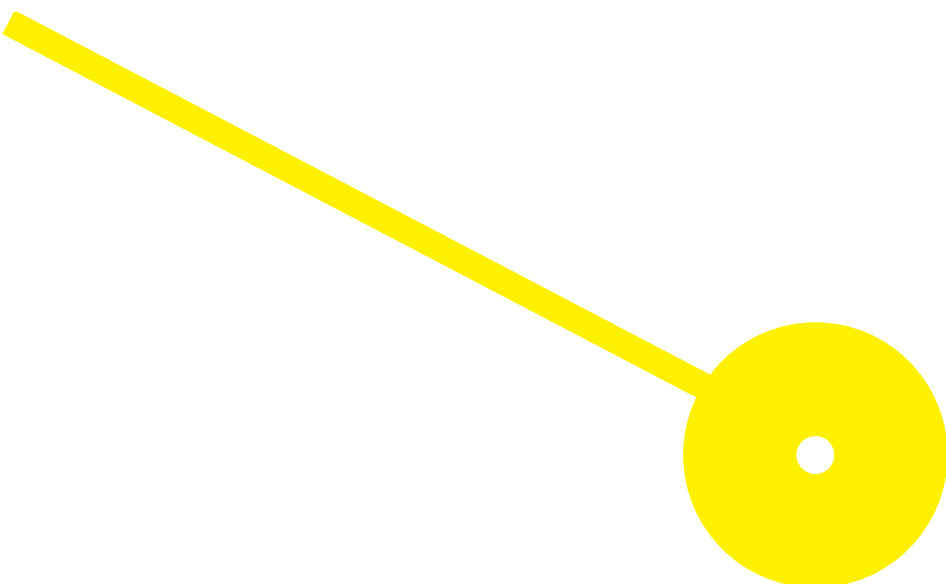




A transfusão de plaquetas na coagulopatia induzida pelo trauma – revisão sistemática

Geraldine Andreia Fernandes David

09/2024





**ESCOLA
SUPERIOR
DE SAÚDE**

A transfusão de plaquetas na coagulopatia induzida pelo trauma – revisão sistemática

Autor

Geraldine Andreia Fernandes David

Orientador

Professora Especialista em ACSP/ Stephanie Lopes Ferreira/ E2S-P.Porto

Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em **Análises Clínicas e Saúde Pública – Ramo de Imunohemoterapia e Transplantação** pela Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto.

Agradecimentos

Gostaria de expressar minha profunda gratidão a todos que contribuíram para a realização desta dissertação.

Primeiramente, expresso minha sincera gratidão à minha orientadora Professora Stephanie Lopes Ferreira. Pelas valiosas sugestões que enriqueceram minha pesquisa e pela visão crítica e apoio constante, que foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho.

Agradeço aos meus colegas e amigos, que me apoiaram ao longo dessa jornada.

Por fim, agradeço à minha família, cujo amor e incentivo incondicional foram essenciais para que eu chegasse até aqui. Vocês sempre foram meu alicerce e minha maior motivação.

A todos, meu sincero muito obrigada.

Resumo

O conceito de coagulopatia induzida pelo trauma (CIT) sofreu diversas alterações nos últimos anos para um melhor entendimento da sua fisiologia e do seu tratamento. Contudo, permanece um dos principais determinantes de mortalidade em situação de trauma. Esta revisão sistemática tem como objetivo analisar a literatura existente relativa à transfusão de plaquetas na gestão da coagulopatia em doentes com trauma e identificar fatores que possam influenciar o efeito da transfusão de plaquetas na CIT.

Dos 13 estudos incluídos, 30,77% indicaram uma redução significativamente da mortalidade e uma melhoria da hemostase em doentes com CIT revertidos por transfusão de plaquetas. Alguns estudos evidenciaram que a eficácia da transfusão de plaquetas depende das características individuais de cada doente, do tipo de trauma, da terapêutica antiagregante prévia ao trauma e do intervalo de tempo até à transfusão.

Os resultados sugerem que a transfusão de plaquetas pode ser benéfica em certos grupos de doentes com trauma, mas com eficácia variável.

Assim, é crucial o desenvolvimento de mais estudos, com metodologias rigorosas para esclarecer o efeito da transfusão de plaquetas na CIT. E estabelecer diretrizes claras da transfusão de plaquetas no protocolo de ressuscitação de controlo de danos, a fim de garantir a melhor abordagem para a gestão da CIT.

Palavras-chave: coagulopatia induzida pelo trauma, hemorragia, plaquetas sanguíneas, transfusão de plaquetas

Abstract

The concept of trauma-induced coagulopathy (TIC) has undergone significant evolution in recent years, driven by the need to gain a deeper understanding of its physiological mechanisms and optimal treatment strategies. Despite these advances, TIC remains a major determinant of mortality in trauma settings. This systematic review aims to synthesise the existing literature on platelet transfusion in the management of coagulopathy in trauma patients and to identify factors that may influence the effect of platelet transfusion on TIC.

Of the 13 studies included in the review, 30.77% indicated a significant reduction in mortality and an improvement in haemostasis in patients with CIT reversed by platelet transfusion. Some studies have demonstrated that the effectiveness of platelet transfusion is contingent upon the individual characteristics of each patient, the type of trauma, the antiaggregant therapy administered prior to the trauma and the time interval until transfusion.

The findings indicate that platelet transfusion may confer benefit to specific groups of trauma patients, albeit with varying degrees of efficacy.

It is therefore imperative that further studies are conducted with rigorous methodologies in order to elucidate the effect of platelet transfusion on CIT. Furthermore, it is essential to establish clear guidelines for platelet transfusion in the damage control resuscitation protocol, in order to ensure the optimal approach to the management of CIT.

Keywords: trauma-induced coagulopathy, hemorrhage, blood platelets, platelet transfusion

Índice

1.	Introdução.....	1
1.1.	Coagulopatia induzida pelo trauma: patofisiologia.....	2
1.2.	Coagulopatia traumática aguda	4
1.3.	Coagulopatia associada a ressuscitação	4
1.4.	Plaquetas no contexto da coagulopatia induzida por trauma.....	6
1.5.	Transfusão de Plaquetas na CIT.....	7
1.6.	Novas abordagens para a transfusão de plaquetas	8
1.6.1.	Plaquetas derivadas de células estaminais.....	8
1.6.2.	Plaquetas geneticamente modificadas.....	9
1.6.3.	Plaquetas artificiais	9
2.	Métodos	10
2.1.	Critérios de elegibilidade e extração de dados	10
3.	Resultados	12
3.1.	Caracterização dos doentes e da terapêutica antiagregante.....	12
3.2.	Transfusão de plaquetas na coagulopatia <i>versus</i> tipo de trauma	14
3.3.	Transfusão de plaquetas na coagulopatia <i>versus</i> terapêutica antiagregante.....	17
3.4.	Transfusão de plaquetas na coagulopatia <i>versus</i> complicações clínicas.....	18
4.	Discussão.....	19
5.	Conclusão.....	21
6.	Referências bibliográficas	22

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Critérios de inclusão e exclusão da literatura	10
Tabela 2 – Caracterização do tipo de trauma incluído nos estudos	12
Tabela 3 – Caracterização dos doentes e da terapêutica antiagregante	13
Tabela 4 – Resultados da transfusão de plaquetas na CIT versus tipo de trauma	15
Tabela 5 – Resultados da transfusão de plaquetas na CIT versus terapêutica antiagregante	16
Tabela 6 – Resultados da transfusão de plaquetas na CIT versus complicações clínicas	17

Índice de Figuras

Figura 1 – Diagrama dos fatores que contribuem para a CIT, incluindo os preexistentes, os relacionados ao trauma e os relacionados com as medidas de ressuscitação.....	3
Figura 2 – Diagrama de fluxo do processo de seleção e seriação dos artigos.....	11

Lista de Siglas e Abreviaturas

ABC – *Assessment of Blood Consumption*

CAR – Coagulopatia Associada a Ressuscitação

CTA– Coagulopatia Traumática Aguda

CIT – Coagulopatia Induzida pelo Trauma

DGS – Direção-Geral da Saúde

HSCs – células estaminais hematopoiéticas (do inglês *Hematopoietic stem cell*)

iPSCs – células estaminais pluripotentes induzidas (do inglês *induced pluripotent stem cells*)

ISS – *Injury Severity Score*

TCE – Traumatismo Crânio-Encefálico

1. Introdução

O conceito de coagulopatia induzida pelo trauma (CIT) sofreu diversas alterações nos últimos anos para um melhor entendimento da sua fisiologia e do seu tratamento. Contudo, permanece um dos principais determinantes de mortalidade precoce em situação de trauma.¹

Apesar das medidas preventivas e das inovações no tratamento do trauma, o choque hemorrágico continua a ser uma das principais causas da mortalidade, responsável por pelo menos 40% dos casos de mortes evitáveis após traumas, potencializado pela presença de coagulopatia.^{1,2}

A CIT foi definida em 2010, no *Trans-Agency Consortium for Trauma-Induced Coagulopathy*, como uma condição clínica multifatorial com um espectro de fenótipos desde a hipocoagulação à hipercoagulação.³

A manifestação da CIT surge da combinação de três fatores: 1) o grau de lesão tecidual provocado pelo trauma; 2) as características individuais de cada doente e 3) as intervenções de ressuscitação de controlo de danos. A gravidade e a extensão da lesão, assim como a intensidade da hemorragia, o tipo de mecanismo (contuso ou penetrante) e o intervalo de tempo até ao início do tratamento após o trauma, influenciam a manifestação da coagulopatia.⁴

A avaliação do grau da lesão traumática para uma melhor abordagem terapêutica, é realizada pela aplicação de scores nomeadamente o *Injury Severity Score (ISS)* e o *Assessment of Blood Consumption (ABC)*.^{5,6}

O ISS é uma escala anatómica que possibilita a classificação de lesões por pontos em diversas partes do corpo, permitindo uma compreensão mais abrangente da gravidade do trauma.⁵ O Score ABC foi desenvolvido em 2009 para minimizar o atraso na ativação do protocolo de transfusão maciça. Este score utiliza quatro parâmetros dicotómicos não ponderados: a presença de um mecanismo de lesão penetrante, um resultado positivo no exame *Focused Assessment with Sonography for Trauma*, pressão arterial sistólica igual ou inferior a 90 mmHg e frequência cardíaca igual ou superior a 120 batimentos por minuto.⁷ Cada um desses parâmetros corresponde a 1 ponto, totalizando um máximo de 4 pontos. Quando o score ABC é igual ou superior a 2, recomenda-se a ativação do protocolo de transfusão maciça.⁶

Fatores relacionados ao doente, como a idade, o sexo, a presença de comorbidades (ex.: doenças cardiovasculares), o uso de antiagregantes ou anticoagulantes, o consumo de álcool

e/ou drogas, e as variações hereditárias na coagulação basal, podem influenciar o processo de CIT.^{5,6}

Os traumas graves provocam hemorragias maciças, resultando em choque hipovolémico. O tratamento necessário para restabelecer o dano vascular muitas vezes prejudica a hemostase, o que pode desencadear uma coagulopatia.⁷ O diagnóstico e o controlo da CIT precoce são fundamentais para melhorar a sobrevivência dos doentes.⁸ A gestão dos doentes com CIT concentra-se na ressuscitação de controlo de danos e na cirurgia de controlo de danos. A ressuscitação de controlo de danos realizada precocemente pode evitar a necessidade de cirurgia de controlo de danos, garantido a estabilidade fisiológica dos doentes. As orientações de ressuscitação de controlo de danos são diferentes entre países e em parte dependentes da capacidade de armazenamento dos bancos de sangue regionais.⁹ A transfusão de plaquetas consiste numa abordagem terapêutica frequentemente utilizada para corrigir a trombocitopenia ou a disfunção plaquetária em doentes com coagulopatia traumática.¹⁰ No entanto, não existe um consenso internacional relativo à composição ideal dos componentes sanguíneos a ser transfundidos para o controlo da CIT e os efeitos da transfusão dos diferentes componentes sanguíneos no controlo da CIT são controversos.¹⁰

As plaquetas desempenham um papel crucial na hemostase, contribuindo para a formação do tampão plaquetário e estabilização do coágulo.¹¹ Em condições normais, as plaquetas são fundamentais para manter a integridade vascular e prevenir hemorragias. No entanto, em doentes com traumas graves, é possível ocorrer disfunção plaquetária, devido à ativação precoce e consumo excessivo de plaquetas, e/ou trombocitopenia.^{12,13} A disfunção plaquetária contribui significativamente para a persistência da hemorragia e conseqüente agravamento do quadro clínico dos doentes.^{13,14}

1.1. Coagulopatia induzida pelo trauma: patofisiologia

A CIT consiste numa resposta hemostática anormal secundária ao trauma. A coagulopatia no trauma é multifatorial e pode ser definida como a incapacidade de manter a hemostase, resultando em hemorragia, podendo ser potencialmente fatal.^{14,15}

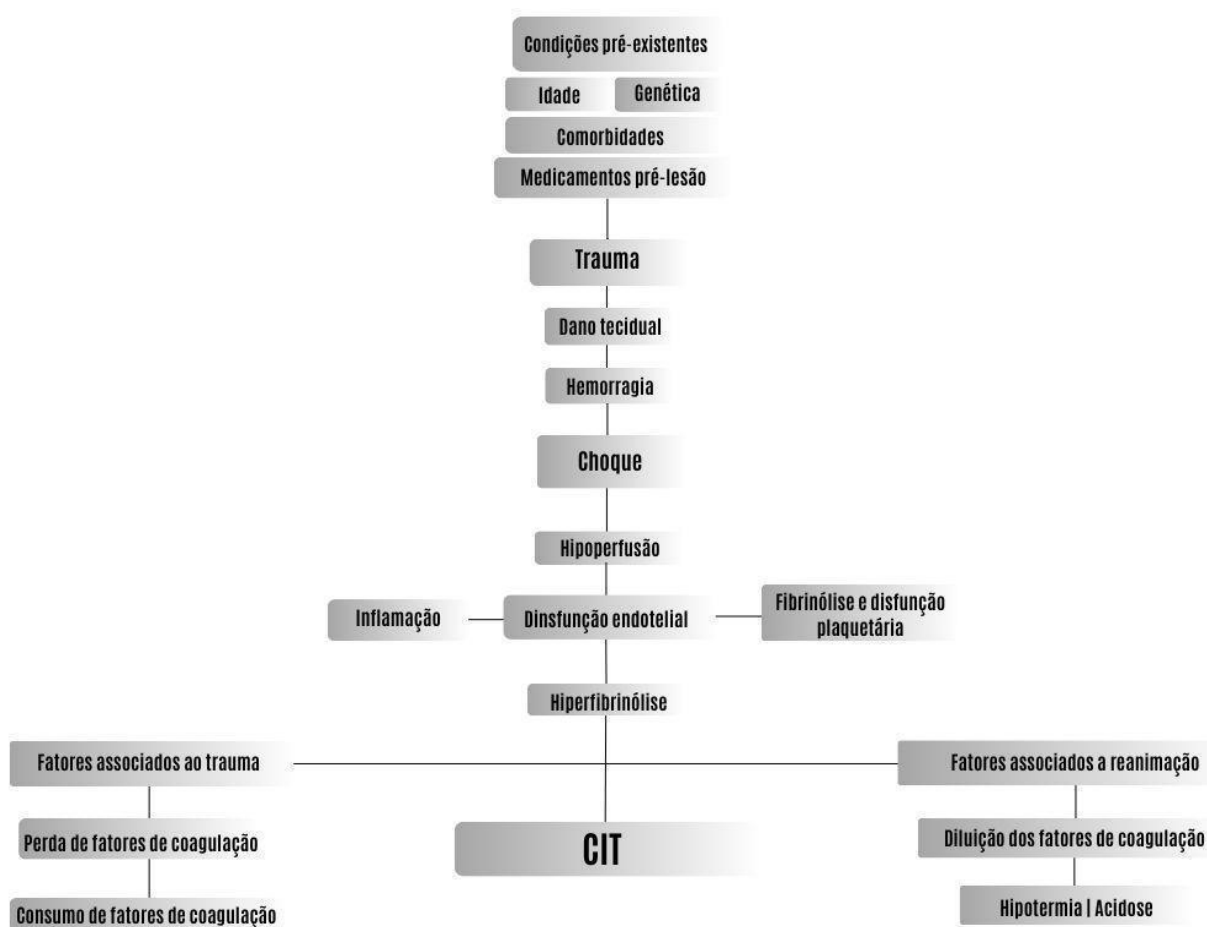


Figura 1 – Diagrama dos fatores que contribuem para a CIT, incluindo os preexistentes, os relacionados ao trauma e os relacionados com as medidas de ressuscitação (Adaptado de Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al.)¹⁶

A lesão tecidual provoca uma resposta caracterizada pelo aumento da produção de trombina e a ativação plaquetária, com conseqüente libertação de moléculas antifibrinolíticas dos grânulos plaquetários, visando aumentar a formação de coágulo e prevenir a hemorragia.¹⁴ Em doentes com trauma grave, a CIT pode originar dois fenótipos principais: o fenótipo hemorrágico, caracterizado pela incapacidade de formar um coágulo estável devido à disfunção plaquetária, consumo excessivo de fatores de coagulação e fibrinólise desregulada e o fenótipo trombótico, onde a coagulação excessiva provoca a formação de trombos.¹⁷

A resposta do organismo ao trauma pode tornar-se patológica, desencadeando fenótipos pró-trombóticos e hemorrágicos associados ao aumento da mortalidade, especialmente na ausência de um equilíbrio hemostático.¹⁸

Classicamente, a coagulopatia era considerada um evento secundário à reposição volêmica agressiva, acidose e hipotermia. Atualmente, considera-se a CIT uma condição clínica multifatorial que surge como consequência da coagulopatia traumática aguda (CTA) e da coagulopatia associada à ressuscitação (CAR), Figura 1.^{18,19} O desenvolvimento da CIT está associado a diversos mecanismos, incluindo a ativação inadequada do modelo celular de coagulação, caracterizada pela desregulação das interações entre as células e os componentes do sistema hemostático, bem como a diluição dos fatores de coagulação desencadeada após a transfusão de unidades inadequadas de fluídos cristalóides para a reposição volêmica durante a fase inicial da reanimação de um doente com trauma.^{7,18}

A resposta inicial ao trauma envolve a produção aumentada de trombina e a ativação plaquetária, que têm como finalidade controlar a hemorragia através da formação do coágulo. No entanto, em casos de trauma grave, esta resposta pode ser disfuncional, resultando em fenótipos pró-trombóticos que aumentam o risco de complicações tromboembólicas.^{20,21} Assim sendo, a CIT pode ser definida como uma condição paradoxal, em que o organismo enfrenta em simultâneo o risco de hemorragia descontrolada e de trombose acentuada.^{21,22}

1.2. Coagulopatia traumática aguda

A CTA consiste numa resposta hemostática anormal, desencadeada imediatamente após um choque traumático significativo, associada a um conjunto de fatores endógenos, incluindo a inflamação, a hipoperfusão e a lesão tecidual e vascular. Estes fatores favorecem a ativação da proteína C, a rutura do glicocálice endotelial, a depleção do fibrinogénio e a disfunção plaquetária.^{20,23} Esta condição é caracterizada pela incapacidade do organismo formar um coágulo eficaz, aumentando o risco da hemorragia nas fases iniciais do trauma.^{23,24}

1.3. Coagulopatia associada a ressuscitação

A CAR é outro conceito importante na gestão de doentes com trauma grave. Esta condição surge como consequência das intervenções médicas realizadas para estabilizar o doente com choque hemorrágico.^{19,24} Durante a ressuscitação, a administração de grandes quantidades de fluídos e componentes sanguíneos, podem diluir os fatores de coagulação, comprometendo a capacidade do organismo formar um coágulo eficaz.¹⁵ São descritos três fatores frequentemente

presentes em doentes traumatizados, que contribuem para a CAR: a hemodiluição, a acidose metabólica e a hipotermia, conhecidos como a “tríade letal”.¹⁵ A “tríade letal”, consiste numa descompensação metabólica que resulta numa exaustão fisiológica, por meio da hipotermia, da acidose metabólica, e da coagulopatia.^{15,19,25}

Após o trauma, a administração de fluídos e a consequente perda de calor induzem a hipotermia, que é responsável por inibir os estágios iniciais do processo de coagulação.²⁶ A hipotermia é classificada como sendo uma das principais causas da coagulopatia após o trauma pois, inibe a síntese de fibrinogénio e provoca alterações severas na função plaquetária e bloqueio enzimático das reações fisiológicas da coagulação.²²

A acidose metabólica resulta da oxigenação inadequada dos tecidos, representando um fator prognóstico de gravidade da coagulopatia traumática. É uma condição clínica caracterizada pelo valor de pH inferior a 7.2, que provoca a disfunção de proteínas plasmáticas acelerando a degradação do fibrinogénio, e a diminuição da atividade enzimática do complexo Fator tecidual e Fator VIII em até 90 %.^{15,21} Geralmente, os efeitos da hipotermia são revertidos com a estabilização da temperatura corporal a 36°C, diferente da acidose metabólica em que os efeitos não são corrigidos imediatamente com a correção do valor do pH.¹⁵

A abordagem integrada e rápida para interromper o ciclo da “tríade letal” é essencial para melhorar os resultados clínicos em doentes com trauma grave.¹⁵ O tratamento eficaz e precoce da CIT influencia diretamente a mortalidade e outros *outcomes* clínicos. O protocolo de Ressuscitação de Controle de Danos, conceito recente na abordagem do doente com trauma, aplica três fundamentos principais:

- O uso limitado de fluídos cristaloides, para evitar a hemodiluição e o aumento da pressão arterial;
- A reanimação balanceada, na proporção de 4:4:1 de concentrado de eritrócitos, plasma fresco congelado e pool de plaquetas;
- A hipotensão permissiva, para manter a pressão arterial sistólica entre 70–90 mmHg e pressão arterial diastólica perto de 50 mmHg.

Nos últimos anos, a abordagem terapêutica inicial da CIT tem sido alvo de grande reflexão, sendo que as mais recentes orientações europeias sobre o tratamento da coagulopatia do trauma recomendam duas estratégias possíveis para a abordagem inicial: 1) a terapia empírica com base em protocolos de transfusão maciça em que é utilizada uma proporção pré-

estabelecida de transfusão de componentes sanguíneos, geralmente na razão 4:4:1 e 2) a terapia guiada com testes de coagulação *point-of-care*, como a tromboelastografia ou a tromboelastometria rotacional. Estes testes permitem avaliar o estado de coagulação do doente em tempo real. A partir dos resultados, o tratamento pode ser ajustado com maior precisão, incluindo a administração de componentes sanguíneos de forma personalizada.²⁶

Em Portugal, a Norma 011/2013 da Direção-Geral da Saúde (DGS) estabelece diretrizes para a abordagem da transfusão maciça em adultos. Esta norma define a transfusão maciça como uma perda de sangue equivalente a 100% da volémia em 24 horas, 50% da volémia em 3 horas ou a uma velocidade de 150 mL/minuto, no adulto. É recomendada uma abordagem inicial de transfusão equilibrada, utilizando uma proporção de 4:4:1 entre 4 unidades de concentrado de eritrócitos, 4 unidades de plasma fresco congelado e 1 concentrado de pool de plaquetas.²⁷ Além disso, a norma enfatiza a importância da monitorização rigorosa dos doentes durante o processo de transfusão, incluindo a avaliação constante dos sinais vitais e do estado de coagulação. A utilização adequada de componentes sanguíneos, como o fibrinogénio e as plaquetas, é crucial para garantir a hemostase, visando otimizar a gestão de transfusões em situações de choque hemorrágico e garantindo melhores *outcomes* clínicos para os doentes.²⁷

1.4. Plaquetas no contexto da coagulopatia induzida por trauma

Na CIT, a função plaquetária é crítica tanto na fase inicial da formação do coágulo (tampão plaquetário), bem como na manutenção e estabilização da hemostase. Após o trauma, ocorrem várias disfunções que comprometem a eficácia das plaquetas. A trombocitopenia, causada pelo choque hemorrágico resulta numa menor capacidade de formar um coágulo de forma eficaz, aumentando o risco de hemorragia. Está associada a um aumento da mortalidade, e até 45% dos doentes com trauma apresentam disfunção plaquetária qualitativa, com défice na adesão e agregação.^{28,29} A CIT além de contribuir para a disfunção plaquetária, comprometendo a capacidade de adesão, agregação e secreção dos mediadores hemostáticos, pode ainda ser responsável por promover a ativação excessiva das plaquetas induzindo um estado pró-trombótico.²¹ Mecanismos como a exaustão plaquetária, perda de recetores de superfície e o *stress* oxidativo contribuem para esta disfunção.^{28,29}

Abordagens terapêuticas emergentes, como a transfusão precoce de plaquetas e o uso de plaquetas armazenadas a frio, assim como o desenvolvimento de micropartículas derivadas de plaquetas, são alvo de estudo e de grande interesse pela comunidade científica, como forma de mitigar disfunções plaquetária e melhorar os *outcomes* clínicos.²⁹

Entender as alterações na função plaquetária durante a CIT possibilita melhorar as estratégias de tratamento. Nesse sentido, torna-se evidente a necessidade de inovações que possam ultrapassar as limitações das unidades de plaquetas convencionais.

1.5. Transfusão de Plaquetas na CIT

A transfusão de plaquetas é uma intervenção crucial no tratamento da CIT. O objetivo principal da transfusão de plaquetas consiste em restaurar a função hemostática e reduzir os riscos de complicações graves.³⁰ No entanto, apesar dos benefícios evidenciados sobre a transfusão de plaquetas, ainda persistem dúvidas relativamente ao efeito desta no tratamento do trauma. O momento ideal para a transfusão de plaquetas e o tipo de doentes que pode ser beneficiado com a transfusão de plaquetas ainda não é claro, sendo que existem evidências contraditórias na literatura.³¹ A transfusão de plaquetas é uma estratégia crucial no tratamento de doentes com trombocitopenia ou trombocitopatia, especialmente em situações de risco de hemorragia. As plaquetas podem ser transfundidas de forma profilática, para prevenir episódios hemorrágicos, ou com fins terapêuticos, visando controlar a hemorragia. A transfusão profilática é frequentemente utilizada em doentes com trombocitopenia ou submetidos a transplantes de células estaminais, uma vez que pode reduzir o número de dias com hemorragia. No entanto, apesar de diminuir a frequência e a gravidade da hemorragia, a eficácia é limitada. Estudos demonstram que, em certos casos, a profilaxia apenas atrasa o início da hemorragia, sem uma reversão completa.^{32,33} Portanto, é fundamental que a decisão, entre o recurso a transfusões profiláticas ou uma abordagem mais conservadora, seja feita de maneira personalizada, tendo em conta as condições clínicas do doente e o risco específico de hemorragia.^{32,33} No contexto da hemorragia aguda, é elementar controlar rigorosamente os níveis de plaquetas para prevenir complicações hemorrágicas graves. Nos doentes com hemorragia aguda, é recomendado que os níveis de plaquetas sejam mantidos acima de $50 \times 10^9/L$. Contudo, em situações mais críticas, como no caso de doentes politraumatizados ou com lesões no sistema nervoso central, a literatura sugere que o limiar mínimo de plaquetas seja aumentado para $100 \times 10^9/L$, a fim de garantir equilíbrio hemostático eficaz e reduzir o risco de complicações fatais. Além disso, os

doentes que apresentam disfunção plaquetária induzida por terapias antiplaquetárias, a transfusão de plaquetas deve ser seriamente considerada, dado o aumento do risco de hemorragia.³⁴

1.6. Novas abordagens para a transfusão de plaquetas

Com a complexidade dos mecanismos envolvidos na CIT e a elevada taxa de mortalidade associada, surgiram diversas estratégias para otimizar ou substituir a transfusão de plaquetas em doentes com trauma, incluindo o uso de plaquetas liofilizadas, plaquetas armazenadas a frio, plaquetas geneticamente modificadas, além das alternativas artificiais, visando superar as limitações das plaquetas convencionais.²⁹ Estas estratégias promissoras poderão oferecer uma nova abordagem terapêutica com capacidade de revolucionar o tratamento da CIT, proporcionando assim uma resposta mais eficaz e segura, reduzir a necessidade de transfusões e minimizar as complicações associadas ao uso de plaquetas convencionais.²⁹

O estudo mais aprofundado das funções e limitações dessas plaquetas pode levar ao desenvolvimento de intervenções terapêuticas mais eficazes e a uma melhoria dos *outcomes* clínicos em doentes com trauma, contribuindo assim para a redução das taxas de mortalidade e morbidade.³⁵

Na Europa não existe guidelines para o uso de plaquetas preservadas a frio em situação de trauma. Contudo, noutros países fora da comunidade europeia é utilizada esta metodologia em situações de emergência.

1.6.1. Plaquetas derivadas de células estaminais

As plaquetas derivadas de células estaminais foram desenvolvidas com a finalidade de obter uma produção extensa e ajustada face à necessidade das instituições de saúde, sendo consideradas uma inovação promissora no tratamento da CIT.³⁰

Através da evolução do estudo da metodologia sobre as células estaminais, tornou-se possível a produção de plaquetas a partir das células estaminais hematopoiéticas (CEH), das células estaminais pluripotentes induzidas (CEPi) e das células estaminais derivadas do tecido adiposo.³⁰ As iPSCs têm demonstrado grande potencial na produção de plaquetas, permitindo a uma ampla produção de plaquetas funcionais que podem ser geneticamente modificadas para reduzir a imunogenicidade.³⁰ Além de colmatar as limitações associadas a dádiva de plaquetas

humanas, estudos demonstraram que essas plaquetas podem ser produzidas com características específicas para melhorar a coagulação em doentes com CIT.³⁰

1.6.2. Plaquetas geneticamente modificadas

Estas plaquetas consistem em células que foram modificadas geneticamente para melhorar a sua função hemostática especialmente em contextos clínicos de doentes críticos, como é o caso da CIT. As modificações podem incluir o aumento de produção de recetores específicos ou a introdução de proteínas que amplificam a capacidade de formar coágulo.²⁹ Os avanços na biotecnologia têm permitido o desenvolvimento de agentes hemostáticos, incluindo plaquetas geneticamente modificadas, que podem superar as funções das plaquetas naturais.^{29,36}

Estudos recentes, direcionados no tratamento da CIT, demonstraram que estas plaquetas podem ser eficazes na redução da hemorragia em doentes com CIT, melhorando a sobrevivência em situações onde a função plaquetária normal se encontra comprometida, oferecendo alternativas mais seguras e eficazes.^{36,37}

1.6.3. Plaquetas artificiais

As plaquetas artificiais foram desenvolvidas com o auxílio de biomateriais avançados, com o intuito de replicar as funções das plaquetas naturais.^{36,38} Foram criadas para serem mais estáveis, com maior vida útil, e para atuarem eficazmente em diversas condições hemostáticas. Ao contrário das plaquetas naturais que possuem uma vida útil limitada (7 a 10 dias) e com necessidade de dádiva para a obtenção, as plaquetas artificiais podem ser produzidas em massa e armazenadas por períodos mais longos (semanas ou meses a -80°C), facilitando a sua disponibilidade em situações de emergência.^{36,37,38}

A sua produção em condições controladas permite ainda minimizar o risco de transmissão de infeções, que constitui um problema comum em transfusões convencionais de plaquetas.^{35,36}

Esta revisão sistemática tem por objetivo compilar e analisar a literatura existente relativa à transfusão de plaquetas na gestão da coagulopatia em doentes com trauma e identificar fatores que possam influenciar o efeito da transfusão de plaquetas na CIT.

2. Métodos

2.1. Critérios de elegibilidade e extração de dados

Para conduzir este estudo foram seguidas as orientações da metodologia PRISMA (do inglês *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*).

De forma a identificar os estudos relevantes para esta revisão, foi realizada uma pesquisa avançada na base de dados *PubMed*. Na pesquisa foi aplicada a *query* "Platelet Transfusion" AND "Trauma" que contempla um termo MesH (do inglês *medical subject headings*) e outro termo similar, com a combinação do operador booleano AND, de modo a reunir o maior número de artigos sobre esta temática e vincular palavras-chave de cada conceito.

A pesquisa foi realizada no início de agosto de 2024. Os artigos obtidos por esta pesquisa foram exportados para o *software* de gestão de referências bibliográficas *Mendeley Reference Manager*. A seleção dos estudos elegíveis para este trabalho foi realizada por dois elementos, de forma independente, através da análise do título e resumo dos artigos. Esta seleção foi realizada mediante critérios de inclusão e exclusão, descritos na Tabela 1, de forma a garantir o rigor científico da revisão sistemática.

Tabela 1 – Critérios de inclusão e exclusão da literatura

Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
Estudos em humanos	Estudos em animais
Estudos publicados nos últimos 10 anos (a partir de 2014)	Artigos publicados antes de 2014
Idiomas português e inglês	Outros idiomas
Doentes com trauma grave e diagnóstico de CIT	Estudos de plaquetas associadas ao fibrinogénio
Estudos clínicos, estudos caso-controlo, estudos de coorte e ensaios clínicos randomizados	Artigos de revisão sistemática Artigos de revisão de meta-análise
Estudos que avaliam as características e funções das plaquetas em doentes com CIT	Estudos que não fornecem dados específicos sobre transfusão de plaquetas

O número total de artigos incluídos nesta revisão sistemática após o processo de seleção e seriação foi obtido no fim de agosto de 2024 e encontra-se esquematizado num diagrama de fluxo proposto pelo PRISMA (Figura 2).

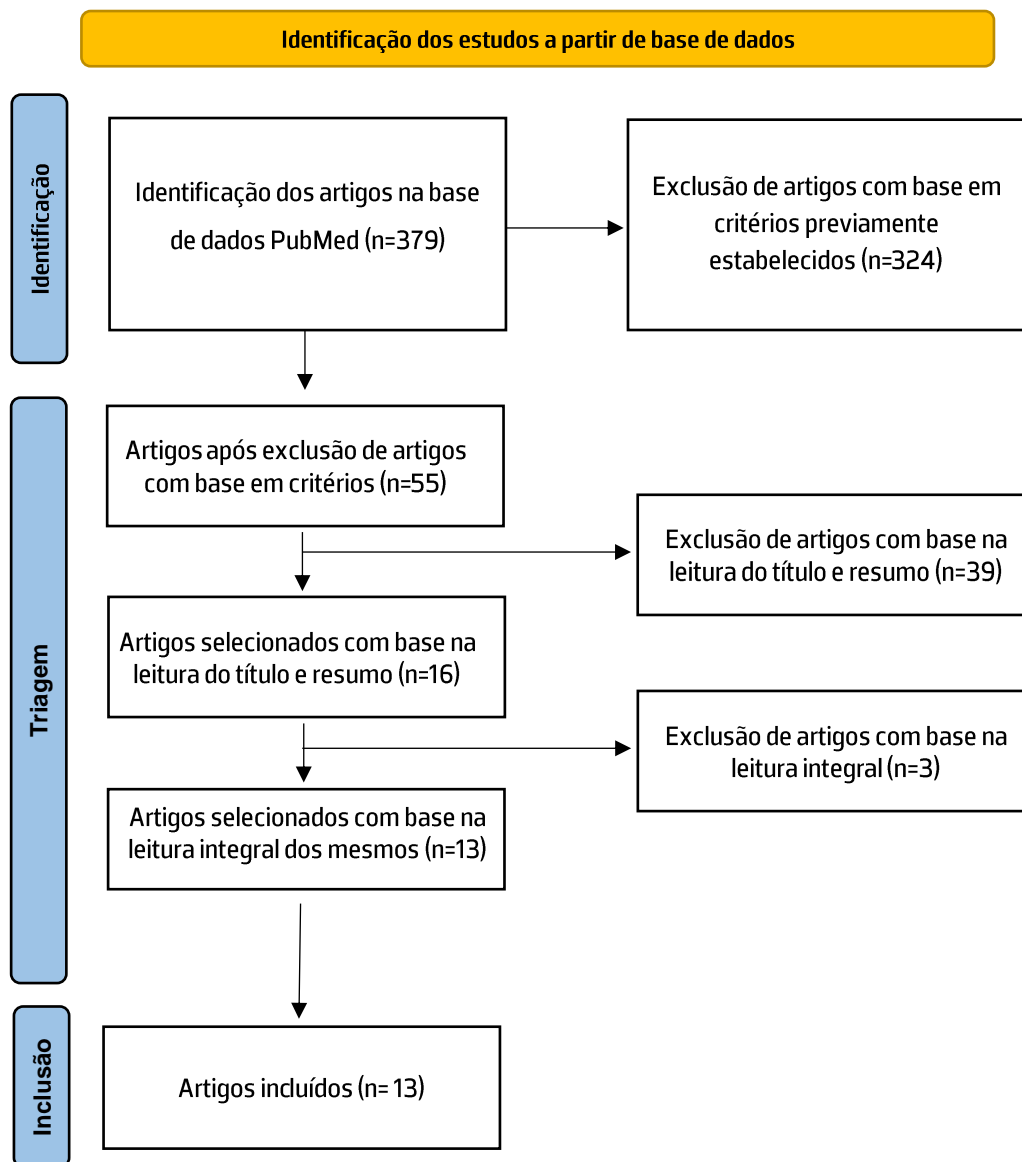


Figura 2 – Diagrama de fluxo do processo de seleção e seriação dos artigos (Adaptado de PRISMA 2020)

Através da pesquisa foram identificados 55 artigos relativos a transfusão de plaquetas no contexto da CIT. Com base na leitura do título e resumo dos artigos selecionados, somente 16 artigos foram considerados relevantes para a presente revisão sistemática. Após leitura integral dos estudos em questão e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão previamente estipulados, obteve-se um total de 13 artigos pertinentes, os quais são discutidos no decorrer da presente revisão. A informação e características chave dos artigos recolhidos foi compilada, de forma organizada e resumida, e procedeu-se à sua análise crítica.

3. Resultados

Os estudos incluídos nesta revisão sistemática divergem na abordagem metodológica. Pela análise da Tabela 2, verifica-se a inclusão de estudos de coorte (observacionais) e um ensaio clínico randomizado (experimental).

Dos 13 estudos incluídos nesta revisão a maioria (n=8, 61,54%) debruçou-se no estudo em doentes com traumatismo crânio-encefálico (TCE), como se pode observar na Tabela 2.

Tabela 2- Caracterização do tipo de trauma incluído nos estudos

Autor, ano de publicação	Tipo de estudo	Tipo de trauma
Hamada <i>et al</i> , 2022 ¹¹	Estudo observacional retrospectivo	Não especificado
Briggs <i>et al</i> , 2015 ³⁹	Estudo prospetivo	Traumatismo crânio-encefálico
Guillotte <i>et al</i> , 2018 ⁴⁰	Estudo observacional prospetivo	Traumatismo crânio-encefálico
Sperry <i>et al</i> , 2024 ⁴¹	Estudo experimental (Estudo Multicêntrico-Ensaio Clínico Randomizado)	Não especificado
Kasotakis <i>et al</i> , 2018, ⁴²	Estudo de coorte prospetivo multicêntrico	Traumatismo contuso (não penetrante)
Lokhandwala <i>et al</i> , 2021 ⁴³	Estudo de coorte retrospectivo	Traumatismo crânio-encefálico
Alvikas <i>et al</i> , 2022 ⁴⁴	Estudo observacional prospetivo	Traumatismo crânio-encefálico
Holzmacher <i>et al</i> , 2018 ⁴⁵	Estudo de coorte multicêntrico retrospectivo	Traumatismo crânio-encefálico
Cardenas, Jessica C <i>et al</i> , 2018 ⁴⁶	Estudo observacional prospetivo multicêntrico	Não especificado
Kim <i>et al</i> , 2015 ⁴⁷	Estudo observacional retrospectivo	Traumatismo crânio-encefálico
Lillemäe <i>et al</i> , 2022 ⁴⁸	Estudo de coorte observacional retrospectivo multicêntrico	Traumatismo crânio-encefálico
Bohonek <i>et al</i> , 2019 ⁴⁹	Estudo de coorte observacional retrospectivo multicêntrico	Trauma múltiplo (politraumatismo)
Westfall <i>et al</i> , 2024 ⁵⁰	Estudo de coorte retrospectivo	Traumatismo crânio-encefálico

3.1. Caracterização dos doentes e da terapêutica antiagregante

A maioria dos estudos (n=8, 61,54%) estudou a correlação entre a transfusão de plaquetas e a reversão da coagulopatia em doentes sob terapêutica antiagregante isolada ou combinada (ácido acetilsalicílico, clopidogrel ou outro inibidor da adenina difosfato), como se observa na Tabela 3. A terapêutica antiagregante isolada mais frequente foi o ácido acetilsalicílico (n=6, 46,15%). A terapêutica antiagregante combinada (ácido acetilsalicílico e clopidogrel) foi analisada em 3 estudos.

Tabela 3 – Caracterização dos doentes e da terapêutica antiagregante

Autor, ano de publicação	n amostral	Idade (anos ± DP)	Sexo	Terapêutica Antiagregante	Tipo de terapêutica
Hamada <i>et al</i> , 2022 ¹¹	19596	> 15	F (4272) M (15324)	Não	N/A
Briggs <i>et al</i> , 2015 ³⁹	17	Com terapêutica 79,5 ± 2,9 Sem terapêutica 67 ± 2,6	F (9) M (8)	Sim (12) Não (5)	Aspirina
Guillotte <i>et al</i> , 2018 ⁴⁰	153	60,9 ± 22,3	F (69) M (84)	Não (91) Sim (62)	Inibidor de ADP (16) Aspirina (46)
Sperry <i>et al</i> , 2024 ⁴¹	200	34 ± 13	F (37) M (163)	Não	N/A
Kasotakis <i>et al</i> , 2018 ⁴²	488	43,7 ± 19,9	F (168) M (320)	Sim (26)	Não especificado
Lokhandwala <i>et al</i> , 2021 ⁴³	343 (253 – reversão via transfusão de plaquetas)	58 ± 10	F (104) M (149)	Sim	Clopidogrel (89) Aspirina (156) Clopidogrel + Aspirina (8)
Alvikas <i>et al</i> , 2022 ⁴⁴	221	69 ± 6,4	F (120) M (101)	Sim (110)	Aspirina (78) Clopidogrel (6) Clopidogrel + Aspirina (26)
Holzmacher <i>et al</i> , 2018 ⁴⁵	66 (23 – reversão via transfusão de plaquetas)	76,0 ± 9,3	F (15) M (8)	Sim (23)	Aspirina (12) Clopidogrel (2) Clopidogrel + Aspirina (9)
Cardenas <i>et al</i> , 2018 ⁴⁶	680 (137 – reversão via transfusão de plaquetas)	35 ± 7,2	F (28) M (109)	Não	N/A
Kim <i>et al</i> , 2015 ⁴⁷	408 (282 – reversão via transfusão de plaquetas)	45 ± 9,5	F (63) M (219)	Sim (21)	Ácido acetilsalicílico (13) Clopidogrel (3) Varfarina (5)
Lillemäe <i>et al</i> , 2022 ⁴⁸	4419 (299 – reversão via transfusão de plaquetas)	58 ± 7,2	F (1078) M (3341)	Não	N/A
Bohonek <i>et al</i> , 2019 ⁴⁹	46	51,5 ± 14,25	F (14) M (32)	Não	N/A
Westfall <i>et al</i> , 2024 ⁵⁰	5525 (461 – reversão via transfusão de plaquetas)	76 ± 2,6	F (207) M (254)	Sim (412)	Aspirina

Legenda: ADP – adenosina difosfato; F – feminino; M – masculino; DP – desvio padrão; N/A – não aplicável

3.2. Transfusão de plaquetas na coagulopatia *versus* tipo de trauma

Dos 13 incluídos, os resultados sobre a eficácia da transfusão de plaquetas em doentes com trauma variaram significativamente (Tabela 4). De forma geral, foram observadas divergências quanto a eficácia da transfusão de plaquetas em reverter a coagulopatia e melhorar os desfechos clínicos.

Verificou-se que 4 estudos (30,77%) concluíram efeitos benéficos da transfusão de plaquetas na CIT. Esses estudos demonstraram uma associação positiva entre a transfusão de plaquetas e a melhoria nos *outcomes* clínicos, incluindo a redução da mortalidade e a correção da disfunção plaquetária. Os estudos que investigaram o impacto da transfusão de plaquetas em doentes com TCE (n=8), apresentaram resultados divergentes. Os estudos de Lokhandwala *et al.* (2021) e Lillemäe *et al.* (2022) demonstraram que a transfusão de plaquetas está associada a uma menor progressão da hemorragia e da mortalidade.

Nos estudos cujos doentes sofreram TCE, o impacto da transfusão de plaquetas poderá ser influenciado por outras variáveis nomeadamente: o momento da transfusão, o número de unidades de plaquetas transfundidas, a idade e o sexo.

No estudo de Alvikas *et al.* (2022) a transfusão de plaquetas foi realizada dentro de 1 hora após a chegada dos doentes ao centro de trauma já no estudo de Briggs *et al.* (2015) a transfusão foi realizada dentro de 4 horas após a chegada dos doentes ao centro de trauma.

A maioria dos estudos cujos doentes sofreram TCE (n=61,54%) relatou a transfusão de uma única unidade de plaquetas. No entanto, no estudo de Lokhandwala *et al.* (2021), os doentes sujeitos a reversão através de duas unidades de plaquetas apresentaram menor progressão da hemorragia intracraniana e melhores *outcomes* em comparação com os doentes sujeitos a reversão com apenas uma unidade.

A média de idades nestes (doentes com TCE) varia entre 45 e 76 anos. No estudo de Holzmacher *et al.* (2018), os doentes, cuja média de idade foi de 76 anos, apresentaram piores *outcomes* clínicos, incluindo maior taxa de mortalidade e complicações hospitalares.

Tabela 4– Resultados da transfusão de plaquetas na CIT versus tipo de trauma

Autor, ano de publicação	Tipo de trauma	Resultados	Taxa de mortalidade
Hamada <i>et al</i> , 2022 ¹¹	Não especificado	A transfusão precoce de plaquetas dentro das primeiras 6 horas foi associada a diminuição da mortalidade por todas as causas em 24h	Diminuição da taxa de mortalidade (p= 0,004)
Briggs <i>et al</i> , 2015 ³⁹	Traumatismo crânio-encefálico	Não houve evidência de melhoria da disfunção plaquetária induzida pelo trauma. (p=0,506)	N/A
Guillotte <i>et al</i> , 2018 ⁴⁰	Traumatismo crânio-encefálico	A redução média da inibição do ADP pela transfusão de plaquetas (-15,1%) em relação à ausência de transfusão (+ 11,7%) não foi estatisticamente diferente. (p=0,0472)	Os doentes que receberam transfusão de plaquetas tiveram uma taxa de mortalidade maior, embora essa diferença também não tenha sido considerada estatisticamente significativa (p = 0,0472)
Sperry <i>et al</i> , 2024 ⁴¹	Não especificado	Não houve diferenças estatisticamente significativas na redução de mortalidade em 24h no grupo que recebeu plaquetas armazenadas a frio (5,9%) em comparação com o grupo de tratamento padrão (10,2%)	Não houve diferenças na mortalidade (p= 0,62)
Kasotakis <i>et al</i> , 2018 ⁴²	Traumatismo contuso (não penetrante)	Doentes que receberam maior volume de plaquetas desenvolveram síndrome de desconforto respiratório.	Não houve diferenças na mortalidade (p= 0,173)
Lokhandwala <i>et al</i> , 2021 ⁴³	Traumatismo crânio-encefálico	Os doentes que receberam uma unidade de plaquetas não apresentaram diferença na progressão da hemorragia intracraniana traumática, mortalidade. Os doentes que receberam duas unidades de plaquetas apresentaram menor taxa de progressão de hemorragia intracraniana traumática e mortalidade.	Diminuição da taxa de mortalidade (p= 0,04)
Alvikas <i>et al</i> , 2022 ⁴⁴	Traumatismo crânio-encefálico	Não houve evidência de melhoria na resposta plaquetária ou nos resultados dos doentes.	Não houve diferenças na mortalidade (p= 1,00)
Holzmacher <i>et al</i> , 2018 ⁴⁵	Traumatismo crânio-encefálico	A transfusão de plaquetas em doentes com lesão cerebral traumática que estavam em terapia anti plaquetária não melhorou significativamente os desfechos clínicos	Não houve diferenças na mortalidade (p= 0,50)
Cardenas <i>et al</i> , 2018 ⁴⁶	Não especificado	A transfusão precoce de plaquetas em doentes gravemente feridos reduz significativamente a mortalidade em 24 horas e 30 dias, melhora a hemostase	Diminuição da taxa de mortalidade (p< 0,01)
Kim <i>et al</i> , 2015 ⁴⁷	Traumatismo crânio-encefálico	A administração de plaquetas não reduziu a progressão precoce da hemorragia intracraniana traumática. A progressão hemorrágica ocorreu em 37% dos doentes, sem diferenças significativas entre os que receberam e os que não receberam as intervenções	Não houve diminuição da taxa de mortalidade (p< 0,4)
Lillemäe <i>et al</i> , 2022 ⁴⁸	Traumatismo crânio-encefálico	Doentes com trombocitopenia não sujeitos a reversão via transfusão de plaquetas tiveram um risco aumentado de mortalidade em 12 meses	Diminuição da taxa de mortalidade (p< 0,05)
Bohonek <i>et al</i> , 2019 ⁴⁹	Trauma múltiplo (politraumatismo)	A sobrevivência de 30 dias dos doentes que receberam plaquetas criopreservadas foi comparável a dos doentes que receberam plaquetas frescas de aférese.	Não houve diferenças na mortalidade (p > 0,05)
Westfall <i>et al</i> , 2024 ⁵⁰	Traumatismo crânio-encefálico	Os doentes sujeitos a reversão via transfusão de plaquetas foram mais propensos a ter complicações hospitalares (p <0,05), maior tempo de internamento (p <0,001) e maior tempo de na unidade de cuidados intensivos (p <0,001)	N/A

Legenda: N/A - não aplicável

No estudo de Guillot et al. (2018), demonstraram um aumento na taxa de mortalidade entre os doentes que receberam transfusões de plaquetas, embora essa diferença não tenha sido considerada estatisticamente significativa ($p=0,0472$).

Os resultados sobre a transfusão de plaquetas em doentes com trauma não definido ($n=3$), demonstraram uma melhoria significativa da mortalidade em 24 horas. Os doentes sujeitos a reversão via transfusão de plaquetas também apresentaram menor tempo de ventilação mecânica. No estudo de Hamada *et al* (2022), a transfusão nas primeiras 6 horas foi crucial para reduzir a mortalidade em 24 horas. O estudo de Sperry *et al* (2024), a transfusão rápida de plaquetas armazenadas a frio não resultou em diferença significativa na mortalidade precoce, mas o momento da transfusão continuou sendo um fator importante. No estudo de Cardenas *et al* (2018), a transfusão imediata (média de 2 minutos) teve um impacto claro na redução da mortalidade em 24 horas e 30 dias.

Nestes três estudos, dois apresentaram média de idades semelhantes, mas com resultados contraditórios na taxa de mortalidade. E no outro estudo em que apenas foi referido a idade superior a 15 anos houve diminuição da taxa de mortalidade.

3.3. Transfusão de plaquetas na coagulopatia versus terapêutica antiagregante

Os resultados dos 7 estudos indicam que, tanto em terapias antiagregantes isoladas quanto combinadas, a transfusão de plaquetas não melhora significativamente os desfechos clínicos (Tabela 5).

Os estudos com doentes sob terapêutica isolada com aspirina demonstraram que a transfusão de plaquetas não melhorou significativamente os *outcomes* clínicos, como mortalidade ou complicações graves. Os doentes sob terapêutica combinada com aspirina, a transfusão de plaquetas demonstrou uma melhoria parcial na função plaquetária, mas não foi suficiente para reverter completamente a disfunção.

Tabela 5 – Resultados da transfusão de plaquetas na CIT versus terapêutica antiagregante

Autores, ano de publicação	Tipo de Terapêutica	Resultados da Transfusão de Plaquetas na disfunção plaquetária	Resultados da Transfusão de Plaquetas na mortalidade
Westfall <i>et al</i> , 2024 ⁵⁰	Isolada (Aspirina ou Clopidogrel)	N/A	Sem melhoria significativa na taxa de mortalidade.
Alvikas <i>et al</i> , 2022 ⁴⁴	Isolada (Aspirina)	Melhoria parcial da disfunção plaquetária, mas sem reversão completa.	Não houve diferenças na mortalidade
Holzmacher <i>et al</i> , 2018 ⁴⁵	Combinada (Aspirina e P2Y12)	N/A	Não houve redução da taxa de mortalidade
Lokhandwala <i>et al</i> , 2021 ⁴³	Combinada (Aspirina e Clopidogrel)	O uso de duas unidades de plaquetas pode diminuir a progressão da hemorragia	Diminuição da taxa de mortalidade
Guillote <i>et al</i> 2018 ⁴⁰	Isolada (Aspirina)	Não houve melhoria significativa na disfunção plaquetária	N/A
Kasotakis <i>et al</i> , 2018 ⁴²	Combinada (Aspirina e Clopidogrel)	N/A	A transfusão de plaquetas não teve impacto significativo na mortalidade.
Briggs <i>et al</i> , 2018 ³⁹	Isolada (Aspirina)	Melhoria parcial na disfunção plaquetária	Não houve diferenças na mortalidade

3.4. Transfusão de plaquetas na coagulopatia versus complicações clínicas

Os resultados dos estudos são heterogêneos em relação às complicações associadas à transfusão de plaquetas em diferentes contextos. O estudo de Kasotakis *et al.* (2018), demonstraram uma complicação clara, com um aumento significativo de desenvolver o risco de síndrome do desconforto respiratório agudo (Tabela 6).

Os estudos de Holzmacher *et al.* (2018) e Westfall *et al.* (2024) demonstraram um aumento no tempo de internamento hospitalar associado a transfusão de plaquetas.

Tabela 6 – Resultados da transfusão de plaquetas na CIT versus complicações clínicas

Autor, ano de publicação	Complicações clínicas
Sperry <i>et al</i> , 2024 ⁴¹	Não foram encontradas complicações significativas
Kasotakis <i>et al</i> , 2018 ⁴²	Houve um aumento significativo no risco de desenvolver síndrome do desconforto respiratório agudo ($p = 0,022$).
Lokhandwala <i>et al</i> , 2021 ⁴³	Progressão da hemorragia intracraniana ($p = 0,02$) Necessidade de intervenção neurocirúrgica ($p = 0,03$)
Holzmacher <i>et al</i> , 2018 ⁴⁵	Houve um aumento significativo no tempo de internamento hospitalar (média de 7,8 dias)

4. Discussão

Os resultados desta revisão sistemática revelam uma ampla variabilidade no impacto da transfusão de plaquetas em doentes com trauma, influenciada pelo tipo de trauma e pela terapêutica antiagregante. No entanto, 30,77% dos estudos evidenciaram efeitos benéficos da transfusão de plaquetas em doentes com TCE, nomeadamente a diminuição da taxa de mortalidade. A heterogeneidade dos resultados indica que a eficácia dessa intervenção não é uniforme. São necessários mais estudos para esclarecer a eficácia da transfusão de plaquetas em doentes com TCE, considerando que a transfusão pode não ser benéfica em todos os doentes. Estes resultados sugerem que em certos contextos a sua eficácia pode variar dependendo do tipo de trauma, do momento da transfusão, do número de unidades de plaquetas e das características individuais dos doentes (ex.: idade, sexo, comorbidades). Por isso é crucial considerar o tratamento direcionado com base no perfil de cada doente.

Estudos como os de Hamada *et al.* (2022) e Cardenas *et al.* (2018) mostraram benefícios significativos da transfusão precoce de plaquetas, como a redução da mortalidade e a melhoria da hemostase. No entanto, outros estudos, não encontraram efeitos positivos equivalentes, sugerindo que os resultados dependem do contexto clínico, do momento da transfusão e das características individuais dos doentes, como idade, sexo e comorbidades.

Além disso, alguns autores alertaram para os riscos associados à transfusão de plaquetas, como reações adversas e complicações respiratórias. O estudo de Kasotakis *et al.* (2018) observou um aumento no risco de desenvolvimento de complicações, como a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), em doentes sujeitos a transfusões de plaquetas superior a 250mL.

A divergência nos resultados sugere a necessidade de estudos que avaliam com maior enfoque os fatores endógenos e exógenos que possam influenciar negativa ou positivamente o efeito da transfusão de plaquetas nos doentes com trauma. A existência de lacunas na evidência científica necessita de ser esclarecida através de ensaios clínicos randomizados e estudos multicêntricos, de forma a avaliar quer a eficácia da transfusão de plaquetas quer a presença de potenciais riscos associados. Estes estudos deverão ter em consideração diferentes contextos de trauma, populações distintas, como homens e mulheres, e a presença de terapêutica antiagregante. Outras variáveis deverão ser avaliadas nomeadamente o número de unidade de plaquetas a ser transfundido e o período máximo da administração da transfusão após o trauma, com melhor efeito nos *outcomes* clínicos.

Ressalva-se que vários fatores, como as características dos indivíduos e os métodos de avaliação dos *outcomes* clínicos, podem ser responsáveis pela divergência dos resultados. Esses aspectos salientam a importância de conduzir estudos mais rigorosos para esclarecer o papel da transfusão de plaquetas em diferentes contextos de trauma e coagulopatia.

Por fim, é essencial identificar o(s) grupo(s) de doentes que podem beneficiar com a transfusão de plaquetas e estabelecer diretrizes claras sobre a mesma em diferentes contextos clínicos. Apesar dos potenciais benefícios, a transfusão de plaquetas deve ser realizada de forma cuidadosa e baseada em evidências.

É importante reconhecer as limitações da presente revisão, incluindo a qualidade variável dos estudos analisados. A diversidade nas metodologias de avaliação dos *outcomes* clínicos também pode contribuir para a divergência dos resultados. Essa transparência é fundamental para a credibilidade da revisão.

Importa ainda salientar, que em paralelo com esta revisão sistemática, seria uma mais valia estudar também o potencial das transfusões de plaquetas emergentes na reversão da CIT em doentes com trauma. Contudo, isso não é possível pelo fato da maioria dos estudos disponíveis serem artigos de revisão ou estudos experimentais em modelos animais, o que limita a extrapolação direta dos resultados à prática clínica em seres humanos. Essa limitação deve ser levada em consideração ao interpretar os resultados apresentados e ao planejar futuros estudos clínicos mais robustos.

5. Conclusão

Esta revisão sistemática revelou que a transfusão de plaquetas apresenta uma variabilidade significativa na sua eficácia, dependendo do tipo de trauma, do momento da transfusão, das características individuais dos doentes e da terapêutica antiagregante. Enquanto alguns estudos indicaram benefícios claros, como a redução da taxa de mortalidade e a melhoria da hemostase, outros não evidenciaram resultados positivos da transfusão de plaquetas na CIT em doentes com trauma.

Esses resultados têm importantes implicações clínicas, sugerindo que as decisões sobre a transfusão de plaquetas devem ser personalizadas e baseadas em evidências. No entanto, as limitações desta revisão, incluindo a heterogeneidade dos estudos e a necessidade de amostras com maior representatividade, destacam a necessidade de mais estudos.

Futuras investigações devem se concentrar em ensaios clínicos randomizados que explorem a eficácia da transfusão de plaquetas em grupos particulares de doentes, para estabelecer diretrizes claras da transfusão de plaquetas no protocolo de ressuscitação de controlo de danos. É fundamental que as práticas clínicas sejam continuamente ajustadas com base em novas evidências para garantir a melhor abordagem para a gestão da CIT.

6. Referências bibliográficas

1. Savioli F. Trauma induced coagulopathy and fibrinogen levels: why do we need to measure them, and what are the supplementation strategies? *Crit Care Sci.* 2023;35(3):328–30.
2. Faria I, Thivalapill N, Makin J, Puyana JC, Raykar N. Bleeding, Hemorrhagic Shock, and the Global Blood Supply. *Crit Care Clin.* 2022;38(4):775–93.
3. MICHA R. HHS Public Access. *Physiol Behav.* 2017;176(1):100–106.
4. Moore EE, Moore HB, Kornblith LZ, Neal MD, Mutch NJ, Schöchl H, et al. Trauma-induced coagulopathy. 2022;7(1):1–54.
5. Indurkar SK, Ghormade PS, Akhade S, Sarma B. Use of the Trauma and Injury Severity Score (TRISS) as a Predictor of Patient Outcome in Cases of Trauma Presenting in the Trauma and Emergency Department of a Tertiary Care Institute. *Cureus.* 2023;15(6):4–15.
6. Cantle PM, Cotton BA. Prediction of Massive Transfusion in Trauma. *Crit Care Clin [Internet].* 2017;33(1):71–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2016.08.002>
7. Kornblith LZ, Moore HB, Cohen MJ. Trauma-induced coagulopathy: The past, present, and future. *J Thromb Haemost.* 2019 Jun;17(6):852–62.
8. Savioli F. Coagulopatia induzida por trauma e níveis de fibrinogênio: por que precisamos medi-los e quais são as estratégias de suplementação? *Crit Care Sci.* 2023;35(3).
9. Control CDE, Una DED, Literária R, Helena A, Saldanha N, Almeida R De, et al. CIRURGIA DE CONTROLE DE DANOS : UMA REVISÃO LITERÁRIA DAMAGE CONTROL SURGERY : A LITERATURE REVIEW Lesões traumáticas são responsáveis pela maior taxa de óbitos em indivíduos entre 1 e 44 anos de idade . Apesar dos avanços no atendimento da vítima de trau.
10. Napolitano LM. Hemostatic defects in massive transfusion: an update and treatment recommendations. *Expert Rev Hematol [Internet].* 2021;14(2):219–39. Available from: <https://doi.org/10.1080/17474086.2021.1858788>
11. Hamada SR, Garrigue D, Nogue H, Meyer A, Boutonnet M, Meaudre E, et al. Impact of platelet transfusion on outcomes in trauma patients. *Crit Care.* 2022;26(1):1–10.
12. Zanza C, Romenskaya T, Racca F, Rocca E, Piccolella F, Piccioni A, et al. Severe Trauma-Induced Coagulopathy: Molecular Mechanisms Underlying Critical Illness. *Int J Mol Sci.* 2023;24(8).
13. Kutcher ME, Redick BJ, McCreery RC, Crane IM, Greenberg MD, Cachola LM, et al.

- Characterization of platelet dysfunction after trauma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;73(1):13–9.
14. Kornblith LZ, Moore HB, Cohen MJ, San Z, General F, Francisco S, et al. HHS Public Access. 2020;17(6):852–62.
 15. Savioli G, Ceresa IF, Caneva L, Gerosa S, Ricevuti G. Trauma-Induced Coagulopathy: Overview of an Emerging Medical Problem from Pathophysiology to Outcomes. *Medicines.* 2021;8(4):16.
 16. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ. Guia europea sangrado y coagulación. *Crit care.* 2019;23:1–74.
 17. Ho VK, Wong J, Martinez A, Winearls J. Trauma-induced coagulopathy: Mechanisms and clinical management. *Ann Acad Med Singapore.* 2022;51(1):40–8.
 18. Dutton RP. Management of traumatic haemorrhage – the US perspective. *Anaesthesia.* 2015;70:108–27.
 19. Pereira TAGC, Coutinho SS, Silva SLA da, Marinho GV, Ribeiro JPN, Braga LD de M, et al. Ressuscitação com controle de danos: abordagem geral e perspectivas. *Rev Bras Med Emergência.* 2022;3(1):10–5.
 20. Duque P, Calvo A, Lockie C, Schöchl H. Pathophysiology of Trauma-Induced Coagulopathy. *Transfus Med Rev* [Internet]. 2021;35(4):80–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2021.07.004>
 21. Vulliamy P, Armstrong PC. Platelets in Hemostasis, Thrombosis, and Inflammation after Major Trauma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2024;44(3):545–57.
 22. Davenport RA, Brohi K. Cause of trauma-induced coagulopathy. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016 Apr;29(2):212–9.
 23. Simmons JW, Powell MF. Acute traumatic coagulopathy: Pathophysiology and resuscitation. *Br J Anaesth.* 2016;117:iii31–43.
 24. Brandão PF, Macedo PHAP, Ramos FS. Hemorrhagic shock and trauma: brief review and recommendations for management of bleeding and coagulopathy. *Rev Médica Minas Gerais.* 2017;27(Supl 4):25–33.
 25. Meledeo MA, Herzig MC, Bynum JA, Wu X, Ramasubramanian AK, Darlington DN, et al. Acute traumatic coagulopathy: The elephant in a room of blind scientists. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017 Jun;82(6S Suppl 1):S33–40.
 26. Saviano A, Perotti C, Zanza C, Longhitano Y, Ojetti V, Franceschi F, et al. Blood Transfusion

- for Major Trauma in Emergency Department. *Diagnostics*. 2024;14(7).
27. George FHM. Abordagem da Transfusão Maciça no Adulto – Norma nº 011/2013 da DGS (Direção Geral de Saúde) de 30/07/2013 e atualizada a 18/07/2017. Norma Da Direção – Geral Da Saúde [Internet]. 2017;1(1):9. Available from: <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i018596.pdf>
 28. John AE, White NJ. Platelets and Fibrinogen: Emerging Complexity in Trauma-Induced Coagulopathy. *Semin Thromb Hemost*. 2020 Mar;46(2):125–33.
 29. Matthay ZA, Kornblith LZ. Platelet Contributions to Trauma-Induced Coagulopathy: Updates in Post-injury Platelet Biology, Platelet Transfusions, and Emerging Platelet-Based Hemostatic Agents. *Curr Trauma Reports*. 2019;5(4):202–9.
 30. Yang J, Luan J, Shen Y, Chen B. Developments in the production of platelets from stem cells (Review). *Mol Med Rep*. 2020;23(1):1–7.
 31. Tang L, Liu C, Rosenberger P. Platelet formation and activation are influenced by neuronal guidance proteins. *Front Immunol*. 2023;14(June):1–13.
 32. Tanner L, Müller MM. Indicaciones transfusionales Aleman 2019. 2019;194–205.
 33. Stanworth SJ, Estcourt LJ, Powter G, Kahan BC, Dyer C, Choo L, et al. A No-Prophylaxis Platelet-Transfusion Strategy for Hematologic Cancers. *N Engl J Med*. 2013;368(19):1771–80.
 34. Stainsby D, MacLennan S, Thomas D, Isaac J, Hamilton PJ. Guidelines on the management of massive blood loss. *Br J Haematol*. 2006;135(5):634–41.
 35. Boscher J, Guinard I, Eckly A, Lanza F, Léon C. Blood platelet formation at a glance. *J Cell Sci*. 2020;133(20):1–8.
 36. Luc NF, Rohner N, Girish A, Didar Singh Sekhon U, Neal MD, Sen Gupta A. Bioinspired artificial platelets: past, present and future. *Platelets*. 2022;33(1):35–47.
 37. Read MS, Reddick RL, Bode AP, Bellinger DA, Nichols TC, Taylor K, et al. Preservation of hemostatic and structural properties of rehydrated lyophilized platelets: Potential for long-term storage of dried platelets for transfusion. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(2):397–401.
 38. Girish A, Sekhon U, Sen Gupta A. Bioinspired artificial platelets for transfusion applications in traumatic hemorrhage. *Transfusion*. 2020;60(2):229–31.
 39. Briggs A, Gates JD, Kaufman RM, Calahan C, Gormley WB, Havens JM. Platelet dysfunction and platelet transfusion in traumatic brain injury. *J Surg Res [Internet]*. 2015;193(2):802–

6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2014.08.016>
40. Guillotte AR, Herbert JP, Madsen R, Hammer RD, Litofsky NS. Effects of platelet dysfunction and platelet transfusion on outcomes in traumatic brain injury patients. *Brain Inj* [Internet]. 2018;32(13–14):1849–57. Available from: <https://doi.org/10.1080/02699052.2018.1536805>
41. Sperry JL, Guyette FX, Rosario–Rivera BL, Kutcher ME, Kornblith LZ, Cotton BA, et al. Early Cold Stored Platelet Transfusion Following Severe Injury: A Randomized Clinical Trial. *Ann Surg*. 2024;280(2):212–21.
42. Kasotakis G, Starr N, Nelson E, Sarkar B, Burke PA, Remick DG, et al. Platelet transfusion increases risk for acute respiratory distress syndrome in non–massively transfused blunt trauma patients. *Eur J Trauma Emerg Surg* [Internet]. 2019;45(4):671–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00068-018-0953-4>
43. Lokhandwala AM, Asmar S, Khurram M, Chehab M, Bible L, Castanon L, et al. Platelet Transfusion After Traumatic Intracranial Hemorrhage in Patients on Antiplatelet Agents. *J Surg Res* [Internet]. 2021;257:239–45. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2020.07.076>
44. Alvikas J, Zenati M, Campwala I, Jansen JO, Hassoune A, Phelos H, et al. Rapid detection of platelet inhibition and dysfunction in traumatic brain injury: A prospective observational study. *J Trauma Acute Care Surg*. 2022;92(1):167–76.
45. Holzmacher, J. L., Reynolds, C., Patel, M., Maluso, P., Holland, S., Gamsky, N., Moore, H., Acquista, E., Carrick, M., Amdur, R., Hancock, H., Metzler, M., Dunn, J., & Sarani, B. (2018). Platelet transfusion does not improve outcomes in patients with brain injury on antiplatelet therapy. *Brain injury*, 32(3), 325–330. <https://doi.org/10.1080/02699052.2018.1425804>.
46. Cardenas JC, Zhang X, Fox EE, Cotton BA, Hess JR, Schreiber MA, et al. Platelet transfusions improve hemostasis and survival in a substudy of the prospective, randomized PROPPR trial. *Blood Adv*. 2018;2(14):1696–704.
47. Kim, D. Y., O'Leary, M., Nguyen, A., Kaji, A., Bricker, S., Neville, A., Bongard, F., Putnam, B., & Plurad, D. (2015). The Effect of Platelet and Desmopressin Administration on Early Radiographic Progression of Traumatic Intracranial Hemorrhage. *Journal of neurotrauma*, 32(22), 1815–1821. <https://doi.org/10.1089/neu.2014.3728>.
48. Lillemäe K, Luostarinen T, Reinikainen M, Bendel S, Laitio R, Hoppu S, et al. Early

thrombocytopenia is associated with an increased risk of mortality in patients with traumatic brain injury treated in the intensive care unit: a Finnish Intensive Care Consortium study. *Acta Neurochir (Wien)* [Internet]. 2022;164(10):2731–40. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00701-022-05277-9>

49. Bohonek M, Kutac D, Landova L, Koranova M, Sladkova E, Staskova E, et al. The use of cryopreserved platelets in the treatment of polytraumatic patients and patients with massive bleeding. *Transfusion*. 2019;59(S2):1474–8.
50. Westfall KM, Andrews J, Sadek E, Curtiss W, Hecht J. A multicenter study of DDAVP versus platelet transfusions for antiplatelet agent reversal in patients with traumatic brain injury. *Neurol Sci* [Internet]. 2024;45(7):3325–32. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10072-024-07379-x>