

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Importância Terapêutica dos Hemocomponentes e Hemoderivados

Mafalda Alexandra Feliz da Cruz

Monografia orientada pela Professora Doutora Isabel Bettencourt Moreira da
Silva, Professora Auxiliar

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2021

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Importância Terapêutica dos Hemocomponentes e Hemoderivados

Mafalda Alexandra Feliz da Cruz

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pela Professora Doutora Isabel Bettencourt Moreira
da Silva, Professora Auxiliar

2021

Resumo

O sangue é um constituinte complexo do corpo humano essencial à vida. Atualmente, não existe nenhum substituto do sangue tão seguro e eficaz que possa ser utilizado aquando da sua perda, o que permite reiterar a importância que o sangue e os seus componentes e derivados desempenham na saúde e sobrevivência da população. Assim sendo, a presente monografia aborda todo o processo de recolha de sangue, desde a seleção dos candidatos a dadores, até ao processamento do sangue em hemocomponentes e hemoderivados, bem como o seu armazenamento e a sua aplicabilidade terapêutica. São também referidos os procedimentos e a legislação aplicável aquando da utilização dos hemocomponentes e hemoderivados em Portugal. É ainda apresentado o contexto da utilização deste tipo de componentes e derivados no tratamento das mais diversas patologias, inclusive no tratamento da COVID-19. Adicionalmente, é exibida uma análise da quantidade de componentes sanguíneos produzidos, utilizados e desperdiçados, em Portugal, que pretende contribuir para uma melhor adaptação ao seu consumo.

Palavras-chave: Sangue; Processamento do Sangue; Hemocomponentes; Hemoderivados; Aplicações Terapêuticas

Abstract

Blood is a complex and essential to life human body constituent. Currently, there is no blood substitute so safe and effective that can be used when blood loss occurs. This emphasizes the importance that blood and its components play in the health and survival of the population. This monograph addresses the entire blood collection process, from the selection of blood donors, to the blood processing in blood components and blood products, as well as their storage and therapeutic applicability. Also listed are the procedures and applicable legislation when blood components and blood products are used in Portugal. It is also presented the context of use of these components and products in the treatment of the most diverse pathologies, including the treatment of COVID-19. Additionally, it is also shown an analysis of the amount of blood components produced, used and wasted in Portugal, in order to contribute to a better adaptation to their consumption.

Keywords: Blood; Blood Processing; Blood Components; Blood Products; Therapeutic Applications

Agradecimentos

Agradeço especialmente à Professora Doutora Isabel Bettencourt Moreira da Silva, pela sua orientação na realização desta monografia, pela dedicação e disponibilidade constante e por todas as sugestões, correções e apoio ao longo da realização deste trabalho.

Aos meus pais, por todo o apoio e amor incondicional que me deram tanto ao longo do meu percurso académico, como ao longo da vida. À minha irmã, por toda a força que me deu e por me ter emprestado os melhores cadernos de laboratório que tanto jeito deram no decorrer deste curso.

Aos meus amigos e namorado por terem estado sempre presentes e terem tornado estes últimos anos memoráveis.

Abreviaturas

Ac – Anticorpo

ACD – Ácido Citrato Dextrose

ADN – Ácido desoxirribonucleico

AgHBs – Antígenos de superfície da Hepatite B

ANH – *Acute Normovolemic Hemodilution*

ARN – Ácido Ribonucleico

CAUL – Certificado de Autorização de Utilização de Lote

CE – Concentrado de eritrócitos

ChLIA – *Chemiluminescence Immunoassay*

CID – Coagulação intravascular disseminada

CMV – Citomegalovírus

COELL – Certificado Oficial Europeu de Libertação de Lote

COVID-19 – *Coronavirus Disease 2019*

CP – Concentrado de plaquetas

CPD – Citrato Fosfato Dextrose

CPDA – CPD com Adenina

DAP – Doação Autóloga Pré-operatória

dL- Decilitro

DvW – Doença de von Willebrand

EIA – *Enzyme immunoassay*

ELISA – *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*

FI – Fator I da coagulação humana

FII – Fator II da coagulação humana

FIX – Fator IX da coagulação humana

FIXa – Fator IX da coagulação humana ativado

FVIII – Fator VIII da coagulação humana

FVIIIa – Fator VIII da coagulação humana ativado

FvW – Fator de von Willebrand

FX – Fator X da coagulação humana

FXa – Fator X da coagulação humana ativado

FXIII – Fator XIII da coagulação humana

FXIIIa – Fator XIII da coagulação humana ativado

g – Grama

GDDBS – *Global Database on Blood Safety*

Hb - Hemoglobina

HBc – *Core* do Vírus da Hepatite B

HBOCs – *Hemoglobin-based oxygen carriers*

HLA – Antígenos Leucocitários Humanos

HTLV – Vírus T-Linfotrópicos Humanos

IgG – Imunoglobulina G

IM – Intramuscular

IPST – Instituto Português do Sangue e da Transplantação

ITI – Indução de Tolerância Imunológica

IV – Intravenosa

kg – Quilograma

L – Litro

LBM-DCQ – Laboratório de Biologia e Microbiologia da Direção de Comprovação da Qualidade

LR – Leucorredução

mg – Miligrama

ml – Mililitro

mmHg – Milímetro de mercúrio

mUI – Miliunidades Internacionais

NCBI – National Center for Biotechnology Information

Nº - Número

OCABR – *Official Control Authority Batch Release of Biological Medicinal Products for Human Use*

OMS – Organização Mundial da Saúde

PCR – *Polymerase Chain Reaction*

PD – Plasma descongelado

PF – Plasma fresco

PFC – Plasma fresco congelado

PFCs - Perfluorocarbonos

Plasma-SD – PFC viralmente inativado por tratamento de solvente/detergente

PTI – Púrpura trombocitopénica idiopática

PTT – Púrpura trombocitopénica trombótica

SAGM – Soro fisiológico-adenina-glicose-manitol

SARS-CoV-2 – *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*

ST – Sangue total

TAN – Tecnologia de Amplificação do Ácido Nucleico

TP – Tempo de Protrombina

UI – Unidades Internacionais

VHB – Vírus da Hepatite B

VHC – Vírus da Hepatite C

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

µl – Microlitro

°C – Graus Celsius

Índice:

| | | |
|---------|-----------------------------------------------------------|----|
| 1 | Introdução | 11 |
| 2 | Objetivos | 12 |
| 3 | Materiais e Métodos..... | 13 |
| 4 | Constituição do Sangue..... | 14 |
| 4.1 | Eritrócitos..... | 14 |
| 4.2 | Leucócitos | 15 |
| 4.3 | Plaquetas | 16 |
| 4.4 | Plasma | 17 |
| 5 | Doação e Análise do Sangue Doador | 18 |
| 5.1 | Seleção do Dador | 18 |
| 5.2 | Colheita da Dádiva de Sangue | 20 |
| 5.3 | Testes Serológicos | 21 |
| 6 | Obtenção, Armazenamento e Aplicação Terapêutica | 25 |
| 6.1 | Hemocomponentes..... | 25 |
| 6.1.1 | Sangue Total | 25 |
| 6.1.1.1 | Transfusão Autóloga e Transfusão Homóloga | 26 |
| 6.1.2 | Concentrado de Eritrócitos | 27 |
| 6.1.3 | Suspensão de Eritrócitos | 29 |
| 6.1.4 | Concentrado de Plaquetas | 30 |
| 6.1.5 | Plasma e Plasma Fresco Congelado..... | 32 |
| 6.1.6 | Crioprecipitado | 33 |
| 6.2 | Hemoderivados | 33 |
| 6.2.1 | Albumina..... | 34 |
| 6.2.2 | Proteínas de Coagulação | 35 |
| 6.2.3 | Proteínas de Anticoagulação | 39 |
| 6.2.4 | Imunoglobulinas Específicas | 40 |
| 6.2.5 | Imunoglobulinas Poli-específicas | 43 |
| 6.3 | Normas, Procedimentos e Legislação Aplicável | 44 |
| 7 | Substitutos do Sangue | 46 |
| 7.1 | Perfluorocarbonos | 46 |
| 7.2 | Transportadores de Oxigénio Baseados na Hemoglobina | 46 |
| 8 | A Realidade dos Hemocomponentes e Hemoderivados | 48 |
| 8.1 | Em Portugal | 48 |
| 8.2 | No Mundo | 52 |
| 8.3 | No Tratamento da COVID-19 | 53 |
| 9 | Conclusões e Perspetivas Futuras | 58 |
| | Referências Bibliográficas | 59 |

Índice de Figuras:

| | | |
|----------|---------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1 | – Métodos de separação do sangue total para produzir hemocomponentes .. | 28 |
| Figura 2 | – Processo de produção de um <i>pool</i> de plaquetas | 31 |
| Figura 3 | – Distribuição por motivo das inutilizações dos componentes sanguíneos... | 53 |

Índice de Tabelas:

| | | |
|----------|---------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1 | - Tipos de leucócitos polimorfonucleares e suas funções | 15 |
|----------|---------------------------------------------------------------|----|

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 2 – Tipos de leucócitos mononucleares e suas funções | 16 |
| Tabela 3 – Critérios mínimos de elegibilidade de dadores de sangue total e de componentes sanguíneos..... | 18 |
| Tabela 4 – Comparação entre sangue total, concentrado de eritrócitos e suspensão de eritrócitos (numa doação de 450 ml) | 30 |
| Tabela 5 – Evolução do número de unidades produzidas e transfundidas | 49 |
| Tabela 6 – N° de unidades inutilizadas dos diferentes componentes sanguíneos | 51 |

1 Introdução

O sangue desempenha muitas funções importantes no corpo humano, não só transporta e distribui oxigênio e nutrientes para as células, como também, retira e elimina os resíduos celulares, como o dióxido de carbono. Adicionalmente, tem um papel fulcral no combate a infecções, na regulação do pH do corpo e da temperatura corporal central (2).

Até ao momento e apesar de intensos esforços por parte dos investigadores, ainda não se conseguiu desenvolver um substituto seguro e eficaz do sangue humano. Assim sendo, são os hemocomponentes e hemoderivados que continuam a dar suporte a procedimentos médicos e cirúrgicos complexos que, de outra forma, não poderiam ser executados. Para que possamos obter esses componentes e derivados sanguíneos é necessário um longo processo, que se inicia na seleção dos candidatos a dadores, passa pela colheita e análise sanguínea e termina, então, no processamento do sangue doado (65, 85).

Os hemoderivados são obtidos a partir do plasma de dadores humanos saudáveis, através de um processo tecnológico adequado de fracionamento e purificação, enquanto os hemocomponentes são maioritariamente obtidos através do sangue total. Algumas vantagens da terapia com componentes e derivados sanguíneos passam pelo facto de o doente ser tratado apenas com os hemocomponentes e/ou hemoderivados em falta, ao invés do sangue total, reduzindo a ocorrência de reações adversas (7, 8, 17).

A procura dos hemocomponentes e dos hemoderivados tem crescido ao longo dos anos, sendo que, a nível nacional, foi já desenvolvido um plano estratégico, cujo objetivo, a longo prazo, é assegurar a autossuficiência em sangue e nos seus componentes e derivados. Este plano é relevante uma vez que a OMS estabelece que é da responsabilidade do governo de cada país garantir o fornecimento suficiente e equitativo de medicamentos derivados do plasma, os quais são necessários para prevenir e tratar uma variedade de doenças graves que ocorrem em todo o mundo (67, 75).

2 Objetivos

Esta monografia tem como principal objetivo a caracterização de toda a temática subjacente aos hemocomponentes e hemoderivados, sendo mais evidenciada a sua importância terapêutica.

Serão abordados vários tópicos relacionados com o tema, nomeadamente uma breve descrição da constituição sanguínea, o processo de colheita do sangue, desde a seleção dos candidatos a dadores, até ao seu processamento e armazenamento. Será também feita uma descrição detalhada dos diversos hemocomponentes e hemoderivados, bem como da sua aplicabilidade terapêutica, tanto em Portugal, como no resto do mundo, inclusive no tratamento da COVID-19. Além dos tópicos supramencionados, esta monografia incluirá uma análise da quantidade de componentes sanguíneos produzidos, utilizados e desperdiçados em Portugal e noutros países.

3 Materiais e Métodos

Para a elaboração da presente monografia procedeu-se à pesquisa de informação científica a partir de fontes credíveis. Numa primeira fase, foi realizada uma pesquisa mais genérica sobre o tema, com o objetivo de definir os capítulos a abordar e, posteriormente, foi efetuada uma pesquisa mais pormenorizada com recurso a palavras-chave para cada tema. Alguns dos termos pesquisados com maior frequência foram “constituição do sangue”, “hemocomponentes”, “hemoderivados”, “separação e processamento do sangue”, “aplicações terapêuticas dos hemocomponentes” e “aplicações terapêuticas dos hemoderivados”.

Recorreu-se a motores de busca como o *Google* e o *Google Scholar*, a bases de dados científicas online como o *PubMed*, e o *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), e a *websites* de instituições de renome, nomeadamente o Instituto Português de Sangue e Transplantação, I.P (IPST), a International Society of Blood Transfusion (ISBT), a Organização Mundial de Saúde (OMS), entre outros. Adicionalmente, foram consultados livros que incluem conteúdos relacionados com o tema em questão, assim como Resumos das Características dos Medicamentos de medicamentos hemoderivados e legislação portuguesa e europeia.

Foram selecionados os artigos mais relevantes para a temática, sendo que tiveram prioridade as referências mais recentes para que a informação fosse mais atualizada. Estão incluídas nesta revisão 89 referências, que foram organizadas segundo a norma bibliográfica de *Vancouver*.

4 Constituição do Sangue

O sangue é essencial para muitas funções importantes no corpo. É o principal sistema de transporte de fluidos, sendo responsável pelo transporte de oxigênio e nutrientes para as células e pela eliminação dos seus resíduos. Para além disso, tem um papel importante na regulação do pH do corpo e da temperatura corporal central (1). A maioria dos adultos tem entre 4 a 6 litros de sangue, correspondendo a aproximadamente 7-9% do peso corporal. A temperatura do sangue é de sensivelmente 38°C, que é cerca de 1°C acima da temperatura corporal, e o sangue tem um pH ligeiramente alcalino variando de 7,35-7,45 (2, 16).

O sangue é constituído pelos elementos figurados, que incluem os eritrócitos, os leucócitos e as plaquetas, e pelo plasma. Os elementos figurados constituem aproximadamente 45% e o plasma 55% do volume total de sangue (2).

4.1 Eritrócitos

Os eritrócitos são o componente funcional do sangue responsável pelo transporte de gases e nutrientes por todo o corpo humano. A cada segundo, 2 a 3 milhões de eritrócitos são produzidos na medula óssea e libertados na circulação (1).

Os eritrócitos são células anucleadas, com elevada concentração em hemoglobina e possuem uma forma de disco bicôncavo, estando esta característica morfológica associada a uma elevada relação superfície-volume, o que facilita as trocas gasosas. Com um diâmetro de apenas 6 µm, são pequenos o suficiente para passar pelos menores vasos sanguíneos. Circulam pelo corpo até 120 dias, momento em que os eritrócitos velhos ou danificados são removidos da circulação por células especializadas (macrófagos) no baço e no fígado (3).

Nos pulmões, onde a pressão de oxigênio é alta, é formada a oxi-hemoglobina, aquando da conjugação entre uma molécula de hemoglobina com quatro moléculas de O₂. Esta conjugação é, no entanto, reversível e, nos tecidos, onde a pressão de O₂ é baixa, dá-se a transferência de oxigênio para os mesmos. A conjugação da hemoglobina com o CO₂ é também reversível quando o sangue chega aos pulmões. No entanto, a maior parte do CO₂ é transportado, dos tecidos para os pulmões, dissolvida no plasma.

A contagem normal de eritrócitos no sangue é de aproximadamente 4 a 5,4 milhões por microlitro (µl) ou mm³, na mulher, e de 4,6 a 6 milhões por µl, no homem (4).

4.2 Leucócitos

Os leucócitos, também denominados de glóbulos brancos, são células que têm como função proteger o nosso organismo contra infecções. Estes são produzidos na medula óssea e tecidos linfóides e permanecem temporariamente no sangue. O número de leucócitos por μl de sangue no adulto normal é de 4.500 a 11.500, sendo frequente esse número aumentar em casos de infecção. Intitula-se de leucocitose o aumento e de leucopenia a diminuição do número de leucócitos no sangue (4).

São classificados em dois grupos de acordo com a morfologia nuclear e os tipos de grânulos presentes no citoplasma: leucócitos polimorfonucleares e leucócitos mononucleares (5).

Os leucócitos polimorfonucleares, apresentam um núcleo com uma forma irregular e grânulos específicos no seu citoplasma, daí serem também denominados de granulócitos. Tal como apresenta a Tabela 1, distinguimos então três tipos de granulócitos: neutrófilos, eosinófilos e basófilos (4).

Tabela 1 - Tipos de leucócitos polimorfonucleares e suas funções

[Adaptado de (4)]

| Leucócitos polimorfonucleares | Funções |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Neutrófilos | Constituem a primeira linha de defesa do organismo, fagocitando microrganismos e outras substâncias |
| Eosinófilos | Libertam mediadores químicos que reduzem a inflamação, atacam alguns tipos de parasitas e apresentam um papel importante nas reações alérgicas |
| Basófilos | Libertam histamina que promove a inflamação, e heparina que previne a formação de coágulos |

O núcleo dos leucócitos mononucleares, apresenta uma forma mais regular e o citoplasma não exhibe granulações específicas, daí serem também denominados de agranulócitos. Tal como apresenta a Tabela 2, distinguimos dois tipos de agranulócitos: os linfócitos e os monócitos (4).

Tabela 2 – Tipos de leucócitos mononucleares e suas funções

[Adaptado de (4)]

| Leucócitos mononucleares | Funções |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Monócitos | Atravessam a parede dos capilares sanguíneos, por diapedese, invadindo tecidos e diferenciando-se em macrófagos (células fagocíticas e apresentadoras de antígenos). São capazes de movimento direcionado (quimiotaxia) em resposta a substâncias produzidas por bactérias ou por células acessórias no local da lesão ou invasão |
| Linfócitos | <u>Linfócitos B</u> : apresentam recetores (IgM) na membrana e quando ativados diferenciam-se em plasmócitos, levando a secreção de grande quantidade de anticorpos |
| | <u>Linfócitos T</u> : produzem perforinas que matam células estranhas, células infetadas por vírus e algumas células cancerosas e modulam a atividade de outros leucócitos |
| | <u>Linfócitos NK</u> : atacam células infetadas por vírus e células cancerosas |

É importante ter em conta que tanto a análise morfológica do núcleo e citoplasma dos leucócitos, como a contagem diferencial dos mesmos, pode ser determinante para o diagnóstico de diferentes doenças e síndromes (4).

4.3 Plaquetas

As plaquetas são corpúsculos anucleados, em forma de disco, derivados de células gigantes e poliploides da medula óssea, os megacariócitos. Promovem a coagulação do sangue e auxiliam na reparação da parede dos vasos sanguíneos, evitando perdas de sangue. A participação das plaquetas na coagulação do sangue pode ser resumida da seguinte maneira:

- **Agregação:** a parede interna dos vasos sanguíneos (endotélio) contém uma proteína designada de colagénio. Quando existe uma lesão e o colagénio fica exposto, as plaquetas são ativadas e vão iniciar a sua função com a formação do tampão plaquetário.
- **Coagulação do sangue:** durante a agregação das plaquetas, fatores do plasma sanguíneo, dos vasos lesionados e das plaquetas promovem a interação sequencial (em cascata) de cerca de 16 proteínas plasmáticas, dando origem a um polímero, a fibrina, e formando uma rede fibrosa tridimensional, que aprisiona eritrócitos, leucócitos e plaquetas. Forma-se assim o coágulo sanguíneo, mais consistente e firme do que o tampão plaquetário.
- **Remoção do coágulo:** protegida pelo coágulo, a parede do vaso restaura-se através da formação de tecido novo. Posteriormente, o coágulo é removido, principalmente pela plasmina. No entanto, enzimas libertadas pelos lisossomas das plaquetas também contribuem para a remoção do coágulo.

Normalmente, existem cerca de 150 mil a 450 mil plaquetas por μl de sangue, permanecendo no sangue por aproximadamente 10 dias (4).

4.4 Plasma

O plasma é uma solução aquosa na qual os eritrócitos, os leucócitos e as plaquetas se encontram suspensas. É constituído principalmente por água, que equivale a 90% do seu volume, e contém componentes de pequeno e de elevado peso molecular, que correspondem a 10%. As proteínas plasmáticas correspondem a 7% e os sais inorgânicos a 0,9%, sendo o restante formado por compostos orgânicos diversos, tais como aminoácidos, vitaminas, hormonas e glicose (4).

Proteínas plasmáticas, como a albumina e globulinas, têm um papel muito importante na manutenção da pressão osmótica e no combate às infeções, já o fibrinogénio é essencial no processo de coagulação do sangue. Eletrólitos como o sódio, o potássio, o bicarbonato, o cloreto e o cálcio são essenciais na manutenção do pH do sangue (6).

5 Doação e Análise do Sangue Doado

5.1 Seleção do Dador

A dádiva de sangue é um ato cívico, voluntário, compassivo e não remunerado. Considera-se dador de sangue aquele que, depois de aceite clinicamente, doa benevolmente e de forma voluntária parte do seu sangue para fins terapêuticos. Compete aos serviços de sangue garantir que os dadores de sangue cumprem todos os critérios de elegibilidade (47).

Segundo o Decreto-lei n.º 185/2015, para que possam ser elegíveis e efetuar uma dádiva de sangue, os dadores devem cumprir determinados critérios de aceitação, critérios esses que têm como objetivo a proteção tanto do dador, como do recetor, e se encontram descritos na Tabela 3 (48).

Tabela 3 – Critérios mínimos de elegibilidade de dadores de sangue total e de componentes sanguíneos

[Adaptado de (48)]

| | | |
|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Idade | 18 a 65 anos. | |
| | 17 a 18 anos: exceto se considerado juridicamente como menor ou mediante consentimento dos pais/tutor legal, de acordo com o que se encontra estabelecido na lei. | |
| | Mais de 65 anos: com autorização do médico do serviço de sangue (concedida anualmente). | |
| | Dadores pela 1ª vez com idade superior a 60 anos: ao critério do médico do serviço de sangue. | |
| Peso | ≥ 50 kg, para dadores de sangue total ou de componentes sanguíneos por aférese. | |
| Valor de Hemoglobina no sangue do dador | Mulher: ≥ 125 g/L | Aplicáveis a dadores homólogos de sangue total e de componentes celulares. |
| | Homem: ≥ 135 g/L | |
| Valor de Proteínas no sangue do dador | ≥ 60 g/L (sendo que a análise às proteínas em dádivas de plasma por aférese deve ser realizada anualmente). | |

Tabela 3 (continuação) – Critérios mínimos de elegibilidade de dadores de sangue total e de componentes sanguíneos

[Adaptado de (48)]

| | |
|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Valor de Plaquetas no sangue do dador | $\geq 150 \times 10^9/L$ (sendo este o nível exigido aos dadores de plaquetas por aférese). |
|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|

Para além dos critérios de elegibilidade acima mencionados, o Decreto-lei n.º 185/2015 apresenta também critérios de exclusão para dadores de sangue, que podem ser definitivos ou temporários. São exemplos de situações passíveis de suspensão definitiva: doenças cardiovasculares, doenças do sistema nervoso central, diabéticos insulino-dependentes, algumas doenças infecciosas, doenças malignas, utilizadores de drogas por via IV (intravenosa) ou IM (intramuscular), recetores de transfusões a partir de 1980 e comportamento sexual de risco (48).

A suspensão temporária de dadores de sangue é feita de acordo com critérios de suspensão que são enumerados no mesmo Decreto-Lei e pode ser devida a:

- **Infeções:** posteriormente a uma doença infecciosa, o período de suspensão aplica-se por um mínimo de duas semanas, após a data de recuperação clínica total. No entanto, a duração da suspensão depende do tipo de infeção, podendo em alguns casos chegar aos três anos.
- **Exposição ao risco de contrair infeção transmissível por transfusão:** algumas situações, como por exemplo, exames endoscópicos, exposição accidental a sangue sobre mucosas ou a picada de agulha, transplantes, intervenções cirúrgicas, tatuagens ou *body piercing*, que colocam o dador em risco de contrair infeções que podem ser transmitidas ao recetor, obrigam a suspensão durante seis meses;
- **Vacinação:** após a administração de vacinas, aplica-se um período de suspensão que pode variar entre quatro semanas a um ano, dependendo da vacina. Sendo que para algumas vacinas não é necessário a suspensão, caso o dador se encontre bem;
- **Situações epidemiológicas especiais:** tais como, surtos de doença, obrigam a uma suspensão que deve mostrar-se coerente com a situação epidemiológica em questão.

- **Outras suspensões temporárias:** como gravidez, pequenas cirurgias, tratamentos dentários e medicação exigem, também, suspensão temporária (48).

5.2 Colheita da Dádiva de Sangue

O primeiro passo para efetuar uma dádiva de sangue é dirigir-se a um dos locais de colheita e fazer a inscrição. Para tal, o candidato a dador terá de fornecer alguns dados, tais como: o seu nome completo, data de nascimento, morada atualizada, o seu contacto telefónico, o seu correio eletrónico (se tiver) e um documento identificativo que comprove a sua identificação (sempre que possível o Cartão do Cidadão ou documento equivalente com fotografia). É ainda fulcral que o futuro dador preencha um questionário com algumas perguntas sobre doenças anteriores, uso de medicação, viagens recentes e outros fatores que possam comprometer a dádiva segura e informá-lo de que, por vezes, o seu sangue poderá não ser utilizado. Isto pode acontecer se a dádiva for incompleta (durante a colheita), se a dádiva expirar o seu prazo de validade e/ou se houver algum problema técnico que não permita a completa segurança da mesma (54, 55).

Depois da aprovação médica, uma enfermeira especializada e especialmente treinada fará a colheita do sangue. Antes da inserção da agulha numa das veias do braço do dador, ser-lhe-á colocado um garrote no antebraço para que as mesmas se tornem mais proeminentes e mais fáceis de encontrar. Uma vez inserida a agulha, a mesma estará diretamente ligada a um saco de colheita, para onde irão os cerca de 405 a 495mL de sangue total. A duração deste processo é de 8 a 15 minutos e, ao longo do mesmo, será pedido ao dador que abra e feche a sua mão, para que o fluxo sanguíneo possa ser contínuo e consistente. Durante a colheita o sangue do dador será também colhido para tubos para poder ser testado (54, 55).

Após a dádiva, a agulha é cuidadosamente retirada do braço do dador e ser-lhe-á colocada uma compressa sobre o local de punção. Posteriormente, o dador deverá descansar por um período aproximado de 15 minutos, onde lhe será aconselhado que realize uma refeição ligeira (ou almoce), bem como a ingestão de líquidos, para reposição dos mesmos (54, 55).

5.3 Testes Serológicos

Todas as dádivas de sangue total e de componentes devem ser analisadas para detetar a presença de determinadas infeções antes da sua utilização clínica ou industrial, de forma a minimizar o risco de transmissão de infeções por transfusão. Essa deteção é feita através de testes serológicos, sendo que, por lei, é obrigatório realizar a deteção de antigénios de superfície da Hepatite B (AgHBs), anticorpos anti-VHC (Vírus da Hepatite C) e anticorpos anti-VIH₁ e anti-VIH₂ (Vírus da Imunodeficiência Humana - VIH tipo 1 e 2). Podem, no entanto, ser necessárias análises adicionais para componentes, dadores ou situações epidemiológicas específicas, sendo as mais comuns (48, 49):

- Vírus T-Linfotrópicos Humanos – Tipo 1 (HTLV₁) e Tipo 2 (HTLV₂);
- Doença de Chagas;
- Citomegalovírus (CMV);
- Paludismo;
- Sífilis.

Vírus da Hepatite B (VHB)

O VHB pode ser encontrado no sangue, bem como noutros fluídos orgânicos. Durante a evolução da infeção, vão desenvolver-se diferentes marcadores serológicos, sendo que o ADN do VHB e os AgHBs são os primeiros marcadores virais detetáveis em circulação (os antigénios surgem 3 semanas após a infeção) num indivíduo infetado com VHB, já os anticorpos anti-HBc surgem uma a quatro semanas após o aparecimento dos antigénios (49, 56).

A deteção de hepatite B pode então ser feita através de três métodos: pesquisa de antigénio de superfície do vírus da hepatite B (AgHBs), pesquisa de anticorpos para o “core” do vírus (Ac anti-HBc) e teste do ácido nucleico (TAN) para o ADN viral do VHB. A pesquisa de AgHBs pode ser realizada com recurso às técnicas *Enzyme immunoassay* (EIA) ou *Chemiluminescence Immunoassay* (ChLIA), a pesquisa de Ac anti-HBc através de *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) ou ChLIA e o TAN é feito por *Polymerase Chain Reaction* (PCR) (49, 57).

Se o resultado da pesquisa de AgHBs for positivo, o sangue não pode ser utilizado, qualquer que seja o resultado do TAN. Da mesma forma, se o TAN for

positivo, as unidades devem ser eliminadas, independentemente do resultado da pesquisa de AgHBs. No caso destes dois testes serem negativos e o Ac anti-HBc ser reativo, apenas se podem utilizar as unidades de sangue cujo título de anticorpos for igual ou superior a 100mUI/ml, pois este valor indica que o anticorpo presente é proveniente de vacinação e não de infecção (49, 50).

Vírus da Hepatite C (VHC)

O VHC, assim como o VHB, pode ser encontrado no sangue e noutros fluídos orgânicos. Os métodos de rastreio utilizados para a deteção do mesmo têm como principal objetivo a identificação de anticorpos e antigénios do VHC, bem como do seu ARN (49).

Os anticorpos anti-VHC são detetáveis em circulação 30 a 60 dias após a infeção e são o principal marcador serológico utilizado nos métodos de rastreio. O antigénio viral aparece normalmente entre 0 a 20 dias depois do ARN viral aparecer pela primeira vez. Já o ARN viral, normalmente, pode ser detetável poucas semanas depois da infeção e persistir durante 6 a 8 semanas antes da seroconversão do anticorpo. A pesquisa de anticorpos anti-VHC é efetuada recorrendo a métodos sensíveis e específicos, como o ChLIA e o ARN viral pode ser detetado através de métodos TAN, tal como o PCR (49, 57).

Da mesma maneira que acontece com o rastreio da hepatite B, basta que um dos testes seja positivo para as unidades terem de ser eliminadas (49, 50).

Vírus da Imunodeficiência Humana – Tipo 1 e 2 (VIH₁ e VIH₂)

Existem dois tipos distintos de VIH, o VIH₁ e o VIH₂, podendo ambos ser encontrados tanto no sangue, como noutros fluidos orgânicos. Os métodos de rastreio utilizados têm como objetivo a deteção de anticorpos (anti-VIH₁ e anti-VIH₂) e do ARN viral (49).

Todas as estratégias de rastreio devem, no mínimo, fazer a deteção de anticorpos pois a identificação do anticorpo específico ainda é o método mais seguro. Os anticorpos podem ser detetados cerca de três semanas depois da infeção e cerca de seis dias depois da primeira deteção dos antigénios. De referir que para além da deteção dos anticorpos, deve também realizar-se a deteção de antigénios, o antigénio p24 do VIH pode aparecer 3 a 10 dias depois do ARN viral. Atualmente, a utilização de testes unicamente com anticorpo tem sido, quando possível, substituída pela utilização de

testes que possuem como alvo a detecção simultânea quer de anticorpos anti-VIH, quer de antígeno p24, uma vez que proporcionam um nível de sensibilidade superior. A identificação dos anticorpos e dos antígenos é feita recorrendo a testes que se baseiam nos princípios da quimioluminescência e da imunogenicidade, com uma elevada sensibilidade e especificidade, nomeadamente, ChLIA e ELISA. O ARN viral pode ser detetado cerca de 7 a 11 dias depois da infeção e são utilizados métodos TAN, como o PCR (49, 57).

Mais uma vez, basta um deles ser positivo para ter de se eliminar as unidades colhidas (49, 50).

SARS-CoV-2

Não existem evidências da transmissão deste vírus através da transfusão. Contudo, sendo a COVID-19 uma nova infeção e embora o risco de transmissão seja apenas teórico, deve adotar-se o princípio da precaução, devendo os indivíduos candidatos a dadores de sangue serem testados para a infeção por SARS-CoV-2, com vista a um eficiente combate à doença. Para realizar a detecção do novo coronavírus pode proceder-se tanto à aplicação de testes serológicos, como à de testes moleculares (51, 52).

Os testes serológicos procuram evidência do vírus SARS-CoV-2 ter estado no organismo. Para isso, verificam se estão presentes anticorpos contra este vírus no soro obtido a partir de uma amostra de sangue. Assim, se numa amostra existirem anticorpos contra o vírus SARS-CoV-2, isso significa que houve uma exposição ou contacto com o vírus e uma resposta imunitária a essa exposição. Caso não seja registada a presença de anticorpos, o indivíduo testado, provavelmente, nunca esteve infetado com o novo coronavírus ou ainda não desenvolveu os anticorpos necessários ao combate do mesmo (52, 53).

Por outro lado, os testes moleculares verificam se o vírus SARS-CoV-2, que provoca a doença conhecida como COVID-19 está presente numa amostra. Para o fazer é pesquisado material genético (ARN) do vírus. Caso seja identificado ARN do vírus numa amostra isso significa que o vírus, ou restos dele, está presente e, portanto, perante contexto clínico e epidemiológico adequados, que havia uma infeção ativa quando a amostra foi obtida. Para a sua realização é necessária a recolha das secreções dos tratos respiratórios superior e inferior, efetuada com auxílio de uma

zaragatoa, sendo que posteriormente se procede à análise das mesmas através do teste RT-PCR (52, 53).

6 Obtenção, Armazenamento e Aplicação Terapêutica

6.1 Hemocomponentes

Após ser sujeito a etapas de colheita e análise, o sangue poderá ou não sofrer processamento para ser utilizado. O sangue total provém diretamente das doações sanguíneas e não é submetido a nenhum processo de separação; no entanto, o sangue pode ser usado de forma mais eficaz se for empregue a terapia com componentes. Uma unidade de sangue doado pode ser dividida em 4 componentes, o que inclui concentrados de eritrócitos, plasma fresco congelado, crioprecipitados e concentrados de plaquetas, de forma a atender às necessidades de mais de um doente (7).

Assim, algumas vantagens da terapia com hemocomponentes passam pela redução de ocorrência de reações adversas à transfusão, pelo facto de o doente ser tratado apenas com os hemocomponentes em falta, ao invés do sangue total, bem como pela potencialização do rendimento de cada unidade de sangue colhida e, ainda, pela melhoria das condições de armazenamento de cada hemocomponente (8).

6.1.1 Sangue Total

O sangue total (ST) consiste no sangue obtido através das doações sanguíneas, que não foi submetido a nenhum processo de separação dos seus componentes. Embora não se trate de um hemocomponente, é precisamente através dos processos de separação a que o sangue total é submetido, que se adquirem os mesmos (7).

Em cada doação, são recolhidos cerca de 450 ml (entre 410 a 490 ml), cerca de 10% de sangue, sendo que o valor total recolhido do dador não deve ser superior a 10,5 ml/kg de peso do dador. Durante a recolha, o sangue deve ser bem misturado na bolsa com soluções anticoagulantes e conservantes, de forma a impedir a coagulação e manter a viabilidade das células do sangue durante o armazenamento (9).

O armazenamento do sangue deve ocorrer em bolsas plásticas, estéreis e descartáveis, a uma temperatura que varie entre 1 a 6 °C, nos refrigeradores dos bancos de sangue, por um período máximo de 35 dias. Uma vez à temperatura ambiente, a transfusão do sangue total deverá iniciar-se em cerca de 30 minutos, devendo terminar até 4 horas após o início da mesma (7).

Atualmente, a utilização de sangue total está limitada a situações especiais como, por exemplo, na reposição de eritrócitos em hemorragias agudas com hipovolemia, pois é uma situação que, para além dos eritrócitos, necessita de expansão de volume plasmático. O sangue total pode também ser utilizado em casos em que é necessária uma transfusão de eritrócitos, mas não estão disponíveis concentrados, nem suspensões eritrocitárias (10, 11).

No entanto, não é comum ser encontrado em grandes quantidades na maioria dos bancos de sangue, pois cada componente tem as suas condições ótimas de armazenamento: o plasma deve estar congelado, os eritrócitos refrigerados e as plaquetas devem ser mantidas à temperatura ambiente, sob agitação. À temperatura a que o sangue total é conservado, apenas é garantida a viabilidade máxima dos eritrócitos, havendo perda de eficácia dos restantes componentes (9).

6.1.1.1 Transfusão Autóloga e Transfusão Homóloga

As transfusões de sangue e componentes sanguíneos podem ser classificadas em dois tipos: homólogas ou autólogas. A transfusão homóloga, que é a mais comum, caracteriza-se pela perfusão de sangue ou hemocomponentes de um determinado indivíduo, o dador, para um outro indivíduo, o recetor. Já a transfusão autóloga, ou autotransfusão, consiste na perfusão de sangue, ou hemocomponentes, do próprio indivíduo (11).

A autotransfusão é extremamente útil nos casos em que o doente possui uma grande diversidade de anticorpos irregulares, uma vez que, se torna muito difícil encontrar um dador compatível. São também, bastante relevantes quando os doentes se recusam a ser submetidos a uma transfusão homóloga. No entanto, apesar da transfusão autóloga ser considerada mais segura no que toca à transmissão de infeções virais, quando comparada com a transfusão homóloga, a mesma apresenta um risco superior de ocorrência de infeção bacteriana, bem como um custo mais elevado. Existem três métodos possíveis de transfusão autóloga (11, 58).

Doação Autóloga Pré-operatória (DAP)

Consiste na colheita, processamento e armazenamento do sangue do próprio dador, algumas semanas antes de uma cirurgia eletiva. Só se deve optar por esta alternativa quando existe uma razão clara que suporte a preferência de uma transfusão

autóloga em detrimento da homóloga e, apenas, se a probabilidade de vir a ser necessário recorrer a transfusão for grande (11, 59, 60).

Hemodiluição Normovolémica Aguda (ANH)

Envolve a remoção de um volume pré-determinado do sangue do próprio dador imediatamente antes do início da cirurgia. Ao longo deste processo, a volémia é mantida recorrendo à perfusão de um substituto plasmático. O sangue colhido é cuidadosamente etiquetado e mantido no bloco operatório, sem necessidade de refrigeração, até ao final da cirurgia. No final da mesma, uma vez alcançada a hemostasia, o sangue é repostado (11, 59, 60).

Recuperação Celular

Consiste na colheita, processamento e reinfusão do sangue perdido no decurso da cirurgia, com recurso a equipamentos automatizados. O sangue gerado é rotulado e mantido com o doente o tempo todo, sem necessidade de refrigeração. É importante não reinfundir sangue recuperado com mais de 6 horas de armazenamento, devido à hemólise das hemácias. Esta técnica pode ser utilizada tanto no intra-operatório, como no pós-operatório, ou de ambas as formas (11, 59, 60).

6.1.2 Concentrado de Eritrócitos

Os concentrados de eritrócitos (CE) representam o maior número de unidades de componentes sanguíneos transfundidas em Portugal (12).

Para dar origem ao CE, o sangue total coletado, pode ser processado por dois métodos (método 1 e método 2), tal como apresenta a Figura 1.

No método 1, o sangue total é centrifugado para separar os eritrócitos das plaquetas e do plasma, sendo os eritrócitos, posteriormente, leucorreduzidos (LR) por filtração. No método 2, o sangue total é primeiro filtrado para remover plaquetas e leucócitos (LR) e depois centrifugado para separar os eritrócitos do plasma. Tanto para o método 1 como para o método 2, os eritrócitos são misturados com uma solução aditiva, soro fisiológico-adenina-glicose-manitol (SAGM) e rotulados como uma unidade de CE (13).

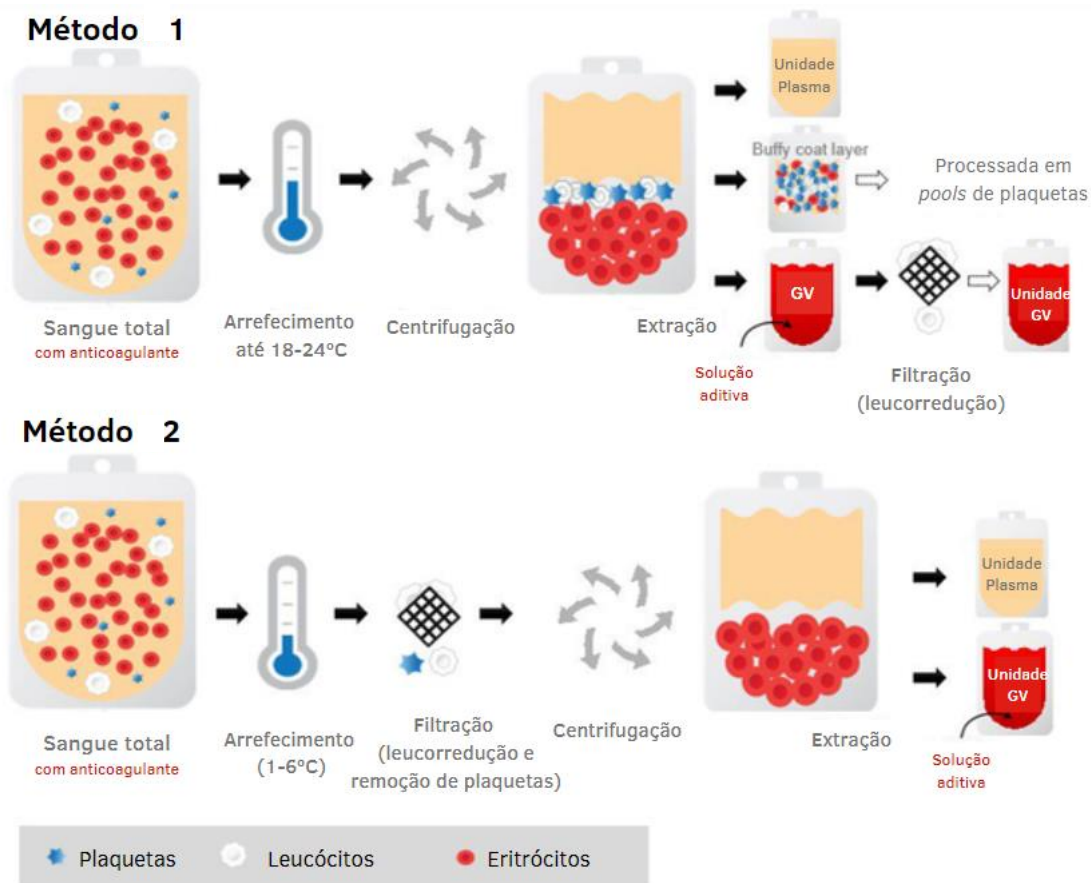


Figura 1 – Métodos de separação do sangue total para produzir hemocomponentes

No Método 1, o sangue total é centrifugado para separar os eritrócitos das plaquetas e do plasma, sendo os eritrócitos, posteriormente leucorreduzidos por filtração. No Método 2, o sangue total é primeiro filtrado para remover plaquetas e leucócitos e depois centrifugado para separar os eritrócitos do plasma.

[Adaptado de (13)]

A leucorredução é requisito obrigatório em Portugal desde 1999, já que os leucócitos estão envolvidos em várias reações pós-transfusionais tais como infeção por citomegalovírus (CMV) e reações febris, sendo também responsáveis pela aloimunização do recetor em relação aos antígenos do sistema de antígenos leucocitário humano (HLA, do inglês *human leukocyte antigen*), que são também os principais hospedeiros dos príões (14).

O volume médio de uma unidade de CE é de 293 (\pm 26) ml, com um hematócrito de aproximadamente $0,68 \pm 0,03$ L/L, um mínimo de 40 g de hemoglobina por unidade e não mais de 1×10^6 leucócitos por unidade. O armazenamento do CE deve ser efetuado numa câmara de frio, a temperaturas entre 2-6 °C e durante um intervalo de tempo de 21 a 35 dias, consoante o tipo de soluções aditivas utilizadas (13, 14).

A transfusão de concentrados eritrocitários tem como principal objetivo o aumento da capacidade do sangue de transportar oxigênio até aos tecidos. Entre as indicações clínicas destas transfusões encontram-se quadros de anemias crônicas, em que a hemoglobina é inferior a 6g/dl e em que outras intervenções (reposição de vitamina B12, de ferro ou tratamento com eritropoietina) foram insuficientes. Estão também indicadas em casos de hemorragias agudas com grandes perdas de volume sanguíneo (>25-30% da volúmia total) e, ainda, em casos que seja necessário efetuar reposição de fluidos. Para além das utilizações referidas anteriormente, os CE podem ser utilizados nas especialidades de oncologia e de transplantação, se as circunstâncias assim o justificarem (14, 15).

A decisão da realização de uma transfusão é da responsabilidade do médico e deve ser tomada após uma avaliação clínica individual de cada doente, baseada na análise de vários fatores clínicos e laboratoriais, tais como a idade do doente, a velocidade de instalação da anemia, a história natural da anemia, o volume intravascular e a presença de cofatores fisiológicos que afetem a função cardiopulmonar (15).

6.1.3 Suspensão de Eritrócitos

Uma suspensão de eritrócitos consiste numa suspensão de cerca de 150 a 200 mL de eritrócitos em, aproximadamente, 100 mL de solução salina com adenina, glicose e solução de manitol ou qualquer outra solução equivalente que contenha os nutrientes necessários aos eritrócitos. É preparada através da remoção do plasma para uma segunda bolsa plástica, enquanto é adicionada solução aditiva, a partir de uma terceira bolsa plástica, à bolsa original que contém o sangue total (9, 11).

Tem como principais vantagens a diminuição da viscosidade, o que por sua vez vai permitir auxiliar e facilitar o processo de infusão, bem como diminuir o tempo necessário para a realização da mesma; adicionalmente vai permitir uma melhor preservação dos eritrócitos durante o armazenamento, obtendo-se assim um maior tempo de semivida destes, comparativamente ao sangue total e/ou aos concentrados eritrocitários. No entanto, o custo dos equipamentos necessários é elevado, sendo imprescindível um sistema de recolha especial contendo três bolsas interligadas (9, 11).

Relativamente às utilizações terapêuticas das suspensões eritrocitárias, estas são bastantes similares à do sangue total e dos concentrados eritrocitários que se encontram descritas na Tabela 4 (11).

Tabela 4 – Comparação entre sangue total, concentrado de eritrócitos e suspensão de eritrócitos (numa doação de 450 ml)

[Adaptado de (11)]

| Composição | Sangue total | Concentrado de eritrócitos | Suspensão de eritrócitos sem solução aditiva |
|-----------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Sangue | 400-500 ml | 220-340 ml | 280-420 ml |
| Anticoagulante | 63 ml | Mínimo | 0 |
| Solução Aditiva | ---- | Pequena quantidade de plasma permanece para melhorar a viscosidade, além de algum benefício da solução aditiva | 100 ml |
| Hemoglobina | Mínimo 45g | Mínimo 45g | Mínimo 45g |
| Hematócrito | 45-55% | 55-75% | 50-70% |
| Eritrócitos | 120-250 ml | 120-250 ml | 120-250 ml |
| Plasma | 200-300 ml | 50-70 ml | 10-20 ml (ou menos) |
| Armazenamento entre 2-6 °C | 21 dias: ACD*, CPD** 35 dias: CPDA*** | 21 dias: ACD 35 dias: CPDA | 42 dias: CPDA + solução aditiva para eritrócitos (ex.: SAGM) |

* ACD – Ácido Citrato Dextrose

** CPD – Citrato Fosfato Dextrose

*** CPDA- CPD com Adenina

6.1.4 Concentrado de Plaquetas

Os concentrados de plaquetas (CP) podem ser obtidos através de doações de sangue total ou através de aférese (plaquetaférese) (11).

Tal como indica a Figura 1, obtém-se CP após centrifugação do sangue total seguido da extração da camada superior, o plasma, e da camada inferior, os eritrócitos. Os CP obtidos através de doações de sangue total apresentam um volume de 40 a 70 ml e uma concentração mínima de plaquetas na ordem de $5,5 \times 10^{10}/L$. No entanto, para que seja atingida a dose terapêutica, torna-se necessário recorrer a *pools* de 4 a 6 unidades de sangue total pois, num adulto, a dose terapêutica requer uma concentração mínima

de plaquetas de $24 \times 10^{10}/L$. O processo de produção de um *pool* de plaquetas encontra-se exemplificado na Figura 2 (9, 13).

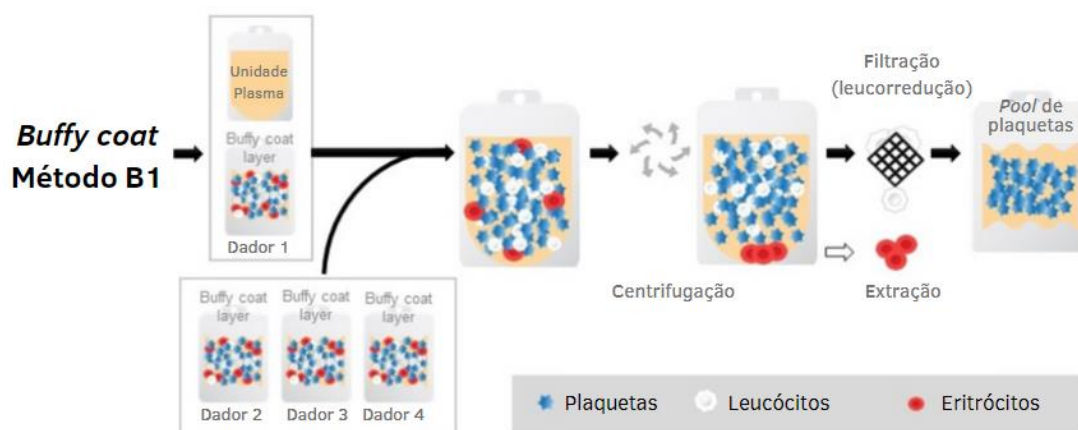


Figura 2 – Processo de produção de um *pool* de plaquetas

As plaquetas usadas para obtenção do pool de plaquetas foram obtidas por centrifugação do sangue total, sendo depois separadas dos eritrócitos e do plasma, tal como se pode observar na figura 1 (Método 1).

[Adaptado de (13)]

Por sua vez, os CP obtidos através de plaquetaférese apresentam uma concentração mínima de plaquetas de $3 \times 10^{11}/L$, suficiente à dose terapêutica necessária com uma única transfusão. A necessidade de apenas um doador revela-se uma grande vantagem comparativamente às unidades provenientes de sangue total, visto que, evita a formação de *pools* e, conseqüentemente, de contaminações bacterianas e infeções. Adicionalmente, como os glóbulos vermelhos são reinfundidos para a circulação do doador, evita-se o aparecimento de anemia sintomática e permite ao mesmo fazer este tipo de intervenções mais frequentemente que no caso da doação de sangue total (9, 11).

O armazenamento das plaquetas deve ser efetuado a temperatura ambiente, entre os 20 a 24°C, procedendo-se a uma agitação contínua e suave por um período máximo de 5 dias. Depois de aberta, o tempo de validade da unidade é de quatro horas, a menos que as alíquotas sejam preparadas usando um dispositivo de conexão estéril (9, 13).

O uso destes concentrados está indicado no tratamento de hemorragias derivadas de trombocitopenia ou de distúrbios plaquetários, e na profilaxia de hemorragias derivadas de trombocitopenia, como no caso de falência medular. Como

contraindicações apresentam-se os casos de púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), coagulação intravascular disseminada (CID) e trombocitopenia associada a septicémia. Evita-se também utilizar como profilaxia de hemorragias em pacientes cirúrgicos, a menos que se tenha conhecimento da deficiência plaquetária em pré-operatório (9).

6.1.5 Plasma e Plasma Fresco Congelado

Os tipos de plasma que são usados nos serviços de transfusão incluem: plasma fresco congelado (PFC), plasma descongelado (PD), crioprecipitado e, mais recentemente desenvolvido pela indústria, PFC viralmente inativado por tratamento de solvente/detergente (plasma-SD), o qual é atualmente comercializado em Portugal pelo nome de Octaplas®. Existe ainda o plasma convalescente, cujo plasma é recolhido de pessoas que se recuperaram de uma infeção, e contém anticorpos que neutralizam o agente patogénico (9, 13).

O plasma é um componente sanguíneo que pode ser obtido a partir de uma colheita de ST ou por processo de colheita de aférese, e denomina-se plasma fresco congelado (PFC) quando é sujeito a congelamento a uma temperatura que permita a manutenção da sua qualidade enquanto componente destinado a transfusão (14).

A constituição do PFC deve incluir água, eletrólitos, albumina, imunoglobulinas e fatores de coagulação, tais como o fibrinogénio, o fator VIII de coagulação humana (FVIII) e o fator de Von Willebrand (FvW). Para que seja possível preservar os fatores de coagulação lábeis, após o processo de separação, a conservação do plasma deve ser feita por congelamento em sistemas que permitam atingir temperaturas inferiores a -30°C no intervalo de 1 hora, 6 a 8 horas após a dádiva. A validade dos PFC varia de 3 meses, a temperaturas entre -18°C a -25°C , a 3 anos, a temperaturas inferiores a -25°C , até 7 anos de armazenamento a -80°C (14).

O descongelamento do PFC, deve ser feito em banho-maria, durante cerca de 20 minutos, não excedendo os 37°C , de modo a evitar a destruição das proteínas plasmáticas. Após descongelamento, deve ser transfundido imediatamente ou armazenado entre $1-6^{\circ}\text{C}$ até no máximo 24 horas (9, 14).

A utilização de PFC tem como indicações terapêuticas as coagulopatias graves, em que se verifica consumo de plaquetas (exemplo: PTT e CID), hemorragias agudas com deficiência global em fatores de coagulação, reversão imediata do efeito

varfarina/défice de vitamina K e em casos com necessidade de reposição de fatores de coagulação (quando não se encontram disponíveis os concentrados do fator específico). Não é recomendada a utilização de PFC como fluido de reposição nos casos de hipovolemia (9, 11, 14).

6.1.6 Crioprecipitado

O crioprecipitado pode ser obtido através de um único dador ou em forma de *pool* (6 ou mais dadores). É preparado a partir do PFC, lentamente descongelado, a uma temperatura entre os 2 a 6°C, que é centrifugado para separar o precipitado insolúvel do plasma sobrenadante. Posteriormente, o plasma é removido e o precipitado é novamente congelado e rotulado como crioprecipitado. Este deve ser armazenado a uma temperatura igual ou inferior a -18°C por no máximo 12 meses.

Para se proceder à sua administração, o crioprecipitado deve ser descongelado em banho-maria, entre 30-37°C, durante 15 minutos e ser administrado o mais brevemente possível uma vez que, após o descongelamento, o crioprecipitado apresenta um prazo de validade de 6 horas e um *pool* de crioprecipitado apenas de 4 horas.

O crioprecipitado é utilizado, principalmente, para reposição de fibrinogénio em casos de hipofibrinogenemia (congénita ou adquirida) e disfibrinogenemia, com hemorragias ativas ou procedimentos cirúrgicos, e em casos de coagulopatias adquiridas como a CID. Devido ao conteúdo de FVIII, FvW e FXIII, o crioprecipitado pode ser usado em pacientes com hemofilia A, doença de von Willebrand e/ou deficiência de fator XIII, mas apenas quando os produtos indicados para estas patologias se encontram em falta.

6.2 Hemoderivados

Por hemoderivados, subentendem-se os medicamentos provenientes do plasma humano que, por sua vez, constituem um grupo particular e diferenciado dentro das especialidades farmacêuticas (17).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), estes medicamentos são constituídos por proteínas plasmáticas de interesse terapêutico que não se podem sintetizar por métodos convencionais, pelo que são obtidos de plasma de dadores humanos saudáveis, através de um processo tecnológico adequado de fracionamento e purificação. Os medicamentos derivados do plasma incluem a albumina humana, as

proteínas de coagulação, as proteínas de anticoagulação e as imunoglobulinas específicas e poli-específicas (9, 17).

6.2.1 Albumina

A albumina é a proteína mais abundante no plasma, representando mais de metade das proteínas totais presentes no mesmo, e é sintetizada exclusivamente pelo fígado. As suas principais funções passam pela regulação da pressão oncótica, pela ligação, transporte e metabolismo de várias substâncias (como, por exemplo, hormonas, enzimas, medicamentos e toxinas), bem como, pela manutenção da integridade vascular (9).

Este hemoderivado é obtido através do fracionamento de diversos *pools* de plasma humano, pelo método de Cohn-Oncley, também conhecido por precipitação fracionada com etanol a frio, seguido de uma ultrafiltração. Este método tem como passo final uma pasteurização entre 55-65°C, durante 10-11 horas, permitindo reduzir significativamente a carga viral. O transporte e o armazenamento de albumina deve ser feito ao abrigo da luz a temperaturas inferiores a 25°C, com cuidado para não congelar o produto. Se estes requisitos forem correspondidos, o prazo de validade da albumina será de 3 anos (19, 9).

A albumina humana está disponível em Portugal na forma de solução para perfusão, nas concentrações de 5% e 20%. Esta pode ser administrada por via intravenosa, ou pode igualmente ser diluída numa solução isotónica (como, por exemplo, 5% de glucose ou 0,9% de cloreto de sódio), uma vez que a utilização de água para injetáveis implica o risco de hemólise nos recipientes. A velocidade de perfusão deve ser ajustada de acordo com as circunstâncias individuais, e a performance hemodinâmica do doente deve ser controlada regularmente, podendo incluir medições de pressão arterial e pulsação, pressão venosa central, volume urinário, eletrólitos e hematócrito/hemoglobina (20, 21).

Quanto às indicações terapêuticas da albumina, destacam-se o restabelecimento e manutenção do volume sanguíneo em circulação (nos casos em que tenha sido descrita uma redução do mesmo), sendo que, no caso de doentes com edema resistente a diuréticos e com hipoproteïnemia (ascite ou síndrome nefrótica), a utilização de albumina a 20% em combinação com diuréticos, é a terapêutica de eleição (11).

As alternativas à terapia com albumina incluem soluções coloides, cristaloides e soluções hipertônicas, sendo que, as vantagens da sua utilização se prendem, sobretudo, com a diminuição dos custos e uma maior facilidade em termos de metabolização e excreção dos produtos da terapêutica (18).

6.2.2 Proteínas de Coagulação

As proteínas de coagulação encontram-se presentes no sangue e são utilizadas no tratamento de coagulopatias.

Fator I / Fibrinogénio Humano

O fator I (FI), também conhecido como fibrinogénio, é uma glicoproteína plasmática, sendo a terceira mais abundante no plasma. É produzida pelo fígado e desempenha um papel importante na coagulação do sangue, uma vez que, através da ação da trombina, do fator XIII da coagulação ativado (FXIIIa) e dos iões cálcio, o fibrinogénio produz uma rede elástica, estável e tridimensional de fibrina, responsável pela hemóstase plasmática (9, 22).

Apresenta como indicação a terapêutica e profilaxia de hemorragias em doentes com hipofibrinogenemia (baixos níveis de fibrinogénio), disfibrinogenemia (ação anómala do fibrinogénio) ou afibrinogenemia (ausência completa de fibrinogénio) congénitas com tendência hemorrágica. Estando também indicado como terapêutica complementar no controlo de hemorragias graves não controladas na hipofibrinogenemia adquirida (por exemplo, em que se verifique um consumo de fibrinogénio aumentado ou uma diminuição da síntese de fibrinogénio em doentes com insuficiência hepática grave) (22, 23).

É comercializado sob a forma de pó e solvente para solução injetável ou para perfusão e, previamente à sua administração, o nível de fibrinogénio (funcional) deve ser determinado de forma a calcular a dose individual. A quantidade e a frequência da administração devem ser estabelecidas individualmente para cada doente. Se o produto reconstituído não for administrado imediatamente, a sua conservação não deverá exceder 8 horas à temperatura ambiente (não superior a 25°C) (22).

Fator II da coagulação humana (FII)

O fator II (FII), também designado por protrombina, é uma glicoproteína produzida no fígado, vitamina K dependente (9).

Na deficiência de fator II, existe uma quantidade abaixo do normal de protrombina no sangue, ou a protrombina não funciona corretamente, resultando num processo de coagulação ineficaz. A deficiência de fator II pode ser hereditária ou adquirida, contudo, a forma adquirida é a mais comum. Para tratar esta deficiência recorre-se a concentrados de fator de coagulação contendo o FII, concentrados de complexo protrombínico ou a PFC (24).

Fator VIII da coagulação humana (FVIII)

O fator VIII (FVIII) é uma glicoproteína fundamental na via de coagulação intrínseca e é produzido maioritariamente nos hepatócitos, mas também em células endoteliais nos pulmões e outros tecidos (9).

O FVIII circula como um complexo ligado não covalentemente, ao fator de von Willebrand, de forma a melhorar a sua estabilidade no plasma. O fator VIII ativado (FVIIIa) funciona como cofator do fator IX ativado (FIXa), acelerando a conversão do fator X em fator X ativado (FXa). O FXa converte a protrombina em trombina, que posteriormente converte o fibrinogénio em fibrina e forma-se um coágulo (9, 25).

Encontra-se indicado no tratamento e profilaxia de hemorragias em doentes com hemofilia A, uma doença da coagulação sanguínea, maioritariamente hereditária, caracterizada por uma redução dos níveis de FVIII que origina hemorragias abundantes. A hemofilia não tem cura e a base do seu tratamento consiste na infusão de concentrados do fator deficiente, seja de origem plasmática ou recombinante. Uma complicação decorrente, é o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes da função coagulante dos fatores infundidos, mais geralmente conhecidos por inibidores. Este acontecimento dificulta a indução de hemostasia terapêutica, e deve-se fazer um doseamento dos mesmos, para que uma melhor aplicação terapêutica possa ser feita, seja por indução de tolerância imunológica (ITI) ou “agentes bypass” (9, 25).

Fator VIII da coagulação humana + FvW humano

O FvW é produzido nas células endoteliais, que revestem a superfície interna dos vasos sanguíneos, e nas células da medula óssea, sendo posteriormente armazenado nos corpos de *Weibel-Palade* e nos grânulos α das plaquetas. Este fator desempenha dois grandes papéis na hemóstase: primeiro como molécula de adesão principal, promovendo a adesão das plaquetas ao subendotélio exposto, e segundo, protegendo o FVIII da degradação proteolítica no plasma, resultando num prolongamento

significativo do seu tempo de semi-vida na circulação e, assim contribuindo indiretamente para o processo de coagulação (9, 26).

Este hemoderivado encontra-se indicado na profilaxia e tratamento de hemorragias decorrentes da Doença de von Willebrand (DvW), quando o tratamento com desmopressina em monoterapia é ineficaz ou se encontra desaconselhado, bem como na hemofilia A onde é utilizado na profilaxia e no tratamento de hemorragias (27).

Como condições de armazenamento e transporte, estes medicamentos necessitam de estar ao abrigo da luz, a uma temperatura de 2 a 8°C, sem serem congelados. Em tais condições o prazo de validade atinge os 3 anos, sendo reduzido para 2 meses se os produtos forem armazenados a temperaturas até 25°C. Após reconstituição do produto em condições de assepsia e a uma temperatura de 25 °C, este deve ser administrado num período de 4 horas ou descartado no final das mesmas (9, 27).

Fator IX da coagulação humana (FIX)

O fator IX (FIX) é uma proteína, vitamina K dependente, sintetizada no fígado, que é libertada para a circulação na sua forma inativa. O fator IX é ativado pelo fator XIa, na via de coagulação intrínseca e pelo complexo fator VII/fator tecidual, na via de coagulação extrínseca (9, 28).

A hemofilia B é um distúrbio hemorrágico hereditário autossómico recessivo, causado pela deficiência ou ausência do fator de coagulação IX. É clinicamente indistinguível da hemofilia A, podendo apenas ser diferenciada por testes laboratoriais, sendo também conhecida por doença de Christmas, em nome do primeiro paciente descrito com esta doença. Através da terapia de substituição, os níveis de fator IX plasmáticos aumentam, promovendo a correção temporária do fator deficiente e corrigindo a tendência hemorrágica (9, 28).

Em Portugal, é comercializado sob a forma de pó e solvente para solução injetável e tem um prazo de validade de 2 anos, se for conservado ao abrigo da luz, a uma temperatura inferior a 25°C (28).

Fator X da coagulação humana (FX)

O fator X (FX), também conhecido por fator de Stuart, é uma glicoproteína vitamina K dependente, sintetizada no fígado. O fator X quando ativado, associa-se ao fator Va numa superfície fosfolipídica para formar o complexo protrombinase, que ativa a protrombina em trombina na presença de iões cálcio (9, 29).

Os concentrados de FX estão indicados no tratamento e profilaxia de episódios de hemorragia e na gestão peri-operatória em doentes com deficiência hereditária de fator X. Esta deficiência em FX pode também ser tratada através da utilização de PFC (29, 30).

Fator XIII da coagulação humana (FXIII)

O fator XIII (FXIII) é uma transglutaminase denominada por fator estabilizador de fibrina. É ativado pela trombina e produz ligações covalentes cruzadas nos monómeros de fibrina solúveis, de forma a produzir um coágulo estável, mais forte e resistente à fibrinólise. As ligações cruzadas e a estabilização da fibrina promovem a penetração de fibroblastos com conseqüente cicatrização de feridas (9, 31).

Este fator de coagulação está indicado para doentes adultos e pediátricos no tratamento profilático da deficiência congénita de FXIII e no controlo peri-operatório da hemorragia cirúrgica na deficiência congénita de FXIII (31).

Em Portugal, é comercializado sob a forma de pó e solvente para solução injetável ou para perfusão e necessita de estar ao abrigo da luz, a uma temperatura entre 2 a 8°C sem ser congelado; em tais condições o prazo de validade atinge os 3 anos (31).

Associação de fatores de coagulação como solução para cola de tecidos

Para além das formas de apresentação referidas anteriormente, os fatores de coagulação podem também ser encontrados na forma de cola para tecidos. Apresentam na sua composição uma solução de proteínas selantes (FXIII copurificado com fibrinogénio humano mais aprotinina), e uma solução de trombina (trombina humana mais cloreto de cálcio) (32).

As colas de tecidos estão indicadas para aderir/selar tecidos subcutâneos em cirurgia plástica, reconstrutiva e de queimados, como um substituto ou um auxiliar das suturas ou agrafos. A conversão do fibrinogénio em fibrina ocorre pela divisão do fibrinogénio em monómeros de fibrina e fibrinopeptídeos. Os monómeros de fibrina

agregam-se e formam um coágulo de fibrina. O FXIIIa que é ativado do FXIII pela trombina, interliga a fibrina. Os íons de cálcio são necessários para a conversão do fibrinogénio e para as interligações da fibrina. A aprotinina está presente como antifibrinolítico para evitar a degradação prematura do coágulo (32).

6.2.3 Proteínas de Anticoagulação

As proteínas anticoagulantes desempenham um importante papel na regulação da coagulação, ao limitarem os efeitos da trombina e dos fatores de coagulação ao local da lesão, de forma a evitar uma coagulação excessiva e disseminada (9).

Concentrados de α -1 antitripsina

A α -1 antitripsina, também denominada inibidor da α -1 proteinase, é um constituinte do sangue humano que inibe, entre outras enzimas, a elastase (possui capacidade de degradar o tecido elástico) (33).

Na deficiência congénita de inibidor da α -1 proteinase, as estruturas alveolares do trato respiratório inferior permanecem desprotegidas contra a elastase libertada pelos neutrófilos, ficando cronicamente expostas à mesma, o que conduz à progressiva degradação do tecido elástico, associado a um aumento do risco de desenvolvimento de enfisema. Os concentrados de α -1 antitripsina estão então indicados na terapêutica crónica, para abrandar a progressão de enfisema pulmonar, em adultos com deficiência grave desta proteína (33).

O armazenamento deve ser realizado a uma temperatura inferior a 25 °C (não devendo o concentrado ser congelado), apresentando um prazo de validade de 2 ou 3 anos, de acordo com o fabricante considerado (33, 34).

Concentrados de antitrombina

A antitrombina é uma glicoproteína, sintetizada no fígado, e é um dos inibidores mais importantes da coagulação sanguínea. Os fatores mais fortemente inibidos são a trombina e o fator Xa, contudo fatores de ativação por contacto, via intrínseca e o complexo fator VIIa/fator tecidual são também afetados. A atividade da antitrombina é fortemente potenciada pela heparina (9, 35).

A administração de antitrombina está indicada em doentes com atividade plasmática de antitrombina inferior a 70% do normal, na profilaxia e tratamento de doenças trombóticas e tromboembólicas. Perfusões de antitrombina revelam ainda uma

elevada significância clínica em procedimentos cirúrgicos ou gravidez e parto em doentes com deficiência congênita de antitrombina; resposta inadequada ou ausente a heparina; existência ou risco de trombose em doentes com síndrome nefrótica ou doença inflamatória intestinal; intervenção cirúrgica ou hemorragia em doentes com insuficiência hepática grave (35).

Os concentrados de antitrombina devem ser conservados no frigorífico entre 2 a 8°C, evitando congelar e ao abrigo da luz. Dentro destas condições, o produto tem uma validade de 3 anos (35).

Concentrados de proteína C

A proteína C é uma glicoproteína anticoagulante, vitamina K dependente, sintetizada no fígado. É convertida em proteína C ativada pelo complexo trombina/trombomodulina na superfície endotelial. A proteína C ativada é uma serina protease com potentes efeitos anticoagulantes, especialmente na presença do seu cofator, a proteína S. A proteína C ativada inativa o FVa e o FVIIIa promovendo uma diminuição na formação da trombina (36).

Os concentrados de proteína C estão indicados em casos de púrpura fulminante e necrose da pele induzida pela cumarina em doentes com deficiência congénita grave em proteína C. Estão também indicados na profilaxia de curto prazo em doentes com deficiência congénita grave em proteína C, se ocorrer uma ou mais das seguintes condições: cirurgia ou terapêutica invasiva iminente, início de terapêutica cumarínica, quando a terapêutica cumarínica isolada não é suficiente e/ou quando a terapêutica cumarínica não pode ser realizada (36).

O armazenamento deste concentrado deve ser realizado entre 2 a 8°C (não devendo ser congelado), ao abrigo da luz, apresentando assim um prazo de validade de 3 anos (36).

6.2.4 Imunoglobulinas Específicas

O processo de produção de imunoglobulinas específicas envolve etapas de fracionamento e purificação do plasma, sendo que o mesmo pode ser obtido por aférese ou provir de uma doação de sangue total (37).

Para o fracionamento do plasma, são utilizadas principalmente duas técnicas, sendo que a primeira envolve a precipitação do plasma por etanol e a segunda é uma técnica

cromatográfica, que utiliza colunas cilíndricas contendo resinas sintéticas que permitem a separação das proteínas. As empresas que fabricam hemoderivados usam métodos diferentes para a purificação do plasma e vários métodos aprovados para a remoção e inativação viral. Os métodos comumente utilizados para reduzir a carga viral são: pasteurização, tratamento com solvente/detergente, tratamento com azul de metileno, tratamento com ácido caprílico e nanofiltração (37).

Cada etapa do processamento do plasma pode causar alterações na sua estrutura proteica e na sua atividade biológica, conseqüentemente, as preparações comerciais de imunoglobulinas diferem tanto na sua tolerabilidade como, também, na sua eficácia (37).

Imunoglobulina anti-citomegalovírus

Os concentrados de imunoglobulinas anti-CMV consistem numa preparação de imunoglobulinas obtidas a partir de plasma de doadores que possuem um elevado título de anticorpos anti-CMV. Contêm também anticorpos IgG contra outros agentes patogênicos, representativos do grande número de pessoas normais que contribuíram para os *pools* de plasma a partir dos quais o medicamento foi derivado (38).

O modo de ação deste concentrado realiza-se através da ligação das imunoglobulinas específicas aos antígenos de superfície do CMV, neutralizando assim o potencial de entrada do CMV em células hospedeiras e apresentando a partícula de CMV para fagocitose. Os anticorpos presentes neste concentrado também modulam e interagem com células imunitárias (células dendríticas, monócitos, células B e T), produzindo respostas imunitárias de longa duração específicas para o CMV, para além da inibição virostática da replicação do CMV (38).

As imunoglobulinas anti-CMV apresentam então como indicação terapêutica a profilaxia das manifestações clínicas da infecção por citomegalovírus nos doentes submetidos a terapêutica imunossupressora, particularmente em recetores de transplantes e o seu armazenamento deve ser efetuado a uma temperatura entre 2 a 8°C (não devendo ser congeladas), ao abrigo da luz, apresentando um prazo de validade de 3 anos (38).

Imunoglobulina anti-D

Os concentrados de imunoglobulina anti-D contêm anticorpos específicos (IgG) contra o antígeno Rh (D) dos eritrócitos humanos. O mecanismo pelo qual a

imunoglobulina contra o antígeno D evita a imunização contra eritrócitos Rh⁺ é desconhecido. No entanto, esta imunoglobulina é utilizada durante a gravidez e, especialmente, durante o parto, visto que, quando a mulher é Rh⁻ e o feto é Rh⁺, a mulher pode ficar imunizada contra o antígeno D e produzir anticorpos contra o antígeno D que atravessam a placenta e podem causar a doença hemolítica do recém-nascido (39, 40).

Para além da profilaxia de imunização contra o antígeno D em mulheres Rh⁻, os concentrados de imunoglobulinas anti-D são também indicados, na profilaxia pré-natal, na profilaxia pré-natal planeada, na profilaxia pré-natal de complicações da gravidez (tais como, aborto/ameaça de aborto, amniocentese, gravidez ectópica, morte fetal intrauterina, biópsia coriônica, entre outros), na profilaxia pós-parto, no parto de bebé Rh⁺ e no tratamento de pessoas Rh⁻ após transfusão incompatível de sangue Rh⁺ ou produtos contendo eritrócitos (39, 40).

O armazenamento deve ser realizado a uma temperatura entre 2 a 8°C, ao abrigo da luz, apresentando um prazo de validade de 30 meses ou 3 anos, de acordo com o fabricante considerado (39, 40).

Imunoglobulina anti-hepatite B

A imunoglobulina humana contra a hepatite B contém principalmente imunoglobulina G (IgG) com um teor especificamente elevado de anticorpos contra o antígeno de superfície do vírus da hepatite B (AgHBs). É obtida através da recolha de plasma de dadores previamente imunizados contra o VHB que, após imunização, apresentam títulos elevados de anticorpos anti-AgHBs (9, 41).

A administração desta terapêutica está indicada na prevenção de reinfeção pelo vírus da hepatite B, após transplante hepático devido a insuficiência hepática induzida por hepatite B. Está também indicada na imunoprofilaxia da hepatite B nos casos de exposição acidental em indivíduos não imunizados (incluindo pessoas cuja vacinação está incompleta ou é desconhecida), em doentes hemodialisados (até que a vacinação se torne efetiva), em recém-nascidos de mães portadoras do vírus da hepatite B, em indivíduos que não apresentem uma resposta imune (sem anticorpos contra a hepatite B em quantidade mensurável), após a vacinação e para quem uma prevenção contínua é necessária devido ao risco contínuo de ser infetado com hepatite B (41).

A conservação da Ig anti-HBV deve ser feita obrigatoriamente entre 2 a 8°C, com o cuidado de não congelar, mantendo o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior, de forma a proteger da luz. A validade de cada produto varia entre 2 a 3 anos, consoante o fabricante (41, 42).

Imunoglobulina antitetânica

A imunoglobulina humana contra o tétano (Ig anti-T) é preparada a partir de *pools* de plasma humano proveniente de dadores imunizados, que contêm anticorpos específicos contra a toxina *Clostridium tetani* (9, 43).

A sua utilização está indicada tanto no tratamento das manifestações clínicas do tétano, sendo que a frequência, intervalo das injeções e duração da terapêutica dependem do quadro clínico do doente, como também na profilaxia de lesões em pessoas com esquema vacinal incompleto ou desconhecido (43).

A administração desta solução injetável deve ocorrer pela via intramuscular, devendo os doentes ser observados, no mínimo, durante 20 minutos. De referir que a administração nunca deverá ocorrer pela via intravascular, pois pode provocar o desenvolvimento de sintomas do tipo choque, especialmente em caso de síndrome de deficiência em anticorpos (43).

O armazenamento deve ser realizado a uma temperatura entre 2 a 8°C, ao abrigo da luz, apresentando um prazo de validade de 3 anos (43).

6.2.5 Imunoglobulinas Poli-específicas

Imunoglobulina humana normal

A imunoglobulina humana normal é composta por imunoglobulinas policlonais normais, principalmente IgG, provenientes de plasma de dadores saudáveis. É geralmente preparada a partir de reservas de plasma de não menos de 1000 dadores (9, 44).

A IgG constitui 75-85% da imunoglobulina total encontrada no soro e é a principal imunoglobulina produzida pelo corpo durante uma resposta imunitária secundária. Esta encontra-se dividida em quatro subclasses (IgG₁, IgG₂, IgG₃ e IgG₄), as quais devem constituir um mínimo de 95% do produto farmacêutico. As quatro subclasses de IgG são numeradas em ordem do seu nível sorológico, sendo que a IgG₁ é encontrada em maiores quantidades e a IgG₄ em menores (9, 45).

A imunoglobulina humana normal é utilizada como terapia de substituição em adultos, crianças e adolescentes, com síndrome de imunodeficiência primária com produção insuficiente de anticorpo, em hipogamaglobulinemia e infeções bacterianas recorrentes em doentes com leucemia linfocítica crónica, em hipogamaglobulinemia e infeções recorrentes em doentes com mieloma múltiplo e em hipogamaglobulinemia em doentes pré e pós-transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas. Estas imunoglobulinas podem também atuar através de mecanismos de imunomodulação, sendo por isso utilizadas em casos de púrpura trombocitopénica idiopática, síndrome de Guillain-Barré, doença de Kawasaki e polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica (44).

O armazenamento e os respetivos prazos de validade das preparações de imunoglobulina humana normal diferem consoante os fornecedores. No entanto, a maioria segue a mesma norma, sendo a temperatura ideal de conservação entre 2 a 8°C, com validades variando entre os 2 a 3 anos, podendo também ser armazenada a temperaturas inferiores a 25°C reduzindo substancialmente o prazo de validade, para uma média de 2 a 6 meses (45, 46).

6.3 Normas, Procedimentos e Legislação Aplicável

Sendo o plasma humano a matéria-prima para a obtenção dos diversos hemoderivados, existe uma grande preocupação por parte dos produtores destes medicamentos com a transmissão de agentes infetocontagiosos. Por essa mesma razão, este tipo de medicamentos registam uma extensa legislação e controlo (17).

O processo de libertação oficial de lotes de medicamentos de origem biológica envolve uma avaliação detalhada da documentação de produção de cada lote individual, bem como a realização dos ensaios laboratoriais definidos nas normas europeias específicas para cada tipo de produto. Cabe ao Laboratório do Infarmed, que integra a Rede Europeia dos Laboratórios Oficiais de Comprovação da Qualidade dos Medicamentos, proceder à libertação oficial de lotes de medicamentos de origem biológica (17).

Para garantir uma maior segurança, a indústria farmacêutica associa, a uma triagem rigorosa e documentada de todos os doadores de sangue de cada *pool*, vários métodos de inativação viral. Dado que cada um dos métodos de inativação viral tem uma grande

capacidade de remoção de partículas virais, a seleção do método a usar será de acordo com a morfologia de cada vírus (17).

O Laboratório de Biologia e Microbiologia da Direção de Comprovação da Qualidade (LBM-DCQ), do Infarmed, procede à análise da documentação submetida pelo fabricante (protocolos de produção e controlo), bem como de amostras do lote a ser libertado, de forma a verificar se os requisitos técnicos de avaliação consignados no Guia Técnico de Libertação de Lotes de Vacinas e Hemoderivados (Official Control Authority Batch Release of Biological Medicinal Products for Human Use – OCABR), estão ou não conformes. Se os resultados forem satisfatórios, é emitido um Certificado Oficial Europeu de Libertação de Lote (COELL), reconhecido em toda a UE e no Espaço Económico Europeu. Já no que concerne a hemocomponentes, hemoderivados ou vacinas que detenham um COELL emitido por outro país, compete ao Infarmed emitir um Certificado de Autorização de Utilização de Lote (CAUL) (61, 62, 63).

De referir que por lei e segundo o Despacho nº 10286/2017, devem ser registados em sistema informático todos os atos de requisição clínica, distribuição aos serviços e administração aos doentes de todos os medicamentos derivados do plasma humano, utilizados nos estabelecimentos hospitalares de saúde públicos (64).

7 Substitutos do Sangue

A capacidade de transfundir sangue, componentes e derivados sanguíneos foi um dos maiores avanços médicos do século XX. Contudo, o processo de transfusão de sangue tem várias limitações: existem riscos de contaminação infecciosa, disponibilidade limitada de sangue, incompatibilidade sanguínea e grandes custos associados ao processo. Assim sendo, torna-se fundamental a pesquisa de substitutos do sangue (86).

Substitutos do sangue são produtos que mantêm a pressão osmótica, o balanço ácido-base, expandem o volume do sangue e transportam oxigénio, constituindo uma alternativa às transfusões sanguíneas em casos de perdas sanguíneas causadas por hemorragia, trauma, anemia, ou quando existem objeções religiosas. Idealmente, deverão ser biocompatíveis, seguros, estáveis, sem imunogenicidade e de fácil utilização, armazenamento e disponibilidade. A conceção dos substitutos do sangue atuais foca-se no transporte de oxigénio, sendo denominados como transportadores de oxigénio. Podem ser Perfluorocarbonos (PFCs) ou Transportadores de Oxigénio Baseados na Hemoglobina (HBOCs) (86).

7.1 Perfluorocarbonos

PFCs são compostos sintéticos, inertes e estáveis obtidos a partir da substituição por flúor do hidrogénio presente nos hidrocarbonetos. São capazes de dissolver oxigénio e transportá-lo na corrente sanguínea até aos tecidos. O Fluosol[®] foi o primeiro perfluorocarbono a ser testado como um substituto de sangue em humanos, sendo que em 1990, foi aprovado pela FDA, para uso clínico em doentes com alto risco, com o objetivo de oxigenar o leito vascular coronário distal durante a realização de angioplastia. No entanto, em 1994 foi retirado do mercado, pois era tecnicamente difícil de usar e os novos desenvolvimentos em angioplastia coronária (indicação para a qual foi aprovado) tornaram o seu uso obsoleto. Ao longo dos anos mais PFCs foram desenvolvidos pela indústria, contudo, devido aos seus efeitos adversos significativos, acabaram por também eles, serem removidos do mercado (87, 88).

7.2 Transportadores de Oxigénio Baseados na Hemoglobina

Os HBOCs utilizam a molécula natural transportadora de oxigénio, a hemoglobina, de forma a conseguirem transportar oxigénio por todo o corpo. Vários grupos de

investigação têm-se dedicado ao desenvolvimento dos substitutos sanguíneos baseados na hemoglobina, sendo a origem/fonte da hemoglobina uma das suas maiores preocupações. Para superar a equação de produção/custo, além da Hb humana (não aceitável por alguns indivíduos devido a motivos religiosos) tem sido testada a Hb bovina (abundante, de baixo custo, porém com riscos de infecção) (87, 88).

No entanto, como a Hb usada para HBOCs não se encontra dentro dos glóbulos vermelhos, tende a acumular-se em níveis tóxicos no sangue. A Hb livre de células pode ainda causar hipertensão, como também dissociar-se em dímeros que são depositados nos rins, danificando-os (87, 88).

O Hemopure, uma solução de hemoglobina bovina, foi já aprovado na África do Sul para tratar a anemia em pacientes cirúrgicos adultos e na Federação Russa para a anemia aguda, independentemente da etiologia. No entanto, não foi aprovado nem nos Estados Unidos nem na Europa (89).

Apesar de intensos esforços até ao momento, a maioria dos investigadores considera que estes substitutos sanguíneos estão ainda em fase de pesquisa e desenvolvimento, uma vez que várias questões precisam de ser elucidadas, principalmente quanto à sua segurança e eficácia em relação ao sangue humano (85).

8 A Realidade dos Hemocomponentes e Hemoderivados

As referências às possibilidades terapêuticas do sangue humano remontam à antiguidade, desde o Império Romano, quando o homem já pensava que o sangue era essencial para a vida. Desde então, inúmeras descobertas e experiências foram realizadas, o que permitiu reiterar que o benefício do sangue na terapia médica é indiscutível (65).

Atualmente, os hemocomponentes e hemoderivados desempenham um papel importante no tratamento de doenças com uma morbidade e mortalidade significativas que, de outra forma, não poderiam ser tratadas. Todos os anos, diversos hemocomponentes e hemoderivados ajudam a salvar milhões de pessoas e dão suporte a procedimentos médicos e cirúrgicos complexos. Estas aplicações terapêuticas têm, por isso, um papel fulcral nas áreas de Medicina Geral, Obstetrícia, Pediatria e Neonatologia, Cirurgia e Anestesia, Trauma e Cirurgia de Urgência e Queimaduras (65, 66).

8.1 Em Portugal

O IPST I.P. e o Grupo Coordenador do Sistema Português de Hemovigilância procedem à elaboração de relatórios anuais onde descrevem e analisam a quantidade de produção de componentes sanguíneos, contribuindo assim para uma melhor adaptação ao seu consumo em Portugal. Através destes relatórios, é possível observar:

- 1.** A evolução quanto ao número de unidades produzidas e transfundidas, ao longo dos anos, tal como consta na Tabela 5 (68, 69, 70, 71):

Tabela 5 – Evolução do número de unidades produzidas e transfundidas

[Adaptado de (68, 69, 70, 71)]

| | | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 |
|------------------------|-----------------------------------|---------|---------|---------|---------|
| Unidades Produzidas | Concentrado Eritrocitário | 314 448 | 311 909 | 303 060 | 297 693 |
| | Plaquetas de uma unidade de ST* | 48 068 | 26 937 | 24 003 | 19 833 |
| | Plaquetas de aférese | 4 488 | 5 576 | 5 283 | 5 041 |
| | <i>Pool</i> de plaquetas | 30 641 | 36 026 | 38 503 | 39 051 |
| | Plasma | 97 062 | 80 451 | 199 950 | 213 173 |
| | Crioprecipitado | 547 | 447 | 175 | 496 |
| Unidades Transfundidas | Concentrado Eritrocitário | 306 841 | 300 334 | 290 001 | 293 892 |
| | Plaquetas de aférese | 6 358 | 5 790 | 5 655 | 5 229 |
| | <i>Pool</i> de plaquetas | 31 654 | 24 972 | 30 456 | 27 138 |
| | <i>Pool</i> de plaquetas com RP** | 11 806 | 9 105 | 2 936 | 7 885 |
| | Plaquetas de uma unidade de ST | 10 118 | 9 363 | 8 441 | 8 498 |
| | PFC Quarentena | 4 842 | 5 039 | 4 584 | 3 112 |
| | Plasma com RP | 643 | 3 558 | 3 785 | 3 156 |
| | Plasma SD*** | 53 528 | 43 883 | 46 819 | 43 464 |
| | Crioprecipitado Quarentena | 360 | 322 | 273 | 334 |

* ST – Sangue Total

** Redução Patogénica

*** Plasma SD – *Plasma Solvent Detergent Treated*

Como decorre da Diretiva da União Europeia (2002/98/CE) sobre a qualidade e segurança do sangue, cada Estado-Membro tem responsabilidades no cumprimento dos requisitos de autossuficiência em componentes sanguíneos lábeis (eritrócitos, plaquetas) e, pelo menos tendencial, no que respeita a produtos/medicamentos derivados do plasma (67).

Até há pouco tempo Portugal não realizava fracionamento do plasma para posterior produção de hemoderivados. Este processo de produção não era efetuado, devido à emergência da Encefalopatia Espongiforme Bovina e, enquanto medida preventiva, contra o risco de transmissão da variante da Doença de Creutzfeld-Jakob (67).

Tendo em vista o interesse nacional, na utilização do plasma proveniente das dádivas dos Portugueses, efetuou-se uma avaliação de risco em relação às doenças bovina e humana, a qual revelou ausência de notificações desde 2012. Resolvida esta questão, o IPST I.P. decidiu desenvolver o Programa Estratégico Nacional de Fracionamento de Plasma Humano 2015-2019, em que o objetivo, a longo prazo, é assegurar a autossuficiência em sangue e componentes, incluindo plasma inativado, e suficiência tendencial em derivados de plasma. Este plano estratégico implica uma redução significativa dos custos de aquisição de derivados do plasma que se estima rondar os cerca de 50% sobre os custos de aquisição, para além da redução dos custos adicionais que se tinha a destruir o plasma inutilizado (67).

Para se conseguir alcançar os objetivos deste Programa Estratégico, era necessário selecionar uma empresa que efetuasse o fracionamento do plasma. Foi então lançado um concurso público internacional, concurso esse que a empresa Octapharma venceu em 2018, comprometendo-se a recolher e processar cerca de 30 mil litros de plasma de doadores portugueses. Conseguimos observar, pela Tabela 5, que houve um aumento exponencial da produção de plasma a partir de 2018, assinalando-se um marco importante na história da saúde nacional, uma vez que, pela primeira vez, foi aproveitado o plasma de doadores benévolos em Portugal. A 28 de dezembro de 2018, a Octapharma entregou ao IPST I.P. os primeiros medicamentos derivados do fracionamento do plasma (albumina, fator VIII e imunoglobulinas), concretizando-se, assim, um dos objetivos do Programa Estratégico Nacional de Fracionamento de Plasma Humano (72, 73).

Apesar da quantidade de hemoderivados produzida não ser suficiente para colmatar todas as necessidades a nível nacional, este processo permitiu ao Estado Português uma poupança significativa, de cerca de 4 milhões de euros (73).

2. Nº de unidades inutilizadas dos diferentes componentes sanguíneos produzidos em 2019, tal como consta na Tabela 6 (71):

Tabela 6 – Nº de unidades inutilizadas dos diferentes componentes sanguíneos

[Adaptado de (71)]

| | Eritrócitos | Plaquetas (<i>Pool</i>) | Plaquetas (Aférese) | Plaquetas (ST*) | Plaquetas (RP**) | PFC (Quarentena) | PFC (RP) | Plasma (Desprovido de Crio) | |
|-------------------------------------------|-----------------------|---------------------------|---------------------|-----------------|------------------|------------------|----------|-----------------------------|----|
| Análise positiva para doenças infecciosas | 2 096 | 3 | 8 | 341 | - | 9 | - | - | |
| Prazo de validade | 10 944 | 4 076 | 171 | 9 336 | 544 | 5 893 | 551 | 73 | |
| Problemas associados: | Ao processamento | 785 | 227 | 27 | 559 | 9 | 76 | 103 | - |
| | Ao armazenamento | 347 | 25 | 1 | 20 | - | 10 | 10 | 5 |
| | Ao transporte | 141 | 4 | - | 1 191 | - | 4 | 47 | - |
| | Outras | 1 471 | 344 | 56 | 3 442 | 19 | 425 | 446 | - |
| | Total de inutilizadas | 15 784 | 4 679 | 263 | 14 889 | 572 | 6 417 | 1 157 | 78 |

* ST – Sangue Total

** RP – Redução Patogénica

Da observação da Tabela , conseguimos verificar que o prazo de validade é a causa mais frequente de inutilização para todos os componentes, à exceção do PFC. Este facto aponta, provavelmente, para a dificuldade da gestão, da relação entre a oferta e procura e as questões relacionadas com a pressão para ter um inventário de componentes para uma situação de urgência, ou de consumo não esperado (71).

8.2 No Mundo

A OMS recomenda que todas as atividades relacionadas com a colheita, análise, processamento, armazenamento e distribuição de sangue sejam coordenadas a nível nacional por meio de uma organização eficaz e de redes integradas de abastecimento de sangue. Cada país é, então, responsável por deter um sistema nacional de sangue, regido pela política nacional, bem como possuir uma estrutura legislativa que promova a implementação uniforme de padrões e consistência na qualidade e segurança dos diversos produtos sanguíneos. Sendo que, segundo o *Global Status Report on Blood Safety and Availability* da OMS, cerca de 123 dos 171 países declarantes, já apresentam uma política nacional de sangue bem estabelecida (74).

De acordo com a OMS, cerca de 118,4 milhões de doações de sangue são obtidas em todo o mundo. Dessas doações, 40%, são provenientes dos países mais desenvolvidos, onde vive 16% da população mundial. Com base nos dados relatados ao *Global Database on Blood Safety (GDBS)* de 2016 da OMS, por 167 países, 85% das doações de sangue total recolhidas globalmente foram processadas em componentes. Em quase todos os países da Europa, mais de 90% das doações de sangue total foram separadas em componentes. Também de acordo com a OMS, o mesmo sucedeu noutras regiões do mundo, como por exemplo em 27% dos países do Sudeste Asiático e em 55% dos países da América. No entanto, cerca de 36% dos países da África e 18% dos países do Sudeste Asiático relataram que menos de 25% das doações de sangue total foram separadas em componentes. Estima-se que, em 2018, o volume total de plasma fracionado em todo o mundo foi de cerca de 55 milhões de litros, valor este que tem aumentado constantemente ao longo dos anos, desde o início da indústria de fracionamento de plasma (75, 76, 77).

Relativamente às unidades inutilizadas dos diferentes componentes sanguíneos, foram recolhidas informações de cerca de 150 países. Análise positiva para doenças infecciosas, prazo de validade e colheita incompleta estavam entre os principais motivos para a sua inutilização, como pode ser observado na Figura 3. Globalmente, estima-se que 1,8 milhões de doações de sangue, recolhidas em 2013, foram rejeitadas graças à presença de doenças infecciosas. A gestão apropriada dos componentes sanguíneos é muito importante por forma a reduzir o desperdício de sangue fora de validade (75).

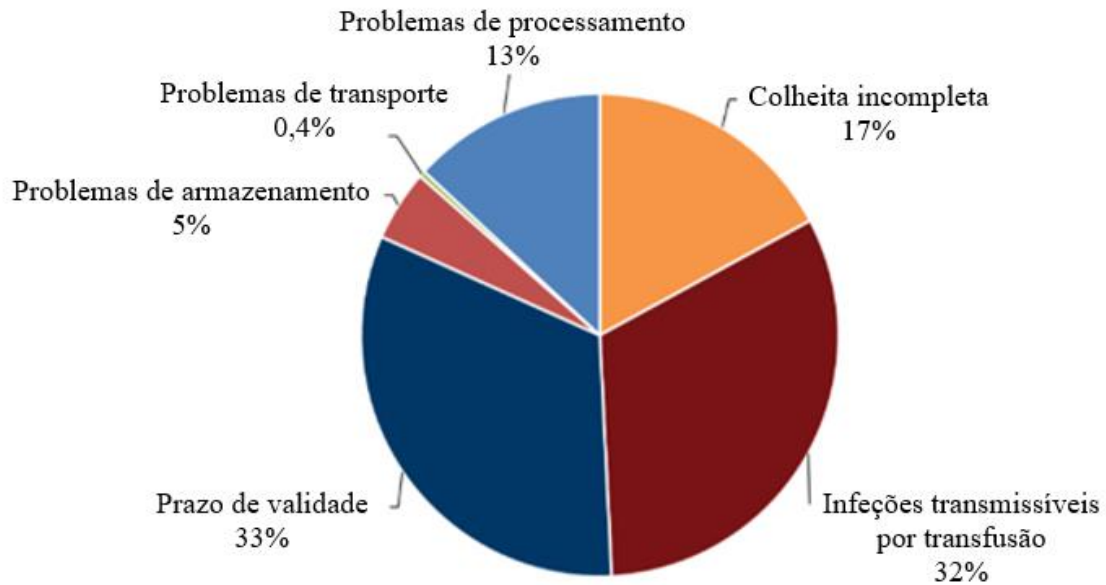


Figura 3 – Distribuição por motivo das inutilizações dos componentes sanguíneos

[Adaptado de (75)]

A resolução WHA63.12 da Assembleia Mundial da Saúde insta os Estados Membros a estabelecer, implementar e apoiar programas de sangue e plasma coordenados, geridos de forma eficiente e sustentáveis de acordo com a disponibilidade de recursos, com o objetivo de alcançar a autossuficiência. É responsabilidade de cada governo garantir o fornecimento suficiente e equitativo de medicamentos derivados do plasma, incluindo imunoglobulinas e fatores de coagulação, que são necessários para prevenir e tratar uma variedade de doenças graves que ocorrem em todo o mundo (75).

8.3 No Tratamento da COVID-19

O novo coronavírus, designado SARS-CoV-2, foi identificado pela primeira vez, em dezembro de 2019, na China, na cidade de Wuhan. Os sinais e sintomas da COVID-19 variam em gravidade, desde a ausência de sintomas (sendo assintomáticos) até febre (temperatura $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$), tosse, cefaleias, odinofagia, alterações no olfato e paladar, rinorreia, fadiga e dores musculares, nos casos mais graves, pneumonia grave, síndrome respiratória aguda grave, septicemia, choque séptico e eventual morte. Os indivíduos em maior risco são os idosos e doentes com condições pré-existentes como hipertensão, doença pulmonar, doenças cardiovasculares, diabetes, doença oncológica e estados de imunodepressão (78, 79).

Com o evoluir da situação epidemiológica a nível global, a 11 março de 2020, a OMS declarou a COVID-19 como pandemia. Considerando, na altura, a inexistência de específicos antivirais aprovados para o tratamento de doentes com COVID-19, tornou-se fulcral procurar outras terapêuticas que permitissem o tratamento dos mesmos (78, 80).

A utilização de plasma foi entendida, pela evidência empírica, como uma abordagem estratégica e promissora no tratamento de doentes que desenvolveram formas mais severas desta doença. Assente no conceito de imunização passiva, a terapia consiste na utilização de plasma de indivíduos que recuperaram da infeção pelo novo coronavírus SARS-CoV-2, que contém anticorpos específicos, capazes de neutralizar e, conseqüentemente, eliminar os agentes infecciosos. A obtenção de plasma destes indivíduos convalescentes pode constituir um mecanismo terapêutico de valor acrescido, na medida em que pode ser utilizado tanto na transfusão de plasma convalescente para doentes afetados por formas mais graves da doença, como matéria-prima para fracionamento e obtenção de imunoglobulinas específicas (80).

Com base nesse pressuposto, diversos especialistas a nível mundial começaram a colaborar na recolha de plasma e no desenvolvimento de ensaios clínicos que permitissem o tratamento da COVID-19. Inclusive, em Portugal, em maio de 2020, foi criado um grupo de trabalho para o desenvolvimento e criação do Programa Nacional de Transfusão de Plasma Convalescente COVID-19 (PNTPC), que ficou encarregue do recrutamento de dadores, da análise para quantificação de anticorpos neutralizantes virais e da sua implementação em ensaios clínicos, ou noutras modalidades de estudos clínicos (80).

Os riscos da transfusão de plasma convalescente não podem, contudo, ser excluídos. No caso dos doentes COVID-19 com lesão pulmonar, o risco de desenvolvimento de *transfusion-related acute lung injury* (TRALI) deve ser considerado e minimizado através da seleção adequada dos dadores. Existe igualmente a possibilidade teórica, de os anticorpos policlonais anti SARS-CoV-2 potenciarem a lesão inflamatória pulmonar, através de um processo denominado *antibody-dependent enhancement of disease* (ADE) (78).

Em Portugal, a colheita de plasma convalescente por aférese é efetuada pelo IPST I.P. e a empresa responsável pelo processo de fracionamento do plasma convalescente de doentes COVID-19 é a Octapharma (80, 81).

Relativamente ao procedimento para a colheita de plasma convalescente, este divide-se em várias etapas (78).

Seleção de dadores de plasma

Recomenda-se que o candidato a dador deva ter recuperação clínica total da infeção por COVID-19 há pelo menos 14 dias após a realização de dois testes negativos (RT-PCR para SARS-CoV-2), com pelo menos 24 horas de diferença, executados a partir de exsudados nasofaríngeos. Caso só esteja disponível um teste RT-PCR para SARS-CoV-2 com resultado negativo, mantém-se o período de suspensão de 28 dias. A expressão de anticorpos neutralizantes virais decai rapidamente durante os primeiros 2-3 meses da infeção, deixando uma janela de oportunidade limitada para a colheita de plasma com alto título de anticorpos, sendo o valor de referência (ótimo) de 1:320 (78, 83).

Com o objetivo de reduzir no recetor o risco de lesão pulmonar relacionada com a transfusão de plasma (TRALI), será realizada aos potenciais dadores do género feminino a pesquisa de anticorpos anti-HLA e anti-HNA devendo o resultado ser negativo. Em caso de positividade, este plasma convalescente obtido só poderá ser utilizado para efeitos de fracionamento para produção de imunoglobulina anti-SARS-CoV-2 (78).

Colheita

O volume de plasma colhido não deve ser superior a 16% da volémia; o volume médio de colheita deve ser 600 mL sendo que o máximo não deve exceder 750 ml. Serão colhidas e guardadas amostras adicionais para pesquisa de outros agentes virais, nomeadamente Hepatite A e Parvovirus B19, para posterior utilização caso o plasma possa vir a ser incluído num lote para produção de imunoglobulina, bem como para investigação futura (78).

Processamento

As unidades devem ser congeladas o mais rapidamente após a colheita a $<-20^{\circ}\text{C}$, não ultrapassando as 24 horas após a colheita. As unidades de plasma colhidas e

destinadas a administração terapêutica são sujeitas a redução patogénica e o volume final de cada unidade de plasma já submetida a redução patogénica é entre 200-300 mL (78).

Armazenamento, distribuição e transporte

As unidades de Plasma Convalescente COVID-19 devem ser armazenadas em arcas designadas para este efeito, separadas de outras unidades de plasma. Se possível a temperatura de armazenamento deve ser $\leq -20^{\circ}\text{C}$. O plasma congelado não submetido a tratamento de redução patogénica pode ser armazenado com destino à indústria de fracionamento para produção de imunoglobulina anti-SARS-CoV-2, mantendo-se à temperatura de $\leq -20^{\circ}\text{C}$ (78).

Considerações sobre a utilização terapêutica

A terapêutica acima referida é considerada de âmbito experimental, no contexto de ensaios clínicos e realizada unicamente em hospitais a serem referenciados. Deve ser realizada sob indicação do médico prescriptor/equipa médica, devendo os ensaios clínicos estabelecidos serem validados pela Comissão de Ética, terem a aprovação do Infarmed e terem como parceiro o IPST, IP (78).

Contudo, segundo um estudo realizado no *Houston Methodist Research Institute*, no Texas, não foi possível tirar conclusões definitivas sobre a contribuição do plasma convalescente no tratamento de doentes hospitalizados com COVID-19, visto que as descobertas realizadas durante o estudo tanto podem ter advindo da progressão natural da doença, como de outros tratamentos ou do próprio plasma convalescente (84).

Mais recentemente, no âmbito de um estudo de imunogenicidade, as expressões de anticorpos no plasma de profissionais de saúde foram medidas 21 dias após a administração da primeira dose da vacina *Comirnaty* (vacina de mRNA contra a COVID-19). O estudo demonstrou que entre os profissionais de saúde, previamente infetados, os títulos de anticorpos eram muito altos, numa ordem de magnitude muito maior do que nos trabalhadores não infetados anteriormente (83).

Estudos semelhantes sugerem que dar uma dose da vacina de mRNA, a pessoas previamente infetadas com SARS-CoV-2, pode melhorar a proteção contra a reinfeção. Com base nestas evidências, o plasma convalescente rico em anticorpos de pacientes

previamente infetados, vacinados com pelo menos uma dose da vacina *Comirnaty*, pode ser mais eficaz do que o plasma convalescente de pacientes não vacinados que foi, inicialmente, administrado a pacientes com COVID-19 (83).

Para além disso, o momento da colheita de plasma de indivíduos que têm uma data de vacinação planeada é logisticamente mais fácil, do que em indivíduos que se encontram a recuperar da COVID-19. Esta descoberta torna a colheita de plasma rico em anticorpos uma abordagem mais escalonável, eficaz e económica para o tratamento de pacientes com COVID-19, em comparação com o plasma convalescente tradicional (83).

9 Conclusões e Perspetivas Futuras

O sangue é um fluido vital para o funcionamento do corpo. Todos os anos, a transfusão de sangue, de hemocomponentes e de hemoderivados salva milhões de vidas. O facto de, atualmente, não existir ainda nenhum substituto eficaz para o sangue, reflete mais a sua importância. O avanço tecnológico e científico, na história da transfusão, tem permitido uma maior eficácia e rentabilização do sangue, permitindo o tratamento dos doentes com componentes e derivados sanguíneos, de acordo com a sua deficiência.

Os hemocomponentes e hemoderivados são de facto uma terapêutica essencial e promissora, no entanto não deixam de ser um recurso limitado e dispendioso, cuja demanda pelos hospitais cresce de ano para ano.

Os dadores de sangue voluntários são e continuarão a ser a principal fonte de componentes sanguíneos, essenciais para as transfusões, ficando a cargo de cada Estado-Membro da União Europeia, a responsabilidade de motivar potenciais dadores de sangue, garantindo um fornecimento suficiente e equitativo de hemocomponentes e hemoderivados.

Contudo, a transmissão de agentes infecciosos pelo sangue e pelos componentes sanguíneos acarreta uma especial preocupação quanto aos riscos associados a transfusões. Assim, de forma a garantir tanto a segurança, como a qualidade ao longo de toda a cadeia transfusional, processos como a seleção dos candidatos a dadores sanguíneos, a colheita, bem como o processamento tanto do sangue, como dos seus componentes, devem ser sempre realizados pelas entidades competentes.

Os hemoderivados, produzidos atualmente, são cada vez mais seguros e mais eficazes; no entanto, espera-se que, no futuro, a sua produção aumente de forma a diversos países conseguirem atingir a autossuficiência. É expectável que, com esse aumento, sejam desenvolvidos novos medicamentos derivados de plasma e consequentemente, apareçam novas aplicações terapêuticas.

Referências Bibliográficas

1. Dean L. Blood Groups and Red Cell Antigens [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2005. Chapter 1, Blood and the cells it contains. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2263/>
2. Farley A, Hendry C, McLafferty E. Blood components. Nurs Stand. 2012 Nov 28-Dec 4;27(13):35-42. doi: 10.7748/ns2012.11.27.13.35.c9449. Erratum in: Nurs Stand. 2013 Jan 16-22;27(20):33. PMID: 23488371
3. Barbalato L, Pillarisetty LS. Histology, Red Blood Cell. [Updated 2020 Jul 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan- Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539702/>
4. Junqueira L.C., Carneiro, J. Histologia Básica: Texto e Atlas. 12ª Edição. Editora Guanabara Koogan LTDA.; 2013. Capítulo 12: Células do Sangue, 218-232p
5. Bain B. Blood Cells: A Practical Guide. 5ª Edição. Willey Blackwell, 2015. Capítulo 3: Morfologia das células sanguíneas
6. Mathew J, Sankar P, Varacallo M. Physiology, Blood Plasma. [Updated 2020 Oct 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531504/>
7. World Health Organization. WHO Guidelines on Good Manufacturing Practices for Blood Establishments. WHO Tech Rep Ser [Internet]. 2011;(961):148–214. Disponível em:
http://www.who.int/bloodproducts/publications/GMP_Bloodestablishments.pdf
8. Blood transfusion safety: Processing of donated blood [Internet]. World Health Organization. Disponível em:
https://www.who.int/bloodsafety/testing_processing/components/en/
9. Oliveira, G. Plasma Humano: Componentes e Derivados e Conservação e Utilização Terapêutica em Ambiente Hospitalar [Internet]. Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz; 2016. Disponível em:
<https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/13168/1/Oliveira%20c%20Gon%20a%207alo%20Cravo%20de.pdf>
10. Organização Mundial de Saúde. O Uso Clínico do Sangue - Manual de Bolso [Internet]. Genebra; Disponível em:
https://www.who.int/bloodsafety/clinical_use/en/Handbook_P.pdf?ua=1

11. Tobergte DR, Curtis S. O Uso Clínico do Sangue na Medicina, Obstetrícia, Pediatria e Neonatologia, Cirurgia e Anestesia, Traumas e Queimaduras [Internet]. Genebra: Organização Mundial de Saúde; 2013. 78-100 p. Disponível em: http://www.who.int/bloodsafety/clinical_use/en/Module_P.pdf?ua=1
12. Instituto Português do Sangue e da Transplantação. Relatório de Atividade Transfusional e Sistema Português de Hemovigilância 2017 [Internet]. Lisboa; 2018. Disponível em: http://www.hemovigilancia.net/files/RA_2017_VF1.3.pdf
13. Clarke G. Chapter 2 - Blood Components. In: Clinical Guide to Transfusion [Internet]. Canadian Blood Services; 2021. Disponível em: <https://professionaleducation.blood.ca/en/transfusion/guide-clinique/blood-components>
14. Amaral, S. Relatório de Estágio: Produtos Sanguíneos Lábeis [Internet]. Universidade Católica Portuguesa: Instituto de Ciências da Saúde; 2012. Disponível em: https://repositorio.ucp.pt/bitstream/10400.14/11412/1/Relat%C3%B3rio%20de%20Est%C3%A1gio_VERS%C3%83O_LEITURA%20-%20cd.pdf
15. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Guia para o uso de Hemocomponentes [Internet]. 2a ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_uso_hemocomponentes_2ed.pdf
16. InformedHealth.org [Internet]. Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2006-. What does blood do? [Updated 2019 Aug 29]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279392/>
17. Braga F. Boletim do CIM: Medicamentos derivados do plasma humano. Rev da Ordem dos Farm [Internet]. 2013;107. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/bc.107_medicamentos_derivados_do_plasma_humano_seguranca_e_desempenho_dos_produtos_frenteira_2601856985a12ebd888db2.pdf
18. Clarke G., Yan M. Chapter 3: Albumin in Clinical Guide to Transfusion [Internet]. Canadian Blood Services; 2018. Disponível em: <https://professionaleducation.blood.ca/en/transfusion/guide-clinique/albumin>
19. Caixaria I. Hemoterapia e Hemovigilância [Internet]. Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa; 2017. Disponível em: https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/36028/1/MICF_Ines_Caxaria.pdf

20. Infarmed. Infomed - Base de dados de medicamentos [Internet]. Disponível em:
<http://app7.infarmed.pt/infomed/>
21. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: Alburex 20 [Internet]. 2011; Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
22. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: Haemocomplettan 1000mg/50ml [Internet]. 2020; Disponível em:
<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
23. Associação Portuguesa de Hemofilia e outras Coagulopatias Congénitas. O que é a deficiência de Fator I (Fibrinogénio)? [Internet]. 2013. Disponível em:
<http://aphemofilia.pt/disturbios-hemorragicos/outros-disturbios/>
24. Associação Portuguesa de Hemofilia e outras Coagulopatias Congénitas. O que é a deficiência de Fator II? [Internet]. 2013. Disponível em:
<http://aphemofilia.pt/disturbios-hemorragicos/outros-disturbios/>
25. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: Octanate 500UI/10 ml [Internet]. 2018. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
26. NIH: U.S. National Library of Medicine. VWF gene: von Willebrand factor [Internet]. 2020. Disponível em: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/VWF>
27. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: Wilate 500 UI de FvW/500 UI de FVIII [Internet]. 2019. Disponível em:
<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
28. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: Octaninef 500 UI/5ml [Internet]. 2011. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
29. EMA. Resumo das Características do Medicamento: Coagadex [Internet]. Londres; 2016. Disponível em:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/coagadex-epar-product-information_pt.pdf
30. Associação Portuguesa de Hemofilia e outras Coagulopatias Congénitas. O que é a deficiência em Fator X? [Internet]. 2013. Disponível em:
<http://aphemofilia.pt/disturbios-hemorragicos/outros-disturbios/>

31. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: Cluvot 1250 UI/20 ml [Internet]. 2015. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
32. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: ARTISS Soluções para cola para tecidos [Internet]. 2015. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
33. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: Prolastin 1000 mg [Internet]. 2020. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
34. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment Report: Respreeza (international non-proprietary name: human alpha1-proteinase inhibitor) [Internet]. London; 2015. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002739/WC500193617.pdf
35. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: Antitrombina III Baxalta 1000 UI/20 ml [Internet]. 2019. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
36. EMA. Summary of Product Characteristics: Ceprotin 500 IU [Internet]. Londres; 2007. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/ceprotin-epar-product-information_en.pdf
37. Novaretti MC, Dinardo CL. Immunoglobulin: production, mechanisms of action and formulations. Rev Bras Hematol Hemoter. 2011;33(5):377-82. doi: 10.5581/1516-8484.20110102. PMID: 23049343.
38. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: Megalotect CP 100 U/ml [Internet]. 2018. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
39. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: Rhesonativ 625 UI/ml [Internet]. 2010. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
40. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: Rhophylac 1500 UI/2ml [Internet]. 2014. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

41. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: Hepatect CP 50 UI/ml [Internet]. 2018. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
42. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: Uman Big 180 UI/ml [Internet]. 2014. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
43. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: Tetagam P 250 UI/ml [Internet]. 2007. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
44. Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica. Recomendação sobre utilização de Imunoglobulina Humana Normal [Internet]. Lisboa; 2020. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1816213/Recomenda%C3%A7%C3%A3o+sobre+utiliza%C3%A7%C3%A3o+de+Imunoglobulina+Humana+Normal/27563b3a-71d3-6698-63a3-4074b0b0c0b9>
45. EMA. Summary of Product Characteristics: Hizentra 200 mg/ml [Internet]. Alemanha; 2016. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hizentra-epar-product-information_pt.pdf
46. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: Gammanorm 165 mg/ml [Internet]. 2018. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
47. Assembleia da República. Lei n.º 37/2012 [Internet]. Lisboa: Assembleia da República; 2012 p. 4702. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/174551>
48. Assembleia da República. Decreto-lei n.º 185/2015 [Internet]. Lisboa: Assembleia da República; 2015 p. 6803-6804. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/70171999>
49. Rastreio de dádivas de sangue para deteção de infeções transmissíveis por transfusão. [Internet]. Organização Mundial da Saúde; 2010. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44202/9789248547881_por.pdf?sequence=9&isAllowed=y
50. Instituto Português do Sangue e da Transplantação. Circular Normativa Nº 2/CN-IPST,IP/14 [Internet]. 2014. Disponível em:

http://www.ipst.pt/files/IPST/INFORMACAO_DOCUMENTACAO/CN_IPST_002_2014.pdf

51. Instituto Português do Sangue e da Transplantação. Circular Normativa N° 001-E/CN-IPST,IP/2021 [Internet]. 2021. Disponível em:
http://www.ipst.pt/files/IPST/INFORMACAO_DOCUMENTACAO/pcontingencia/CN_COVID_19_5_atualizacao_Sangue.pdf
52. Ferreira B. Testes para COVID-19 [Internet]. Hospital da Luz; 2020. Disponível em: <https://www.hospitaldaluz.pt/pt/guia-de-saude/saude-e-bemestar/141/testes-para-covid-19>
53. FDA: Food and Drug Administration. Coronavirus Testing Basics [Internet]. 2020. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/140161/download>
54. Informação ao Dador de Sangue [Internet]. Lisboa: Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca; 2016. Disponível em:
<https://www.sns.gov.pt/wpcontent/uploads/2017/04/Mod.1-Dador-Sangue.pdf>
55. Seja dador de sangue. [Internet]. Lisboa: Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil E.P.E (IPO Lisboa). Disponível em:
<https://www.ipolisboa.min-saude.pt/porque-ajudar-o-ipo/seja-dador-de-sangue/>
56. The American National Red Cross. Infectious Disease Testing [Internet]. Disponível em: <https://www.redcrossblood.org/biomedical-services/blood-diagnostic-testing/blood-testing.html>
57. FDA: Food and Drug Administration. Complete List of Donor Screening Assays for Infectious Agents and HIV Diagnostic Assays [Internet]. 2016. Disponível em: [https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/complete-list-donor-screening-assays-infectious-agents-and-hiv-diagnostic-assays#HBsAg%20Assays%20\(detect%20Hepatitis%20B%20Surface%20Antigen\)](https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/complete-list-donor-screening-assays-infectious-agents-and-hiv-diagnostic-assays#HBsAg%20Assays%20(detect%20Hepatitis%20B%20Surface%20Antigen))
58. Hoffbrand A, Moss P. Hoffbrand's Essential Haematology. 7ª Edição. London: Wiley Blackwell; 2016. 410 p.
59. Norfolk D. Autologous Blood Transfusion (collection and reinfusion of the patient's own red blood cells). Em: Handbook of Transfusion Medicine [Internet]. 5ª Edição. United Kingdom: TSO Information & Publishing Solutions; 2013. Disponível em: <https://www.transfusionguidelines.org/transfusion-handbook/6-alternatives-andadjuncts-to-blood-transfusion>

60. Walunj A, Babb A, Sharpe R. Autologous blood transfusion. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* [Internet]. 2006;6(5):192–6. Disponível em: <https://academic.oup.com/bjaed/article/6/5/192/337094>
61. Infarmed. Direção de Comprovação da Qualidade [Internet]. Lisboa. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1141752/8669944.PDF/e40c0da7-14f6-420c-a410-6fa1f5969685?version=1.0&previewFileIndex=>
62. European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare: Batch Release for Human Biologicals - vaccines, blood and plasma derivatives [Internet]. Disponível em: <https://www.edqm.eu/en/batch-release-human-biologicals-vaccines-blood-and-plasma-derivatives>
63. Infarmed. Autorização de Utilização de Lote [Internet]. Lisboa; 2016. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-utilizacao-lote>
64. Diário da República Eletrónico. Despacho nº 10286/2017 [Internet]. Diário da República, Série II Lisboa; 2017 p. 26721-26721. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/114251216>
65. Fernández Mendoza LE, Torres Cancino II, Gonzalez Gracia I, Hoyos Mesa AJ, García Bellocq M, Medina Tápanes E. Importancia de la sangre, hemoderivados y las donaciones voluntarias de sangre. *revmedicaelectronica* [Internet]. 2020. Disponível em: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/2615>
66. Fernandes M. Hemocomponentes e Hemoderivados e Suas aplicações terapêuticas [Internet]. Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa; 2020.
67. Instituto Português do Sangue e da Transplantação. Programa Estratégico Nacional de Fracionamento de Plasma Humano 2015-2019. Elenco de Medidas [Internet]. 2015. Disponível em: http://ipst.pt/files/IPST/INTRUMENTOS_GESTAO/ProgramaEstrategicoNac.Frac.PlasmaHumano2015-2019.pdf
68. Instituto Português do Sangue e da Transplantação. Relatório de Atividade Transfusional e Sistema Português de Hemovigilância 2016 [Internet]. Lisboa; 2016. Disponível em: http://hemovigilancia.net/files/RA_SPHv__2016.pdf

69. Instituto Português do Sangue e da Transplantação. Relatório de Atividade Transfusional e Sistema Português de Hemovigilância 2017 [Internet]. Lisboa; 2017. Disponível em: http://www.hemovigilancia.net/files/RA_2017_VF1.3.pdf
70. Instituto Português do Sangue e da Transplantação. Relatório de Atividade Transfusional e Sistema Português de Hemovigilância 2018 [Internet]. Lisboa; 2018. Disponível em: http://www.hemovigilancia.net/files/RA_2018_VF1.2.pdf
71. Instituto Português do Sangue e da Transplantação. Relatório de Atividade Transfusional e Sistema Português de Hemovigilância 2019 [Internet]. Lisboa; 2019. Disponível em: http://www.hemovigilancia.net/files/RA_2019_v1.pdf
72. Octapharma vence concurso público internacional e prepara-se para processar mais de 30 mil litros de plasma. News Farma [Internet]. 2018. Disponível em: <https://www.newsfarma.pt/noticias/6793-octapharma-vence-concurso-p%C3%BAblico-internacional-e-prepara-se-para-processar-mais-de-30-mil-litros-de-plasma.html>
73. Octapharma entrega ao IPST os primeiros medicamentos derivados do fracionamento do plasma português. News Farma [Internet]. 2019. Disponível em: <https://www.newsfarma.pt/noticias/7448-octapharma-entrega-ao-ipst-os-primeiros-medicamentos-derivados-do-fracionamento-do-plasma-portugu%C3%AAs.html>
74. World Health Organization. WHO: Blood safety and availability [Internet]. Genebra; 2020. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/blood-safety-and-availability>
75. World Health Organization. WHO: Global Status Report on Blood Safety and Availability 2016 [Internet]. Genebra; 2017. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254987/9789241565431-eng.pdf?sequence=1>
76. Burnouf T. An overview of plasma fractionation. Ann Blood [Internet]. 2018; 3:33. Disponível em: <https://aob.amegroups.com/article/view/4496/5240>
77. Global volume of plasma produced for fractionation 1990-2018. Statista [Internet]. 2020. Disponível em: <https://www.statista.com/statistics/756450/global-volume-of-annual-blood-plasma-for-fractionation-by-type/>
78. Instituto Português do Sangue e da Transplantação. Plasma Convalescente COVID-19 para transfusão: Procedimento para colheita, análise, processamento,

- armazenamento, distribuição e monitorização de resultados de Plasma Convalescente COVID-19 [Internet]. Lisboa; 2020. Disponível em: http://www.ipst.pt/files/IPST/INFORMACAO_DOCUMENTACAO/CN_2_IPST_12maio2020_PlasmaConvalescente.pdf
79. Sistema Nacional de Saúde. Perguntas Frequentes COVID-19 [Internet]. 2020. Disponível em: <https://covid19.minsaude.pt/category/perguntas-frequentes/>
80. Diário da República Eletrónico. Despacho n.º 5160/2020 [Internet]. Diário da República, Série II Lisboa; 2020 p. 56-57. Disponível em: <https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/132964793/details/maximized>
81. Octapharma Notícias. Octapharma acelera o desenvolvimento de uma terapêutica plasmática para a COVID-19 [Internet]. 2020. Disponível em: <https://www.octapharma.pt/pt/noticias.html>
82. Cochrane. Updated Cochrane living review investigates the use of convalescent plasma to treat people with COVID-19 [Internet]. 2020. Disponível em: <https://www.cochrane.org/news/updated-cochrane-living-review-investigates-use-convalescent-plasma-treat-people-covid-19>
83. The Lancet Microbe. Convalescent plasma from people vaccinated after COVID-19 infection [Internet]. Volume 2, Issue 5, May 2021. Pages 171-172. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247\(21\)00060-4/fulltext#articleInformation](https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247(21)00060-4/fulltext#articleInformation)
84. Salazar E., Perez K.K., Ashraf M., Chen J., Castillo B., Christensen P.A. Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients with Convalescent Plasma. *Am J Pathol.* 2020;190(8):1680–1690. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7251400/>
85. FDA: Food and Drug Administration. Evaluating the Safety and Efficacy of Hemoglobin-based Blood Substitutes [Internet]. 2020. Disponível em: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/biologics-research-projects/evaluating-safety-and-efficacy-hemoglobin-based-blood-substitutes>
86. Henriques R. Substitutos do sangue [Internet]. Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa; 2015. Disponível em: <https://repositorio.ul.pt/handle/10451/27005>
87. Costa CM. Breve História da Transfusão. Transfusão de Concentrado Eritrocitário no Doente Crítico [Internet]. Hospital Dr. Prof. Fernando Fonseca; 2010. Disponível em:

<https://repositorio.hff.minsaude.pt/bitstream/10400.10/1278/1/Carolina%20Costa%20Historia%20da%20transfusao.pdf>

88. Novaretti MC. Oxygen carriers free of cells in transfusion medicine. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. [Internet]. 2007. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/250035412_Importancia_dos_carreadores_de_oxigenio_livre_de_celulas
89. Hemopure[®] to be evaluated in groundbreaking clinical study of trauma patients in the prehospital setting. PR Newswire [Internet]. 2018. Disponível em: <https://www.prnewswire.com/news-releases/hemopure-to-be-evaluated-in-groundbreaking-clinical-study-of-trauma-patients-in-the-prehospital-setting-sponsored-by-the-united-states-department-of-defense-and-coordinated-by-stellenbosch-university-300746278.html>