



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

MELISSA PAULA MACHADO

PERFIL DOS PROCEDIMENTOS DE PLASMAFÉRESE TERAPÊUTICA
REALIZADOS PELO HEMOCENTRO DA UNICAMP

CAMPINAS

2018

MELISSA PAULA MACHADO

**PERFIL DOS PROCEDIMENTOS DE PLASMAFÉRESE TERAPÊUTICA
REALIZADOS PELO HEMOCENTRO DA UNICAMP**

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestra em Hemoterapia, na área de concentração Hemoterapia.

ORIENTADOR: JOSÉ FRANCISCO COMENALLI MARQUES JÚNIOR

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELO
ALUNO MELISSA PAULA MACHADO, E ORIENTADO PELO
PROF. DR. JOSÉ FRANCISCO COMENALLI MARQUES JÚNIOR.

CAMPINAS

2018

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): Não se aplica.

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

M18p Machado, Melissa Paula, 1994-
Perfil dos procedimentos de plasmaférese terapêutica realizados pelo hemocentro da UNICAMP / Melissa Paula Machado. – Campinas, SP : [s.n.], 2018.

Orientador: José Francisco Comenalli Marques Júnior.
Dissertação (mestrado profissional) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Plasmaferese. 2. Terapêutica. 3. Protocolos. I. Marques Júnior, José Francisco Comenalli. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Profile of therapeutic plasmapheresis procedures carried out by the bloodcenter of UNICAMP

Palavras-chave em inglês:

Plasmapheresis

Therapeutics

Protocols

Área de concentração: Hemoterapia

Titulação: Mestra em Hemoterapia

Banca examinadora:

José Francisco Comenalli Marques Júnior [Orientador]

Afonso Celso Vigorito

Youko Nukui

Data de defesa: 18-07-2018

Programa de Pós-Graduação: Hemoterapia

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

MELISSA PAULA MACHADO

ORIENTADOR: PROF. DR. JOSÉ FRANCISCO COMENALLI MARQUES JÚNIOR

MEMBROS:

1. PROF. DR. JOSÉ FRANCISCO COMENALLI MARQUES JÚNIOR

2. PROF. DR. AFONSO CELSO VIGORITO

3. PROF. DR. YOUKO NUKUI

Programa de Pós-Graduação em Hemoterapia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: 18 de julho de 2018

RESUMO

A plasmaférese terapêutica é uma terapia utilizada para diversas doenças em várias especialidades médicas, que consiste na retirada do plasma do paciente e reposição com plasma fresco congelado ou albumina humana em equipamentos de aférese por fluxo contínuo ou descontínuo. Nosso objetivo foi estabelecer o perfil dos procedimentos de plasmaférese terapêutica realizados pelo Hemocentro da UNICAMP no Hospital de Clínicas da UNICAMP, e comparar com Protocolos Internacionais e avaliar a congruência das indicações dos procedimentos por meio de um levantamento retrospectivo de dados dos procedimentos de plasmaférese terapêutica realizados. Estabeleceu-se o perfil dos procedimentos realizados em 2016 e 2017 quanto à concordância com os critérios de indicações e parâmetros técnicos em comparação ao último protocolo estabelecido pela Sociedade Americana de Aféreses (ASFA), publicado em 2016. No período observado foram realizados 295 procedimentos de plasmaférese terapêutica em 48 pacientes nas especialidades de cardiologia, hematologia, nefrologia e neurologia. Os diagnósticos foram dessensibilização pré-transplante cardíaco, rejeição humoral aguda pós-transplante cardíaco, púrpura trombocitopênica trombótica (PTT), mieloma múltiplo (MM), macroglobulinemia de Waldenström (MW), síndrome hemolítico urêmica (SHU), glomeruloesclerose segmentar focal (GESF), dessensibilização pré-transplante renal, miastenia gravis (MG), Neuromielite óptica (NMO), síndrome Guillain-Barré (SGB) e síndrome do homem rígido (SHR). Quanto aos critérios de indicação, a grande maioria dos procedimentos está de acordo com as recomendações do protocolo da ASFA assim como quanto aos parâmetros técnicos, temos que a quantidade e frequência de sessões e líquido de reposição utilizado estão congruentes com o protocolo, no entanto, o volume utilizado nem sempre seguiu as recomendações devido à dificuldade de obtenção de algumas informações do próprio paciente na época dos procedimentos. A especialidade médica de hematologia teve o maior número de procedimentos e a neurologia o maior número de pacientes. O diagnóstico mais frequente foi PTT em número de procedimentos e, GESF em número de pacientes.

Palavras-chave: Plasmaferese; terapêutica; protocolos.

ABSTRACT

Therapeutic plasmapheresis is a therapy used for several diseases in various medical specialties, which consists of the patient's plasma withdrawal and replacement with fresh frozen plasma or human albumin in continuous or discontinuous flow apheresis devices. Our objective was to establish the profile of therapeutic plasmapheresis procedures performed by the Bloodcenter of UNICAMP in Hospital de Clínicas of UNICAMP, by comparing to International Protocols and to analyze the congruence of the indications of the procedures through a retrospective survey of the data of the therapeutic plasmapheresis procedures performed. The procedures profile was established according to the last Society for Apheresis (ASFA) protocol published at 2016 for the indications criteria and technical parameters. In the observed period (between 2016 and 2017), 295 therapeutic plasmapheresis procedures were performed in 48 patients in the specialties of cardiology, hematology, nephrology and neurology. The diagnoses were desensitization pre cardiac transplantation, antibody-mediated rejection post cardiac transplantation, thrombotic thrombocytopenic purpura (PTT), multiple myeloma (MM), Waldenström macroglobulinemia (MW), uremic hemolytic syndrome (SHU), focal segmental glomerulosclerosis (GESF), desensitization pre renal transplantation, myasthenia gravis (MG), optic neuromyelitis (NMO), Guillain-Barré syndrome (SGB) and stiff man syndrome (SHR). Regarding the indication criteria, the great majority of the procedures are in agreement with the recommendations of ASFA's protocol and as for the technical parameters, we have that the quantity and frequency of sessions and liquid of replacement used are congruent with the protocol, however, the volume used did not always follow the recommendations due to the difficulty in obtaining some information from the patient at the time of the procedures. The medical specialty of hematology had the largest number of procedures and the neurology had the greatest number of patients. The most frequent diagnosis was PTT in number of procedures and, GESF in number of patients.

Keywords: Plasmapheresis; therapeutics; protocols.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Câmara de separação em Aférese de fluxo contínuo Página 12
- Figura 2 - Densidade dos componentes sanguíneos. Página 12
- Figura 3 – Separação por centrifugação Página 12

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AChR: receptores de acetilcolina

ACR: *acute cellular rejection*

AIDP: *acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*

AMR: *antibody-mediated rejection*

ASFA: *American Society for Apheresis*

DECH: doença do enxerto contra o hospedeiro

FvW: fator de Von Willebrand

GESF: glomeruloesclerose segmentar focal

Ig: imunoglobulina(s)

IVIg: imunoglobulina hiperimune intravenosa

JCA: *Journal of Clinical Apheresis*

MG: Miastenia Gravis

MM: mieloma múltiplo

MW: Macroglobulinemia de Waldenström

NMO: neuromielite óptica

PFC: plasma fresco congelado

PIC: plasma isento de crio

PRA: painel reativo de anticorpos

PTT: púrpura trombocitopênica trombótica

SDV: síndrome de Devic

SGB: síndrome de Guillain-Barré

SHR: síndrome do homem rígido

SHU: síndrome hemolítico urêmica

UNICAMP: Universidade Estadual de Campinas

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	11
OBJETIVOS	14
GERAL	14
ESPECÍFICOS	14
METODOLOGIA	15
RESULTADOS	17
DISCUSSÃO	19
CONCLUSÃO	26
REFERÊNCIAS	27

INTRODUÇÃO

A primeira citação da palavra aférese aconteceu em 1914, quando Abel e colaboradores utilizaram uma técnica de centrifugação para uso veterinário. Em 1960 a plasmaférese foi validada para uso em humanos. No entanto, somente em 1972 a Haemonetics disponibilizou ao Mercado mundial a primeira máquina de aférese (CARDOSO; DEFFUNE, 2016).

A palavra aférese procede da língua grega e significa “separar” ou “retirar”. Ela foi utilizada para nomear esta técnica devido a possibilidade de extrair hemocomponentes, permitindo a devolução dos demais.

A aférese pode ser transfusional ou terapêutica, de acordo com o objetivo do procedimento. Aférese transfusional é aquela que tem como finalidade a coleta de hemocomponentes para fins transfusionais. Já a aférese terapêutica consiste na remoção e/ou substituição de componentes sanguíneos de um paciente com o propósito de retirar células defeituosas ou depletar um mediador de uma doença (MARQUES JR, 2018).

Quanto ao tipo de aférese terapêutica temos:

- Leucocitaférese: realizada em hiperleucocitoses, visando reduzir o número excessivo de células, remover células anormais e regular a resposta imune celular;
- Plaquetaférese: realizada em plaquetoses, visando reduzir a quantidade excessiva de plaquetas;
- Eritrocitaférese: realizado para retenção, estorno e substituição dos glóbulos vermelhos doentes de um paciente;
- Fotoaférese: realizada para irradiação de células mononucleadas com luz ultravioleta visando, por exemplo, a dessensibilização em pacientes com doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), por exemplo (DALMAZZO, 2013);
- Plasmaférese: realizada retenção do plasma com subsequente devolução dos elementos remanescentes ao paciente (DALMAZZO, 2013). O plasma removido do paciente deve ser substituído por soluções cristalóides e/ou soluções colóides, como albumina humana e plasma. A plasmaférese visa remover substâncias ou componentes indesejáveis (como por exemplo antígenos, anticorpos, imunocomplexos) circulantes no plasma (DE SANTIS, 2014).

O princípio empregado nas hemaférese é baseado no processamento do sangue em circuito extracorpóreo, separando os diversos componentes por centrifugação e/ou filtração, sendo que ao utilizar a centrifugação, o fluxo pode ser contínuo ou intermitente (TAVARES, 2018).

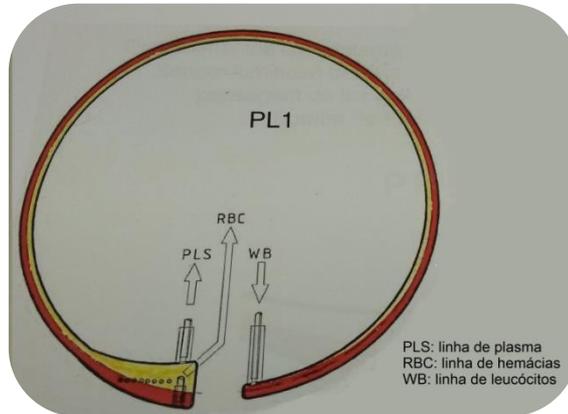


Figura 1. Câmara de separação em Aférese de fluxo contínuo

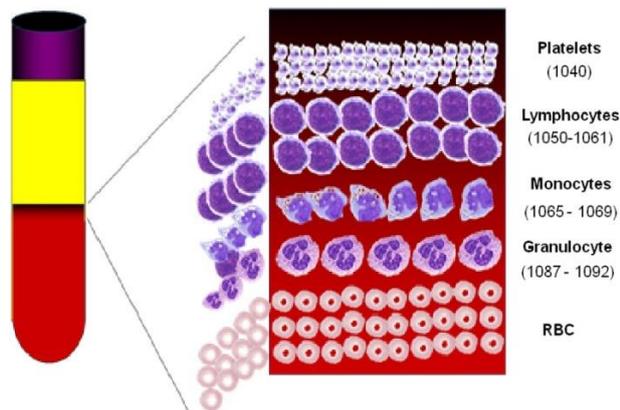


Figura 2. Densidade dos componentes sanguíneos.

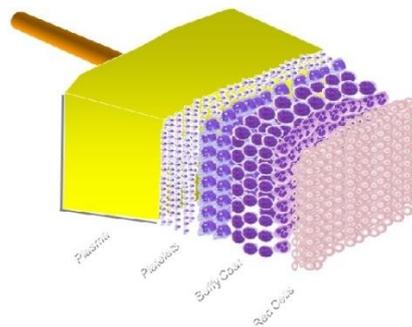


Figura 3. Separação por centrifugação.

Aférese terapêutica raramente são curativas, atuando como medida adjuvante à terapia convencional. Os pacientes devem ser avaliados por um médico hemoterapeuta que, em conjunto com o médico assistente do paciente, deve definir o risco-benefício do tratamento (DE SANTIS, 2014; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016)

considerando a influência deste recurso terapêutico para o curso da doença, as fases da doença onde devam ser empregados, as contraindicações gerais e específicas e os seus efeitos colaterais (DE SANTIS, 2014).

Cada paciente poderá responder diferentemente aos procedimentos, o que justifica, como na maioria das condutas clínicas, o senso crítico de avaliar individualmente cada paciente quanto a programação a ser adotada e o fluido de reposição a ser utilizado (DE SANTIS, 2014).

Apesar de ser uma ótima ferramenta para auxiliar no tratamento de diversas patologias, a aférese não é isenta de riscos. Efeitos adversos incluem parestesias, hipocalcemia (causados pela infusão do anticoagulante citrato de sódio), a provável necessidade de implantação de um cateter venoso central, o risco de hemorragia, flebite, sepse, trombose, etc (DE SANTIS, 2014).

A *American Society for Apheresis* (ASFA) reconhece que há desafios na prática das aféreses quanto à avaliação da qualidade e na tradução das recomendações na prática clínica. Assim, periodicamente a ASFA realiza uma revisão rigorosa da literatura atualizada, para estabelecer uma análise da qualidade da evidência e da força da recomendação das aféreses para determinadas doenças. Estas recomendações foram publicadas no *Journal of Clinical Apheresis* (JCA) pela primeira vez em 2005 e norteiam a prática das aféreses como ferramenta terapêutica desde então. As atualizações foram publicadas em 2007, 2010, 2013 e, a mais recente em 2016.

O Hemocentro da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) realiza muitos procedimentos de aféreses terapêuticas por ano. A maior parte dos procedimentos são plasmaféreses. A reposição de fluidos para essas doenças pode ser solução de albumina 4%, ou plasma fresco congelado (PFC), ou plasma isento de crio (PIC), de acordo com a indicação. O número de sessões varia de acordo com a patologia, o paciente e a resposta ao tratamento.

O levantamento e análise dos procedimentos realizados em um Serviço de Hemoterapia tornam possível obter informações importantes acerca da evolução da própria técnica em certas doenças. Dessa forma, é possível estudar a forma como as aféreses são realizadas, comparar com as recomendações internacionais e argumentar com a equipe médica quanto às evidências publicadas e observadas nos próprios resultados.

OBJETIVOS

GERAL

Este trabalho tem como objetivo estabelecer o perfil das plasmaféreses terapêuticas realizadas pelo Hemocentro da UNICAMP no Hospital de Clínicas da UNICAMP.

ESPECÍFICOS

Comparar as indicações e os parâmetros técnicos com o último protocolo estabelecido pela ASFA.

Identificar quais as especialidades médicas e os diagnósticos onde são mais utilizados os procedimentos de plasmaférese terapêutica.

METODOLOGIA

Realizou-se um levantamento retrospectivo de dados dos procedimentos de plasmaférese terapêutica realizados pelo Hemocentro da UNICAMP no Hospital de Clínicas da UNICAMP, através da análise das fichas individuais de cada procedimento e, quando necessário, o prontuário médico. Esta análise foi descritiva dos procedimentos realizados entre 01/01/2016 e 31/12/2017. Os dados foram comparados com as orientações estabelecidas no último protocolo publicado pela ASFA (SCHWARTZ *et al*, 2016).

Não foram discutidas neste trabalho a clínica e/ou melhora dos pacientes, pois tal discussão compete a profissionais médicos.

Foram utilizadas as categorias de indicações para Aféreses Terapêuticas e os graus de recomendação para comparar os dados, conforme descritas na tabela 1 e 2, respectivamente:

Tabela 1. Definição das categorias para Aféreses Terapêuticas

Categoria	Descrição
I	Doenças em que aférese é aceita como terapia de primeira linha, mesmo que em conjunto com outros tratamentos
II	Doenças em que aférese é aceita como terapia de segunda linha, atuando em conjunto com outros tratamentos
III	Doenças em que os benefícios da aférese como terapia não são estabelecidos. Decisão individualizada.
IV	Doenças em que há evidências publicadas de que a aférese como terapia é ineficaz ou prejudicial.

Adaptado de (SCHWARTZ *et al*, 2016)

Tabela 2. Graus de recomendação

Recomendação	Evidência
1A	Forte recomendação; evidência de alta qualidade.
1B	Forte recomendação; evidência de qualidade moderada.
1C	Forte recomendação; evidência de baixa qualidade.
2A	Fraca recomendação; evidência de alta qualidade.

2B	Fraca recomendação; evidência de qualidade moderada.
2C	Fraca recomendação; evidência de baixa qualidade.

Adaptado de (SCHWARTZ *et al*, 2016)

RESULTADOS

Entre 2016 e 2017 foram realizados 295 procedimentos de plasmaférese terapêutica em 48 pacientes nas especialidades médicas de cardiologia, hematologia, nefrologia e neurologia, sendo 157 realizados em 2016 e 138 em 2017.

A tabela 3 mostra as plasmaféreses terapêuticas nas diferentes especialidades e a tabela 4 os diagnósticos de acordo com as especialidades.

Tabela 3. Plasmaféreses terapêuticas realizadas entre 2016 e 2017 nas especialidades cardiologia, hematologia, nefrologia e neurologia.

Especialidade	Nº de Procedimentos	Nº de Pacientes
Cardiologia	22 (7%)	4 (8%)
Hematologia	102 (35%)	12 (25%)
Nefrologia	78 (26%)	15 (31%)
Neurologia	93 (32%)	17 (35%)

Tabela 4. Plasmaféreses terapêuticas realizadas entre 2016 e 2017 nas especialidades cardiologia, hematologia, nefrologia e neurologia de acordo com o diagnóstico.

Diagnóstico	Nº de Procedimentos	Nº de Pacientes	Procedimentos por Paciente
Cardiologia			
Dessensibilização Pré-transplante cardíaco	13	2	Média = 6,5 Máx = 10 Mín = 3
Rejeição humoral aguda pós-transplante cardíaco	9	2	Média = 4,5 Máx = 5 Mín = 4
Hematologia			
Púrpura Trombocitopênica Trombótica	82	6	Média = 13,6 Máx = 36 Mín = 2
Mieloma Múltiplo	14	3	Média = 4,6 Máx = 11 Mín = 1

Macroglobulinemia de Waldenstrom	4	2	Média = 2 Máx = 2 Mín = 2
Síndrome Hemolítico Urêmica	2	1	Média = 2 Máx = 2 Mín = 2
Nefrologia			
Glomeruloesclerose Segmentar Focal	74	14	Média = 5,3 Máx = 9 Mín = 4
Dessensibilização Pré transplante renal	4	1	Média = 4 Máx = 4 Mín = 4
Neurologia			
Miastenia Gravis	40	7	Média = 5,7 Máx = 13 Mín = 4
Neuromielite óptica	24	4	Média = 8 Máx = 10 Mín = 1
Síndrome de Guillain-Barré	24	5	Média = 4,8 Máx = 5 Mín = 4
Síndrome do Homem Rígido	5	1	Média = 5 Máx = 5 Mín = 5

DISCUSSÃO

1. Indicações e fisiopatologia:

1.1. Cardiologia:

No período observado, foram realizadas 22 plasmaféreses terapêuticas em 4 (quatro) pacientes no setor de cardiologia. Os diagnósticos foram dessensibilização pré-transplante cardíaco e rejeição humoral aguda pós-transplante cardíaco.

O primeiro transplante cardíaco foi realizado em 1967 na África do Sul e, seis meses depois realizou-se o primeiro no Brasil. No entanto, a mortalidade era elevada, até que surgiu a ciclosporina, tratamento que reduziu a rejeição do enxerto. Estima-se que cerca de 4.000 a 5.000 transplantes cardíacos acontecem todos os anos no mundo (MANGINI *et al*, 2015).

Apesar de ser o principal tratamento definitivo para a Insuficiência cardíaca refratária, o paciente pode desenvolver algumas complicações, destaque entre elas para a rejeição do enxerto. Entretanto, a rejeição deixou de ser a principal causa de mortalidade devido ao desenvolvimento de drogas e estratégias imunossupressoras (BACAL *et al*, 2010), sendo responsável por menos de 10% dos óbitos pós transplante cardíaco (LUND *et al*, 2013).

A rejeição do enxerto cardíaco pode ser hiperaguda (em casos ABO ou HLA maior incompatíveis), aguda mediada por anticorpos (AMR), celular aguda (ACR) (mais comum) ou rejeição crônica (vasculopatia do aloenxerto) (SCHWARTZ *et al*, 2016).

A ACR é mediada por células T, e a AMR é mediada por anticorpos direcionados ao enxerto e tem um pior prognóstico com relação à ACR (SCHWARTZ *et al*, 2016).

De acordo com a Segunda Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco (BACAL *et al*, 2010), a plasmaférese é indicada juntamente com a imunoglobulina hiperimune intravenosa (IVIg) para o tratamento da rejeição humoral e deve ser realizada precocemente para a remoção dos anticorpos e citocinas circulantes.

As indicações para a realização de plasmaférese no transplante cardíaco presentes no protocolo internacional (SCHWARTZ *et al*, 2016), são dessensibilização e rejeição humoral aguda.

Foram realizados procedimentos para ambas indicações durante o período observado. Quanto à categoria no protocolo, temos que a dessensibilização é categoria II e a AMR é categoria III. Portanto, temos que a plasmaférese foi melhor indicada quando realizada pré-transplante, combinada com outro tipo de tratamento para dessensibilização. Apesar de ser recomendada juntamente com outros tratamentos pela Segunda Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco quando realizada para manutenção da rejeição humoral aguda (BACAL *et al*, 2010), segundo os critérios da ASFA, não se conhece ao certo e não se tem evidências de seus benefícios.

Quanto ao nível de evidências e recomendação, o protocolo classifica como nível 1C quando realizado no pré-transplante (dessensibilização), ou seja, a recomendação é forte, apesar das evidências serem de baixa qualidade. Quando realizada no período pós-transplante, a recomendação é 2C, isto é, fraca e com baixa qualidade de evidência (SCHWARTZ *et al*, 2016).

1.2. Hematologia:

No período observado, foram realizadas 104 plasmaféreses terapêuticas em 14 pacientes na especialidade de hematologia. Os diagnósticos foram Púrpura Trombocitopênica Trombótica, Mieloma Múltiplo e Síndrome Hemolítica Urêmica.

1.2.1. Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT):

PTT refere-se à síndrome clínica em que os principais achados clínicos são anemia hemolítica microangiopática, plaquetopenia, febre, insuficiência renal e distúrbios neurológicos, apesar das 5 (cinco) manifestações clínicas ocorrerem apenas em 40% dos casos (BANDARENKO; BRECHER, 1998).

A fisiopatologia é decorrente da deficiência qualitativa ou quantitativa da enzima ADAMTS13, uma metaloprotease que cliva o Fator Von Willebrand (FvW) quando este é liberado das células endoteliais para a corrente sanguínea. O papel fisiológico do FvW inclui a adesão das plaquetas ao endotélio quanto este está lesado e o processo de agregação das plaquetas para formação do trombo. Quando a enzima ADAMTS13 não é efetiva, resulta no acúmulo de grandes múltímeros de FvW no plasma e, conseqüentemente, formação de trombos microvasculares, seguido de hemólise e consumo de plaquetas. O tratamento mais eficaz para a PTT é a plasmaférese, com

o objetivo de retirar os complexos formados da circulação e repor a enzima ADAMTS13 pelo PFC de indivíduos saudáveis, que a contém (TONACO, 2010).

Foram realizados 82 procedimentos de plasmaférese terapêutica em 6 (seis) pacientes no período observado.

O protocolo da ASFA traz a Plasmaférese como principal tratamento para a PTT, ou seja, a classifica como Categoria I de indicação, recomendação 1A.

Em um paciente diagnosticado como Síndrome Hemolítico Urêmica (SHU) foram realizadas 2 (duas) sessões de plasmaférese terapêutica, o que não está recomendado pelo protocolo internacional, nível III ou IV de evidência e grau de recomendação 1C e 2C.

1.2.2. Mieloma múltiplo (MM):

MM é uma neoplasia de linfócitos B caracterizada pela proliferação desregulada e clonal de plasmócitos na medula óssea, os quais produzem e secretam imunoglobulinas (Ig) ou fragmentos dessas, denominada proteína monoclonal (MANGAN, 2005). Na maioria das vezes, as Ig são da classe IgM, mas também IgA e IgG. A interação das Ig anormais com outros elementos sanguíneos (plaquetas, eritrócitos, outras globulinas) impede o fluxo normal do sangue e, conseqüentemente pode ocorrer a síndrome da hiperviscosidade (HELAL *et al*, 2005).

Foram realizados 14 procedimentos em 3 (três) pacientes no período observado.

A indicação segundo o protocolo internacional é para a controlar a Hiperviscosidade em Gamopatas Monoclonais, sendo classificadas como nível I de evidência e grau de recomendação 1B.

1.2.3. Macroglobulinemia de Waldenstrom (MW):

A MW é uma doença linfoproliferativa dos linfócitos B, caracterizada como um linfoma linfoplasmocítico na medula óssea e hipergamaglobulinemia monoclonal de classe IgM. É uma doença rara em que a maioria dos pacientes apresenta sintomas e manifestações clínicas relacionadas com a hiperviscosidade (COIMBRA *et al*, 2014).

Assim como no MM, a indicação é para o controle da hiperviscosidade, com nível de evidências I e grau de recomendação 1B.

1.3. Nefrologia:

No período observado, foram realizadas 78 plasmaféreses terapêuticas em 15 pacientes na especialidade de nefrologia. Os diagnósticos foram Pré-transplante renal e Glomeruloesclerose Segmentar Focal.

1.3.1. Dessensibilização Pré-transplante renal:

Assim como no transplante cardíaco, têm-se dificuldade em encontrar doadores HLA compatíveis para pacientes sensibilizados devido a transfusões, gestações ou transplantes prévios. A presença desses anticorpos pode ser evidenciada pela alta concentração detectada no painel reativo de anticorpos (PRA) e a positividade de anticorpos anti-HLA oferece risco de perda do enxerto secundária à rejeição hiperaguda, aguda ou mediada por anticorpos. Essa dificuldade faz com que pacientes sensibilizados permaneçam na fila de transplante por maior tempo. A plasmaférese terapêutica vem sendo utilizada em centros de transplantes para dessensibilização de pacientes, atuando na redução do título de anticorpos pré-existentes (SCHWARTZ *et al*, 2016).

As recomendações são divididas conforme a compatibilidade ABO e a origem do doador, se vivo ou falecido. Porém, como não estava explícita a indicação clínica para o procedimento realizado, não foi possível estabelecer a congruência com o protocolo internacional.

1.3.2. Glomeruloesclerose Segmentar Focal (GESF)

A GESF é uma doença renal caracterizada por síndrome nefrótica, que acomete tanto as crianças quanto os adultos (WEHMANN *et al*, 1990). Quando se considera apenas a população adulta, a GESF é a principal causa de síndrome nefrótica no Brasil (POLITO *et al*, 2010). Aproximadamente 7%–15% de todas as crianças com síndrome nefrótica idiopática, apresentam diagnóstico de GESF à biópsia renal. Sem tratamento, esses pacientes evoluem com proteinúria progressiva, queda da taxa de filtração glomerular e, em até 30% dos casos, progridem para insuficiência renal terminal em cerca de vinte anos (WEHMANN M *et al*, 1990).

Na doença renal terminal, o transplante é o tratamento indicado. No entanto, o índice de reincidência de GESF é alto, ocorrendo de 30 a 50% dos casos. A proteinúria recorrente pode levar à perda do enxerto em 58 a 80% e há também o risco de recorrência de GESF aumentar muito em transplantes subsequentes (MORAES *et al*, 2007).

Acredita-se que um fator circulante humoral é responsável pelo aumento da permeabilidade da membrana basal glomerular, levando à proteinúria e, eventualmente, GESF (SHARMA *et al*, 1999).

Pacientes com GESF recorrente geralmente já estão em uso de medicamentos imunossupressores, portanto as opções de tratamento medicamentoso são limitadas (MATALON *et al*, 2000). A evidência de um possível "fator humoral" torna a plasmaférese uma opção racional de tratamento (SCHWARTZ *et al*, 2016).

O protocolo da ASFA traz a plasmaférese como principal tratamento para a GESF, classificando-a como categoria I de indicação, recomendação 1B.

1.4. Neurologia:

1.4.1. Miastenia Gravis (MG):

MG é uma doença auto-imune caracterizada por sintomas de fraqueza e fadiga progressivas, que piora com esforço e melhora com repouso. Comumente os pacientes acometidos com a doença apresentam ptose e diplopia, sendo que em casos mais severos há envolvimento facial, bulbar e muscular. É mais comum em mulheres de 20 a 40 anos de idade, porém pode ocorrer em outras idades, como por exemplo na forma juvenil e neonatal. O anticorpo mais comum causador da doença é direcionado aos receptores de acetilcolina (anti-AChR), localizados na superfície pós-sináptica da placa motora. Normalmente, a acetilcolina se liga a seu receptor estimulando uma ação potencial e a contração de um músculo. Os anticorpos anti-AChR reduzem o número de receptores disponíveis e o potencial de ação culminando na característica fraqueza (SCHWARTZ *et al*, 2016).

A plasmaférese terapêutica é recomendada para remoção dos auto-anticorpos circulantes, especialmente na crise miastênica ou no pré-operatório da timectomia, em conjunto com outras terapias.

O protocolo da ASFA tem a Plasmaférese como principal tratamento para a MG, ou seja, a classifica como Categoria I de indicação, recomendação 1B quando o paciente está no quadro moderado-severo e 1C no momento pré-operatório para a timectomia.

1.4.2. Neuromielite óptica (NMO):

NMO, também conhecida como Síndrome de Devic (SDV) é uma doença desmielinizante do sistema nervoso central, que afeta preferencialmente a medula espinhal e os nervos ópticos. Em 2005 foi identificado um biomarcador específico para NMO, um auto-anticorpo da classe IgG, supostamente monoclonal de células B, que estaria envolvido no recrutamento de células inflamatórias e ativação da cascata do complemento. O antígeno alvo é a aquaporina, uma proteína de canais de água (PEIXOTO *et al*, 2010).

A plasmaférese terapêutica é realizada para complementar o tratamento com imunossupressores, principalmente quando os sintomas não cessam com essas drogas. Recidivas da doença são resistentes à esteróides e, com isso, a plasmaférese pode ser de grande ajuda para a recuperação na fase aguda, por retirar da circulação sanguínea o excesso de auto anticorpos.

A classificação de indicação da plasmaférese para a NMO é categoria II, recomendação 1B na fase aguda, categoria III, recomendação 2C para manutenção. Com isso percebemos que não só o diagnóstico é importante como também a identificação da fase da doença para que a plasmaférese terapêutica seja bem indicada.

1.4.3. Síndrome de Guillain-Barré (SGB):

A SGB consiste em um grupo de condições neurológicas caracterizadas por fraqueza progressiva e diminuição/ausência de reflexos miotáticos. Em 90% dos casos de SGB os pacientes são comprometidos por Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda (AIDP do inglês "*acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*"), uma doença aguda com paralisia progressiva que afeta nervos motores e sensoriais periféricos (SCHWARTZ *et al*, 2016).

A etiologia da SGB é auto-imune, uma vez que os danos causados na mielina dos nervos periféricos são mediados por auto-anticorpos, sendo a racionalidade para a plasmaférese terapêutica justamente à remoção desses auto-anticorpos circulantes.

O protocolo da academia americana de neurologia (também baseado em evidências) relatou que a utilização de plasmaférese terapêutica e uso de IVIg são equivalentes quanto aos resultados na clínica do paciente. A plasmaférese acaba sendo mais utilizada, pois o custo da IVIg pode ser muito maior (SCHWARTZ *et al*, 2016).

O protocolo da ASFA tem a plasmaférese como principal tratamento primário para a SGB, ou seja, a classifica como categoria I de indicação, recomendação 1A. Pacientes que já foram tratados com a IVIg e não responderam ao tratamento também não respondem positivamente à plasmaférese, conforme também mostra o protocolo da academia americana de neurologia. A realização de plasmaférese terapêutica em pacientes já tratados com IVIg tem indicação categoria III e recomendação 2C.

1.4.4. Síndrome do Homem Rígido (SHR)

Em um paciente diagnosticado com SHR foram realizadas 5 (cinco) sessões de plasmaférese terapêutica, o que não está recomendado pelo protocolo internacional, nível III de evidência e grau de recomendação 2C.

2. Parâmetros técnicos:

Quanto aos parâmetros técnicos, a frequência e quantidade de sessões estão de acordo com as recomendações estabelecidas para cada diagnóstico.

O volume de reposição variou de acordo com o peso e hematócrito de cada paciente, sendo utilizado PFC somente quando o diagnóstico fosse PTT e Albumina Humana 4% para os demais diagnósticos, conforme consta no protocolo.

O volume de troca dos procedimentos variou entre 70 e 150% da volemia plasmática total do paciente. O protocolo recomenda que seja processado 1-1,5 volemia plasmática total (SCHWARTZ *et al*, 2016). Nesse quesito há uma grande dificuldade devido ao cálculo do volume a ser utilizado na plasmaférese depender do peso e hematócrito do paciente. Esta informação muitas vezes não é informada corretamente, ou não é possível de ser mensurada, como por exemplo pacientes obesos e inconscientes em situações em que não é possível pesar o paciente.

CONCLUSÃO

Quanto aos critérios de indicação, a grande maioria dos procedimentos está de acordo com as recomendações do protocolo da ASFA.

Já quanto aos parâmetros técnicos, temos que a quantidade e frequência de sessões e líquido de reposição utilizado estão congruentes com o protocolo. Entretanto, o volume utilizado nem sempre seguiu as recomendações devido à dificuldade de obtenção de algumas informações do próprio paciente (principalmente peso e hematócrito) no momento anterior à realização do procedimento.

A especialidade médica de hematologia teve o maior número de procedimentos seguido pela neurologia, nefrologia e cardiologia. Em número de pacientes, a neurologia foi a especialidade mais frequente seguido pela nefrologia, hematologia e cardiologia.

Os diagnósticos mais frequentes em número de procedimentos foram PTT, GESF, NMO e SGB, MM, pré-transplante cardíaco, rejeição pós-transplante cardíaco, SHR, pré-transplante renal e MW, e por fim SHU. Em número de pacientes GESF foi a mais frequente, seguido por MG, PTT, SGB, NMO, MM, pré e pós-transplante cardíaco e MW, SHU, pré-transplante renal e SHR.

REFERÊNCIAS

- CARDOSO, RS; DEFFUNE, E. Avaliação do impacto hematológico na dinâmica do ferro em doadores de sangue submetidos à coleta automatizada de células-aférese, de duplo concentrado de hemácias do hemonúcleo de um hospital oncológico. Faculdade de Medicina de Botucatu, 2016.
- MARQUES JR., J. F. C. Hemaféreses terapêuticas. Hemocentro - UNICAMP. Disponível em: <www.foruns.unicamp.br/saude/evento12/marques.ppt> Acesso em 12 de abril de 2018.
- DALMAZZO, L. Manual de Medicina Transfusional do Grupo GSH, 2013. P159-174.
- DE SANTIS, GC. Aférese terapêutica – Manual de Medicina Transfusional. 2ª Edição – São Paulo: Editora Atheneu P:233-246, 2014.
- TAVARES, Suzanna. Aférese terapêutica – Hemoce. Disponível em: <<http://www.hemoce.ce.gov.br/index.php/download/category/46-xxi-jornada-interiorana-de-hematologia-e-hemoterapiajuazeiro-do-norte1-a-3617?download=575%3Aaferese-terapeutica>> Acesso em 12 de abril de 2018.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº158 de 04 de fevereiro de 2016.
- SCHWARTZ, J *et al.* Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *Journal of Clinical Apheresis* 31:149-338, 2016.
- MANGINI, S *et al.* Transplante cardíaco: revisão. *Einstein*13:310-318, 2015.
- BACAL, F *et al.* Sociedade Brasileira de Cardiologia. [II Brazilian Guidelines for Cardiac Transplantation]. *Arq Bras Cardiol.* 94:16-76, 2010.
- LUND, LH *et al.* International Society for Heart and Lung Transplantation: The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirtieth official adult heart transplant report – 2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant.* 32:951-964, 2013.
- BANDARENKO, N; BRECHER, ME. United States Thrombotic Thrombocytopenic Púrpura Apheresis Group (US TTP ASG): multicenter survey and retrospective analysis of current efficacy of therapeutic plasma exchange. *J Clin Apheresis* 13:133-141, 1998.
- TONACO, LC *et al.* Púrpura trombocitopênica trombótica: o papel do fator von Willebrand e da ADAMTS13. *Rev Bras Hematol Hemoter* 32:155-161, 2010.
- MANGAN, P. Recognizing multiple myeloma. *Nurse Pract.* 30:14-27, 2005.
- HELAL, J *et al.* Trombose de veia central da retina bilateral associada à síndrome de hiperviscosidade sanguínea – Relato de caso. *Arq Bras Oftalmol.* 68:126-128, 2005.

COIMBRA S *et al.* Waldenström's macroglobulinemia – a review. *Rev Assoc Med Bras* 60:490-499, 2014.

WEHRMANN M *et al.* Long-term prognosis of focal sclerosing glomerulonephritis. An analysis of 250 cases with particular regard to tubulointerstitial changes. *Clin Nephrol.* 33:115-122, 1990.

POLITO MG *et al.* An overview on frequency of renal biopsy diagnosis in Brazil: clinical and pathological patterns based on 9,617 native kidney biopsies. *Nephrol Dial Transplant* 25:490-496, 2010.

MORAES MC *et al.* Plasmaférese como tratamento de glomeruloesclerose segmentar focal (GESF) recorrente após transplante renal. Relato de caso e revisão de literatura. *Rev. bras. hematol. hemoter.* 29:193-197, 2007.

SHARMA M *et al.* "The FSGS factor:"enrichment and in vivo effect of activity from focal segmental glomeruloesclerosis plasma. *J Am Soc Nephrol.* 10:552-561, 1999.

MATALON A *et al.* Treatment of focal segmental glomeruloesclerosis. *Semin Nephrol.* 20:309-317, 2000.

PEIXOTO I *et al.* DOENÇA DE DEVIC. *Acta Med Port* 23:263-266, 2010.