



PÓS-GRADUAÇÃO LATO SENSU  
HEMATOLOGIA E BANCO DE SANGUE

ANA LOUISE FERREIRA DE ARAÚJO

## **O MANEJO DA REFRACTARIEDADE PLAQUETÁRIA**

São José do Rio Preto - SP  
2019

ANA LOUISE FERREIRA DE ARAÚJO

## **O MANEJO DA REFRACTARIEDADE PLAQUETÁRIA**

Artigo científico apresentado à Academia de Ciência e Tecnologia como exigência parcial à obtenção do título de pós-graduada em hematologia e banco de sangue.

Nome do Orientador: Prof. Dr. Paulo César Naoum.

São José do Rio Preto - SP  
2019

## **Resumo**

A refratariedade plaquetária é uma falha na transfusão de plaquetas, que resulta no baixo incremento da contagem plaquetária do paciente. Essa complicação clínica pode ter causas imunes ou não, sendo imprescindível a determinação desta para o manejo adequado do paciente. O maior desafio da refratariedade imune é encontrar doadores compatíveis com os receptores, principalmente quando estes possuem aloanticorpos. Existem recomendações para prevenir a refratariedade plaquetária, como o uso de plaquetas ABO compatíveis, a leucorredução e a irradiação de hemocomponentes, além do uso de concentrados de plaquetas coletados por aférese.

Palavras-chave: plaquetas, transfusão, refratariedade, incremento.

## **Abstract**

Platelet refractoriness is a non-successful platelet transfusion that results in a low platelet count increment. This clinical complication may have immune or non-immune causes and its determination is indispensable for the correct patient management. The greatest challenge in immune platelet refractoriness is to find compatible donors, especially when the recipient has alloantibodies. There are recommendations to prevent platelet refractoriness, such as the use of ABO compatible platelets, leucoreduction and irradiation of blood components and the use of apheresis platelet products.

Keywords: platelets, transfusion, refractoriness, increment.

# Sumário

Introdução .....	7
Objetivos .....	8
Metodologia.....	8
Desenvolvimento.....	8
<b>1. Desafios no Manejo da Refratariedade Plaquetária .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Diagnóstico da Refratariedade Plaquetária Imune .....</b>	<b>9</b>
<b>3. Medidas Profiláticas.....</b>	<b>10</b>
3.1. Compatibilidade ABO .....	10
3.2. Aférese .....	11
3.3. Leucorredução.....	11
3.4. Irradiação.....	12
3.5. Outras recomendações .....	12
Conclusão .....	14
Referências Bibliográficas.....	16

## Introdução

A transfusão de componentes plaquetários é utilizada como forma profilática e terapêutica de episódios hemorrágicos. A resposta à transfusão é avaliada cerca de 1 hora após o procedimento, por meio da contagem plaquetária e aspectos clínicos do paciente. O sucesso terapêutico é mensurado por meio de índices calculados a partir dos dados obtidos, sendo estes a recuperação plaquetária (R), que deve ser superior a 30% em 1 hora e superior a 20% em 20 a 24 horas, e o incremento corrigido da contagem (ICC), que deve ser superior a  $7,5 \times 10^9/L$  em 1 hora e superior a  $4,5-5 \times 10^9/L$  em 20 a 24 horas (BIAGINI e ALBIERO, 2018; BRASIL, 2015).

Quando o incremento plaquetário não atinge os requisitos mínimos de resposta adequada, após pelo menos duas transfusões consecutivas de concentrados de plaquetas, coletadas recentemente e ABO compatíveis, evidencia-se a refratariedade plaquetária. Esse fenômeno pode decorrer de causas imunes e de causas não imunes, que são mais comuns, ocorrendo em mais de 80% dos casos (PAULA et al., 2004; BUB, 2017; BIAGINI e ALBIERO, 2018).

Entre as causas não imunes estão esplenomegalia, que provoca sequestro de plaquetas; coagulação intravascular disseminada (CIVD) e hemorragias, nas quais existe consumo excessivo de plaquetas; sepse e infecções, que induzem baixa produção e consumo excessivo de plaquetas; febre e uso de antibióticos e antifúngicos, como vancomicina e anfotericina B, respectivamente. Já a refratariedade imune é causada por aloimunização HLA (mais frequente), contra antígenos ABO ou contra antígenos HPA (antígenos plaquetários específicos), o que é raro, resultando na destruição plaquetária mediada por anticorpos, que podem ter sido desenvolvidos devido a gestações, transfusões ou transplantes prévios (CHOO, 2007; BRASIL, 2013; SILVA, 2013; STANWORTH et al., 2015).

Atualmente, a refratariedade plaquetária ainda se apresenta como um desafio para os serviços de hemoterapia, especialmente quando se diz respeito a pacientes que dependem de transfusões regulares de plaquetas devido a patologias de base, como as onco-hematológicas, por exemplo, que compõem grupo de risco ao

desenvolvimento de refratariedade plaquetária (FERREIRA, 2011; BIANCHI, 2012; STANWORTH et al., 2015).

## **Objetivos**

Avaliar o manejo de pacientes que apresentam refratariedade plaquetária, elucidando os principais desafios da transfusão de concentrado de plaquetas em pacientes refratários e determinando as medidas profiláticas recomendadas para evitar essa falha terapêutica.

## **Metodologia**

Realizou-se uma pesquisa qualitativa de dados a partir de uma busca nas bases de dados eletrônicas PubMed, SciElo, LILACS e Portal da Capes, utilizando os descritores “platelet”, “plaquetas”, “refractoriness”, “refratariedade”, “transfusion” e “transfusão”, no período de junho a setembro de 2019.

## **Desenvolvimento**

### **1. Desafios no Manejo da Refratariedade Plaquetária**

O reconhecimento precoce das causas da refratariedade plaquetária, imune ou não, é fundamental para o manejo adequado dos pacientes, sendo a refratariedade uma complicação que oferece poucas opções terapêuticas. Na hipótese de causas não imunes, estas devem ser tratadas primeiramente e, caso o problema persista, deve-se investigar as causas da refratariedade imune, visando realizar transfusões compatíveis (HOD e SCHWARTZ, 2008; JUSKEWITCH et al., 2017; SOLVES et al., 2017).

Um dos grandes desafios do manejo de pacientes que apresentam refratariedade plaquetária de causa imunológica é encontrar doadores que tenham compatibilidade HLA com um único paciente, visto que o sistema HLA é o mais polimórfico encontrado nos seres humanos, principalmente na população brasileira, que é altamente miscigenada. (CHOO, 2007; BUB et al., 2016).

Ainda, a presença de genótipos raros e a associação de múltiplos aloanticorpos constituem outras situações que dificultam a transfusão compatível de plaquetas e, conseqüentemente, o aumento da contagem plaquetária após a transfusão. Nesses casos, a construção de um banco de dados de genótipos que codificam os antígenos plaquetários de doadores pode auxiliar o manejo dos pacientes, facilitando o encontro de doadores compatíveis (DUTRA, 2019).

Mesmo nos grandes serviços de hemoterapia que realizam a compatibilização HLA é difícil encontrar doadores que sejam completamente compatíveis com os pacientes, sendo necessário, muitas vezes, realizar uma compatibilização parcial. Ainda assim, às vezes não é possível obter doadores compatíveis. Caso isso ocorra, é recomendado que sejam selecionadas unidades de plaquetas baseando-se no perfil de aloanticorpos presente no paciente, isto é, compatibilizando apenas o(s) antígeno(s) contra o qual o paciente apresenta anticorpos (KARLSTRÖM et al., 2018).

A falta de doador compatível caracteriza um problema grave, pois não existem benefícios na transfusão profilática de plaquetas incompatíveis para pacientes aloimunizados. No entanto, em casos de apresentação de sinais e/ou sintomas de hemorragia grave, o uso de concentrados de plaquetas, mesmo incompatíveis, pode auxiliar no controle do sangramento, sendo recomendado (BRASIL, 2013; STANWORTH et al., 2015).

Quando um paciente portador de trombocitopenia hipoproliferativa apresenta anticorpos anti-HLA de classe I, deve-se transfundir plaquetas compatíveis. Caso o receptor permaneça refratário mesmo após transfusão HLA compatível, deve-se realizar também compatibilização HPA (ESTCOURT, 2016).

## **2. Diagnóstico da Refratariedade Plaquetária Imune**

Uma das causas da refratariedade plaquetária imunológica é a presença de anticorpos anti-HLA na circulação do paciente. A detecção e identificação destes anticorpos pode ser realizada por teste de citotoxicidade dependente de complemento, citometria de fluxo e testes de fase sólida com painel de antígenos

HLA, a fim de se estabelecer confirmação da aloimunização e para que seja possível encontrar um doador compatível (SALES FILHO et al., 2012).

O teste de citotoxicidade dependente de complemento é um tipo de prova-cruzada entre o soro ou plasma do receptor e linfócitos do doador para identificar anticorpos IgM e IgG anti-HLA, que provocam lise celular quando a reação é positiva, sendo utilizado também para determinar se os anticorpos presentes são capazes de fixar complemento. A citometria de fluxo tem o mesmo princípio, mas utiliza anticorpo conjugado com fluorocromo para revelar a reação. Já o uso de painel de antígenos HLA é utilizado para identificar a especificidade do anticorpo presente no soro do receptor, visto que a placa contém diversos antígenos de classe I e de classe II (SOUZA, 2008; SCHMIDT, REFAAI e COPPAGE, 2018).

Já a pesquisa de anticorpos anti-HPA exige técnicas complexas como imunofluorescência indireta por citometria de fluxo (PIFT), imobilização de antígenos plaquetários utilizando anticorpos monoclonais (MAIPA) e teste de microlinfocitotoxicidade, além de profissionais qualificados. Assim, raramente é realizada na rotina da maioria dos serviços de hemoterapia (WENDEL, 2008; FERREIRA et al., 2011).

A imunofluorescência em si é uma metodologia simples e de realização rápida. No entanto, se houver presença de combinações de anticorpos antiplaquetários com anticorpos anti-HLA, a detecção de anticorpos anti-HPA é dificultada. O uso da citometria de fluxo para leitura do resultado aumenta a sensibilidade do teste, porém torna a técnica de difícil acesso pelo alto custo e baixa disponibilidade do equipamento nos serviços de hemoterapia (WENDEL, 2008).

### **3. Medidas Profiláticas**

#### **3.1. Compatibilidade ABO**

A incompatibilidade ABO nas transfusões de concentrados de plaquetas pode reduzir o incremento da contagem plaquetária em até 20%, visto que as plaquetas têm antígenos ABO em sua membrana. Além disso, evidências mostram que a transfusão plaquetária ABO incompatível está mais associada ao desenvolvimento



de refratariedade plaquetária imune do que quando comparada a transfusões de plaquetas isogrupo. Assim, é preferível que se faça transfusão de plaquetas ABO compatível, principalmente se o paciente necessita de suporte crônico (BRASIL, 2015; HEMOCENTRO CAMPINAS, 2018).

### 3.2. Aférese

O concentrado de plaquetas coletado por aférese corresponde a 6-8 unidades de plaquetas randômicas, sendo obtidas de um único doador, além de serem desleucocitadas. O uso desse tipo de hemocomponente pode reduzir os riscos de desenvolvimento de refratariedade plaquetária, já que o uso de unidades randômicas de plaquetas oferece um risco maior de estimulação antigênica contra antígenos HLA e HPA, principalmente após a exposição a 20-30 hemocomponentes de doadores diferentes (HEMOCENTRO CAMPINAS, 2018).

### 3.3. Leucorredução

A exposição do receptor a leucócitos do doador pode levar a uma aloimunização, desencadeando refratariedade plaquetária. Assim, a leucorredução, que diminui 99,9% dos leucócitos do hemocomponente, é uma forma de evitar o desenvolvimento da refratariedade por causas imunes, tanto HLA quanto HPA (ACHKAR et al., 2010; BIANCHI, 2015). Antes do uso de hemocomponentes desleucocitados, cerca de 45% a 70% dos pacientes que recebiam transfusões crônicas desenvolviam anticorpos anti-HLA (HOWARD e PERKINS, 1978).

Um estudo realizado com pacientes com leucemia mieloide aguda, em tratamento quimioterápico, demonstrou que a leucorredução de concentrados de plaquetas proporcionou uma redução de cerca de 45% da incidência de aloimunização, diminuindo a incidência de refratariedade plaquetária em 10% (The Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets Study Group, 1997).

### 3.4. Irradiação

A irradiação de componentes plaquetários provoca a inativação de linfócitos viáveis presentes na bolsa. Assim, ela também pode ser utilizada como forma de profilaxia contra a refratariedade imune, ao reduzir os riscos de aloimunização do paciente contra antígenos HLA de classe I (SILVA, 2013; BRASIL, 2015).

### 3.5. Outras recomendações

Além do uso de concentrados de plaquetas ABO compatíveis e leucorreduzidos, a transfusão de unidades coletadas recentemente, com menos de 48 horas de armazenamento demonstrou auxiliar no incremento plaquetário pós-transfusional (HOD e SCHWARTZ, 2008).

Quando se trata de pacientes com plaquetopenia causada por falência medular, o guia de hemocomponentes do Ministério da Saúde recomenda que não seja realizada a transfusão de concentrado de plaquetas, se não houver hemorragia, mesmo se a contagem plaquetária for inferior a 10.000/ $\mu$ L, diminuindo o risco de refratariedade. Essa conduta deve ser seguida apenas se houver controle rígido de paciente, devendo-se fazer a transfusão em casos de sangramentos (BRASIL, 2015). As transfusões profiláticas crônicas de plaquetas devem ser evitadas devido ao alto risco de aloimunização (NATIONAL BLOOD AUTHORITY, 2012).

O protocolo atual que estabelece a transfusão de hemocomponentes plaquetários sem que haja compatibilização HLA para posteriormente verificar o incremento plaquetário, diagnosticando-se então a refratariedade imunológica resulta em atraso na melhora do paciente e em perda de concentrados de plaquetas, visto que estes serão utilizados sem sucesso terapêutico (GORDON, BARONAS e LANE, 2017).

O estudo de Ferreira et al. (2018) demonstra que a compatibilização HLA para transfusão de plaquetas é eficaz e recomendada, sendo possível identificar doadores compatíveis por meio de um banco de doadores genotipados. Karlström et

al. (2018) recomendam também a troca de informações e a colaboração entre hemocentros para ampliar a busca de doadores compatíveis.

Ademais, segundo Wendel (2008), a pesquisa de aloanticorpos deveria ser realizada para pacientes com indicação de esquemas de transfusão crônica de plaquetas e, em casos de positividade para algum anticorpo, deveria ser transfundido concentrado de plaquetas compatível. Essa medida seria importante principalmente para pacientes que realizaram transplante de medula óssea, já que eles se encontram em alto risco de desenvolver refratariedade plaquetária causada por aloimunização HLA (GORDON, BARONAS e LANE, 2017; GORDON, 2019).

Uma vez que um paciente é detectado com anticorpos anti-HLA, as devidas providências devem ser tomadas para garantir o sucesso terapêutico da transfusão de plaquetas e o incremento plaquetário satisfatório. Posteriormente, recomenda-se reexaminar o paciente refratário regularmente, repetindo-se os testes e reavaliando-se a necessidade de realizar a compatibilização HLA para transfusões futuras, visto que a produção de anticorpos pode ser transitória (HOD e SCHWARTZ, 2008; SCHMIDT, REFAAI e COPPAGE, 2018).

Além da pesquisa de anticorpos antiplaquetários e anti-HLA para a realização de uma transfusão plaquetária compatível, Juskewitch et al. (2017) sugerem a realização de uma prova cruzada entre plasma dos receptores e amostras das unidades de plaquetas dos doadores, como forma de triagem antes da transfusão de concentrado de plaquetas, assim como é feita na transfusão de concentrados de hemácias. Assim, pode-se detectar aloimunização causadora de refratariedade plaquetária antes que a transfusão seja realizada.

De acordo com Wang et al. (2017), a prova de compatibilidade é um procedimento rápido, acessível e eficiente. Ainda, não é necessário realizar nenhuma investigação de antígenos HLA, o que pode ser útil em casos de transfusão de urgência, quando não existe tempo hábil para esse tipo de análise. No entanto, se o paciente apresentar combinação de múltiplos anticorpos, pode ser difícil encontrar unidades de plaquetas que resultem em uma prova compatível (SCHMIDT, REFAAI e COPPAGE, 2018).

Segundo Hod e Schwartz (2008), existem controvérsias a respeito da melhor estratégia para se compatibilizar concentrados de plaquetas com os receptores refratários. A compatibilização HLA entre doador e paciente, a realização de prova-cruzada e a pesquisa de aloanticorpos do paciente com a finalidade de transfundir unidades de plaquetas que não apresentem antígenos contra os quais o receptor tem anticorpos são estratégias viáveis e cabe aos serviços de hemoterapia avaliar a que tem o melhor custo-benefício.

## **Conclusão**

A refratariedade plaquetária é uma falha terapêutica que resulta no baixo incremento plaquetário pós-transfusional, representando uma complicação de difícil manejo, que ainda apresenta muitos desafios para os profissionais de saúde e os serviços de hemoterapia.

O estabelecimento da causa da refratariedade plaquetária confere um dos pontos de partida para o manejo de pacientes refratários. Quando se observam causas não imunes, deve-se realizar o tratamento das condições preexistentes, como sepse ou CIVD, por exemplo, para que se obtenha sucesso com a transfusão e, conseqüentemente, o incremento da contagem plaquetária.

Quando a refratariedade é de causa imunológica, o desafio se encontra em localizar doadores compatíveis, principalmente quando o paciente é aloimunizado. Alguns autores recomendam que seja realizada triagem HLA de doadores, pesquisa de anticorpos aloanticorpos nos pacientes e prova cruzada entre plasma do receptor e amostra das unidades de plaquetas a serem transfundidas para evitar o baixo incremento da contagem plaquetária e a perda de concentrados de plaquetas.

Existem formas de profilaxia para impedir o desenvolvimento de refratariedade plaquetária imune, principalmente em pacientes que recebem transfusões crônicas, como os candidatos a transplante de medula óssea e pacientes portadores de doenças onco-hematológicas. Dentre elas estão a transfusão ABO compatível, o uso de concentrados de plaquetas colhidos por

aférese e de hemocomponentes leucorreduzidos e irradiados, evitando-se assim, principalmente, a aloimunização HLA.

Atualmente não existe, na rotina da maioria dos serviços de hemoterapia, triagem para detecção de anticorpos que possam desencadear uma refratariedade plaquetária, visando a transfusão de plaquetas compatíveis de pacientes que já são aloimunizados. O protocolo, muitas vezes, visa apenas a profilaxia da aloimunização para receptores de transfusões crônicas, para prevenir o desenvolvimento da refratariedade, e o manejo dessa complicação após o seu aparecimento.

Sendo assim, alguns autores recomendam que medidas devem ser tomadas para prevenir que esse fenômeno ocorra também nos pacientes que já apresentam aloanticorpos. Essas estratégias são importantes para evitar o desaproveitamento de unidades de plaquetas, que não serão eficazes no tratamento da trombocitopenia desses receptores, e considerando que estes são hemocomponentes limitados devido à quantidade escassa e à curta validade.

## Referências Bibliográficas

ACHKAR, Ruth et al. **Guia de Condutas Hemoterápicas**. 2ª ed. São Paulo: Hospital Sírio-Libanês, 2010.

BIAGINI, Silvana; ALBIERO, André. **Manual de Transfusão**. São Paulo: Fundação Pró-sangue Hemocentro de São Paulo, 2018.

BIANCHI, Juliana Vieira dos Santos et al. Frequency of Human Platelet Antigens in Oncohematological Patients with Thrombocytopenia and the Probability of Incompatibility to Platelet Transfusions. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [s.l.], v. 34, n. 3, p.202-205, 2012.

BIANCHI, Maria et al. Leucoreduction of Blood Components: an effective way to increase blood safety? **Blood Transfusion**, [s.l.], v. 14, n. 3, p.214-227, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Guia para Uso de Hemocomponentes**. 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde. Departamento de Gestão do Trabalho na Saúde. **Técnico em Hemoterapia**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

BUB, Carolina Bonet et al. Determination of an Unrelated Donor Pool Size for Human Leukocyte Antigen-Matched Platelets in Brazil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [s.l.], v. 38, n. 1, p.1-6, jan. 2016.

BUB, Carolina Bonet. **Estudo Clínico-Laboratorial de Pacientes Hematológicos com Refratariedade Plaquetária**: avaliação de crossmatch virtual pela ferramenta EPVIX para seleção de doadores HLA compatíveis. 2017. 99 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2017.

CHOO, Sung Yoon. The HLA System: Genetics, Immunology, Clinical Testing, and Clinical Implications. **Yonsei Medical Journal**, [s.l.], v. 48, n. 1, p.11-23, 2007.

DUTRA, Valeria de Freitas et al. Allele and Haplotype Frequencies of Human Platelet and Leukocyte Antigens in Platelet Donors. **Einstein**, São Paulo, v. 17, n. 1, p.1-7, 2019.

ESTCOURT, Lise J. et al. Guidelines for the Use of Platelet Transfusions. **British Journal of Haematology**, [s.l.], v. 176, n. 3, p.365-394, 23 dez. 2016.

FERREIRA, Aline Aparecida et al. Identification of Platelet Refractoriness in Oncohematologic Patients. **Clinics**, [s.l.], v. 66, n. 1, p.35-40, 2011.

FERREIRA, Millena Gomes et al. Applicability of an Instrument to Identify Human Leukocyte Antigen-Compatible Donors for Platelet Transfusions. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, [s.l.], v. 40, n. 4, p.298-304, out. 2018.

GORDON, William; BARONAS, Jane; LANE, William. A FHIR Human Leukocyte Antigen (HLA) Interface for Platelet Transfusion Support. **Applied Clinical Informatics**, [s.l.], v. 08, n. 02, p.603-611, abr. 2017.

GORDON, William J. et al. Development of a Calculated Panel Reactive Antibody Web Service with Local Frequencies for Platelet Transfusion Refractoriness Risk stratification. **Journal of Pathology Informatics**, [s.l.], v. 10, n. 1, p.1-6, 2019.

HEMOCENTRO CAMPINAS. **Manual**: orientações em hemoterapia. Campinas: Hemocentro Campinas - Unicamp, 2018.

HOD, Eldad; SCHWARTZ, Joseph. Platelet Transfusion Refractoriness. **British Journal of Haematology**, [s.l.], v. 142, n. 3, p.348-360, ago. 2008.

HOWARD, Je; PERKINS, Ha. The Natural History of Alloimmunization to Platelets. **Transfusion**, [s.l.], v. 18, n. 4, p.496-503, jul. 1978.

JUSKEWITCH, Justin E. et al. How Do I ... Manage the Platelet Transfusion-Refractory Patient? **Transfusion**, [s.l.], v. 57, n. 12, p.2828-2835, 2017.

KARLSTRÖM, Cecilia et al. HLA-Selected Platelets for Platelet Refractory Patients with HLA Antibodies: a single-center experience. **Transfusion**, [s.l.], v. 59, n. 3, p.945-952, 21 dez. 2018.

NATIONAL BLOOD AUTHORITY. **Patient Blood Management Guidelines: Module 3 – Medical**. Canberra: National Blood Authority, 2012.

PAULA, Gerson G. de et al. Estudo da Refratariedade Plaquetária do Dia 0 ao 50, em Pacientes Submetidos a Transplante de Medula Óssea. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [s.l.], v. 26, n. 1, p.3-12, mar. 2004.

SALES FILHO, Herton Luiz Alves et al. EpHLA Software: a timesaving and accurate tool for improving identification of acceptable mismatches for clinical purposes. **Transplant Immunology**, [s.l.], v. 26, n. 4, p.230-234, jun. 2012.

SCHMIDT, Amy E.; REFAAI, Majed A.; COPPAGE, Myra. HLA-Mediated Platelet Refractoriness. **American Journal of Clinical Pathology**, [s.l.], v. 151, n. 4, p.353-363, 3 out. 2018.

SILVA, Angelina Maria Saraiva Vieira da. **Identificação de Refratariedade Plaquetária em Recém-Nascidos**. 2013. 72 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Análises Clínicas, Instituto Superior de Ciências Saúde do Norte, Porto, 2013.

SOLVES, Pilar et al. Factors Influencing Platelet Transfusion Refractoriness in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. **Annals of Hematology**, [s.l.], v. 97, n. 1, p.161-167, 2017.

SOUZA, Patrícia Soares de. **Relevância da Monitorização dos Anticorpos Anti-HLA Após o Transplante Renal: estudo clínico e anatomopatológico**. 2008. 114 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

STANWORTH, Simon J. et al. Platelet Refractoriness - practical approaches and ongoing dilemmas in patient management. **British Journal of Haematology**, [s.l.], v. 171, n. 3, p.297-305, 2015.



The Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets Study Group. Leukocyte Reduction and Ultraviolet B Irradiation of Platelets to Prevent Alloimmunization and Refractoriness to Platelet TRANSFUSIONS. **The New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 337, n. 26, p.1861-1869, 1997.

WANG, Qiushi et al. Research Progress of Platelet Transfusion in China. **Transfusion Medicine Reviews**, [s.l.], v. 31, n. 2, p.113-117, abr. 2017.

WENDEL, Rita de Cássia Legaspe Fontão. **Avaliação de Diferentes Metodologias Laboratoriais para Detecção de Aloanticorpos Plaquetários. Determinação da Prevalência e Importância Clínica Destes Aloanticorpos em Pacientes Transfundidos**. 2088. 157 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.