



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE FARMÁCIA

Beatriz Rodrigues de Oliveira

Aditivos na conservação de plaquetas em hemocomponentes: uma revisão narrativa

Florianópolis
2024

Beatriz Rodrigues de Oliveira

Aditivos na conservação de plaquetas em hemocomponentes: uma revisão narrativa

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para a obtenção do título de Farmacêutico.

Orientador(a): Prof.^a Ana Carolina Rabello de Moraes, Dr.^a.

Coorientadora: Stephanie Milis Syracuse, MSc.

Florianópolis

2024

Rodrigues de Oliveira, Beatriz
Aditivos na conservação de plaquetas em
hemocomponentes: : uma revisão narrativa / Beatriz
Rodrigues de Oliveira ; orientador, Ana Carolina Rabello
de Moraes, coorientador, Stephanie Milis Syracuse, 2024.
52 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2024.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. soluções aditivas de plaquetas (PAS).
3. transfusão de plaquetas. 4. trombocitopenia. 5. banco
de sangue. I. Rabello de Moraes, Ana Carolina . II. Milis
Syracuse, Stephanie . III. Universidade Federal de Santa
Catarina. Graduação em Farmácia. IV. Título.

Beatriz Rodrigues de Oliveira

Aditivos na conservação de plaquetas em hemocomponentes: uma revisão narrativa

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Farmacêutico e aprovado em sua forma final pelo Curso de Farmácia.

Florianópolis, 12 de dezembro de 2024.



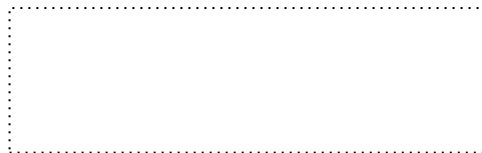
Coordenação do Curso

Banca examinadora



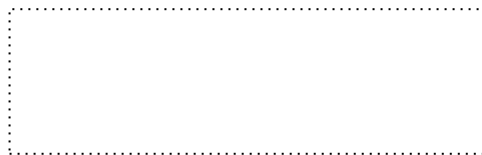
Prof.(a) Ana Carolina Rabello de Moraes, Dr.(a)

Orientador(a)



Prof.(a) Flavia Martinello De Moura, Dr.(a)

Instituição UFSC



Prof.(a) Maria Claudia Santos Da Silva, Dr.(a)

Instituição UFSC

Florianópolis, 2024.

Dedico este trabalho ao meu querido irmão Sérgio, cuja memória permanece viva em meu coração. Sua ausência deixa saudade, mas sua lembrança será eternamente uma luz a guiar meu caminho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Paulo e Ruth, por terem me escolhido para ser sua filha. Por todo carinho, apoio, paciência e amor incondicional. Vocês foram minha base em todos os momentos, transmitindo força e me ensinando a importância da resiliência e do amor.

Ao meu companheiro Bruno, por acreditar em mim e enxergar meu potencial, mesmo quando eu não era capaz de reconhecê-lo. Por todas as idas e vindas de Blumenau, pelas vezes que me fiz ausente e você compreendeu. É um privilégio viver esses treze anos ao seu lado e compartilhar cada momento, desde as conquistas mais simples até as mais significativas. Obrigada por ser meu apoio incondicional, meu porto seguro e minha inspiração constante. Este trabalho também é parte do que construímos juntos.

À minha mais nova *roomate*, Dani. Obrigada pelo carinho, pelos abraços, brigadeiros, episódios de séries e as vezes que você me aguentou de mau humor.

À minha professora e orientadora Ana Carolina, obrigada por toda a paciência, dedicação e orientação ao longo desta jornada. Sua inteligência e sabedoria são admiráveis e foram uma inspiração constante para mim. Sou imensamente grata por ter aprendido tanto sob sua supervisão, tornando este trabalho possível.

À minha duplinha de Anas, obrigada pelo companheirismo, lealdade e pelas tantas risadas e desesperos compartilhadas ao longo desses seis anos de UFSC. Cada desafio enfrentado foi mais leve com vocês ao meu lado, e cada conquista teve um sabor ainda mais especial por poder dividi-la com vocês. Vocês são parte essencial desta jornada.

À Mari e a Carol que mesmo distantes, sempre se fazem presentes.

Agradeço ao Rafa e à Fran por me permitirem estagiar no laboratório da R3 Animal e ter um contato mais próximo com os animais. Esse período foi muito especial; aprendi muito e serei eternamente grata. Obrigada por confiarem no meu potencial e me proporcionarem essa experiência tão enriquecedora.

Agradeço à Stephanie por me proporcionar a oportunidade de estagiar no Hemosc, experiência que deu origem à ideia para este TCC. Além disso, agradeço por sua contribuição como coorientadora, tornando possível o desenvolvimento deste trabalho.

A todos os colegas que conheci e com quem convivi durante todos esses anos, agradeço pela parceria e pelos momentos compartilhados que marcaram essa etapa da minha vida.

RESUMO

As plaquetas são células sanguíneas que desempenham um papel fundamental na manutenção da hemostasia, contribuindo para a integridade vascular e o controle de hemorragias. Seu uso terapêutico é crucial em casos de distúrbios hemorrágicos e trombocitopenias, condições em que a transfusão de concentrados de plaquetas é frequentemente indicada. Contudo, a curta vida útil das bolsas de concentrados de plaquetas, limitada de três a cinco dias, representa um desafio significativo para os bancos de sangue, pois aumenta o risco de desperdício e dificulta o gerenciamento dos estoques, especialmente em situações de alta demanda. Nesse cenário, o uso de aditivos para prolongar a viabilidade das plaquetas se destaca como uma alternativa promissora para otimizar a conservação desses hemocomponentes e assegurar sua eficácia terapêutica. Este estudo teve como objetivo realizar uma revisão narrativa sobre empregos, vantagens, desvantagens e perspectivas clínicas acerca do uso desses aditivos. A metodologia envolveu uma análise abrangente da literatura científica disponível, focando nas principais gerações de soluções aditivas de plaquetas (PAS) e seus impactos no metabolismo, ativação e estabilidade das plaquetas durante o armazenamento. Os principais achados indicam que os aditivos oferecem vantagens importantes, como a redução das reações adversas pós-transfusionais e a manutenção do pH, minimizando a degradação e ativação prematura das plaquetas. No entanto, desafios como o custo elevado e a necessidade de plasma residual ainda limitam sua implementação em larga escala. Conclui-se que, embora as PAS representem uma solução promissora para a conservação de plaquetas, é necessário avançar na pesquisa e desenvolvimento de soluções mais acessíveis e eficazes para assegurar a qualidade e a segurança das transfusões em diferentes realidades de saúde pública.

Palavras-chave: soluções aditivas de plaquetas (PAS); transfusão de plaquetas; armazenamento de plaquetas; trombocitopenia; banco de sangue.

ADDITIVES IN PLATELET PRESERVATION IN BLOOD COMPONENTS: A NARRATIVE REVIEW ON APPLICATIONS, ADVANTAGES, DISADVANTAGES, AND CLINICAL PERSPECTIVES

Platelets are blood cells that play a fundamental role in maintaining hemostasis, contributing to vascular integrity and hemorrhage control. Their therapeutic use is crucial in cases of bleeding disorders and thrombocytopenia, conditions in which platelet concentrate transfusion is often indicated. However, the short shelf life of platelet concentrates bags, limited to three to five days, poses a significant challenge for blood banks, as it increases the risk of waste and complicates inventory management, especially in high-demand situations. In this context, the use of additives to extend platelet viability emerges as a promising alternative to optimize the preservation of these blood components and ensure their therapeutic efficacy. This study aimed to conduct a narrative review on the applications, advantages, disadvantages, and clinical perspectives of these additives. The methodology involved a comprehensive analysis of the available scientific literature, focusing on the main generations of platelet additive solutions (PAS) and their impacts on platelet metabolism, activation, and stability during storage. The main findings indicate that additives offer significant advantages, such as reducing post-transfusion adverse reactions and maintaining pH, thereby minimizing platelet degradation and premature activation. However, challenges such as high costs and the need for residual plasma still limit their widespread implementation. It is concluded that, while PAS represents a promising solution for platelet preservation, further research and development of more accessible and effective solutions are necessary to ensure the quality and safety of transfusions across different public health contexts.

Keywords: platelet additive solutions (PAS); platelet transfusion; platelet storage; thrombocytopenia; blood bank.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADP	Adenosina difosfato
CH	Concentrado de hemácias
CP	Concentrado de plaquetas
CRIO	Crioprecipitado
DMS	Sistema de membrana de demarcação
FvW	Fator de von Willebrand
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
NF	<i>National Formulary</i>
PAS	Soluções aditivas de plaquetas (do inglês <i>platelet additive solutions</i>)
PFC	Plasma fresco congelado
PFC24	Plasma fresco congelado em 24 horas
PRP	Plasma rico em plaquetas
PS	Fosfatidilserina
PTI	Púrpura trombocitopênica idiopática
SMD	Síndrome mielodisplásica
ST	Sangue total
TPO	Trombopoietina
TXA2	Tromboxano A2
USP	<i>United States Pharmacopeia</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
1.1	PLAQUETAS	13
1.1.1	Megacariopoiese	13
1.1.2	Mecanismo de formação das plaquetas	15
1.1.3	Mecanismos de atuação das plaquetas	16
1.2	PLAQUETOPENIA	19
1.3	HEMOCOMPONENTES PLAQUETÁRIOS	21
2	OBJETIVOS	31
2.1	OBJETIVO GERAL.....	31
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	31
3	METODOLOGIA	32
4	REVISÃO NARRATIVA	33
4.1	IMPORTÂNCIA CLÍNICA.....	27
4.2	ADITIVOS NA CONSERVAÇÃO DE PLAQUETAS	33
4.2.1	Vantagens do uso de aditivos de plaquetas	33
4.2.2	Desvantagens do uso de aditivos de plaquetas	34
4.2.3	Aspectos essenciais para a eficácia das soluções aditivas no armazenamento de plaquetas	35
4.2.4	Principais Constituintes das Soluções Aditivas para Conservação de Plaquetas	36
4.2.4.1	<i>Primeiras gerações de PAS</i>	36
4.2.4.2	<i>Evolução das gerações de PAS</i>	38
4.2.5	Aditivos para conservação de plaquetas utilizados nos EUA	42
4.2.5.1	<i>PAS-3 (InterSol)</i>	42
4.2.5.2	<i>PAS-F (Isoplate)</i>	43
4.2.6	Uso de PAS no cenário Brasileiro	44
4.3	PERSPECTIVAS FUTURAS	45
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	47
	REFERÊNCIAS	49

1 INTRODUÇÃO

As plaquetas são células anucleadas distribuídas no sistema circulatório e estão envolvidas na hemostasia, desempenhando uma gama complexa de atividades associadas à manutenção e integridade dos vasos sanguíneos (Frojmovic; Milton, 1982; Quinn, 2005). Na presença de uma lesão vascular, elas têm como função detectar o endotélio danificado e acumular-se no local do ferimento, formando um tampão hemostático instável que será estabilizado pela fibrina (proteína produto da coagulação sanguínea), o que impedirá perdas sanguíneas (Rand *et al.*, 2003).

Indivíduos saudáveis apresentam contagens plaquetárias dentro de um intervalo de referência de 150.000 a 440.000 plaquetas/mm³, e contagens abaixo de 150.000 plaquetas/mm³ são denominadas de plaquetopenia (Pluthero *et al.*, 2018). Em situações em que a hemostasia sanguínea é submetida a algum estresse ou desafio, como uma lesão ou um procedimento cirúrgico, as pessoas plaquetopênicas podem experimentar sangramentos anormais ou desproporcionais para o tamanho da lesão e, algumas vezes, tais sangramentos podem ser fatais. Dependendo da gravidade da plaquetopenia, sangramentos podem ocorrer espontaneamente, ou seja, na ausência de um desafio hemostático (Noris; Pecci, 2017). Nesses indivíduos, é recomendada a transfusão de hemocomponentes plaquetários, que visam repor as plaquetas circulantes em falta (Garraud *et al.*, 2023).

Os centros de hemoterapia são os órgãos responsáveis pela coleta, fracionamento, análise, garantia da qualidade e distribuição dos hemocomponentes. A partir da centrifugação e separação do sangue total (ST), é possível obter diferentes componentes sanguíneos (hemocomponentes), que podem ser utilizados no tratamento de doenças associadas a diversos distúrbios hematológicos ou não, como leucemias, hemofilias ou hemorragias decorrentes de grandes traumas. Dentre os hemocomponentes produzidos a partir de ST, pode-se citar: i) concentrado de hemácias (CH), composto principalmente por hemácias e uma pequena quantidade de plasma, leucócitos e plaquetas; ii) plasma fresco congelado (PFC), em que o plasma é preservado com todos os fatores de coagulação (Brasil, 2015); iii) crioprecipitado (CRIO), que é composto por fibrinogênio, fator VIII e XIII, plasma e fator de von Willebrand (Brasil, 2015; Ferreira, 2013); e iv) concentrado de plaquetas (CP), uma suspensão composta predominantemente por plaquetas em um pouco de plasma e leucócitos (Brasil, 2015).

A transfusão do CP é o tratamento mais indicado nos casos de plaquetopenia associados à falência medular, devido à presença de doenças hematológicas e/ou à

quimioterapia e radioterapia (Carvalho, 2013). De acordo com um levantamento realizado pelo *National Blood Collection and Utilization Survey (NBCUS)*, estima-se que no ano de 2021 foram distribuídas 2.528 unidades de plaquetas nos Estados Unidos, e, dessas, 2.175 unidades foram transfundidas (America's Blood Centers, 2024). De acordo com o sistema de informação de produção hemoterápica (Hemoprod), observa-se uma variação significativa na quantidade de transfusões de concentrados de plaquetas nos últimos anos no Brasil. Em 2022, foram realizadas 204.489 transfusões, enquanto, em 2023 esse número aumentou substancialmente para 749.649. Até o mês de outubro de 2024, já foram contabilizadas 257.409 transfusões, sugerindo que o total desse ano poderá ficar abaixo do registrado em 2023. Esses dados indicam a importância de entender em quais momentos a transfusão de plaquetas é necessária, considerando tanto a variação na demanda quanto as indicações clínicas específicas.

Um dos maiores desafios do gerenciamento de uso das bolsas de CP é o seu curto prazo de validade. Enquanto bolsas de CH possuem validades de 35 – 42 dias, as de CP apresentam uma vida útil de apenas três a cinco dias. Isso suscita desafios significativos na gestão do seu estoque em bancos de sangue, o que aumenta o risco de desperdício de unidades não utilizadas e gera um desafio de saúde global. Equilibrar os estoques desse produto para atender à demanda não é uma tarefa simples. Garantir que o produto esteja disponível quando necessário e dentro do prazo adequado é crucial, contudo, evitar o excesso de estoque é igualmente importante, uma vez que os produtos são perecíveis e a matéria-prima (sangue) para o processamento não está amplamente disponível (Gurgel *et al.*, 2014). Uma forma de contornar essa situação é por meio do uso de aditivos que visam conservar as plaquetas e aumentar a vida útil das bolsas (Meer *et al.*, 2020).

A escolha deste tema para a realização deste trabalho foi motivada pela necessidade de aprofundar o conhecimento sobre soluções aditivas de plaquetas (PAS), uma tecnologia promissora utilizada nos Estados Unidos da América desde 2009. A implementação dessas soluções tem mostrado benefícios significativos como a otimização da conservação das plaquetas e a redução de reações transfusionais. No entanto, para que sua aplicação seja expandida no Brasil, é essencial reunir informações atualizadas sobre suas vantagens, limitações e perspectivas clínicas. Assim, este trabalho busca contribuir para a compreensão científica e prática das PAS, fornecendo informações e dados que possam apoiar a adoção de estratégias mais eficientes nos bancos de sangue brasileiros.

1.1 PLAQUETAS

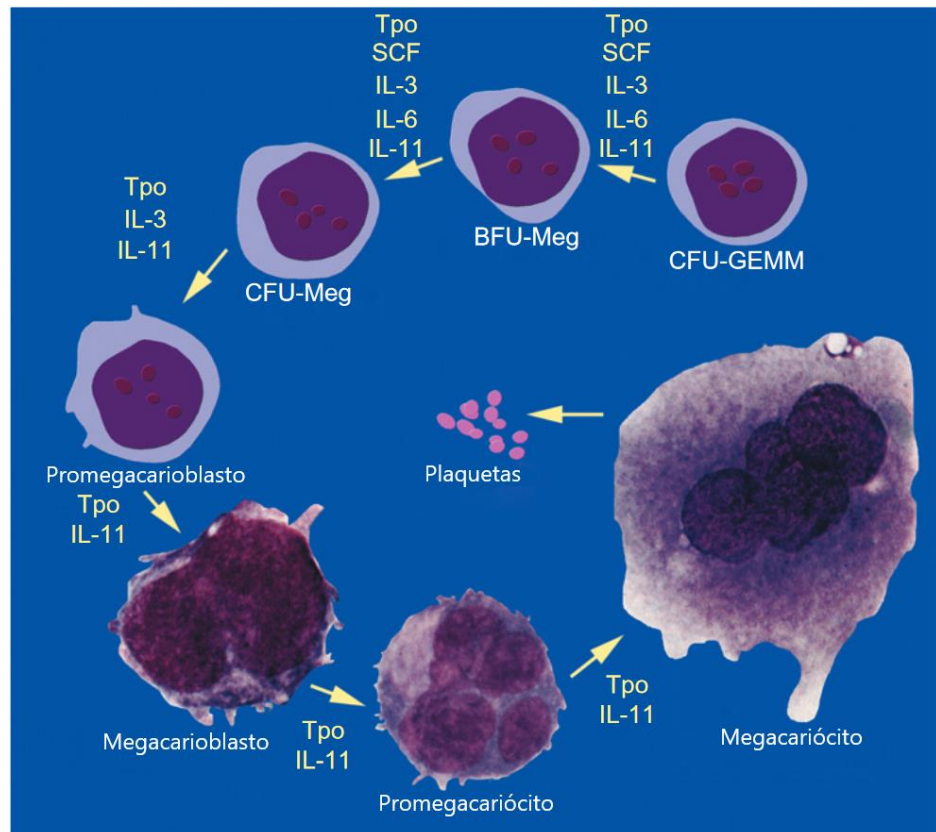
1.1.1 Megacariopoiese

Os megacariócitos são originados das células tronco hematopoiéticas pluripotentes localizadas na medula óssea (Italiano; Hartwig, 2013). Essas células-tronco são denominadas de pluripotentes porque possuem a capacidade de se diferenciar em diversos tipos de células sanguíneas, incluindo todas as linhagens de células sanguíneas como eritrócitos, leucócitos e megacariócitos. Os megacariócitos, por meio de uma sequência de processos celulares complexos, dão origem às plaquetas (Semple *et al.*, 2011).

A maturação dos megacariócitos é regulada pela trombopoietina (TPO), um hormônio produzido principalmente pelo fígado e, em menor quantidade, pelos rins. Ele atua como um fator de crescimento estimulando a proliferação e diferenciação dos megacariócitos, além de influenciar na maturação e liberação das plaquetas na corrente sanguínea (David j. Kuter, 2022; Machulus *et al.*, 2013). Portanto, a TPO está presente em todas as etapas de desenvolvimento das plaquetas (Italiano; Hartwig, 2013).

A maturação das células megacariocíticas têm início a partir de uma unidade formadora de colônias de granulócitos, eritrócitos, macrófagos e megacariócitos (CFU-GEMM) e é regulada por fatores de crescimento como a TPO e as interleucinas -3, -6 e -11. A IL-3 dá suporte aos estágios iniciais do desenvolvimento dos megacariócitos até atingir o estado de promegacarioblasto, antes da ampliação genômica. As IL-6 e -11, bem como o fator estimulador de células-tronco (SCF), promovem estágios específicos da maturação dos megacariócitos, porém sua atuação depende da sinergia com a TPO ou a IL-3 (Figura 1) (Italiano; Hartwig, 2013).

Figura 1 – Desenvolvimento de megacariócitos e plaquetas



Fonte: traduzido de Italiano; Hartwig, 2013

Com a ação dos fatores de crescimento e as ILs, a CFU-GEMM se diferencia para uma unidade formadora megacariocítica (BFU-Meg), que é uma célula progenitora ainda primitiva, porém, já comprometida com a série megacariocítica. Com morfologia semelhante à de um linfócito, a BFU-Meg tem a capacidade de gerar um elevado número de unidades formadoras de colônias de megacariócitos (CFU-Meg), que correspondem a um progenitor megacariocítico mais diferenciado e em estágio avançado de maturação celular (Italiano; Hartwig, 2013). A CFU-Meg amadurece para promegacarioblasto que origina o megacarioblasto, a célula que marca o primeiro estágio no desenvolvimento dos megacariócitos. O megacarioblasto difere das outras células precursoras por apresentar uma morfologia mais complexa, é possível observar uma célula de maior tamanho (10 a 50 μm), com um núcleo mais robusto e em formato de rim, e citoplasma intensamente basofílico, refletindo a abundância de ribossomos (Italiano; Hartwig, 2013; Patel, 2005).

O megacarioblasto inicia o processo de crescimento celular para se tornar o promegacariócito e depois o megacariócito. Esse crescimento é promovido por múltiplas rodadas de endomitose, um processo que amplifica o conteúdo de DNA por meio de replicação dos cromossomos, mas que não leva à divisão celular (mitose), pois o ciclo mitótico é

interrompido na anáfase A, ou seja, a célula iniciar a mitose normalmente, mas a anáfase B e a telófase não ocorrem e o citoplasma não se divide e a célula não se separa em duas. Como resultado, o envelope nuclear se reorganiza ao redor de todo o conjunto de cromátides irmãs, formando um núcleo multilobado, com múltiplas cópias de cromossomos. Portanto, conforme o processo de maturação dos megacariócitos avança, essas células tornam-se maiores devido a múltiplas rodadas de endomitose, este processo de poliploidização pode amplificar o DNA em até 64 vezes, sem que ocorra a divisão celular (Patel *et al.*, 2005; Italiano; Hartwig, 2013).

As sucessivas endomitoses fazem com que o promegacariócito apresente-se como uma célula maior que o megacarioblasto, com diâmetro variando de 20 a 80 μm , e seu citoplasma adquire um aspecto policromático devido à presença de ribossomos e grânulos citoplasmáticos (Italiano; Hartwig, 2013). A proporção núcleo/citoplasma é menor em comparação com o megacarioblasto, e o promegacariócito apresenta lobos nucleares sobrepostos (Wickramasinghe *et al.*, 2011).

Finalizado o processo de endomitose, os megacariócitos surgem como as células mais desenvolvidas na linhagem de maturação. Além de promover a expansão do DNA, a endomitose também garante a alta capacidade de síntese de proteínas e lipídios, necessários para a formação do sistema de membrana de demarcação (DMS) (Machlus *et al.*, 2013; Italiano; Hartwig, 2013). O DMS é formado por uma extensa rede de canais membranosos, compostos por cisternas e túbulos achatados, que se distribuem por todo o citoplasma do megacariócito. A presença do DMS é o que caracteriza o megacariócito maduro (Italiano; Hartwig, 2013).

1.1.2 Mecanismo de formação das plaquetas

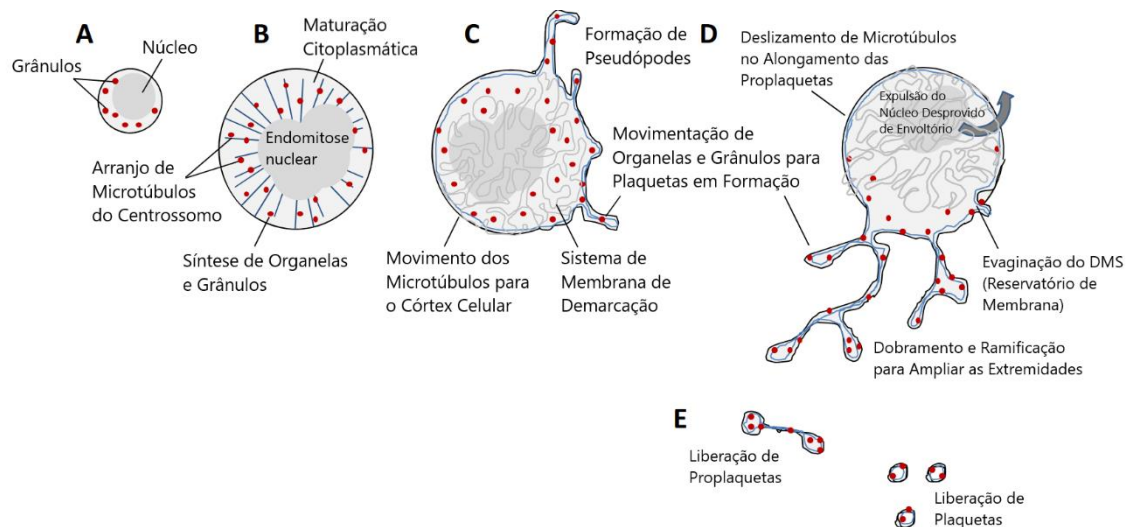
O processo pelo qual as plaquetas são formadas ainda é estudado e existem duas principais teorias de como a formação delas ocorre. Uma das teorias é de que as plaquetas provêm da fragmentação do citoplasma dos megacariócitos, o que originaria plaquetas maduras que são liberadas para a circulação. A segunda teoria, mais aceita atualmente, sugere que, nos estágios finais do seu processo de maturação, os megacariócitos desenvolvem longas extensões ramificadas, semelhantes à pseudópodes, que liberarão proplaquetas para os vasos sanguíneos, onde a maturação da plaqueta irá terminar (Oliveira *et al.*, 2013; Thon; Italiano, 2010).

Uma série de eventos ocorre à medida em que os megacariócitos passam de células imaturas para plaquetas liberadas na circulação sanguínea. O DMS, formado no estágio final de desenvolvimento do megacariócito, desempenha um papel fundamental na formação das proplaquetas e, conseqüentemente, das plaquetas, fornecendo a infraestrutura necessária para o

alongamento das extensões proplaquetárias. Neste processo, o megacariócito cria longas projeções semelhantes a pseudópodes, que se ramificam em estruturas tubulares uniformes, preenchidas por feixes espessos de microtúbulos. Esses microtúbulos impulsionam a extensão das proplaquetas por deslizamento, enquanto organelas e grânulos se movem em direção às extremidades das proplaquetas, onde ficam armazenados (Thon; Italiano, 2010).

Na medida em que as proplaquetas se alongam e ramificam, os microtúbulos continuam a se organizar, formando estruturas em forma de *loop* que permitem a separação dos segmentos terminais. Esse processo é impulsionado pela polimerização contínua de tubulina e a ação de proteínas motoras, como a dineína, que facilita o deslizamento dos microtúbulos. A estrutura das proplaquetas é organizada de maneira que, na extremidade, as organelas e grânulos se concentrem, favorecendo a liberação das plaquetas maduras. As proplaquetas sofrem afinamento, o que aumenta o número de extremidades livres e facilita a liberação final das plaquetas circulantes (Figura 2) (Thon; Italiano, 2010).

Figura 2 – Mecanismo de formação e liberação de proplaquetas e plaquetas



Fonte: traduzido de Thon; Italiano, 2010

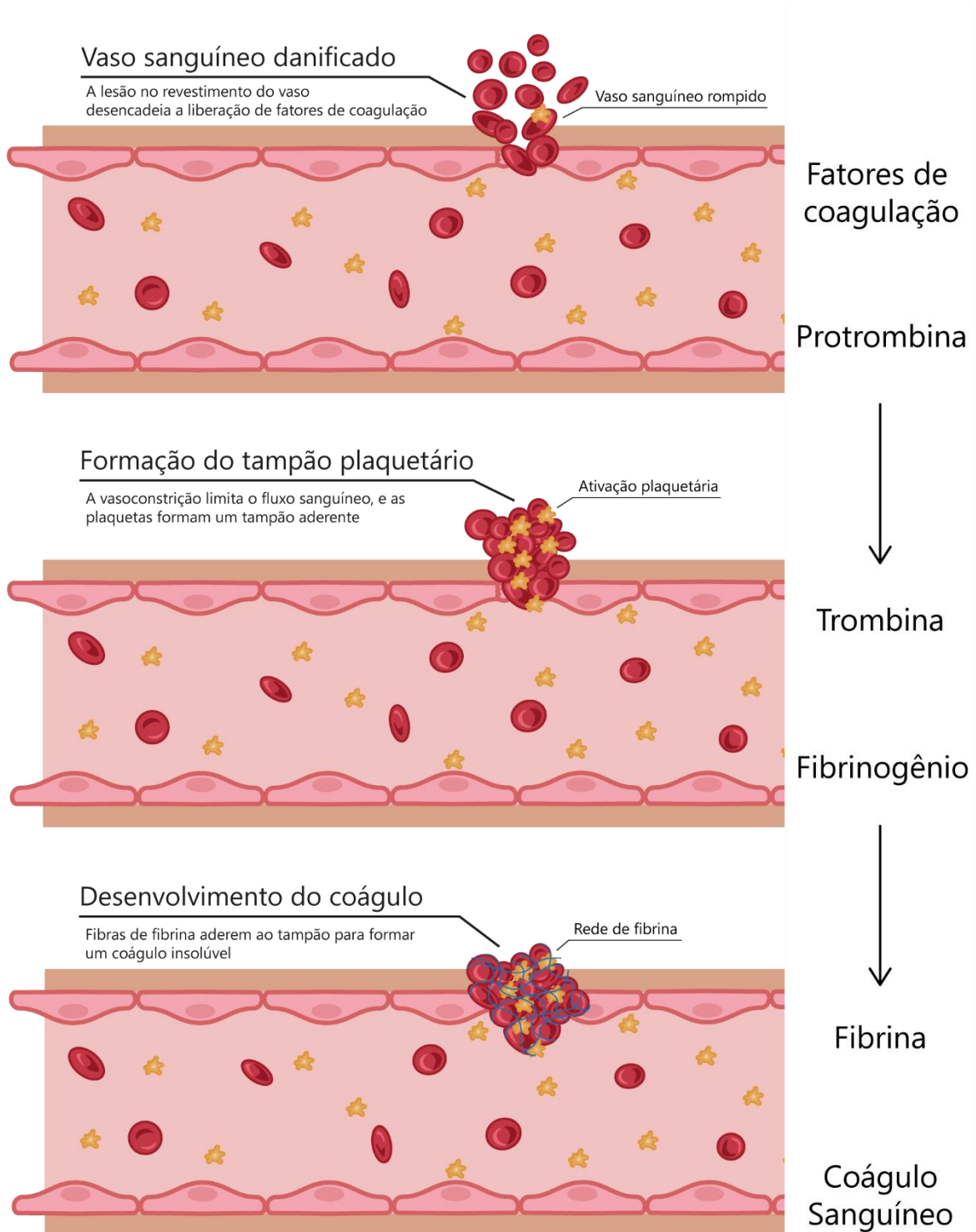
1.1.3 Mecanismos de atuação das plaquetas

As plaquetas são células pequenas, anucleadas, que medem aproximadamente 2 μm de diâmetro e circulam pelo corpo em um estado inativo até entrarem em contato com áreas de dano endotelial (Quinn, 2005; Italiano; Hartwig, 2013). As plaquetas são ativadas principalmente por agentes como colágeno, adenosina difosfato (ADP), tromboxano A2

(TXA₂) e trombina. Além desses, serotonina e epinefrina também desempenham papel secundário no processo de ativação plaquetária. As plaquetas possuem receptores específicos para cada um desses agentes ativadores de plaquetas, também chamados de agonistas, desencadeando uma série de respostas que amplificam a ativação celular (Quinn, 2005).

No local da lesão vascular, as plaquetas aderem ao fator de von Willebrand (FvW), colágeno ou fibronectina, presentes na matriz extracelular do subendotélio. Inicialmente, essa interação com o FvW, mediada pelo complexo glicoproteico GPIb/IX/V das plaquetas, é transitória. No entanto, torna-se irreversível quando o FvW se liga também ao complexo GPIIb/IIIa (integrina α IIb β 3) na superfície das plaquetas (Figura 3). Receptores para colágeno como o GPIa/IIa (α 2 β 1) e GPVI também são fundamentais na adesão e ativação plaquetária, promovendo a liberação de TXA₂ e de conteúdo dos grânulos densos e alfa, além de recrutar outras plaquetas para o local da lesão (Quinn, 2005; Italiano; Hartwig, 2013).

Figura 3 – Mecanismo de formação do trombo sanguíneo



Fonte: adaptado de Blood Academy, 2020

Dessa forma, dentre os efeitos mais notáveis da ativação plaquetária, destacam-se a formação e liberação de TXA₂, a secreção de ADP e serotonina a partir dos grânulos densos e a formação de uma superfície celular com propriedades pró-agregantes e pró-coagulantes, o que vai facilitar a formação da trombina, um dos agonistas mais potentes para as plaquetas. O

TXA2 é um potente vasoconstritor e agente agregante, pois ele estimula a expressão de receptores de adesão ao local da lesão e de agregação a outras plaquetas. A secreção de ADP reforça a ativação plaquetária ao se ligar aos receptores específicos de ADP nas plaquetas circundantes, induzindo-as a mudar de forma e se agregarem. O ADP também estimula a expressão de GPIIb/IIIa, fundamental para a ligação cruzada das plaquetas por meio de fibrinogênio. A serotonina, além de atuar como vasoconstritor, ajuda a manter o trombo estável ao estreitar os vasos sanguíneos. Ela também contribui para a amplificação da ativação plaquetária, promovendo a adesão e agregação de mais plaquetas no local da lesão (Quinn, 2005; Italiano; Hartwig, 2013).

A agregação plaquetária requer uma mudança conformacional da GPIIb/IIIa, o que permite que ela se torne um receptor para fibrinogênio e, em algumas condições, para o FvW. Essa mudança permite que proteínas como fibrinogênio formem pontes entre plaquetas vizinhas ativadas, essencial para a formação de um agregado plaquetário instável. A ativação do GPIIb/IIIa também ocorre em resposta à secreção de grânulos e à exposição de fosfolipídios pró-coagulantes na superfície plaquetária como a fosfatidilserina (PS). Com a ativação, as plaquetas passam por um processo chamado *flip*, em que fosfolipídios pró-coagulantes migram para a superfície da membrana, o que promove a formação de micropartículas e acelera as reações dos complexos pró-coagulantes tenase e protrombinase, o que culminará com a formação em grande escala de trombina. Com a presença de trombina, o fibrinogênio é convertido em fibrina, que se deposita em torno das plaquetas agregadas, estabilizando o tampão hemostático (Quinn, 2005; Italiano; Hartwig, 2013).

Como pode ser observado, as plaquetas são fundamentais para a hemostasia e, por isso, a função plaquetária e a quantidade de plaquetas circulantes são sempre avaliadas em contextos clínicos nos quais há investigação de causas de hematomas fáceis, sangramento anormal ou para prever a resposta hemostática em procedimentos cirúrgicos. Distúrbios como as trombocitopenias, nas quais a contagem de plaquetas está abaixo dos valores de referência, são comuns e podem afetar significativamente a hemostasia, gerando sinais e sintomas clínicos (Quinn, 2005; Italiano; Hartwig, 2013).

1.2 PLAQUETOPENIA

Em indivíduos saudáveis, o valor de referência para a contagem de plaquetas no sangue periférico encontra-se na faixa de 150.000 a 400.000/mm³. Contagens de plaquetas abaixo do

limite de referência indicam a presença de trombocitopenia ou plaquetopenia (Pluthero *et al.*, 2018).

A trombocitopenia pode surgir devido a três principais mecanismos: i) aumento da degradação/consumo das plaquetas, que pode ocorrer no sangue periférico, no baço ou no fígado; ii) devido à redução da sua produção na medula óssea ou iii) por sequestro devido ao hiperesplenismo (Semple *et al.*, 2011). Estas situações podem ocorrer em diferentes condições e doenças como a púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), a síndrome mielodisplásica (SMD), a trombocitopenia induzida por quimioterapia, a anemia aplástica, a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), em cirurgias cardíacas e devido a uma série de distúrbios genéticos relevantes (Thon; Italiano, 2010).

Em situações em que a hemostasia sanguínea é submetida a algum estresse ou desafio, como uma lesão ou um procedimento cirúrgico, as pessoas plaquetopênicas podem experimentar hemorragias ou sangramentos anormais ou desproporcionais para o tamanho da lesão e, algumas vezes, tais sangramentos podem ser fatais. Contudo, dependendo da intensidade da plaquetopenia, sangramentos podem ocorrer mesmo na ausência de desafios (Noris; Pecci, 2017). Esses sangramentos espontâneos costumam ser inicialmente inofensivos, como petéquias, epistaxe ou sangramento gengival, porém, com a evolução da plaquetopenia, podem manifestar-se como sintomas mais preocupantes, como hemorragia geniturinária, gastrointestinal ou, nos casos mais graves, hemorragia intracraniana (Ho-tin-noé; Jadoui, 2018).

Uma forma de reduzir os danos decorrentes da baixa contagem de plaquetas em pessoas com plaquetopenia é a transfusão de hemocomponentes plaquetários, que visam repor as plaquetas circulantes em falta (Garraud *et al.*, 2023). Nos casos de plaquetopenia induzida por falência medular, como em doenças hematológicas ou após quimioterapia e radioterapia, a transfusão profilática de plaquetas é recomendada quando as contagens plaquetárias estão abaixo de $10.000/\text{mm}^3$, especialmente na ausência de fatores de risco. Na presença de fatores de risco associados a eventos hemorrágicos, como febre acima de 38°C , petéquias, equimoses, gengivorragias, doença transplante *versus* hospedeiro, esplenomegalia, uso de medicamentos que reduzem a vida útil das plaquetas, leucocitoses maiores do que $30.000/\text{mm}^3$ ou outras disfunções da hemostasia, recomenda-se a transfusão de plaquetas quando a contagem for inferior a $20.000/\text{mm}^3$. Ainda que todos os pacientes plaquetopênicos enfrentem desafios, a chance de evoluir para algo mais grave e que represente um risco de vida, varia de pessoa para pessoa, e deve-se ponderar uma série de fatores, especialmente em casos especiais, como pacientes pediátricos e adultos com tumores sólidos (Brasil, 2015).

1.3 HEMOCOMPONENTES PLAQUETÁRIOS

Os hemocomponentes plaquetários usados em transfusões são produzidos nos serviços de hemoterapia a partir de ST, coletado por meio de doação sanguínea voluntária. No Brasil, este processo está regulamentado pela Lei nº 10.205, de 21 de março de 2001 “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”.

A partir do ST (Figura 4), é possível obter os seguintes hemocomponentes (Brasil, 2015):

1. Plasma rico em plaquetas (PRP): o PRP é uma etapa fundamental no processamento do sangue para a obtenção do concentrado de plaquetas (CP). Ele é produzido por meio de uma centrifugação leve do ST, que promove a separação em duas fases distintas, a camada superior, composta por plasma contendo uma alta concentração de plaquetas (PRP), e a camada inferior, onde se encontram as hemácias e os leucócitos, acumulados no fundo da bolsa. Após essa separação inicial, o CH estará pronto para uso. Já o PRP será submetido a uma nova centrifugação, mais intensa, para promover a sedimentação das plaquetas. Esse processo permite separar o plasma do CP, garantindo a obtenção de um produto de alta qualidade.
2. Concentrado de hemácias (CH): composto principalmente por hemácias, mas também contém uma pequena quantidade de plasma, leucócitos e plaquetas;
3. Concentrado de plaquetas (CP): uma suspensão de plaquetas em um pouco de plasma e leucócitos;
4. Plasma fresco congelado (PFC): o plasma é separado de uma unidade de ST por centrifugação ou obtido por aférese, sendo congelado completamente dentro de um prazo de até 8 horas após a coleta e mantido, no mínimo, a 18°C negativos. O plasma é preservado com todos os fatores de coagulação;
5. Plasma fresco congelado em 24 horas (PFC24): o plasma é separado entre 8 e 24 horas após a coleta do ST e congelado completamente em até uma hora pós separação. Possui as mesmas indicações que o PFC.
6. Crioprecipitado (CRIO): composto por fibrinogênio, fatores VIII e XIII, plasma e FvW (Brasil, 2015; Ferreira, 2013).

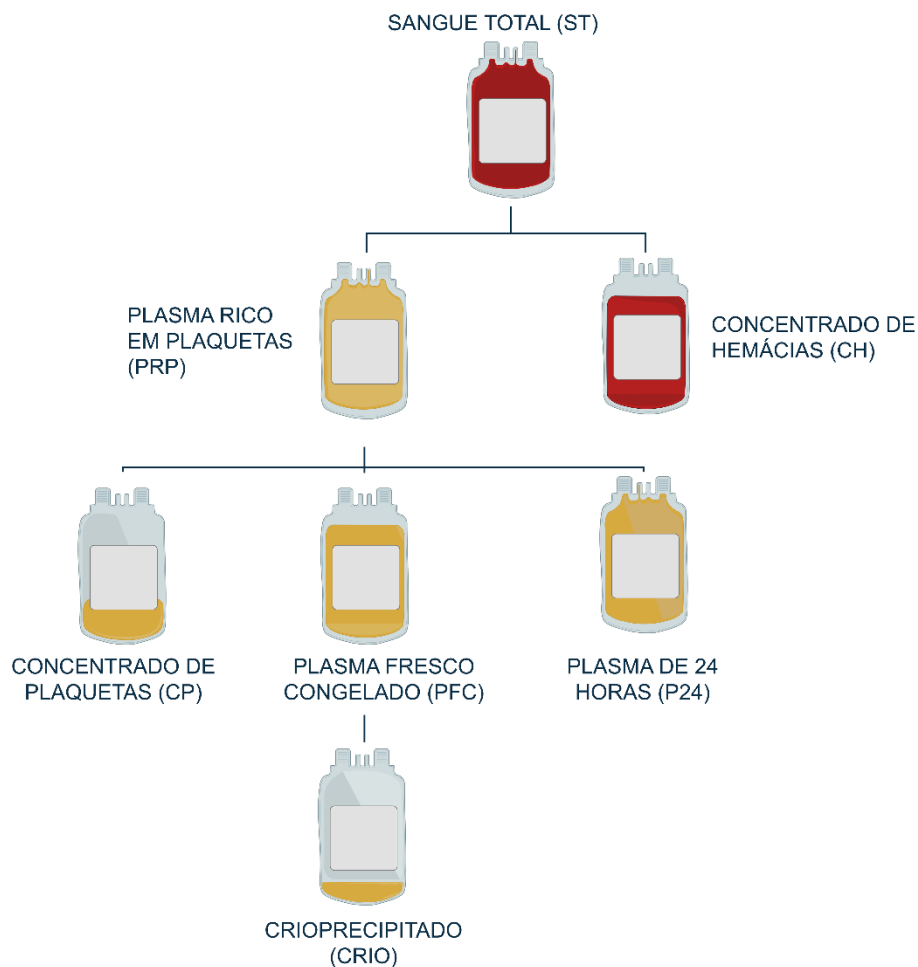
Figura 4 – Bolsa de sangue total



Fonte: da autora

Os hemocomponentes são obtidos a partir do ST por meio de processos físicos como centrifugação e congelamento (Figura 5) (Brasil, 2015). Com a centrifugação da bolsa de ST, é possível obter o CH, cujo uso é recomendado no tratamento ou prevenção da iminente e inadequada liberação de oxigênio aos tecidos, além dos casos de hemorragia em que há perda volêmica superior a 30% da volemia total. Em pacientes com essa condição, a hemorragia pode se agravar rapidamente, levando à falência de múltiplos órgãos e, se não tratada prontamente, pode resultar em óbito. A validade da bolsa de CH varia conforme a solução conservadora utilizada, mas, no geral, ela encontra-se entre 35 e 42 dias (Brasil, 2015).

Figura 5 – Produtos originados a partir do ST



Fonte: adaptado de Brasil (2014)

O CP pode ser obtido por duas formas: a partir do ST ou por aférese (Figura 6). Na doação por aférese, o sangue do doador é coletado e, através de um separador celular automatizado, as plaquetas são separadas por centrifugação, enquanto o restante do sangue retorna ao doador pela mesma via venosa. Uma unidade de bolsa de aférese equivale de seis a oito unidades de CP obtidas de ST, portanto, esse método é fundamental no tratamento de pacientes gravemente plaquetopênicos, pois permite a reposição de um maior número de plaquetas com um aumento menor da volemia (Brasil, 2015).

Figura 6 – Doação por aférese



Fonte: Jornal da Cidade, 2023

Figura 7 – Bolsa de concentrado de plaquetas (CP) obtido por aférese



Fonte: da autora

As bolsas de CP obtidas a partir de ST podem ser produzidas por dois métodos diferentes: i) o primeiro envolve uma centrifugação em duas etapas, na primeira, ocorre uma centrifugação leve para obter o PRP (Figura 8) e, em seguida, o PRP é novamente centrifugado sob alta velocidade para obtenção do CP, uma suspensão de plaquetas no plasma; ii) o segundo método é realizado com o auxílio de extratores automáticos de plasma, utilizando um sistema de bolsas-satélite que ligam-se à matriz tanto pela parte superior quanto pela inferior (*top and bottom*), em que busca-se remover a camada leucoplaquetária (*buffy coat*) (Figura 9) por um processo de centrifugação. O plasma que se encontra na parte superior é transferido para uma bolsa satélite, enquanto o concentrado de hemácias é coletado na saída inferior da bolsa. O *buffy coat* permanece na bolsa original, e este pode ser combinado com outros a fim de ser armazenado em um *pool* de plaquetas (Figura 10), o que permite uma redução de aproximadamente 90% no teor de leucócitos contaminantes (Brasil, 2015).

Figura 8 – Plasma rico em plaquetas (PRP)



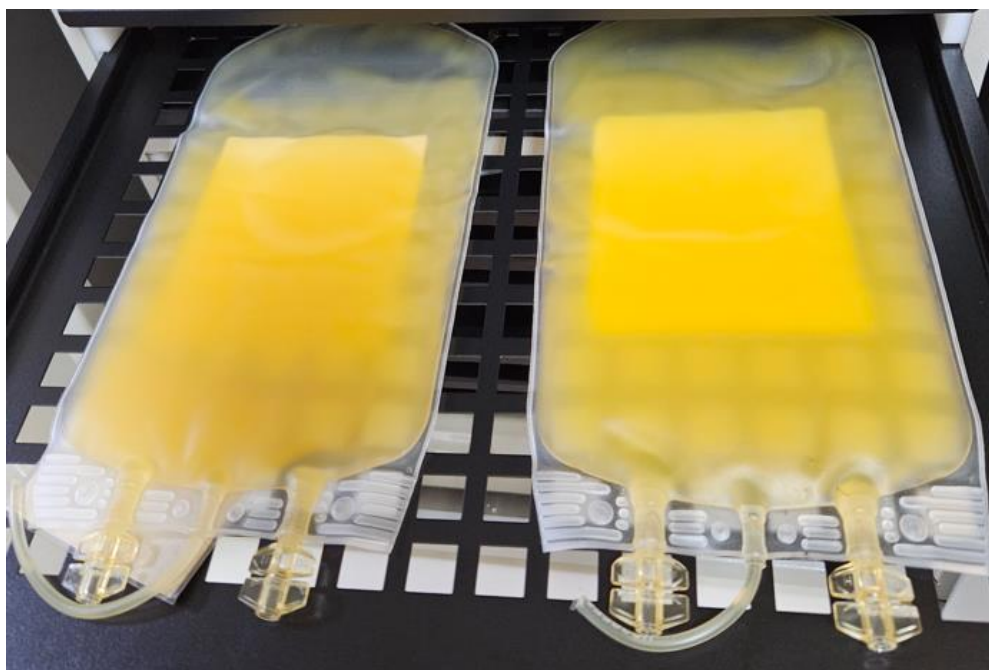
Fonte: da autora

Figura 9 – *Buffy Coat*



Fonte: da autora

Figura 10 – *Pool de plaquetas*



Fonte: da autora

Independentemente do método de obtenção, aférese ou centrifugação, os CPs são armazenados à temperatura ambiente (22 ± 2 °C), sob agitação leve e sem qualquer tipo de solução aditiva (Figura 10), nessas condições, a sua validade é de três a cinco dias (Brasil, 2015).

Figura 11 – Concentrado de plaquetas (CP) armazenados sob agitação



Fonte: da autora

1.4 IMPORTÂNCIA CLÍNICA DO USO DE CONCENTRADOS DE PLAQUETAS

As transfusões de plaquetas desempenham um papel essencial na prática médica, e são fundamentais para o manejo de condições que envolvem trombocitopenia e outros distúrbios hemorrágicos. As plaquetas são frequentemente transfundidas em diversas situações clínicas, podem ser utilizadas tanto de forma terapêutica, para conter hemorragias agudas, quanto profilática, visando prevenir sangramentos em pessoas plaquetopênicas (Yuan; Otrrock, 2021).

No Brasil, a transfusão do CP é indicada nas seguintes situações:

- a) Plaquetopenias por falência medular: a falência medular causada por doenças hematológicas ou tratamentos como quimioterapia e radioterapia envolve o uso de transfusões com caráter profilático nas seguintes situações (Quadro 1):
 - Se as contagens forem inferiores a $10.000/\text{mm}^3$ e não houver presença de fatores de risco (Brasil, 2015);
 - Se as contagens forem inferiores a $20.000/\text{mm}^3$ na presença de fatores hemorrágicos, como febre alta ($>38^\circ\text{C}$), sinais leves de sangramento (como petéquias, equimoses e sangramento gengival), doença do enxerto contra o hospedeiro (GVHD – *graft versus host disease*), esplenomegalia, uso de medicamentos que reduzem a vida útil das

plaquetas (como antibióticos/antifúngicos), hiperleucocitose (contagens acima de 30.000 leucócitos/mm³), outros distúrbios da coagulação, presença de outras doenças que afetam a hemostasia (como a leucemia promielocítica aguda) ou uma queda rápida na contagem de plaquetas. Além disso, pacientes adultos com tumores sólidos têm maior risco de sangramento ao serem submetidos à quimioterapia e/ou radioterapia, principalmente quando há necrose tumoral. Nesses casos, também é recomendado a transfusão de plaquetas. Para pacientes pediátricos estáveis, considera-se a transfusão de plaquetas quando a sua contagem for inferior a 5.000/mm³ (Brasil, 2015).

Quando a causa da plaquetopenia por falência medular é por razões de doenças e torna-se uma situação crônica é recomendado a transfusão de plaquetas somente quando as contagens atingirem 5.000/mm³ nos pacientes estabilizados. Aqueles pacientes que apresentam episódios hemorrágicos devem receber transfusão quando apresentarem contagens inferiores a 10.000/mm³ (Brasil, 2015).

Quadro 1 – Indicação de transfusão de CP em condições de plaquetopenias por falência medular

Condição	Contagem de indicação de transfusão
Na ausência de fatores de risco para ocorrência de sangramentos espontâneos	Inferior a 5.000/mm ³ – 10.000/mm ³
Na presença de fatores de risco para ocorrência de sangramentos espontâneos	Inferior a 20.000/mm ³
Na realização de pequenos procedimentos cirúrgicos (biópsias exceto biópsia hepática e renal, acesso venoso central, coleta de líquido)	Inferior a 30.000/mm ³
Na realização de procedimentos cirúrgicos de médio e grande porte	Inferior a 50.000/mm ³
Na realização de neurocirurgias e cirurgias oftalmológicas e em pacientes pós-procedimento com circulação extracorpórea	Inferior a 100.000/mm ³

Fonte: Marcelo Addas Carvalho, 2013

b) Distúrbios associados a alterações de função plaquetária: entre as principais doenças associadas a alterações na função plaquetária, cita-se a trombostenia de Glanzman (deficiência congênita da GPIIb/IIIa), a síndrome de Bernard-Soulier (deficiência da GPIb/IX) e a síndrome da plaqueta cinza (deficiência dos grânulos alfa). Tais condições comprometem a função plaquetária, entretanto, a ocorrência de sangramentos graves é

pouco frequente nesses casos. Quando ocorrem, é recomendada inicialmente a utilização de agentes antifibrinolíticos e DDAVP (1-deamino-8-D-arginina vasopressina). A transfusão de CP é indicada caso esses medicamentos não sejam suficientes para controlar a hemorragia, especialmente sob o contexto de procedimentos cirúrgicos e/ou invasivos (Brasil, 2015).

Além das doenças hereditárias, a função plaquetária pode ser significativamente comprometida durante procedimentos cardíacos, especialmente em intervenções invasivas que utilizam circulação extracorpórea. Caso o tempo de circulação extracorpórea se estenda além de 90 a 120 minutos, a função das plaquetas pode sofrer alterações devido à ativação plaquetária, o que pode resultar em sangramentos difusos durante a cirurgia. Nessa circunstância, mesmo que a contagem de plaquetas seja superior a $50.000/\text{mm}^3$, recomenda-se a transfusão de CP para auxiliar no controle do sangramento (Brasil, 2015).

- c) Plaquetopenias por diluição ou destruição periférica: transfusão maciça é definida como o recebimento de dez ou mais unidades de concentrado de hemácias em um período de 24 horas (Howard, 2022). Em pacientes submetidos a esse volume de reposição, é esperada uma contagem de plaquetas inferior a $50.000/\text{mm}^3$ se aproximadamente duas volemiás sanguíneas forem trocadas. Nessa situação, recomenda-se a transfusão de CP quando a contagem estiver abaixo de $50.000/\text{mm}^3$ ou inferior a $100.000/\text{mm}^3$ na presença de alterações graves da hemostasia, trauma múltiplo ou lesão no sistema nervoso central (Brasil, 2015).
- d) Procedimentos cirúrgicos ou invasivos em pacientes plaquetopênicos: devido à dificuldade de comparação entre os trabalhos realizados na área, não existe uma definição de critérios conclusivos para a indicação de transfusão de CP em pacientes plaquetopênicos submetidos a procedimentos cirúrgicos ou invasivos. O Quadro 2 demonstra diferentes critérios de indicação para transfusão de CP em situações cirúrgicas específicas que podem ser utilizados como orientação de conduta (Brasil, 2015).

Quadro 2 – Indicação de transfusão para procedimentos cirúrgicos e/ou invasivos

Condição	Concentração desejada para o procedimento
Punção lombar para coleta de líquido ou quimioterapia <ul style="list-style-type: none"> • pacientes pediátricos • pacientes adultos 	superior a 10.000/mm ³ superior a 20.000/mm ³
Biópsia e aspirado de medula óssea	superior a 20.000/mm ³
Endoscopia digestiva <ul style="list-style-type: none"> • sem biópsia • com biópsia 	superior a 20.000 – 40.000/mm ³ superior a 50.000/mm ³
Biópsia hepática	superior a 50.000/mm ³
Broncoscopia com instrumento de fibra óptica <ul style="list-style-type: none"> • sem biópsia • com biópsia 	superior a 20.000 – 40.000/mm ³ superior a 50.000/mm ³
Cirurgias de médio e grande porte	superior a 50.000/mm ³
Cirurgias oftalmológicas e neurológicas	superior a 80.000/mm ³ – 100.000/mm ³

Fonte: Marcelo Addas Carvalho, 2013

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão narrativa sobre aditivos para conservação de plaquetas em hemocomponentes.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar os diferentes tipos de aditivos utilizados na conservação de plaquetas em hemocomponentes, compreendendo sua composição, origem e seus respectivos mecanismos de ação;
2. Explorar as vantagens oferecidas pelos aditivos na conservação de plaquetas, em comparação com os métodos atuais de preservação;
3. Examinar as possíveis desvantagens relacionadas ao uso de aditivos na preservação de plaquetas em hemocomponentes, tais como efeitos adversos ou restrições técnicas;
4. Explorar as direções presentes e futuras na pesquisa e desenvolvimento de novos aditivos para a preservação de plaquetas em hemocomponentes.

3 METODOLOGIA

A elaboração deste trabalho foi conduzida por meio de uma revisão narrativa da literatura científica disponível sobre o tema. Os artigos utilizados foram selecionados na base de dados PubMed, reconhecida por sua relevância e abrangência em estudos na área da saúde. Para a busca, foram utilizados descritores específicos, como "*platelet additive solutions*", "*platelet storage*", "*platelet transfusion*", e "*blood banks*", em combinações com operadores booleanos ("and", "or") para refinar os resultados.

Os critérios de inclusão envolveram artigos em inglês e estudos que abordassem diretamente os efeitos das PAS sobre a viabilidade, funcionalidade e estabilidade das plaquetas. Foram priorizados artigos que tratassem de aspectos técnicos, clínicos e regulamentares no contexto norte-americano.

Esta abordagem permitiu a construção de uma visão abrangente sobre o tema, abordando os avanços, limitações e perspectivas futuras no uso de PAS para conservação de plaquetas.

4 REVISÃO NARRATIVA

4.1 ADITIVOS NA CONSERVAÇÃO DE PLAQUETAS

As pesquisas envolvidas no desenvolvimento de PAS tiveram início na década de 1980, após a constatação de que o uso exclusivo de plasma nos CP poderia ser prejudicial para sua conservação, resultando em alterações no pH e, conseqüentemente, na viabilidade celular. Diante desses desafios, foi dado início aos estudos sobre o desenvolvimento de PAS (Rock *et al.*, 1985).

Inicialmente, as PAS foram criadas para substituir o plasma residual no armazenamento do CP, a fim de aumentar a qualidade das plaquetas. Entretanto, durante o seu uso foram observados demais benefícios, incluindo a extensão de dias no armazenamento das plaquetas para até 13 dias e diminuição das reações alérgicas relacionadas à transfusão nos pacientes que receberam plaquetas conservadas com PAS, para citar alguns benefícios (Meer *et al.*, 2020).

A utilização de PAS como aditivo nas bolsas de plaquetas permitiu a inclusão de componentes com efeitos específicos sobre as plaquetas, que normalmente não estariam presentes no plasma ou no anticoagulante. Com a diversidade de formulações possíveis, surgiu a necessidade de um sistema de padronização que facilitasse a comparação entre diferentes tipos de soluções aditivas. Para isso, foi desenvolvida uma terminologia padrão para as PAS, adotando uma nomenclatura genérica que as classifica de A a G (PAS-A a PAS-G) com base nos componentes específicos incluídos em cada formulação. Essa categorização permite uma abordagem mais organizada e consistente ao discutir as propriedades e aplicações dos diferentes tipos de PAS (Gulliksson, 2014).

4.1.1 Vantagens do uso de aditivos de plaquetas

As PAS desempenham um papel essencial na conservação de plaquetas, oferecendo vantagens significativas para a estabilidade e eficácia das transfusões. As principais vantagens do uso de PAS incluem:

1. Redução de reações adversas à transfusão: o uso de PAS reduz a quantidade de plasma necessário para a conservação das plaquetas, o que atenua a presença de proteínas plasmáticas e anticorpos, levando a uma menor incidência de reações transfusionais como reações alérgicas e febris, e contribui para o alívio de

complicações graves como a síndrome pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI) (Rajashekaraiyah; Rajanand, 2022; Weisberg *et al.*, 2018).

2. Estabilidade no metabolismo das plaquetas: o uso de PAS demonstrou ser eficaz no metabolismo das plaquetas, mantendo-o estável durante o período de estoque. Componentes como acetato e fosfato fornecem fontes alternativas de energia, reduzindo a produção de lactato e ajudando a manter o pH dentro de uma faixa segura. Como resultado, têm-se a preservação da viabilidade das plaquetas e redução do risco de degradação durante o armazenamento prolongado (Gulliksson, 2002; Meer, 2007).
3. Aumento da durabilidade das plaquetas: em comparação com o armazenamento em plasma integral, as PAS permitem que as plaquetas mantenham sua funcionalidade por períodos mais longos. Algumas formulações podem estender a durabilidade das plaquetas para até nove dias, dependendo das condições de conservação. Isso aumenta a flexibilidade e a eficiência na gestão dos estoques de plaquetas nos bancos de sangue (Aubron *et al.*, 2018; Hornsey *et al.*, 2006;).
4. Menor ativação e lesão de armazenamento: as plaquetas armazenadas em PAS apresentam menor expressão de marcadores de ativação, como CD62P e fosfatidilserina, o que indica uma menor taxa de ativação precoce. Esse efeito reduz a "lesão de armazenamento", preservando melhor a integridade e a funcionalidade das plaquetas até o momento da transfusão (Gulliksson, 2002; Van Aelst *et al.*, 2024).
5. Facilita o tratamento de inativação de patógenos: o uso de PAS possibilita a implementação de técnicas de inativação de patógenos, como o tratamento fotodinâmico, que pode ser aplicado com menos plasma. Isso é especialmente vantajoso para aumentar a segurança transfusional, minimizando o risco de transmissão de doenças infecciosas (Andreu *et al.*, 2007).

4.1.2 Desvantagens do uso de aditivos de plaquetas

Embora o uso de PAS traga benefícios significativos para o armazenamento seguro de plaquetas, é importante considerar algumas desvantagens que acompanham sua utilização:

1. Redução da contagem de plaquetas: em alguns casos, o uso de PAS pode resultar em uma ligeira diminuição na contagem final de plaquetas no concentrado, devido ao processo de substituição do plasma pelo aditivo. Essa redução pode impactar a

eficácia clínica do hemocomponente, especialmente em pacientes que requerem alta concentração de plaquetas para controle de hemorragias graves (Van Aelst *et al.*, 2024; Weisberg *et al.*, 2018).

2. Duração de armazenamento limitada: embora os PAS permitam a conservação das plaquetas por até sete dias em condições normais, sua eficácia tende a diminuir em períodos de armazenamento mais longos, especialmente se o pH ou a glicose não forem bem mantidos. Essa limitação pode ser desafiadora para bancos de sangue com menor frequência de reposição de estoques (Aubron *et al.*, 2018; Meer, 2007).
3. Aumento nos custos e logística de implementação: a introdução de PAS exige adequação nas práticas de armazenamento e um custo inicial mais elevado em comparação com o armazenamento em plasma integral. Isso pode ser um desafio financeiro e logístico, principalmente para centros de menor capacidade ou em regiões com orçamento limitado (Hornsey *et al.*, 2006).
4. Risco potencial de ativação plaquetária: alguns estudos observam que, embora as PAS reduzam a ativação precoce em relação ao plasma puro, ainda ocorre alguma ativação das plaquetas ao longo do tempo. Isso pode impactar negativamente a eficácia das transfusões, principalmente se houver aumento na expressão de marcadores de ativação em períodos mais longos de armazenamento (Aubron *et al.*, 2018; Gulliksson, 2002;).
5. Dependência de plasma residual: para garantir a estabilidade metabólica, alguns PAS requerem uma pequena quantidade de plasma residual (entre 20% a 40%), o que limita o potencial de redução total do uso de plasma. Esse volume residual é necessário para fornecer glicose e outras substâncias essenciais que auxiliam no metabolismo das plaquetas (Andreu *et al.*, 2007; Gulliksson, 2014;).

4.1.3 Aspectos essenciais para a eficácia das soluções aditivas no armazenamento de plaquetas

Um dos principais fatores na avaliação de eficácia dos PAS é a capacidade de manter o pH em faixa adequada para evitar a ativação prematura e a degradação das plaquetas. De acordo com as diretrizes do *Food and Drug Administration* (FDA), o pH das bolsas de CP deve ser mantido igual ou superior a 6,2 durante o período de armazenamento, limite considerado essencial para minimizar o risco de lesão de armazenamento e preservar a funcionalidade das plaquetas (United States, 2024).

A lesão de armazenamento pode ser caracterizada como uma série de mudanças bioquímicas e estruturais que ocorrem nas plaquetas durante o período de estoque e que levam a sua ativação prematura. A ativação das plaquetas na bolsa de CP causa uma degranulação das mesmas e acarreta na perda da capacidade hemostática, o que afeta a sua eficácia pós-transfusão (Van Aelst *et al.*, 2024). A expressão de P-selectina (CD62P) e a exposição de fosfatidilserina são marcadores precoces de ativação plaquetária e por isso a constatação da diminuição das suas expressões é empregada como indicador de preservação da qualidade funcional das plaquetas durante o armazenamento (Van Aelst *et al.*, 2024).

A manutenção da qualidade metabólica das plaquetas é outro aspecto crucial no armazenamento das bolsas de CP. Nesse sentido, idealmente, os aditivos devem fazer com que as plaquetas diminuam o consumo de glicose e a produção de lactato. A redução na produção de lactato é particularmente importante, pois concentrações elevadas de ácido láctico podem acidificar o meio, levando a uma queda no pH e afetando a viabilidade das plaquetas. Essas formulações, em combinação com os demais componentes, ajudam a estabilizar o metabolismo das plaquetas durante o armazenamento, mantendo a função energética e prolongando a vida útil do CP (Gulliksson, 2002; Meer, 2007).

4.1.4 Principais Constituintes das Soluções Aditivas para Conservação de Plaquetas

4.1.4.1 Primeiras gerações de PAS

A primeira geração de PAS, denominado como PAS-II ou PAS-B (T-Sol), apresentava uma composição simples, contendo apenas ingredientes básicos como cloreto de sódio, citrato de sódio e acetato de sódio (Van Aelst *et al.*, 2024). O citrato de sódio e o acetato de sódio desempenham papéis fundamentais na conservação das plaquetas em soluções aditivas, sendo essenciais para o equilíbrio metabólico durante o armazenamento. O citrato de sódio atua como anticoagulante, prevenindo a ativação precoce das plaquetas e contribuindo para a estabilidade e viabilidade celular. Já o acetato de sódio é utilizado como uma fonte de energia alternativa, sustentando o metabolismo oxidativo das plaquetas e ajudando a evitar a acidificação do meio. Esses componentes foram elementos chave nas formulações iniciais de PAS, fornecendo uma base para o desenvolvimento de soluções mais complexas nas gerações subsequentes (Andreu *et al.*, 2007).

De acordo com Hornsey *et al.* (2006), o PAS-III ou PAS-C (InterSol), surgiu com a adição de fosfato à formulação original, que continha apenas cloreto de sódio, citrato de sódio e acetato de sódio. A adição do fosfato à solução permitiu uma melhor estabilidade do pH, devido ao seu efeito tampão; também possibilitou que uma maior concentração de ATP intracelular seja mantida durante toda a conservação (Andreu *et al.*, 2007). Essas características permitiram que esse aditivo preservasse as plaquetas por até sete dias, o que é considerado um ganho em comparação com os cinco dias de conservação das bolsas contendo apenas plasma (Gulliksson, 2014; Hornsey *et al.*, 2006; Van Aelst *et al.*, 2024). Um efeito adverso decorrente da adição do fosfato foi o aumento do metabolismo da glicose, o que resulta no aumento da produção de lactato, o que não é desejado para a manutenção da qualidade funcional das plaquetas (Hornsey *et al.*, 2006).

Para solucionar o problema de produção de lactato, uma nova geração de PAS, classificado como PAS-E e conhecido como PAS-IIIM ou SSP+, foi desenvolvida com a inclusão de íons de potássio e magnésio (Van Aelst *et al.*, 2024). Um estudo realizado por Gulliksson *et al.* (2002) comparou os parâmetros metabólicos e funcionais de PAS-III e PAS-IIIM (modificado com potássio e magnésio) e os resultados indicaram que o PAS-IIIM apresentou menor atividade metabólica da glicose e redução na produção de lactato em relação ao PAS-III, tornando evidente uma taxa glicolítica mais baixa. Essa modificação contribuiu para uma melhor preservação do pH e menor acúmulo de lactato ao decorrer do tempo (Gulliksson *et al.*, 2002). Ademais, as soluções enriquecidas com potássio e magnésio são recomendadas por aprimorar a funcionalidade das plaquetas (PLT) e possibilitar a redução do plasma para 20% (Gulliksson *et al.*, 2002; Gulliksson *et al.*, 2003). Quanto à vida útil das plaquetas conservadas com solução aditiva PAS-IIIM, um estudo *in vitro* conduzido por Hornsey *et al.* (2006) demonstrou que os parâmetros das plaquetas armazenadas foram preservados até o nono dia, incluindo o pH, que permaneceu dentro da faixa ideal de 6,4 a 7,4. No entanto, os autores ressaltaram a importância de estudos *in vivo* para validar esses achados e compreender o impacto clínico dos resultados observados (Hornsey *et al.*, 2006).

Além das vantagens anteriormente mencionadas, o magnésio atua na modulação da ligação do ADP ao fibrinogênio, reduzindo a agregação plaquetária, enquanto o potássio auxilia na regulação do efluxo iônico através da membrana plaquetária, contribuindo para a estabilidade estrutural. Esses efeitos combinados resultam em menor ativação das plaquetas, refletido pela menor expressão de P-selectina (CD62P) e fosfatidilserina (Gulliksson *et al.*, 2002). A baixa exposição desses marcadores até o sexto dia de armazenamento sugere uma menor taxa de ativação e, portanto, uma preservação da qualidade das plaquetas. Esses

resultados reforçam que o SSP+ é eficaz no prolongamento da vida útil das plaquetas, sem o comprometimento da sua funcionalidade (Van Aelst *et al.*, 2024; Hornsey *et al.*, 2006).

4.1.4.2 Evolução das gerações de PAS

Após o desenvolvimento do PAS-E, Gulliksson (2014), com base em estudos anteriores de autores como Holme *et al.* (1994), Murphy (1999) e Sandgren *et al.* (2010), relatou que a formulação foi aprimorada para incluir glicose e cálcio, resultando no InterSol-G. Essa reformulação buscou atender às necessidades de manter condições metabólicas e funcionais ideais das plaquetas durante o armazenamento, especialmente em concentrações reduzidas de plasma. O InterSol-G, concebido como uma evolução das formulações anteriores de PAS, mantém uma estrutura básica semelhante, mas incorpora componentes essenciais como citrato de sódio, acetato de sódio, fosfato de sódio, cloreto de magnésio, cloreto de potássio, cálcio e glicose, evidenciando avanços em relação às formulações anteriores (Gulliksson, 2014).

O efeito do cálcio nas PAS varia dependendo das condições de armazenamento e da composição das soluções. Weis-Fogh (1985) demonstrou que o cálcio desempenha um papel importante em pH elevado, reduzindo a permeabilidade da membrana ao potássio e ajudando a estabilizar o gradiente iônico, enquanto em pH mais baixo seu impacto é menos significativo. Wagner *et al.* (2010) destacaram que o cálcio é especialmente benéfico em soluções com baixo teor de plasma residual (cerca de 5%), em que contribui para a manutenção da forma discoide das plaquetas e reduz a ativação celular pela diminuição da expressão de CD62P. No entanto, Gulliksson (2014) indicou que em condições com 20% de plasma residual, a adição de cálcio teve pouco impacto nas características metabólicas e celulares. Esses achados sugerem que, embora o cálcio possa ser benéfico em contextos específicos, sua eficácia depende da quantidade de plasma residual e da composição geral do PAS, não sendo indispensável para a viabilidade e funcionalidade das plaquetas em todas as condições de armazenamento (Weis-Fogh, 1985; Wagner *et al.*, 2010; Gulliksson, 2014).

Diferente do cálcio, a glicose é um componente essencial nas PAS devido ao papel que desempenha no metabolismo energético dessas células durante o seu armazenamento. Saunders *et al.* (2013) observaram que a ausência de glicose em PAS resulta em uma queda acentuada nas concentrações de ATP, aumento de marcadores de morte celular e maior ativação plaquetária. De maneira complementar, Van der Meer (2007) destacou que, embora a glicose contribua para a produção de ácido lático, a adição de compostos tamponantes, como fosfato ou bicarbonato, é capaz de mitigar o efeito da acidificação e preservar a viabilidade das

plaquetas. Gulliksson (2014) reforça que a glicose é indispensável em soluções modernas, garantindo a estabilidade metabólica e funcional das plaquetas, mesmo em condições de plasma residual reduzido.

Apesar de sua importância no metabolismo energético, a glicose também apresenta desafios, como o risco de caramelização em condições inadequadas de processamento ou armazenamento. Esse fenômeno, associado à degradação térmica da glicose, pode levar à formação de compostos que comprometem a qualidade das PAS e, potencialmente afetam a funcionalidade das plaquetas durante o armazenamento (Saunders *et al.*, 2013; Meer, 2007). Para mitigar esses efeitos, estudos realizados por Saunders *et al.* (2013) e Van der Meer (2007) destacam que esses efeitos podem ser mitigados pela adição de compostos tamponantes, como fosfato e bicarbonato, que ajudam a manter o pH neutro ao longo do tempo. Alternativas, como o uso de acetato em combinação com glicose, também têm sido exploradas, oferecendo benefícios como a geração de bicarbonato, que fornece capacidade tamponante adicional (Meer, 2007).

A adição de bicarbonato às PAS tem se mostrado uma estratégia eficaz para fortalecer a capacidade tamponante e manter a estabilidade do pH durante o armazenamento. Van der Meer (2007) destaca que o bicarbonato atua como um tamponante eficiente, prevenindo a acidificação do meio causada pela produção de ácido lático durante o metabolismo das plaquetas. Essa abordagem foi ainda mais aprimorada com o desenvolvimento do PAS-5, resultado da adição de bicarbonato de sódio ao InterSol-G, criando uma solução com maior capacidade de regulação do pH e preservação das condições metabólicas das plaquetas (Gulliksson, 2014). Saunders *et al.* (2013) complementam que o uso combinado de bicarbonato e outros tamponantes, como fosfato, potencializa a manutenção de um ambiente neutro, garantindo a funcionalidade e viabilidade das plaquetas ao longo do tempo. Além disso, o bicarbonato apresenta a vantagem de ser gerado de forma endógena a partir do metabolismo de compostos como o acetato, o que contribui para uma regulação mais eficiente do pH (Meer, 2007). Todavia, o bicarbonato não é necessário em todos os tipos de armazenamento de plaquetas, pois sua eficácia depende das condições específicas do meio, como a quantidade de plasma residual, o tipo de fonte energética utilizada e os tamponantes presentes na solução aditiva. Em soluções com maior teor de plasma residual, o próprio plasma contribui para a capacidade tamponante, enquanto soluções que utilizam acetato como fonte energética podem gerar bicarbonato endógeno durante o metabolismo das plaquetas, reduzindo a necessidade de sua adição externa (Meer, 2007; Gulliksson, 2014). Alternativamente, tamponantes como o

fosfato podem substituir o bicarbonato em determinadas formulações, especialmente em soluções como o InterSol (Meer, 2007).

O desenvolvimento da PAS-G representa uma das formulações mais avançadas na conservação de plaquetas, integrando componentes que aperfeiçoam o ambiente de armazenamento e reduzem reações adversas pós-transfusionais. Projetado para permitir o armazenamento seguro com quantidades reduzidas de plasma residual, a PAS-G contém uma combinação aprimorada de eletrólitos e agentes tamponantes, incluindo ácido cítrico, citrato de sódio, glicose, potássio, magnésio, fosfato e bicarbonato. O ácido cítrico e o citrato de sódio atuam juntos para fornecer efeito anticoagulante e auxiliar na manutenção do pH (Gulliksson, 2014). Além disso, o bicarbonato, aliado ao fosfato, reforça a capacidade tamponante, enquanto a glicose e o acetato oferecem fontes complementares de energia metabólica, reduzindo a produção de ácido lático e preservando a viabilidade das plaquetas por até sete dias em condições de armazenamento padrão, com a manutenção do pH dentro de uma faixa ideal (acima de 6,2) durante esse período. Isso é comparável ao armazenamento em plasma, mas com as vantagens adicionais de menor dependência de plasma residual e menor risco de reações adversas pós-transfusionais (Meer, 2007; Saunders *et al.*, 2013).

A M-sol é uma PAS formulada para otimizar o armazenamento com baixas quantidades de plasma residual, permitindo concentrações reduzidas a 5%. Estudos *in vitro* demonstraram que a M-sol mantém a viabilidade e funcionalidade das plaquetas por até sete dias, preservando o pH acima de 6,2, mesmo em condições de baixo plasma residual (Gravemann *et al.*, 2015; Sandgren *et al.*, 2010). Sua composição inclui glicose, citrato, acetato, bicarbonato, potássio e magnésio, além da possibilidade de inclusão de cálcio, que desempenha um papel importante na manutenção do gradiente de íons de potássio, ajudando a preservar a integridade e a morfologia das plaquetas (Gulliksson, 2014; Weis-Fogh, 1985). A ausência de fosfato, um tamponante comum em outras PAS, diferencia a M-sol e exige maior dependência de bicarbonato e acetato para a regulação do pH. Estudos destacam que o acetato presente na solução é metabolizado para formar bicarbonato endógeno, reforçando a capacidade tamponante durante o armazenamento (Meer, 2007; Saunders *et al.*, 2013). Além disso, o potássio e o magnésio auxiliam na estabilização metabólica das plaquetas, reduzindo a ativação precoce e a expressão os marcadores de apoptose, como o CD62P (Gravemann *et al.*, 2015). A possibilidade de modulação da composição com ou sem cálcio torna a M-sol uma solução versátil, adaptando-se a diferentes necessidades de armazenamento e mantendo padrões de qualidade equivalentes ou superiores aos das plaquetas armazenadas em plasma (Gulliksson, 2014).

A BRS-A é uma PAS desenvolvida com o objetivo de equilibrar a funcionalidade metabólica das plaquetas e minimizar as alterações associadas ao armazenamento prolongado. Sua composição inclui glicose, acetato, citrato, potássio, magnésio e bicarbonato, projetada para manter a viabilidade das plaquetas por até sete dias, com estabilidade do pH acima de 6,2 em condições padrão de armazenamento e com até 10% de plasma residual (Meer, 2007; Aubron *et al.*, 2018). O acetato desempenha um papel fundamental como fonte de energia metabólica, sendo metabolizado em bicarbonato endógeno, o que contribui para uma regulação eficaz do pH ao longo do tempo, mesmo em baixas quantidades de plasma residual. Esse mecanismo é particularmente relevante, pois ajuda a mitigar a acidificação causada pelo metabolismo anaeróbico da glicose (Meer, 2007). A adição de potássio e magnésio à formulação do BRS-A também é destacada como um avanço significativo. Esses íons têm mostrado reduzir a ativação precoce das plaquetas, medida pela expressão do CD62P, e estabilizar as membranas celulares, prolongando a funcionalidade das plaquetas durante o armazenamento (Sandgren *et al.*, 2010; Gravemann *et al.*, 2015). Comparada a outras soluções aditivas, a BRS-A apresenta a vantagem de proporcionar um melhor balanço metabólico, preservando a integridade morfológica e minimizando a produção de ácido láctico. Além disso, estudos indicam que sua composição é eficiente em transfusões ABO incompatíveis, devido à redução de anticorpos naturais, como anti-A e anti-B, no plasma residual, o que diminui o risco de reações adversas (Meer, 2007; Gravemann *et al.*, 2015; Aubron *et al.*, 2018).

No Quadro 3 estão compiladas as principais PAS com suas respectivas composições, capacidade de armazenamento e vantagens.

Quadro 3 – Especificações das soluções aditivas de plaquetas (PAS).

PAS	Composição	Duração de armazenamento	Vantagens
PAS-II (T-Sol)	Cloreto de sódio, citrato de sódio, acetato de sódio	5 dias	Fórmula básica para conservação inicial
PAS-III (InterSol)	Cloreto de sódio, citrato de sódio, acetato de sódio, fosfato	7 dias	Melhor estabilidade de pH, maior concentração de ATP
PAS-E (SSP+ / PAS-IIIM)	Cloreto de sódio, citrato de sódio, acetato de sódio, fosfato, potássio, magnésio	9 dias (<i>in vitro</i>)	Reduz metabolismo da glicose, menor produção de lactato
PAS-G	Citrato de sódio, acetato de sódio, fosfato de sódio, cloreto de magnésio, cloreto de potássio, cálcio, glicose, bicarbonato	7 dias	Maior capacidade tamponante, menor dependência de plasma residual
M-sol	Glicose, citrato, acetato, bicarbonato, potássio, magnésio, (opcional: cálcio)	7 dias	Otimização para baixo plasma residual, maior versatilidade
BRS-A	Glicose, acetato, citrato, potássio, magnésio, bicarbonato	7 dias	Equilíbrio metabólico, funcionalidade prolongada, menor risco de reações ABO

Fonte: da autora.

4.1.5 Aditivos para conservação de plaquetas utilizados nos EUA

4.1.5.1 PAS-3 (InterSol)

Nos EUA, a aprovação do primeiro PAS pela FDA ocorreu em 2009, marcando um avanço significativo na área de medicina transfusional (Harmening, 2012; (United States, 2024). Esse primeiro PAS aprovado, conhecido como PAS-3 ou InterSol (Fresenius Kabi USA), é uma solução de substituição do plasma residual para preparação e conservação de concentrados de plaquetas coletadas com o Separador Celular Amicus®. As plaquetas armazenadas na solução InterSol contêm aproximadamente 65% menos plasma em relação aos

CPs convencionais, resultando em títulos de anticorpos anti-A e anti-B significativamente mais baixos e com menores especificidades HLA, em comparação com plaquetas armazenadas em 100% de plasma. A contagem de plaquetas por unidade varia entre 2,0 - 6,0 x 10¹¹ plaquetas/L, o que equivale a aproximadamente 200.000 - 600.000 plaquetas/mm³. A quantidade mínima de plasma presente na solução final do CP é de 30% (Fresenius Kabi, 2009). A composição da solução de InterSol está apresentada na Tabela 1.

Tabela 1 – Formulação da solução de InterSol

Formulação	(mg/100 mL)
Fosfato de Sódio Di básico	305
Fosfato de Sódio Monobásico, Monoidratado	93
Citrato Trissódico, Di hidratado	318
Acetato de Sódio	442
Cloreto de Sódio	452
Água	

Fonte: Fresenius Kabi, 2009.

Os CPs InterSol podem ser conservados durante cinco dias a 20 – 24°C, sob agitação contínua, segundo a recomendação do fabricante e aprovações da FDA (Fresenius Kabi, 2009).

4.1.5.2 PAS-F (Isoplate)

A PAS-F, também conhecida como solução Isoplate™, recebeu aprovação pelo FDA para uso nos EUA no ano de 2013, representando um avanço na conservação de plaquetas (FDA, 2024). Trata-se de uma solução isotônica utilizada para substituir parte do plasma no armazenamento de plaquetas coletadas por aférese, com redução de leucócitos. Essas plaquetas são obtidas utilizando a coleta hiperconcentrada no Sistema Trima Accel® da Terumo BCT (Terumo BCT, 2013).

O Sistema Trima Accel® refere-se a um método especializado de coleta de plaquetas por aférese, em que uma quantidade elevada de plaquetas é concentrada em um menor volume de plasma. O sistema de aférese permite coletar componentes específicos do sangue, nesse caso as plaquetas, enquanto devolve os outros componentes (como hemácias e plasma) ao doador. No caso da coleta hiperconcentrada, o sistema aumenta a concentração de plaquetas na bolsa coletada, o que permite a criação de produtos com alta densidade de plaquetas e menor volume

de plasma. Esse tipo de PAS é otimizado para condições de coleta e concentração específicas da aférese e, portanto, não é indicado para uso em plaquetas derivadas de ST, em que a composição e o processamento das plaquetas são diferentes (Terumo BCT, 2013). Na Tabela 2 está apresentada a composição da solução Isoplate™:

Tabela 2 – Formulação da solução Isoplate™

Formulação	(g/100 mL)
Cloreto de Sódio, USP	0,530
Acetato de Sódio, Tri hidratado, USP	0,370
Cloreto de Potássio, USP	0,037
Cloreto de Magnésio Hexahidratado, USP	0,030
Fosfato de Sódio Di básico Hepta-hidratado, USP	0,012
Gluconato de Sódio, USP	0,500
Fosfato de potássio monobásico, NF	0,00082
Água para injetáveis	99,5

Fonte: Terumo BCT, 2013

Nota: USP – *United States Pharmacopeia*

NF – *National Formulary*

Em produtos armazenados com o Isoplate™ (PAS-F), a concentração de plaquetas é mantida entre 500 - 2100 x 10⁶ plaquetas/mL, o que equivale a aproximadamente 500.000 - 2.100.000 plaquetas/mm³. A solução é composta por 65% de Isoplate™ e 35% de plasma, balanceando os componentes para maximizar a estabilidade e funcionalidade das plaquetas. O armazenamento desses concentrados de plaquetas deve ocorrer entre 20-24°C e, sob condições de agitação contínua, a viabilidade das plaquetas pode ser mantida por até 5 dias. Como pode ser observado, essa PAS não aumenta o tempo de vida útil das bolsas de plaquetas, mas fornece os componentes apropriados para a função plaquetária, permitindo um menor volume de plasma no produto de plaquetas durante o armazenamento (Terumo BCT, 2013).

4.1.6 Uso de PAS no cenário Brasileiro

No Brasil, embora existam regulamentações abrangentes para o ciclo do sangue e hemocomponentes, como a RDC nº 34/2014 da ANVISA, não há normas específicas que tratem do uso de PAS. A Portaria de Consolidação nº 5, de 3 de outubro de 2017, que regulamenta as ações e serviços de saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), menciona o uso de

soluções aditivas em concentrados de plaquetas por aférese. Segundo o documento, para cada $5,5 \times 10^{10}$ plaquetas devem ser garantido um volume mínimo de 40 mL de plasma ou solução aditiva. Essa menção indica que o uso de soluções aditivas já é reconhecido nas normativas nacionais, embora a portaria não detalhe os tipos específicos de soluções permitidas, nem forneça informações sobre regulamentações adicionais para sua aplicação. Destaca-se que a solução Intersol (PAS-3), fabricada pela Fresenius Kabi AG, foi registrada na ANVISA em janeiro de 2022, representando um avanço no contexto nacional para a incorporação dessas tecnologias. Entretanto, a implementação mais ampla dessas soluções ainda depende de regulamentações mais detalhadas e de maior incorporação tecnológica no âmbito nacional.

4.2 PERSPECTIVAS FUTURAS

As futuras inovações em PAS prometem avanços que buscam aumentar a eficácia, segurança e durabilidade das plaquetas armazenadas. Pesquisas realizadas ao longo dos últimos anos exploram melhorias nas PAS, tanto em sua composição quanto na integração com novas tecnologias, para atender à crescente demanda por produtos sanguíneos de alta qualidade (Meer, 2007; Gulliksson, 2014; Sandgren *et al.*, 2010).

Além disso, há um interesse crescente em formulações otimizadas para o armazenamento prolongado. Estudos estão em andamento para desenvolver aditivos que possibilitem a conservação das plaquetas por até 12 dias sem perda significativa de funcionalidade. Esse tipo de inovação seria particularmente benéfico para regiões onde o acesso a estoques regulares de sangue é limitado, permitindo que as plaquetas permaneçam viáveis por mais tempo e aumentando a eficiência dos bancos de sangue em áreas com infraestrutura de saúde menos desenvolvida ou remota (Aubron *et al.*, 2018; Meer, 2007).

Outro foco para a próxima geração de PAS é a inclusão de novos componentes para a estabilidade metabólica das plaquetas. Pesquisas recentes sugerem que compostos como bicarbonato e L-carnitina podem ser adicionados aos PAS para reduzir a taxa de glicólise e a produção de lactato. Isso ajudaria a manter o pH estável por períodos mais longos, evitando a acidificação do meio e prolongando a viabilidade das plaquetas para além dos sete dias tradicionais de armazenamento. Essas inovações prometem uma maior estabilidade, melhorando o potencial de conservação das plaquetas e a qualidade das transfusões (Aubron *et al.*, 2018; Meer, 2007).

Outra inovação promissora é a integração dos PAS com tecnologias de inativação de patógenos, como o tratamento fotodinâmico. A combinação dessas tecnologias oferece um

nível adicional de segurança, minimizando os riscos de contaminação microbiológica. Ao possibilitar a inativação de patógenos em plaquetas armazenadas com PAS e com uma quantidade mínima de plasma, essa tecnologia integrada aumentaria a segurança transfusional e reduziria a incidência de infecções transmitidas por transfusões (Aubron *et al.*, 2018; Van Aelst *et al.*, 2024;)

Por fim, as perspectivas futuras incluem o desenvolvimento de PAS específicos para diferentes necessidades clínicas. Com o avanço nas pesquisas, é possível que surjam aditivos adaptados para condições clínicas específicas, como em pacientes que necessitam de transfusões frequentes. Essas PAS personalizadas poderiam minimizar a sensibilização imunológica e reduzir as reações adversas, proporcionando transfusões de plaquetas mais seguras e eficazes. Essas formulações individualizadas representariam um avanço significativo na segurança e eficiência das transfusões de plaquetas, especialmente para pacientes de alto risco (Weisberg *et al.*, 2018)

Essas perspectivas futuras demonstram um compromisso contínuo com a inovação na área de conservação de plaquetas, com foco em melhorar a qualidade, aumentar a durabilidade e reduzir os custos e as reações adversas associadas. À medida que novas formulações de PAS são desenvolvidas e testadas, espera-se que os bancos de sangue possam oferecer produtos ainda mais seguros e eficazes, atendendo à crescente demanda por produtos sanguíneos de alta qualidade.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir do trabalho realizado, foi possível explorar o uso de PAS como uma abordagem avançada para a conservação de plaquetas, destacando os benefícios e desafios associados a essas soluções. A revisão abordou as diferentes gerações de PAS, seus componentes e as funções específicas de substâncias como citrato, fosfato, potássio e magnésio, que contribuem para a preservação das plaquetas durante o armazenamento.

Entre as vantagens dos PAS, destaca-se a capacidade de reduzir reações transfusionais, como alergias e TRALI, ao diminuir a quantidade de plasma residual nas unidades de plaquetas. Também foi evidenciada a eficácia dos aditivos em manter o pH e a qualidade metabólica das plaquetas, reduzindo a produção de lactato e, conseqüentemente, o risco de degradação estrutural e funcional. Em comparação com o armazenamento em plasma integral, as PAS mostraram-se eficazes para prolongar a viabilidade das plaquetas, possibilitando um armazenamento seguro por até sete dias.

No entanto, as PAS apresentam algumas limitações, como a necessidade de um percentual de plasma residual para garantir estabilidade metabólica, o que impede uma eliminação completa do plasma. Além disso, os custos de implementação e a logística associada ao uso de PAS ainda representam desafios para muitos centros de hemoterapia, principalmente aqueles com recursos limitados.

Por fim, as perspectivas futuras para o desenvolvimento das PAS apontam para a criação de aditivos mais específicos e eficazes, que reduzam ainda mais a dependência de plasma e ampliem a durabilidade das plaquetas. A integração de tecnologias de inativação de patógenos e a possibilidade de personalização dos PAS para diferentes perfis clínicos também são avanços esperados que podem transformar a prática transfusional.

REFERÊNCIAS

AMERICAS BLOOD CENTERS. U.S. **Blood Donation Statistics and Public Messaging Guide**. Jan. 2024. Disponível em: <https://americasblood.org/wp-content/uploads/2024/01/U.S.-Blood-Donation-Statistics-and-Public-Messaging-Guide-Jan.-2024.pdf>. Acesso em: 29 ago. 2024.

ANDREU, Georges *et al.* **Introduction en pratique transfusionnelle des concentrés de plaquettes en solution de conservation. Transfusion Clinique Et Biologique**, [S.L.], v. 14, n. 1, p. 100-106, maio 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tracli.2007.03.009>.

ANVISA. **Produção Hemoterápica Brasileira**. Fonte: Instituições executoras de atividades hemoterápicas. Disponível em: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoizTlmdODMxNzItNjJkNS00ZjNiLWFjMjktZjUwZWVkYjgzYWVjIiwidCI6ImI2N2FmMjNmLWMzZjMtNGQzNS04MGM3LWI3MDg1ZjVlZGQ4MSJ9>. Acesso em: 31 out. 2024.

AUBRON, Cécile *et al.* **Platelet storage duration and its clinical and transfusion outcomes: a systematic review**. *Critical Care*, [S.L.], v. 22, n. 1, p. 2-13, 5 ago. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2114-x>.

BLOOD ACADEMY. **Blood Clot Formation**. 2020. Disponível em: https://x.com/blood_academy/status/1247071829891702784. Acesso em: 29 nov. 2024.

BRASIL. **Lei nº 10.205, de 21 de março de 2001**. Regulamenta o § 4º do art. 199 da Constituição Federal, dispendo sobre a coleta, processamento, estocagem, distribuição e aplicação do sangue, seus componentes e derivados. *Diário Oficial da União*: seção 1, Brasília, DF, p. 1, 22 mar. 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. **Guia para o uso de hemocomponentes** / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

CARVALHO, Marcelo Addas. **Uso Racional do Sangue e Sangria Terapêutica**. In: DISTRITO FEDERAL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. (org.). *Técnico em Hemoterapia*. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. p. 228-245.

DAVID J. KUTER. Manual Msd. **Visão geral das disfunções plaquetárias**. 2022. Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, EUA e suas afiliadas. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/hematologia-e-oncologia/trombocitopenia-e-disfunção-plaquetária/visão-geral-das-disfunções-plaquetárias>. Acesso em: 07 set. 2024.

FERREIRA, A. M. (2013). **Produção, armazenamento, distribuição e transporte de Hemocomponentes**. In: BRASIL. Ministério da Saúde. *Técnico em hemoterapia: livro texto*. Brasília, DF.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Isoplate Solution, 500mL in Excel Containers (Multi-Electrolyte Injection)**. Disponível em: <https://www.fda.gov/vaccines->

[blood-biologics/approved-blood-products/isoplate-solution-500ml-excel-containers-multi-electrolyte-injection](#). Acesso em: 18 nov. 2024.

FRESENIUS KABI. **InterSol platelet additive solution (PAS): Directions for use**. Food and Drug Administration (FDA), 2009. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/77934/download>. Acesso em: 27 out. 2024.

FRESENIUS KABI. **Platelet Additive Solution (PAS): Enhancing the quality and safety of platelet transfusions**. Disponível em: https://www.amicore-fresenius-kabi.com/wp-content/themes/amicore/documents/AmiCORE_PAS_Brochure.pdf. Acesso em: 27 out. 2024.

FROJMOVIC, M.M.; MILTON, J.G. **Human platelet size, shape, and related functions in health and disease**. *Physiological Reviews*, [S.L.], v. 62, n. 1, p. 185-261, jan. 1982. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/physrev.1982.62.1.185>.

GARRAUD, O. *et al.* **Platelet transfusion in adults: an update**. *Transfusion Clinique Et Biologique*, [S.L.], v. 30, n. 1, p. 147-165, fev. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tracli.2022.08.147>.

GRAVEMANN, Ute *et al.* In vitro variables of buffy coat–derived platelet concentrates with residual plasma of down to 10% are stably maintained in new-generation platelet additive solutions. *Transfusion*, [S.L.], v. 55, n. 7, p. 1700-1709, 10 fev. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/trf.13000>.

GULLIKSSON, H. *et al.* **Storage of platelets in additive solutions: a pilot in vitro study of the effects of potassium and magnesium**. *Vox Sanguinis*, [S.L.], v. 82, n. 3, p. 131-136, abr. 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1046/j.1423-0410.2002.drfgv158.x>.

GULLIKSSON, H. *et al.* Storage of platelets in additive solutions: a multicentre study of the in vitro effects of potassium and magnesium. *Vox Sanguinis*, [S.L.], v. 85, n. 3, p. 199-205, 30 set. 2003. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1423-0410.2003.00356.x>.

GULLIKSSON, H.. **Platelet storage media**. *Vox Sanguinis*, [S.L.], v. 107, n. 3, p. 205-212, 27 jun. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/vox.12172>.

GURGEL, J.L.M. *et al.* **Dimensionamento do estoque de derivados de sangue em um hemocentro do Brasil baseado em um modelo de gestão de estoques e previsão de demanda**. *Revista Produção Online*, [S.L.], v. 14, n. 1, p. 264-293, 15 fev. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.14488/1676-1901.v14.i1.1594>.

HARMENING, Denise. **Modern Blood Banking & Transfusion Practices**. 6. ed. Illinois: F. A. Davis Company, 2012. 669 p.

HOLME, S. *et al.* **Evaluation of Apheresis Platelet Concentrates Collected with a Reduced (30-ml) Collection Chamber with Resuspension and Storage in a Synthetic Medium**. *Vox Sanguinis*, [S.L.], v. 67, n. 2, p. 149-153, ago. 1994. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.1994.tb01650.x>.

HORNSEY, V. S. *et al.* Extended storage of platelets in SSP+ platelet additive solution. **Vox Sanguinis**, [S.L.], v. 91, n. 1, p. 41-46, 5 abr. 2006. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1423-0410.2006.00771.x>.

HO-TIN-NOÉ, B.; JADOUI, S.. Spontaneous bleeding in thrombocytopenia: is it really spontaneous?. **Transfusion Clinique Et Biologique**, [S.L.], v. 25, n. 3, p. 210-216, set. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tracli.2018.06.005>.

ITALIANO, Joseph E.; HARTWIG, John H.. Megakaryocyte Development and Platelet Formation. **Platelets**, [S.L.], p. 27-49, 2013. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-12-387837-3.00002-x>.

MACHLUS, Kellie R. *et al.* **The incredible journey: from megakaryocyte development to platelet formation.** **Journal Of Cell Biology**, [S.L.], v. 201, n. 6, p. 785-796, 10 jun. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1083/jcb.201304054>.

MEER, P.F. van Der. **Platelet additive solutions: a future perspective.** **Transfusion Clinique Et Biologique**, [S.L.], v. 14, n. 6, p. 522-525, dez. 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tracli.2008.03.004>.

MEER, Pieter F van Der *et al.* Quality of Platelets in Stored Whole Blood. **Transfusion Medicine Reviews**, [S.L.], v. 34, n. 4, p. 234-241, out. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmr.2020.09.007>.

MURPHY, S. **The efficacy of synthetic media in the storage of human platelets for transfusion.** **Transfusion Medicine Reviews**, [S.L.], v. 13, n. 3, p. 153-163, jul. 1999. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0887-7963\(99\)80029-7](https://doi.org/10.1016/s0887-7963(99)80029-7).

NORIS, P.; PECCI, A. **Hereditary thrombocytopenias: a growing list of disorders.** **Hematology**, [S.L.], v. 2017, n. 1, p. 385-399, 8 dez. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2017.1.385>.

OLIVEIRA, Ingrid *et al.* Plaquetas: papéis tradicionais e não tradicionais na hemostasia, na inflamação e no câncer. **Abcs Health Sciences**, [S.L.], v. 38, n. 3, p. 153-161, 20 dez. 2013. NEPAS. <http://dx.doi.org/10.7322/abcshs.v38i3.21>.

PATEL, S.R. **The biogenesis of platelets from megakaryocyte proplatelets.** **Journal Of Clinical Investigation**, [S.L.], v. 115, n. 12, p. 3348-3354, 1 dez. 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1172/jci26891>.

PLUTHERO, F.G.; KAHR, W.H. **The Birth and Death of Platelets in Health and Disease.** **Physiology**, [S.L.], v. 33, n. 3, p. 225-234, 1 maio 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/physiol.00005.2018>.

QUINN, M.; FITZGERALD, D. **Platelet Function: assessment, diagnosis, and treatment.** Totowa, New Jersey: Humana Press Inc., 2005. 400 p.

RAJASHEKARAIAH, Vani; RAJANAND, Magdaline Christina. **Platelet storage: progress so far.** **Journal Of Thrombosis And Thrombolysis**, [S.L.], v. 55, n. 1, p. 9-17, 31 out. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11239-022-02716-3>.

RAND, Margaret L. *et al.* Platelet function assays. **Transfusion And Apheresis Science**, [S.L.], v. 28, n. 3, p. 307-317, jun. 2003. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-0502\(03\)00050-8](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-0502(03)00050-8).

ROCK, G. *et al.* Platelet storage in a plasma-free medium. **Transfusion**, [S.L.], v. 25, n. 6, p. 551-556, 12 nov. 1985. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1537-2995.1985.25686071429.x>.

SANDGREN, P. *et al.* **Storage of buffy-coat-derived platelets in additive solutions: in vitro effects on platelets stored in reformulated PAS supplied by a 20% plasma carryover.** *Vox Sanguinis*, [S.L.], v. 98, n. 32, p. 415-422, 11 mar. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2009.01255.x>.

SEMPLE, John W. *et al.* Platelets and the immune continuum. **Nature Reviews Immunology**, [S.L.], v. 11, n. 4, p. 264-274, 25 mar. 2011. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nri2956>.

TERUMO BCT. **Isoplate Solution - Platelet Additive Solution [PAS-F]: Safety Data Sheet.** Última revisão: 18 dez. 2013. Disponível em: <https://www.terumobct.com/Public/777960011.pdf>. Acesso em: 17 nov. 2024.

THON, Jonathan N.; ITALIANO, Joseph E.. Platelet Formation. **Seminars In Hematology**, [S.L.], v. 47, n. 3, p. 220-226, jul. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.seminhematol.2010.03.005>.

UNITED STATES. Food and Drug Administration. **InterSol solution/Platelet Additive Solution 3.** Disponível em: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/intersol-solutionplatelet-additive-solution-3>. Acesso em: 16 nov. 2024.

UNITED STATES. **Food and Drug Administration. Platelets: pH maintenance requirements. Code of Federal Regulations**, Title 21, Part 640.25. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=640.25>. Acesso em: 16 nov. 2024.

VAN AELST, Britt *et al.* **Platelet Additive Solutions SSP+ and T-PAS+ Are Interchangeable for Platelet Concentrate Storage despite Differences in Composition and Plasticizer.** **Transfusion Medicine And Hemotherapy**, [S.L.], p. 1-6, 26 mar. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000538003>.

YUAN, Shan; OTROCK, Zaher K.. **Platelet Transfusion.** **Clinics In Laboratory Medicine**, [S.L.], v. 41, n. 4, p. 621-634, dez. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cll.2021.07.005>.

WAGNER, Stephen J. *et al.* Calcium is a key constituent for maintaining the in vitro properties of platelets suspended in the bicarbonate-containing additive solution M-sol with low plasma levels. **Transfusion**, [S.L.], v. 50, n. 5, p. 1028-1035, 28 abr. 2010. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1537-2995.2009.02539.x>.

WEISBERG, Stuart P. *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*, [S.L.], v. 58, n. 4, p. 891-895, 22 fev. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/trf.14523>.

WEIS-FOGH, U. S.. The effect of citrate, calcium, and magnesium ions on the potassium movement across the human platelet membrane. **Transfusion**, [S.L.], v. 25, n. 4, p. 339-342, 8 jul. 1985. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1537-2995.1985.25485273813.x>.

WICKRAMASINGHE, Sn *et al.* Normal bone marrow cells. **Blood And Bone Marrow Pathology**, [S.L.], p. 19-44, 2011. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-7020-3147-2.00002-x>.