

JOSÉ FRANCISCO COMENALLI MARQUES JUNIOR

**ERITROCITAFÉRESE AUTOMATIZADA COMO
TERAPÊUTICA DAS COMPLICAÇÕES DAS
DOENÇAS FALCIFORMES**

**Faculdade de Ciências Médicas
Universidade Estadual de Campinas**

1995

Banca examinadora da Tese de Mestrado

Orientador: Cármino Antonio de Souza

Membros:

1. Cármino Antonio de Souza

2. Dimas Tadeu Covas

3. Antonio Sérgio Ramalho

José Francisco Comenalli Marques Júnior

**ERITROCITAFÉRESE AUTOMATIZADA COMO
TERAPÊUTICA DAS COMPLICAÇÕES DAS
DOENÇAS FALCIFORMES**

***Orientador:* Prof. Dr. Cármino Antônio de Souza**

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação
da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas, para
obtenção do título de Mestre em Clínica
Médica

Campinas

1995

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS - UNICAMP**

M348e

Marques Junior, José Francisco Comenalli

Eritrocitaférese automatizada como terapêutica das
complicações das doenças falciformes / José Francisco Comenalli
Marques Junior. Campinas, SP : [s.n], 1995

Orientador: Cármino Antonio de Souza

Tese (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Remoção de componentes sanguíneos. 2. Anemia falciforme.
3. Sangue - Transfusão. I. Souza, Carmino Antonio de. II.
Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências
Médicas. III. Título

"Cada um sabe a dor e a delícia de ser o que é."

Caetano Veloso

Ao "Prof. Marques", meu pai, pela orientação e perseverança;

À Cláucia, minha mãe, pela confiança e cumplicidade incondicional;

*À Silvia, minha esposa, pela compreensão e carinho dedicados todos
os dias;*

*À Nicole e Leticia, minhas filhas, e a meu terceiro (a) filho (a), a
caminho, pelo amor e pelo estímulo para continuar lutando.*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Cármino Antonio de Souza, pela amizade, dedicação e confiança ao meu trabalho diário.

À Maria Cecília Teori Hashimoto e demais funcionários do Serviço de Fracionamento e Laboratório de Transfusão Ambulatorial do Hemocentro da UNICAMP, pela disponibilidade e presteza dispensada às nossas solicitações.

À Maria de Fátima Locatelli, Lilian Maria de Castilho e demais funcionários do Serviço de Imunohematologia do Hemocentro da UNICAMP, pela realização dos exames imunohematológicos nos nossos pacientes, cuja competência, nos gerou segurança na realização deste trabalho.

À Beatriz, Elza e demais funcionários do Laboratório de Patologia Clínica do Hospital das Clínicas da UNICAMP que, muitas vezes abriram exceções para atender às nossas necessidades.

Aos médicos da Divisão de Hemoterapia do Hemocentro da UNICAMP, Ângela, Malu, Marcelo, Simone e Wagner, por terem aprovado, dedicado e participado deste trabalho.

Aos médicos do Ambulatório de Hematologia do Hemocentro de Campinas, pelo encaminhamento dos pacientes e confiança depositada para a realização dos procedimentos.

À Valdecir e Mariuce, funcionárias da Seção de Hemaféreses do Hemocentro de Campinas, pelo carinho e dedicação que torna a nossa convivência harmônica e produtiva.

Ao amigo e companheiro Eduardo, pela competência e responsabilidade com que ajudou a realizar os procedimentos.

À Mônica, Cida e demais funcionárias do Laboratório de Hematologia do Hemocentro da UNICAMP, pela realização dos hemogramas que nortearam nossas condutas durante os procedimentos.

À Malu e Sandra, pelo apoio na finalização deste trabalho.

Ao Jordão, pelo incentivo e confiança em nosso trabalho.

À Eliana, Hélio e Lusane, do Serviço de Estatística da Comissão de Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, pela realização da análise estatística dos nossos dados.

Aos médicos residentes Hematologia e Hemoterapia do Hemocentro da UNICAMP, pela ajuda e participação nos procedimentos.

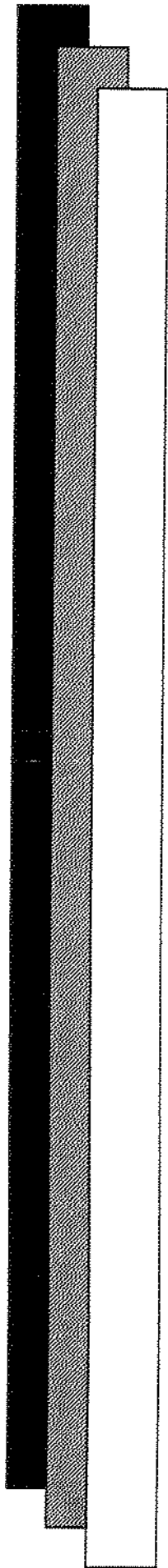
Aos Drs Fernando, Sarita e Valder, pela confiança e orientação na indicação dos procedimentos.

Aos nossos pacientes, todos negros, pobres, discriminados por grande parte de nossa sociedade, sofredores crônicos silenciosos e muitas vezes desprezados, que humildemente confiaram e se submeteram aos procedimentos, nunca questionando a nossa competência, sempre nos agradecendo espontaneamente, quando a nós competia o agradecimento.

A DEUS, pela nossa existência e proteção às nossas atitudes.

SUMÁRIO

<i>Resumo</i>	1
<i>Introdução</i>	3
<i>Objetivos</i>	12
<i>Casuística e Métodos</i>	14
<i>Pacientes</i>	15
<i>Métodos</i>	20
<i>exames laboratoriais</i>	20
<i>cálculos</i>	23
<i>preparação dos concentrados de hemácias</i>	25
<i>procedimento</i>	25
<i>análise estatística</i>	31
<i>Resultados e Análise dos Resultados</i>	32
<i>tolerância dos pacientes ao procedimento</i>	33
<i>variação laboratorial</i>	33
<i>procedimento</i>	37
<i>resposta clínica nos pacientes</i>	40
<i>Discussão</i>	45
<i>Conclusões</i>	58
<i>Summary</i>	61
<i>Referências Bibliográficas</i>	63
<i>Anexo I - descrição técnico-operacional do procedimento</i>	70



Resumo

As transfusões sanguíneas consistem em importantes recursos terapêuticos para a prevenção e o controle de várias complicações em pacientes portadores de doenças falciformes, sendo o seu principal mecanismo de ação, a diminuição das aberrações da reologia sanguínea, causadas pelas hemácias contendo hemoglobina S. Desta forma, a redução na proporção destas células pode resultar em efeito benéfico, relacionado à melhora do fluxo sanguíneo na microcirculação, deste grupo de pacientes.

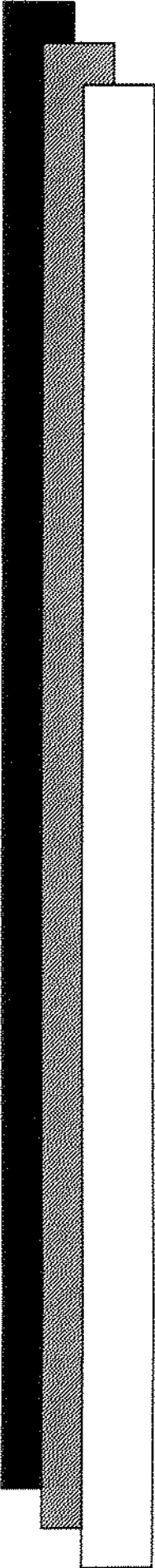
Porém, os regimes de transfusões envolvendo a infusão de concentrados de hemácias, apesar de simples e universalmente disponíveis, esbarram em riscos de aumento súbito da viscosidade sanguínea no período pós-transfusional, pela concomitância de grande quantidade de células contendo hemoglobina S e índice elevado do hematócrito. Quando utilizadas cronicamente, levam à sobrecarga de ferro.

A "exsanguíneo-transfusão" foi idealizada no sentido de minimizar estes riscos, porém, quando realizada manualmente, em pacientes adultos, requer muitas horas ou até dias, sendo tediosa e relativamente ineficiente, além de provocar oscilações potencialmente perigosas no volume sanguíneo dos pacientes.

Mediante a disponibilidade de equipamentos para separação de células sanguíneas por centrifugação, envolvendo um circuito extracorpóreo, surgiu a possibilidade da realização de troca de hemácias de forma automatizada, procedimento denominado de eritrocitaférese terapêutica.

Neste estudo, foram avaliados vinte e quatro procedimentos de eritrocitaférese terapêutica automatizada, em dezoito pacientes portadores de doenças falciformes, como procedimento terapêutico ou profilático. Além disso, o estudo incluiu a evolução do impacto do procedimento sobre os parâmetros hematimétricos e bioquímicos, porcentagem de hemoglobina S, balanços volumétrico e eritrocitário, além dos aspectos técnico-operacionais de viabilidade, segurança e rapidez.

Nossos resultados demonstraram que a eritrocitaférese automatizada é um procedimento capaz de promover redução rápida e segura dos níveis de hemoglobina S, sem causar morbidade aos pacientes, oferecendo múltiplas vantagens em relação aos procedimentos de "exsanguíneo-transfusão" manual em pacientes adultos.



Introdução

O vocábulo aférese é derivado do grego *aphaéresis* e do latim *aphaerese*, sendo classificado no Novo Dicionário Aurélio como substantivo feminino, significando "supressão de um fonema ou grupo de fonemas no começo da palavra", como exemplo, "Zé por José".

Outra definição, mais técnica e médica, é dada por Kambic e Nosé (1993), onde se diz que "aféreses" é uma palavra derivada do grego, significando "afastar pela força".

Uma terceira definição, é que "aférese" significa, do grego, "retirar" (SIBINGA, 1986).

Apesar de parecerem diferentes, do ponto de vista clínico-hemoterápico, estas definições convergem, significando a separação e a retenção de um componente sanguíneo, com retorno ao doador ou paciente, dos componentes remanescentes.

O termo aférese foi primordialmente utilizado por John Abel em 1914, dentro da palavra "plasmaférese", em seu trabalho intitulado "Remoção de plasma com retorno dos corpúsculos (plasmaférese)", onde reportou que grande quantidade de plasma pode ser coletado de um animal, se forem retornados os glóbulos vermelhos. Este trabalho seguiu os experimentos de "exsanguíneo-transfusões" autólogas em cães realizado em 1906 por Morawitz, cujo método foi uma moderna variação da velha e universalmente praticada sangria terapêutica. O procedimento foi inicialmente utilizado para a coleta de antisoro animal equino, para produção de soro antitetânico (SIBINGA, 1986).

A necessidade de grandes quantidades de plasma para combater choque o hemorrágico durante a segunda grande guerra, incitou uma melhor exploração da plasmaférese humana, sendo demonstrada a factibilidade da coleta de plasma semanal para prover a demanda aumentada (CO TRUI et al, 1944).

Apesar da grande descoberta descrita acima, a técnica manual de plasmaférese, pelo tempo que consome para processar grandes volumes de sangue, era raramente utilizada para procedimentos terapêuticos. Em 1940, Cohn, da Universidade de Harvard, Boston, introduziu um modelo adaptado do E-19 De Laval, um separador utilizado na preparação de "creme de leite", para a separação de grandes quantidades de plasma. Este foi o ponto de partida para que muitos trabalhos fossem feitos no sentido de desenvolver melhor o conceito de separação mecânica dos componentes do sangue humano "in vivo" (SIBINGA, 1986).

A perspectiva de uma grande variedade de aplicações clínicas, resultou no desenvolvimento tecnológico de aparelhos cada vez mais sofisticados e seguros para a realização de procedimentos de hemaféreses, tanto para coleta de componentes hemoterápicos destinados à transfusão, como para o tratamento de diversas entidades nosológicas.

Este progresso tem provido um poderoso recurso à medicina, na terapêutica de doenças que eram consideradas de difícil tratamento pelos métodos convencionais, como a púrpura

trombocitopênica trombótica (PTT), a "miastenia gravis", a polirradiculoneurite de Guillain-Barré, as dermatopatias, as síndromes de hiperviscosidade, diversas doenças auto-imunes, entre outras.

A hemaférese também passou a ser muito empregada para coleta de componentes sanguíneos com alto grau de pureza, principalmente os concentrados plaquetários. Mediante adequação técnica, pode-se coletar, concomitantemente, diversos componentes sanguíneos (KLEIN, 1993; MEYER et al, 1993; VALBONESI et al, 1988).

O princípio dos equipamentos de hemaféreses é baseado no processamento do sangue em um circuito extracorpóreo, separando os diversos componentes por centrifugação e/ou filtração. A centrifugação é mais amplamente usada para separação e retenção de um componente. Isto ocorre na plasmaférese, separação e retenção do plasma; plaquetaférese, separação e retenção das plaquetas; leucocitaférese, separação e retenção dos leucócitos e eritrocitaférese, separação e retenção dos eritrócitos. Já a filtração, é empregada no sentido de reter uma substância específica.

A separação dos diversos componentes do sangue por centrifugação é possível pela diferente densidade existente entre eles. Esta propriedade é regida pela lei de Stokes, princípio físico do comportamento de partículas esféricas imersas em um líquido viscoso e submetido a um campo gravitacional, modificada para as condições do sangue por Hawksley e Vand (MARCONI, 1985).

Para o princípio da centrifugação, os equipamentos utilizam a técnica de fluxo contínuo ou descontínuo. Os equipamentos de fluxo contínuo são mais avançados e permitem procedimentos mais qualificados, rápidos e com maior estabilidade hemodinâmica.

Uma das modalidades aplicativas destes equipamentos é a realização de procedimentos de eritrocitaférese terapêutica, que consiste na retenção, estorno e substituição dos glóbulos vermelhos patológicos de um paciente. Já foi descrita a sua utilidade em diversas situações clínicas. CAHIL et al (1981), descreveram um caso de drástica redução de parasitemia (de 15% para menos de 1%) em uma paciente com 32 anos de idade, esplenectomizada e portadora de babesiose. Foi utilizada, neste caso, a separadora por fluxo contínuo. FILES et al (1984) já haviam descrito a efetividade do uso de um separador de fluxo contínuo para o tratamento de grave crise de malária causada pelo *P. falciparum*. ROUVIER et al (1988), descreveram o caso de um paciente de 26 anos com crise de malária e que apresentou dramática melhora de um quadro grave de insuficiência renal, coagulopatia, anemia hemolítica, choque e problemas psíquicos, após eritrocitaférese, com troca de um volume globular utilizando uma separadora de fluxo descontínuo. IRMANN et al (1993), descreveram a hemodiluição normovolêmica pré-operatória 24 a 72 horas antes da intervenção utilizando equipamento de fluxo contínuo. A técnica foi utilizada em 104 pacientes submetidos a cirurgia ortopédica, com bons resultados. KIM et al (1994), demonstraram a efetividade da eritrocitaférese para a redução da sobrecarga de ferro em

pacientes com doença falciforme cronicamente transfundidos, mesmo utilizando equipamento de fluxo descontínuo. Ele estudou 28 pacientes, dos quais 14 foram tratados com eritrocitaférese, com efeito favorável quanto à diminuição da sobrecarga de ferro, comparados a outros tipos de terapia transfusional. CONTE et al (1989), tinham demonstrado a efetividade da eritrocitaférese manual em 14 casos de hemocromatose idiopática.

A maior aplicabilidade deste método, no entanto, tem sido demonstrada nas doenças falciformes, como veremos adiante.

A identificação de hemácias falcizadas ocorreu em 1910 pelo médico americano James Herrick. O autor descreveu o caso de um paciente com anemia e hemácias com forma peculiar em foice e alongada. Reconheceu ainda, outras características associadas a esta alteração, como palidez, icterícia e cicatrizes nos membros inferiores (KYLE & SHAMPO, 1986). Apesar desta observação histórica representar a descrição primordial da doença falciforme na literatura médica, há evidências que a doença tenha sido reconhecida na África muito antes desta descrição, inclusive entre familiares, sendo referida antes de 1670 a ocorrência de anemia falciforme em nove gerações de uma mesma família (GASTON, 1987). A base genética da anemia falciforme, bem como do traço falciforme, foi demonstrada em 1947 simultaneamente por James Neel e pelo médico brasileiro José Accioly (RAMALHO, 1986). Neel, em 1949, demonstrou que a heterozigose para este gene se relaciona a insignificante sintomatologia clínica, enquanto que sua homozigose resulta em doença denominada anemia falciforme. Linus Pauling e Willian B. Castle, em 1945, durante uma viagem noturna de trem entre Denver e Chicago, discutiram a possibilidade de que a anemia falciforme (homozigótica) deveria ser causada por uma hemoglobina anormal. Nascia aí o conceito da clássica doença molecular (PLATT, 1988). Mais tarde, em 1949, Linus Pauling, demonstrou a migração eletroforética anormal desta hemoglobina. Posteriormente, através dos trabalhos de INGRAM (1957), determinou-se que essa hemoglobina anômala é o resultado da substituição de um único aminoácido na cadeia polipeptídica beta (ácido glutâmico pela valina). A hemoglobina anormal codificada por este gene é denominada hemoglobina S (da primeira letra da palavra "sickle", em inglês, foice).

As doenças falciformes são as condições cujos sinais e sintomas decorrem do fenômeno de falcização das hemácias, pela presença da hemoglobina S. Uma das síndromes mais graves é causada pela homozigose do gene da hemoglobina S, denominada "anemia falciforme". Este genótipo prevalece na raça negra, com alta incidência em diversos países, como, por exemplo, um para cada 625 nascimentos em pessoas da raça negra nos Estados Unidos (MOTULSKY, 1973). No Brasil, é a doença hereditária de maior prevalência, afetando cerca de 0,1 a 0,3 % da população negróide, sendo observada também, em decorrência da alta taxa de miscigenação, em parcela cada vez mais significativa da população caucasóide brasileira (RAMALHO, 1986).

Outras síndromes falciformes são decorrentes da interação do gene da hemoglobina S com o gene de outras hemoglobinopatias, como, por exemplo, a doença SC, a S β -talassemia, etc.

O diagnóstico da doença falciforme baseia-se sobretudo na demonstração da presença da hemoglobina S. Tal anormalidade pode ser demonstrada através de testes de solubilidade e por sua mobilidade eletroforética. A hemoglobina S, na eletroforese de hemoglobina, se desloca mais lentamente que a hemoglobina A e ocupa uma posição mais ou menos equidistante entre as hemoglobinas A e A₂.

O quadro clínico da doença falciforme consiste na presença de anemia hemolítica crônica, quadro doloroso principalmente em ossos e articulações e em casos mais avançados, em síndromes de falência orgânica. A maioria dos sinais e sintomas clínicos dependem do fenômeno de falciformação em microcirculação. Este mecanismo fisiopatológico classifica as doenças falciformes como entidades reológicas, isto é, cujas anormalidades das hemácias levam a fenômenos isquêmicos na microcirculação (HORNE, 1981).

Entende-se por reologia, o ramo da física que abrange a mecânica dos corpos deformáveis. No sangue, inclui tanto o próprio fluido, quanto as características dos canais que ele percorre, isto é, os vasos sanguíneos. A hemácia é o determinante crítico do comportamento reológico do sangue. No caso da anemia falciforme, em virtude da rigidez celular causada pela polimerização da hemoglobina em consequência da desoxigenação da hemoglobina S em situações de hipóxia, há uma diminuição da solubilidade e aumento da viscosidade sanguínea, com conseqüente lentidão do fluxo sanguíneo na microcirculação (DEAN & SCHECTER, 1978). Esta situação de hiperviscosidade é parcialmente compensada pelo baixo hematócrito dos pacientes falcêmicos, o que torna a viscosidade sanguínea aproximadamente normal.

A sintomatologia das doenças falciformes varia individualmente e é caracterizada por períodos de relativo bem-estar, intercalada com episódios de deterioração clínica, denominados de "crises". Os processos infecciosos, a hipóxia, a baixa temperatura, a acidose e a desidratação encontram-se entre os eventos desencadeantes. Estas geralmente são de início súbito e raramente têm evolução fatal (DIGGS, 1965). São classificadas em crise algica, aplástica, megaloblástica, de sequestração e hemolítica (BEUTLER, 1986).

As crises algicas são as mais frequentes e ocorrem em consequência da obstrução dos vasos sanguíneos por hemácias falcizadas, resultando em hipóxia tecidual, seguida de necrose. Estes fenômenos podem envolver ossos, articulações, vísceras e músculos esqueléticos, torácicos e abdominais, levando a desconforto. Não há habitualmente risco à vida, e, comumente, se resolvem após vários dias (ALAVI, 1984).

A depressão da eritropoese está geralmente associada aos processos infecciosos, especialmente de etiologia viral. Uma depressão temporária da atividade medular em doentes com

anemia falciforme pode causar uma queda acentuada dos níveis de hemoglobina, caracterizando a crise aplástica. A falência da produção medular pode também ser o resultado da deficiência de ácido fólico, especialmente durante as fases tardias da gravidez, chamada de crise "megaloblástica".

A crise de sequestração é caracterizada por súbita retenção de hemácias, especialmente no fígado e no baço, sendo responsável pela maioria das mortes nos primeiros anos de vida (SEELER & SHWIAKI, 1972).

A redução súbita da vida média das hemácias em portadores de doença falciforme é designada como crise hemolítica. Estas crises podem ser devidas a fatores fisiopatológicos concomitantes à falcemia, como, por exemplo, a deficiência de glucose-6-fosfato-desidrogenase (SMITS et al, 1969).

Como consequência dos fatos acima citados, a anemia falciforme afeta o crescimento, causa anormalidades ósseas, afeta o sistema genito-urinário, o baço (com consequente autoesplenectomia resultante da cicatrização das áreas de necrose devido à obstrução vascular), o fígado, o sistema cardiopulmonar, os olhos (obstrução de vasos retinianos com neovascularização e hemorragia), o sistema nervoso central (acidentes vasculares cerebrais) e predispõe às úlceras maleolares (BEUTLER, 1986). Os tratamentos gerais preconizados para esta doença concentram-se nos cuidados médicos gerais contínuos e efetivos, e com a terapêutica apropriada das complicações. A abordagem terapêutica das crises pode exigir várias medidas, tais como a administração de oxigênio, os esquemas de hidratação hipotônica, a alcalinização, o aquecimento, a antibioticoterapia terapêutica e profilática, entre outros. Além disso, é fundamental a prevenção das crises pela remoção dos fatores que estimulam a falcização (YARDUMIAN & DAVIES, 1987).

Pacientes com altos níveis de hemoglobina fetal (HbF) mostram ter um curso mais leve e, atualmente, mais atenção é focalizada nos esforços farmacológicos para melhorar a doença pela promoção da síntese de hemoglobina F (ALAVI, 1984; RODGERS, 1992).

No caso das complicações, o tratamento de sucesso desta doença irá requerer, além da interrupção do mecanismo patogênico básico, a preservação da reologia sanguínea (HORNE, 1981).

As transfusões sanguíneas são consideradas medidas não habituais no tratamento das complicações da anemia falciforme (CHARACHE, 1974). Podem também ser utilizadas nas outras síndromes falciformes, tais como as hemoglobinopatias SC, SD e S β -talassemia. Elas são essenciais para corrigir a grave anemia que acompanha as crises aplástica, hemolítica ou de sequestração (McLEOD et al, 1993). A possível racionalidade para o uso de transfusões foi sugerida através de observações da inibição da falcização "in vitro", quando as células com HbS

homozigóticas constituem menos de 30% do total (ANDERSON et al, 1963; LESSIN et al, 1978). Há também evidência clínica que pacientes transfundidos para hematócritos maiores e níveis de HbA maiores que 50% da hemoglobina total mostram melhora na tolerância a exercícios (MILLER et al, 1980), da função esplênica (PEARSON et al, 1970), da capacidade de concentração urinária (KEITEL et al, 1956), assim como na diminuição dos requerimentos basais para o fluxo sanguíneo cerebral (PROHOVINIK et al, 1989).

Assim, a justificativa do uso da terapia transfusional em portadores de doenças falciformes é promover a diluição das células contendo a hemoglobina S, e a supressão simultânea da eritropoese, por elevação do hematócrito.

A terapia transfusional está comumente recomendada para as formas mais graves de crises vaso-oclusivas (ALAVI, 1984) incluindo AVC (RUSSEL et al, 1976; SARNAIK et al, 1979); síndrome pulmonar aguda (KLEINMANN et al, 1984); priapismo (RIFKIND et al, 1979); infarto retiniano (WEISSMAN et al, 1979) e hepatopatia (SHEETY et al, 1980).

A redução da concentração da hemoglobina S para menos de 30% é também recomendada antes de procedimentos cirúrgicos, em pacientes que irão requerer anestesia geral e podem sofrer um risco aumentado de episódios hipóxicos (ALAVI, 1984; ESSELTINE et al, 1988; MORRISON et al, 1978).

A terapia transfusional profilática, ou os regimes de hipertransusão para manter baixos os níveis de HbS, são universalmente recomendadas para pacientes que tiveram AVC (ALAVI, 1984; RUSSEL et al, 1976) e pode ser necessária indefinidamente para prevenir uma recorrência (COHEN et al, 1992; WILIMAS et al, 1980). A gestação nas pacientes com doença falciforme pode trazer uma incidência aumentada de morbidade e mortalidade, tanto para a mãe quanto para o feto (ALAVI, 1984). A transfusão profilática durante a gravidez tem sido defendida, por muitos anos, como uma forma de decrescer os riscos de complicações obstétricas e de melhorar as chances de um parto com sucesso (CUNNINGHAM et al, 1983; MORRISON et al, 1976). Dois trabalhos publicados, que incluem controles concomitantes, não revelaram vantagens significativas para as pacientes transfundidas (KOSHY et al, 1988; TUCK et al, 1987). Assim, a terapêutica transfusional, quanto a esse aspecto, ainda permanece controversa (MORRISON & MORRISON, 1989).

A utilização de regimes de hipertransusão, com a infusão de concentrados de hemácias em intervalos regulares e por longo período de tempo, apesar de ser simples e universalmente disponível, esbarra nos riscos do aumento súbito da viscosidade sanguínea no período pós-transfusional (JAN et al, 1982). Nesse caso, há uma concomitância da alta concentração de células contendo HbS, com índices elevados de hematócrito, podendo, desse modo, desencadear crise de falcização (McLEOD et al, 1993), bem como agravar a sobrecarga de ferro (PORTER &

HUEHNS, 1987). Este aspecto é responsável pelo conceito de que a simples transfusão isolada não é tão benéfica para o paciente, como a "exsanguíneo-transfusão" (SCHMALZER et al, 1987).

Assim, a "exsanguíneo transfusão" parcial foi introduzida há mais de 30 anos para tratar algumas das complicações da doença falciforme. O objetivo deste procedimento é a substituição da maioria das células com hemoglobina S que podem "falcizar" "in vivo", por células de doadores normais (CONTE et al, 1983). Isto oferece importantes vantagens sobre a infusão de concentrados de hemácias, dentre elas, a possibilidade de se obter uma alta concentração de células contendo hemoglobina A, sem aumento significativo do hematócrito e com redução das alterações reológicas sanguíneas (SCHMALZER et al, 1987), além da tendência para a redução da sobrecarga de ferro (KIM et al, 1994; McLEOD et al, 1993).

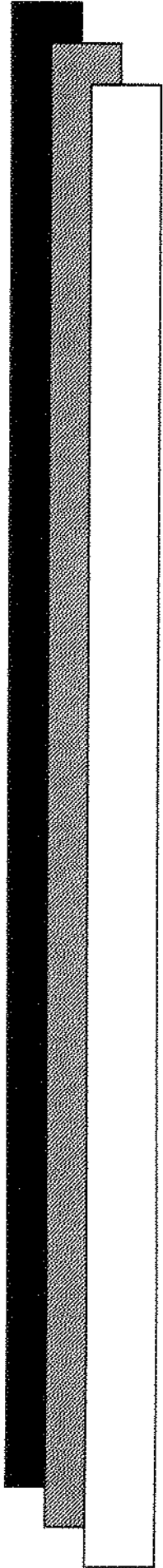
No entanto, os métodos manuais convencionais de realização da "exsanguíneo transfusão" parcial em pacientes adultos requerem muitas horas (em geral acima de 48 horas), tornando tedioso e relativamente ineficiente o procedimento (KERNOFF et al, 1977; LEGOUT et al, 1981), e podem resultar em oscilações potencialmente perigosas no volume sanguíneo do paciente (KLEIN, 1986).

KERNOFF et al (1977) foram os primeiros a descrever um procedimento de eritrocitaférese terapêutica. Foi utilizado uma separadora celular de fluxo contínuo (IBM modelo 2990) em um paciente de 19 anos, portador de anemia falciforme. O procedimento foi indicado pré-operatoriamente à cirurgia de colecistectomia. A anticoagulação no circuito extracorpóreo foi feita com heparina, dissolvida em solução fisiológica. O procedimento foi dividido em duas fases: Na primeira, 300 mililitros de hemácias do paciente foi desprezada, sendo repostos com solução fisiológica, com o propósito de reduzir a quantidade de sangue na corrente circulatória. Na segunda fase, 2825 mililitros de hemácias, do paciente, foram trocadas, com o equivalente volume de concentrados de hemácias homólogos e com hematócrito em torno de 80%. O procedimento demorou três horas e meia, sendo realizado com fluxo de 10 a 15 mililitros por minuto. Após completar a troca, o paciente recebeu transfusão adicional de 750 mililitros de concentrados de hemácias. A concentração de hemoglobina caiu de 8.0 g/dl para 6.3 g/dl após a primeira fase, mas ao término do procedimento elevou-se para 11.8 g/dl. A porcentagem das hemoglobinas S + F pré-procedimento era 97.7%, e caiu para 5.7% no final. Não houve qualquer efeito colateral ou desconforto para o paciente. O autor justificou o baixo fluxo sanguíneo pelas más condições venosas do doente e aferiu que, se fosse possível realizar o procedimento com fluxo de 40 mililitros por minuto, a demora do procedimento seria reduzida pela metade. Ele próprio reconhece, no seu trabalho, que provavelmente a transfusão adicional de 750 mililitros de hemácias após a troca foi desnecessária.

Os procedimentos de eritrocitaférese terapêutica, posteriormente, vêm sendo investigados por vários autores, demonstrando que os equipamentos disponíveis de separação celular podem

ser utilizados para substituição segura e efetiva das células contendo hemoglobina S (KEELING et al, 1980; KLEIN et al, 1980; KLEINMAN et al, 1981; LEE et al, 1991; MORRISON et al, 1984). A devolução do plasma autólogo, juntamente com as hemácias homólogas durante o procedimento, previne grandes variações do estado volêmico do paciente, além de minimizar os riscos de aloimunização leucoplaquetária e de proteínas plasmáticas. Além disso, também colaboram para a redução da sobrecarga de ferro (CESANA et al, 1989; CONTE et al, 1983) e expõe o paciente a um número reduzido de doadores homólogos.

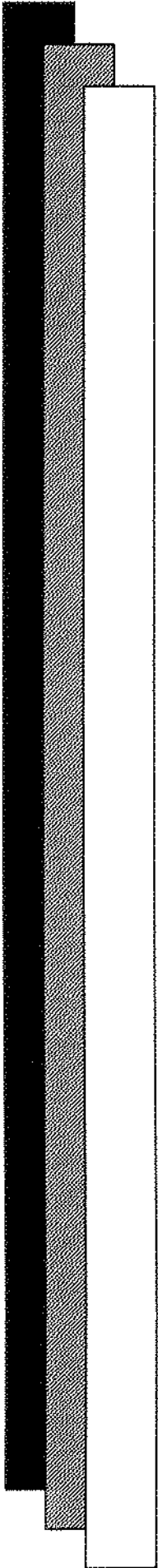
Na revisão bibliográfica realizada pelo autor, bem como a partir de conhecimento pessoal, não há qualquer relato sistematizado acerca da utilização da eritrocitaférese terapêutica automatizada em doentes falciformes no Brasil.



Objetivos

Os objetivos do presente trabalho foram:

1. Estudar em uma população brasileira portadora de doenças falciformes, os benefícios clínicos e laboratoriais relacionados aos procedimentos de eritrocitaférese terapêutica automatizada.
2. Estabelecer a morbidade intrínseca ao procedimento de eritrocitaférese terapêutica automatizada.
3. Estabelecer os padrões técnico-operacionais do procedimento específicos às doenças falciformes.
4. Caracterizar a viabilidade técnica, a segurança e a rapidez do método, comparando-o aos procedimentos convencionais.
5. Caracterizar a eritrocitaférese terapêutica como possível método de escolha na profilaxia e terapêutica de complicações das doenças falciformes.
6. Dentro do contexto assistencial hoje estabelecido em nossa instituição, avaliar a conveniência e oportunidade de tornar mais acessível tal procedimento, dentro de parâmetros previamente estabelecidos.



Casuística e Métodos

Pacientes:

Foram estudados 18 pacientes portadores de doença falciforme, 5 do sexo masculino (28%) e 13 do sexo feminino (72%), com idade entre 15 e 35 anos, submetidos a 24 procedimentos de eritrocitaférese terapêutica, no período de 18/11/92 a 29/3/95. 14 pacientes foram portadores de anemia falciforme (forma homozigótica - SS); três portadores de S β -talassemia e um paciente portador de hemoglobinopatia SC.

A tabela 1 sumariza os dados individuais de sexo, idade, hematimetria, eletroforese de hemoglobina ao diagnóstico com as porcentagens das hemoglobinas S, A2 e F, diagnóstico e a indicação médica dos procedimentos.

Os pacientes foram selecionados, para a realização dos procedimentos, do ponto de vista hemoterápico, pela disponibilidade de dois acessos venosos de grande calibre em membros superiores; peso corporal acima de 38 Kg; disponibilidade de concentrados de hemácias coletados há menos de 7 dias e compatíveis nos sistemas eritrocitários ABO, Rh, Kell, Duffy e Kidd e indicação médica conjunta das clínicas hematológica e hemoterápica. Não houve limite de idade.

As indicações foram subdivididas basicamente em: profilática: (a) complicações do terceiro trimestre de gestação - seis casos, sendo um gemelar; (b) pré-operatória - sete casos, três pré colecistectomia, quatro pré cirurgia ortopédica para necrose asséptica de cabeça de fêmur e um pré biópsia hepática a "céu aberto"; (c) substituição de programa de hipertransfusão - sete casos recorrentes de AVC; e terapêutica: dois casos de priapismo e um caso de pneumonia.

Nas indicações profiláticas, os critérios utilizados para a realização dos procedimentos foram:

- (1) gestação: a eritrocitaférese terapêutica foi realizada no início do terceiro trimestre da gestação, no intuito de baixar os níveis de HbS para menos de 30%. Foi indicado somente um procedimento por gestação, em torno da vigésima-segunda semana, e as pacientes, de acordo com a necessidade clínica, receberam concentrados de hemácias "lavadas" na ocasião do parto.
- (2) preparação pré-operatória: os procedimentos foram realizados em até sete dias prévios à cirurgia, objetivando a redução dos níveis de HbS para abaixo de 30%, na ocasião do ato operatório.

O objetivo da realização dos procedimentos de eritrocitaférese terapêutica em pacientes com acidente vascular cerebral foi o de substituir o programa de hipertransfusão. A frequência das sessões de eritrocitaférese foi a necessária para manter os níveis de HbS abaixo de 30%.

tabela 1: dados laboratoriais dos pacientes submetidos a eritrocitaférese terapêutica ao diagnóstico e indicação do procedimento

n	pac	sexo	id	Ht	Hb	ret	leuc	plaq	HbS	HbA2	HbF	diag	indicação
1	EBM	m	18	30.2	9.7	5.6	11300	559000	88.7	2.1	9.2	SS	AVC
2	LHV	f	26	23.5	7.9	6.5	9700	308000	90	2.7	7.3	SS	GRAVIDEZ
3	RRV*	f	16	---	---	---	---	---	---	---	---	SS	AVC
4	ZCSS	f	21	24.5	7.6	14.4	11200	424000	90	1.9	8.1	SS	GRAVIDEZ
5	ESA	f	20	20.2	7.2	---	8200	410000	93.1	2.2	4.7	SS	pré-op CCC
6	MCC	f	21	24.7	7.9	7.8	32100	377000	72.2	2.1	25.7	SS	GRAVIDEZ
7	JLS	f	15	25.7	8.7	4.0	16800	480000	88.1	1.9	10.0	SS	pré-op CCC
8	EAVPC	f	31	24.0	7.6	6.3	11700	379000	91.4	2.8	5.8	SS	pré-op ORT:NACF
9	RZ	m	21	31.9	10.8	4.0	10400	---	90.7	4.0	5.3	Sβ-tal	pré-op ORT:NACF
10	AMAA	f	24	26.0	8.5	---	8500	116000	S=58	---	---	SC	GRAV. GEMELAR
11	AV	f	22	21.6	6.9	---	15600	567000	84.7	4.0	1.3	Sβ-tal	GRAVIDEZ
12	AAMF	m	18	22.0	7.0	39.2	9900	444000	92.9	3.0	4.1	SS	PRIAPRISMO
13	SSEO	m	34	29.0	9.9	---	12300	---	80.9	2.3	16.9	SS	PRIAPRISMO
14	ECV	f	17	29.2	8.9	---	18000	626000	87.0	4.2	8.8	Sβ-tal	PNEUMONIA
15	MAM	f	18	23.9	7.9	19.6	15600	281000	95.2	2.5	2.3	SS	pré-op CCC + esplen.
16	RCC	f	35	34.0	11.4	0.9	8000	381000	87.2	2.1	10.7	SS	pré-op ORT:NACF
17	RCA	m	31	26.5	9.1	6.7	16400	420000	90.1	1.6	8.3	SS	pré-op: Bx hepática
18	JPA	f	20	24.9	8.3	20.0	15100	723000	92.8	1.6	5.6	SS	GRAVIDEZ

* paciente encaminhada por outro serviço, já com diagnóstico e transfundida recentemente. CCC:colecistectomia. NACF: necrose asséptica de cabeça de fêmur. Bx hepática: biópsia hepática. esplen: esplenectomia.

Em pacientes com priaprismo, o procedimento de eritrocitaférese terapêutica foi indicado após se descartar outros fatores desencadeantes, tais como, infecções uretrais, prostáticas, urinária baixa, e também após ser tentado as medidas conservadoras como hidratação e calor local. A porcentagem de HbS foi reduzida para menos de 30%.

No paciente com pneumonia, a eritrocitaférese terapêutica foi indicada na tentativa de melhorar o fluxo sanguíneo pulmonar.

Os pacientes foram encaminhados pela disciplina de Hematologia Clínica da UNICAMP e pelo CIPOI (Centro Integrado de Pesquisa Onco-hematológicas na Infância). Na avaliação admissional dos pacientes, além da observação dos dados antropométricos e das condições venosas, foram solicitados os exames imuno-hematológicos de determinação da tipagem ABO, "fenotipagem" eritrocitária para os sistemas Rh-Hr, Kell, Duffy e Kidd e teste de "Coombs indireto". Quando o teste de "Coombs indireto" foi positivo, procedeu-se à identificação do anticorpo envolvido. Estes dados são mostrados na tabela 2.

Com exceção da paciente de número 14, que apresentava quadro de insuficiência respiratória com respiração assistida, todos os procedimentos foram realizados ambulatorialmente.

Imediatamente antes e logo após cada procedimento, foi feita avaliação clínica com determinação dos dados antropométricos e dos sinais vitais, além da propedêutica cardíaca, pulmonar e abdominal.

Na tabela 3 são mostrados os dados de peso, altura, volemia aproximada e volume eritrocitário aproximado calculado com base no hematócrito pré-procedimento. Estes dados foram necessários para o cálculo do volume de troca.

Também foi feita a avaliação laboratorial, imediatamente antes e 30 a 40 minutos após os procedimentos, com coleta de amostras de sangue para hematimetria, contagem de reticulócitos, eletroforese de hemoglobina (com dosagens de HbF, S e A2) e as dosagens de bilirrubinas direta e indireta, de sódio, de potássio, de cálcio e de fósforo.

Todos os pacientes ou responsáveis (em caso de minoridade ou impossibilidade) foram adequadamente informados sobre a anticoagulação, riscos e benefícios do procedimento, com consentimento expresso para cada procedimento.

Tabela 2: fenotipagem eritrocitária dos pacientes submetidos a procedimentos de eritrocitaférese terapêutica

N	pac	ABO	Rh	Kell	Duffy	Kidd	PAI	Ac identificados
1	EBM	O	DCcee	K-	Fy(a+)	Jk(a+)	neg	
2	LHV	A2	DccEe	K-	Fy(a+)	Jk(a+)	neg	
3	RRV	B	DCcee	K+	Fy(a-)	Jk(a+)	neg	
4	ZCSS	B	DCcee	K-	Fy(a-)	Jk(a+)	neg	
5	ESA	O	DccEE	K-	Fy(a+)	Jk(a+)	neg	
6	MCC	A	DCcee	K-	Fy(a+)	Jk(a+)	neg	
7	JLS	O	DCcee	K-	Fy(a+)	Jk(a+)	neg	
8	EAVPC	O	DccEe	K-	Fy(a-)	Jk(a+)	pos	Anti-Le (a)
9	RZ	A	DccEe	K-	Fy(a-)	Jk(a-)	neg	
10	AMAA	A	Dccee	K-	Fy(a-)	Jk(a+)	neg	
11	AV	A2	DCCee	K-	Fy(a+)	Jk(a+)	neg	
12	AAMF	O	DccEE	K-	Fy(a-)	Jk(a+)	pos	Anti-e
13	SSOE	O	Dccee	K-	Fy(a-)	Jk(a+)	neg	
14	ECV	A2	DCcEe	K-	Fy(a+)	Jk(a+)	neg	
15	MAM	O	Dccee	K-	Fy(a-)	Jk(a-)	neg	
16	RCC	O	Dccee	K-	Fy(a+)	Jk(a+)	pos	Anti-E
17	RCA	A2	DCcee	K-	Fy(a-)	Jk(a+)	neg	
18	JPA	O	Dccee	K-	Fy(a-)	Jk(a+)	pos	Anti-E

PAI: pesquisa de anticorpos irregulares

tabela 3: dados antropométricos e volêmicos dos pacientes imediatamente antes de serem submetidos a procedimentos de eritrocitaférese terapêutica

n	pac	peso(Kg)	alt.(m)	volemia aprox.(ml)	Ht pré (%)	volume eritrocitário (ml)
1A	EBM	60	1.59	3960	35.7	1414
1B		56.5	1.59	3729	28.1	1048
1C		58	1.59	3828	30.4	1164
1D		59	1.60	3894	30.1	1172
1E		63	1.60	4158	30.2	1256
2	LHV	59	1.65	3540	17.6	623
3A	RRV	38.8	1.56	2328	21.2	494
3B		40	1.56	2400	24.8	595
4	ZCSS	61.2	1.60	3672	19.6	720
5	ESA	51.5	1.56	3090	20.2	624
6	MCC	59	1.61	3540	23.0	814
7	JLS	57	1.65	3420	26.7	913
8	EAVPC	53	1.65	3180	22.8	725
9A	RZ	67	1.73	4422	34.3	1517
9B		70	1.73	4620	29.8	1377
10	AMAA	69.5	1.68	4170	26.7	1113
11	AV	62	1.65	3720	19.7	733
12	AAMF	44	1.65	2640	24.4	644
13	SSOE	67	1.85	4422	22.3	986
14	ECV	39	1.50	2340	33.4	782
15	MAM	49	1.63	2940	20.1	591
16	RCC	59	1.64	3940	21.5	761
17	RCAF	60	1.73	3960	27.7	1097
18	JPA	44	1.50	2904	22.6	656

volemia aproximada: homens: 66ml/kg; mulheres: 60ml/kg. volume eritrocitário: Ht x volemia aproximada.

Métodos:

a. exames laboratoriais:

1. **hemograma:** a contagem dos glóbulos vermelhos, dos glóbulos brancos e das plaquetas e a dosagem da hemoglobina foram obtidas empregando-se o aparelho CELL-DYN 1600 (Abbott - California - USA, 1989), rotineiramente utilizado no laboratório de hematologia do Hemocentro da UNICAMP.

O hematócrito das bolsas de sangue infundidas foi obtido por centrifugação (método do microhematócrito).

2. **reticulócitos:** Foi empregado o método do azul cresil brilhante, com contagem diferencial de 1000 hemácias (10 campos de 100).
3. **eletroforese da hemoglobina:** O estudo eletroforético das hemoglobinas foi realizado em amostras de sangue colhidas em EDTA a 10% (1 mg/ml de sangue). A corrida eletroforética foi realizada em fitas de acetato de celulose, em pH 8.9 (LEHMANN & HUNSTMAN, 1974). A determinação da hemoglobina fetal foi realizada pelo método da desnaturação alcalina (PEMBREY et al, 1972). A dosagem da hemoglobina A2 foi obtida após eluição das frações hemoglobínicas obtidas na eletroforese e quantificadas por espectrofotometria (WEATHERALL & CLEGG, 1983). A determinação do percentual da HbS foi feita pelo método de solubilidade, padronizado no Laboratório de Patologia Clínica do HC-UNICAMP (Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas).
4. **bioquímica sanguínea:** A determinação dos dados bioquímicos foi realizada conforme as padronizações do laboratório de patologia clínica do HC-UNICAMP. Os exames, métodos, bem como a variação normal são mostrados na tabela 4.
5. **determinação do grupo sanguíneo ABO/Rh:** a determinação do grupo sanguíneo ABO/Rh nas amostras de sangue dos pacientes e das bolsas de concentrado de hemácias infundidas foi realizada conforme padronização do Laboratório de Imuno-hematologia do Hemocentro da UNICAMP.
6. **provas de compatibilidade transfusional, prova de "Coombs direto e indireto":** foram realizadas em tubo conforme padronização do Laboratório de Imuno-hematologia do Hemocentro da UNICAMP.
7. **fenotipagem eritrocitária:** foram realizados exames de "fenotipagem" dos antígenos eritrocitários dos sistemas Rh, Kell, Duffy e Kidd nos pacientes e nas unidades de

tabela 4: métodos laboratoriais utilizados para determinação bioquímica em pacientes com doença falciforme. Ref: TIETZ, 1990.

exame	método	faixa normal
bilirrubina direta	colorimétrico: Jendrassik-Grof	0.1-0.4 mg/dl
bilirrubina indireta	colorimétrico: Jendrassik-Grof	0.2-0.8 mg/dl
sódio	fotometria de chama	135-150 mEq/l
potássio	fotometria de chama	3.5-5.1 mEq/l
cálcio total	soro-colorimétrico: cresolftaleína-complexona	8.4-10.2 mg/dl
fósforo inorgânico	enzimático-colorimétrico: hipoxantina a xantina	4.5-5.5 mg/dl

concentrados de hemácias infundidas, segundo padronização do Laboratório de Imunohematologia do Hemocentro da UNICAMP.

A "fenotipagem" dos antígenos Rho(D), Rh'(C), Rh"(E), hr'(c) e hr"(e) do sistema Rh, foi realizada pelo teste de aglutinação em microplaca (DIXON, 1984).

A determinação dos fenótipos e prováveis genótipos Rh foi realizada de acordo com o modelo genético proposto por TIPPET (1986).

A "fenotipagem" dos antígenos K (Kell) e k (cellano) do sistema Kell; dos antígenos Fy(a) e Fy(b) do sistema Duffy e dos antígenos Jk(a) e Jk(b) do sistema Kidd foi realizada pelo método de gel centrifugação (LAPIERRE, 1990).

8. **sorologia:** todas as unidades transfundidas foram sorologicamente negativas para as doenças infecciosas conforme legislação em vigor (portaria 721 do Ministério da Saúde).

b. cálculos:

1. **volemia aproximada:** A volemia aproximada foi calculada multiplicando-se o peso do paciente por 66 ml nos homens e 60 ml nas mulheres. Tal dado é útil para se calcular o volume eritrocitário (ou massa globular teórica) e a quantidade de sangue a ser trocada (AABB Technical Manual, 1990).
2. **volume eritrocitário aproximado:** o valor do volume eritrocitário foi obtido multiplicando-se a volemia do paciente pelo seu hematócrito, imediatamente antes do procedimento. Para se calcular o volume a ser trocado e, posteriormente, o efetivamente trocado, multiplicou-se o volume das bolsas infundidas e retiradas pelos seus hematócritos, respectivamente.
3. **transformação de g para ml:** as bolsas infundidas e retiradas foram pesadas em balança analítica. Para a transformação de g para ml (ou de massa para volume), utilizou-se a fórmula abaixo (CAIRUTAS, 1985):

$$\text{volume da bolsa em ml} = \frac{\text{peso da bolsa total} - \text{peso da bolsa vazia c/ ac}}{\text{densidade (1.09)}}$$

4. **hematócrito médio:** o hematócrito médio das bolsas infundidas e retiradas foram calculados somando-se os volumes eritrocitários aproximado de cada bolsa e dividindo-se pela soma dos volumes das bolsas.
5. **volume real processado:** é a quantidade de sangue do paciente que entrou no equipamento. Calcula-se subtraindo, do volume mostrado no "display" volume processado (inferior - figura 5), a concentração de anticoagulante multiplicada pelo volume processado. Para tanto, utilizamos a seguinte fórmula:
$$\text{Vol. real process. (ml)} = \text{vol "display" (ml)} - \text{conc de anticoag} \times \text{vol "display"}$$
6. **volume total infundido:** é mostrado no "display" de volume infundido do equipamento (figura 6), que traduz a quantidade de plasma mais o anticoagulante mais o soro de hidratação e os concentrados de hemácias infundidos durante o procedimento. É tudo o que retornou ao paciente.
7. **balanço volumétrico total:** é a diferença entre o volume real processado e o volume total infundido.

8. ***balanço do volume eritrocitário (ou massa globular teórica):*** é a diferença entre a soma dos volumes eritrocitários das bolsas de sangue retiradas e a soma dos volumes eritrocitários das bolsas infundidas.
9. ***efetividade do procedimento quanto à porcentagem de queda da hemoglobina S:*** é a diferença entre a porcentagem de HbS inicial e a final (pré e pós) em relação à inicial.
10. ***cálculo da quantidade de hemácias a ser retirada:*** foi padronizado a retirada de hemácias correspondente a 80 a 100% da volemia do paciente. O balanço eritrocitário positivo, negativo ou neutro foi baseado na quantidade de hemácias a serem infundidas. Na prática, o processo de retirada termina quando o volume nas bolsas de sangue de estorno mais o do interior da máquina (+/- 200 ml), com hematócrito presumido de 60% atinge de 80 a 100% o volume eritrocitário do paciente. O hematócrito provável destas bolsas é de 60%.
11. ***tempo do procedimento:*** foi medido desde a punção da via de retirada até o término da reinfusão.

c. preparação dos concentrados de hemácias infundidos:

Os concentrados de hemácias infundidos foram recentes, isto é, com o máximo de sete dias de estocagem. Foram "lavados" duas vezes a 3500 rpm, por 15 minutos, a quatro graus centígrados, em centrífuga Sorvall RC3B, o que representou uma força gravitacional de 7162g. Antes do procedimento, estes hemocomponentes ficaram por 10 a 30 minutos em banho-maria a 37 graus centígrados, visto que não existe mecanismo de aquecimento na via de infusão do equipamento (só existe na câmara de separação). Além disso, o alto fluxo de infusão não permite a instalação de sistemas de aquecimento por "serpentina". Os concentrados de hemácias foram infundidos no máximo seis horas após a lavagem. Todos os concentrados de hemácias infundidos não apresentaram HbS e foram compatíveis "fenotipicamente" para os sistemas Rh, Kell, Duffy e Kidd.

d. procedimento:

A eritrocitaférese terapêutica automatizada consiste na depuração dos eritrócitos do paciente, em um separador celular, com transfusão simultânea de concentrados de hemácias. O volume eritrocitário depurado, no caso de pacientes com doença falciforme, deve ser em torno de 0.8 a 1.0 vez a "massa" globular.

Foi utilizada no estudo a separadora automática de células sanguíneas por fluxo contínuo Dideco Vivacell, modelo BT-798 CE (Mirandola-Itália) (figura 1), através da adaptação do kit de citaférese (ref. 460F-405). Esta adaptação consistiu no seccionamento da linha de concentrado de hemácias, desviando-o para uma bolsa de estorno. Os concentrados de hemácias homólogos de substituição foram infundidos junto com o plasma autólogo pela via de reinfusão de plasma (figura 2).

O equipamento emprega o princípio da centrifugação, estratificando os componentes sanguíneos de acordo com sua densidade, em uma câmara de separação (figura 3).

O sangue total, coletado do paciente, percorre o circuito extracorpóreo impulsionado por um sistema de bombas de propulsão (figura 4).

O concentrado de hemácias, aspirado pela referida bomba é desprezado em uma bolsa de coleta. A via de coleta do concentrado leuco-plaquetário permanece fechada. O plasma sai pela via eferente rumo a uma bolsa transitória. Desse local será reinfundido junto com os concentrados de hemácias homólogos de substituição, pela veia contralateral do paciente.

O controle do nível de hemácias dentro da câmara de separação é feito constantemente pela regulagem do fluxo da bomba de concentrado de hemácias e visualizado através de um vídeo-monitor. Os controles do volume processado mais o anticoagulante, do volume reinfundido total (soro de hidratação mais o plasma e mais o concentrado de hemácias homólogo) e da quantidade de plasma represada na bolsa transitória, são mostradas nos "displays" inferior, central e superior respectivamente. A correta observação e regulagem destes controles, permite manter o paciente o mais normovolêmico possível durante o procedimento (figura 5).

A figura 6 mostra o painel de controles do equipamento.

O sangue do paciente, no circuito extracorpóreo, é anticoagulado com solução ACD-A, na proporção de 1:12, decrescendo progressivamente para 1:16, no decorrer do procedimento (média de 1:14). A temperatura da câmara de centrifugação permanece entre 34 e 36 graus centígrados.

Nos primeiros minutos do procedimento, concomitantemente ao início da retirada, procedeu-se à hidratação do paciente com solução fisiológica a 0.9%, com volume equivalente a 10% da volemia estimada do paciente. Esta conduta objetivou a prevenção de crises de falcização durante o procedimento.

Os pacientes permaneceram em monitorização cardíaca durante todo o procedimento (figura 7).

Para se calcular a velocidade do sangue proveniente das bolsas a serem infundidas, fixou-se o valor a ser conquistado na balança analítica, dividindo-se o volume eritrocitário a ser retirado por 0.6 (hematócrito estimado de 60%) e subtraindo 200 ml (valor aproximado de sangue dentro do circuito da máquina). Dividiu-se este resultado pelo número de concentrado de hemácias a ser infundido. O valor resultante deste cálculo, foi o intervalo para infusão de cada concentrado de hemácias homólogo.

No anexo I, fazemos a descrição técnico-operacional detalhada do procedimento.



figura 1: equipamento Dideco Vivacell modelo BT 798 CE/A utilizado para a realização de procedimentos de eritrocitaférese terapêutica

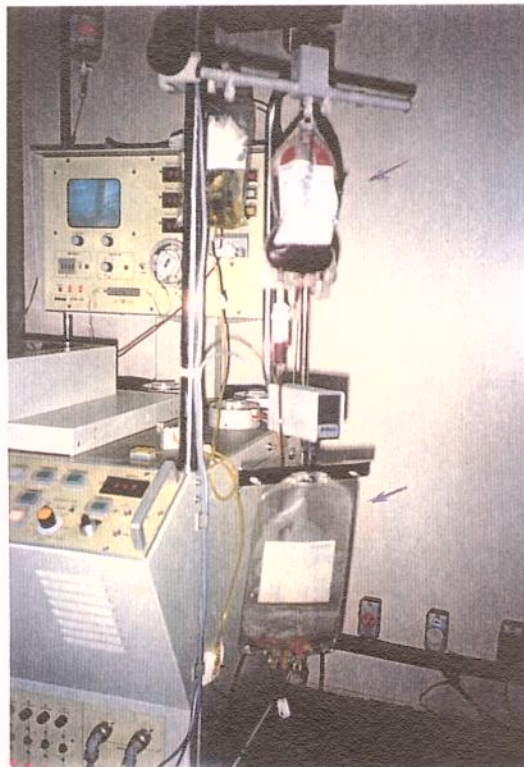


figura 2: visão da via de reinfusão de plasma e glóbulos vermelhos

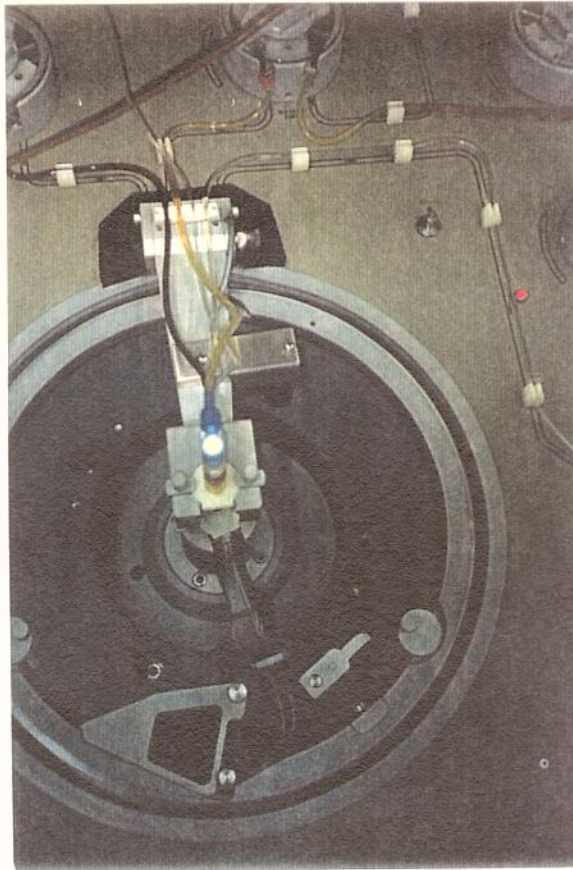


figura 3: câmara de separação onde os componentes sanguíneos são estratificados

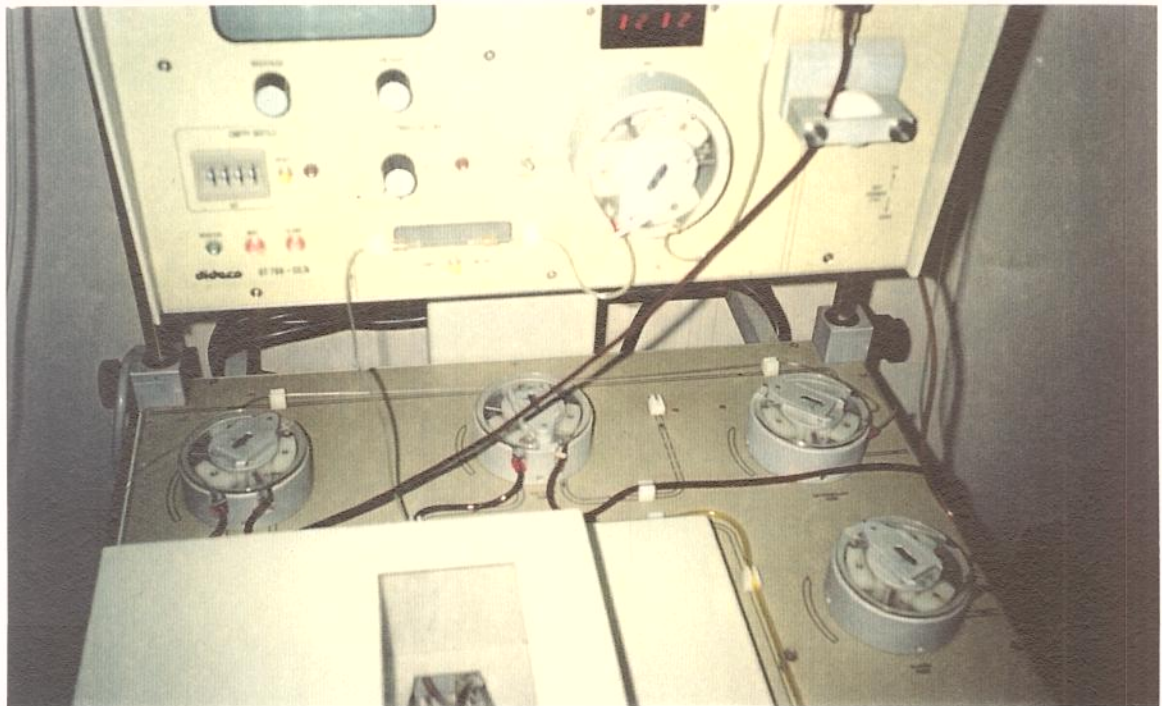


figura 4: sistema de bombas que propulsionam o sangue no circuito extracorpóreo

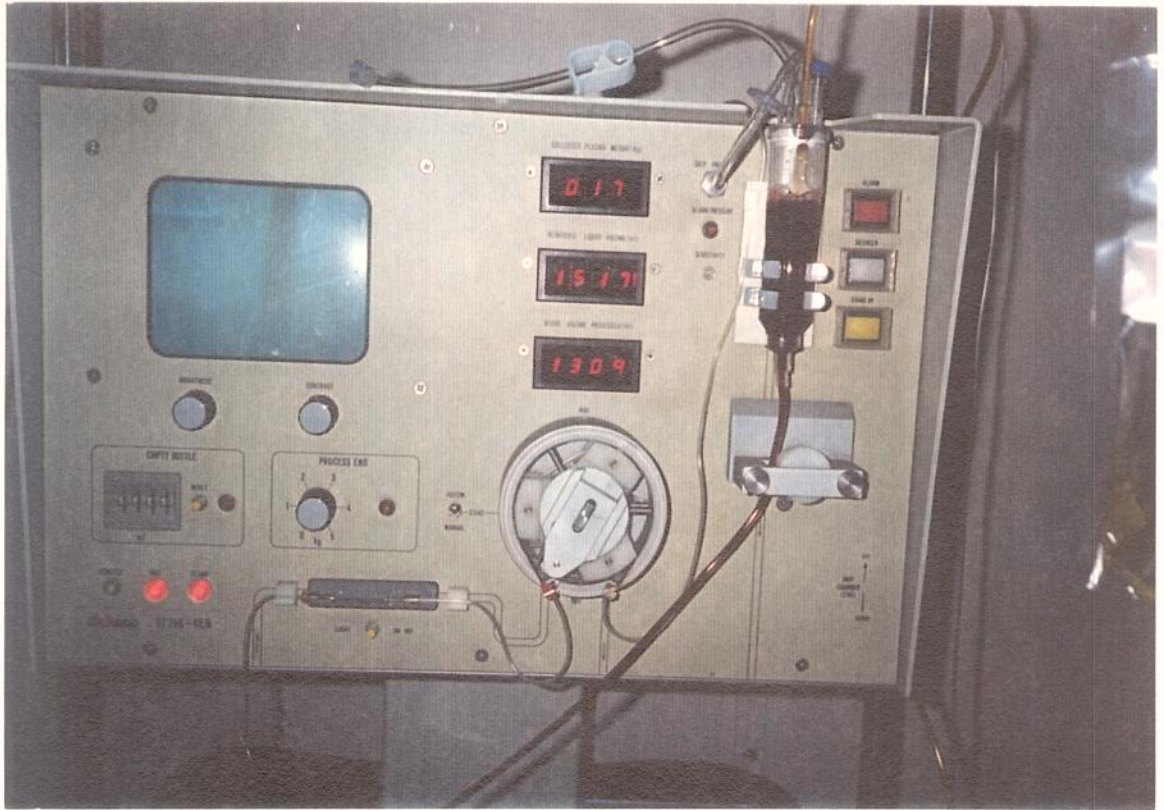


figura 5: vídeo-monitor e "displays" que garantem maior segurança ao procedimento.

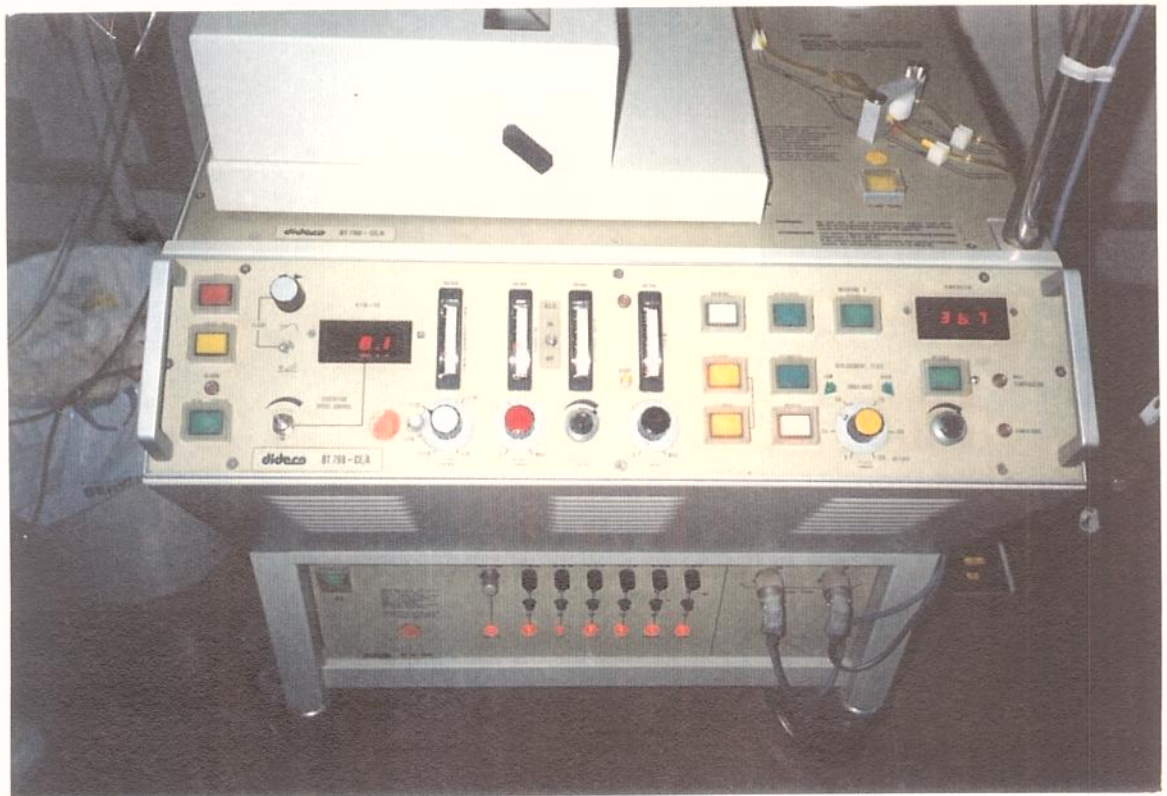


figura 6: painel de controles do equipamento.



figura 7: monitorização cardíaca durante procedimentos de eritrocitaférese terapêutica

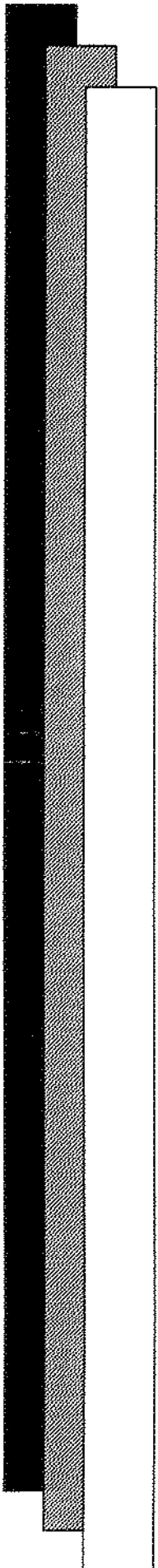
e. análise estatística:

A análise estatística foi realizada sob a supervisão do Serviço de Estatística da Comissão de Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

Foram calculados a média e o desvio padrão dos dados laboratoriais coletados e dos parâmetros volumétricos. Para comparar os resultados pré e pós-procedimento, utilizou-se o teste "t" de Student para amostras pareadas quando as suposições de normalidade eram satisfeitas. Caso contrário, foram utilizados testes não paramétricos para amostras relacionadas.

Os testes foram conduzidos com um nível de significância (α) de 5%.

Foi utilizado o coeficiente de Pearson para a análise de correlações.



*Resultados e
Análise dos Resultados*

a. tolerância dos pacientes ao procedimento:

Os 18 pacientes submetidos à eritrocitaférese terapêutica não apresentaram qualquer tipo de morbidade associada ao procedimento. Todos o toleraram sem maiores dificuldades, não demonstrando desconforto ou alterações no estado de consciência. Os sinais vitais permaneceram estáveis.

Os dados de pressão arterial, pulso e frequência respiratória são mostrados na tabela 5.

Note-se que todos os valores permaneceram dentro de níveis normais.

Os efeitos colaterais do procedimento foram leves, traduzidos basicamente por discreta parestesia perioral (formigamento) na maioria dos pacientes. Este sintoma ocorre devido à administração do anticoagulante citratado. Não houve a necessidade de administrarmos o gluconato de cálcio ou qualquer outra medida terapêutica, pois com a diminuição do fluxo de reinfusão, a melhora foi completa em poucos minutos.

Não foi detectada qualquer tipo de reação transfusional imediata ou tardia durante o período do estudo.

A monitorização cardíaca contínua durante o procedimento não evidenciou qualquer alteração significativa.

Não foi administrada a heparina na ocasião dos procedimentos, e não houve qualquer evidência de complicação trombótica.

b. variação laboratorial:

b.1. dados hematológicos:

Os dados hematimétricos e de eletroforese de hemoglobina anteriores e 30 a 40 minutos posteriores ao procedimento são apresentados na tabela 6.

tabela 5: sinais vitais imediatamente antes e logo após procedimentos de eritrocitaférese terapêutica

n	pac	PA pré	PA pós	FC pré	FC pós	FR pré	FR pós
1a	EBM	100x70	100x80	88	80	20	20
1b		110x70	110x60	96	92	22	18
1c		110x80	120x80	84	80	20	20
1d		140x80	130x80	92	90	22	20
1e		120x70	110x50	120	100	20	20
2	LHV	130x80	120x80	100	88	28	24
3a	RRV	110x60	110x50	82	86	26	22
3b		110x80	110x70	72	72	20	20
4	ZCSS	120x70	120x70	76	76	18	18
5	ESA	120x80	130x90	88	72	20	16
6	MCC	120x80	120x90	88	84	24	20
7	JLS	110x80	120x80	80	76	20	20
8	EAVPC	90x70	90x60	72	70	20	18
9a	RZ	130x80	130x80	88	88	16	12
9b		145x100	130x90	80	72	18	18
10	AMAA	120x70	120x80	104	96	32	22
11	AV	130x70	110x70	102	96	32	28
12	AAMF	90x60	100x60	72	72	24	24
13	SSOE	100x70	110x60	58	60	16	18
14	ECV	90x60	100x60	120	114	resp	resp
15	MAM	120x60	110x60	80	84	22	20
16	RCC	110x80	110x70	62	60	20	20
17	RCAF	110x70	100x70	84	84	20	20
18	JPA	100x60	110x70	88	88	26	18

PA: pressão arterial em mmHg; FC: frequência cardíaca em batimentos por minuto; FR: frequência respiratória em movimentos por minuto. resp: paciente no respirador.

tabela 6: dados hematimétricos e eletroforese de hemoglobina antes e após eritrocitaférese terapêutica

n	pac	Ht (a) (%)	Ht (d) (%)	Hb (a) (g%)	Hb (d) (G%)	ret(a) (%)	ret(d) (%)	leuc (a) (/mm ³)	leuc (d) (/mm ³)	plaq(a) (/mm ³)	plaq(d) (/mm ³)	HbS (a) (%)	HbS(d) (%)
1a	EBM	35.7	35.9	11.9	11.8	11.2	4.2	13400	12900	473000	278000	35.0	10.5
1b		28.1	26.3	9.8	9.1	5.0	2.9	12700	7300	817000	479000	61.4	20.8
1c		30.4	31.2	9.6	9.9	nr	nr	13400	15100	583000	397000	90.9	27.4
1d		30.1	35.3	10.5	11.6	20.3	8.0	15300	17800	323000	220000	60.0	15.6
1e		30.2	29.7	9.7	9.9	5.6	nr	11300	11900	559000	200000	62.0	15.0
2	LHV	17.6	24.9	6.1	8.7	nr	nr	11300	9000	308000	252000	88.4	27.0
3a	RRV	21.2	25.8	7.5	9.0	11.3	2.8	15500	8300	318000	182000	42.0	13.7
3b		24.8	23.0	8.8	7.8	3.8	2.1	21200	10700	115000*	153000	35.0	12.3
4	ZCSS	19.6	21.8	7.0	7.3	11.3	10.0	10900	8200	386000	198000	90.0	33.6
5	ESA	20.2	23.8	7.2	8.5	nr	nr	8200	8200	410000	292000	97.0	26.0
6	MCC	23.0	28.4	7.6	9.2	14.1	8.3	23600	22700	352000	241000	78.6	24.5
7	JLS	26.7	29.4	8.7	9.8	12.8	5.4	18800	24800	531000	298000	88.3	23.3
8	EAVFC	22.8	32.6	7.2	10.9	2.2	1.8	10500	18100	288000	199000	91.6	18.0
9a	RZ	34.3	33.5	11.3	10.8	2.5	0.7	11000	10400	260000	163000	63.2	27.7
9b		32.4	30.7	10.2	10.1	nr	nr	11200	16500	156000	108000	nr	nr
10	AMAA	26.7	30.4	8.4	9.6	4.3	2.7	7600	7400	107000	93000	58.0	16.4
11	AV	19.7	27.2	6.0	8.7	11.2	5.1	16700	13900	390000	279000	90.0	16.8
12	AAMF**	24.4	25.1	7.6	8.2	5.9	3.8	8600	7400	736000	452000	32.8	nr
13	SSOE	22.3	23.7	7.5	8.0	9.5	10.4	9500	9300	305000	304000	88.5	35.6
14	ECV	33.4	25.0	10.3	7.4	nr	nr	33800	nr	348000	nr	87.0	21.0
15	MAM	20.1	27.4	6.7	9.0	10.5	nr	19400	22100	200000	137000	95.2	26.2
16	RCC	21.5	27.5	7.2	9.1	nr	nr	14700	21300	464000	251000	93.9	22.3
17	RCAF	27.7	33.0	9.3	10.7	nr	9.0	13200	12000	395000	nr	91.3	30.8
18	JPA	22.6	23.8	7.4	7.4	23.0	8.1	11400	9700	810000	538000	95.8	37.0
	média	25.6	28.1	8.5	9.3	9.7	5.3	14300	13260	401417	259545	74.6	22.8
	dp	5.2	4.0	1.6	1.3	5.9	3.2	5840	5511	194993	117628	22.0	7.6
	mediana	24.6	27.5	8.0	9.2	10.5	4.7	12950	11950	369000	246000	88.3	22.8

*agregado; **resultado parcial; Ht: hematócrito; Hb: hemoglobina; Ret: reticulócitos; leuc: leucócitos; plaq: plaquetas; HbS: porcentagem de hemoglobina S; (a): antes; (d): depois; nr: não realizado

Observa-se nesta tabela, que ocorreu aumento dos valores de hematócrito após o procedimento, de 25.6 +/-5.2% para 28.1 +/- 4.0%. Esta diferença foi estatisticamente significativa (p=0.005). O mesmo aconteceu em relação aos níveis de hemoglobina, isto é, antes: 8.5 +/- 1.6g% e após: 9.3 +/- 1.3g% (p=0.0083).

Em relação ao número de reticulócitos, houve diminuição dos seus valores após a eritrocitaférese terapêutica. Tal redução foi de 9.7 +/- 5.9% antes para 5.3 +/- 3.2% após. Estes dados apresentam significância estatística (p=0.0053).

A contagem leucocitária total não diferiu significativamente antes e após o procedimento (14300 +/- 5840/mm³ e 13260 +/- 5511/mm³ respectivamente), mostrando p=0.8586.

A eritrocitaférese terapêutica ocasionou diferença significativa da contagem das plaquetas dos pacientes, de 401417 +/- 194993/mm³ antes para 259545 +/- 117628/mm³ após, com p=0.0001. Esta queda, porém, não atingiu níveis críticos que pudessem expor os pacientes a riscos hemorrágicos.

Bastante significativa foi a diminuição da porcentagem da hemoglobina S, cujos níveis antes do procedimento eram de 74.6 +/- 22.0% e após foram 22.8 +/- 7.6% (p=0.0001).

A efetividade do procedimento quanto à queda da hemoglobina S foi em média 69.81 +/- 7.05%, variando de 56.17 a 81.33%. Houve baixa correlação estatística entre esta efetividade e os níveis de hemoglobina S antes da eritrocitaférese (r=0.25535).

As amostras para determinação da eletroforese de hemoglobina do procedimento número 9b chegaram coaguladas ao laboratório, o que não permitiu sua quantificação. No procedimento número 8, uma das unidades de concentrado de hemácias infundida continha hemoglobina C (o doador é portador de estigma de HbC), detectada na eletroforese de hemoglobina pós-procedimento. Não observamos qualquer manifestação clínica nociva em razão desta infusão.

No procedimento número 12, não foi considerada a eletroforese de hemoglobina após o procedimento, devido ao reduzido volume processado. Além disso, após o procedimento, o paciente recebeu duas unidades de concentrado de hemácias por transfusão convencional.

A porcentagem de hemoglobina S antes do procedimento 1a, 1b, 1d, 1e, 3a, 3b, 9a e 12, foram baixas devido à remanescência de hemoglobina A decorrente de transfusões prévias recentes.

Houve baixa correlação entre o hematócrito das bolsas de estorno das hemácias e o hematócrito dos pacientes imediatamente antes do procedimento (r= -0.08909).

b.2. dados bioquímicos:

As determinações bioquímicas antes e depois da eritrocitaférese terapêutica são apresentadas na tabela 7.

A diminuição dos valores de bilirrubina indireta após o procedimento (3.77 +/-4.61 mg/dl e 2.99 +/- 3.43 mg/dl respectivamente) foi estatisticamente significativa (p=0.04), o mesmo ocorrendo para o potássio (4.56 +/- 0.95 mEq/l antes e 3.81 +/- 0.52 mEq/l após) com p=0.0003 e o cálcio (9.81 +/- 0.5 mg/dl antes e 8.84 +/- 0.55 mg/dl após) com p=0.01). Estas diferenças não causaram problemas clínicos aos pacientes.

Os valores de bilirrubina direta, sódio e fósforo inorgânico antes e após os procedimentos de eritrocitaférese terapêutica não foram estatisticamente significativas, com p=0.25; 0.06 e 0.26 respectivamente.

Foram utilizados testes não paramétricos para a análise estatística das bilirrubinas direta, e indireta, cálcio, e fósforo inorgânico.

c. procedimento:

Cada procedimento processou em média 3125 +/- 544 ml de sangue total. Foram infundidos 3921 +/-613 ml, resultando um balanço positivo médio de 750 +/- 228 ml.. O fluxo médio de retirada foi 42.0 +/- 7.2 ml/min, com tempo médio de procedimento de 91.8 +/- 27.3 minutos.

A tabela 8 sumariza estes dados.

tabela 7: dados bioquímicos antes e depois dos procedimentos de eritrocitaférese terapêutica

n	pac	BD (a)	BD (d)	BI (a)	BI (d)	Na (a)	Na (d)	K (a)	K (d)	Ca (a)	Ca (d)	Pi (a)	Pi (d)
1a	EBM	nr	nr	nr	nr	141	144	5.4	3.9	9.3	nr	4.5	nr
1b		0.3	0.2	0.6	0.6	145	142	4.4	3.7	7.6	8.0	nr	nr
1c		nr	nr	nr	nr	135	139	6.4	3.5	9.2	8.8	nr	nr
1d		nr	nr	nr	nr	nr	144	nr	3.8	nr	nr	nr	nr
1e		nr	0.7	nr	0.6	144	147	4.3	4.0	nr	nr	nr	nr
2	LHV	0.4	0.3	1.9	1.8	143	147	5.4	3.9	9.8	8.9	4.2	4.0
3a	RRV	0.7	0.8	2.7	2.1	143	143	4.9	3.5	9.5	9.2	nr	nr
3b		0.7	0.8	3.0	2.6	132	140	3.3	3.2	9.6	9.5	nr	nr
4	ZCSS	8.0	7.7	17.5	12.8	142	139	4.7	3.6	9.0	8.2	nr	nr
5	ESA	0.8	0.7	4.4	4.2	137	143	4.1	3.5	9.0	8.8	nr	nr
6	MCC	1.3	2.0	1.5	1.2	144	146	5.3	4.1	9.1	10.1	nr	nr
7	JLS	1.2	1.3	10.2	8.9	142	145	6.0	3.9	9.4	9.0	4.9	4.5
8	EAVPC	nr	nr	nr	nr	137	139	3.8	3.4	nr	nr	nr	nr
9a	RZ	0.7	0.4	1.7	1.6	140	136	3.6	3.5	9.7	8.6	nr	nr
9b		0.6	0.5	3.0	3.2	143	143	4.0	4.0	9.4	8.6	4.6	5.5
10	AMAA	0.8	0.5	0.6	0.5	139	139	3.7	3.6	8.4	8.1	3.8	3.6
11	AV	1.0	0.8	1.7	1.1	139	138	4.7	3.6	nr	nr	2.9	3.1
12	AAMF	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr
13	SSOE	1.8	0.6	1.6	1.1	136	137	nr	4.8	nr	9.4	nr	3.4
14	ECV	nr	nr	nr	nr	139	140	2.8	3.1	nr	nr	nr	nr
15	MAM	nr	nr	nr	nr	139	138	5.6	4.1	8.9	8.9	3.9	3.4
16	RCC	nr	nr	nr	nr	140	141	4.2	3.6	8.9	8.5	4.6	3.7
17	RCAF	nr	nr	nr	nr	nr	136	nr	nr	9.8	9.3	6.7	nr
18	JPA	1.1	0.9	2.4	2.6	141	141	hem	5.5	8.9	8.4	nr	5.6
	média	1.39	1.21	3.77	2.99	140	141	4.56	3.81	9.15	8.84	4.46	4.09
	dp	1.94	1.85	4.61	3.43	3.3	3.3	0.95	0.52	0.55	0.55	1.03	0.92
	mediana	0.8	0.8	2.15	1.8	141	141	4.4	3.75	9.2	8.8	4.5	3.7

BD: bilirrubina direta(mg/dl); BI: bilirrubina indireta(mg/dl); Na: sódio(mEq/l); K: potássio(mEq/l); Ca: cálcio(mg/dl); Pi: fósforo(mg/dl); (a): antes; (d): depois; nr: não realizado; hem.: amostra hemolisada.

tabela 8: dados volumétricos e tempo decorrido em eritrocitaférese terapêutica

n	pac	vol real proces (ml)	vol total infundido (ml)	balanço vol positivo (ml)	fluxo médio ret. (ml/min)	tempo (min)
1a	EBM	3064	3764	700	40	95
1b		3850	4722	872	40	100
1c		2931	3587	656	40	73
1d		3126	4011	885	50	66
1e		3547	4470	923	50	115
2	LHV	3623	4832	1209	40	105
3a	RRV	2971	3800	829	30	100
3b		2956	3500	544	40	78
4	ZCSS	3315	3570	255	40	94
5	ESA	2924	3660	736	40	90
6	MCC	2347	3208	861	40	75
7	JLS	2749	3378	629	40	75
8	EAVPC	2420	3200	780	50	61
9a	RZ	---	---	---	50	67
9b		2904	3459	555	50	80
10	AMAA	4602	5506	904	40	110
11	AV	3104	4300	1196	50	70
12	AAMF	2236	---	---	50	55
13	SSOE	---	---	---	35	180
14	ECV	2925	3552	627	35	90
15	MAM	2886	3397	511	22	145
16	RCC	---	---	---	50	90
17	RCAF	3512	4311	799	45	90
18	JPA	3653	4200	547	40	100
	média	3126	3921	751	42	91.8
	dp	543	613	228	7.2	27.3
	mediana	2971	3172	758	40	90

---: não compilado.

Os pacientes toleraram bem a variação positiva no balanço volumétrico, não havendo qualquer influência sobre o estado hemodinâmico.

Os procedimentos geralmente foram rápidos. Os de número 3a, 13 e 15 foram mais lentos em virtude das péssimas condições de acesso venoso dos pacientes, levando à redução do fluxo sanguíneo ideal.

O volume total infundido correspondeu à seguinte soma: o volume do soro de hidratação mais o volume de anticoagulante mais o volume de concentrado de hemácias homólogo mais o volume de plasma autólogo. A tabela 9 apresenta estes dados detalhadamente.

Foram retirados 1122 +/- 295 ml de concentrado de hemácias, com hematócrito médio de 60.8 +/- 7.27 %, o que correspondeu a um volume globular médio retirado de 688 +/-214 ml. Por outro lado, foram infundidos 1264 +/- 310 ml de concentrados de hemácias homólogos, com hematócrito médio de 68.5 +/- 3.20 %, o que correspondeu a um volume globular médio infundido de 872 +/- 224 ml. Isto resultou em um balanço globular médio de +196 +/- 202 ml. Este balanço foi mais positivo quando propositalmente se elevaram os níveis de hematócrito, baseado na necessidade clínica.

Estes dados são demonstrados na tabela 10.

d. resposta clínica nos pacientes:

A seguir, descreveremos, resumidamente, os efeitos clínicos do procedimento de eritrocitaférese terapêutica na evolução de cada paciente do estudo:

EBM: permaneceu durante 11 anos em esquema de hipertransfusão para prevenção de acidente vascular cerebral recorrente. A realização dos cinco procedimentos de eritrocitaférese terapêutica, em substituição ao esquema de hipertransfusão, permitiu reduzir o número de concentrado de hemácias transfundidos no período, bem como o número de retornos ambulatoriais. Não houve recorrência do acidente vascular cerebral e o esquema transfusional foi suspenso, considerando-se a idade e a boa evolução desde o último quadro vascular cerebral.

LHV: realizada eritrocitaférese terapêutica na trigésima-primeira semana de gestação. Na trigésima-nona semana, estava com Ht=21.7% e HbS=35%. Transfundida com duas unidades de concentrado de hemácias, evoluiu para parto tipo cesariana na quadragésima semana de gestação.

tabela 9: detalhamento do volume total infundido

n	pac	SF hidr. (ml)	ACD (ml)	CH homol. (ml)	plasma autol. (ml)	vol. tot. infundido (ml)
1a	EBM	500	236	1812	1216	3764
1b		500	296	1404	2522	4722
1c		400	226	1275	1686	3587
1d		420	241	1541	1809	4011
1e		500	273	1523	2174	4470
2	LHV	500	279	1651	2402	4832
3a	RRV	270	229	874	2427	3800
3b		280	227	853	2140	3500
4	ZCSS	420	255	1092	1803	3570
5	ESA	360	225	1119	1956	3660
6	MCC	413	181	1174	1440	3208
7	JLS	250	212	1130	1786	3378
8	EAVPC	371	186	1477	1166	3200
9a	RZ	469	---	1440	---	---
9b		490	223	1239	1507	3459
10	AMAA	486	354	1615	3051	5506
11	AV	430	239	1477	2154	4300
12	AAMF	300	172	532	---	---
13	SSOE	460	---	991	---	---
14	ECV	773	225	899	1655	3552
15	MAM	343	222	1220	1612	3397
16	RCC	413	---	1266	---	---
17	RCAF	420	270	1670	1951	4311
18	JPA	358	281	1055	2506	4200
	média	418	241	1264	1948	3921
	dp	107	42	310	479	613
	mediana	425	236	1253	1883	3782

SF hidr: soro fisiológico de hidratação; ACD: anticoagulante citratado; CH homol.: concentrado de hemácias homólogo; plasma autol.: plasma autólogo; ---: não compilado.

tabela 10: balanço do volume globular retirado/infundido

n	pac	CH ret (ml)	Ht méd. ret (%)	vol. glob. ret. (ml)	CH inf. (ml)	Ht méd. inf (%)	vol. glob. inf. (ml)	bal. vol. glob (ml)
1a	EBM	1514	63.0	954	1812	65.3	1183	+229
1b		1504	68.4	1029	1404	69.7	979	-50
1c		1262	66.5	839	1275	68.1	868	+29
1d		1448	68.3	989	1541	69.3	1068	+79
1e		1409	59.8	843	1523	67.7	1031	+188
2	LHV	872	71.3	622	1651	68.0	1223	+601
3a	RRV	666	64.6	430	874	71.5	625	+195
3b		1009	59.3	598	853	73.0	623	+25
4	ZCSS	951	70.9	674	1092	70.6	771	+97
5	ESA	934	69.4	648	1119	70.5	789	+141
6	MCC	974	58.1	565	1174	64.3	755	+190
7	JLS	1184	51.8	613	1130	68.8	777	+164
8	EAVPC	1284	41.4	532	1477	70.4	1040	+508
9a	RZ	1752	65.1	1141	1440	69.2	996	-145
9b		1284	55.6	714	1239	63.9	792	+78
10	AMAA	1502	65.0	976	1615	71.3	1151	+175
11	AV	1028	56.7	583	1477	68.3	1009	+426
12	AAMF	551	60.3	332	532	63.4	337	+5
13	SSOE	936	58.4	547	991	67.3	667	+120
14	ECV	963	---	---	899	67.7	609	---
15	MAM	984	51.5	507	1220	63.0	787	+280
16	RCC	826	52.0	430	1266	76.1	963	+533
17	RCAF	1101	57.8	636	1670	71.6	1196	+560
18	JPA	981	62.7	615	1055	65.7	693	+78
	média	1122	60.8	688	1264	68.5	872	196
	dp	295	7.27	214	310	3.20	224	202
	mediana	1019	60.3	622	1257	68.6	916	164

CH: concentrado de hemácias; Ht: hematócrito médio; vol. glob.: volume globular; --- : não compilado.

RRV: ficou dois anos em esquema de hipertransfusão para prevenção de acidente vascular cerebral recorrente. A realização dos dois procedimentos de eritrocitaférese terapêutica contribuiu para a diminuição das unidades transfundidas no período. Decidiu-se pela suspensão da terapia transfusional devido à idade e evolução favorável do quadro cerebral.

ZCSS: realizada a eritrocitaférese na trigésima semana de gestação. Dez dias antes do parto, estava com Ht=24.7% e HbS=34.1%. Evoluiu para parto normal na quadragésima semana de gestação, sendo transfundida com duas unidades de concentrado de hemácias no pré-parto.

ESA: realizou eritrocitaférese sete dias antes da cirurgia. para retirada de vesícula biliar. Não apresentou intercorrências tanto no per como no pós operatório.

MCC: realizada eritrocitaférese na trigésima semana de gestação. Evoluiu para parto normal na trigésima-oitava semana, sem intercorrências. Não foi necessária transfusão adicional.

JLS: realizada a eritrocitaférese dois dias antes da colecistectomia. Não apresentou qualquer intercorrência anestésico-cirúrgica. Não sofreu transfusão adicional.

EAVPC: em junho de 1992, foi submetida à cirurgia ortopédica para colocação de prótese de quadril à esquerda. Naquela época foi internada três dias antes da cirurgia para realização de "exsanguíneo-transfusão" manual pré-operatória. A paciente foi operada sem intercorrências. A eritrocitaférese terapêutica atual foi indicada na preparação da cirurgia de colocação de prótese contralateral. Apesar de preparada, por problemas operacionais, a paciente não foi operada.

RZ: em dezembro de 1993, foi realizada a primeira eritrocitaférese terapêutica, como preparação pré-operatória para cirurgia ortopédica de colocação de prótese bipolar. Não foi operado por problemas operacionais. Só foi possível a realização da segunda sessão de eritrocitaférese seis meses após, pela dificuldade de se conseguir bolsas de sangue compatíveis do ponto de vista imunohematológico. Foi operado dois dias após a segunda sessão de eritrocitaférese, sem intercorrências ou transfusão adicional.

AMAA: foi realizada eritrocitaférese terapêutica na vigésima-oitava semana de gestação gemelar. Evoluiu para parto tipo cesariana na trigésima-nona semana, sem transfusão adicional.

AV: a eritrocitaférese terapêutica foi realizada na trigésima-primeira semana de gestação. O parto foi normal na quadragésima semana, sem transfusão adicional.

AAMF: paciente apresentou um episódio de priapismo. Foi internado e realizada a "exsanguíneo-transfusão" manual, com melhora parcial. Como mantinha o quadro de erecção,

após quatorze dias foi indicada a eritrocitaférese terapêutica. Foi realizado o procedimento parcial com resolução completa do quadro no dia seguinte.

SSOE: foi indicada a sessão de eritrocitaférese terapêutica por priapismo. O paciente já havia sofrido dois episódios semelhantes, parcialmente resolvido com "exsanguíneo-transfusão" parcial, em regime hospitalar. O procedimento automatizado promoveu a resolução completa do quadro, em nível de ambulatório.

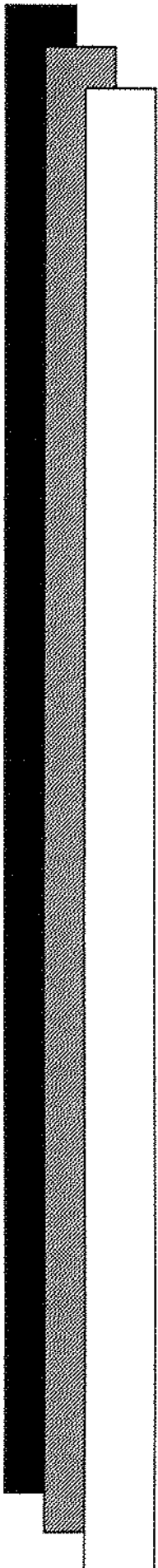
ECV: a eritrocitaférese terapêutica foi indicada em virtude da piora progressiva e rápida de quadro pneumônico. O processo infeccioso melhorou progressivamente após a sua realização, associado à terapêutica de base.

MAM: realizado o procedimento dois dias antes da colecistectomia e esplenectomia. A cirurgia transcorreu sem intercorrências. Houve necessidade de uma transfusão adicional de concentrado de hemácias no quarto dia de pós-operatório. Na ocasião, a hemoglobina era de 7.1g/dl.

RCC: realizada a eritrocitaférese três dias antes da cirurgia ortopédica para colocação de prótese bipolar de quadril direito. A cirurgia transcorreu sem intercorrências e sem necessidade de transfusão adicional.

RCAF: feito o procedimento horas antes de biópsia hepática a "céu-aberto", sob anestesia geral. O procedimento transcorreu sem intercorrências.

JPA: realizada a eritrocitaférese na trigésima semana de gestação. Parto tipo cesariana na quadragésima semana de gestação. Foi transfundida na ocasião do parto, realizado fora da UNICAMP.



Discussão

Os pacientes portadores de doenças falciformes estão predispostos a diversas complicações relacionadas às anormalidades reológicas características destas doenças. O efetivo controle e prevenção destas complicações dependem, além da interrupção do seu mecanismo patogênico específico, de medidas que promovam a redução destas anormalidades.

A infusão de hemácias normais por intermédio das transfusões sanguíneas consiste em uma maneira facilmente compreensível para se alterar estas propriedades reológicas (HORNE, 1981), caracterizando-se como um importante recurso terapêutico, em diversas situações que envolvem o paciente falcêmico.

Desta forma, diversos trabalhos publicados incluem esta modalidade terapêutica no arsenal disponível para o controle e prevenção, em várias situações (ALAVI, 1984; CHARACHE, 1974; COHEN et al, 1992; CUNNINGHAM et al, 1983; ESSELTINE et al, 1988; KLEINMANN et al, 1984; McLEOD et al, 1993; MORRISON et al, 1976 e 1978; RIFKIND et al, 1979; RUSSEL et al, 1976; SARNAIK et al, 1979; SHEETY et al, 1980; WEISSMAN et al, 1979; WILIMAS et al, 1980, entre outros).

A viscosidade sanguínea é determinada pelo hematócrito, viscosidade plasmática, agregação celular e deformação celular (CHIEN et al, 1970). Nos pacientes falciformes, o hematócrito, caracteristicamente baixo, compensa, naturalmente, a rigidez das células falcêmicas, mantendo o paciente com viscosidade sanguínea aproximadamente normal (HORNE, 1981).

As transfusões de concentrados de hemácias, resultam em significativa elevação da viscosidade sanguínea, devido ao aumento do hematócrito, associado à persistência de grande quantidade de hemácias contendo hemoglobina S (JAN et al, 1980). Tal fato motivou a introdução da "transfusão de substituição" ou "exsanguíneo-transfusão", a qual objetiva a elevação da concentração de células contendo hemoglobina normal "A", sem aumento significativo do hematócrito (SCHMALZER et al, 1987) e com tendência para a redução da sobrecarga de ferro (KIM et al, 1994).

Os métodos manuais de realização da "exsanguíneo-transfusão" consistem de várias etapas de sangria, seguida de transfusão de concentrados de hemácias, ou de sangue total, sendo bem tolerados e eficiente apenas em crianças de baixo peso. Quando empregadas em crianças maiores ou pacientes adultos, este método requer muitas horas ou até dias para se completar, tornando-se um procedimento tedioso e de baixa efetividade (KERNOFF et al, 1977; LEGOUT et al, 1981), e muitas vezes provocando oscilações potencialmente perigosas no volume sanguíneo do paciente (KLEIN, 1986).

Para minimizar estas limitações, tornando o procedimento mais seguro, rápido e eficaz, vários autores vêm demonstrando a viabilidade da realização de procedimentos automatizados

para troca de hemácias, em equipamentos de separação de células sanguíneas, por centrifugação. Estes procedimentos são denominados eritrocitaférese terapêutica.

KERNOFF et al (1977) foram os primeiros a descrever um procedimento de eritrocitaférese terapêutica. Foi utilizado uma separadora celular de fluxo contínuo (IBM modelo 2990). Apesar de envolver somente um caso e conter certos parâmetros discutíveis, este trabalho primordial abriu caminho para a utilização de equipamentos automatizados para a realização de procedimentos de eritrocitaférese terapêutica.

No presente trabalho, sete procedimentos foram indicados para preparação pré-operatória de pacientes falcêmicos, sendo três para colecistectomia (procedimentos 5, 7 e 15), não se observando complicações intra e pós-operatórias. Somente em um caso (procedimento 15), houve necessidade de transfusão sanguínea adicional, indicada no quarto dia de pós-operatório, devido ao baixo nível de hemoglobina (7.1 g/dl).

Quanto à anticoagulação, atualmente o uso de heparina em procedimentos de hemaféreses não é mais preconizado, uma vez que as soluções citratadas oferecem múltiplas vantagens, abordadas mais adiante.

Vários trabalhos da literatura relatam a aplicação de procedimentos de eritrocitaférese terapêutica para prevenção de complicações das doenças falciformes em gestantes.

KEELING et al (1980) descreveram cinco procedimentos em três gestantes negras portadoras de importante hemoglobinopatia (duas SC e uma SS), realizados em equipamentos de fluxo descontínuo. Foi removido o concentrado de hemácias das pacientes e repostado com igual volume de concentrados de hemácias lavadas. O plasma e a camada leucoplaquetária foram reinfundidos no próprio paciente. Foram realizados os "passos" suficientes para remover e repor um volume de hemácias igual ao volume eritrocitário das pacientes. O sangue, no circuito extracorpóreo, foi anticoagulado com solução citratada (ACD fórmula-B). O volume extracorpóreo não excedeu a 15% da volemia das pacientes. O fluxo de retirada foi de 40 a 60 mililitros por minuto. A troca demorou de quatro a seis horas. O resultado de todas estas gestações foi a ausência de morbidade materna e parto normal, com o nascimento de crianças "a termo" e com peso adequado para a idade gestacional. Os níveis de hemoglobina, pré e pós procedimento, não demonstraram diferença significativa. Uma paciente foi submetida a três procedimentos (na vigésima quarta, trigésima terceira e quadragésima semanas de gestação). A porcentagem de hemoglobina A aumentou em média 41.8%.

A grande demora destes procedimentos, pode ser imputada à utilização de equipamento de fluxo descontínuo. Estes equipamentos requerem que os procedimentos sejam realizados em "passos", isto é, retira-se o sangue, centrifuga-se, separa-se os componentes, descarta-se os

glóbulos vermelhos e reinfunde-se o concentrado de hemácias homólogo mais o plasma autólogo e a camada leucoplaquetária.pela mesma via. Terminada a reinfusão, inicia-se novo ciclo.

GARELLI et al (1982) descreveram a realização da eritrocitaférese terapêutica em duas situações: em um paciente intoxicado por anilina como terapia emergencial e em uma gestante com S β -talassemia na quadragésima semana de gestação, para profilaxia das complicações de operação cesariana. Foi utilizado equipamento de fluxo descontínuo (Dideco Progress), empregando ACD para anticoagulação. Os autores consideraram o procedimento efetivo nas duas situações.

MORRISON et al (1984), publicaram um trabalho onde relatam os resultados de 31 eritrocitaféreses terapêuticas em equipamento de fluxo contínuo (IBM 2997), envolvendo gestantes portadoras de doença falciforme (21 SS e 10 SC). Os procedimentos foram realizados ambulatorialmente, não sendo notados quaisquer efeitos colaterais. Foram rápidos (em torno de 100 minutos) promovendo queda significativa dos níveis de hemoglobina S (de 84.2% para 35.3% nas pacientes SS e de 50.9% para 24.5% nas pacientes SC) e aumento no hematócrito (de 22.1% para 30.2% nas SS e de 27.2% para 34.2% nas SC). Dezesete pacientes requereram dois procedimentos e sete requereram três procedimentos. Os resultados das gestações foram satisfatórios, não havendo morbidade materno-fetal.

Outro relato de utilização da eritrocitaférese terapêutica em um caso de gestante portadora de anemia falciforme foi descrito por FROHELY et al (1989), que trocaram uma vez e meia a massa globular da paciente, obtendo queda da hemoglobina S de 85.4% para 25%. Utilizaram equipamento de fluxo descontínuo, e o procedimento foi realizado na 37a semana de gestação. Os oito concentrados de hemácias de reposição foram filtrados e fenotipados. As transfusões de dois concentrados de hemácias adicionais, na ocasião do parto, transcorreu sem anormalidades. Eles citam, em sua "discussão", que os equipamentos de fluxo contínuo proporcionam melhor controle hemodinâmico e procedimentos mais rápidos.

SCHOONEMAN et al (1990) publicaram quatro casos de anemia hemolítica congênita (S β -talassemia) com a utilização de eritrocitaférese, onde é empregada separadora celular de fluxo descontínuo (Hemonetics V 30), com solução ACD-A como anticoagulante. Dois dos quatro casos eram gestantes (uma foi submetida ao procedimento no sétimo mês e outra, no terceiro e sétimo meses da gestação) e, nos outros dois pacientes, a indicação foi feita devido a crises dolorosas de difícil controle. Estes autores reinfundiram mais hemácias que retiraram, com significativo aumento dos níveis de hemoglobina no pós-procedimento. Os autores descreveram a queda de plaquetas e leucócitos, mas não em níveis críticos. A importante queda da porcentagem de hemoglobina S caracterizou a eficiência do procedimento. Consideraram ainda os resultados clínicos satisfatórios e a técnica simples, não detectando qualquer complicação, porém, conceituando a eritrocitaférese terapêutica nestas ocasiões como um procedimento paliativo.

LEE et al (1991) também publicaram um trabalho intitulado "Observações fisiológicas de mulheres grávidas submetidas a eritrocitaférese profilática para doença falciforme", onde relatam a utilização do procedimento em cinco gestantes, com o propósito de caracterizar as alterações hematológicas, hemodinâmicas e metabólicas associadas à eritrocitaférese terapêutica. Os procedimentos foram realizados em equipamento de fluxo contínuo (IBM 2997 - COBE), sendo usado o ACD-A como solução anticoagulante. Antes de iniciar o procedimento, foram removidos 300 +/- 25 mililitros de sangue das pacientes, após o que se iniciou o retorno dos concentrados de hemácias homólogos. A coleta de sangue foi interrompida após a quinta unidade. A sexta unidade de hemácias foi transfundida após. Os concentrados de hemácias homólogos foram "fenotipados" para os sistemas Rh, Kell e Kidd, e negativos para a pesquisa de hemoglobina S. O procedimento durou 67 +/- 8 minutos, e o total de volume sanguíneo processado foi 3064 +/- 288 mililitros. A média da idade gestacional foi 28.8 +/- 8.3 semanas. O hematócrito subiu de 21.1 +/- 1 para 32.0 +/- 6%; Os reticulócitos caíram de 16.8 +/- 6.2 para 7.2 +/- 4.2% e a hemoglobina S de 83 +/- 11% para 30 +/- 7%.

Em nosso trabalho, realizamos a eritrocitaférese terapêutica em seis gestantes (procedimentos 2, 4, 6, 10, 11 e 18), e também não tivemos qualquer morbidade materno-fetal. Foi indicado somente um procedimento por gestação em época estratégica, isto é, em torno do sétimo mês. Esta conduta manteve a paciente gestante com níveis aceitáveis de hemoglobina S durante o terceiro trimestre, quando as complicações, decorrentes das doenças falciformes, são mais evidentes. No final da gestação ou, na época do parto, procederam-se, quando necessário, transfusões simples, não sendo necessário, a nosso ver, outra eritrocitaférese terapêutica, visto que havia pequena necessidade de correção da anemia e, também, remanescência de células contendo hemoglobina normal A. Desse modo, não havia motivos para diminuição drástica da porcentagem de células contendo hemoglobina S. Assim, acreditamos que a realização de múltiplos procedimentos de eritrocitaférese terapêutica seja desnecessária, em situações semelhantes.

A indicação de transfusões, para a prevenção de complicações das doenças falciformes em gestantes é um ponto de controvérsia na literatura. KOSHY et al (1988) publicaram um estudo controlado onde concluíram não haver vantagem desta conduta, sendo duramente contestados por MORRISON & MORRISON (1989), que argumentam sobre possível manipulação estatística. Esses autores discordam, ainda, da omissão das transfusões profiláticas, baseado em suas experiências pessoais e em outros trabalhos publicados. Em nossa opinião, não há dados convincentes no momento para suprimirmos as transfusões profiláticas em gestantes portadoras de doenças falciformes, mas acreditamos que futuros estudos possam definir a conduta mais adequada.

KLEINMANN et al (1981) relataram um procedimento de eritrocitaférese em um garoto de 13 anos com anemia falciforme e grave distúrbio respiratório, não responsivo à

antibioticoterapia e outras terapias conservadoras. A troca de 1.5 vezes o volume eritrocitário reduziu a concentração de hemoglobina S de 61% para 13% (o paciente havia sido transfundido recentemente). Este paciente demonstrou dramática melhora em 24 horas, progredindo para completa recuperação em poucos dias. O procedimento foi realizado em equipamento de fluxo descontínuo (Hemonetics 30) utilizando-se "kit pediátrico", o qual proporcionou pequeno volume extracorpóreo (máximo de 12% da volemia do paciente). A reposição foi feita com plasma autólogo e concentrado de hemácias lavadas. A volemia do paciente foi estimada em 2220 mililitros e o volume eritrocitário em 666 mililitros. Foi realizado um total de dez passos num período de quatro horas e meia. Após o término, foi feita transfusão adicional de uma unidade de concentrado de hemácias lavadas. O nível de hemoglobina subiu de 7.0 g/dl para 12.4 g/dl.

A indicação para o procedimento 14 da nossa casuística, foi muito semelhante ao descrito acima. O nosso caso envolveu uma paciente de 17 anos portadora de S β -talassemia com quadro pneumônico não responsivo aos tratamentos convencionais. Com a instituição da eritrocitaférese terapêutica, notou-se melhora acentuada do quadro clínico, sendo possível a "extubação" orotraqueal, 48 horas após. Houve diminuição dos níveis de hemoglobina no pós-procedimento (de 10.3 para 7.4 g/dl). Acreditamos que a diminuição da porcentagem de células contendo hemoglobina S seja um fator de maior importância do que o aumento do nível de hemoglobina, para a melhora clínica observada nestas situações.

KLEIN et al (1980) descreveram o sucesso da aplicação da eritrocitaférese terapêutica em 14 pacientes (13 SS e 1 SC), utilizando também separadora por fluxo descontínuo (Hemonetics 30). A anticoagulação foi feita com solução citratada (ACD fórmula-B) e os procedimentos demoraram 140 minutos. Os autores adaptaram uma técnica de dois acessos venosos com o intuito de manter o paciente o mais "normovolêmico" possível. O fluxo de retirada variou de 40 a 80 mililitros por minuto. As hemácias reinfundidas foram congeladas e deglicérolizadas, além de testadas para a presença de traço falciforme. Os autores realizaram a determinação do 2,3 difosfoglicerato e a curva de dissociação da hemoglobina, logo após a realização dos procedimentos. Os níveis de hemoglobina aumentaram em média de 9.0 g/dl para 10.4 g/dl e as porcentagens de hemoglobina S diminuíram de 90.1% para 44.2%. Na sua discussão, eles enfatizam o risco dos baixos níveis de 2,3 difosfoglicerato e medem a troca de hemácias por aglutinação diferencial. Aprovam o procedimento e informam o início da realização da eritrocitaférese terapêutica em equipamentos de fluxo contínuo, em seu serviço. Nota-se, neste trabalho, a tendência à simplificação do procedimento, tornando-o mais rápido, em se tratando de equipamento de fluxo descontínuo e não se elevando demasiadamente os níveis de hemoglobina.

O uso de concentrados de hemácias recentes também preveniu a hipóxia do paciente, pela grande quantidade de 2,3 difosfoglicerato ainda não depletados pelo período de estocagem. Este fato é de suma importância, já que fizemos a substituição da maioria dos glóbulos vermelhos do

paciente em curto espaço de tempo, em geral em noventa minutos. Se não fossem utilizados os concentrados de hemácias recentes, a curva de dissociação da hemoglobina provavelmente se deslocaria para a direita, com retenção de oxigênio na molécula de hemoglobina e consequente hipóxia tecidual, causando uma situação de sério risco para os pacientes. WHITE et al (1976) reportam o caso de um paciente, portador de doença falciforme, que foi submetido a troca de seis unidades de sangue em um período de 90 minutos e em um separador celular. O paciente evoluiu com irritação e redução do nível de consciência durante o procedimento. Os autores imputaram estes sintomas ao rápido aumento da afinidade do oxigênio à hemoglobina. Não tivemos nenhuma reação deste tipo em nossos pacientes.

Outro cuidado que deve ser tomar em relação aos concentrados de hemácias de substituição, é quanto à presença de células contendo hemoglobina S, o que ocasionaria diminuição da efetividade do procedimento. Numa população onde a incidência de indivíduos portadores de traço falciforme é alta, como no Brasil (RAMALHO, 1976), devem ser feitos testes pré-transfusionais dos produtos hemoterápicos destinados à terapia de substituição de hemácias (MARQUES, 1994).

Mesmo tomando estes cuidados, tivemos um caso de concentrado de hemácias infundido com hemácias AC (procedimento 8). Porém, não houve qualquer efeito nocivo para o paciente imputável à infusão desta unidade.

LEGOUT et al (1981) descreveram um procedimento de eritrocitaférese mais plaquetaférese terapêuticas pré-operatória em um paciente portador de anemia falciforme, utilizando separadora por fluxo descontínuo (Hemonetics 30). O procedimento foi realizado 36 horas antes à uma colecistectomia, sendo feita a reposição com concentrados de hemácias lavadas e "fenotipadas" para os grupos sanguíneos Rh e Kell. Foram praticados seis "passos" em três horas e meia, e a anticoagulação foi realizada com heparina no primeiro "passo" e solução ACD fórmula-A nos "passos" subsequentes. Obteve-se queda da hemoglobina S de 96% para 19%, com aumento da hemoglobina de 0.558 mmoles/litro para 0.744 mmoles/litro.

Neste trabalho nota-se a preocupação com a "fenotipagem" das hemácias homólogas a serem infundidas, que representa um importante fator de segurança nos procedimentos de eritrocitaférese terapêutica em pacientes falcêmicos. Considerando que a maioria dos pacientes já foram transfundidos anteriormente, alguns até poli-transfundidos, é alta a possibilidade da presença de anticorpos irregulares anti-eritrocitários. Portanto, há risco de reações transfusionais, potencialmente graves, durante o procedimento, agravado pela alta velocidade de infusão dos concentrados de hemácias homólogos, podendo haver uma reação hemolítica grave e até fatal. Por outro lado, devemos também nos preocupar em não "sensibilizar" estes pacientes para antígenos eritrocitários indutores de reações hemolíticas, para não dificultar procedimentos ou transfusões sanguíneas futuras.

Não tivemos nenhum caso de reação transfusional de qualquer tipo durante ou após os procedimentos de eritrocitaférese terapêutica, no período do estudo. As reações hemolíticas, foram prevenidas pela "fenotipagem" eritrocitária do paciente e das bolsas de concentrados de hemácias homólogas para infusão quanto aos grupos sanguíneos mais importantes na patogenia destas reações, isto é, Rh, Kell Duffy e Kidd.

No presente estudo, a prevenção das reações leucoplaquetárias - pirogênicas, urticariformes e anafiláticas - foi feita pela "lavagem", com solução fisiológica, dos concentrados de hemácias de substituição. O retorno do plasma, leucócitos e plaquetas autólogos, evitou a deficiência crítica destes componentes.

Outra aplicação da eritrocitaférese terapêutica foi publicada por WILHELM et al (1981) que descreveram procedimentos realizados com equipamentos de fluxo contínuo (IBM 2997), isto é, aqueles cuja duração do procedimento é de apenas 90 minutos, sendo retirados 1800 mililitros de concentrado de hemácias e repostos em torno de 1500 mililitros de concentrado de hemácias "lavadas". Os autores enfatizam a substancial redução do período de hospitalização, pré-operatória, de pacientes falciformes a serem submetidos a cirurgias oftálmicas. Porém, não informam o número de casos estudados. Nota-se, nesse trabalho, apesar de muito resumido, que os aparelhos de fluxo contínuo realizam procedimentos mais rápidos. No entanto, não há dados para se avaliar a efetividade e as variações nos parâmetros hematimétricos, em comparação aos equipamentos de fluxo descontínuo.

COHEN et al (1992), publicaram um trabalho no qual analisaram um programa transfusional modificado, para prevenção de acidentes vasculares cerebrais, em pacientes portadores de doenças falciformes. Apesar do seu principal enfoque ser a análise da redução da hemoglobina S para 50%, em relação aos convencionais 30% preconizados na literatura (MONTALEMBERT et al, 1993; RUSSEL et al, 1976 e 1984; SARNAIK et al, 1979; WILIMAS et al, 1980), esses autores incluíram um grupo que realizou eritrocitaférese em equipamento de fluxo descontínuo. Os autores evidenciaram a diminuição da sobrecarga de ferro, quando se utiliza esta técnica, em substituição aos programas de hipertransfusão simples.

Mais recentemente, KIM et al (1994) relataram suas experiências na realização de procedimentos de eritrocitaférese terapêutica, com um moderno equipamento de fluxo descontínuo (Hemonetics V 50), em quatorze pacientes portadores de doença falciforme e politransfundidos, concluindo que o procedimento provou ser seguro e efetivo para retardar ou prevenir a sobrecarga de ferro em pacientes, nestas condições. Nesse trabalho, nota-se o enfoque do aspecto das complicações a longo prazo do esquema de hipertransfusão. O equipamento utilizado, apesar de ser de fluxo descontínuo, é automatizado, com células foto-elétricas, além de muito seguro. No entanto, os procedimentos ainda foram demorados (119 +/- 16 minutos).

Nota-se que, com o decorrer dos anos, os procedimentos de eritrocitaférese terapêutica foram se tornando mais controláveis, mais seguros e mais rápidos, mantendo o consenso inicial da sua viabilidade.

Comparando os nossos resultados com os dados da literatura relacionados acima, pudemos caracterizar a eficiência em se diminuir a quantidade de hemoglobina S de 74.6 +/- 22 % para 22.8 +/- 7.6 %, em um período muito curto (91.8 +/- 27.3 minutos). O resultado parcial deste trabalho, que enfatiza este aspecto, já foi objeto de publicação recente (MARQUES et al, 1995). A utilização de equipamento de fluxo contínuo, colaborou, indiscutivelmente, para a rapidez dos procedimentos.

Nossa intenção foi manter os níveis de hematócrito e hemoglobina quando a situação clínica não exigisse a correção da anemia. Não realizamos, rotineiramente, transfusões adicionais, após o procedimento, para a correção destes parâmetros. Quando se desejou elevar os níveis do hematócrito e da hemoglobina, as hemácias adicionais foram transfundidas, durante os procedimentos, induzindo a um balanço eritrocitário positivo lento e gradual, culminando com o término da eritrocitaférese terapêutica.

A exemplo de outros trabalhos descritos na literatura, não houve morbidade relacionada ao procedimento.

A determinação das condições antropométricas foram de grande importância, devido ao limite imposto pelo volume extracorpóreo, necessário à realização do procedimento. É sabido que o organismo humano tolera, em condições normais, diminuição aguda de até 12% do volume circulatório, sem sintomas ou efeitos nocivos (AABB Technical Manual - 1990).

O equipamento utilizado neste trabalho requer para o preenchimento de todo o seu circuito, 225 mililitros de sangue. No entanto, os pacientes "falciformes" têm níveis de hemoglobina caracteristicamente baixos, o que, por um lado, requer aumento dos cuidados com a volemia e, por outro lado, são dotados de melhor mecanismo adaptativo à hipóxia. Consequentemente, toleram melhor a diminuição aguda do volume circulante. No entanto, a volemia, em si, não nos preocupou muito, devido ao fato de iniciarmos a hidratação concomitantemente à retirada, mantendo o paciente normovolêmico, desde o início do procedimento.

É importante lembrar que, quanto mais tardiamente procedermos o início da infusão dos concentrados de hemácias homólogos, maior será a efetividade do procedimento. Desse modo, minimizamos a recirculação das hemácias normais pela circulação extracorpórea, diminuindo, mesmo que limitadamente, o desprezo pela via de estorno. Este argumento nos levou a iniciar a infusão das hemácias normais quando se atingiu a retirada correspondente a 15 % da volemia do paciente, sempre de forma mais lenta no início e aumento da infusão, com o decorrer do

procedimento. Outra vantagem desta conduta foi a de prevenir a falcização das hemácias do paciente no circuito extracorpóreo. Essa complicação se deve à diminuição da temperatura, ao trauma mecânico exercido pelas bombas de propulsão e à força centrífuga. O equipamento aquece o sangue apenas dentro da câmara de separação. A falcização no circuito extracorpóreo é um problema potencialmente sério, visto que pode ocasionar interrupção do fluxo sanguíneo, inviabilizando o procedimento. Estas medidas, não ocasionaram qualquer caso de choque ou hipóxia nos pacientes.

O acesso venoso é um importante fator limitante para os procedimentos de aférese terapêutica de qualquer natureza. A utilização de catéteres intravenosos implantáveis em pacientes "falciformes" está relacionado às diversas complicações, tais como as infecções e as trombozes tanto venosas como à do próprio catéter (PHILIPS et al, 1988). Assim, mesmo para pacientes que requereram múltiplos procedimentos, foi utilizado acesso venoso periférico por flebotomia simples. Alguns deles não permitiram fluxo adequado, causando demora ao procedimento (3A, 13 e 15). Desta forma, a avaliação das condições venosas dos pacientes foi um fator decisivo para a realização dos procedimentos. Um procedimento indicado para um caso de acidente vascular cerebral agudo (não citado em nossa casuística), não foi possível, pelas péssimas condições venosas da paciente.

Como o procedimento utiliza uma circulação extracorpórea, há, obviamente, necessidade de anticoagulação do sangue. Utilizamos uma solução contendo citrato de sódio (ACD fórmula-A), comercialmente disponível. A heparina, isoladamente ou em combinação com soluções citratadas, apesar de utilizada por alguns autores (KERNOFF et al, 1977; LEGOUT et al, 1981), não foi empregada neste trabalho, e não tivemos qualquer manifestação trombótica.

O citrato de sódio, que é um quelante do cálcio, utilizado como anticoagulante, reúne as vantagens de não anticoagular o sangue no espaço intravascular, mas somente no circuito extracorpóreo. Existem, porém, outras reações, associadas ao seu uso, como arritmias cardíacas, náuseas, vômitos, fasciculações musculares e síndromes parestésicas (HUESTIS, 1982). Em nossa casuística, só presenciamos pequenas reações parestésicas periorais ou sensação de frio, controladas com a diminuição do fluxo sanguíneo de retirada e do plasma autólogo, não havendo necessidade, em nenhum caso, da interrupção do procedimento ou da administração de medicamentos à base de cálcio. Após cessarem estes sintomas, reestabeleceu-se o fluxo preconizado, dando continuidade ao procedimento. A monitorização cardíaca constante do paciente não evidenciou nenhuma alteração do ritmo cardíaco.

A ausência de reações mais graves pode ser imputada à baixa proporção de anticoagulante (1:14), sendo administrada pequena quantidade desta substância (241 +/- 42 mililitros em média por procedimento), além de só se infundir concentrados de hemácias homólogos "lavados" e, portanto, com remoção da solução citratada.

A queda dos níveis de cálcio no pós-procedimento, apesar de estatisticamente significativo, não atingiu níveis preocupantes. O fósforo inorgânico sérico não demonstrou diferença significativa entre o pré e o pós-procedimento, apesar do pequeno número de determinações não permitir conclusão segura. Não se pode aferir, a nosso ver, se houve ou não interferência da quelação do cálcio nos níveis séricos do fósforo inorgânico.

Não observamos qualquer reação adversa em decorrência do balanço volumétrico positivo, em virtude da eritrocitaférese terapêutica, que foi de 720 +/- 228 mililitros em média. Grande parte desta positividade pode ser devida à hidratação com solução fisiológica nos momentos iniciais do procedimento. Este balanço positivo foi gradual, contínuo e lento, cuidados estes que podem ser responsáveis pela ausência dos efeitos colaterais.

Os cálculos utilizados neste trabalho foram muito úteis, tanto para se obter a segurança hemodinâmica, quanto para presumir os resultados, quer do aumento ou manutenção dos níveis de hematócrito e hemoglobina, quer da queda da porcentagem de hemoglobina S para níveis desejáveis e seguros. O resultado foi a ótima tolerância dos pacientes ao procedimento, não havendo alterações de pressão arterial, frequência cardíaca e frequência respiratória verificados antes e, imediatamente, após.

O aumento dos níveis do hematócrito e da hemoglobina no pós-procedimento foi intencional, conseguido pela diminuição da quantidade de hemácias desprezada ou pelo aumento da quantidade de concentrados de hemácias homólogos infundidos. Este aumento pode ser justificado pela necessidade clínica, como, por exemplo, em pré-operatório. Este aumento, pode não ser necessário, ou até ser prejudicial em determinadas situações, como, por exemplo, em casos de priapismo.

A diminuição, estatisticamente significativa, da contagem reticulocitária, está relacionada às unidades de concentrados de hemácias homólogas infundidas e ao desprezo dos reticulócitos do paciente através da via de estorno de hemácias.

A manutenção da contagem leucocitária significa que os leucócitos foram devolvidos junto com o plasma autólogo, uma vez que as unidades de concentrados de hemácias homólogos foram lavadas e, conseqüentemente, os leucócitos, plasma e plaquetas, retirados.

Teoricamente, as plaquetas deveriam ter o mesmo comportamento dos leucócitos, mantendo sua quantidade inicial, já que sua densidade é intermediária entre o leucócito e o plasma, e estratificada entre eles dois quando submetidas a um campo gravitacional (MARCONI, 1985). A sua queda poderia ser explicada por três razões: (a) agregação e/ou adesividade das plaquetas no circuito do equipamento, mecanismo pouco provável pela biocompatibilidade dos materiais que compõe o "kit", ou (b) por alguma razão desconhecida, as plaquetas saíam junto com as hemácias na bolsa de estorno, ou (c) a diminuição seria, em parte, dilucional. Estes dados

poderiam ser confirmados por estudos de agregação e/ou adesividade e contagem de plaquetas na bolsa de desprezo, o que não foi estudado no presente trabalho, podendo ser objeto de investigação futura. Apesar dessa queda ser estatisticamente significativa, ela não expôs os pacientes a riscos hemorrágicos.

Após o procedimento, houve diminuição significativa da porcentagem de hemoglobina S, fato observado tanto pela determinação absoluta da sua quantidade em relação ao total de hemoglobinas, quanto pela medida da efetividade do procedimento. O cálculo da efetividade do procedimento, em relação à diminuição da hemoglobina S, é determinado pela diferença da porcentagem da hemoglobina S antes e após o procedimento. Considera a medida da efetividade em relação à porcentagem de hemoglobina S anterior ao procedimento em cada caso, não importando o seu valor, e sim, à sua queda em relação ao valor inicial.

Como já visto anteriormente, a diminuição da porcentagem de hemoglobina S em pacientes falcêmicos tem efeito benéfico, em diversas situações clínicas. Em nosso estudo, foi preconizado a redução de seu nível para abaixo de 30 %, o que foi conseguido, sem grandes dificuldades, em quase a totalidade dos casos. Somente em quatro situações (procedimentos número 4, 13, 17 e 18), estes valores não foram atingidos, porém foram muito próximos a 30 % (33.6 %, 35.6 %, 30.8 % e 37.0 % respectivamente). Pudemos assim, considerar o procedimento efetivo, em relação aos objetivos definidos para a sua realização.

A rapidez do procedimento para atingir o objetivo proposto de redução segura da porcentagem de hemoglobina S foi um ponto relevante do trabalho. A substituição das hemácias, em torno de noventa minutos, associada aos resultados obtidos, quando comparados aos dados da literatura, mostraram-se muito adequados.

Quanto aos dados bioquímicos, vários pontos merecem ser discutidos. A diminuição dos valores de bilirrubina indireta pode ser imputada tanto à diluição ocorrida pela administração do soro fisiológico de hidratação e concentrados de hemácias homólogos infundidos, como à capacidade da bomba de propulsão da via de reinfusão, em impulsionar o sangue sem ocasionar hemólise, fato este reforçado pela manutenção dos níveis de potássio após o procedimento.

A manutenção dos níveis de sódio e fósforo inorgânico reforçam a inocuidade do procedimento quanto ao equilíbrio dos parâmetros bioquímicos.

A baixa correlação existente entre o hematócrito das bolsas de estorno das hemácias, que manteve praticamente a média de 60 %, e o hematócrito inicial dos pacientes ($r = -0.08909$), significa que a quantidade de hemácias retirada não depende da quantidade de hemácias do paciente. Este dado é importante para podermos presumir a quantidade retirada e, baseado nisto, estabelecer o número e a velocidade de infusão dos concentrados de hemácias homólogos de

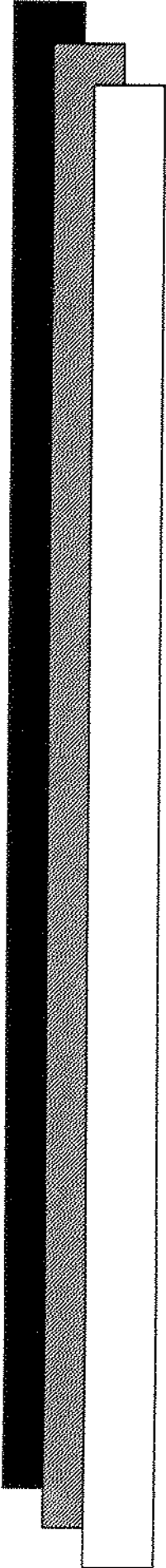
reposição. A substituição é gradual e segura, culminando, ao final do procedimento, com o término da infusão das hemácias, sem a necessidade de transfusão adicional.

Para a realização dos procedimentos de eritrocitaférese terapêutica, tivemos de seccionar a via de reinfusão das hemácias que originalmente iria para a bureta retentora de ar. Assim, desviamos o concentrado de hemácias autólogo para uma bolsa de desprezo. Como a bomba propulsora deste componente não apresenta sinalização no "display", medimos a quantidade de hemácias retiradas através de dados fornecidos por uma balança analítica digital. Por outro lado, já que os concentrados de hemácias homólogos de substituição são infundidos juntamente com o plasma autólogo, impulsionado pela mesma bomba cujo volume é mostrado no "display" correspondente, temos o controle fidedigno do volume infundido no paciente em qualquer momento do procedimento.

Apesar de necessária a atenção constante em diversos parâmetros simultaneamente, além de dois profissionais (um de nível médico e outro de nível técnico) trabalhando juntos, consideramos o procedimento de complexidade intermediária e dotado de bom nível de segurança, devendo, porém, ser permitida a sua realização somente por profissionais com conhecimento prático e teórico bem sedimentados.

O fato do nosso equipamento ser de fluxo contínuo, parcialmente computadorizado e de fácil visualização do circuito extracorpóreo percorrido pelo sangue, garante maior segurança ao procedimento, particularmente no que se refere ao balanço volumétrico.

O presente trabalho demonstrou a viabilidade do oferecimento desta técnica terapêutica em um serviço terciário de atendimento a pacientes portadores de doenças falciformes. Finalizando, os custos dos procedimentos hospitalares de "exsanguíneo-transfusão" manual em adultos são indiscutivelmente maiores que a realização ambulatorial dos procedimentos de eritrocitaférese terapêutica automatizada.

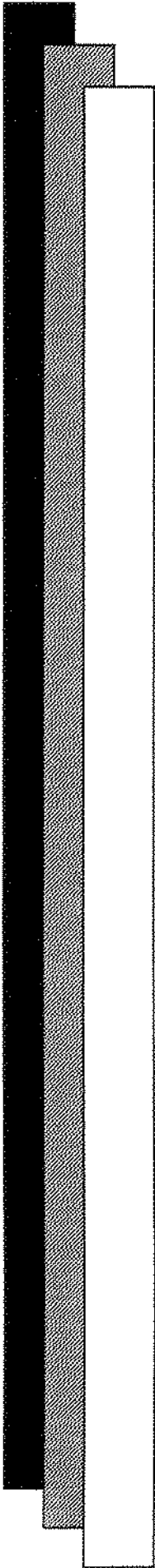


Conclusões

Baseado na experiência proporcionada pela realização deste trabalho, foi possível concluir os seguintes tópicos:

1. É possível a redução rápida e segura dos níveis de hemoglobina S utilizando-se separadoras automáticas de células sanguíneas;
2. Os procedimentos de eritrocitaférese terapêutica mostraram ser viáveis e efetivos para o controle e/ou prevenção de várias complicações, em pacientes portadores de doenças falciformes;
3. O procedimento mostrou ser rápido e seguro, não provocando eventos mórbidos aos pacientes;
4. A anticoagulação, do circuito extracorpóreo, pode ser feita somente com solução citratada (ACD fórmula-A), em baixa proporção (1:14), não sendo necessária a utilização de soluções de heparina;
5. Não houve necessidade de administração de medicamentos à base de cálcio para controle dos efeitos do citrato, que foram leves e controláveis somente com a diminuição dos fluxos sanguíneos de retirada e reinfusão;
6. O cuidado em se infundir concentrados de hemácias fenotipados, recentes e "lavadas" é importante para se prevenir reações transfusionais hemolíticas e leucoplaquetárias, além de evitar a hipóxia tecidual aguda, por alteração na afinidade da hemoglobina ao oxigênio;
7. Os procedimentos de eritrocitaférese terapêutica podem ser realizados a nível ambulatorial, desde que as condições clínicas dos pacientes assim o permita;
8. Equipamentos de fluxo contínuo proporcionam a realização de procedimentos mais rápidos e com excelente tolerância hemodinâmica;
9. Os procedimentos de eritrocitaférese terapêutica para pacientes portadores de doenças falciformes têm melhor custo-benefício favorável quando comparados aos procedimentos de "exsanguineo-transfusão" manual, sendo desnecessários os gastos hospitalares com internação;

10. Não há necessidade de transfusões sanguíneas adicionais, após os procedimentos de eritrocitaférese terapêutica, para corrigir a anemia. Quando se desejar os aumentos do hematócrito e da hemoglobina, além da troca das hemácias, pode-se induzir um balanço eritrocitário positivo lento e gradual durante o procedimento.



Summary

The blood transfusions are an important therapeutic approach to prevention and control several sickle cell disease complications, with the main role to decrease the blood rheologic abnormalities inherent to red blood cells containing S haemoglobin. Thus, the reduction of the proportion of those cells can result in a good effect due to improvement of blood flow in the microcirculation of this group of patients.

However, the transfusion protocols of red blood cells concentrates infusions, in spite of being simple and easily available, can increase the blood viscosity on the post-transfusion period, because of the high amount of red blood cells containing S haemoglobin and high hematocrit level. When chronically used, they can cause iron overload.

The "exchange-transfusion" was introduced to minimize these risk factors, however, when performed manually in adult patients, requires a lot of time, perhaps days to complete, becomes tedious and relatively ineffective, provides dangerous variation on the blood volume of the patient.

The availability of the blood cells separators by centrifugation, in an extracorporeal circuit, makes possible to performs automatized red cell exchanges.

In this study, we have evaluated 24 red blood cell exchanges using a blood cell separator in 18 patients with sickle cell disease, therapeutic or prophylactically, as the impact of the procedure in the hematimetric, haemoglobin S decrease, biochemistry parameters and volumetric and red cells balances. We have also evaluated the technical aspects of the viability, safety and time-consuming.

Our results have showed that the procedure was able to decrease the S haemoglobin fast and safely without major side effects, offering several advantages when compared to manual "exchange transfusion" procedures in adult patients.



Referências Bibliográficas

- ALAVI, J.B. - Sickle cell anemia: pathophysiology and treatment. *Med. Clin. North. Am.*, 3:545-56, 1984.
- ANDERSON, R.; CASSEL, M.; MULLIMAX, G.L.; *et al.* - Effect of normal cells on viscosity of sickle cell blood: In vitro studies and report of six years experience with prophylatic program of "partial exchange transfusion". *Arch. Intern. Med.*, 111:286, 1963.
- BEUTLER, E. - The sickle cell diseases and related disorders, In: WILLIAMS, W.J. - *Hematology*. 3 ed. Singapore, McGraw-Hill, 1986. p.583-609.
- CAHIL, K.M.; BENACH, J.L.; REICH, L.M.; *et al.* - Red cell exchange: treatment of babesiosis in a splenectomized patient. *Transfusion*, 21: 193-8, 1981.
- CAIRUTAS, C.M. - Componentes e derivados do sangue para uso terapêutico. *Hemope*, Recife, 1985.
- CESANA, M.; MANDELLI, C.; TIRIBELLI, C.; *et al.* - Concomitant primary hemochromatosis and β -thalassemia trait: Iron depletion by erythrocytapheresis and desferrioxamine. *Am. J. Gastroenterol.*, 84: 150-2, 1989.
- CHARACHE, S. - The treatment of sickle cell anemia. *Arch. Int. Med.*, 133: 698-705, 1974.
- CHIEN, S.; USAMI, S.; BERTLES, J.F. - Abnormal rheology of oxygenated blood in sickle cell anemia. *J Clin Invest.*; 49: 623-34, 1970.
- COHEN, A.R.; MARTIN, M.B.; SILBER, J.H.; *et al.* - A modified transfusion program for prevention of stroke in sickle cell disease. *Blood*; 79: 1657-61, 1992.
- CONTE, D.; BRUNELLI, L.; BOZZANI, A. - Erythrocytapheresis in idiopathic haemochromatosis. *B. M. J.*; 286: 939, 1983.
- CONTE, D.; MANDELLI, C.; CESANA, M.; *et al.* - Effectiveness of erythrocytapheresis in idiopathic hemochromatosis. Report of 14 cases. *Int. J. Artif. Organs*, 12: 59-62, 1989.
- CO TRUI, BARTTER F.C.; WRIGHT, A.M.; *et al.* - Red cell reinfusion and the frequency of plasma donations. *J. Amer. Med. Assoc.*, 124: 331, 1944.
- CUNNINGHAM, F.G.; RAWLINS, S.; CASEY, M.L.; *et al.* - Catechol-O-methyltransferase activity in erythrocytes of pregnant women with sickle cell disease before, during, and after transfusion and partial exchange transfusion. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 147: 573-5, 1983.
- DEAN, J. & SCHECTER, A.N. - Sickle cell anemia: Molecular and cellular bases of therapeutic approaches. *N Engl J Med.*, 229: 752-63, 1978.
- DIGGS, L.W. - Sickle cell crises. *Am. J. Clin. Pathol.*, 44: 1, 1965.
- DIXON, M.R. - Microplate: a flexible system for serologic testing. In: ARLINGTON, V.A. - *Micromethods in blood group serology*, ABB Technical Manual 1984.

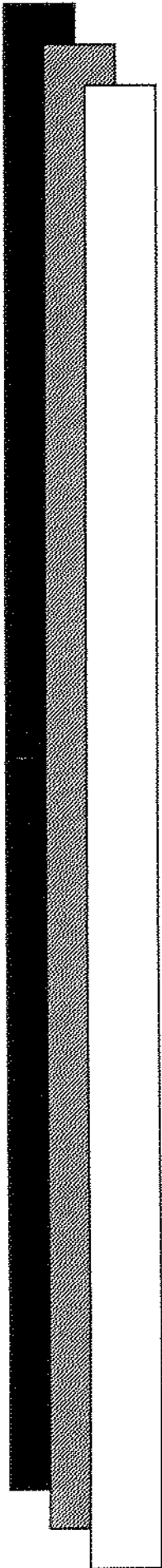
- ESSELTINE, D.W.; BAXTER, M.; BEVAN, J.C. - Sickle cell states and the anaesthetist. *Can. J. Anaesth.*, **35**: 385-403, 1988.
- FILES, J.C.; JEFF CASE, C.; MORRISON, F.S. - Automated erythrocyte exchange in fulminant falciparum malaria. *Ann. Int. Med.*, **100**: 396-7, 1984.
- FROHELY, S.; DIEMUNSCH, P.; WALLER, C.; *et al.* - Homozygous sickle cell disease treated by erythrocytapheresis in a pregnant patient. *Ann. Fr. Anesth. Réanim.*, **8**: 67-9, 1989.
- GARELLI, S.; VALBONESI, M.; VENEZIANO, S.; *et al.* - Erythrocytapheresis with red blood cell replacement by DFC as an emergency therapy. *Int. J. Artif. Organs*, **5**: 261-2, 1982.
- GASTON, M.H. - Sickle cell disease: An overview. *Semin. Roentgenol.*, **22**: 150-9, 1987.
- HORNE, M.K. - Sickle cell anemia as a rheologic disease. *Am. J. Med.*, **70**: 288-97, 1981.
- HUESTIS, D.W. - Hazards of apheresis. *Lancet*, **Nov**, **6**: 1025-6, 1982.
- INGRAM, V.M. - Gene mutations in human hemoglobin: The chemical difference between normal and sickle cell hemoglobin. *Nature*, **180**: 326, 1957.
- IRMAN, C.; LE BORGNE, S.; DAHLET, C.; *et al.* - Preoperative normovolaemic haemodilution using erythrocytapheresis. *Ann. Fr. Anesth. Réanim.*, **12**: 247-50, 1993.
- JAN, K.; USAMI, S.; SMITH, J.A. - Effects of transfusion on rheological properties of blood in sickle cell anemia. *Transfusion*, **22**: 17-20, 1982.
- KAMBIC, H.E. & NOSÉ, Y. - Plasmapheresis: Historical perspective, therapeutic applications, and new frontiers. *Artif. Organs*, **17**: 850-81, 1993.
- KEELING, M.M.; LAVERY, J.P.; CLEMONS, A.U.; *et al.* - Red cell exchange in the pregnancy complicated by a major hemoglobinopathy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **138**: 185-8, 1980.
- KEITEL, H.G.; THOMPSON, D.; ITANO H.A. - Hyposthenuria in sickle cell anemia: a reversible defect. *J. Clin. Invest.*, **35**: 948-50, 1956.
- KERNOFF, L.M.; BOTHA, M.C.; JACOBS, P. - Exchange transfusion in sickle cell disease using a continuous-flow blood cell separator. *Transfusion*, **17**: 269-71, 1977.
- KIM, H.C.; DUGAN, N.P.; SILBER, J.H.; *et al.* - Erythrocytapheresis therapy to reduce iron overload in chronically transfused patients with sickle cell disease. *Blood*, **83**: 1136-42, 1994.
- KLEIN, H.G.; GARNER, R.J.; MILLER, D.M.; *et al.* - Automated partial exchange transfusion in sickle cell anemia. *Transfusion*, **20**: 578-84, 1980.
- KLEIN, H.G. - Erythrocytapheresis. In: VALBONESI, M.; PINEDA, A.A.; BIGGS, J.C. - *Therapeutic Hemapheresis*. Milano, Wichtig Editore, 1986. p.143-8.
- KLEIN, H.G. - It seemed a pity to throw away the red cells: selective component collection. *Transfusion*, **33**: 788-90, 1993. [Editorial]

- KLEINMAN, S.H.; THOMPSON-BRETON, R.; BREEN, D.; *et al.* - Exchange red blood cell pheresis in a pediatric patient with severe complications of sickle cell anemia. *Transfusion*, **21**: 443-6, 1981.
- KLEINMAN, S.H.; HURVITZ, C.G.; GOLDFINGER, D. - Use of erythrocytapheresis in the treatment of patients with sickle cell disease. *J. Clin. Apheresis*, **2**: 170-6, 1984.
- KOSHY, M.; BURD, L.; WALLACE, D.; *et al.* - Prophylactic red cell transfusions in pregnant patients with sickle cell disease. *N. Engl. J. Med.*, **319**: 1447-52, 1988.
- KYLE, R.A. & SHAMPO, M.A. - Midwestern physician first describes sickle cell anemia. *Mayo Clin. Proc.*, **61**: 644-5, 1986.
- LAPIERRE, Y. - The gel test: a new way to detect red cell antibody-antigen reactions. *Transfusion*, **30**:109-13, 1990.
- LEE, W.; WERCH, J.; ROKEY, R.; *et al.* - Physiologic observations of pregnant women undergoing prophylactic erythrocytapheresis for sickle cell disease. *Transfusion*, **31**:59-62, 1991.
- LEGOUT, J.; AUFEUVRE, J.P.; CASTERAN, R.; *et al.* - Drépanocytose et chirurgie: Intérêt du séparateur de cellules dans la préparation à l'intervention. *Rev. Fr. Transf. Immunohématol.*, **24**: 229-32, 1981.
- LEHMANN, H. & HUNSTMAN, P.G. - *Man's haemoglobins*. North Holland Publishing Co, Amsterdam, 1974.
- LESSIN, L.S.; KURANTSIN-MILLS, J.; KLUGG, P.P.; *et al.* - Determination of rheologically optimum mixtures of AA and SS erythrocytes for transfusion. *Prog. Clin. Biol. Res.*, **20**: 123-34, 1978.
- MARCONI, M. - Separazione per centrifugazione: presupposti teorici. *Bolletino di Aggiornamento della Società Italiana di Emaferesi*, **1**: 133-42, 1985.
- MARQUES, J.F.C. - Transfusão de hemácias contendo hemoglobina S. *Boletm*, **26**: 229-32, 1994.
- MARQUES, J.F.C.; SAAD, S.T.O.; COSTA, F.F.; SOUZA, C.A. - Automated erythrocytapheresis in sickle cell anaemia. *Int. J. Artif. Organs*, **18**: 345-6, 1995.
- McLEOD, B.C.; STRAUSS, R.G.; CIAVARELLA, D.; *et al.* - Management of hematological disorders and cancer. *J. Clin. Apheresis*, **8**: 211-30, 1993.
- MEYER, D.; BOLGIANO, D.C.; SAYERS, M.; *et al.* - Red cell collection by apheresis technology. *Transfusion*, **33**: 819-24, 1993.
- MILLER, D.M.; WINSLOW, R.M.; KLEIN, K.G.; *et al.* - Improved exercise performance after exchange transfusion in subjects with sickle cell anemia. *Blood*, **56**: 1127-31, 1980.

- MONTALEMBERT, M.; BEAUVAIS, P.; BACHIR, D.; *et al.* - Cerebrovascular accidents in sickle cell disease. Risk factors and blood transfusion influence. *Eur. J. Pediatr.*, **152**: 201-4, 1993.
- MORRISON, J.C.; WISER, W.L.; WISER, L.F. - The use of prophylactic partial exchange transfusion in pregnancies associated with sickle cell hemoglobinopathies. *Obstet. Gynecol.*, **48**: 516-20, 1976.
- MORRISON, J.C.; WHYBREW, W.D.; BUCOVAZ, E.T. - Use of partial exchange transfusions preoperatively in patients with sickle cell hemoglobinopathies. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **132**: 59-63, 1978.
- MORRISON, J.C.; DOUVAS, S.G.; MARTIN, J.N.; *et al.* - Erythrocytapheresis in pregnant patients with sickle hemoglobinopathies. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **149**: 912-4, 1984.
- MORRISON, J.C. & MORRISON, F.S. - Prophylactic transfusions in pregnant patients with sickle cell disease. *N. Engl. J. Med.*, **320**: 1286-7, 1989.
- MOTULSKY, A.G. - Frequency of sickling disorders in US blacks. *N. Eng. J. Med.*, **188**: 31-3, 1973.
- PEARSON, H.A.; CORNELIUS, E.A.; SCHWARTZ, A.D.; *et al.* - Transfusion reversible functional asplenia in young children with sickle cell anemia. *N. Engl. J. Med.*, **283**: 334-7, 1970.
- PEMBREY, M.E.; MACWADE, P.; WEATHERALL, D.J. - Reliable routine estimation of small amounts of foetal haemoglobin by alcaly desnaturation. *J. Clin. Pathol.*, **25**: 738-42, 1972.
- PHILIPS, G.; SLINGLUFF, C.; HARTMAN, J.; *et al.* - Totally implantable intravenous catheters in the management of sickle cell anemia. *Am. J. Hematol.*, **29**: 134-8, 1988.
- PLATT, O.S. - Is there treatment for sickle cell anemia? *N. Engl. J. Med.*, **319**: 1479-80, 1988.
- PORTER, J.B.; HUEHNS, E.R. - Transfusion and exchange transfusion in sickle cell anemias, with particular reference to iron metabolism. *Acta haematol.*, **78**: 198-205, 1987.
- PROHOVINIK, I.; PAVLAKIS, S.G.; PIOMELLI, S.; *et al.* - Cerebral hypoxemia stroke and transfusion in sickle cell disease. *Neurology*, **39**: 344-8, 1989.
- RAMALHO, A.S. - Hemoglobina S em doadores de sangue brasileiros. *Rev. Ass. Med. Brasil.*, **22**: 467-8, 1976.
- RAMALHO, A.S. - *As hemoglobinopatias hereditárias. Um problema de saúde pública no Brasil.* Ribeirão Preto, Sociedade Brasileira de Genética, 1986. 160p.
- RIFKIND, S.; WAISMAN, J.; THOMPSON, R.; *et al.* - RBC exchange pheresis for priapism in sickle cell disease. *JAMA*, **242**: 2317-8, 1979.
- RODGERS, G.P. - Spectrum of fetal hemoglobin responses in sickle cell patients treated with hydroxyurea: The NIH conference. *Semin. Oncol.*, **19**(suppl. 9): 67-73, 1992.

- ROUVIER, B.; MAUDAN, P.; DEBUE, J.F.; *et al.* - Erythropheresis in the treatment of fulminant falciparum malaria. *Ann. Fr. Anesth. Réanim.*, 7: 257-60, 1988.
- RUSSEL, M.O.; GOLDBERG, H.I.; REIS, L.; *et al.* - Transfusion therapy for cerebrovascular abnormalities in sickle cell disease. *J. Pediatr.*, 88: 382-7, 1976.
- RUSSEL, M.O.; GOLDBERG, H.I.; HODSON, A.; *et al.* - Effect of transfusion therapy on arteriographic abnormalities and on recurrence of stroke in sickle cell disease. *Blood*, 63: 162-9, 1984.
- SARNAIK, S.; SOORYA, D.; KIM, J.; *et al.* - Periodic transfusion for sickle cell anemia and CNS infarction. *Am. J. Dis. Child*, 133: 1254-7, 1979.
- SCHMALZER, E.A.; LEE, J.O.; BROWN, A.K.; *et al.* - Viscosity of mixtures of sickle and normal red cells at varying hematocrit levels. Implications for transfusion. *Transfusion*, 27: 228-33, 1987.
- SCHOONEMAN, F.; BOUTROY, J.L.; RIBON, F.; *et al.* - Erythropheresis in four cases of congenital hemolytic anemia (CHA). *Prog. Clin. Biol. Res.*, 337: 79-81, 1990.
- SEELER, R.A. & SHWIAKI, M.Z. - Acute splenic sequestration crises (ASSC) in young children with sickle cell anemia. *Clin. Pediatr.*, 11: 701-5, 1972.
- SHEETY, T.W.; LAW, D.E.; WADE, B.H.; - Exchange transfusion for sickle cell intrahepatic cholestasis. *Arch. Intern. Med.*, 140: 1364-6, 1980.
- SIBINGA, S. - Apheresis machines and technics. In: VALBONESI, M.; PINEDA, A.A.; BIGGS, J.P. - *Therapeutic Hemapheresis*. Milano, Wichtig Editore, 1986. p.1-8.
- SMITS, H.L.; OSKI, F.A.; BRODY, J.I.; *et al.* - The hemolytic crises in sickle cell disease: The role of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *J. Pediatr.*, 74: 544, 1969.
- TIETZ, N.W. - *Guide to Laboratory Tests*. 2.ed. Saunders, 1990.
- TIPPET, P.A. - Speculative model for the Rh blood groups. *Ann. Hum. Genet.*, 50: 241-7, 1986.
- TUCK, S.M.; JAMES, C.E.; BREWSTER, E.M.; *et al.* - Prophylatic blood transfusion in maternal sickle cell syndromes. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 94: 121-5 1987.
- VALBONESI, M.; FRISONI, R.; CAPRA, C.; *et al.* - Plateletpheresis concentrates produced in 30 minutes along with plasma and packed red cells: Preliminary results. *J. Clin. Apheresis*, 4: 152-4, 1988.
- WEATHERALL, D.J.; CLEGG, S. - *The Thalassemia Syndrome*. 3.ed. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1983.
- WEISSMAN, H.; NODEL, A.T.; DUNN, M. - Simultaneous bilateral retinal arterial occlusions treated by exchange transfusions. *Arch. Ophthalmol.*, 97: 2151-3, 1979.

- WHITE, J.M.; WHITE, Y.S.; BUSKARD, N.; *et al.* - Increasing whole blood oxygen affinity during rapid exchange transfusion: a potential hazard. *Transfusion*, **16**: 232-6, 1976.
- WILHELM, J.L.; ZAKOV, Z.N.; HOELTGE, G.A. - Erythropheresis in treating retinal detachments secondary to sickle cell retinopathy. *Am. J. Ophthalmol.*, **92**: 582-3, 1981.
- WILIMAS, J.; GOFF, J.R.; ANDERSON, H.R.; *et al.* - Efficacy of transfusion therapy for one to two years in patients with sickle cell diseases and cerebrovascular accidents. *J. Pediatr.*, **96**: 205-8, 1980.
- YARDUMIAN, A. & DAVIES, S.C. Clinical management of severe sickle cell disease. *Acta Haemat.*, **78**: 193-7, 1987.



Anexo I

Descrição técnico-operacional do procedimento de eritrocitaférese terapêutica

(1) ligar o equipamento; (2) acoplar o kit no equipamento; (3) fechar a linha de coleta do "buffy-coat"; (4) acoplar um frasco de 500 ml de soro fisiológico a 0.9% na via de retirada e um frasco de 1000 ml na via de substituição; (5) acoplar um frasco de 500 ml de anticoagulante ACD-A;

(6) "Priming": apertar a tecla "priming" e regular a proporção de anticoagulante para 1:8. Acionar a bomba de retirada para 100 ml por minuto. Quando a solução fisiológica começar a sair na bolsa de refugo, acionar a bomba referente ao concentrado de hemácias, a 100 ml por minuto até que a bureta seja preenchida em 75% da sua capacidade. Acionar a bomba de plasma até a solução fisiológica chegar à bureta. Retirar o ar da linha de reinfusão. "Zerar" todas as bombas e apertar a tecla "stop". Fechar a linha de soro fisiológico da retirada.

(7) seccionar a linha de concentrado de hemácias entre a bomba e a bureta. Acoplar uma bolsa de coleta de sangue (600ml) na porção que vem desta bomba e colocar em balança digital analítica de precisão. Pinçar a linha que vai à bureta.

(8) apertar a tecla "plasma" e regular a velocidade de centrifugação para 900 rpm. Regular a anticoagulação para 1:12 e a temperatura do câmara de separação para 36 graus centígrados. Apertar a tecla "start".

(9) acomodar o paciente confortavelmente em um leito, em decúbito dorsal e monitorização cardíaca. (10) puncionar a veia para reinfusão no paciente e manter um fluxo de 20 ml por minuto de soro fisiológico através do acionamento da bomba de plasma. (11) puncionar a veia de retirada (braço contralateral) e acionar a bomba de retirada para 40 ml a 50 ml por minuto.

(12) incrementar a infusão de solução fisiológica para 50 a 60 ml por minuto através da regulagem da bomba de plasma até ser feita a hidratação com 10% da volemia. Após, se começa a infundir o plasma autólogo já repressado na bolsa transitória. (13) Visualizar o vídeo-monitor; aguardar para que o nível das hemácias atinja a metade da câmara de separação. Uma vez conquistado este nível, acionar a bomba de concentrado de hemácias para 10 a 20 ml por minuto, de acordo com a manutenção do nível da camada de hemácias na câmara. (14) Quando começar a aparecer o plasma na bolsa de "refugo", apertar a tecla "clamps".

(15) quando já tiver sido processado em torno de 15% da volemia do paciente, começar a infundir o concentrado de hemácias homólogo pela via do plasma. Estes concentrados de hemácias, tantos quanto forem necessários, serão infundidos junto com o plasma autólogo do paciente a uma velocidade de 40 a 50 ml por minuto, balanceando o mesmo fluxo da bomba de retirada. (16) manter o procedimento trocando as bolsas de concentrado de hemácias cheias e

vazias, de desprêzo e infusão respectivamente e sucessivamente, até que o volume desejável de troca seja conquistado (determinado pela quantidade despresada). (17) apertar a tecla "stop" e "zerar" todas as bombas. (18) apertar a tecla "reinfusão" e proceder a devolução do plasma e dos concentrados de hemácias restantes pelo acionamento da bomba de plasma a 50 ml por minuto.

(19) retirar a agulha da via de retirada do paciente.

(20) ao término da reinfusão, apertar a tecla "stop" e retirar a agulha da via de reinfusão do paciente.

(21) Após cerca de 30 a 40 minutos, colher as amostras para os controles laboratoriais pós-procedimento.