação de sangue, tabagismo, interleucinas, transfusão, metais pesados e meta análise.

## ABSTRACT

Every day thousands of lives are saved in the routine of hospitals through blood transfusions, these transfusions are only possible due to the voluntary and altruistic blood donation of the population. However, collecting quality blood and keeping the stocks of blood centers and hemotherapy centers stable and meeting the needs of patients is a challenge. Tobacco use is one of the main public health problems, being the second leading cause of death in the world. The RDC that regulates blood donation has nothing about restrictions on smoking and blood donation in Brazil and it is not known about the implications of smoking among blood donors and its possible damages on the quality of the packed red blood cells, or even whether there is an ideal period of abstinence for blood donation without risk of compromising its quality. In this study, we classified the profile of smoking and non-smoking blood donors, identifying possible signs of harm in smoking blood donors, through a systematic review with meta-analysis of published works carried out in the last 15 years (2006-2021). We analyzed studies that detected analytes present in cigarettes in smoking donors and found results that could be dangerous for patients after transfusion using these blood components.

**Keywords:** Blood donation, smoking, interleukins, transfusion, heavy metals and meta-analysis.

## INTRODUÇÃO

Todos os dias milhares de vidas são salvas na rotina de hospitais através de transfusões de sangue, essas transfusões só são possíveis devido a doação de sangue voluntária e altruísta da população, podemos afirmar então que a doação de sangue é essencial para a manutenção da saúde pública. No entanto coletar sangue de qualidade e manter os estoques dos hemocentros e núcleos de hemoterapia estáveis e atendendo a necessidade dos pacientes é um desafio [1, 2]. Mesmo com a evolução científica constante em saúde humana, até o momento, o sangue e seus componentes (hemocomponentes) não possuem substitutos sintéticos [2].

Uma das modalidades de terapia mais utilizada no mundo certamente é a transfusão de sangue, sendo a transfusão de hemácias a mais antiga forma de terapia celular. Usada adequadamente em condições de agravos de saúde, além de salvar vidas, a transfusão pode melhorar a saúde dos pacientes [2, 3 e 4].

O tabagismo é um dos principais problemas de saúde pública, sendo a segunda causa de morte no mundo [5]. Segundo a Organização Mundial da Saúde, o fumo é uma das principais causas de morte evitável [6]. No Brasil, em 2008, estimava-se que 25 milhões de pessoas eram fumantes, o que correspondia a 17,5% da população e o Rio Grande do Sul concentrava o segundo maior índice de tabagistas entre os Estados (20,7%) [7].

Levando em consideração que a RDC que regulamenta a doação de sangue nada dispõe quanto a restrições sobre o tabagismo e a doação de sangue no Brasil [8] e que pouco se sabe sobre as implicações do tabagismo entre doadores de sangue e seus possíveis prejuízos sobre a qualidade do concentrado de hemácias, ou mesmo se há algum período ideal de abstinência para a doação de sangue sem risco de comprometimento da sua qualidade [1, 9, 10].

Considerando que o conjunto de efeitos complexos do fumo diminui a ligação de oxigênio à hemoglobina (pela alta afinidade de CO) e, além disso, causa efeitos deletérios na morfologia e na integridade estrutural dos eritrócitos (pelo estresse oxidativo), o concentrado de hemácias parece ser

o hemocomponente mais importantemente afetado pelo tabagismo entre doadores [11]. Alguns estudos sugerem não transfundir sangue com altas taxas de carboxihemoglobina em pacientes suscetíveis, como recém-nascidos e cardiopatas, pelo risco de não produzir a resposta desejada [12]. De acordo com Schwingel e colaboradores [13] a compreensão do processo inalatório de monóxido de carbono no ato de fumar, além das outras mais de 4000 substâncias ingeridas levou a um pensamento crítico, pois quando encontrada uma hemoglobina Hb elevada em fumantes, esta pode não ser um processo saudável do corpo humano.

Esse estudo teve como foco classificar o perfil de doadores de sangue fumantes e não fumantes, identificando possíveis sinais de nocividades nos doadores de sangue fumantes, através de uma revisão sistemática com meta-análise em trabalhos publicados e realizados nos últimos 15 anos (2006-2021). Analisamos pesquisas que tenham detectado analitos presentes no cigarro em doadores fumantes que possam apresentar perigo para os pacientes após transfusão utilizando esses hemocomponentes [12].

## MATERIAL E MÉTODO

A metodologia utilizada neste estudo foi uma revisão sistemática, com análise estatística, focada na aferição dos dados obtidos a partir da pesquisa dos artigos que envolvem o questionamento proposto com o objetivo de resumir os resultados das pesquisas em uma única medida, melhorando a confiança nos resultados [14]. Este tipo de delineamento metodológico é frequentemente empregado nas áreas que competem às ciências biológicas, isso porque, diminui os custos e implicações éticas que envolvem estudos experimentais com seres humanos, bem como, facilitam a obtenção de resultados e o acompanhamento dos indivíduos sujeitos a intervenções médicas.

O modelo selecionado após analisar os dados foi o modelo de efeitos aleatórios, que pode ser utilizado quando o pesquisador combina vários estudos que têm o mesmo objetivo, mas que não foram conduzidos da mesma maneira, por exemplo. Que foi exatamente o molde encontrado

nesta pesquisa, neste caso, é possível extrapolar para outras populações, o que torna a análise mais abrangente.

O delineamento da pesquisa foi realizado conforme estabelecido por Rodrigues e colaboradores [15] e seguem os seguintes itens:

- Definir claramente a questão a ser formulada;
- Buscar em diversas fontes todos os estudos confiáveis, abordando a questão;
- A partir de critérios claros de inclusão e de exclusão, selecionar os estudos e avaliar sua qualidade;
- Coletar os dados de cada estudo e apresentá-los de forma clara;
- Avaliar a heterogeneidade entre os estudos;
- Calcular os resultados de cada estudo (e combiná-los, se apropriado), estimando o desempenho diagnóstico;
- Avaliar o efeito da variação da validade de cada estudo nas estimativas de desempenho diagnóstico;
- Interpretar os resultados, avaliando o quanto se pode generalizar da revisão, conforme as características dos pacientes utilizados nos estudos selecionados.

Seguindo essas orientações, estabelecemos o questionamento do objetivo desta pesquisa: “Existe toxicidade em hemocomponentes provenientes de doadores de sangue fumantes?” A escolha deste tema, justifica-se pelo fato de não existirem pré-requisitos estabelecidos para doadores de sangue fumantes. Diante disso, levantou-se o questionamento

de qual seria os níveis aceitáveis de alguns marcadores afetados pelo uso do tabaco para estes doadores.

Os critérios de inclusão e exclusão para seleção dos artigos encontram-se discriminados na tabela abaixo:

Tabela 1 - Critérios de inclusão e exclusão.

INCLUSÃO	EXCLUSÃO
Pesquisas realizadas com doadores de sangue fumantes e não fumantes (grupo controle).	Dados antropométricos (medidas das dimensões de uma pessoa física), como por exemplo: peso, altura, IMC, entre outros.
Dosagens de marcadores hematológicos relacionados ao uso do tabaco.	
Dosagens de marcadores toxicológicos relacionados ao uso do tabaco.	

Foram selecionados artigos em plataformas de pesquisa confiáveis que abordassem a questão, utilizou-se os sistemas: Elsevier; Medline e Lilacs. Aplicando os filtros em português e inglês a fim de ampliar as buscas: doadores de sangue fumantes (smoking blood donos) toxicidade do tabaco na doação de sangue no período de 2006 a 2021 (tobacco toxicity in blood donation). Foram encontrados 11, 10 e 9 artigos em cada plataforma de pesquisa respectivamente, eles foram avaliados e analisados.

A partir da pesquisa selecionamos cinco estudos, que atenderam os quesitos pré-estabelecidos e que responderam à questão elaborada. Os artigos selecionados foram:

**Estudo 1:** Qualidade do concentrado de hemácias de doadores fumantes do Hospital De Clínicas de Porto Alegre”, por Renata E. Boehm [16];

**Estudo 2:** Determinação dos níveis de carboxihemoglobina e metahemoglobina no sangue doado”, por Alessandra Cristina Pupin Silvério [17];

**Estudo 3:** Prevalência do tabagismo em doadores de sangue da região serrana de Santa Catarina”, por Celso Spada [18];

**Estudo 4:** Concordância de três métodos para a determinação de hemoglobina em doadores de um banco de sangue em Medellín, Colômbia”, por Carmen Yulieth Mantilla Gutiérrez [19];

**Estudo 5:** “Níveis séricos de cádmio em uma amostra de doadores de sangue na Amazônia Ocidental, Brasil”, por André Ricardo Maia da Costa Faro, [20].

Destes estudos foram coletados dados como: número de indivíduos estudados, dosagens de hematócrito, hemoglobina, cádmio e carboxihemoglobina. O processo de análise dos dados foi realizado em 3 etapas, tendo em vista que os autores utilizam metodologias diferentes para as mesmas dosagens. Diante disso, agrupamos aquelas se assemelhavam nas dosagens e medidas, para realizar a análise estatística como está demonstrado no esquema abaixo:

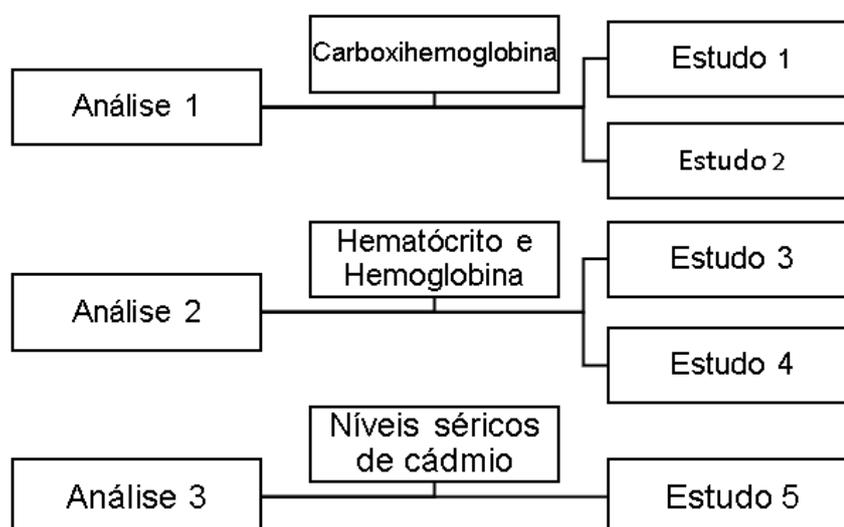


FIGURA 1 - Esquema organizacional das etapas da análise estatística dos dados.

## RESULTADOS E DISCUSSÕES

Para realizar a classificação e escolha de teste para analisar os dados foi utilizado a tabela abaixo (figura 2), onde classificamos nossos dados como dois números de amostras (doadores fumantes X doadores não fumantes), pareadas, normal, quantitativa contínua e escolhemos como teste para analisá-las o Teste t de Student, que é um teste paramétrico que serve para comparar duas médias quando os dados assumirem a distribuição normal, determina se os dados coletados apresentam diferenças significativas entre si.

FIGURA 2 -Testes estatísticos na comparação entre parâmetros de duas ou mais amostras.

Comparações				
Nº de Amostras	Tipo de Relação	Distribuição	Escala Numérica	Análises Aplicáveis
2	Pareadas	Normal	Quant. Contínua Quant. discreta	Teste t de Student Pareado
2	Pareadas	Não-Normal	Quant. discreta, Quant. contínua	Sign-Test, Wilcoxon <i>Matched-Pairs Test</i>
2	Pareadas	Não-Normal	Qualitativa Dicotômica*	Teste de McNemar
2	Não-Pareadas	Normal	Quant. Contínua Quant. discreta	Teste t de Student
2	Não-Pareadas	Não-Normal	Quant. discreta, Quant. contínua	Teste Mann-Whitney U
2	Não-Pareadas	Não-Normal	Qualitativa	Teste de Qui-Quadrado
≥3	Pareadas	Normal	Quant. Contínua Quant. discreta	ANOVA c/ Medidas Repetidas
≥3	Pareadas	Não-Normal	Quant. discreta, Quant. contínua	Teste de Friedman
≥3	Pareadas	Não-Normal	Qualitativa	Teste Q de Cochran
≥3	Não-Pareadas	Normal	Quant. Contínua Quant. discreta	ANOVA c/ Grupos Independentes
≥3	Não-Pareadas	Não-Normal	Quant. discreta, Quant. contínua	Teste de Kruskal-Wallis
≥3	Não-Pareadas	Não-Normal	Qualitativa	Teste de Qui-Quadrado

\*Variável com apenas dois valores ou duas categorias (variável binária).

Fonte: Livro Leitura crítica de artigos científicos, Capítulo 4, Testes de Hipóteses, Moreira, Wagner Brant (2012).

Os dados extraídos dos estudos 1 e 2 apontam que os níveis de carboxihemoglobina aparecem em maior concentração quando os

pacientes fazem uso de tabaco, como podemos observar nas tabelas 2 e 3.

ESTUDO 1	FUMANTES	NÃO FUMANTES
N DOADORES	857	13571
CARBOXIHEMOGLOBINA % T0	8.3	2.0
CARBOXIHEMOGLOBINA % T15	7.3	1.6
CARBOXIHEMOGLOBINA % T30	7.6	1.7

Tabela 2 - Dados extraídos do artigo “Qualidade do concentrado de hemácias de doadores fumantes do Hospital De Clínicas de Porto Alegre”.

Fonte: Boehm, Renata E., et al, (2018)

ESTUDO 2	FUMANTES	NÃO FUMANTES
N DOADORES	61	12
CARBOXIHEMOGLOBINA % T0	11.2	3.5
CARBOXIHEMOGLOBINA % T10	10.5	3.8
CARBOXIHEMOGLOBINA % T20	10.1	3.4

Tabela 3 - Dados extraídos do artigo: “Determinação dos níveis de carboxihemoglobina e metahemoglobina no sangue doado”.

Fonte: Silvério, Alessandra Cristina Pupin, et al (2021).

Avaliamos a heterogeneidade dos dados, através da a combinação estatística (meta-análise). Diante dos resultados obtidos observamos que existe uma pequena variação entre os dados, tendo em vista que as metodologias de dosagens são diferentes em cada estudo. Porém acreditamos que este viés não atrapalhou a análise, nem tampouco desqualificou os trabalhos selecionados.

Os dados de parâmetros dosados foram extraídos dos artigos e submetidos às metodologias de análises estatísticas. As dosagens de carboxihemoglobina (hemoglobina ligada ao CO, produto oriundo da fumaça do tabaco) foram comparadas entre pacientes fumantes e não fumantes e os resultados, esses resultados foram obtidos através do

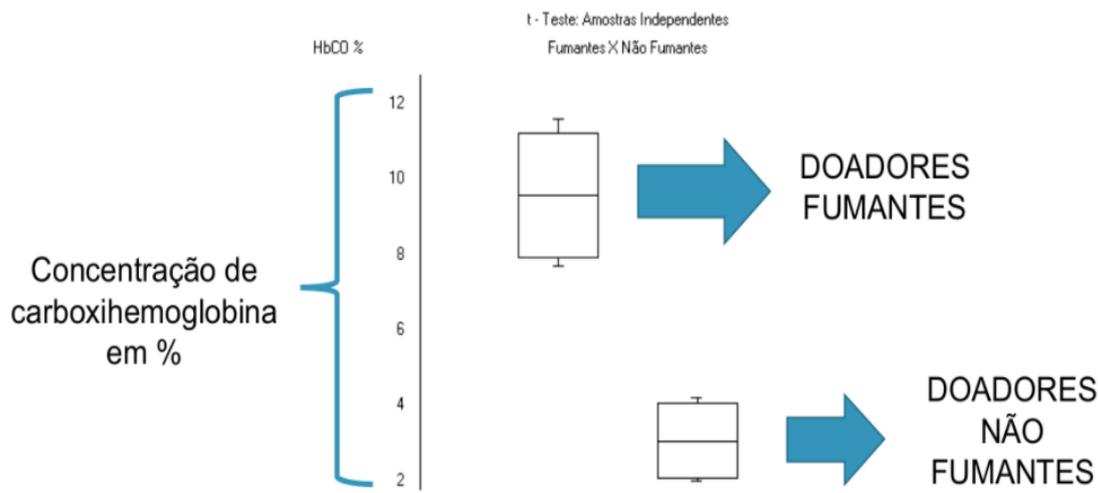
programa Bioestat, pela análise do teste tem amostras independentes, esse mesmo programa foi utilizado para extrair o gráfico 1 abaixo.

Conforme visto anteriormente o teste t student analisa se os dados coletados apresentaram diferenças significativas entre si, para que essa premissa seja verdadeira é necessário que o “p” seja um valor menor ou igual a 0,05. Na nossa análise estatística foi encontrado um “p” de 0,0001, logo ele representa que os dados apresentaram diferenças significativas entre si, ou seja, quando comparamos dosagens de carboxihemoglobina em doadores fumantes e doadores não fumantes, encontramos diferenças com significância clínica entre eles. Isso quer dizer que os valores de carboxihemoglobina encontrados em doadores de sangue foram significativamente superior aos valores encontrados em doadores de sangue não fumantes.

Esses índices podem ser comprovados e analisados pelo gráfico 1 abaixo, onde ao analisarmos observamos que possuímos no eixo y as dosagens de carboxiemoglobina (HbCO) em % e no eixo x as relações doadoras fumantes e não fumantes. A primeira coluna indica as dosagens de carboxihemoglobina para os doadores fumantes e na segunda coluna as dosagens de carboxihemoglobina para os doadores não fumantes. Quando se tratado das dosagens de carboxihemoglobina conseguimos detectar que a variação entre os doadores de sangue fumantes ficou em média entre 8% e 11%, já as dosagens de carboxihemoglobina para os doadores de sangue não fumantes a variação caiu para 2% e 4%.

Analisando esses dados obtidos pelo gráfico 1 observamos que a dosagem máxima de carboxihemoglobina encontrada em doadores de sangue não fumantes é praticamente a metade da dosagem de carboxihemoglobina mínima encontrada em doadores de sangue fumantes. Esse fator ocorre devido ao fato da carboxihemoglobina ter uma afinidade maior com a hemoglobina, logo se liga a ela no lugar do oxigênio, reduzindo assim, a quantidade de oxigênio circulante. Acreditamos que sua dosagem aumenta conforme a quantidade de cigarros consumidos pelos doadores.

GRÁFICO 1 - Análise de carboxihemoglobina (HbCO) em % de doadores de sangue fumantes X não fumantes.



Fonte: Dados obtidos a partir do BioEstat 5.3

Legenda: Eixo Y: Dosagens de carboxiemoglobina (HbCO) em %.

Eixo X: Doadores fumantes e não fumantes.

Conforme avaliado na revisão de literatura realizada nesta dissertação, detectamos que, segundo normas e diretrizes que regulam o ciclo do sangue, as únicas orientações presentes atualmente referem-se ao ato de não fumar em pelo menos duas horas após a realização da doação, no entanto, no que tange as orientações prévias à doação, a legislação não prevê um período mínimo de intervalo entre o último cigarro e a coleta do sangue, como por exemplo, é determinado em relação ao álcool, onde o doador precisa ter um intervalo de pelo menos 12 horas antes da ingestão de bebida alcoólica e a doação.

Atualmente ainda não existem normas e diretrizes que indicam as quantidades máximas permitidas de COHb no sangue doado, tendo em vista que nem mesmo o tempo de abstinência do cigarro para reduzir os níveis de COHb entre fumantes, antes da doação é estipulado. Considerando a necessidade de transfusão para um indivíduo adulto, aproximadamente 70 kg, uma única bolsa de concentrado de hemácias (250mL), mesmo que esta seja proveniente de um doador fumante, existem grandes chances, desta não representar risco de toxicidade, pois, ao final da transfusão, esse hemocomponente estaria diluído no volume de sangue total desse indivíduo (5L).

A preocupação da transfusão de hemocomponentes provenientes de doadores de sangue fumantes estariam relacionadas a transfusões de maior volume de sangue, ou em crianças recém-nascidas, que por muitas vezes pesam menos do que 2,5 kg, ou em pacientes extremamente debilitados onde uma mínima quantidade de toxicidade faria diferença. Enquanto não possuímos testes toxicológicos para dosagens de carboxihemoglobina em doadores de sangue fumantes, sugere-se que os setores de hemoterapia adotem seus protocolos de orientações durante as triagens clínicas e estabeleçam abstinência de 12 horas antes da doação de sangue para o consumo de cigarro, levando em consideração que o estudo observou que este período já reduz em mais de 50% a concentração inicial de carboxihemoglobina.

A avaliação da qualidade do sangue sob o ponto de vista toxicológico é inovadora e precede o avanço da hemoterapia no aumento da segurança além dos métodos convencionais. Transfusão de bolsas oriundas de fumantes, sem prévia avaliação toxicológica da qualidade, podem representar risco potencial em pacientes debilitados.

Na análise 2, foram extraídos dados referentes às dosagens de hematócrito (HT) e hemoglobina (Hb), (tabelas 5 e 6). Observamos que os valores das taxas dos fumantes e não fumantes, são semelhantes.

Tabela 5 - Dados extraídos do artigo: “Prevalência do tabagismo em doadores de sangue da região serrana de Santa Catarina”.

ESTUDO 3	FUMANTES	NÃO FUMANTES
DOADORES N	14	56
HEMOGLOBINA Hb em g/dL	15.2	14.2
HEMATÓCRITO HT em %	33,6	33

Fonte: SPADA, Celso, et al, (2006).

Tabela 6 - Dados extraídos do artigo: “Concordância de três métodos para a determinação de hemoglobina em doadores de um banco de sangue em Medellín, Colômbia”.

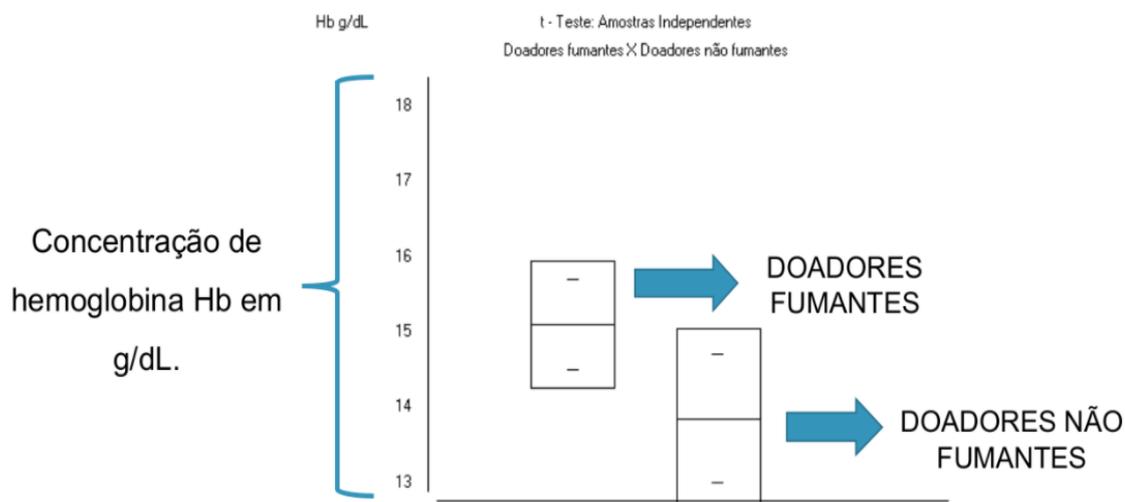
ESTUDO 4	FUMANTES	NÃO FUMANTES
DOADORES N	373	2627
HEMOGLOBINA Hb em g/dL	14	12,5
HEMATÓCRITO HT em %	48	42

Fonte: Gutiérrez, Carmen Pulite Mantilla, et al, (2013).

A escolha do método analítico a ser aplicado, foi estabelecido segundo critérios descritos por MOREIRA, 2012, conforme a figura 6. Desse modo, classificamos nossos dados como dois números de amostras (doadores fumantes X doadores não fumantes), pareadas, normal, quantitativa contínua e escolhemos como teste para analisá-las o Teste t de Student, que é um teste paramétrico que serve para comparar duas médias quando os dados assumirem a distribuição normal, determina se os dados coletados apresentam diferenças significativas entre si.

Seguindo a pesquisa a segunda análise foi extraído dos artigos os parâmetros dosados e submetidos às metodologias de análises estatísticas. As dosagens de hemoglobina (Hb) e hematócrito (HT), foram individualmente comparadas entre pacientes fumantes e não fumantes e os resultados foram obtidos através do programa Bioestat, pela análise do teste t, em amostras independentes, esse mesmo programa foi utilizado para extrair o gráfico 2 e gráfico 3 abaixo.

GRÁFICO 2 - Análise de hemoglobina em g/dL de doadores de sangue fumantes X não fumantes.

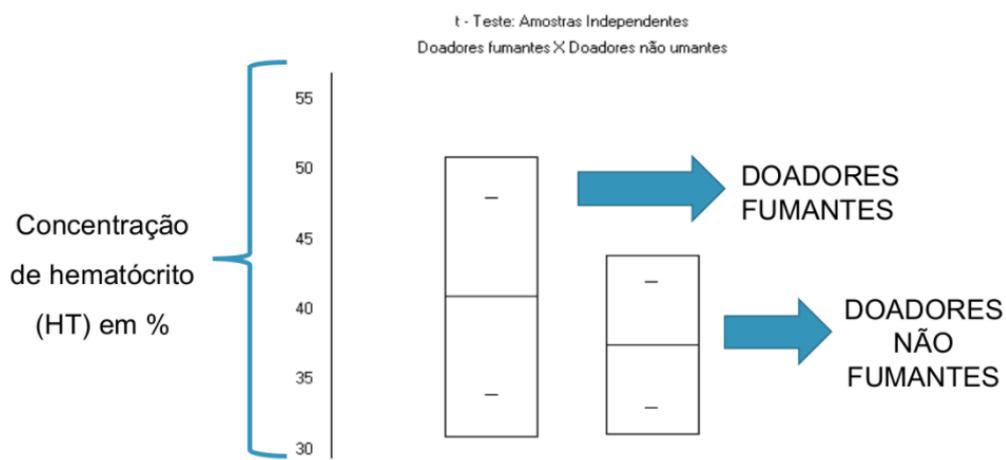


Fonte: Dados obtidos a partir do BioEstat 5.3

Legenda: Eixo Y: Dosagens de hemoglobina (Hb) em g/dL.

Eixo X: Doadores fumantes e não fumantes.

GRÁFICO 3 - Análise de hematócrito (HT) em % de doadores de sangue fumantes X não fumantes.



Fonte: Dados obtidos a partir do BioEstat 5.3

Legenda: Eixo Y: Dosagens de hematócrito (HT) em %.

Eixo X: Doadores fumantes e não fumantes.

Avaliando os parâmetros para hematócrito (HT) e hemoglobina (Hb), precisamos entender que valores de referência para estes nos

hemocomponentes eritrocitários são diferentes de quando dosados em níveis séricos, segue tabela com valores de referências (tabela 9):

Tabela 9 - Valores de referência para dosagens de hematócrito e hemoglobina séricos e em hemocomponentes eritrocitários.

	HEMATÓCRITO (HT)	HEMOGLOBINA (Hb)
DOSAGEM SÉRICA	38 a 52%	13.0 a 18.0 g/dL
HEMOCOMPONENTE ERITROCITÁRIO	65 a 80%,	superiores a 45 g/dL

Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016.

Avaliando as dosagens de hematócrito (HT) e hemoglobina (Hb), nos doadores fumantes e não fumantes após análise estatística verificamos que estes parâmetros encontravam-se sutilmente aumentados em doadores de sangue fumantes quando comparados a doadores de sangue não fumantes, por exemplo, mas analisando o teste t e o resultado do p, concluímos que os dados não apresentaram diferença significativa entre os pares, lembrando que para existir essa diferença significativa entre os pares o p precisa ser menor ou igual a 0,05. Em concordância com esses dados encontram-se os gráficos 2 e 3 onde a variação mínima entre doadores de sangue fumantes e não fumantes para dosagens de hematócrito e hemoglobina fica extremamente clara. Logo, analisando somente esses parâmetros de forma isolada não poderíamos determinar uma toxicidade para os hemocomponentes eritrocitários apenas avaliando dados de HT e HB, por estes não apresentarem resultados significativos.

A terceira análise foi realizada foram extraídos os dados referentes às concentrações de cádmio em doadores de sangue fumantes e não fumantes, assim como os valores de referência deste metal. Notamos que 49% dos doadores não fumantes apresentam dosagem de cádmio sérico maior que o valor de referência.

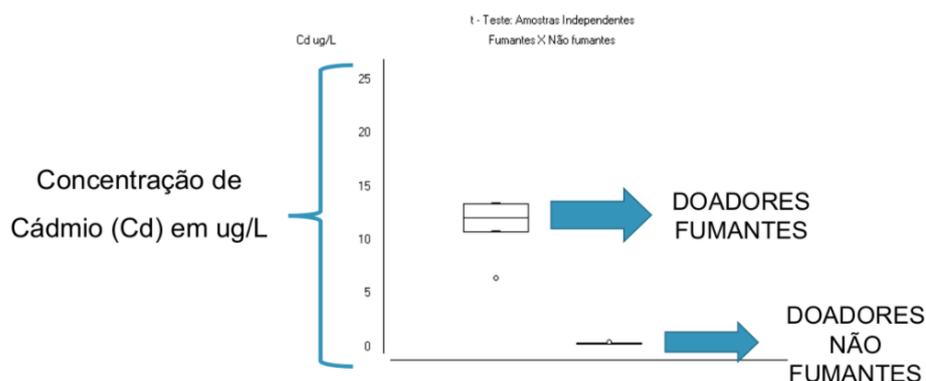
Tabela 10 - Dados extraídos do artigo: “Níveis séricos de cádmio em uma amostra de doadores de sangue na Amazônia Ocidental, Brasil”.

NÍVEIS SÉRICOS DE CD		
ABAIXO DOS LIMITES DE DETECÇÃO		271
CD SÉRICO	FUMANTES	NÃO FUMANTES
	(N = 100), 49% APRESENTARAM CD SÉRICO NÍVEIS ACIMA DO VR,	(N = 818) APENAS 7,2% APRESENTARAM CD SÉRICO ACIMA O RV.
VALOR DE REFERÊNCIA PARA CÁDMIO ADOTADOS PARA A ANÁLISE MULTIVARIADA DO ESTUDO 0,6MG/L		

Fonte: Faro, André Ricardo Maia da Costa de, et al, (2011).

Complemento nossa análise de dados, a partir dos dados extraídos da análise 3 onde utilizamos o estudo 5 “Níveis séricos de cádmio em uma amostra de doadores de sangue na Amazônia Ocidental, Brasil”. Esses dados coletados foram analisados e encontram-se no gráfico 4 elencado abaixo.

GRÁFICO 4 - Análise de Cádmio (Cd) em ug/L em doadores de sangue fumantes e não fumantes.



Fonte: Dados obtidos a partir do BioEstat 5.3

Legenda: Eixo Y: Dosagens de cádmio (Cd) em ug/L.

Eixo X: Doadores fumantes e não fumantes.

Esmiuçando a análise dos dados dosados em relação ao cádmio, conforme explicado anteriormente ele não é um metal essencial, o que significa que a sua simples presença indica exposição do indivíduo ao metal.

Constatamos que os níveis de cádmio em doadores de sangue fumantes encontram-se muito superiores que em relação a doadores de sangue não fumantes, uma média 3 vezes maior em doadores de sangue fumantes. Os dados obtidos como valor de referência para o cádmio é de 0,60 ug/L, os doadores de sangue fumantes apresentaram valores de cádmio até 49% maiores que o valor de referência, enquanto doadores de sangue não fumantes apresentaram valores apenas 7,2% maior que o valor de referência. Para eliminar possíveis outras vias de contaminação por cádmio, foram avaliadas amostras de solo, água e hábitos alimentares dos doadores. Confirmando essas dosagens apenas nos doadores de sangue fumantes, o que indica uma contaminação pelo tabaco.

Analisando os dados obtidos através dos estudos selecionados, constatamos que a quantidade de doadores fumantes, em porcentagem, mesmo sendo pequena em relação a população total de doadores, representa uma parcela bem significativa de doadores. Consideramos que mesmo que esse n de doadores fumantes fosse de 1 doador eu teria no meu estoque de hemocomponentes liberados um hemocomponente de eritrócitos proveniente de doador fumante, logo se esse hemocomponente for transfundido em um neonato ou paciente extremamente debilitado os efeitos tóxicos desse hemocomponente podem ser prejudiciais a esse grupo de paciente.

## CONCLUSÃO

Desta forma, a revisão revelou-se uma solução eficaz que permite contornar alguns problemas de natureza ética e econômica na área das ciências da saúde, em particular na Medicina. Sabendo que a doação de sangue é essencial para a saúde pública, na rotina dos hospitais e prontos-socorros, centenas de vidas são salvas todos os dias com o sangue doado pela população, no entanto em contrapartida, coletar sangue em quantidade e com segurança é um desafio, pois como vimos inúmeros são os fatores que podem afetar essa qualidade. Conforme determinado no objetivo geral traçamos o perfil de doadores de sangue fumantes e não fumantes, detectando possíveis sinais de nocividades nos doadores de

sangue fumantes, através de uma revisão sistemática com meta-análise. Analisando os estudos apresentados concluímos que doadores fumantes apresentam níveis de carboxihemoglobina em concentrado de hemácias elevados quando em comparação com concentrado de hemácias de doadores de sangue não fumantes, essa alteração, ou seja essa maior concentração de carboxihemoglobina pode ser de grande importância clínica, lembrando que alguns estudos sugerem não transfundir sangue com altas taxas de carboxihemoglobina em pacientes suscetíveis, como recém-nascidos e cardiopatas, pelo risco de não produzir a resposta desejada [12], logo conseguimos concluir que hemocomponentes provenientes de doadores de sangue fumantes apresentam um risco para alguns estes grupos de pacientes receptores.

Constatamos conforme determinado nos objetivos específicos que os níveis detectados de: Carboxihemoglobina; Hematócrito (HT); Hemoglobina (Hb); Cádmio, metal não essencial e presente no cigarro, relacionados e comparados com grupos de doadores não fumantes, encontram-se em níveis tóxicos nos grupos de doadores fumantes e a presença deles representa perigo para os pacientes após transfusão com esses hemocomponentes. Os resultados obtidos nesse estudo onde os hemocomponentes eritrocitários apresentaram resultados considerados tóxicos quando provenientes de doadores de sangue fumantes. As dosagens de carboxihemoglobina e cádmio foram visivelmente e comprovadamente detectadas nos hemocomponentes eritrocitários, comprovando que nosso questionamento inicial que deu início a este estudo tem embasamento científico para existir.

No entanto ressaltamos que se faz necessário mais estudos com outros parâmetros de toxicidade relacionado a doadores de sangue fumantes para de fato comprovar essa toxicidade, no entanto sugerimos que hemocentros e núcleos de hemoterapia já realizam medidas cabíveis ao setor em reação a esse grupo em específico de doadores, como por exemplo solicitar que doadores de sangue façam abstinência do uso do tabaco por pelo menos 2 horas antes da doação, sendo um ideal de abstinência de 12 horas.

## REFERÊNCIAS

1. Spada, C.; Treitinger, A. e Souza, M. A. Prevalência do tabagismo em doadores de sangue da região serrana de Santa Catarina – Brasil. Rev. bras. hematol. hemoter. Health Sciences Center, Clinical Analysis Department, Campus Universitário, Trindade. 28(1):19-23. 2006.
2. Covas D.T.; Ubiali, E.M.A. e Santis, G.C. Manual de Medicina Transfusional. 1a ed. São Paulo: Atheneu; 2009.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Acessado em 20 /08/2019. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/30/Lancamento-Vigitel-8-04-ok.pdf>.
4. Carson, J.L; Grossman, B.J. Kleinman S. et al; Clinical Transfusion Medicine Committee of the AABB: Red blood cell transfusion: A clinical practice guideline from the AABB. Ann Intern Med; 157:49–58. 2012
5. Who, W. H.. 10 facts on blood transfusion. 2014 Disponível em: [http://www.who.int/features/factfiles/blood\\_transfusion/en/](http://www.who.int/features/factfiles/blood_transfusion/en/)
6. World Health Organization. Worldno- Tobacco Day. Tobacco and poverty: a vicious circle, 2020.
7. INCA, Silva, J. A. G. Instituto Nacional de Câncer. A situação do tabagismo no Brasil: dados dos inquéritos do Sistema Internacional de Vigilância, da Organização Mundial da Saúde, realizados no Brasil, entre 2002 e 2009 / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro: INCA; 2021.
8. Ministério da Saúde (Brasil) é a portaria nº 158, de 4 de fevereiro de 2016. Redefine o regulamento técnico de procedimentos hemoterápicos. Diário Oficial da União 2016. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2016/prt0158\\_04\\_02\\_2016.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2016/prt0158_04_02_2016.html).
9. Symvoulakis E.K; Vardavas, C.I.; Fountouli, P.; Stavroulaki, A.; Antoniou, K.M.; Duijker, G.; Tzatzarakis, M.N. et al. Time interval from cigarette smoke exposure to blood donation and markers of inflammation: should a smoking cut-off be designated. Xenobiotica. 40(9):613-20, 2010.
10. Aberg, A.M.; Sojka, B.N.; Winsö, O.; Abrahamsson, P.; Johansson, G.; Larsson, J.E. Carbon monoxide concentration in donated blood: relation to cigarette smoking and other sources. Transfusion; 49(2):347-53. 2009.
11. Gokulakrishnan, A.; Ali, A.R. Cigarette smoke-induced biochemical perturbations in human erythrocytes and attenuation by epigallocatechin-3-gallate--tea catechin. Pharmacol Rep.;62(5):891-9. 2010.

12. Ehlers, M.; Labaze, G.; Hanakova, M.; McCloskey, D.; Wilner, G. Alarming levels of carboxyhemoglobin in banked blood. *J Cardiothorac Vasc Anesth.*;23(3):336-8. 2009.
13. Schwingel, I. S.; Buzzini, K. C.; Poeta, J. Alterações nos níveis de hemoglobina Correlacionados Ao Tabagismo. Caxias Do Sul – RS, de 15 A 17 de setembro de 2015.
14. Costa A, Cunha A, Afonso A, et al. Meta-análises em Medicina Dentária. Serviço de Bioestatística e Informática Médica. Disciplina de Introdução à Medicina 2004 e 2005.
15. Rodrigues, C. L.; Ziegelmann, P. K. Metanálise: Um Guia Prático. *Rev Hcpa*;30(4):436-447. 2010.
16. Boehm, R. E.; Arbo, B. D.; Leal, D.; Hansen, A. W.; Pulcinelli, R. R.; Thiesen, F. V.; Balsan, A. M.; Onsten, T. G. H. e Gomezl, R. Qualidade o concentrado de hemácias de doadores fumantes do Hospital De Clínicas de Porto Alegre (HCPA). September 26, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204102>.
17. Silvério, A. C. P.; Machado, S. C.; Silva, V. C. C.; Rodrigues, E. e Martins, I. Determination of carboxyhaemoglobin and methaemoglobin levels in donated blood. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 10, e294101018859, 2021.
18. SPADA, C.; Treitinger, A. e Souza, M. A. Prevalência do tabagismo em doadores de sangue da região serrana de Santa Catarina – Brasil. *Rev. Bras. hematol. hemoter.* Health Sciences Center, Clinical Analysis; 28(1):19-23. 2006.
19. Gutiérrez, C. Y. M.; Escobar, R. P. e Arias, J. A. C.; Concordância de três métodos para a determinação de hemoglobina em doadores de um banco de sangue em Medellín, Colômbia – 2012. Vol.15 no.27 Pereira Sept. 2013.
20. Faro, A. R. M. C.; Pinto, W. J.; Ferreira, A. P.; Júnior, F. B.; Souza, V. C. O.; Fujimoto, D. E.; Koifman, R. J. e Koifman, S. Serum cadmium levels in a sample of blood donors in the Western Amazon, Brazil, 2010-2011. ISSN 0124-8146 - *Rev. Investigaciones Andina*. No. 27 Vol. 15 - 134 p. 05/2013.
21. Moreira, W. B.; Soares, A. N.; Brandão, E. C.; Cunha, G. F.; Scherrer, L. R.; Precivale, M.; Strassmann, P. G. e Assis, S. R. L. *Leitura Crítica de Artigos Científicos; MANUAL DE CONDUTAS SBOC*. 2012.
22. Ministério da Saúde (Brasil) é a portaria nº 158, de 4 de fevereiro de 2016. Redefine o regulamento técnico de procedimentos hemoterápicos. *Diário Oficial da União* 2016;

## 5. CONCLUSÃO GERAL

Considerando que a doação de sangue é essencial para a saúde, principalmente na rotina dos hospitais e prontos-socorros, centenas de vidas são salvas todos os dias com o sangue doado pelos doadores, precisamos enaltecer que coletar sangue em quantidade e com segurança é um desafio, pois como vimos inúmeros são os fatores que podem afetar essa qualidade. Analisando os estudos apresentados concluímos que doadores fumantes apresentam um risco para alguns grupos de pacientes receptores. A preocupação da transfusão de hemocomponentes provenientes de doadores de sangue fumantes esta relacionadas a transfusões de maior volume de sangue, em crianças neonatas, que por muitas vezes pesam menos do que 2,5 kg, ou em pacientes extremamente debilitados onde uma mínima quantidade de toxicidade faz diferença.

Constatamos conforme resultados obtidos nesse estudo que os hemocomponentes eritrocitários apresentaram alguns dados considerados tóxicos quando provenientes de doadores de sangue fumantes. As dosagens de carboxihemoglobina e cádmio foram visivelmente e comprovadamente detectadas nos hemocomponentes eritrocitários, comprovando que nosso questionamento inicial que deu início a este estudo tem embasamento científico para existir.

No entanto, mais estudos devem ser realizados, ampliando os marcadores testados para determinar com exatidão, quais analitos são considerados tóxicos e quais são considerados seguros, bem como seus valores de referências, e máximas e mínimas permitidas. Podem ser avaliados ainda outros fatores que poderiam comprometer a qualidade do sangue doado por fumantes, como por exemplo, presença de outros metais pesados, marcadores inflamatórios ou de estresse oxidativo.

Enquanto não possuímos normas e diretrizes que indicam a necessidade e obrigatoriedade de testes toxicológicos para dosagens de

analitos considerados tóxicos e que comprovadamente encontram-se nos hemocomponentes eritrocitários, sugere-se que os setores de hemoterapia adotem em seus protocolos de orientações durante as triagens clínicas, da mesma maneira que existe orientação para não ingerir bebida alcoólica 12 horas antes da doação de sangue, estender essa orientação para o consumo de cigarro pré doação, levando em consideração que o estudo observou que 12 horas de abstinência já reduzem em mais de 50% a concentração inicial de carboxihemoglobina.

## 6. REFERÊNCIAS

- AABB. **Technical Manual**. 17a ed. Bethesda MD: AABB; 2011.
- AABB. **Technical Manual**. 19th. ed. USA: Mark K. Fung, 2017.
- ABERG, A.M; SOJKA, B.N.; WINSÖ, O.; ABRAHAMSSON, P.; JOHANSSON, G e LARSSON, J.E. **Carbon monoxide concentration in donated blood: relation to cigarette smoking and other sources**. *Transfusion*;49(2):347-53. 2009.
- AUBRON, C.; BAILEY, M.; MCQUILTEN, Z.; PILCHER, D.; HEGARTY, C.; MARTINELLI, A. et al. **Duration of red blood cells storage and outcome in critically ill patients**. *J Crit Care*. 29(3):476.e1-8. 2014.
- ALBANDAR, J.M.; RAMS, T.E. **Global epidemiology of periodontal diseases: an overview**. *Periodontol*.29: 7-10. 2002.
- ALBANDAR, J.M.; STRECKFUS, C.F; ADESANYA, M.R.; WINN, D.M. **Cigar, pipe, and cigarette smoking as risk factors for periodontal disease and tooth loss**. *J Periodontol*. 71(12). 2000.
- APATZIDOU, D.A; RIGGIO, M.P.; KINANE, D.F. **Impact of smoking on the clinical, microbiological and immunological parameters of adult patients with periodontitis**. *J Clin Periodontol*. 32(9): 973-983. 2005.
- AXELSSON, P.; PAULANDER, J.; LINDHE, J. **Relationship between smoking and dental status in 35- 50-, 65-, and 75-year-old individuals**. *J Clin Periodontol*. 25: 297-305. 1998.
- ATTANZIO, A. et al. **Increased eryptosis in smokers is associated with the antioxidant status and C-reactive protein levels**. *Toxicology*, v. 411, p. 43 48, jan. 2019.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Vigil Brasil 2013: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico*. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Acessado em: 20/08/2019, <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/30/Lancamento-vigil-28-04-ok.pdf>. Brasil. Lei no 10.205 de 21 de março de 2001. Regulamenta o § 4o do art. 199 da Constituição Federal, relativo à coleta, processamento, estocagem, distribuição e aplicação do sangue, seus componentes e derivados, estabelece o ordenamento institucional indispensável à execução adequada dessas atividades, e dá outras providências. Diário Oficial da União 23 mar 2001.
- BARDYN, M.; TISSOT, J.-D.; PRUDENT, M. **Oxidative stress and antioxidant defenses during blood processing and storage of erythrocyte concentrates**. *Transfusion Clinique et Biologique*, v. 25, n. 1, p. 96 100, fev. 2018.

BALJOON, M.; NATTO, S.; BERSTRÖM, J. **Long-term effect of smoking on vertical periodontal bone loss.** J Clin Periodontol. 32(7): 789-797. 2005.

BERGSTRÖM, J.; **Tobacco smoking and subgingival dental calculus.** J Clin Periodontol. 32(1): 81-88. 2005.

BAIN, J. B. et al. **Células Sanguíneas: um guia prático.** São Paulo. Artmed. volume 04, 2007.

BORDIN, J.O.; LANGHIN Jr, D.M.; COVAS, D.T. et. al. **Hemoterapia Fundamentos e prática.** São Paulo. Atheneu. 2007.

BERGSTRÖM, J.; PREBER, H. **Tobacco use as a risk factor.** J Periodontol. 65(5 Suppl): 545-550. 1994.

BOEHM, Renata E.; ARBO, Bruno D.; LEAL, Denise; HANSEN, Alana W.; PULCINELLI, Rianne R.; THIESEN, Flávia V.; BALSAN, Almeri M.; ONSTEN, Tor G. H. e GOMEZI, Rosane. **Qualidade o concentrado de hemácias de doadores fumantes do Hospital De Clínicas de Porto Alegre (HCPA).** September 26, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204102>.

CARSON, J.L.; GROSSMAN, B.J.; KLEINMAN, S. et al; **Clinical Transfusion Medicine Committee of the AABB: Red blood cell transfusion: A clinical practice guideline from the AABB.** Ann Intern Med; 157:49–58. 2012.

CARSON, J. L. et al. **Clinical Practice Guidelines From the AABB: Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage.** JAMA, v. 316, n. 19, p. 2025. 2016.

CARSON, J. L.; TRIULZI, D. J.; NESS, P. M. **Indications for and Adverse Effects of Red-Cell Transfusion.** New England Journal of Medicine, v. 377, n. 13, p. 1261-1272. 2017.

CARUSO, R. et al. **Toxic Metal Concentrations in Cigarettes Obtained from U.S. Smokers in 2009: Results from the International Tobacco Control (ITC) United States Survey Cohort.** International Journal of Environmental Research and Public Health, v. 11, n. 1, p. 202-217. 2013.

COUNCIL OF EUROPE. **Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components.** 17a ed. Strasbourg, France: Council of Europe; 2013.

COVAS, D.T.; UBIALI, E.M.A.; SANTIS, G.C. **Manual de Medicina Transfusional.** 1a ed. São Paulo: Atheneu; 2009.

CESAR-NETO, J.B.; SOUZA, A.P.; BARBIERE, D.; MORENO, H. Jr.; SALLUM, E.A.; NOCITI, F.H.Jr. **Matrix metalloproteinase-2 may be involved with increased bone loss associated with experimental periodontitis and smoking: a study in rats.** J Periodontol. 75(7): 995-1000. 2004.

COSTA, A.; CUNHA, A.; AFONSO, A. et al. **Meta-análises em Medicina Dentária. Serviço de Bioestatística e Informática Médica.** Disciplina de Introdução à Medicina 2004 e 2005.

CRONENBERGER, C. et al. **Population pharmacokinetic analysis of carboxyhaemoglobin concentrations in adult cigarette smokers.** Br. J. Clin. Pharmacol., London, v. 65, n. 1, p. 30-39, 2007.

ERDEMIR, E.O.; SÖNMEZ, I.S.; OBA, A.A.; BERGSTROM, J.; CAGLAYAN, O. **Periodontal health in children exposed to passive smoking.** J Clin Periodontol. Feb;37(2):160-4. 2010.

EHLERS, M.; MCCLOSKEY, D.; DEVEJIAN, N.S. **Alarming levels of carboxyhemoglobin in a unit of banked blood.** Anesth Analg.97(1):289-90. 2003.

EHLERS, M.; LABAZE, G.; HANAKOVA, M.; MCCLOSKEY, D.; WILNER, G. **Alarming levels of carboxyhemoglobin in banked blood.** J Cardiothorac Vasc Anesth.23(3):336-8. 2009.

FARO, André Ricardo Maia da Costa de; PINTO, Wagner de Jesus; FERREIRA, Aldo Pacheco; JÚNIOR, Fernando Barbosa; SOUZA, Vanessa Cristina de Oliveira; FUJIMOTO, Denys Eiti; KOIFMAN, Rosalina Jorge e KOIFMAN, Sérgio. . **Serum cadmium levels in a sample of blood donors in the Western Amazon, Brazil, 2010-2011.** ISSN 0124-8146 - Rev. Investigaciones Andina. No. 27 Vol. 15 - 134 p. 05/2013.

FDA. **Workshop on red cells stored in additive solution systems.** April 25, 1985, Bethesda MD. 2017.

FDA, C. FOR B. E. AND. **Blood Safety & Availability - Keeping Blood - layered** Protections for Donated Blood. 2018.

FRANCHINI, M. et al. **Red blood cell transfusion policy: a critical literature review.** Blood Transfusion, v. 15, n. 4, p. 307 317, jul. 2017.

GALVÃO, J. F.; GALVÃO, T. F.; MOREAU, R. L. M. Tabaco. In: Oga (Org.). **Fundamentos da Toxicologia.** São Paulo: Atheneu, p. 420-431, 2008.

GEISS, O.; KOTZIAS, D. **Tobacco, cigarettes and cigarette smoke. Luxembourg: Institute for Health and Consumer Protection, Directorate-General Joint Research Centre**, p. 4 11, 2007.

GIRELLI, G. et al. **Recommendations for transfusion therapy in neonatology**. Blood Transfusion, v. 13, n. 3, p. 484, 2015.

GUTIÉRREZ, Carmen Yulieth Mantilla; ESCOBAR, Rocío Pérez e ARIAS, Jaiberth Antonio Cardona; **Concordância de três métodos para a determinação de hemoglobina em doadores de um banco de sangue em Medellín, Colômbia – 2012**. Vol.15 no.27 Pereira Sept. 2013.

GOKULAKRISHNAN, A.; ALI, A.R. **Cigarette smoke-induced biochemical perturbations in human erythrocytes and attenuation by epigallocatechin-3-gallate--tea catechin**. Pharmacol Rep. 62(5):891-9. 2010.

GROSSI, S.G.; ZAMBON, J.J.; HO, A.W.; KOCH, G.; DUNFORD, R.G.; MACHTEI, E.E. et al. **Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss**. J Periodontol. 65(3): 260-267. 1994.

INCA. Instituto Nacional de Câncer (Brasil), Organização Pan-Americana da Saúde. **Pesquisa especial de tabagismo – PETab: relatório Brasil / Instituto Nacional de Câncer**. Organização Pan-Americana da Saúde. Rio de Janeiro: INCA; 2011.

INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **A situação do tabagismo no Brasil: dados dos inquéritos do Sistema Internacional de Vigilância, da Organização Mundial da Saúde, realizados no Brasil, entre 2002 e 2009 / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**. Rio de Janeiro: INCA; 2011.

INCA, Instituto Nacional do Câncer. Observatório da Política Nacional de Controle do Tabaco. **Dados e números da prevalência do tabagismo. 2021**. Link: <https://www.inca.gov.br/observatorio-da-politica-nacional-de-controle-do-tabaco/dados-e-numeros-prevalencia-tabagismo>.

KINANE, D.F.; CHESTNUTT, I.G. **Smoking and periodontal disease**. Crit Rev Oral Biol Med. 11(3): 356-365. 2000.

KUNO, R. **Valores de referência para chumbo, cádmio e mercúrio em população adulta da região metropolitana de São Paulo [tese]**. São Paulo: Faculdade de Medicina, USP; 2009.

LÖE, H.; ÅNERUD, Å.; BOYSEN, H.; MORRISON, E. **Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan laborers 14 to 46 years of age**. J Clin Periodontol; 13(5): 431-445. 1986.

MARTÍ-CARVAJAL, A. J.; SIMANCAS-RACINES, D.; PEÑA-GONZÁLEZ, B. S. **Prolonged storage of packed red blood cells for blood transfusion.** In: THE COCHRANE COLLABORATION (Ed.). Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2015.

MENEZES, M, et al. **Influência do hábito de fumar na excreção urinária do ácido trans, trans-muconico.** Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, 44(3):459-464, 2008.

METTA, S. et al. **Impact of smoking on erythrocyte indices and oxidative stress in acute myocardial infarction.** Journal of Dr. NTR University of Health Sciences, v.4, n. 3, p. 159, 2015.

MIMICA, A. F. M. A. et al. **A very strict guideline reduces the number of erythrocyte transfusions in preterm infants.** Vox Sanguinis, v. 95, n. 2, p. 106-111, ago. 2008.

Ministério da Saúde (Brasil) é a portaria nº 158, de 4 de fevereiro de 2016. **Redefine o regulamento técnico de procedimentos em hemoterapia.** Diário Oficial da União 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria de Consolidação nº 5, de 28 de setembro de 2017. 4ª Câmara - Meio Ambiente e Patrimônio Cultural. Arquivo. Disponível em: <<http://www.mpf.mp.br/atuacao-tematica/ccr4/dados>> [daatuacao/projetos/qualidade-da-agua/legislacao/portarias/portaria-de-consolidacao-no-5-de-28-de-setembro-de-2017-1](http://www.mpf.mp.br/atuacao-tematica/ccr4/dados).

MOHANTY, J. G.; NAGABABU, E.; RIFKIND, J. M. **Red blood cell oxidative stress impairs oxygen delivery and induces red blood cell aging.** Frontiers in Physiology, v. 5, 28 fev. 2014.

MOREIRA, Wagner Brant; SOARES, Aleida Nazareth; BRANDÃO, Eduardo Carvalho; CUNHA, Geraldo Felício da; SCHERRER, Luciano Rios; PRECIVALE, Maristela; STRASSMANN, Paula Goldenstein e ASSIS, Silvia Regina Lamas. **Leitura Crítica de Artigos Científicos.** Manual de condutas sboc. 2012.

MOUHAMED, D. H. et al. **Effect of cigarette smoking on plasma uric acid concentrations.** Environ Health Prev Med. 16: 307-312. 2011.

NATTO, S.; BALJOON, M.; BERGSTRÖM, J. **Tobacco smoking and periodontal bone height in a Saudi Arabian population.** J Clin Periodontol. 32(9): 1000-1006. 2005.

MIDDLETON, E. T; MORICE, A. H. **Breath Carbon Monoxide as an Indication of Smoking Habit.** Chest., Park Ridge, v. 117, n. 3, p. 758-763, 2000.

NETO, S. W.; LORENZI, T. F.; VERRASTRO, T. et al. **Hematologia e Hemoterapia. Fundamentos de Morfologia, Fisiologia, Patologia e Clínica.** São Paulo. Atheneu. Volume 01. 2009.

NOCITI, F.H. JR.; NOGUEIRA-FILHO, G.R.; TRAMONTINA, V.A.; MACHADO, M.A.N.; BARROS, S.P.; SALLUM, E.A.; SALLUM, A.W. **Histometric evaluation of the effect of nicotine administration on periodontal breakdown: an in vivo study.** J Periodontol Res. 36(6): 361-366. 2001.

NOGUEIRA-FILHO, G.R.; FROES, N.E.B.; CASATI, M.Z.; REIS, S.R.; TUNES, R.S.; TUNES, U.R.; SALLUM, E.A.; NOCITI, F.H.J.R.; SALLUM, A.W. **Nicotine effects on alveolar bone changes induced by occlusal trauma: a histometric study in rats.** J Periodontol. 75(3): 348-352. 2004.

ORHAN, H.; EVELO, C. T. A.; SAHIN, G. **Erythrocyte antioxidant defense response against cigarette smoking in humans--the glutathione S-transferase vulnerability.** Journal of Biochemical and Molecular Toxicology, v. 19, n. 4, p. 226-233, 2005.

PAONE, G.; LIKOSKY, D.S.; BREWER, R.; THEURER, P.F.; BELL, G.F.; COGAN, C.M. et al. **Transfusion of 1 and 2 Units of Red Blood Cells Is Associated With Increased Morbidity and Mortality.** Ann Thorac Surg.;97(1):87-93. 2014.

PASSOS, Caroline; PINHEIRO, Vânia; MIRANDA, Maria Enoi dos Santos; PIAZZA, Fátima. **Efeitos do Tabagismo no Envelhecimento Cutâneo.** UNIVALI, BauneárioCamburiú, SC, 2010.

PAPPAS, R. S. **Toxic elements in tobacco and in cigarette smoke: inflammation and sensitization.** Metallomics, Cambridge, v. 3, n. 11, p. 1181-1198, 2011.

PAULANDER, J.; WENNSTRÖM, J.L.; AXELSSON, P.; LINDHE, J. **Some risk factors for periodontal bone loss in 50-year-old individuals. A 10-year cohort study.** J Clin Periodontol. 31(7): 489-496. 2004.

PFEIFER, R.W. IRONS, R.D. **Inhibition of lectin-stimulated lymphocyte agglutination and mitogenesis by hydroquinone: reactivity with intracellular sulphhydryl groups.** Exp Mol Pathol; 35(2): 189-198.1981.

PRESHAW, P.M.; HEASMAN, L.; STACEY, F.; STEEN, N.; MCCRACKEN, G.I.; HEASMAN, P.A. **The effect of quitting smoking on chronic periodontitis.** J Clin Periodontol. 32(8): 869-879. 2005.

REDSANG-SIBRATEC, R. DE S. T. PARA SANGUE E HEMODERIVADOS. **Manual para controle de qualidade do sangue total e hemocomponentes.** 1. ed. São Paulo: [s.n.].2011.

RODRIGUES, C. L.; ZIEGELMANN, P. K. **Metanálise: Um Guia Prático**. Rev Hcpa;30(4):436-447. 2010.

SANFORD, K. et al. **Attenuation of Red Blood Cell Storage Lesions with Vitamin C. Antioxidants**, v. 6, n. 3, 12 jul. 2017.

SCHWINGEL, I. S.; BUZZINI, K. C.; POETA, J. **Alterações nos níveis de hemoglobina correlacionados ao tabagismo**. Caxias do Sul – RS, de 15 a 17 de Setembro de 2015.

SILVA, C. P.; VOIGT, C.; CAMPOS, S. X. **Determinação de íons metálicos em cigarros contrabandeados no Brasil**. Revista Virtual de Química, Rio de Janeiro, v. 6, n. 5, p. 1249-1259, 2014.

SILVA, C. P. *et al.* **Determinação de metais, umidade, cinzas e pH do tabaco de cigarros consumidos no Brasil**. Ciências Exatas e Tecnológicas, Londrina, v. 37, n. 2, p. 23-32, jul./dez. 2016.

SILVA, V.B.M. **Parâmetros hematológicos e toxicológicos em amostras de sangue de doadores fumantes e efeitos da nicotina *in vitro* [dissertação de mestrado]**. Santa Maria: UFSM; 2006.

SILVÉRIO, Alessandra Cristina Pupin; MACHADO, Simone Caetani; SILVA, Vanessa Caroline Cardoso; RODRIGUES, Estéfane e MARTINS, Isarita. **Determination of carboxyhaemoglobin and methaemoglobin levels in donated blood**. Research, Society and Development, v. 10, n. 10, e294101018859, 2021.

SCHEP, L.J.; SLAUGHTER, R.J.; BEASLEY, D.M. **Nicotinic plant poisoning**. Clin Toxicol (Phila). 47(8):771-81, 2009.

SPADA, C.; TREINTINGER, A.; SOUSA, M.A. **Prevalência do tabagismo em doadores de sangue da região serrana de Santa Catarina – Brasil**. Rev Bras Hematol Hemoter. 28(1): 19-23. 2006.

SPADA, Celso; TREITINGER, Arício e SOUZA, Marli A.; **Prevalência do tabagismo em doadores de sangue da região serrana de Santa Catarina – Brasil**. Rev. Bras. hematol. hemoter. Health Sciences Center, Clinical Analysis; 28(1):19-23. 2006.

SYMVOULAKIS, E.K.; VARDAS, C.I.; FOUNTOULI, P.; STAVROULAKI, A.; ANTONIOU, K.M.; DUIJKER, G.; TZATZARAKIS, M.N. et al. **Time interval from cigarette smoke exposure to blood donation and markers of inflammation: should a smoking cut-off be designated?** Xenobiotica. 40(9):613-20, 2010.

TRULLÉN, A. P. et al. **Nuevas perspectivas en el diagnóstico y evolución del consumo de tabaco: marcadores de exposición**. Prev. Tab. Madrid, v. 8, n. 4, p. 164-173, 2006.

TANTAWY, H. et al. **Association of red blood cell transfusion and short- and longer term mortality after coronary artery bypass graft surgery.** Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, v. 32, n. 3, p. 1225-1232, 2018.

TALHOUT, R. et al. **Hazardous Compounds in Tobacco Smoke.** International Journal of Environmental Research and Public Health, v. 8, n. 2, p. 613-628, fev. 2011.

UEZIMA, C. L. et al. **Redução da exposição a doadores de sangue em prematuros submetidos a transfusões de hemácias com uso de bolsas de transferência pediátricas.** Rev Paul Pediatr, v. 31, n. 3, p. 285-292, 2013.

VIGITEL BRASIL 2006 a 2020: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Worldno- Tobacco Day. Tobacco and poverty: a vicious circle,** 2008.

WHO, W. H. O. WHO | 10 facts on blood transfusion. 2014. Disponível em: <[http://www.who.int/features/factfiles/blood\\_transfusion/en/](http://www.who.int/features/factfiles/blood_transfusion/en/)>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Tobacco.** Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>. Access in: 22 Jan. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **International Classification of Diseases 11th Revision.** The global standard for diagnostic health information. Available at: <https://icd.who.int/en> Access in: 11 Mar. 2022.