

Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Programa de Residência Médica em
Hematologia e Hemoterapia

Felipe Dörtzbacher

Estudo para avaliar eficácia e segurança de diferentes métodos de produção de
hemocomponentes plaquetários

Porto Alegre, 2023

Felipe Dörtzbacher

Estudo para avaliar eficácia e segurança de diferentes métodos de produção de hemocomponentes plaquetários

Trabalho de Conclusão de Residência Médica submetido ao Programa de Residência Médica em Hematologia e Hemoterapia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Orientador(a): Prof. Dr. Leo Sekine

Porto Alegre, 2023

CIP - Catalogação na Publicação

Dortzbacher, Felipe Dortzbacher

Estudo para avaliar eficácia e segurança de diferentes métodos de produção de hemocomponentes plaquetários / Felipe Dortzbacher Dortzbacher. -- 2023.

20 f.

Orientador: Leo Sekine.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Residência Médica em Hematologia e Hemoterapiaência, Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Plaquetas. 2. Buffy-coat. 3. Eficácia. I. Sekine, Leo, orient. II. Título.

RESUMO

Transfusões de plaquetas têm fundamental papel na prevenção e tratamento de sangramentos em pacientes com trombocitopenia e naqueles com disfunção plaquetária grave, podendo demandar transfusões. O concentrado plaquetário pode ser preparado por três diferentes métodos: plasma rico em plaquetas (PRP) buffy-coat (BC) e aférese. O objetivo primário desse estudo é avaliar a eficácia e segurança de diferentes métodos de produção de hemocomponentes plaquetários. De todas as transfusões analisadas (n = 291) 60,8% (n = 177) foram eficazes, sendo 13% (n = 23) oriundas de aférese, 22,6% (n = 40) de BC e 64,4% (n = 114) de PRP. Analisando a eficácia transfusional de cada método temos 59% (n = 39) para aférese, 74,1% (n = 54) para BC e 57,6% (n = 198) para PRP. Apesar da diferença em termos de porcentagem de valores de eficácia transfusional, o teste de Fisher mostrou que não há associação entre o método de preparo e a eficácia transfusional ($X^2_{(2)} = 4,984$ p > 0,05). o método por BC apresentou maior eficácia absoluta, porém quando comparado aos subgrupos (aférese e PRP) não apresentou significância estatística.

Palavras-chave: plaquetas; buffy-coat; eficácia.

ABSTRACT

Platelet transfusions play a fundamental role in the prevention and treatment of bleeding in patients with thrombocytopenia and in those with severe platelet dysfunction, which may require transfusions. A platelet concentrate can be prepared by three different methods: platelet-rich plasma (PRP), buffy-coat (BC) and apheresis. The primary objective of this study is to evaluate the efficacy and safety of different methods of producing platelet blood components. Of all transfusions analyzed (n = 291), 60.8% (n = 177) were effective, with 13% (n = 23) coming from apheresis, 22.6% (n = 40) from BC and 64.4% (n = 114) of PRP. Analyzing the transfusion efficacy of each method, we have 59% (n = 39) for apheresis, 74.1% (n = 54) for BC and 57.6% (n = 198) for PRP. Despite the difference in terms of percentage of transfusion efficacy values, Fisher's test showed no association between preparation method and transfusion efficacy ($\chi^2(2) = 4.984$ $p > 0.05$). the BC method showed greater absolute efficiency, but when compared to the subgroups (apheresis and PRP) it did not show statistical significance.

Keywords platelet; buffy-coat; efficacy.

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO	6
2.OBJETIVOS	7
3. PACIENTES E MÉTODOS	8
3.1 DESENHO DO ESTUDO	8
3.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA	8
4.RESULTADOS	10
5.DISSCUSSÃO	12
6.CONCLUSÃO	15
REFERÊNCIAS	16
ANEXOS	18
ANEXO A – Figura do total de transfusões	18
ANEXO B – Gráfico do aumento do incremento de plaquetas mediano	18
ANEXO C – Figura das transfusões incluídas revisada	19
ANEXO D – Gráfico: aumento do incremento plaquetário mediano revisado	19
ANEXO E – Gráfico da eficácia transfusional	20

1.INTRODUÇÃO

Transfusões de plaquetas têm fundamental papel na prevenção e tratamento de sangramentos em pacientes com trombocitopenia e naqueles com disfunção plaquetária grave. A baixa contagem plaquetária acarreta por vezes sangramentos maiores que podem levar a morte, sendo em algumas ocasiões indicada transfusões de plaquetas tanto para profilaxia quanto para sangramentos ativos de forma a diminuir o risco e controlar hemorragias. O concentrado plaquetário pode ser preparado por três diferentes métodos: dois deles manuais, coletados a partir de sangue total, com o concentrado processado na forma de plasma rico em plaquetas (PRP) ou na forma de buffy-coat (BC). O terceiro, automatizado por aférese. [1,2]

O preparo por aférese obtém quantidade plaquetária suficiente para até duas unidades terapêuticas a partir de um único doador, inclusive com a possibilidade de doação em menor intervalo de tempo quando comparado a doação de sangue total. Já a obtenção de plaquetas a partir do sangue total pelo método buffy-coat necessita de 4 a 6 doadores para viabilizar uma unidade terapêutica e no método por PRP é necessário de 6 a 7 doadores para cada unidade terapêutica [3,4,5]

Cada método de produção tem um custo associado, sendo que uma unidade de aférese equivale entre 2 a 6 vezes o preço de 4 a 6 unidades de buffy-coat [9,10] e que a utilização em massa do método por aférese irá onerar os custos para o sistema de saúde sem benefício transfusional adicional [3,6].

2. OBJETIVOS

O objetivo primário desse estudo é avaliar eficácia e segurança de diferentes métodos de produção de hemocomponentes plaquetários. Já os objetivos secundários são avaliar o incremento plaquetário das transfusões por aférese, BC e PRP, através do Corrected Count Increment (CCI) e determinar a frequência de transfusões efetivas (aumento de pelo menos 4500 em 24h) para cada método de produção.[7] Será avaliada também a incidência de reações transfusionais e prevalência de cada tipo, inclusive comparando os três métodos de obtenção plaquetária e por fim, o custo de cada método de preparo.

3. PACIENTES E MÉTODOS

Este estudo foi realizado de forma retrospectiva e transversal no Hospital de Clínicas de Porto Alegre em que todas transfusões proveem do banco de sangue do próprio hospital. Foram contabilizadas as transfusões de concentrados de plaquetas oriundas dos três métodos de separação supracitados de pacientes que estavam em regime de internação no HCPA, nos meses de Janeiro a Julho de 2022. Estudo aprovado na Plataforma Brasil e AGHUse Pesquisa pelo CAAE: 59683822.1.0000.5327.

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Foram incluídas no estudo transfusões realizadas em pacientes maiores de 18 anos, estes que previamente concordaram com o termo da Lei Geral de Proteção de Dados, realizadas conforme descrito previamente (em regime de internação, no período de Janeiro a Julho de 2022 no HCPA) e que tinham em seu prontuário eletrônico dados suficientes registrados para o cálculo de CCI - peso, altura, contagem de plaquetas pré-transfusional e 24h após a transfusão. O CCI é determinado pela seguinte fórmula: $CCI = [(contagem\ de\ plaquetas\ pós\ -\ transfusão\ (10^9/L) - contagem\ de\ plaquetas\ pré\ -\ transfusão\ (10^9/L)) \times área\ de\ superfície\ corporal\ (m^2)] / dose\ de\ plaquetas\ transfundidas\ (10^{11})$. [7]

No total foram realizadas no período do estudo 635 transfusões de plaquetas que atendiam os critérios de inclusão no estudo - ser maior de 18 anos e em regime de internação - entretanto foram excluídas 256 transfusões devido à ausência de dados no prontuário para cálculo do CCI ou por não aceitarem o termo da LGPD ou ter refratariedade plaquetária imune (anticorpos anti-HLA) descritos no prontuário. Dessa forma foram incluídas no estudo 379 transfusões para análise, sendo 48 preparados de plaquetas por aférese, 66 por BC e 265 por PRP (Anexo A).

3.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram tabulados no formato Excel e analisados com o uso do software SPSS v.20.0. Variáveis contínuas foram avaliadas quanto a sua distribuição

através do teste de Shapiro-Wilk e descritas por média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartílico, para distribuições normais ou assimétricas, respectivamente. Variáveis categóricas foram descritas por frequência absoluta e relativa. A diferença entre os grupos para variáveis contínuas foram analisadas com teste t de Student para amostras pareadas ou teste dos postos sinalizados de Wilcoxon, conforme distribuição. A diferença entre os grupos para variáveis categóricas foi avaliada pelo teste de McNemar. A diferença entre proporções de variáveis categóricas foi testada com o teste Exato de Fischer. O valor de significância do P-valor considerado no estudo é de $<0,05$. Para situações onde múltiplas testagens foram realizadas dentro do mesmo parâmetro, foi aplicada a correção de Bonferroni.

4. RESULTADOS

Das 379 transfusões analisadas no presente estudo, 70% (n=265) foram preparadas pelo método de PRP, 12,6% (n=48) através de aférese e 17,4% (n=66) de BC. O CCI mediano de todas as transfusões foi de 4070 plaquetas/mm³ (intervalo interquartil 500 - 9000), quando analisado cada método de preparação o CCI mediano encontrado foi de 4430 plaquetas/mm³ (intervalo interquartil 1180 - 7900) para aférese, 3260 plaquetas/mm³ (intervalo interquartil -450 - 8000) para PRP e 7700 plaquetas/mm³ (intervalo interquartil 870 - 14770) para BC (anexo B). Esta análise ficou prejudicada devido a algumas transfusões apresentarem rendimento negativo (transfusões realizadas durante transoperatórios e em pacientes com mecanismos não autoimunes de refratariedade plaquetária). Entretanto quando excluídos do estudo transfusões que tiveram rendimento negativo, restaram 291 transfusões de plaquetas, sendo 39 (13,5%) por aférese, 54 (18,5%) por BC e 198 (68%) por PRP (anexo C) tendo uma mediana de CCI de 6240 plaquetas/mm³ (intervalo interquartil 2770 - 11150) e em cada método de preparação obtendo medianas de 5850 plaquetas/mm³ (intervalo interquartil 2580 - 8650) para aférese, 5800 plaquetas/mm³ (intervalo interquartil 2730 - 10350) para PRP e 9640 plaquetas/mm³ (intervalo interquartil 4350 - 15660) para BC (anexo D). Analisando as medianas com o filtro supracitado tem-se que o BC foi superior a Aférese e ao PRP em termos de incremento plaquetário através do cálculo de CCI ($p < 0,05$), não obstante não foi possível mostrar diferença estatística entre aférese e PRP ($p > 0,05$).

Outro dado importante é o número de transfusões eficazes considerando que seja necessário um aumento no CCI de 4500 plaquetas/mm³ em 24h.[7] De todas as transfusões analisadas (n = 291) 60,8% (n = 177) foram eficazes, sendo 13% (n = 23) oriundas de aférese, 22,6% (n = 40) de BC e 64,4% (n = 114) de PRP. Analisando a eficácia transfusional de cada método temos 59% (n = 39) para aférese, 74,1% (n = 54) para BC e 57,6% (n = 198) para PRP (anexo E). Apesar da diferença em termos de porcentagem de valores de eficácia transfusional, o teste de Fisher mostrou que não há associação entre o método de preparo e a eficácia transfusional ($p > 0,05$). Além disso, no estudo foi encontrado apenas 4 reações transfusionais (1%; n= 379), todas no método de BC que correspondem a 6% (n =

66) das transfusões deste método, duas delas febris não hemolíticas e duas reações alérgicas leves (prurido) conforme relatado em prontuário.

5. DISCUSSÃO

A transfusão de concentrados de plaquetas é de extrema importância na profilaxia e tratamento de sangramentos.[1] O principal método de obtenção deste hemocomponente é através de doação de sangue, independentemente de qual método será utilizado para seu preparo. Sua disponibilidade é limitada, por ser adquirida através de doações que além de escassas podem ser negadas por fatores como presença de comorbidades e uso de medicamentos. É necessário o uso racional de tais componentes, como também a otimização de sua produção para melhorar seu aproveitamento e reduzir perdas. [8]

Pelo método de aférese é possível conseguir uma unidade terapêutica de plaquetas, até mesmo duas, com apenas um doador, sendo o método que coleta a maior quantidade de plaquetas entre os três abordados no estudo.[1,5] Entretanto não há coleta dos demais elementos do sangue para produção de outros hemocomponentes (concentrado de hemácias, plasma fresco), o que gera um déficit dos outros derivados transfusionais se utilizado em larga escala, abdicando dos outros métodos para conseguir mais concentrados plaquetários. Já o método por PRP necessita maior número de doadores para produzir um unidade terapêutica de plaquetas,[3,4,9] no presente estudo a mediana foi de 7 doadores para um concentrado de plaquetas que foi transfundido. O método por BC também depende de maior número de doadores para gerar uma unidade terapêutica plaquetária. [3,4,9] No HCPA, os BC são produzidos em sua maioria com 5 doadores. Como os últimos dois métodos citados de separação são através de doação de sangue total, há coleta dos demais elementos sanguíneos para a produção dos demais hemoconcentrados. Outro ponto importante é a frequência em que um voluntário pode doar sangue, pois cada método tem seu intervalo mínimo, semelhante entre os métodos por PRP e BC, já que a diferença dos dois métodos está apenas no modo de separação dos hemocomponentes. Tal intervalo é maior que o de aférese, tornando este método passível de mais doações em um mesmo intervalo de tempo. [10]

O resultado desse estudo foi avaliado após a exclusão de rendimentos negativos, ou seja, transfusões foram excluídas da análise pelo entendimento que ocorreu destruição plaquetária devido a condição do paciente ou então existir algum

fator de refratariedade não imune associado (infecções, febre, sangramento, uso de heparina). [11]. Em conclusão, mostra incremento plaquetário transfusional maior com relevância estatística (pelo cálculo do CCI) do método por BC em comparação aos outros dois modos (não ocorrendo semelhante diferença estatística ao comparar PRP e aférese), entretanto essa diferença não se refletiu em termos de eficácia transfusional: o método por BC apresentou maior eficácia absoluta, porém quando comparado aos subgrupos (aférese e PRP) não apresentou significância estatística.

Quanto à segurança transfusional, foram encontradas somente reações no método preparado por BC, duas delas febris não-hemolíticas e duas alérgicas, todas leves. As reações totalizam 6% das transfusões desse grupo e 1% levando em comparação a totalidade das transfusões. Esse valor é diferente do encontrado em estudos maiores em que mostraram até 4% de reações transfusionais graves - grau III e IV, sem incluir as reações leves que foram consideradas nesse estudo. [12, 13] Entre as justificativas dessa ocorrência, deve-se considerar a falta de registro em prontuário das reações apresentadas, principalmente as leves e também reações transfusionais tardias que ocorreram fora do período de avaliação dos prontuários (após >24h da transfusão).

Vale também realizar uma análise comparativa de custo-benefício dos métodos, comparando o custo de cada método para a produção de uma unidade terapêutica e o número de doadores necessários para o mesmo. Em um estudo de microcusteio transfusional foi encontrado um valor de R\$ 753,18 para cada unidade provinda de aférese e R\$ 422,00 de PRP.[5] Embora o estudo supracitado não tenha avaliado o custo da unidade terapêutica do BC, será considerado o mesmo valor do PRP para análise de BC, já que apesar de serem métodos diferentes, a mesma tecnologia é utilizada para obtenção do concentrado, assim como o mesmo método do doação (sangue total).[14] A possível diferença de valores do material para coleta (a bolsa de coleta do BC tem um custo mais elevado - no HCPA o material custa de BC custa R\$ 123,00 e o de PRP R\$ 42,50) pode ser compensado pelo valor da diferença dos demais testes realizados nos sangues doados (NAT, Tipagem sanguínea), visto que para formar um concentrado de plaquetas por BC é utilizado no HCPA 5 doadores, enquanto a mediana de doadores para formar de PRP é de 7 no presente estudo.

Após as considerações acima mencionadas, nota-se que o método por

aférese tem maior custo, mas possibilita a obtenção de duas unidades terapêuticas de plaquetas pelo mesmo valor, o que aumenta o custo-benefício do método.[3,5,6] Outra importância da aférese é para pacientes com anticorpos HLA presentes, pois a transfusão originada de apenas um doador permite avaliar a compatibilidade entre receptor e concentrado de plaquetas, para melhorar o desfecho transfusional. [1,6,13]

Ao comparar os outros dois métodos (BC e PRP) sob a hipótese de que o custo para obter uma unidade terapêutica é equivalente entre eles, o método por BC precisa de menos doadores para viabilizar uma transfusão. Tal diferença aumenta a produção de unidades terapêuticas pelo BC em relação ao PRP, ao comparar-se um mesmo número de doadores, tendo mais hemocomponentes disponíveis para transfusões.

6. CONCLUSÃO

O método por BC foi implementado no final de 2021 no banco de sangue do HCPA, tendo sua produção aumentada nos últimos meses. Este estudo mostrou diferença estatística no aumento do CCI do BC em relação a aférese e PRP, porém não demonstrou significância estatística quando comparado as eficácias transfusionais. É importante a realização de estudos que incluam mais transfusões para avaliar a eficácia transfusional entre os métodos como também a incidência de reações transfusionais, além de novos estudos de microcusteio dos métodos de preparo para avaliar precisamente a diferença de custo de cada método.

REFERÊNCIAS

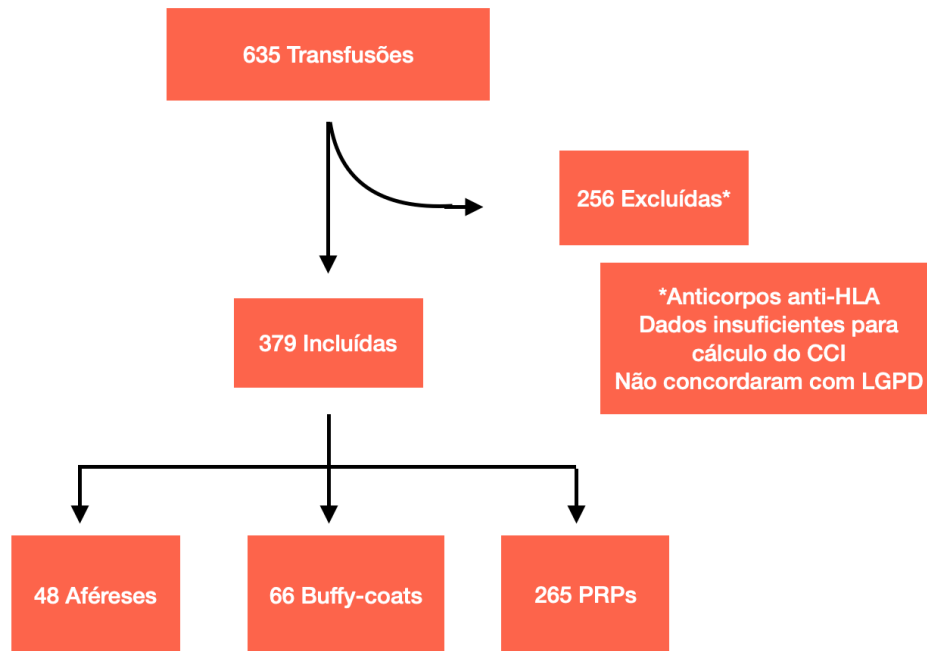
- 1) Schrezenmeier H, Seifried E. **Buffy-coat-derived pooled platelet concentrates and apheresis platelet concentrates**: which product type should be preferred? *Vox Sang* 2010;99:1-15.
- 2) Hao B, Wang Y, Zhou J, Shao S, Dong X. **Comparison between the clinical efficacy of platelet concentrates, derived from buffy coat and apheresis in tumor patients**. *Oncol Lett*. 2017;14(2):1445-1448. doi:10.3892/ol.2017.6270
- 3) Devine DV, Serrano K. **Preparation of blood products for transfusion**: is there a best method? *Biologicals*. 2012;40: 187–190.
- 4) Mallhi RS, Kumar S, Philip J. **A Comparative Assessment of Quality of Platelet Concentrates Prepared by Buffy Coat Poor Platelet Concentrate Method and Apheresis Derived Platelet Concentrate Method**. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2015 Dec;31(4):453-9. doi: 10.1007/s12288-014-0476-z. Epub 2014 Dec 3. PMID: 26306070; PMCID: PMC4542762.
- 5) Rodrigues, Vanessa de Oliveira. **Aférese x centrifugação do sangue total: análise de custo- efetividade entre os distintos procedimentos para produção do concentrado de plaquetas**. Ribeirão Preto, 2017. 105p. : il. ; 30cm. Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP Área de concentração: mestrado profissional em gestão de organizações de saúde. Orientador: Prof. Dr. Altacílio Aparecido Nunes
- 6) Andreu G, Vasse J, Sandid I, Tardivel R, Semana G. **Use of random versus apheresis platelet concentrates**. *Transfus Clin Biol* 2007; 14:514–521
- 7) Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Guia para uso de hemocomponentes /** Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. – 2. ed., 1. reimpr. – Brasília : Ministério da Saúde, 2015.

136 p. : il. ISBN 978-85-334-2161-5

- 8) SEKINE, L. et al. **Análise do perfil de solicitações para transfusão de hemocomponentes no Hospital das Clínicas de Porto Alegre no ano de 2005.** Rev. Bras. Hematol. Hemoter. v. 30, n. 3. p. 208-212. 2008.
- 9) Gammon RR, Devine D, Katz LM, et al. **Buffy coat platelets coming to America: Are we ready?** Transfusion. 2021;61: 627–633. <https://doi.org/10.1111/trf.16184>
- 10) BRASIL, Ministério da Saúde. **Redefine o regulamento técnico de procedimentos hemoterápicos.** Portaria no 158, de 04 de fevereiro de 2016. Lex: Diário Oficial da União de 05 de fevereiro de 2016, no25, Seção 1, pág. 37
- 11) Belizaire R, Makar RS. **Non-alloimmune mechanisms of thrombocytopenia and refractoriness to platelet transfusion.** Transfus Med Rev (2020) 34(4):242–9. doi: 10.1016/j.tmr.2020.09.002
- 12) Heddle NM, Arnold DM, Boye D, Webert KE, Resz I, Dumont LJ: **Comparing the efficacy and safety of apheresis and whole blood-derived platelet transfusions: a systematic review.** Transfusion 2008; 48:1447–1458
- 13) The Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets Study Group: **Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusions.** N Engl J Med 1997; 337:1861–1869
- 14) Murphy S: **Platelets from pooled buffy coats: an update.** Transfusion 2005; 45:634–639

ANEXOS

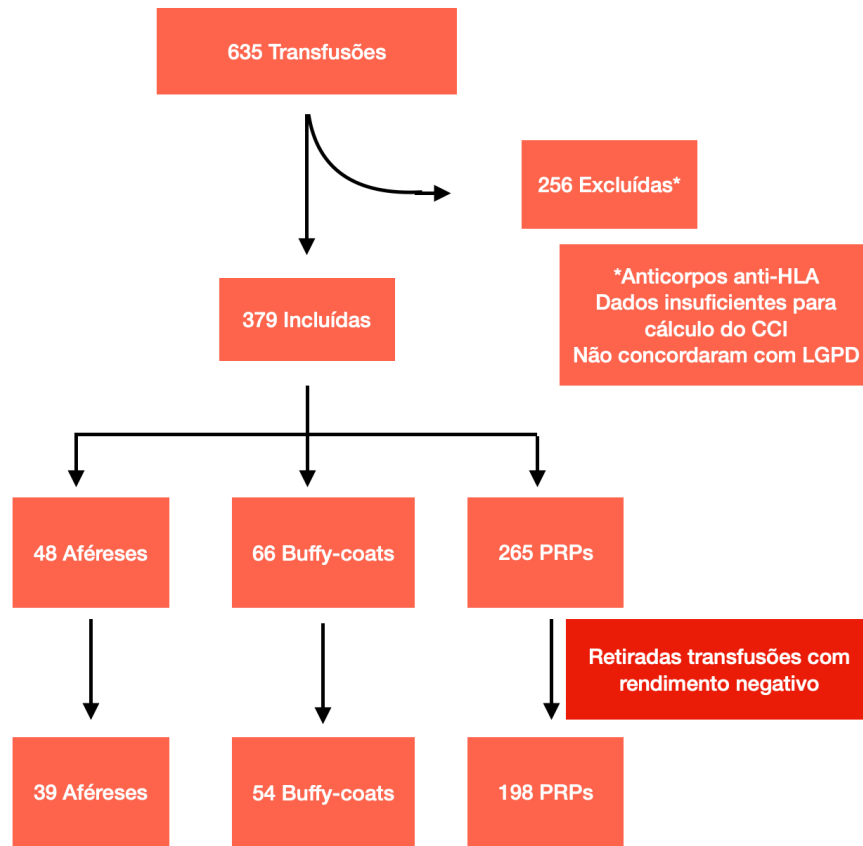
ANEXO A – Figura do total de transfusões



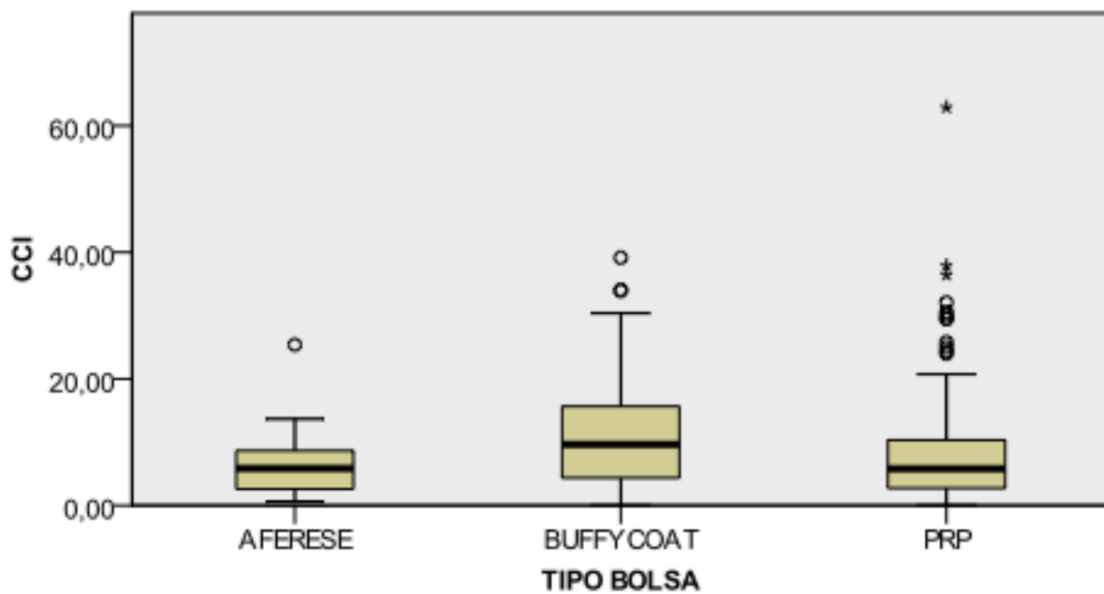
ANEXO B – Gráfico do aumento do incremento de plaquetas mediano



ANEXO C – Figura das transfusões incluídas revisada



ANEXO D – Gráfico: aumento do incremento plaquetário mediano revisado



ANEXO E – Gráfico da eficácia transfusional

