

**CENTRO DE ESTATÍSTICA APLICADA – CEA – USP**  
**RELATÓRIO DE CONSULTA**

**TÍTULO DO PROJETO:** Avaliação de reações transfusionais após a administração de concentrados de plaquetas em cães

**PESQUISADORA:** Simone Gonçalves

**ORIENTADORA:** Professora Doutora Denise Tabacchi Fantoni

**INSTITUIÇÃO:** Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ – USP)

**FINALIDADE DO PROJETO:** Doutorado

**PARTICIPANTES DA ENTREVISTA:** Simone Gonçalves  
Denise Tabacchi Fantoni  
Júlia Maria Pavan Soler  
Lúcia Pereira Barroso  
Karen Elisa do Vale Nogueira  
Rosane Trostolf dos Santos  
Camila Goto Russo  
José Adolfo de Almeida Schultz  
Lourdes Contreras Montenegro  
Tatiana Terabayashi Melhado  
Victor Fossaluzza

**DATA:** 05/04/2005

**FINALIDADE DA CONSULTA:** Sugestões para o planejamento e dimensionamento amostral

**RELATÓRIO ELABORADO POR:** Karen Elisa do Vale Nogueira  
Rosane Trostolf dos Santos

## 1. Introdução

A transfusão de plaquetas é indicada no tratamento de hemorragias causadas por trombocitopenia ou trombocitopatia e é acompanhada de desfavoráveis efeitos colaterais em considerável porcentagem de casos relatados tanto na medicina humana como na medicina veterinária. Essas reações são conhecidas como reações transfusionais não hemolíticas febris (RTNHF's) e podem variar de suave urticária ou febre (principal ocorrência) até severo choque anafilático, sendo observadas tanto em humanos (HEDDLE, 1999; HOISSA et al., 2003) como em cães (ABRAMS – OGG et al., 1993).

No tocante à medicina veterinária, não há estudos que abordem a causa das RTNHF's. Existe apenas um estudo realizado por ABRAMS – OGG et al. (1993) que relata essas reações após a transfusão de concentrados de plaquetas em cães que receberam transplante de medula óssea.

A pesquisa tem por objetivos quantificar e qualificar as reações transfusionais após a administração dos concentrados de plaquetas nos cães receptores trombocitopênicos, padronizar técnicas de fracionamento do sangue total dos cães doadores, avaliar o incremento plaquetário nos cães receptores após a transfusão e o rendimento plaquetário dos cães doadores durante o fracionamento do sangue total.

A pesquisadora procurou o CEA a fim de obter sugestões para o planejamento e o dimensionamento amostral, tais que possibilitem alcançar os objetivos propostos.

## **2. Descrição do Estudo**

### **2.1 Doadores**

Na pesquisa são considerados como doadores cães machos e fêmeas provenientes do canil da Marinha e de canis privados, com idade entre 1 e 9 anos, peso mínimo de 27 kg e de diversas raças. Esses cães são previamente avaliados quanto às suas condições de higiene, a vacinação e vermifugação são devidamente regularizadas, o controle de ectoparasitas de cada um deles é atualizado e em cada um deles é realizado hemograma e exames bioquímicos (uréia, creatinina, ALT, FA, proteínas totais e albumina).

Para o estudo foram coletados, em média, 450 ml de sangue de cada doador, a cada 2 meses, sem que houvesse comprometimento da saúde e necessidade de suplementação de sulfato ferroso dos cães.

### **2.2 Receptores**

Os cães receptores são cães trombocitopênicos nos quais são administrados concentrados de plaquetas obtidos dos cães doadores. Os cães receptores recebem a transfusão por apresentarem sintomas clínicos como discrasias e, portanto, de forma terapêutica, ou antes de procedimentos cirúrgicos, de forma profilática.

Os critérios que impossibilitam os cães de serem receptores são os seguintes:

1. Cães tratados previamente com corticóides ou antiinflamatórios;
2. Cães trans - operatórios;
3. Cães apresentando níveis de creatinina maiores ou iguais a 4;
4. Cães portadores de insuficiência cardíaca direita ou esquerda;
5. Cães senis com idade correspondente a 75 % de sua expectativa de vida de acordo com porte e raça dos mesmos;

6. Cães portadores de neoplasias e estágio terminal devido a síndrome paraneoplásica ou metástases.

Foi realizado um experimento piloto com seis cães receptores trombocitopênicos, nos quais foram administrados concentrados de plaquetas obtidos de cães doadores. Os cães receptores receberam a transfusão por apresentarem sintomas clínicos como discrasias ou por prevenção (nos cães que antes de procedimentos cirúrgicos no Hospital Veterinário da Universidade de São Paulo, apresentavam menos do que 100.000 plaquetas /  $\mu\text{L}$ ). Transfundiu-se a proporção de um concentrado de plaqueta para cada 10 kg de peso do cão receptor e o tempo médio de transfusão foi de aproximadamente uma hora. Foram transfundidos os concentrados de plaquetas dos doadores de sangue compatíveis ou daqueles em que o teste de compatibilidade tenha sido positivo.

### 3. Descrição das Variáveis

As seguintes variáveis foram mensuradas em cada um dos seis cães receptores transfundidos:

- **Temperatura ( $^{\circ}\text{C}$ ):** A temperatura corpórea do cão é mensurada por via retal e um aumento de 1  $^{\circ}\text{C}$  em relação à temperatura pré-transfusional caracteriza estado febril do animal.
- **Pressão (mmHg):** Pressão corpórea.
- **Frequência Cardíaca (bpm):** Frequência cardíaca corpórea.
- **Número de plaquetas absoluto ( $\mu\text{L}$ ):** Número de plaquetas mensurado no sangue do animal em três instantes: antes, uma hora após e 24 horas após a transfusão plaquetária.

As variáveis Temperatura, Pressão e Frequência Cardíaca foram medidas em 6 instantes (0 a 90 min após a transfusão) e a variável Número de plaquetas absoluto, em três instantes: antes, uma hora e 24 horas após a transfusão plaquetária.

#### **4. Situação do Projeto**

Os dados do experimento piloto já estão coletados (ver Apêndice A). A pesquisadora deseja saber o tamanho da amostra de cães receptores necessários para se avaliar o número absoluto de plaquetas do cão.

#### **5. Sugestões do CEA**

Por meio de uma análise preliminar dos dados da amostra piloto há indícios de que as variáveis Temperatura, Pressão e Frequência Cardíaca não influenciam no incremento plaquetário e, portanto, não serão consideradas para o dimensionamento amostral (ver Anexo B , Gráficos 1 a 4).

A variabilidade entre os cães e entre os instantes para o número de plaquetas foi sobretudo elevado. (Gráfico 5 e Tabelas 1 e 2 ).

O número médio de plaquetas apresentou um grande salto na primeira hora após a transfusão e um pequeno decaimento após as 24 horas (Gráfico 6).

O experimento piloto consiste em um experimento com medidas repetidas, pois temos a variável número de plaquetas mensurada em um mesmo cão em três momentos (antes, 1 hora após e 24 horas após a transfusão plaquetária). Contudo, no dimensionamento amostral será utilizado um procedimento conservador que considera as respostas obtidas dentro do animal como independentes.

A fim de obtermos o dimensionamento amostral, consideramos os seguintes parâmetros:

$r$  = número de momentos em que foi medido o número de plaquetas absoluto;

$\alpha$  = probabilidade do erro tipo I;

$(1 - \beta)$  = poder do teste;

$\sigma$  = desvio padrão dos dados;

$\Delta$  = máximo ( $\mu_i$ ) – mínimo ( $\mu_i$ ), onde  $\mu_i$  é a resposta média do número absoluto de plaquetas observado no momento de medição  $i$ , onde  $i$  é igual a antes, 1 hora após e 24 horas após a transfusão plaquetária.

Para um melhor entendimento desses parâmetros, ver NETER et al. (1996)

Para os dados em questão obtemos:  $r = 3$ ,  $\sigma = 41539$  e  $\Delta = 36500$ . Como os valores obtidos foram muito altos, realizamos uma transformação logaritma nos dados, obtendo os seguintes parâmetros:  $r = 3$ ,  $\sigma = 0,462242$  e  $\Delta = 0,504043$ .

Na Tabela 1 apresentamos os tamanhos amostrais calculados por intermédio da amostra piloto. Considerando, por exemplo,  $\frac{\Delta}{\sigma} = 1$ ,  $\alpha = 5\%$  e  $(1 - \beta) = 95\%$ , obtemos um tamanho amostral de 32 cães.

**Tabela 1 – Dimensionamento amostral (n)**

(1- $\beta$ )	$\frac{\Delta}{\sigma} = 1,0$			
	$\alpha$			
	20%	10%	5%	1%
70%	9	13	17	25
80%	12	17	21	30
90%	17	22	27	37
95%	22	27	32	43

Sugerimos que para o experimento seja considerada a possibilidade de se mensurar outras variáveis que possam influenciar no número absoluto de plaquetas do

cão, como, por exemplo, o uso de medicamentos. Se tais variáveis forem reconhecidas deve-se controlá-las no experimento, garantindo assim análises estatísticas mais precisas.

## **6. Referências Bibliográficas**

ABRAMS – OGG, A. C. G.; KRUTH, A. S. and CARTER, R. F. **Preparation and transfusion of canine platelet concentrates.** American Journal Verinary Research, v. 54, n.4, p. 635-642, 1993.

NETER, J., KUTNER, M. H., NACHTSHEIM, C.J. and WASSERMAN, W. (1996). **Applied linear statistical models: regression, analysis of variance and experimental design.** 4 ed. Homewood: Richard D. Irwing. 1408p.

HOISSA, B.; ABDELKEFI,S.; BOUSLAMA, M. **Fever-shivers reaction and standard platelet concentrates transfusion: a prospective study.** Transf. Clin. Biol. , v.10, n.4, 271-4, 2003.

HEDDLE, N.M. **Pathophysiology of febrile nonhemolytic transfusion reactions.** Current Opinion em Hematology, v.6, p.420-426, 1999.

**Anexo A**  
**Tabelas**



**Tabela 1. Medidas resumo para o número de plaquetas medido nos três instantes.**

	Média	Desvio padrão	Mediana
T <sub>0</sub>	34167	35437	27500
T <sub>1</sub>	70667	41495	74000
T <sub>24</sub>	66000	44068	53500

**Tabela 2 . Medidas resumo para o número de plaquetas para os 6 cães.**

Cão	Média	Desvio padrão	Mediana
1	54333	57178	41000
2	73667	31214	66000
3	99667	8963	95000
4	19000	10000	19000
5	75667	45457	53000
6	19333	14189	22000

**Tabela 3. Amostra piloto**

Cão	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>24</sub>
1	5000	117000	41000
2	47000	108000	66000*
3	94000	95000	110000
4	9000	19000	29000
5	46000	53000	128000
6	4000	32000	22000

T<sub>0</sub> = Número de plaquetas antes da transfusão (μL);

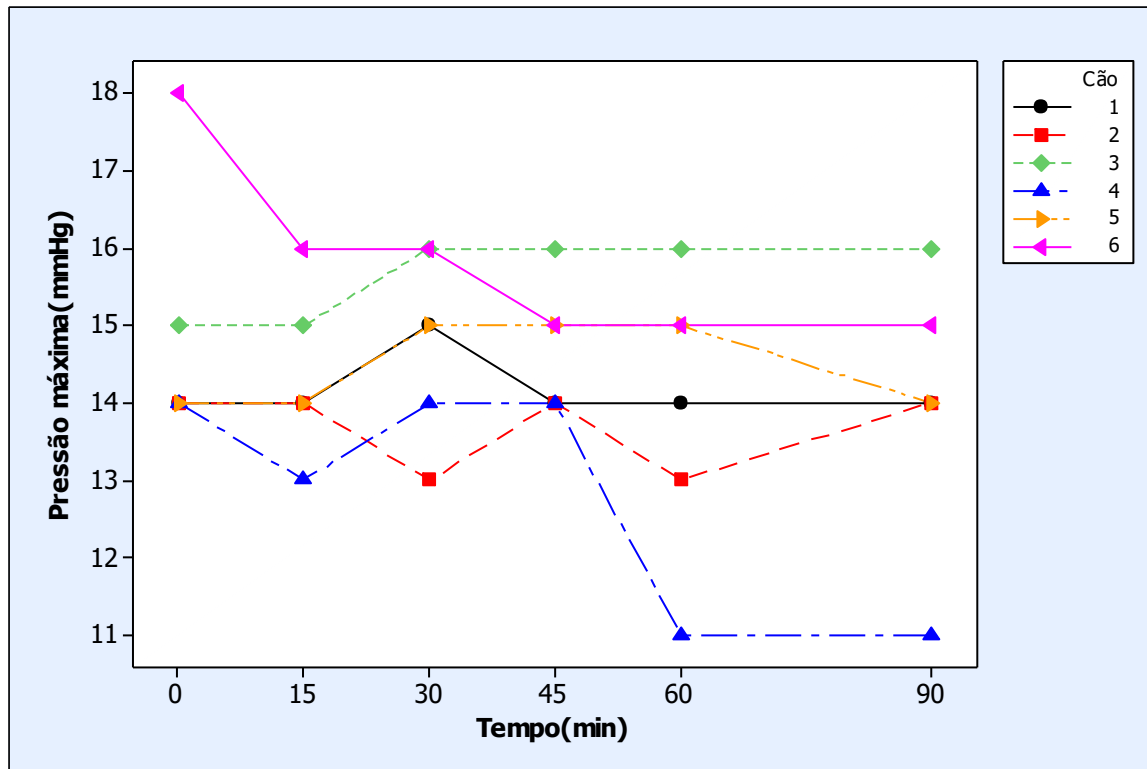
T<sub>1</sub> = Número de plaquetas uma hora após a transfusão (μL);

T<sub>24</sub> = Número de plaquetas 24 horas após a transfusão (μL).

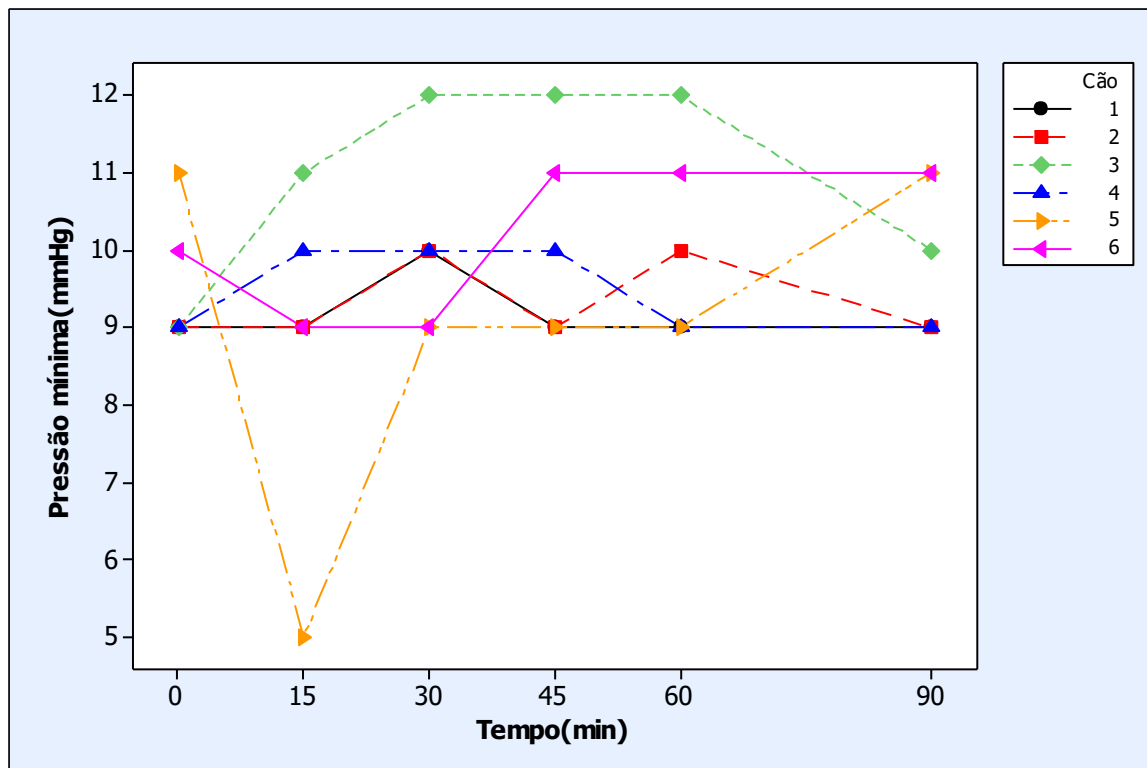
\* A casela referente ao número de plaquetas 24 horas após a transfusão para o cão 2 é uma observação ausente e sua estimativa foi calculada através da média dos valores obtidos de T<sub>24</sub> para os 5 cães observados.

**Anexo B**  
**Gráficos**

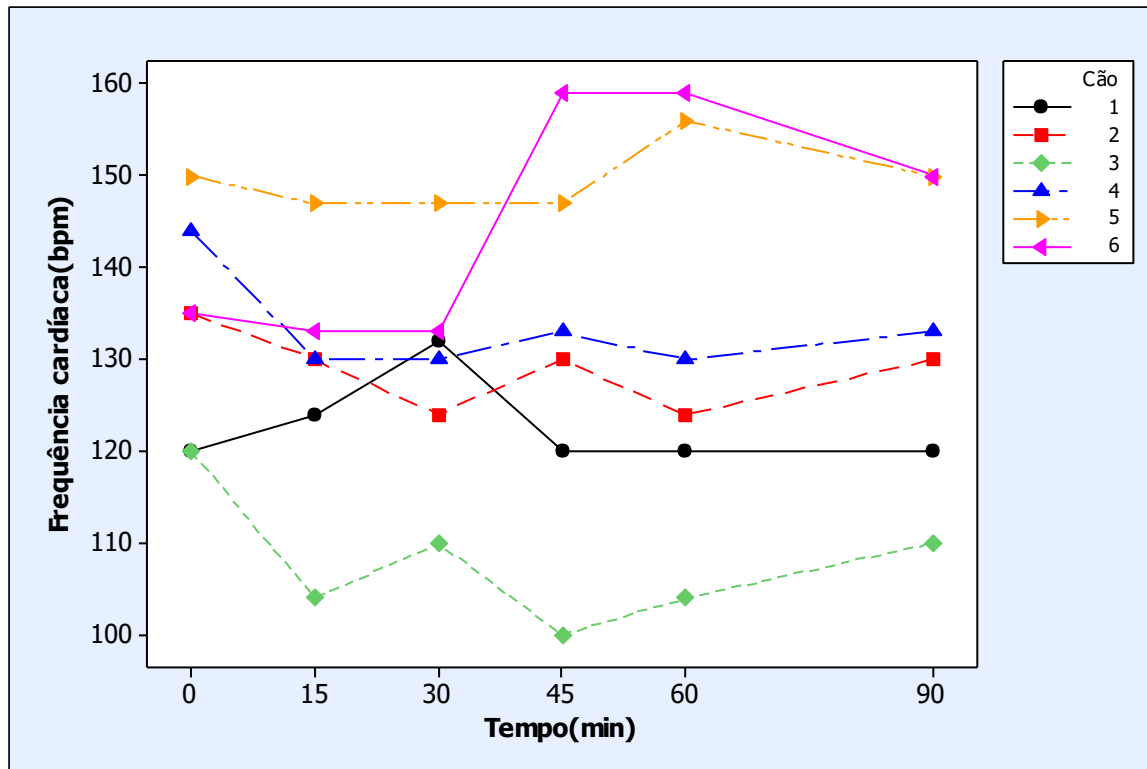
**Gráfico 1.** Gráfico de Perfis para a Pressão Máxima dos cães ao longo do tempo.



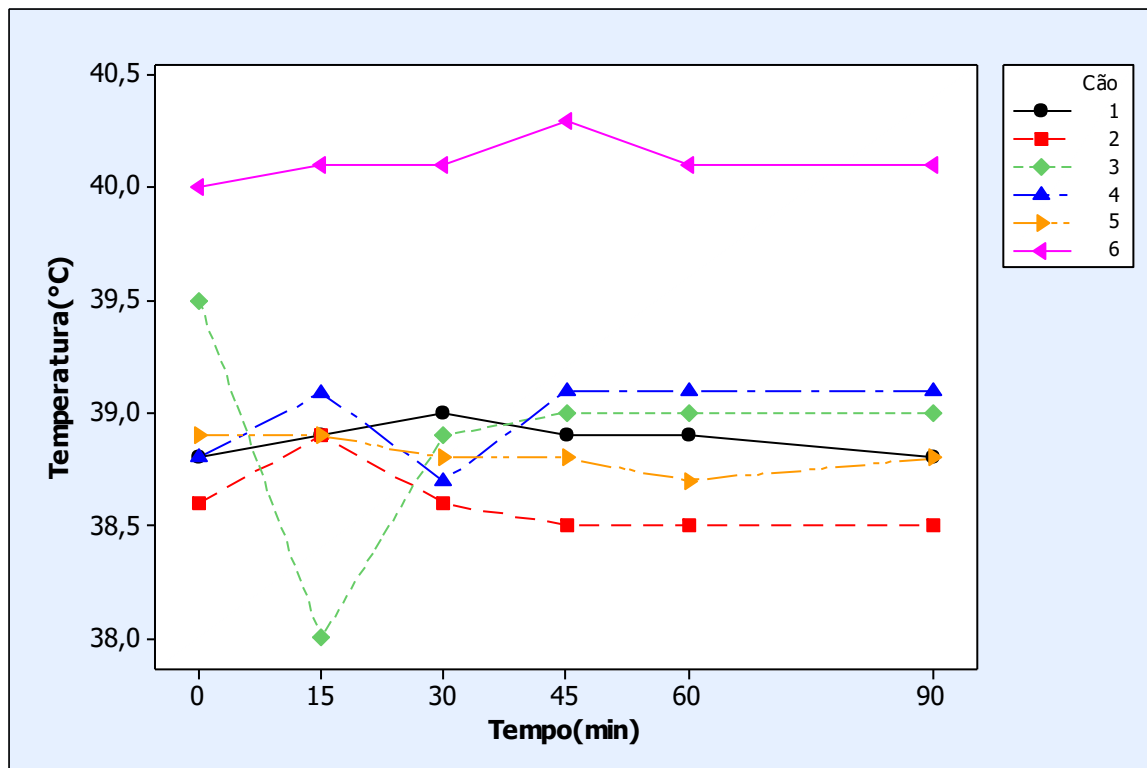
**Gráfico 2.** Gráfico de Perfis para a Pressão Mínima dos cães ao longo do tempo.



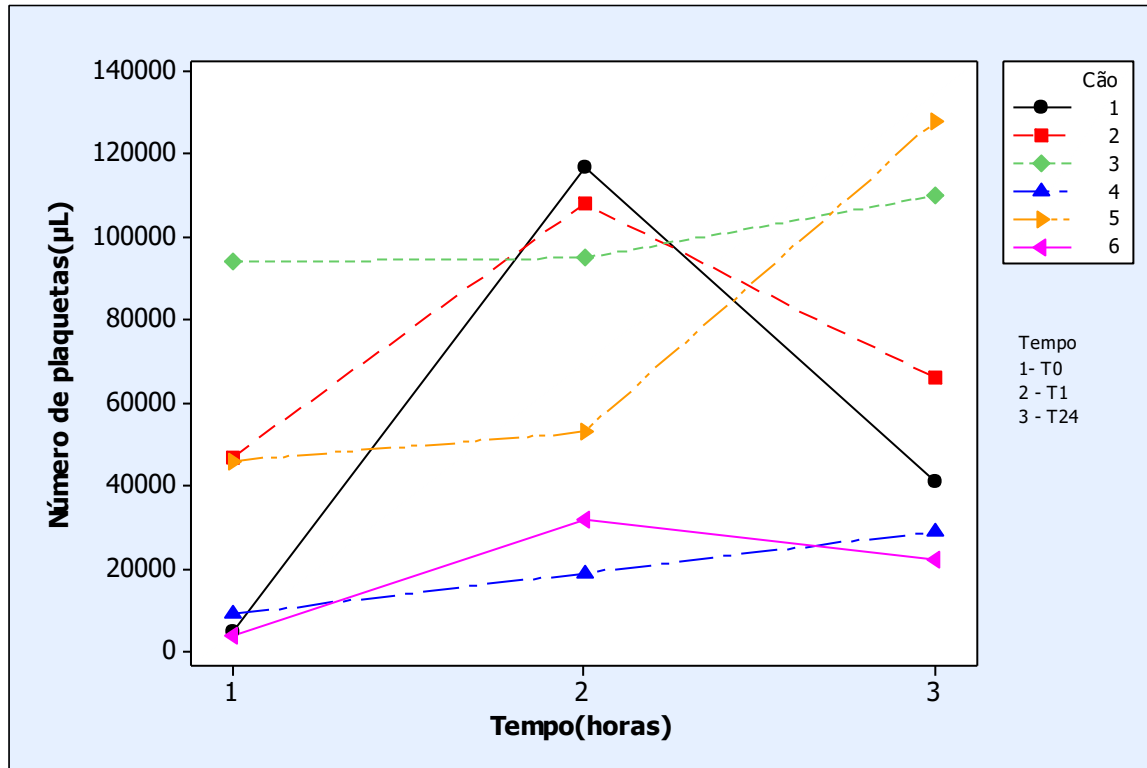
**Gráfico 3.** Gráfico de Perfis para a Frequência Cardíaca dos cães ao longo do tempo.



**Gráfico 4.** Gráfico de Perfis para a Temperatura dos cães ao longo do tempo.



**Gráfico 5.** Gráfico de Perfis para o Número de Plaquetas para os seis cães pelos instantes de medição.



**Gráfico 6.** Gráfico de Perfis Médios para Número de plaquetas pelos instantes de medição.

