

Solução InterSol®

Solução Aditiva para Plaquetas:
Avanço Tecnológico para Transfusões com
Mais Segurança e Conforto.

[Artigo Científico]





Aline Morais da Rosa

Bióloga [CRBio 53395-3]

- Graduada em Ciências - Habilitação em Biologia pela Universidade Luterana do Brasil.
- Proficiência técnica em Imuno-hematologia pela Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular.
- Mestre em Ciências Médicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- Atualmente atua como Bióloga da Qualidade, com foco em Controle de Qualidade de Hemocomponentes e Gestão da Qualidade no Serviço de Hemoterapia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (RS).

A utilização de Solução Aditiva de Plaquetas (PAS) vem sendo amplamente utilizada para o armazenamento de concentrados de plaquetas no mundo há mais de 20 anos.

No entanto, o Brasil, recentemente obteve seus primeiros registros e liberação para uso pelo Ministério da Saúde. A PAS caracteriza-se por ser uma solução eletrolítica, que passou por muitas reformulações na sua composição até chegar na formulação atual, composta principalmente por acetato, potássio e fosfato em concentrações que buscam manter a qualidade das plaquetas¹. **Atualmente, a implantação do uso da PAS em alguns centros no Brasil vem demonstrando resultados positivos, semelhantes aos descritos na literatura internacional.** Sua utilização traz inúmeros benefícios aos pacientes e também para os doadores que doam concentrados de plaquetas através de coleta automatizada por aférese.

Os Concentrados de Plaquetas obtidos por Aférese (CPAF) são hemocomponentes essenciais, não apenas para a manutenção dos estoques, devido à alta concentração plaquetária coletada de um único doador, mas também por reduzirem a exposição de pacientes que necessitam de transfusões frequentes a múltiplos doadores e, conseqüentemente, a diversos antígenos.²

Na doação de CPAF, o uso da PAS propicia coletas com maior segurança e menor desconforto associado a doação. Isso se deve ao fato do volume final de armazenamento ou plasma que era necessário para a manutenção das plaquetas, ser reduzido a aproximadamente

35% do volume final³. Isso porque a maioria dos protocolos de coleta automatizada estabelece que 65% do volume final de armazenamento será composto pela PAS. **Dessa forma, o uso da PAS possibilita a obtenção de CPAF duplas ou triplas de doadores que possuem altas concentrações plaquetárias periféricas, mas, eram impossibilitados em virtude do volume de coleta de plasma para a manutenção do armazenamento das plaquetas.** A introdução da PAS o mais breve possível no concentrado de plaquetas está diretamente ligada a uma melhor manutenção dos resultados do controle de qualidade. Em um estudo realizado na Bélgica, foram coletados concentrados de plaquetas hiperconcentradas e após a coleta por aférese foram divididos em duas partes iguais, que ficaram em repouso por 30 minutos e na sequência em agitador plaquetário. Na primeira parte foi adicionada PAS duas horas após o término da coleta e na segunda parte 8 horas depois da coleta. **Em todos os dias, as concentrações de lactato foram maiores e os valores de pH foram menores em unidades com um tempo de espera de 8 horas.** Assim, considera-se que a coleta, aliada ao uso de solução PAS, preserva a qualidade das plaquetas de forma eficaz.⁴

Outro benefício evidenciado é a otimização do estoque e a maior disponibilidade do CPAF quando armazenado em PAS. A maioria dos doadores de sangue pertence ao grupo "O" e muitos apresentam altos títulos de hemolisina anti-A e anti-B, o que restringe suas doações a transfusões isogrupo.

A utilização de protocolos de coleta automatizada de plaquetas, que substituem parte do plasma por PAS, pode diminuir os títulos de isohemaglutinina anti-A e anti-B, e dessa forma, prevenir a hemólise após transfusão de unidades de plaquetas ABO incompatíveis. Um estudo realizado no New York Blood Center comparou 50 coletas de CPAF armazenadas em plasma com 50 coletas de CPAF armazenadas em PAS, todas de doadores do grupo "O". O sobrenadante de CPAF em plasma teve um título anti-A mediano de 16 com um máximo de 64 em seis de 50 amostras (25%-75%, 8-32). Em

contraste, o sobrenadante de CPAF em PAS teve um título anti-A mediano de 8 com um máximo de 32 em quatro de 50 amostras (25%-75%, 4-16; $p < 0,0001$; (Figura 1). O sobrenadante de CPAF em plasma teve um título anti-B mediano de 16 com um máximo de 128 em uma de 50 amostras (25%-75%, 8-32). Em contraste, o sobrenadante de plaquetas em PAS teve um título anti-B mediano de 4 com um máximo de 16 em cinco de 50 amostras (25%-75%, 4-8; $p < 0,0001$; (Figura 1).⁵

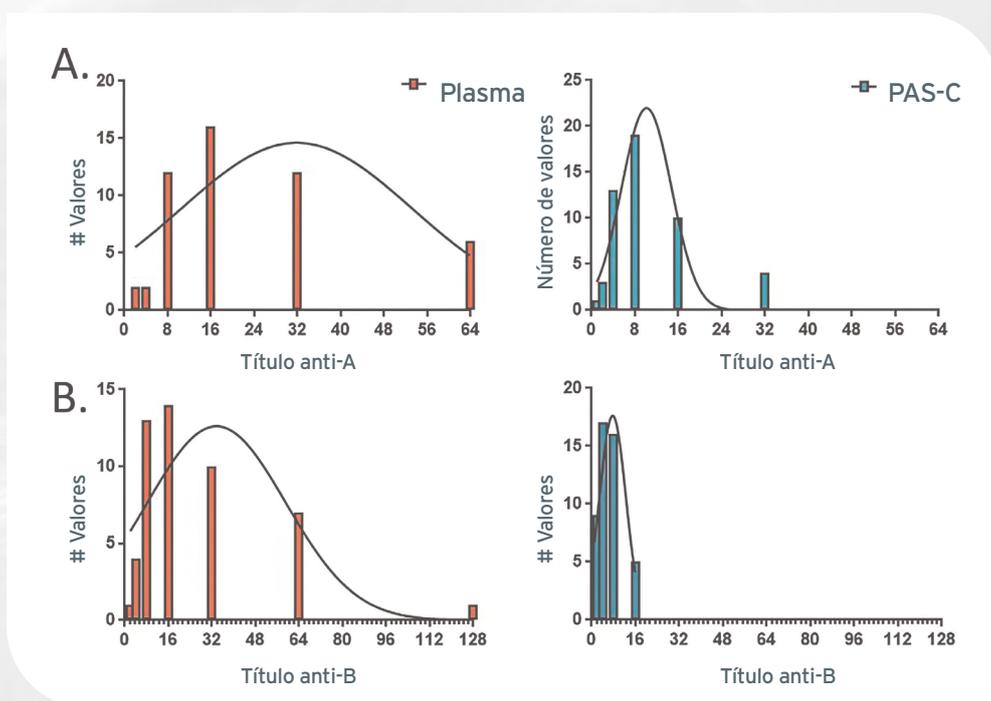


Figura 1: Títulos de IgM anti-A e anti-B em CPAF em plasma (laranja) versus sobrenadantes de CPAF em PAS (azul). Cada histograma é representado com a curva gaussiana de melhor ajuste.

Adaptado de Weisberg SP and et al. PAS-C platelets contain less plasma protein, lower anti-A and anti-B titers, and decreased HLA antibody specificities compared to plasma platelets. Transfusion (Paris) 2018;58:891-5

Do ponto de vista clínico, o principal benefício da PAS, evidenciado por diversos estudos observacionais, está associado à redução de reações transfusionais alérgicas (RTAs) em pacientes que recebem CPAF armazenados em PAS, quando comparados às transfusões de CPAF armazenados em plasma. A ocorrência de reações transfusionais alérgicas é atribuída principalmente à presença de **proteínas plasmáticas presente no plasma** de armazenamento dos concentrados de plaquetas, e **com a utilização da PAS, a concentração final dessas proteínas é reduzida**, conforme a proporção adicionada de PAS em substituição ao plasma. No estudo do New York Blood Center, o protocolo utilizado para a

coleta de CPAF em PAS substituiu 65% do volume de plasma, dessa forma a estimativa era de que o sobrenadante apresentasse 35% da concentração total de proteína de PLTs de plasma convencionais. Os resultados do estudo apresentaram a concentração total de proteína no sobrenadante do CPAF em PAS de 36% (IC de 95%, 34%-36%) daquela medida no sobrenadante do CPAF plasmático, compatível com as previsões baseadas na substituição de 65% do volume de plasma do doador por PAS. Os sobrenadantes dos concentrados de plaquetas armazenados em plasma tiveram uma concentração total de proteína de 5,52 (IC de 95%, 5,4-5,6) g/dL em comparação com o 1,980 (IC de 95%, 1,9-2,0) g/dL no sobrenadante PAS ($p < 0,0001$) (Figura 2).⁵

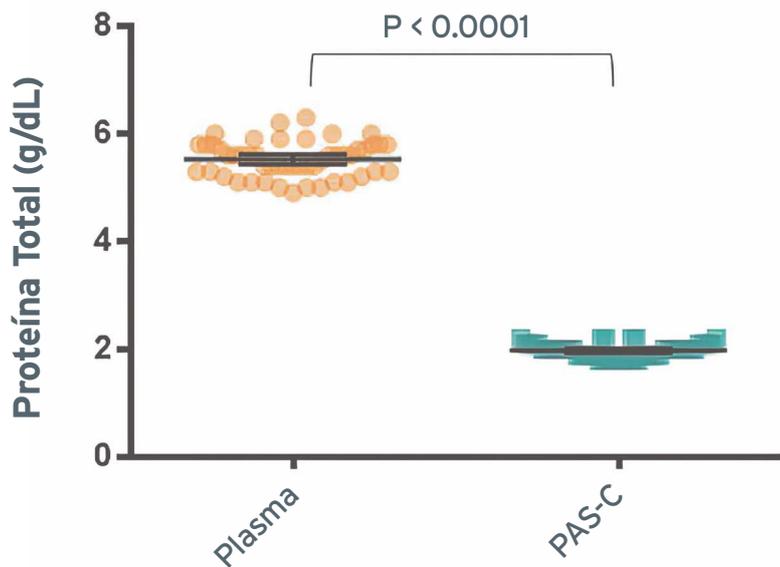


Figura 2: Nível total de proteína de CPAF em plasma (laranja) versus sobrenadantes de CPAF em PAS (azul). A linha indica a média e as barras indicam o IC de 95%.

Adaptado de Weisberg SP and et al. PAS-C platelets contain less plasma protein, lower anti-A and anti-B titers, and decreased HLA antibody specificities compared to plasma platelets. Transfusion (Paris) 2018;58:891-5.

Um estudo retrospectivo, não randomizado e aberto, foi conduzido para avaliar a taxa de eventos adversos relacionados à transfusão em receptores de CPAF armazenados em plasma em comparação com CPAF armazenados em PAS. No total, 14.005 transfusões de seis locais de estudo foram analisadas, sendo 9.845 transfusões de CPAF no plasma realizadas em 2.202 pacientes e 4.160 transfusões de CPAF na PAS realizadas em 1.444 pacientes. Ao todo, foram relatadas 165 reações adversas. As reações adversas mais incidentes, independentemente do sobrenadante de armazenamento das plaquetas, foram RTAs e reações transfusionais febris não hemolíticas (RTFNH), correspondendo a 0,66% e 0,40% do total de transfusões relatadas, respectivamente.

As porcentagens de transfusões com reações adversas foram de 1,37% para CPAF no plasma, 0,55% para CPAF na PAS e 1,13% em geral. Os dados obtidos com esse estudo mostram que o armazenamento em PAS é superior ao armazenamento em plasma, em termos de risco reduzido de reações para pacientes recebendo transfusões de PLT. ⁶

Um outro estudo retrospectivo avaliou todas as RTAs de pacientes em um hospital universitário que mantinha um estoque misto de plaquetas em PAS e não-PAS (plaquetas suspensas em plasma). Os incrementos de contagem corrigidos (CCI) foram calculados para transfusões de indivíduos que receberam uma transfusão de PAS e uma não-PAS dentro de um período de 7

dias. A incidência de RTAs entre os não-PAS foi de 1,85% (72 RTAs/3884 transfusões) e 1,01% (12 RTAs/1194 transfusões) para os PAS (RR=0,54, IC 95%=0,30-0,99, p=0,04). Entretanto, não houve diferença na incidência de reações transfusionais febris não hemolíticas entre os não-PAS (incidência de 0,70%, 27/3884) em comparação aos PAS (incidência de 0,59%, 7/1194, p=0,69). Entre 223 indivíduos com transfusões pareadas de não-PAS e PAS, o CCI em 1-4 horas após a transfusão foi de 4932 (IC 95% 4452-5412) para não-PAS e foi menor para PAS, CCI=3766 (IC 95% 3375-4158, p=<0,001). No entanto, não houve diferença significativa no CCI em 12-24 horas entre não-PAS (CCI=2135, IC 95% 1696-2573) e PAS (CCI=1745, IC 95% 1272-2217, p=0,14). **Dessa forma ficou claro que o uso de PAS reduz substancialmente o número de RTAs.** Os CCIs para PAS foram menores imediatamente após a transfusão, mas não significativamente diferentes em 12-24 horas. ⁷

Para implantação de metodologias e protocolos inovadores, além das análises de impacto clínico e desfecho do paciente, a análise de viabilidade financeira torna-se fundamental para a manutenção da nova tecnologia. **Um trabalho avaliou a relação custo-efetividade simulando o uso do armazenamento de CPAF em PAS como um método alternativo para reduzir as reações transfusionais alérgicas.**

O protocolo de manipulação de plaquetas por concentração e redução de volume plasmático consome muito tempo, aumentando os custos de mão de obra associados a cada unidade transfundida, além de reduzir o incremento de contagem corrigido. Além da morbidade e mortalidade por potenciais efeitos clínicos adversos, as RTAs levam ao aumento dos gastos com assistência médica, além de exigir recursos adicionais. As RTAs leves geralmente requerem tratamento com anti-histamínicos, e as RTAs graves podem levar à hospitalização desnecessária para pacientes ambulatoriais ou internações prolongadas para pacientes que já estavam internados. Foram simulados e comparados 4 cenários: usar CPAF em plasma com redução de volume, utilizar CPAF com PAS junto com pré-medicação, usar CPAF com PAS dispensando o uso de pré-medicação e usar CPAF com PAS somente em resposta a RTAs leves. **A conclusão foi de que o uso de PAS para todas as transfusões para prevenir RTAs pode ser financeiramente e clinicamente benéfico, em comparação com o armazenamento em plasma.**⁸

Vários estudos demonstram que o uso de PAS em concentrados de plaquetas submetidos à inativação de patógenos confere maior estabilidade e proteção às plaquetas, mitigando as lesões induzidas por esse processo.

A atual composição da PAS fornece capacidade tampão adicional para a adição de amotosaleno, também reduzindo o marcador apoptótico. **Dessa forma, a PAS otimiza o armazenamento de plaquetas quando for realizada a inativação de patógenos.**⁹

Em 2022, uma ampla revisão de literatura e dos protocolos internacionais evidenciando os benefícios do uso da PAS, descritos acima, fundamentou nossa equipe do Serviço de Hemoterapia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a elaborar e executar um projeto de pesquisa, com a finalidade de evidenciar os resultados encontrados na literatura. **Os resultados esperados, como a maior otimização do estoque devido à grande quantidade de doadores com altos títulos de anti-A e anti-B, bem como a redução de reações transfusionais alérgicas, puderam ser evidenciados.** Nossa instituição possui uma grande demanda transfusional e alta complexidade assistencial, fornecendo suporte a uma unidade onco-hematológica e a um grande número de transplantes de órgãos sólidos. Atualmente, está sendo implementada a coleta automatizada de plaquetas por aférese com o uso de PAS no HCPA, visando melhor atender esses pacientes. Os benefícios da PAS foram confirmados ao longo da execução do projeto e na prática transfusional diária.

Referências

1. van der Meer PF, de Korte D. Platelet Additive Solutions: A Review of the Latest Developments and Their Clinical Implications. *Transfus Med Hemotherapy*. 2018;45(2):98-102.
2. van der Meer PF. PAS or plasma for storage of platelets? A concise review. *Transfus Med Oxf Engl*. Outubro de 2016;26(5):339-42.
3. Vassallo RR, Adamson JW, Gottschall JL, Snyder EL, Lee W, Houghton J, et al. In vitro and in vivo evaluation of apheresis platelets stored for 5 days in 65% platelet additive solution/35% plasma. *Transfusion (Paris)*. Novembro de 2010;50(11):2376-85.
4. Ringwald J, Haager B, Krex D, Zimmermann R, Strasser E, Antoon M, et al. Impact of different hold time before addition of platelet additive solution on the in vitro quality of apheresis platelets. *Transfusion (Paris)*. Junho de 2006;46(6):942-8.
5. Weisberg SP, Shaz BH, Turner G, Silliman CC, Kelher MR, Cohn CS. PAS-C platelets contain less plasma protein, lower anti-A and anti-B titers, and decreased HLA antibody specificities compared to plasma platelets. *Transfusion (Paris)*. Abril de 2018;58(4):891-5.
6. Cohn CS, Stubbs J, Schwartz J, Francis R, Goss C, Cushing M, et al. A comparison of adverse reaction rates for PAS-C versus plasma platelet units. *Transfusion (Paris)*. Agosto de 2014;54(8):1927-34.
7. Tobian AAR, Fuller AK, Ugluk K, Tisch DJ, Borge PD, Benjamin RJ, et al. The Impact of Platelet Additive Solution Apheresis Platelets on Allergic Transfusion Reactions and Corrected Count Increment. *Transfusion (Paris)*. Junho de 2014;54(6):1523-9.
8. Kacker S, Ness PM, Savage WJ, Frick KD, McCullough J, King KE, et al. The cost-effectiveness of platelet additive solution to prevent allergic transfusion reactions. *Transfusion (Paris)*. Novembro de 2013;53(11):2609-18.
9. Am G, M L, P M, F N, S M, R G, et al. Impact of pathogen reduction technology and storage in platelet additive solutions on platelet function. *Transfusion (Paris)* [Internet]. Abril de 2011 [citado 13 de junho de 2022];51(4). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20977485/>



 @freseniuskabibr
 Fresenius Kabi Brasil
 Fresenius Kabi Brasil

Fresenius Kabi Brasil Ltda.
CNPJ: 49.324.221/0001-04
Av. Marginal Projetada, 1652
CEP: 06460-200 • Tamboré • Barueri, SP
SAC: 0800 707 3855
www.fresenius-kabi.com.br

