

# Práticas de produção, armazenamento e utilização do plasma rico em plaquetas e produtos relacionados no Brasil: estudo transversal

## Procedures for production, storage and utilization of platelet-rich plasma and correlated products in Brazil: a cross-sectional study

### RESUMO

Daniela Vianna Pachito<sup>I</sup> 

Ângela Maria Bagattini<sup>II,\*</sup> 

Alfredo Mendrone Júnior<sup>III</sup> 

Rachel Riera<sup>I</sup> 

**Introdução:** O plasma rico em plaquetas (PRP) é uma tecnologia com potencial aplicação em diversas áreas da medicina e odontologia. A alta variabilidade no processo de produção desta tecnologia e de tecnologias relacionadas desafiam a regulamentação de sua produção, do controle de qualidade e do uso. **Objetivo:** Avaliar práticas de produção, armazenamento e utilização do PRP e produtos relacionados no Brasil, permitindo a identificação de variabilidade operacional ao longo destes processos. **Método:** Estudo transversal com coleta de dados realizadas por meio de um questionário eletrônico, autoaplicado e com preservação de anonimato. As perguntas foram definidas a partir de revisão de literatura e por consulta a especialista da área. O questionário foi encaminhado a pesquisadores e a profissionais de várias áreas atualmente envolvidas na produção do PRP. Esses profissionais foram identificados por diferentes estratégias, tais como participação prévia em eventos relacionados e publicações na área. **Resultados:** Foram obtidas 64 respostas, sendo 36 respostas completas (56,3%) e 28 respostas parciais (43,7%). A taxa de respondentes não pôde ser calculada, considerando-se as formas de divulgação do questionário. Para a produção de PRP, as respostas indicaram predomínio de protocolos com centrifugação dupla e utilização de métodos variados para ativação plaquetária. A maioria dos respondentes referiu utilizar o PRP nas áreas de ortopedia, fisioterapia e medicina esportiva. Para a produção do plasma rico em fibrina (PRF), houve predomínio de respostas indicando utilização de protocolo de centrifugação única, sem utilização de métodos de ativação plaquetária. A maioria dos respondentes indicou utilizar o PRF em áreas da odontologia. No geral, observou-se grande variabilidade nos procedimentos de obtenção e do perfil de utilização entre os principais tipos de concentrados de plaquetas. **Conclusões:** Os achados corroboram a necessidade do desenvolvimento de medidas regulatórias com foco nos pontos críticos identificados, visando promover a segurança durante a produção e utilização dos concentrados de plaqueta.

**PALAVRAS-CHAVE:** Plasma Rico em Plaquetas; Concentrado de Plaquetas; Preservação de Sangue; Segurança do Sangue

### ABSTRACT

**Introduction:** Platelet-rich plasma (PRP) is a technology with potential application in several areas of Medicine and Dentistry. The high variability observed during the production process imposes a challenge for the regulation of its production and use. **Objective:** To evaluate current practices of production, storage and use of platelet-rich plasma and related products in Brazil, allowing the identification of operational variability throughout these processes. **Method:** Cross-sectional study with data collection carried out by using a self-applied electronic questionnaire, with protection of anonymity. Questions were defined based on a literature review and consultation with a specialist in the field. The study questionnaire was sent to researchers and professionals who are producing PRP identified by different strategies, such as previous participation in events and publications in the area. **Results:** 64 responses were obtained, with 36 complete responses (56.3%) and 28 partial responses (43.7%). The rate of respondents could not be calculated, considering the means for dispatching the questionnaire. For PRP, there was a predominance of use of protocols with double centrifugation and platelet activation by different

<sup>I</sup> Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde, Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, SP, Brasil

<sup>II</sup> Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, SP, Brasil

<sup>III</sup> Fundação Pró-Sangue Hemocentro de São Paulo e Laboratório de Processamento Celular, Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, SP, Brasil

\* E-mail: [angela.mbagattini@hsl.org.br](mailto:angela.mbagattini@hsl.org.br)



methods. Most respondents reported using PRP in the areas of orthopedics, physiatry and sports medicine. For fibrin-rich plasma (PRF), there was a predominance of responses using a single centrifugation protocol, without the use of platelet activation methods. Most respondents indicate the use of PRF in areas of dentistry. Variability of procedures and usage profile were observed for all platelet concentrates. Analyses were carried out comparatively according to the three main types of platelet concentrates. **Conclusions:** Findings corroborate the need to develop regulatory norms aiming at reducing variability and at promoting safety along the production and use of platelet concentrates.

**KEYWORDS:** Platelet-Rich Plasma; Platelet Concentrates; Blood Preservation; Blood Safety

## INTRODUÇÃO

O plasma rico em plaquetas (PRP) é um hemocomponente caracterizado pela concentração suprafisiológica de plaquetas, que, diferentemente dos concentrados plaquetários transfusionais, não visa promover a hemostasia ou a normalização da coagulação, sendo utilizado para fins não transfusionais<sup>1</sup>.

Diversos tipos de fatores de crescimento são encontrados no interior das plaquetas, como os fatores de crescimento derivados de plaqueta (PDGF) e o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF). Estes fatores de crescimento desempenham um papel relevante em funções biológicas relacionadas à reparação tecidual, por meio de aumento da diferenciação e proliferação celular, produção de colágeno e angiogênese<sup>2,3,4,5</sup>.

Com base neste racional fisiológico, os concentrados de plaquetas de origem autóloga, como o PRP, o plasma rico em fibrina (PRF) e o plasma rico em plaquetas sem redução de leucócitos (PRP-L) têm sido utilizados em uma gama de situações clínicas na odontologia<sup>6,7,8,9</sup> e na medicina, em subáreas como ortopedia e medicina esportiva<sup>10,11,12</sup>, cuidado de feridas<sup>13</sup>, dermatologia<sup>14</sup>, entre outras.

A despeito de seu amplo potencial de uso e de investigação por meio de ensaios clínicos randomizados, as evidências a respeito da eficácia dos concentrados de plaquetas não transfusionais ainda não são consideradas consistentes, em virtude de limitações metodológicas dos estudos<sup>15</sup> e da expressiva variabilidade dos métodos de obtenção dos concentrados de plaqueta e da composição do produto obtido<sup>16,17,18</sup>.

Além de trazer implicações para a efetividade dos concentrados de plaquetas, a alta variabilidade nos métodos de produção, armazenamento e uso pode impor questões relacionadas à qualidade do produto e à segurança do paciente. O presente estudo foi desenvolvido, tendo como objetivo a avaliação de práticas atuais de produção, armazenamento e utilização do PRP e produtos relacionados no Brasil, permitindo a identificação de variabilidade de acordo com os diferentes tipos de concentrados de plaquetas (PRP, PRF, PRP-L), a partir de informações coletadas por aplicação de questionário, para apoiar a elaboração de normas regulatórias pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

## MÉTODO

### Desenho e local de realização do estudo

Estudo transversal, com coleta de dados realizada por meio de questionário eletrônico autoaplicado conduzido no Núcleo de Avaliação de Tecnologias em saúde do Hospital Sírio-Libanês.

### Construção do questionário

As perguntas do questionário foram identificadas com base nos achados de uma revisão de literatura, realizada previamente, buscando refletir as etapas de produção do PRP e produtos relacionados mais sujeitos a variabilidade e, que, portanto, possam ser consideradas como críticas. Adicionalmente, consultou-se um médico hematologista especialista no tema, para identificação de perguntas adicionais e para a construção das alternativas de respostas para as perguntas, visando garantir a abrangência e adequação do questionário (Quadro 1).

O questionário foi elaborado de forma a ser autoaplicável no formato eletrônico, por meio da plataforma SurveyMonkey®, e ficou disponível para acesso entre 30 de julho a 30 de setembro de 2019. A versão final do questionário foi pilotada por um dos autores.

### Aplicação e divulgação do questionário

A divulgação do questionário foi realizada por diferentes meios, visando aumentar o número de respondentes e a representatividade das diversas áreas de conhecimento. As seguintes estratégias de divulgação foram adotadas:

- Envio de e-mail para pesquisadores e profissionais da área de saúde, participantes do Seminário Internacional sobre o Uso e a Regulação de PRP realizado em agosto de 2018 em Brasília.
- Envio de e-mail para uma lista de eventos relacionados às áreas de hematologia, ortopedia e biomedicina, realizados previamente no Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital Sírio-Libanês.
- Contato com as sociedades profissionais e envio do *link* com o questionário para divulgação entre os membros cadastrados (Quadro 2).
- Envio de e-mail para pesquisadores brasileiros autores de estudos investigando os efeitos do PRP e produtos relacionados registrados na plataforma de registros de ensaios clínicos ClinicalTrials.gov.

### Análise e apresentação dos resultados

Os dados obtidos a partir do SurveyMonkey® foram extraídos por meio de uma planilha de Microsoft Excel® para avaliação e interpretação. Considerando o número reduzido de respostas esperado e o objetivo exploratório preliminar deste estudo, não foram planejadas análises estatísticas detalhadas para tratamento e apresentação dos dados.



Quadro 1. Tópicos abordados no questionário.

Tópicos abordados no questionário
<ul style="list-style-type: none"><li>• Local de produção</li><li>• Tipo de sistema utilizado na produção (sistema aberto ou fechado)*</li><li>• Tipo de produto produzido</li><li>• Anticoagulante utilizado</li><li>• Número de centrifugações</li><li>• Força centrífuga (centrifugação única ou primeira e segunda etapas das centrifugações duplas)</li><li>• Duração da centrifugação (centrifugação única ou primeira e segunda etapas das centrifugações duplas)</li><li>• Tempo máximo entre a coleta de sangue e o término do processamento do produto</li><li>• Condições de temperatura durante o período compreendido entre a coleta de sangue até o término do processamento</li><li>• Identificação das amostras no ato da coleta e durante o processamento</li><li>• Frequência de avaliação das concentrações celulares do produto final</li><li>• Método utilizado para avaliação das concentrações celulares do produto obtido</li><li>• Concentração de plaquetas do produto obtido, em valores absolutos e relativos</li><li>• Concentração de leucócitos do produto obtido, em valores absolutos e relativos</li><li>• Frequência de avaliação das concentrações de fatores de crescimento do produto final</li><li>• Método utilizado para avaliação da concentração de fatores de crescimento</li><li>• Frequência de avaliação microbiológica</li><li>• Métodos para a avaliação microbiológica</li><li>• Frequência da avaliação sorológica e/ou molecular do paciente</li><li>• Sorologias e/ou testes moleculares realizados</li><li>• Tempo máximo de armazenamento (da obtenção do produto final até a sua utilização)</li><li>• Temperatura de armazenamento (da obtenção do produto final até a utilização)</li><li>• Identificação das amostras durante o período de armazenamento</li><li>• Método de ativação empregado no momento que antecede sua utilização</li><li>• Áreas de utilização do PRP</li><li>• Forma de aplicação do produto</li><li>• Administração de PRP (ou seus produtos relacionados) concomitantemente a outra(s) substância(s)</li><li>• Modalidades de utilização do PRP ou produtos relacionados</li><li>• Checagem da identificação das amostras antes da utilização do produto</li><li>• Eventos adversos relacionados ao uso do PRP e produtos relacionados</li></ul>

Fonte: Elaborado pelos autores, 2020.

PRP: plasma rico em plaquetas.

\*Sistema aberto definido pela coleta de sangue com utilização de agulha e seringa, onde se faz necessária a desconexão da agulha para transferir o sangue ao tubo de coleta, e sistema fechado sendo caracterizado por sistema de coleta a vácuo.

### Aspectos éticos

As respostas foram avaliadas após a geração automática de um número identificador, preservando integralmente o anonimato

das respostas. Não houve identificação dos respondentes por meio de nomes ou de outros atributos. As análises foram realizadas mediante a concordância dos respondentes em relação aos termos do projeto.



Quadro 2. Lista de sociedades e associações profissionais contatadas.

- Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular
- Associação Brasileira de Medicina Estética
- Associação Brasileira de Odontologia
- Conselho Federal de Biomedicina
- Conselho Federal de Medicina
- Conselho Federal de Odontologia
- Sociedade Brasileira de Dermatologia
- Sociedade Brasileira de Oftalmologia
- Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia
- Sociedade Brasileira de Reumatologia
- Sociedade Brasileira de Urologia

Fonte: Elaborado pelos autores, 2020.

## RESULTADOS

Foram obtidas 64 respostas do questionário, sendo 29 respostas obtidas a partir de um *link* previamente disponibilizado e 35 respostas obtidas a partir de comunicação por e-mail pessoal.

Dentre as respostas obtidas, 36 foram respostas completas (56,3%) e 28 respostas parciais (43,7%). A taxa de respondentes na modalidade de resposta via comunicação por e-mail pessoal foi de 6,0% (64 respostas a partir de 1.065 e-mails enviados). O tempo médio para preenchimento do questionário, conforme dado apresentado pelo SurveyMonkey®, foi de 12 min. A definição do percentual total de respondentes não foi possível, devido à divulgação do *link* pelas sociedades profissionais.

### Tipo de produto

Em relação ao tipo de concentrado de plaquetas produzido, observou-se predomínio de produção de PRP (54,7% das respostas), seguido por PRF (17,2%), PRP-L (14,0%), PRP gel (6,3%), PRP liofilizado (3,1%) ou outros tipos de concentrados de plaquetas (4,7%) (Figura 1).

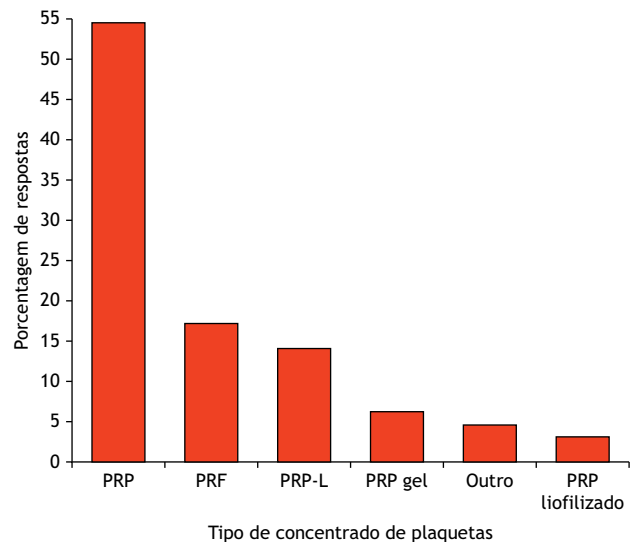
Foram realizadas análises de acordo com os três tipos principais de concentrados de plaquetas (PRP, PRP-L, PRF), com o objetivo de identificar as especificidades técnicas e os perfis de utilização.

### Local de produção

Observou-se que o processamento do PRP é realizado de forma predominante em consultórios ou clínicas médicas (62,9% das respostas) e/ou hospitais (60,0% das respostas), enquanto o processamento de PRF é realizado principalmente em consultórios ou clínicas odontológicas (63,4% das respostas) ou em consultórios ou clínicas médicas (54,6% das respostas) (Figura 2).

### Tipo de sistema

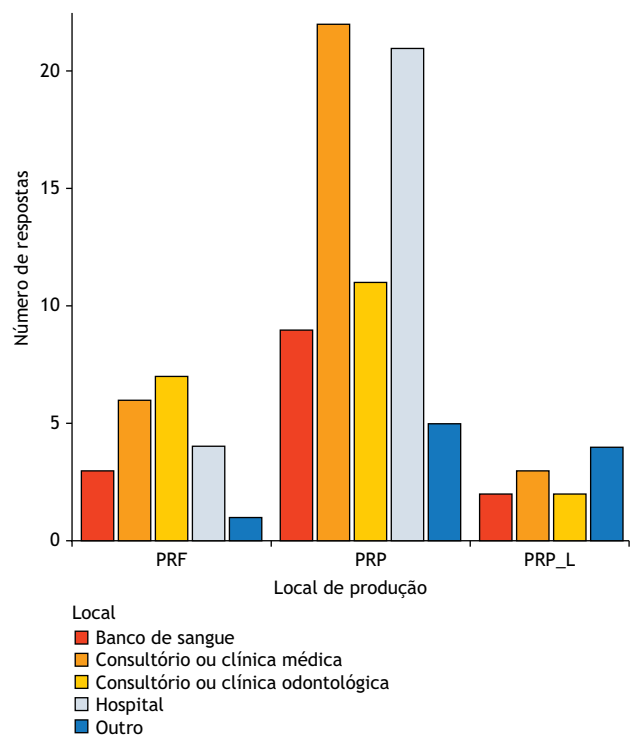
O processamento do PRF é realizado, na maioria dos casos, com utilização de sistemas fechados (90,9% das respostas), enquanto o processamento do PRP e do PRP-L é realizado com utilização de ambos os tipos de sistema (Figura 3).



Fonte: Elaborado pelos autores, 2020.

PRP: plasma rico em plaquetas; PRF: plasma rico em fibrina; PRP-L: plasma rico em plaquetas sem redução de leucócitos.

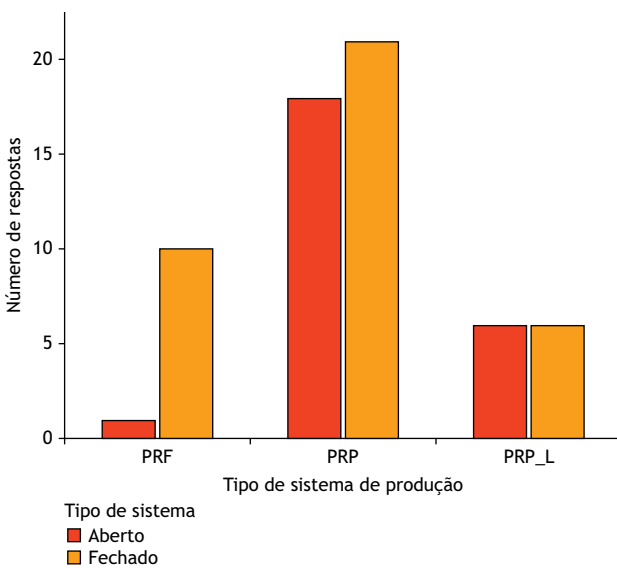
Figura 1. Tipo de concentrado de plaqueta produzido no Brasil, 2019.



Fonte: Elaborado pelos autores, 2020.

PRP: plasma rico em plaquetas; PRF: plasma rico em fibrina; PRP-L: plasma rico em plaquetas sem redução de leucócitos.

Figura 2. Local de produção dos concentrados plaquetários não transfusionais, em relação ao tipo de estabelecimento de saúde.



Fonte: Elaborado pelos autores, 2020.

PRP: plasma rico em plaquetas; PRF: plasma rico em fibrina; PRP-L: plasma rico em plaquetas sem redução de leucócitos.

Figura 3. Tipo de sistema utilizado na produção dos concentrados plaquetários não transfusionais.

#### Tipo de anticoagulante

A utilização e a escolha do tipo de anticoagulante mostraram-se mais homogêneas para o processamento de PRP e PRP-L, com predomínio de utilização de citrato de sódio ou citrato dextrose A (ACD-A) (78,8% e 77,8% das respostas, respectivamente), em detrimento ao ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) ou ausência de uso de anticoagulantes (21,2% e 22,2%, respectivamente), enquanto, para o processamento do PRF, identificou-se a utilização do citrato de sódio ou ACD-A em 50,0% das respostas, a ausência de utilização de anticoagulantes em 45,5% das respostas e a utilização de EDTA em 4,5% das respostas.

#### Número de centrifugações

Em relação ao número de centrifugações, o protocolo para processamento do PRP ou PRP-L, na maioria dos casos, envolveu a centrifugação dupla (62,9% e 88,9% das respostas, respectivamente), seguida por centrifugação única (31,4% e 11,1%, respectivamente) ou por protocolos não especificados (5,7% das respostas relacionadas ao PRP). O processamento de PRF envolveu centrifugação única (72,7% das respostas).

#### Força da centrifugação - protocolo de centrifugação única

A força de centrifugação dos protocolos de centrifugação única do PRF mais frequentemente utilizada foi de 100 a 500 g (57,1% das respostas), seguida por maior do que 500 a 1.000 g (14,3%). A força de centrifugação em g não foi relatada em 28,6% das respostas. A força de centrifugação dos protocolos de centrifugação única para processamento do PRP foi mais heterogênea, variando entre 100 a 1.000 g em todas as respostas válidas.

#### Duração da centrifugação - protocolo de centrifugação única

A duração da centrifugação nos protocolos de centrifugação única mais frequentemente empregada foi de 7 a 10 min para todos os concentrados de plaquetas (60,0%, 100,0% e 57,1% das respostas, para PRP, PRP-L e PRF, respectivamente). Outras respostas para o PRP incluíram tempo maior que 10 min (20,0%) ou ausência de conhecimento sobre a informação (20,0%). Para o PRF, a utilização de tempo de centrifugação superior a 10 min ocorreu em 42,9% das respostas.

#### Força da primeira centrifugação - protocolo de centrifugação dupla

A força da primeira centrifugação nos protocolos de centrifugação dupla do PRP foi de 500 a 1.000 g, seguida por 100 a 500 g (35,0% e 30,0% das respostas, respectivamente). Outras respostas incluíram força superior a 1.000 g (5,0%), ou ausência de respostas válidas (30,0%). Para o PRP-L, a maioria das respostas indicou a utilização de força de 100 a 500 g (57,1% das respostas), seguida por força superior a 1.000 g (14,3%). As demais respostas obtidas não apresentaram os valores de força g.

#### Duração da primeira centrifugação - protocolo de centrifugação dupla

A duração da primeira centrifugação nos protocolos de centrifugação dupla para processamento do PRP foi de 7 a 10 min (45,0% das respostas), seguida por 4 a 6 min (30,0% das respostas) e por tempo acima de 10 min (10,0% das respostas). As demais respostas obtidas não identificaram a duração do tempo de centrifugação. Para a produção do PRP-L, observou-se predomínio de respostas de 4 a 6 min (42,8% das respostas), seguidas por 7 a 10 min (28,6% das respostas) e por tempo de 1 a 3 min (14,3%). As demais respostas obtidas não identificaram a duração do tempo de centrifugação. Para PRF, foi obtida apenas uma resposta, referindo duração de 4 a 6 min.

#### Força da segunda centrifugação - protocolo de centrifugação dupla

A força da segunda centrifugação dos protocolos de centrifugação dupla do PRP mais frequentemente utilizada foi de 500 a 1.000 g (35,0% das respostas), entretanto, valores inferiores e superiores a esta faixa também foram relatados, mostrando grande variabilidade de métodos. O mesmo foi observado para o PRP-L. Não foram obtidas respostas para o PRF.

#### Duração da segunda centrifugação - protocolo de centrifugação dupla

A duração da segunda centrifugação nos protocolos de centrifugação dupla para processamento do PRP mais frequentemente utilizada foi de 7 a 10 min (35,0% das respostas). Entretanto, valores inferiores e superiores a esta faixa também foram relatados, mostrando grande variabilidade de métodos. Para o processamento do PRP-L, a duração mais frequentemente relatada foi superior a 10 min (57,1% das respostas), seguida por respostas



referindo duração de centrifugação de 7 a 10 min (28,6%) e por 4 a 6 min (14,3%). Foi obtida uma única resposta sobre o processamento do PRF, referindo duração de 4 a 6 min.

#### Tempo máximo entre a coleta e o término do processamento

O tempo máximo entre a coleta e o término do processamento foi de até 4 h na maioria das respostas relacionadas ao PRP e ao PRP-L (89,5% e 100,0% das respostas, respectivamente). Nas demais respostas obtidas para o PRP, o tempo foi maior, entre 8 a 12 h (5,2%) e entre 12 a 24 h (5,25%). Para PRF, foram obtidas duas respostas, indicando tempo de processamento até 4 h e entre 4 e 8 h.

#### Condições de temperatura entre a coleta e o término do processamento

Para todos os tipos de concentrados de plaquetas, observou-se o relato de temperatura ambiente controlada, entre 20 e 24°C (52,6% a 57,1% das respostas), porém uma maior variabilidade de respostas foi observada para o PRP, com 28,6% das respostas referindo temperatura ambiente não controlada e 19,0% referindo condições de refrigeração entre 2 e 6°C.

#### Métodos de identificação de amostras entre a coleta e o processamento

Os métodos relatados para a identificação de amostras entre a coleta e o processamento do PRP envolveram um único identificador (47,4% das respostas), seguido pela utilização de dois identificadores (42,1% das respostas), pela ausência de identificação (5,0%) ou pelo emprego de outro método de identificação (5,0%). A maioria das respostas obtidas para o PRP-L apontou a utilização de dois identificadores (57,14% das respostas), seguida por um único identificador (28,6%) ou pela ausência de utilização de identificação (14,3%). Para o PRF, foram obtidas duas respostas apontando para a utilização de identificador único.

#### Frequência de avaliação das concentrações celulares no produto final

As respostas obtidas para o PRP evidenciaram variabilidade em termos da frequência de avaliação das concentrações celulares no produto final, com avaliação de todas as amostras para 34,6% das respostas e com avaliação das concentrações celulares em pelo menos algumas das amostras em 30,8% das respostas. Outras respostas incluíram a ausência de avaliação de concentrações celulares no produto (19,2%) ou outro tipo de rotina de avaliação (15,4%). Para o PRP-L, a avaliação das concentrações celulares no produto final em todas as amostras foi indicada em 50,0% das respostas, seguida por outra rotina de avaliação (25,0%), avaliação em algumas das amostras (12,5%) ou ausência de avaliação (12,5%). Para o PRF, a maioria das respostas apontou para a ausência de avaliação das concentrações celulares do produto obtido (62,5% das respostas), seguida por avaliação em todas as amostras, em algumas das amostras ou outras rotinas de avaliação (12,5% para cada resposta).

#### Método utilizado para a avaliação das concentrações celulares

As respostas obtidas para o PRP evidenciaram predomínio de utilização de métodos automatizados para a contagem (94,4% das respostas), seguida de contagem manual (5,6%). Para o PRP-L, também foi relatado predomínio de métodos automatizados, correspondendo a 57,1% das respostas, seguidos pelos métodos manuais (28,6%), e por outros métodos (14,3%). Para o PRF, houve maior diversidade de respostas, com indicação de utilização de métodos automatizados e manuais, de forma semelhante.

#### Concentração de plaquetas do produto obtido

A quantidade de plaquetas do produto foi de 500.000 a 750.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> em 44,4% das respostas, entretanto, valores inferiores e superiores a esta faixa também foram relatados, mostrando grande variabilidade de métodos. Para o PRP-L, os valores relatados em 50,0% das respostas foram entre 750.000 e 1.000.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> e para o PRF foram obtidas duas respostas, sendo uma 750.000 e 1.000.000 fibrinas/mm<sup>3</sup> e a outra acima de 1.000.000 fibrinas/mm<sup>3</sup>.

Considerando os valores relativos, houve grande variabilidade das respostas sobre a concentração de plaquetas do produto obtido, em valores relativos para o PRP, com respostas entre 1,5 a 2,5 vezes os valores basais (38,9%) ou mais de 4,5 vezes superior aos valores basais (33,3%). Outras respostas obtidas foram de 1,5 a 2,5 vezes os valores basais (16,7%) ou de 3,5 a 4,5 vezes os valores basais (11,1%). A mesma variabilidade foi observada para o PRP-L. Para o PRF foram obtidas duas respostas, indicando que a concentração de plaquetas é de 3,5 a 4,5 vezes superior aos valores basais.

#### Concentração de leucócitos do produto obtido

As respostas válidas para o PRP indicaram que a quantidade de leucócitos do produto final oscilou entre 1.000 leucócitos/mm<sup>3</sup> (46,7% das respostas) a valores entre 1.000 a 5.000 leucócitos/mm<sup>3</sup> (46,7% das respostas). Outras respostas obtidas foram entre 5.000 a 10.000 leucócitos/mm<sup>3</sup> (6,7%). Para o PRP-L, houve maior variabilidade de respostas, com valores observados oscilando entre níveis inferiores a 1.000 leucócitos/mm<sup>3</sup> à faixa entre 10.000 e 15.000 leucócitos/mm<sup>3</sup>. Para o PRF foram obtidas respostas entre 5.000 a 15.000 leucócitos/mm<sup>3</sup>.

Em valores relativos, houve grande variabilidade das respostas sobre a concentração de leucócitos do produto obtido, em valores relativos, para o PRP, com respostas referindo concentração de leucócitos superior, igual ou inferior aos valores basais. A mesma variabilidade foi observada para o PRP-L. Para o PRF foram obtidas duas respostas, indicando que a concentração de leucócitos é maior do que os valores basais.

#### Frequência e métodos de avaliação da concentração dos fatores de crescimento

As respostas obtidas para todos os concentrados de plaquetas evidenciaram ausência de rotina de avaliação da concentração dos fatores de crescimento, na maioria dos casos. Nos casos em que a



concentração dos fatores de crescimento é avaliada, o único método relatado foi a citometria de fluxo. A utilização da citometria de fluxo foi relatada em cinco respostas relacionada ao PRP, duas respostas relacionadas ao PRP-L e a uma resposta relacionada ao PRF.

#### Avaliação microbiológica

A avaliação microbiológica não é realizada na maioria dos casos de processamento de PRF (85,7% das respostas). Para o PRP, foram identificadas respostas variáveis, com 45,5% das respostas referindo ausência de rotinas de avaliação microbiológica, e 31,8% das respostas indicando a realização de avaliação microbiológica para algumas amostras. Outras respostas obtidas foram realização de avaliação microbiológica em todas as amostras (18,2%) ou outro tipo de rotina da avaliação (4,5%).

O método utilizado para avaliação microbiológica envolveu meios de cultura na maioria dos casos de processamento de PRP (63,6% das respostas), seguidos por coloração de Gram (18,2%) ou outro método (18,2%). A utilização de meios de culturas foi relatada em todos os casos de processamento de PRP-L, em que este tipo de avaliação foi realizado. Para o PRF, foram identificadas duas respostas, referindo utilização de culturas ou de coloração de Gram.

#### Avaliação sorológica e/ou molecular do paciente

A avaliação sorológica e/ou molecular do paciente não foi realizada na maioria dos casos de processamento de PRP-L (85,7% das respostas). Para o PRP e PRF, foram identificadas respostas com grande variabilidade, com o predomínio de respostas referindo ausência de rotinas de avaliação sorológica e/ou molecular. Os testes mais utilizados foram: anti-HIV, anti-HBC, HBS-Ag, Anti-HCV e sorologia para sífilis.

#### Tempo máximo de armazenamento

Para os três produtos, a maioria das respostas indicou utilização imediata e, portanto, sem armazenamento (68,2% para PRP, 100,0% para PRP-L e 71,4% para PRF). Uma minoria de respostas relacionadas ao PRP apontou para a necessidade de armazenamento do produto por até 6 h (9,5% das respostas), de 6 a 12 h (4,8% das respostas), de 12 a 24 h (4,8% das respostas) ou superior a 24 h (4,8% das respostas). Todas as respostas relacionadas ao PRP-L indicaram a utilização imediata do produto. Para o PRF, foram relatados períodos de armazenamento de até 12 h.

#### Temperatura de armazenamento

Para o PRP, 38,1% das respostas indicou o armazenamento do PRP entre 20 a 24°C e 38,1% das respostas indicaram armazenamento sob temperatura ambiente não controlada. Outras respostas incluíram armazenamento sob refrigeração (9,5%), outras condições de armazenamento (9,5%) e congelamento (4,8%). Para PRP-L ou PRF, as respostas demonstraram maior variabilidade.

#### Identificação das amostras durante o armazenamento

Para o PRP, as respostas indicaram que as amostras são mais frequentemente identificadas por meio de um identificador único

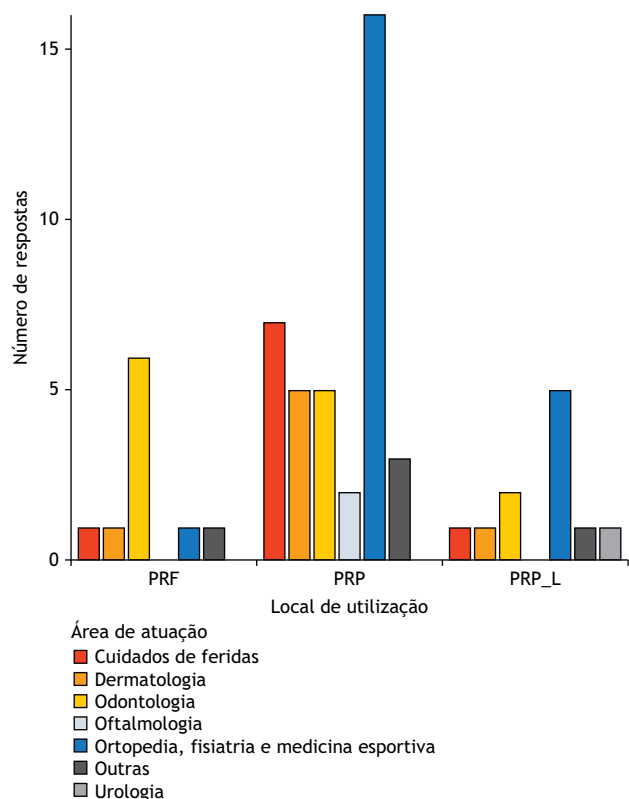
(52,4% das respostas), seguidas por respostas apontando a utilização de dois identificadores (28,6% das respostas), outro tipo de sistema de identificação (14,3%) ou ausência de identificação (4,7%). Uma resposta indicou a ausência de identificação do produto durante o período de armazenamento. Para PRP-L ou PRF, as respostas demonstraram maior variabilidade, com algumas respostas indicando a ausência de identificação das amostras armazenadas.

#### Método de ativação utilizado

A maioria das respostas relacionadas ao PRF apontou para a ausência de utilização de métodos de ativação (85,7% das respostas), seguida por ativação com trombina (7,1%) ou outro método de utilização (7,1%). As respostas para o PRP e PRP-L indicaram maior variabilidade em relação aos métodos de ativação utilizados.

#### Áreas de atuação em saúde nas quais os produtos foram utilizados

As respostas relacionadas ao PRP e ao PRP-L indicaram utilização destes concentrados nas áreas de: ortopedia, fisioterapia e medicina esportiva (50,0% das respostas), cuidados de feridas (18,4%), dermatologia (13,15%), odontologia (13,15%), oftalmologia (5,3%) e outros (7,9%). As respostas relacionadas ao PRF indicaram predomínio de utilização na área de odontologia (60,0% das respostas), seguida por cuidado de feridas (10,0%), dermatologia (10,0%), ortopedia (10,0%) e outros (10,0%) (Figura 4).



Fonte: Elaborado pelos autores, 2020.

PRP: plasma rico em plaquetas; PRF: plasma rico em fibrina; PRP-L: plasma rico em plaquetas sem redução de leucócitos.

Figura 4. Áreas de utilização dos concentrados plaquetários não transfusionais, de acordo com especialidade médica ou odontológica.



### Forma de aplicação

Observou-se predomínio de utilização do PRP por infiltração (75,0% dos respondentes) ou no período intraoperatório (60,0% dos respondentes). A utilização de PRP-L ocorreu principalmente por infiltração (80,0% dos respondentes). As respostas relacionadas ao PRF indicaram utilização predominantemente intraoperatória, em procedimentos odontológicos (71,4% dos respondentes).

### Aplicação concomitante a outras substâncias

Observou-se variabilidade em relação à aplicação concomitante de PRP com outras substâncias para todos os concentrados de plaquetas, incluindo o uso associado aos anestésicos tópicos (30,0% das respostas) e ao ácido hialurônico (45,0% das respostas).

### Modalidades de utilização

A maioria das respostas relacionadas ao PRP identificou a utilização como parte de protocolo de pesquisa (80,0% das respostas), seguida por prática clínica (60,0% das respostas). Para o PRP-L e PRF, o predomínio de respostas referiu uso como prática clínica (80,0% e 100,0% das respostas, respectivamente).

### Identificação do produto previamente à utilização

As respostas relacionadas ao PRP indicaram a utilização de um identificador único antes da aplicação do concentrado de plaquetas (65,0% das respostas), seguido pela utilização de dois identificadores (35,0% das respostas). Houve grande variabilidade de respostas para o PRP-L e PRF.

### Eventos adversos

A maioria das respostas relacionadas ao PRP identificou a presença de pelo menos um evento adverso (60,0% das respostas). O evento adverso mais comumente relatado foi dor no local da aplicação (40,0% das respostas). O mesmo achado ocorreu em relação ao PRP-L, com 60,0% das respostas relatando a ocorrência de dor no local da aplicação. Para o PRF, a maioria dos respondentes referiu ausência de eventos adversos (85,7% das respostas).

Em resumo, observou-se grande variabilidade de respostas, em diversas das etapas do processamento, assim como em relação ao controle de qualidade e à utilização dos concentrados de plaquetas. Os principais achados estão listados no Quadro 3.

## DISCUSSÃO

A variabilidade de métodos de produção do PRP e outros concentrados plaquetários tem sido relatada em estudos prévios<sup>16,19</sup>. Estes estudos ressaltam o papel da utilização de diferentes sistemas comerciais<sup>17,20</sup> e de diferentes protocolos de centrifugação como fontes de variabilidade<sup>19</sup>, incluindo os aspectos de força e duração da centrifugação<sup>21</sup>. Outras questões relevantes incluem a utilização de métodos de ativação plaquetária<sup>1,22</sup> e o tipo de anticoagulante utilizado no momento da coleta<sup>23</sup>.

No presente estudo, foram identificadas as fontes de variabilidade de produção para três principais concentrados de plaquetas, o PRP, o PRP-L e o PRP-F. Os métodos utilizados para a produção e o perfil de utilização destes concentrados plaquetários foram avaliados de forma individualizada, para cada um deles. A interpretação dos resultados, considerou, portanto, as especificidades em termos dos procedimentos para produção e utilização.

Para o PRP, identificaram-se algumas características norteadoras, a partir do conjunto de respostas. O processamento do produto tem ocorrido predominantemente em consultórios e clínicas médicas e/ou hospitais, com protocolo duplo de centrifugação. A primeira etapa de centrifugação tem sido realizada por 7 a 10 min com força de centrifugação de 100 a 1.000 g. A segunda centrifugação parece ser mais susceptível à variabilidade em termos da duração e força gravitacional. A concentração de plaquetas no produto final obtido varia entre 1,5 a 4,5 vezes superior ao valor basal. A concentração de leucócitos parece estar relacionada a uma maior variabilidade e a concentração de fatores de crescimento não é realizada na maioria dos casos de forma rotineira. O PRP é utilizado predominantemente por profissionais da área de ortopedia, fisioterapia e medicina esportiva. O produto é aplicado por infiltração ou de forma intraoperatória em procedimentos médicos.

As respostas relacionadas ao PRP-L exibiram variabilidade em relação ao local de produção. O produto é obtido, na maioria dos casos, por meio de centrifugação dupla, sendo empregada, na primeira centrifugação, a força gravitacional de 100 a 500 g por 4 a 10 min. A segunda centrifugação emprega mais frequentemente força de 500 a 1.000 g e tem duração maior que 10 min. A concentração de plaquetas do produto final oscila entre valores 1,5 a 4,5 vezes superiores ao do valor basal. A concentração de leucócitos é altamente variável, com respostas indicando redução ou aumento da concentração de leucócitos em relação aos valores basais. A concentração de fatores de crescimento não é realizada de forma rotineira. O produto é aplicado predominantemente por infiltração, na área de ortopedia, fisioterapia e medicina esportiva.

O PRF exibe um perfil diferente de métodos de produção e utilização, em relação ao PRP e ao PRP-L, sendo produzido predominantemente por protocolo de centrifugação única, com emprego de força gravitacional entre 100 a 500 g, por um período igual ou superior a 7 min. A concentração de plaquetas no produto final foi de 3,5 a 4,5 vezes superior ao valor basal. Relatou-se concentração de leucócitos acima dos valores basais, sem monitoramento da concentração de fatores de crescimento. O produto é predominantemente utilizado por meio de aplicação intraoperatória em procedimentos odontológicos.

A avaliação da adequação dos métodos descritos nas respostas obtidas é prejudicada pela escassez de recomendações bem definidas na literatura científica. Em um consenso recentemente publicado sobre a utilização de PRP em osteoartrite de joelho, algumas recomendações a respeito da padronização de utilização dos concentrados de plaqueta são apresentadas, como o número de aplicações necessárias, os critérios de indicação e as recomendações sobre a utilização em concomitância com outros produtos. Este consenso, no entanto, não traz recomendações a





Quadro 3. Características de produção dos concentrados de plaquetas.

	PRP	PRP-L	PRF
Local do processamento	Consultórios e clínicas médicas e/ou hospitalares	Consultórios/clínicas odontológicas e consultórios/clínicas médicas	Consultórios/clínicas odontológicas e consultórios/clínicas médicas
Tipo de sistema	Aberto ou fechado	Aberto ou fechado	Fechado
Tipo de anticoagulante	Citrato de sódio/ACD-A	Citrato de sódio/ACD-A	Nenhum ou citrato de sódio/ACD-A
Número de centrifugações	Predomínio de centrifugação dupla	Centrifugação dupla	Predomínio de centrifugação única
Força da centrifugação (centrifugação única)	100 a 1.000 g	Nenhuma resposta obtida	100 a 500 g
Duração da centrifugação (centrifugação única)	7 a 10 min	7 a 10 min	> 7 min
Força da primeira centrifugação (centrifugação dupla)	100 a 1.000 g	100 a 500 g	Nenhuma resposta obtida
Duração da primeira centrifugação (centrifugação dupla)	4 a 10 min	4 a 10 min	4 a 6 min
Força da segunda centrifugação (centrifugação dupla)	500 a 1.000 g	500 a 1.000 g	Nenhuma resposta obtida
Duração da segunda centrifugação (centrifugação dupla)	7 a 10 min	Maior que 10 min	4 a 6 min
Tempo máximo entre a coleta de sangue e fim do processamento	Até 4 h	Até 4 h	Até 8 h
Métodos de identificação de amostras entre coleta e fim do processamento	Um ou dois identificadores	Dois identificadores	Um identificador
Frequência de avaliação das concentrações celulares no produto final	Todas ou algumas das amostras	Todas as amostras	Não avaliada
Método utilizado para a avaliação das concentrações celulares	Automatizado	Automatizado ou manual	Automatizado ou manual
Concentração de plaquetas no produto obtido	1,5-4,5 vezes superior ao valor basal	1,5-4,5 vezes superior ao valor basal	3,5-4,5 vezes superior ao valor basal
Concentração de leucócitos	Variável	Variável	> Valores basais
Avaliação da concentração de fatores de crescimento	Não realizada	Não realizada	Não realizada
Frequência de avaliação microbiológica	Não realizada ou realizada em algumas amostras	Variável	Não realizada
Métodos para a avaliação microbiológica	Cultura	Cultura	Cultura ou Gram
Frequência da avaliação sorológica e/ou molecular do paciente	Variável	Não realizada	Variável
Testes para avaliação sorológica e/ou molecular do paciente	Anti-HIV, anti-HBC, HBS-Ag, Anti-HCV e sorologia para sífilis	Variável	Variável
Temperatura de armazenamento	20 a 24°C ou temperatura ambiente	Variável	Variável
Identificação das amostras durante o armazenamento	Um ou dois identificadores	Variável	Variável
Métodos de ativação	Variável	Variável	Ausência de ativação
Áreas de utilização	Ortopedia, fisioterapia e medicina esportiva	Ortopedia, fisioterapia e medicina esportiva	Odontologia
Formas de aplicação	Infiltração ou aplicação intraoperatória em procedimentos médicos	Infiltração	Aplicação intraoperatória em procedimentos odontológicos
Uso concomitante a outras substâncias	Anestésicos tópicos Ácido hialurônico Corticoide	Anestésicos tópicos Ácido hialurônico Radioisótopos	Anestésicos tópicos Ácido hialurônico
Modalidade de utilização	Protocolo de pesquisa	Prática clínica	Prática clínica
Identificação das amostras antes da aplicação	Identificador único ou identificador duplo	Variável	Variável
Eventos adversos	Dor no local da aplicação	Dor no local da aplicação	Nenhum

Fonte: Elaboração dos autores (2020).

PRP: plasma rico em plaquetas; PRP-L: plasma rico em plaquetas sem redução de leucócitos; PRF: plasma rico em fibrinas; ACD-A: citrato de sódio ou citrato dextrose A; min: minuto; h: hora

respeito dos procedimentos técnicos de produção ou de requisitos mínimos de segurança<sup>24</sup>.

Foram identificados diversos pontos críticos, sujeitos a variabilidade e a riscos ao longo do processo de produção. A primeira questão

refere-se à qualidade do produto obtido, em termos das concentrações celulares e da concentração de fatores de crescimento. Considerando-se que a baixa concentração dos componentes celulares e de fatores de crescimento possa comprometer a efetividade dos concentrados de plaquetas, padrões mínimos para as concentrações



de plaqueta, leucócitos ou de fatores de crescimento deveriam ser estipulados, como requisitos da avaliação da qualidade do concentrado. Adicionalmente, a rotina de monitoramento e os métodos para a documentação dos resultados devem ser definidos.

Com o intuito de reduzir os riscos relacionados ao tratamento com concentrados de plaquetas em múltiplos cenários, a elaboração de normas regulatórias deve considerar os aspectos práticos relacionados à identificação das amostras, ao longo de todas as etapas do processo, da coleta à aplicação do produto, minimizando riscos de troca de amostras e contaminação. As condições de temperatura e o tempo máximo para armazenamento também devem ser definidos, assim como a padronização de avaliação sorológica prévia e as rotinas de avaliação microbiológica. A análise das concentrações celulares e dos fatores de crescimento no produto e o número mínimo de amostras a serem testadas no controle de qualidade também devem ser estabelecidos pelas normas para que a qualidade do produto, fundamental para sua eficácia, seja garantida.

Até o momento, inexistem normativas para orientar os aspectos técnicos da produção de concentrados de plaquetas sem finalidade transfusional. A Portaria Consolidada do Ministério da Saúde nº 5, de 28 de setembro de 2017<sup>25</sup>, dispõe sobre o prazo de armazenamento e a temperatura de armazenamento do PRP, como produto intermediário na produção de concentrados plaquetários transfusionais. A portaria prevê que a produção do PRP ocorra dentro de 24 h após a coleta, caso o sangue total tenha sido mantido em condições validadas para manter a temperatura em  $22 \pm 2^\circ\text{C}$ . Cabe ressaltar que estas normativas se referem à produção do PRP para finalidades transfusionais e que, portanto, não são direcionadas para a produção de concentrados de plaquetas sem finalidades transfusionais.

## REFERÊNCIAS

1. Teixeira MVT, Takamori ER, Menezes K, Carias RBV, Borojevic R. Utilização de plaquetas e de produtos derivados de plaquetas humanas em terapias avançadas. *Vigil Sanit Debate*. 2018;6(1):125-36. <https://doi.org/10.22239/2317-269x.01064>
2. Eppley BL, Woodell JE, Higgins J. Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: implications for wound healing. *Plast Reconstr Surg*. 2004;114(6):1502-8. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000138251.07040.51>
3. Lieberman J, Daluiski A, Einhorn T. The role of growth factors in the repair of bone. *J Bone Joint Surg Am*. 2002;84(6):1032-44. <https://doi.org/10.2106/00004623-200206000-00022>
4. Gospodarowicz D, Ferrara N, Schweigerer L, Neufeld G. Structural characterization and biological functions of fibroblast growth factor. *Endocr Rev*. 1987;8(2):95-114. <https://doi.org/10.1210/edrv-8-2-95>
5. Yun Y, Won JE, Jeon E, Lee S, Kang W, Jo H et al. Fibroblast growth factors: biology, function, and application for tissue regeneration. *J Tissue Eng*. 2010;2010:1-18. <https://doi.org/10.4061/2010/218142>
6. Panda S, Doraiswamy J, Malaiappan S, Varghese SS, Del Fabbro M. Additive effect of autologous platelet concentrates in treatment of intrabony defects: a systematic review and meta-analysis. *J Investig Clin Dent*. 2016;7(1):13-26. <https://doi.org/10.1111/jicd.12117>
7. Del Fabbro M, Corbella S, Taschieri S, Francetti L, Weinstein R. Autologous platelet concentrate for post-extraction socket healing: a systematic review. *Eur J Oral Implantol*. 2014;7(4):333-44.
8. Bousnaki M, Bakopoulou A, Koidis P. Platelet-rich plasma for the therapeutic management of temporomandibular joint disorders: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2018;47(2):188-98. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2017.09.014>
9. Barona-Dorado C, González-Regueiro I, Martín-Ares M, Arias-Irimia O, Martínez-González JM. Efficacy of platelet-rich plasma applied to post-extraction retained lower third molar alveoli: a systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014;19(2):e142-8. <https://doi.org/10.4317/medoral.19444>
10. Holtby R, Christakis M, Maman E, MacDermid JC, Dwyer T, Athwal GS et al. Impact of platelet-rich plasma on arthroscopic repair of small-to medium-sized rotator cuff tears: a randomized controlled trial. *Orthop J Sports Med*. 2016;4(9):1-10. <https://doi.org/10.1177/2325967116665595>



11. Balasubramaniam U, Dissanayake R, Annabell L. Efficacy of platelet-rich plasma injections in pain associated with chronic tendinopathy: a systematic review. *Phys Sportsmed*. 2015;43(3):253-61. <https://doi.org/10.1080/00913847.2015.1005544>
12. Sadabad HN, Behzadifar M, Arasteh F, Behzadifar M, Dehghan HR. Efficacy of platelet-rich plasma versus hyaluronic acid for treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Electron Physician*. 2016;8(3):2115-22. <https://doi.org/10.19082/2115>
13. Martinez-Zapata MJ, Martí-Carvajal AJ, Solà I, Expósito JA, Bolívar I, Rodríguez L et al. Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(5):1-59. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006899.pub3>
14. Gupta AK, Carviel JL. Meta-analysis of efficacy of platelet-rich plasma therapy for androgenetic alopecia. *J Dermatolog Treat*. 2017;28(1):55-8. <https://doi.org/10.1080/09546634.2016.1179712>
15. Pachito DV, Latorraca COC, Riera R. Efficacy of platelet-rich plasma for non-transfusion use: overview of systematic reviews. *Int J Clin Pract*. 2019;73(11):1-12. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13402>
16. Russell RP, Apostolakos J, Hirose T, Cote MP, Mazzocca AD. Variability of platelet-rich plasma preparations. *Sports Med Arthrosc Rev*. 2013;21(4):186-90. <https://doi.org/10.1097/JSA.000000000000007>
17. Mazzocca AD, McCarthy MBR, Chowanec DM, Cote MP, Romeo AA, Bradley JP et al. Platelet-rich plasma differs according to preparation method and human variability. *J Bone Joint Surg Am*. 2012;94(4):308-16. <https://doi.org/10.2106/JBJS.K.00430>
18. Ehrenfest DMD, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol*. 2009;27(3):158-67. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2008.11.009>
19. Dhurat R, Sukesh M. Principles and methods of preparation of platelet-rich plasma: a review and author's perspective. *J Cutan Aesthet Surg*. 2014;7(4):189-97. <https://doi.org/10.4103/0974-2077.150734>
20. Castillo TN, Pouliot MA, Kim HJ, Dragoo JL. Comparison of growth factor and platelet concentration from commercial platelet-rich plasma separation systems. *Am J Sports Med*. 2011;39(2):266-71. <https://doi.org/10.1177/0363546510387517>
21. Perez AGM, Lana JFSD, Rodrigues AA, Luzo ACM, Belangero WD, Santana MHA. Relevant aspects of centrifugation step in the preparation of platelet-rich plasma. *Int Scholar Res Not*. 2014;2014:1-8. <https://doi.org/10.1155/2014/176060>
22. Han B, Woodell-May J, Ponticciello M, Yang Z, Nimni M. The effect of thrombin activation of platelet-rich plasma on demineralized bone matrix osteoinductivity. *J Bone Joint Surg Am*. 2009;91(6):1459-70. <https://doi.org/10.2106/JBJS.H.00246>
23. Araki J, Jona M, Eto H, Aoi N, Kato H, Suga H et al. Optimized preparation method of platelet-concentrated plasma and noncoagulating platelet-derived factor concentrates: maximization of platelet concentration and removal of fibrinogen. *Tissue Eng Part C Methods*. 2012;18(3):176-85. <https://doi.org/10.1089/ten.tec.2011.0308>
24. Eymard F, Ornetti P, Maillet J, Noël E, Adam P, Legré Boyer V et al. Consensus statement on intra-articular injections of platelet-rich plasma for the management of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(Supl 79).
25. Ministério da Saúde (BR). Portaria de Consolidação Nº 5, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre as ações e os serviços de saúde do Sistema Único de Saúde. 2017 [acesso 20 set 2020]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0005\\_03\\_10\\_2017.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0005_03_10_2017.html)

#### Fontes de Suporte

Este estudo foi desenvolvido pelo Hospital Sírio-Libanês, em parceria com o Ministério da Saúde e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) por meio do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS).

#### Agradecimentos

Os autores agradecem à equipe da Gerência de Sangue, Tecidos, Células e Órgãos (GSTCO) da Anvisa, pelo apoio ao longo da elaboração do estudo.

#### Contribuição dos Autores

Pachito DV, Bagattini AM, Riera R - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Mendrone Júnior A - Concepção e planejamento (desenho do estudo). Todos os autores aprovaram a versão final do trabalho.

#### Conflito de Interesse

Os autores informam não haver qualquer potencial conflito de interesse com pares e instituições, políticos ou financeiros deste estudo.



Licença CC BY-NC atribuição não comercial. Com essa licença é permitido acessar, baixar (download), copiar, imprimir, compartilhar e distribuir os artigos, desde que para uso não comercial e com a citação da fonte, conferindo os devidos créditos de autoria e menção à Visa em Debate. Nesses casos, nenhuma permissão é necessária por parte dos autores ou dos editores.