UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

BENEDITO DE PINA ALMEIDA PRADO JÚNIOR

Eritrocitaférese automatizada na doença falciforme: estratégias para reduzir o consumo de hemácias e a exposição a diferentes doadores de sangue

Automated erythrocytapheresis in sickle cell disease: strategies for reducing red blood cell consumption and exposure to different blood donors

Ribeirão Preto
2019

BENEDITO DE PINA ALMEIDA PRADO JÚNIOR

Eritrocitaférese automatizada na doença falciforme: estratégias para reduzir o consumo de hemácias e a exposição a diferentes doadores de sangue

Versão corrigida. A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD).

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do grau de doutor em Ciências Médicas.

Programa: Oncologia Clínica, Células-Tronco e Terapia Celular.

Área de Concentração: Células-Tronco e Terapia Celular.

Orientador: Prof. Dr. Dimas Tadeu Covas

Ribeirão Preto
2019

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha Catalográfica

Serviço de Documentação

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Prado-Jr, Benedito de Pina Almeida

Eritrocitaférese automatizada na doença falciforme: estratégias para reduzir o consumo de hemácias e a exposição a diferentes doadores de sangue. Ribeirão Preto, 2019.

145f.:il; 30cm

Tese de doutorado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP.Área de concentração: Células-Tronco e Terapia Celular.

1. Eritrocitaférese Terapêutica. 2. Anemia Falciforme. 3. Transfusão de troca. 4. Depleção Isovolêmica.

Nome: Prado-Jr, Benedito de Pina Almeida

Título:Eritrocitaférese automatizada na doença falciforme: estratégias para reduzir o consumo de hemácias e a exposição a diferentes doadores de sangue.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo como requisito para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas.

Aprovado em:_____

Banca examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Aos pacientes com anemia falciforme e familiares que confiaram.

Aos doadores de sangue que permitiram que fosse possível.

Aos profissionais do Hemocentro de Ribeirão Preto que contribuíram com seu trabalho.

AGRADECIMENTOS

À minha esposa Walkíria.

Às minhas filhas Patrícia e Renata e meus enteados Rodolfo e Larissa.

Aos meus pais, Benedito *in memorian* e Euthymia.

Aos meus irmãos Bárbara, José Carlos, Maria José, Euthymia, Francisco, Martha, Elisabeth e ao meu cunhado Pisani.

Agradeço a vocês pelo amor, carinho, compreensão pelas minhas ausências e por toda contribuição para o entendimento de um mundo afetuoso e solidário.

À Fernanda Teresinha Udinal pelo apoio inestimável com a tradução e a revisão ortográfica.

À Sandra Navarro Bresciani pelo ajuda fundamental com as figuras e com a formatação final deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Ivan de Lucena Ângulo, à Prof. Dra. Ana Cristina Silva Pinto e à Prof. Belinda Pinto Simões pela confiança na equipe de aférese.

Ao Prof. Dr. Edson Zangiacomi Martinez pelo estímulo ao estudo da bioestatística.

Ao Prof. Dr. Gil Cunha De Santis pela amizade, generosidade, incentivo e pelas reflexões científicas consistentes que contribuíram para o meu desenvolvimento profissional.

Ao Prof. Dr. Dimas Tadeu Covas pela amizade, confiança, incentivo e pela orientação e apoio nesse projeto.

Tudo o que você sabe, o que você sabe, não pertence a você.

Não é sua propriedade privada.

Apenas passa por você, e uma de suas razões para estar na Terra é compartilhar isso.

Tradução livre pelo autor, de Daniel Pennac

Francês, escritor e professor

Fonte: https://positivr.fr/daniel-pennac-education-curiosite/

RESUMO

PRADO-JR, B.P.A. **Eritrocitaférese automatizada na doença falciforme: estratégias para reduzir o consumo de hemácias e a exposição a diferentes doadores de sangue,** 147f. Tese de Doutorado. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

A transfusão de concentrado de hemácias (CH) representa a principal terapia no manejo das complicações da doença falciforme, aumenta a massa eritrocitária circulante, melhora a perfusão tecidual, interrompe o ciclo patológico vasoclusivo-hemolítico e suprime a hematopoese. Sobrecarga de ferro, aloimunização, doenças transmissíveis pelo sangue e hiperviscosidade são os eventos adversos que moderam o seu uso. A transfusão de troca manual reduz a sobrecarga de ferro e evita a hiperviscosidade, mas aumenta o consumo de hemácias. A transfusão de troca automatizada (RBCX) é mais eficaz que a manual no controle da concentração da hemoglobina S (HbS) e na profilaxia da sobrecarga de ferro, mas amplifica esse consumo. Suas principais limitações decorrem do incremento dos riscos associados à elevada exposição a diferentes doadores: a aloimunização e as doenças infecciosas. Visando reduzi-los, adotamos o uso de concentrado de hemácias (CH) duplas, obtidos por aférese, de doadores de repetição vinculados aos receptores, associados a duas modalidades distintas de trocas automatizadas, a depleção isovolêmica (DI) seguida de transfusão, duas fases (2P), e a DI e troca isovolêmica seguidas de transfusão, três fases (3P). Analisamos retrospectivamente os resultados. Comparamos o consumo de hemácias entre cada troca realizada em 2P ou 3P com uma troca automatizada de uma única fase (1P) simulada no sistema de aférese Spectra Optia, partindo das mesmas condições iniciais para os mesmos resultados finais de hematócrito (Ht) e concentração de HbS. Verificamos a exposição a diferentes doadores obtida pela adoção dessas estratégias combinadas e estimamos sua redução. Resultados: 20 pessoas tiveram 197 sessões incluídas no estudo, sendo 98 (2P) e 99 (3P). Consumo de hemácias, medianas, mL: 1P vs 2P (474 vs 344) e 1P vs 3P (1076 vs 692), ambas com $p<0,0001$. Em relação à 1P, este consumo foi reduzido em 28,2% e 33,5%, mediana e média, respectivamente, para 2P e 3P. HbS, %: pré-2P 41,6% (20,5 a 69,5); pós-2P 24,7% (13,1 a 45,4), pré-3P 44,8% (±11,3) e pós-3P 17,1% (±6,3). Ht, %: pré-2P 28,6% (25,5 a 35,4), pós-2P 28,2% (23,3 a 31,7), pré-3P 29,3% (23,2 a 34,3) e pós-3P 29,6% (26,2 a 33,6). No total, foram consumidos 600 CH de 333 doações de 155 diferentes doadores. Médias de consumo de CH por procedimentos: 2,0 U (2P) e 4,1 U (3P). Média da exposição a doações e doadores por procedimento: 1,1 (2P) e 2,3 (3P). A redução da exposição potencial a diferentes doadores foi de 74,2%. Eventos adversos: 8/197 (4%) procedimentos, em 3/20 (15%) pacientes, sem gravidade, nenhuma nova aloimunização ou evidência clínica de novo acidente vascular cerebral. Depleção plaquetária, %: 2P 20,6% (-53,8 a 44,2) e 3P 49,2 (-14,5 a 70,1). Ausência de contagem de plaquetas pós-aférese inferior a $100 \times 10^3/\mu L$. Em relação à técnica de 1P, as técnicas em 2P e em 3P proporcionaram redução extremamente significante do consumo de hemácias e foram bem toleradas. A utilização de CH dupla de doadores de repetição vinculados reduziu drasticamente a exposição a diferentes doadores e foi viável a longo prazo, o que pode contribuir para ampliar as indicações de RBCX.

Palavras-chave: Eritrocitaférese Terapêutica. Anemia Falciforme. Transfusão de Troca. Depleção Isovolêmica.

ABSTRACT

PRADO-JR, B.P.A. **Automated erythrocytapheresis in sickle cell disease: strategies for reducing red blood cell consumption and exposure to different blood donors,** 147s. Thesis. Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

Transfusion of red blood cell concentrates (RBCC) is the main therapy in the management of sickle cell disease complications; it increases circulating erythrocyte mass, improves tissue perfusion, interrupts the vaso-occlusive-hemolytic pathological cycle, and suppresses hematopoiesis. Iron overload, alloimunization, blood-transmitted diseases, and hyperviscosity are adverse events that moderate its use. Manual exchange transfusion reduces iron overload and prevents hyperviscosity, but increases the consumption of red blood cells. Automated exchange transfusion (RBCX) is more effective than manual exchange in the control of hemoglobin S (HbS) and in the prophylaxis of iron overload, but it amplifies this consumption. Its major limitations result from the increase of high donor exposure associated risks: alloimunization and transfusion-transmitted diseases. Aiming to reduce them, we have adopted the use of double RBCC, obtained by apheresis from repetition donors linked to recipients, associated with two distinct modalities of automated exchanges, isovolemic depletion (ID) followed by transfusion, two phases (2P), and ID and isovolemic exchange followed by transfusion, three phases (3P). We analyzed the results retrospectively and compared the consumption of red blood cells between every exchange conducted in two or three phases with an one-phase (1P) automated exchange, simulated in the Spectra Optia apheresis system, leaving from the same initial conditions to the same final results of hematocrit (Hct) and HbS concentration. We verified the exposure to different donors obtained by the adoption of these combined strategies and estimated its reduction. Results: 20 individuals had 197 sessions included in this study, 98 (2P) and 99 (3P). Red blood cell (RBC) consumption, median, mL: 1P vs 2P (474 vs 344) and 1P vs 3P (1076 vs 692), both with $p<0.0001$. In relation to the exchange of 1P, the consumption of RBC cells was reduced in 28.2% and 33.5% ($p<0.0001$), respectively, median and mean, for exchanges in 2P and 3P. HbS,%: pre-2P 41.6% (20.5 to 69.5), post-2P 24.7% (13.1 to 45.4), pre-3P 44.8% (±11.3) and post-3P 17.1% (±6.3). Hct,%: pre-2P 28.6% (25.5 to 35.4), post-2P 28.2% (23.3 to 31.7), pre-3P 29.3% (23.2 to 34.3) and post-3P 29.6% (26.2 to 33.6). In total, 600 RBCC were consumed out of 333 donations from 155 different donors. Means of RBCC consumption by procedures: 2.0 U (2P) and 4.1 U (3P). Mean of the exposure to donations and donors by procedure: 1.1 (2P) and 2.3 (3P). The reduction of potential exposure to different donors was 74.2%. Adverse events: 8/197 (4%) procedures, in 3/20 (15%) patients, no severity, no new alloimunization or clinical evidence of new cerebrovascular accident. Platelet depletion,%: 2P 20.6% (-53.8 to 44.2) and 3P 49.2% (-14.5 to 70.1). Absence of post-apheresis platelet count lower to 100 x $10^3/\mu L$. In comparison to the 1 phase technique, the 2 or 3 phase techniques enabled extremely significant reduction of RBC expenditure and were well tolerated. The use of double RBCC from linked repetition donors reduced drastically exposure to donors and was feasible in the long term, what might contribute to expand RBCX indications.

Keywords: Therapeutic Erythrocytapheresis. Sickle Cell Disease. Exchange Transfusion. Isovolemic Depletion.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

	f.
Figura 1 – Interação entre os espaços intravascular e extravascular na RBCX	37
Figura 2 – Curva teórica de depleção da hemoglobina S (hemácias S) durante a RBCX	38
Figura 3 – Histograma de frequência por idade	64
Figura 4 – Volemia sanguínea nos grupos 2P e 3P, em mL	67
Figura 5 – Volume de sangue processado (VSP),1P vs 2P, mL	68
Figura 6 – Volume de sangue processado (VSP), 1P vs 3P, mL	69
Figura 7 – Redução do volume de sangue processado (RVSP), 1P vs 2P, em %	70
Figura 8 – Redução do volume de sangue processado (RVSP), 1P vs 3P, em %	71
Figura 9 – Volemias sanguíneas processadas (VSP, %), 1P vs 2P	72
Figura 10 – Volemias sanguíneas processadas (VSP, %), 1P vs 3P	73
Figura 11 – Consumo do anticoagulante ACD-A, 1P vs 2P, mL	74
Figura 12 – Consumo do anticoagulante ACD-A, 1P vs 3P, mL	75
Figura 13 – Redução do consumo de ACD-A 1P vs 2P, em %	76
Figura 14 – Redução do consumo de ACD-A 1P vs 3P, em %	77
Figura 15 – Duração do procedimento em 2P, min	78
Figura 16 – Duração do procedimento em 3P, min	79
Figura 17 – Duração total dos procedimentos, 1P vs 2P, min	80
Figura 18 – Duração total dos procedimentos, 1P vs 3P, min	81
Figura 19 – Consumo de hemácias, 1P vs 2P, mL	83
Figura 20 – Redução do consumo de hemácias, 1P vs 2P, %	84
Figura 21 – Consumo de hemácias, 1P vs 3P, mL	85
Figura 22 – Redução do consumo de hemácias, 1P vs 3P, %	86
Figura 23 – Volume de sangue coletado para descarte, 1P vs 2P, mL	87
Figura 24 – Volume de sangue coletado para descarte, 1P vs 3P, mL	88
Figura 25 – Volume de hemácias coletadas para descarte na 2P vs 3P, mL	90
Figura 26 – Proporção de hemácias do doador na bolsa de descarte na técnica em 3P, %	91
Figura 27 – Volume de hemácias S descartadas, estimado pela FCR, 2P vs 3P, mL	92
Figura 28 – Balanço de hemácias por procedimento nas técnicas em 2P e 3P, mL	94
Figura 29 – Cinética do hematócrito durante a RBCX em 2P, %	95
Figura 30 – Cinética do hematócrito durante a RBCX em 3P, %	96
Figura 31 – Cinética da concentração de hemoglobina S na RBCX em 2P, %	97
Figura 32 – Cinética da concentração de hemoglobina S na RBCX em 3P, %	98
Figura 33 – Fração de células remanescentes, 2P vs 3P, %	99
Figura 34 – Coeficiente de eficiência da RBCX, 1P vs 2P, %	101
Figura 35 – Coeficiente de eficiência da RBCX, 1P vs 3P, %	102
Figura 36 – Coeficiente de eficiência da RBCX, 2P vs 3P, %	103
Figura 37 – Intervalo até o procedimento seguinte, 2P vs 3P, dias	104
Figura 38 – Cinética da contagem de plaquetas durante a aférese em 2P, x $10^3/\mu L$	105
Figura 39 – Depleção plaquetária durante a aférese, 2P, %	106
Figura 40 – Correlação entre a depleção plaquetária e as volemias processadas em 2P	107

Figura 41 – Cinética da contagem de plaquetas durante a aférese em 3P, x $10^3/\mu L$ 108
Figura 42 – Depleção plaquetária durante a aférese, 3P, % 109
Figura 43 – Correlação entre a depleção plaquetária e as volemias processadas em 3P 110
Figura 44 – Depleção plaquetária 2P vs 3P, % 111
Figura 45 – Pressão arterial média durante a RBCX em 2P, mmHg 112
Figura 46 – Pressão arterial média durante a RBCX em 3P, mmHg 113
Figura 47 – Frequência de pulso durante a RBCX em 2P, bpm 114
Figura 48 – Frequência de pulso durante a RBCX em 3P, bpm 115
Figura 49 – Saturação arterial periférica de oxigênio durante a RBCX em 2P, % 116
Figura 50 – Saturação arterial periférica de oxigênio durante a RBCX em 3P, % 117

LISTA DE TABELAS

	f.
Tabela 1 – Técnicas de RBCX utilizadas no serviço no período do estudo	62
Tabela 2 – Pacientes, diagnósticos e procedimentos	63
Tabela 3 – Distribuição por gênero	64
Tabela 4 – Indicação da eritrocitaférese automatizada	65
Tabela 5 – Aloimunização prévia contra antígenos eritrocitários	65
Tabela 6 – Equipamentos e técnicas de RBCX	66
Tabela 7 – Pacientes, eventos adversos e fatores predisponentes na RBCX em 2P	118
Tabela 8 – Pacientes, eventos adversos e fatores predisponentes na RBCX em 3P	119
Tabela 9 – Exposição a concentrados de hemácias, doações e doadores	121

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Abreviações	Significado
µL	microlitro
1P	Uma fase
2P	Duas fases
2P-RBCX	Eritrocitaférese automatizada em duas fases
3P	Três fases
3P-RBCX	Eritrocitaférese automatizada em 3 fases
ACD	Citrato de sódio
ACD-A	Citrato de Sódio fórmula A
ASFA	American Society for Apheresis
AVC	Acidente vascular cerebral
AVCI	Acidente vascular cerebral isquêmico
bpm	batimentos por minuto
CE	Coeficiente de eficiência
CH	Concentrado de hemácias
cm	centímetro
cm/s	centímetros por segundo
Cobe	Cobe Spectra
CRH-RP	Centro Regional de Hemoterapia de Ribeirão Preto
DI	Depleção Isovolêmica
dL	decilítro
dp	desvio padrão
DTC	Doopler transcraniano
e	número de Euler
ECA	Enzima Conversora da Angiotensina
F	Feminino
FCR	Fração de células remanescentes
g/dL	gramas por decilítro
h	hora
Hb	Hemoglobina
HbA1	Hemoglobina A1 do adulto
HbA2	Hemoglobina A2 do adulto
HbF	Hemoglobina fetal
HbS	Hemoglobina S
HCFMRP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Ht	Hematócrito
IC 95%	Intervalo de Confiança de 95%
IgG	Imunoglobulina G
Kg	Kilograma
L	Comprimento
L	Litro
ln	Logaritimo natural

LOG	Logaritmo
M	Masculino
mg	miligrama
min	minuto
mL	mililítro
mL/Kg	mililítro por kilograma
n	número de elementos
na	não aplicável
NO	Óxido nítrico
ns	estatisticamente não significante
Optia	Spectra Optia
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Reação de polimerase em cadeia
pH	Potencial hidrogeniônico
PHHF	Persistência hereditária da hemoglobina fetal
Q	Quartil ou Quartis
r	raio
RBCX	Eritrocitaférese automatizada
RVPS	Redução do volume de sangue processado
s	segundo
SC	Hemoglobinopatia SC
SD	Hemoglobinopatia SD
SS	Hemoglobinopatia SS
Sβ	Hemoglobinopatia Sβ
TMO	Transplante de medula óssea
TX	Transfusão
USP	Universidade de São Paulo
vs	*Versus*
VSP, %	Volemias sanguíneas processadas
VSP, mL	Volume sanguíneo processado
x	Razão de troca

LISTA DE SÍMBOLOS

Símbolos	Significado
*	significante
**	muito significante
***	extremamente significante
®	Marca Registrada
Å	Angstrom
™	Marca Comercial
η	Viscosidade de fluído
Π	pi

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 18
1.1 A Hemoglobinopatia S 19
1.2 Fisiopatologia 20
1.3 Síndrome Falciforme, Doença Falciforme e Anemia Falciforme 22
1.4 Genética Populacional e Demografia das Síndromes Falciformes 23
1.5 Complicações da Doença Falciforme 24
1.6 Manejo da Doença Falciforme 30
1.7 Terapia Transfusional 31
1.8 Racionalidade da Proposta 37
1.9 Proposta de Estudo 41
1.10 Hipóteses do estudo 42
1.11 Justificativa 42
1.12 Objetivos 43

2. MÉTODO 45
2.1 Aprovação ética 45
2.2 Aspectos éticos 45
2.3 Modelo do estudo 46
2.4 Protocolos de RBCX 47
2.5 Amostragem 50
2.6 Identificação dos pacientes 50
2.7 Dados coletados de cada paciente 50
2.8 Dados coletados dos procedimentos de RBCX 51
2.9 Exames laboratoriais 55
2.10 Análises propostas 56
2.11 Análise Estatística 60

3. RESULTADOS 62
3.1 População 62
3.2 Amostra 62
3.3 Análise de aspectos técnicos 66
3.4 Consumo de hemácias 82
3.5 Volume de sangue coletado para descarte, mL 87
3.6 Volume de hemácias coletadas para descarte, ml 89
3.7 Proporção de hemácias do doador na bolsa de descarte na técnica em 3P 91
3.8 Volume de hemácias S descartadas estimado pela FCR, 2P vs 3P, mL 92
3.9 Balanço de hemácias e ferro por procedimento 93
3.10 Cinética do hematócrito durante a RBCX 95
3.11 Cinética da concentração de hemoglobina S durante a RBCX 97
3.12 Fração de células remanescentes, 2P vs 3P, % 99
3.13 Coeficiente de eficiência do processo de RBCX, % 100
3.14 Intervalo até o procedimento seguinte, 2P vs 3P, dias 104
3.15 Cinética das contagens de plaquetas e depleção plaquetária durante a aférese 105
3.16 Parâmetros fisiológicos de adaptação cardiorrespiratória à anemia 112
3.17 Intercorrências clínicas associadas à RBCX 118
3.18 Exposição a transfusões e a diferentes doadores 120

4. DISCUSSÃO 123
4.1 Redução do consumo de hemácias 124
4.2 Redução da exposição ao sangue de diferentes doadores 127
4.3 Tolerância aos procedimentos e eventos adversos 127
4.4 O risco de AVC evidente ou silencioso associado à eritrocitaférese 129
4.5 Espoliação de plaquetas 130
4.6 Duração dos procedimentos 131
4.7 Hemácias coletadas para descarte 131
4.8 Balanço de hemácias 132
4.9 Custos 132
4.10 Limitações deste estudo 133

5. CONCLUSÃO 135

REFERÊNCIAS 136

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP 140

ANEXO B - REGISTRO DE ERITROCITAFÉRESE 144

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A doença falciforme representa a associação entre a hemoglobina S (HbS) e manifestações clínicas patológicas associadas à vasoclusão, isquemia, hemólise, inflamação e vasoconstrição, todas decorrentes do fenômeno básico de polimerização da HbS dentro dos eritrócitos desoxigenados de portadores dessa mutação em homozigose, ou em heterozigose associada a outras hemoglobinopatias, como a β-talassemia ou as hemoglobinopatias C e D.

Essa condição é reconhecida como uma das doenças moleculares graves mais prevalentes no mundo e causadora de morbidades severas associadas a grande sofrimento, como as crises dolorosas de falcização, o priapismo, a necrose asséptica da cabeça do fêmur e a lesões orgânicas graves com perigo de morte, como o AVC, a síndrome torácica aguda, o sequestro esplênico, a crise aplástica transitória e a falência de órgãos.

As transfusões de hemácias aumentam a oferta de oxigênio aos tecidos, suprimem a eritropoiese anormal, modificam a reologia do sangue rompendo com o ciclo patológico vasoclusivo, hemolítico, inflamatório e vasoconstritor, e representam um dos pilares terapêuticos que modificam o curso natural desta doença, reduzindo e prevenindo danos severos. Ocorre que, a despeito de sua eficácia no controle das manifestações patológicas as transfusões de hemácias também estão associadas a morbidades inerentes que limitam o seu uso, como o risco de doenças infecciosas, a sobrecarga de ferro e a aloimunização eritrocitária.

Diversos avanços têm contribuído para a redução desses riscos transfusionais, como os testes de triagem para doenças infecciosas mais sensíveis, os novos quelantes de ferro, as transfusões de troca manual e a compatibilidade eritrocitária estendida.

Em particular, naquilo que é objeto deste trabalho científico, as transfusões de troca automatizadas (RBCX, do inglês *Red Blood Cell Exchange*), além de mais eficazes que as manuais no controle da HbS, apresentam balanço de ferro tendendo a neutralidade e melhoram o manejo da sobrecarga de ferro, porém, ampliam consideravelmente o consumo de hemácias e a exposição a diferentes doadores com incremento dos riscos associados à aloimunização.

Nesse contexto, são necessárias estratégias que permitam consolidar os avanços obtidos com as RBCX, reduzindo o consumo de hemácias e a exposição a diferentes doadores, que poderão atacar a um só tempo as principais limitações da terapia transfusional e expandir o acesso a essa tecnologia.

1.1. A Hemoglobinopatia S

A hemoglobina é uma proteína eritrocitária constituída por um tetrâmero de proteínas globulares conjugadas a um grupo prostético heme, as globinas, que se unem aos pares através de ligações covalentes para formar uma molécula de hemoglobina. As globinas humanas são produzidas desde as fases embrionárias mais primitivas, inicialmente no saco vitelínico, posteriormente no fígado, cuja produção é progressivamente substituída pela produção da medula óssea, que persiste durante a toda a vida extrauterina, produzindo diferentes hemoglobinas conforme sua composição tetramérica pareada.

Durante a vida fetal, a hemoglobina predominante é constituída por um par de globinas alfa e um par de globinas gama ($\alpha_2\gamma_2$), a Hemoglobina Fetal (HbF). Pouco antes do nascimento, a síntese de globina gama (γ) decai progressivamente enquanto a produção da globina beta (β) é incrementada, produzindo os tetrâmeros $\alpha_2\beta_2$ que caracterizam a principal Hemoglobina do Adulto (HbA_1). Nos recém-nascidos a termo, o conteúdo de hemoglobina do sangue é constituído por 53 a 95% de HbF e de 5 a 45% de HbA_1.

Após o nascimento, a concentração da HbF continua decaindo cerca de 3% por semana e aos 6 meses representa menos de 2 a 3% do conteúdo de Hb do sangue. Outra hemoglobina do adulto, a Hemoglobina A_2 (HbA_2), é constituída pelo tetrâmero $\alpha 2\delta 2$ que não está presente no sangue durante a vida fetal e começa a ser detectada após o nascimento, atingindo níveis próximos da concentração da vida adulta aos 4 meses (2,4 ± 0,4%). Portanto, após os 6 meses de idade, a HbA_1 representa a quase totalidade do conteúdo de hemoglobina eritrocitário, persistindo traços de produção da HbF e HbA_2 (PALIS, J. ; SEGEL, 2010).

A doença falciforme representa um conjunto de manifestações clínicas patológicas associadas à falcização dos eritrócitos desoxigenados. Essa deformidade eritrocitária decorre da polimerização de moléculas anormais de hemoglobina, a HbS, afetadas por uma mutação genética de ponto no códon 6 do gene da globina β, que fica no cromossomo 11, decorrente da substituição do nucleotídeo Timina (T) pela Adenina (A). Esta mutação altera um único aminoácido na estrutura primária da globina β, o Ácido Glutâmico (GAG), que é substituído pela Valina (GTA).

A HbS tem propriedades semelhantes à HbA e sua principal diferença, em relação às hemoglobinas normais, é a instabilidade molecular que favorece a formação de polímeros quando desoxigenada. A elevada concentração de hemoglobina nos eritrócitos, cerca de 30 g/dL, é semelhante nos indivíduos normais e nos indivíduos homozigotos SS e provoca um

arranjo espacial no qual as moléculas de hemoglobina distam entre si, cerca de 25Å, muito próximo dos 15Å que verificamos nos cristais formados pela polimerização da HbS. Isso representa um microambiente propício à polimerização devido à formação de ligações não covalentes entre moléculas de globinas β adjacentes que também é dependente de outros fatores como a concentração de HbS, a tensão de oxigênio, o pH, a temperatura e a força iônica do meio.

A polimerização da HbS ocorre em duas fases, a primeira delas é termodinamicamente desfavorável e consequentemente mais lenta e muito dependente da concentração de HbS. Nesta fase, formam-se núcleos de agregados até um nível crítico de 30 tetrâmeros. A fase seguinte é termodinamicamente favorável e nela ocorre uma aceleração do processo de agregação de moléculas livres de HbS ao núcleo de agregados formando tactoides, cujas projeções causam dano à integridade da arquitetura da membrana e provocam a deformidade eritrocitária típica em forma de foice.

A falcização é um processo reversível após a reoxigenação, entretanto ciclos repetidos de polimerização levam a danos graves e irreversíveis das membranas eritrocitárias visto que a deformidade permanece a despeito de a polimerização ter sido revertida. Se a concentração de HbS é reduzida, a demora da fase inicial de formação do polímero pode duplicar, retardando a falcização por um tempo superior ao de circulação capilar, permitindo que as hemácias alcancem a circulação arterial sem falcizarem (COSTA, 2001).

1.2. Fisiopatologia

As manifestações da doença falciforme estão relacionadas aos principais processos fisiopatológicos envolvidos: a vasoclusão com isquemia e a anemia hemolítica, ambos decorrentes do fenômeno básico de polimerização.

Os ciclos repetidos de polimerização levam a danos graves e irreversíveis no citoesqueleto eritrocitário, o que compromete a estrutura, a forma e a flexibilidade da membrana do eritrócito, que, quando irreversivelmente danificado, além de causar fenômenos vasoclusivos, tem sua vida útil muito reduzida caracterizando a síndrome hemolítica crônica. Esses mecanismos moleculares explicam somente parte dos fenômenos vasoclusivos, pois temos também os mecanismos celulares com maior adesão das hemácias ao endotélio vascular e a interação com os leucócitos e plaquetas que se manifestam predominantemente na microcirculação, mas podem se estender a grandes artérias nos pulmões e no cérebro (COSTA, 2001).

Apesar de a polimerização ser essencial para as crises vasoclusivas, a inflamação é um importante componente que pode precipitá-las. Esse fenômeno parece resultar da interação dinâmica entre os eritrócitos falciformes, o endotélio vascular e os leucócitos. Os ciclos de isquemia, lesão tecidual e reperfusão resultam em ativação de oxidases endoteliais e estresse inflamatório que aumentam a expressão de moléculas de adesão endoteliais, liberam citocinas inflamatórias e podem causar leucocitose. A embolização gordurosa após infarto de medula óssea também pode contribuir para as crises vasoclusivas, em particular a síndrome torácica aguda (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010).

Eritrócitos falcizados, mais rígidos e com maior aderência aos outros glóbulos sanguíneos e ao endotélio vascular, causam aumento expressivo da viscosidade sanguínea e representam elementos essenciais na fisiopatologia da doença, contribuindo, respectivamente, para os fenômenos vasoclusivos na microcirculação e para a hemólise.

A viscosidade limita o fluxo, representando uma resistência intrínseca, de maneira similar ao que ocorre em tubo reto em função da pressão (p), do raio (r), do comprimento (L) e da viscosidade (η), conforme a equação de Poiseuille:

$$\text{Fluxo} = \frac{\Pi\, p\, r^4}{8\, L\, \eta}$$

Duplicando a viscosidade teremos a redução do fluxo pela metade, lembrando que *in vivo*, os efeitos da viscosidade são mais intensos, pois os vasos são tortuosos, curvados e com áreas de fluxo não laminar. Da mesma forma, o fluxo tem uma correlação direta com a quarta potência do raio, assim, vasos menores tem o fluxo reduzido nesta proporção e a microcirculação representa região crítica para a polimerização e consequente falcização seguida de fenômenos vasoclusivos (SWERDLOW, 2006).

O segundo processo fisiopatológico, também decorrente do fenômeno básico de polimerização, é o processo hemolítico que causa a anemia e as suas manifestações típicas como a fadiga, a icterícia e a predisposição à colecistite crônica calculosa. Além disso, há evidências de que o processo hemolítico crônico esteja associado ao desenvolvimento de vasculopatia progressiva por ao menos dois mecanismos distintos que afetam a biodisponibilidade de óxido nítrico que, no endotélio vascular, atua como vasodilatador relaxando a musculatura lisa. Esse estado de depleção crônica de óxido nítrico (NO) compromete o tônus vascular e induz a um estado de hipercoagulabilidade (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010).

O óxido nítrico é um gás com meia vida plasmática extremamente curta que regula o tônus vasomotor e modula importantes funções homeostáticas como a coagulação e a inflamação. É sintetizado pelas células endoteliais e atua na musculatura lisa dos vasos provocando vasodilatação e tem grande afinidade por oxigênio livre que leva a sua conversão em nitrito ou nitrato, abolindo sua fugaz atividade.

O aminoácido arginina é um substrato essencial para a síntese do ácido nítrico. A hemólise intravascular libera hemoglobina e arginase eritrocitária no plasma, enquanto a hemoglobina livre gera hidroxila e radical peróxido. O óxido nítrico tem grande afinidade pela hemoglobina, pela hidroxila e pelo radical superóxido, na presença dos quais é rapidamente neutralizado. De outro lado, a arginase eritrocitária atua na arginina plasmática convertendo-a em ornitina, comprometendo a síntese de óxido nítrico (CERQUEIRA; YOSHIDA, 2002).

Pacientes com doença falciforme têm maior risco de vasculopatias crônicas caracterizadas por hipertensão arterial, hipertensão pulmonar, disfunção endotelial e doenças proliferativas da musculatura lisa dos vasos sanguíneos. Dados epidemiológicos sugerem associação entre as taxas de hemólise e diversas complicações como úlceras de perna, priapismo, hipertensão pulmonar, além da colecistite crônica calculosa. Baixos níveis de hemoglobina e altas taxas de hemólise propiciam a vasculopatia, enquanto maiores níveis de hemoglobina predispõem às crises dolorosas e à síndrome torácica aguda (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010).

1.3. Síndrome Falciforme, Doença Falciforme e Anemia Falciforme

Denominamos “síndromes falciformes” as condições associadas à falcização dos eritrócitos desoxigenados, reservando a expressão “doenças falciformes” àquelas nas quais a falcização conduz a manifestações clínicas patológicas. Estas ocorrem no indivíduo homozigoto SS ou naqueles portadores de associações da hemoglobinopatia S com outras hemoglobinopatias como a βtalassemia (S-βtalassemia), a hemoglobinopatia C (hemoglobinopatia SC) ou a hemoglobinopatia D (hemoglobinopatia SD). O quadro clínico é amenizado quando essas condições clínicas se associam à condição benigna caracterizada pela persistência hereditária da hemoglobina fetal (PHHF). De outra forma, o heterozigoto AS, embora contenha 50% de HbS em seus eritrócitos, em condições fisiológicas, não sofre falcização *in vivo*, e não padece de doença falciforme (COSTA, 2001).

A “anemia falciforme” é a expressão que se refere aos homozigotos SS, que representam a forma mais comum e mais grave da doença falciforme, para os quais há mais evidências associadas ao seu manejo clínico, o que não ocorre com as outras apresentações da doença falciforme (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010).

1.4. Genética Populacional e Demografia das Síndromes Falciformes

A doença falciforme representa a doença genética mais prevalente no mundo, seu padrão de herança é autossômico recessivo e prevalece na raça negra e no continente africano, onde sua distribuição é semelhante a do *Plasmodium falciparum. Os* indivíduos com traço falciforme são mais resistentes à malária do que os indivíduos não portadores, o que parece ter conferido uma pressão seletiva natural favorável nas áreas endêmicas de malária aos portadores do traço falciforme.

Embora mais incidente na África, a doença falciforme é encontrada nos países mediterrâneos, na Arábia Saudita, Índia, Estados Unidos da América (8% da população negra americana é heterozigota) com estimativa de 1/625 nascimentos com a forma grave. No Brasil, a frequência de heterozigotos é variável de acordo com a região, sendo ligeiramente menor que 2% no Estado de São Paulo, mas com média de 5 a 10% no país. Em Minas Gerais onde um programa de triagem neonatal é realizado, verificou-se um caso de doença falciforme para cada 1.591 nascimentos (COSTA, F.F.; CONRAN, N.; FERTRIN, 2013).

Estimativas sugerem cerca de 250.000 nascimentos anuais de pessoas com anemia falciforme ao redor do mundo. O censo populacional brasileiro do ano de 2000 mostrou que os “não brancos” representavam 44,66% da população, destes, 1 a 6% eram portadores desta mutação com estimativa de nascimento de 2.500 a 3.000 crianças por ano com anemia falciforme no país. Isso permite inferir que a anemia falciforme representa um grande problema de saúde pública e que, provavelmente, a doença tem sua incidência subestimada no Brasil, devido à baixa cobertura do Programa Nacional de Triagem Neonatal (LERVOLINO et al., 2011).

1.5. Complicações da Doença Falciforme

A doença falciforme traz consigo relevante morbidade e mortalidade. Dentre outros eventos marcantes desta doença, temos as crises álgicas, a maior susceptibilidade a infecções, a síndrome torácica aguda, o sequestro esplênico, a crise aplástica transitória, o priapismo, as complicações hepatobiliares, a hipertensão pulmonar, as complicações renais e o AVC que representa a principal causa de morbidade de longa duração.

1.5.1. Crises Álgicas

As crises álgicas decorrem de fenômenos vasoclusivos e representam a principal causa de hospitalização, são autolimitadas e não causam danos permanentes. São tratadas com hidratação e anti-inflamatórios não esteroides. Nas dores intensas, recomenda-se opioides. Podem preceder a Crise Torácica Aguda e a espirometria de incentivo é recomendada como profilaxia. Não são indicadas transfusões, exceto se houver outra condição associada que justifique. Apesar de sua importância, não há tratamento específico que modifique o curso natural da crise álgica (COSTA, 2001).

1.5.2. Infecções

Infecções bacterianas são a maior causa de morbidade e mortalidade em crianças, cuja maior susceptibilidade é atribuída à asplenia funcional, defeitos na ativação do complemento, deficiência de micronutrientes e isquemia tecidual. Entre os microrganismos mais importantes, temos o *Streptococcus pneumoniae*, o *Haemophilus influenzae* e a *Salmonella spp* não tifoide. O uso profilático de penicilina e a vacina conjugada contra o *S. pnemoniae* e o *H. Influenzae* tipo b melhoraram substancialmente o prognóstico (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010).

1.5.3. Síndrome Torácica Aguda

Quadro agudo caracterizado como infiltrado alveolar novo em ao menos um segmento pulmonar associado a alterações respiratórias como tosse, dispneia e hipóxia, podendo incluir outras manifestações como febre e queda importante dos níveis basais de hemoglobina. É a segunda causa de internação hospitalar, das quais, 13% dos pacientes evoluem com

necessidade de ventilação mecânica e 3% de mortalidade. Entre os elementos essenciais do manejo desta condição estão a antibioticoterapia de amplo espetro, a suplementação de oxigênio e o tratamento do broncoespasmo.

Transfusões simples de concentrado de hemácias (CH) estão indicadas quando há queda importante da hemoglobina basal ou deterioração da condição clínica, reservando-se as trocas eritrocitárias automatizadas para os quadros graves (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010).

O estudo STOP demonstrou que o regime de transfusões crônicas adotado para a prevenção do AVC em crianças também foi efetivo na redução das crises álgicas e na substancial redução das crises torácicas agudas (MILLER et al., 2001).

1.5.4. Crise de Sequestro Esplênico

Condição clínica extremamente grave que geralmente ocorre após o sexto mês e é rara após os dois anos de vida. Caracteriza-se pela queda dos níveis basais de hemoglobina maior que 2g/dL, associada ao aumento doloroso e rápido de volume do baço e sinais de hipovolemia. A expansão volêmica vigorosa e transfusões são essenciais no seu manejo e a esplenectomia pode ser necessária (COSTA, 2001).

1.5.5. Crise Aplástica Transitória

Caracterizada por insuficiência transitória da medula óssea, marcada por queda relevante dos níveis de hemoglobina e contagens reduzidas de reticulócitos. É autolimitada, com recuperação em torno de 5-10 dias e geralmente desencadeada por infecção pelo parvovírus B-19, sendo que também pode se apresentar na forma de anemia megaloblástica associada à deficiência de folato. Transfusões simples de CH auxiliam no controle da anemia sintomática (COSTA, 2001).

1.5.6. Priapismo

Complicação relativamente frequente, caracterizada por ereção prolongada e dolorosa independente de estímulo sexual causada pela obliteração dos corpos cavernosos e corpo esponjoso do pênis, podendo causar danos teciduais e disfunção erétil. A abordagem inicial é composta de hidratação vigorosa, analgésicos orais e intravenosos e, se o episódio durar mais

de 4h, deve ser avaliado por urologista. Se a intervenção cirúrgica para realização de *shunt* cavernoso for necessária, avaliar a possibilidade de transfusão de troca precedendo a cirurgia (COSTA, 2001).

1.5.7. Complicações Hepatobiliares

A Colecistite Crônica Calculosa é decorrente da expressiva excreção de bilirrubina típica do quadro hemolítico crônico e apresenta elevada prevalência nos adultos com anemia falciforme. A colecistectomia é recomendada para os sintomáticos.

A síndrome do quadrante superior direito é caracterizada por episódio agudo de dor local acompanhada de hiperbilirrubinemia acentuada, hepatomegalia e febre. É importante fazer o diagnóstico diferencial entre a colecistite aguda, a crise álgica e o sequestro hepático. Transfusões de troca mantendo HbS inferior a 10% são recomendadas (COSTA, 2001).

1.5.8. Hipertensão Pulmonar

Caracterizada pela elevação da pressão da artéria pulmonar maior que 35 mmHg, acima do limite normal de 32 mmHg. Apesar de o incremento desta pressão ser muito inferior ao observado em pacientes com hipertensão pulmonar primária ou hereditária, o risco de morte é relativamente maior nos pacientes com anemia falciforme.

Entre os fatores de risco temos hipóxia, apneia do sono, tromboembolismo pulmonar, pneumopatias restritivas, disfunção diastólica ou sistólica, anemia intensa e sobrecarga de ferro. As medidas terapêuticas incluem a Hidroxicarbamida e, se não houver resposta, transfusões regulares (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010).

1.5.9. Complicações Renais

O microambiente renal caracterizado por baixas tensões de oxigênio, pH ácido e elevada osmolaridade predispõe a vasoclusão que favorece o infarto medular levando à proteinúria e à hematúria. A hematúria tem remissão espontânea e seu tratamento é conservador.

A proteinúria é muito frequente e pode evoluir para a insuficiência renal crônica. O uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) pode ser útil no controle da proteinúria mesmo na ausência de hipertensão arterial. Recomenda-se avaliação e seguimento

nefrológico e na Insuficiência Renal, os recursos de diálise peritoneal, hemodiálise e transplante renal também são aplicáveis (COSTA, 2001).

1.5.10. Acidente Vascular Cerebral

O AVC representa a maior causa de morbidade de longo prazo e ocorre, antes dos 20 anos de idade, em cerca de 10% dos pacientes que não foram submetidos à terapia profilática (CHOU, 2013).

Os pacientes homozigotos SS apresentam taxas mais elevadas de prevalência (4,01%) e incidência (0,61/paciente-ano) do AVC do que os portadores de outros genótipos, embora ocorra em todos. O AVC hemorrágico (AVCH) tem maior incidência entre os 20-29 anos e inversamente, o AVC isquêmico (AVCI) tem menor incidência nos pacientes nesta faixa etária e maior incidência nas faixas inferiores e superiores. A taxa de mortalidade após o AVCH é de 26% em duas semanas após o evento. A morte decorrente do AVCI é incomum e seus fatores de risco mais relevantes são: antecedente de isquemia prévia, manutenção de níveis baixos de hemoglobina, síndrome torácica aguda recente e hipertensão arterial. O AVCH está associado à manutenção de baixos níveis de hemoglobina e a altas contagens leucocitárias (OHENE-FREMPONG et al., 1998).

A vasculopatia associada ao AVC acomete, principalmente, a região distal da carótida interna ou a artéria cerebral média e pode ser detectada precocemente pela realização de doppler transcraniano (DTC). As ocorrências de acidentes vasculares cerebrais iniciam-se na infância, com a incidência de 1,02/100 pacientes-ano entre os 2 e 5 anos, sendo que até os 20 anos de idade cerca de 11% já tiveram um AVC (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010).

A associação do risco de AVC com o hiperfluxo na artéria cerebral média foi demonstrada em estudo prospectivo, utilizando o doppler transcraniano, no qual crianças e adultos jovens com fluxo da artéria cerebral média acima do normal (≥170 cm/s) apresentaram risco relativo elevado de AVC (ADAMS et al., 1992). Inicialmente, a eficácia do regime de transfusão regular na profilaxia da recorrência do AVC foi evidenciada em estudo não controlado com proposta de manutenção da concentração de HbS abaixo de 40% em 15 crianças após o AVC (LUSHER; HAGHIGHAT; KHALIFA, 1976).

Outros estudos corroboram a eficácia do regime de transfusão na profilaxia secundária, embora com níveis mais exigentes de HbS (≤30%). Pegelow et al., em estudo não controlado, acompanharam 60 crianças pós-AVC em regime transfusional por 191,7 anos-paciente. Esse estudo demonstrou que as crianças em regime transfusional apresentaram risco

significativamente menor de recorrência do AVC quando comparadas com estudos prévios nos quais as crianças não receberam transfusões (PEGELOW et al., 1995).

A eficácia da prevenção primária do AVC foi demonstrada, posteriormente, pelo estudo clínico STOP, prospectivo, controlado e randomizado, envolvendo 130 crianças com hiperfluxo da carótida interna ou da cerebral média (≥200 cm/s), comparando a terapia transfusional na qual se manteve a concentração de HbS menor que 30% com a terapia padrão sem transfusões. Foi observada a redução do risco de AVC em 90% (de 10% para 1%), obrigando a interrupção prematura do estudo no grupo sem transfusões (Grupo Controle), devido ao elevado risco de AVC neste grupo. Esse achado levou o NHLBI (National Heart, Lung, and Blood Institute) a emitir um alerta à comunidade médica informando que o regime de transfusões regulares em crianças com alto risco de AVC reduz extremamente esse risco (ADAMS et al., 1998ª; ADAMS et al., 1998b; NATIONAL HEART, LUNG, 1997).

A relevante questão subsequente que se apresenta é por quanto tempo a terapia transfusional deveria ser continuada, visto que ela está associada aos riscos transfusionais como alergia, aloimunização, reações hemolíticas, infecções e a sobrecarga de ferro.

O estudo STOP II contribuiu para responder a essa importante questão, acompanhando crianças que estavam em regime transfusional há mais de 30 meses, sendo que 41/79 pacientes foram randomizados para a descontinuação da terapia transfusional. O grupo que teve interrupção do regime transfusional apresentou piora do padrão de doppler, com alto fluxo em 14/41 pacientes e AVC em 2/41, enquanto nenhum desses eventos ocorreu no grupo que permaneceu recebendo transfusões. Portanto a descontinuação das transfusões regulares se mostrou associada à reversão aos padrões de alto fluxo ao doppler transcraniano (DTC) e a recorrência do AVC, o que obrigou a interrupção prematura do referido estudo (ADAMS, ROBERT J.; BRAMBILLA, 2005).

A extensão do estudo, Stop II investigou a incidência de AVC silencioso que se caracteriza pela isquemia observada nos estudos de imagem (Tomografia Computadorizada e, ou, Ressonância Magnética) sem alterações neurológicas perceptíveis ao exame clínico. A incidência do AVC silencioso foi documentada em 11/40 (27,5%) dos pacientes no grupo que teve a descontinuidade das transfusões e em 3/37 (8,1%) dos pacientes no grupo que continuou recebendo as transfusões (ABBOUD et al., 2011). Assim, as transfusões regulares se tornaram um dos pilares do tratamento, quer da profilaxia primária em pacientes com alto risco, quer da profilaxia secundária, ou seja, da recorrência do AVC.

Entretanto a questão subjacente dos riscos transfusionais justificaram novas abordagens. Zimmerman *et al.* demonstraram que a terapia com Hidroxicarbamida reduz a

velocidade do fluxo sanguíneo da artéria cerebral média em crianças com anemia falciforme, sugerindo a necessidade de um estudo controlado para avaliar sua eficácia na prevenção do AVC nestas crianças em risco (ZIMMERMAN et al., 2007).

O estudo TWiTCH, multicêntrico, prospectivo, controlado e randomizado, teve o objetivo de verificar a não inferioridade da Hidroxicarbamida em relação à terapia transfusional, no qual crianças de 4-16 anos com anemia falciforme e fluxo ao DTC ≥200 cm/s, mas sem vasculopatia severa, foram randomizadas 1:1.

O grupo padrão era composto por 61 pacientes que continuaram recebendo transfusões mensais com meta de manter a concentração de HbS em 30% ou menos. Outro grupo, composto por 60 pacientes, recebeu doses progressivas de Hidroxicarbamida oral, iniciando com 20 mg/Kg/dia até a dose máxima tolerada e o desmame das transfusões até a interrupção em um período de 4-9 meses.

O ponto final primário de avaliação foi o fluxo no DTC após 24 meses. Nesse aspecto, o grupo Hidroxicarbamida ao DTC teve fluxo de 135 cm/s (IC 95% de 140-146) e o grupo transfusões 143 cm/s (IC 95% de 140-146), com diferença de 4,54 (0,1 a 8,98). A não inferioridade foi encontrada com $p=8,82 \times 10^{-16}$ e, posteriormente, a superioridade foi encontrada com p=0,023. De 29 eventos neurológicos suspeitos, nenhum novo AVC foi identificado pelos examinadores e apenas um dos pacientes que receberam transfusões teve piora da vasculopatia.

Foram relatados 23 efeitos adversos graves em 9/60 (15%) pacientes que receberam Hidroxicarbamida e 10 efeitos adversos graves em 6/61 (9,8%) pacientes que permaneceram no regime transfusional. Os efeitos adversos mais comuns em ambos os grupos foram crises vasoclusivas, sendo 11 eventos em 5 pacientes (8%) que receberam Hidroxicarbamida e 3 eventos em 1 paciente (2%) que recebeu transfusões.

O estudo concluiu que a Hidroxicarbamida pode substituir as transfusões crônicas para manter o fluxo ao DTC e auxiliar na profilaxia primária do AVC em crianças sem vasculopatia severa na angioressonância e que tenham recebido transfusões por ao menos um ano (WARE et al., 2016).

1.6. Manejo da Doença Falciforme

Yawn *et al.* (2014) apresentaram proposta de manejo clínico baseado em evidências e no consenso de especialistas, que reconhecem a Hidroxicarbamida e o regime transfusional como terapias modificadoras do curso clínico da anemia falciforme e que, embora fortemente recomendadas em algumas situações clínicas, ainda são subutilizadas.

Didaticamente, fizeram recomendações para a profilaxia das complicações agudas e crônicas da anemia falciforme, dividindo-as como recomendações fortes, moderadas, fracas e as derivadas de consenso de especialistas, visto que existem lacunas nos estudos clínicos que respondam a todas as questões suscitadas.

Para a profilaxia das complicações da anemia falciforme, as recomendações fortes incluem início precoce da penicilina oral até os 5 anos de idade, o rastreamento anual da vasculopatia cerebral com DTC dos 2 aos 16 anos de idade e a terapia transfusional de manutenção para a profilaxia primária do AVC para aqueles com velocidade ao Doppler ≥200 cm/s.

Em relação ao tratamento das complicações agudas, as recomendações fortes incluem o tratamento precoce da dor intensa das crises vasoclusivas com opioides e, nos pacientes hospitalizados por crise vasoclusiva, o uso da espirometria de incentivo para a profilaxia da síndrome torácica aguda.

No que concerne às complicações crônicas, as recomendações fortes incluem: analgésicos e fisioterapia para o tratamento da necrose avascular; inibidores da enzima conversora de angiotensina para a microalbuminúria dos adultos; fotocoagulação a laser para o tratamento da retinopatia proliferativa; ecocardiografia para a avaliação da hipertensão pulmonar nos sintomáticos; Hidroxicarbamida para adultos com 3 ou mais crises graves durante qualquer período de 12 meses, naqueles com dores ou anemia crônica que interfiram com suas atividades diárias e para os episódios recorrentes de síndrome torácica aguda; monitoramento da sobrecarga de ferro nos submetidos a regime transfusional.

Entre as recomendações de força moderada temos: Hidroxicarbamida profilática de complicações, iniciada precocemente para os bebês a partir dos 9 meses de idade e para crianças e adolescentes, sem considerar a existência de sintomas; incremento da Hb para 10 g/dL no pré-operatório que envolva anestesia geral; manutenção da HbS ≤30% nos regimes crônicos de transfusão e quelação do ferro quando houver sobrecarga (YAWN et al., 2014).

1.7. Terapia Transfusional

A transfusão de hemácias tem duas finalidades principais: aumentar a massa eritrocitária, o que melhora a capacidade de transporte de oxigênio aos tecidos e inibe a eritropoiese, e reduzir a proporção das hemácias S, com repercussões benéficas na reologia sanguínea, interrompendo o ciclo patológico vasoclusivo e hemolítico.

São bem conhecidos os benefícios das transfusões na profilaxia de eventos vasoclusivos em cirurgias (HOWARD et al., 2013), bem como no manejo das complicações agudas, (BROUSSE et al., 2012; SMITH-WHITLEY, 2004; VICHINSKY et al., 2000) ou na prevenção e tratamento das complicações crônicas da doença falciforme (ABBOUD et al., 2011; ADAMS et al., 1998c; ADAMS, ROBERT J.; BRAMBILLA, 2005; RUSSELL et al., 1984; SCOTHORN et al., 2002).

As transfusões de hemácias representam um dos pilares terapêuticos da anemia falciforme, tendo contribuído significativamente para a redução da morbidade e mortalidade associadas à doença. Entretanto, seus efeitos adversos como a sobrecarga de ferro, a aloimunização e as doenças transmissíveis pelo sangue representam as principais limitações ao seu uso (CHOU, 2013).

Devido ao risco de aloimunização, além do habitual respeito ao sistema ABO e ao antígeno D, as hemácias do doador devem respeitar o fenótipo do receptor, ao menos quanto aos antígenos C, E e K. A adoção desta medida reduziu de 3% para 0,5% o risco de aloimunização por unidade transfundida e em 90% o risco de reação transfusional hemolítica (VICHINSKY et al., 2001).

No mesmo sentido, recomenda-se que todos os pacientes com anemia falciforme sejam fenotipados ao diagnóstico para os antígenos eritrocitários mais comuns, que incluem os antígenos D, C, c, E, e, M, N, S, s, P1, Le^a, Le^b, K, k, Jk^a, Jk^b, Fy^a e Fy^b. Para os pacientes com antecedente de aloimunização, além de evitar o antígeno específico, recomendam o uso de hemácias com fenótipo estendido. O uso de hemácias de doador com triagem negativa para HbS ocorre a fim de evitar interferência na avaliação da redução da HbS após a transfusão, visto que não há problema com a capacidade de transporte de oxigênio do sangue com traço falciforme (WAHL; QUIROLO, 2009).

O uso de CH leucorreduzidos na pré-estocagem é recomendado para reduzir a incidência de reações febris não hemolíticas, refratariedade à transfusão de plaquetas, infecções e complicações induzidas por citocinas (AFENYI-ANNAN et al., 2007).

Alguns progressos contribuíram para a contenção do risco transfusional. O risco infeccioso foi substancialmente reduzido pela adoção de testes de triagem mais sensíveis para a seleção do sangue de doadores, como os testes da polimerase em cadeia (PCR). A melhor compatibilidade entre doador e receptor proporcionados pela transfusão de hemácias com fenótipo compatível reduziu o risco de aloimunização.

A maior disponibilidade da eritrocitaférese automatizada (RBCX), que permite um balanço de ferro tendendo à neutralidade, reduziu o risco da sobrecarga de ferro, bem como a introdução dos quelantes orais tornou seu manejo mais favorável. A redução dos riscos transfusionais associados a novas evidências de utilidade da terapia transfusional tendem a expandir seu uso e, de outro lado, estudos em andamento com a Hidroxicarbamida ou outras terapias em desenvolvimento poderão reduzi-lo (WAHL; QUIROLO, 2009).

1.7.1. Transfusões Simples ou Transfusões de Troca

No tratamento de pacientes com doença falciforme, as transfusões podem ser episódicas para tratamento ou profilaxia de um evento específico, ou podem ser recorrentes, de longa duração. Em todos os casos, devemos avaliar a técnica a ser utilizada, se simples, troca manual ou automatizada.

As transfusões simples podem ser úteis em situações clínicas agudas, como nas anemias sintomáticas, na crise aplástica transitória, na síndrome torácica aguda ou no sequestro esplênico. Porém devem ser executadas com cautela, visto que o aumento da viscosidade sanguínea durante a transfusão pode precipitar fenômenos vasoclusivos. Pacientes com níveis elevados de HbS devem evitar transfusões que elevem a Hb acima de 10g/dL (YAWN et al., 2014).

A decisão médica por uma das modalidades de transfusão depende da situação clínica, dos recursos disponíveis, da adequação do acesso venoso e dos riscos associados às modalidades de transfusão. Transfusões simples são de fácil execução e largamente empregadas na prática clínica, porém, pacientes com níveis de hemoglobina pré-transfusionais mais elevados são mais susceptíveis a desenvolver síndrome de hiperviscosidade, bem como aqueles com pouca tolerância a receber volume são mais propensos a desenvolver sobrecarga volêmica. Nesses casos, as transfusões de troca representam menor risco que as transfusões simples (WAHL; QUIROLO, 2009).

As trocas manuais se caracterizam por ciclos de flebotomia e transfusão, enquanto as automáticas pelo processamento de sangue venoso anticoagulado em um circuito

extracorpóreo, que resulta na coleta do componente eritrocitário e na devolução do componente plasmático associado à hemácias de doador.

Aqueles que defendem o procedimento manual alegam a baixa complexidade e o baixo custo, quem defende o automatizado o faz por acreditar em sua maior eficiência em atingir as metas de HbS e Ht com maior consistência e rapidez, mas ainda não há estudos controlados que confirmem essas impressões. Um estudo retrospectivo demonstrou que, em relação ao procedimento manual, a proporção de pacientes que atingem as metas de HbS foi superior no grupo automatizado, mas essa diferença não foi significante (p=0.212), o intervalo entre os procedimentos foi maior (4,86 vs 6,66 semanas, com p<0,001), utilizando menos da metade do tempo (115 vs 257minutos, com p<0,0001), mas com maior consumo de hemácias no método automatizado (KUO et al., 2015).

Entretanto há demonstração em estudo retrospectivo que uma troca manual contínua possa ter eficácia semelhante aos procedimentos automatizados na redução da HbS na profilaxia do AVC e da sobrecarga de ferro, mas com consumo de hemácias um pouco maior na troca manual (31,7 vs 29,2 ml/Kg, com p=0,01) (KOEHL et al., 2016).

1.7.2. Transfusões de troca automatizadas (RBCX)

As RBCX são realizadas em máquinas separadoras automáticas de células que utilizam circuitos plásticos estéreis, descartáveis e apirogênicos.

Quanto ao fluxo de sangue, podem ser classificadas como de fluxo contínuo ou descontínuo. O princípio de funcionamento desses equipamentos é o mesmo, a separação dos elementos globulares e plasmáticos ocorre por centrifugação, conforme gradientes de densidades específicos dos componentes sanguíneos.

Durante o processo de troca, o sangue venoso anticoagulado é centrifugado e os componentes sanguíneos são separados. O CH é coletado e o plasma é devolvido acrescido de líquido de reposição que pode ser solução salina, albumina a 4-5% ou CH. A devolução é realizada de maneira intermitente pelo mesmo acesso venoso nos sistemas descontínuos e por outro acesso nos sistemas contínuos.

A necessidade de apenas um acesso venoso é a vantagem mais evidente dos sistemas de fluxo descontínuo, entretanto eles trazem como desvantagem as flutuações da volemia sanguínea durante os ciclos de sangria e devolução, predispondo a distúrbios de volemia, respectivamente, a hipovolemia e a sobrecarga volêmica. Apesar da desvantagem relativa ao acesso venoso, os sistemas de fluxo contínuo têm vantagens consideráveis em relação à

estabilidade da volemia do paciente e a duração do processo, pois é isovolêmico, com controle simultâneo do fluxo de entrada e de devolução e processa maior volume de sangue em menor tempo.

A RBCX em sistemas de fluxo contínuo é isovolêmica e permite ajustar progressivamente o hematócrito e a concentração de HbS, sem aumentar a viscosidade sanguínea, atingindo níveis finais predeterminados de hematócrito e hemoglobina S em curto intervalo de tempo, com balanço de ferro tendendo a neutralidade.

Além dos custos representados pelo equipamento e seu circuito extracorpóreo descartável, as principais desvantagens do método automatizado estão associadas à necessidade de acesso venoso adequado, à disponibilidade de equipe treinada com médicos aptos a operar a separadora automática de células e uma estimativa de consumo de concentrados de hemácias 20% superior ao método manual (WAHL; QUIROLO, 2009).

Embora a transfusão de troca automatizada proporcione menor risco de sobrecarga de ferro, a exposição aos doadores de sangue se amplia consideravelmente, com consequente aumento dos riscos associados a esta exposição, as doenças infecciosas transmitidas pelo sangue, em especial a hepatite C (WAHL; QUIROLO, 2009), e a aloimunização eritrocitária, o que torna mais difícil encontrar hemácias compatíveis e é causa de reações transfusionais hemolíticas agudas ou tardias (CHOU et al., 2013).

Outra limitação do método ocorre em crianças com menos de 20 Kg, quer pela menor tolerância aos distúrbios de volemia associados à circulação extracorpórea, quer pelas dificuldades inerentes ao duplo acesso venoso. Embora existam relatos do uso de cateteres de longa permanência em crianças, alguns autores não recomendam seu uso. As fístulas arteriovenosas podem ser úteis em adultos com acesso inadequado (WAHL; QUIROLO, 2009).

Diretrizes da Sociedade Americana de Aférese (ASFA) recomendam a RBCX como Categoria I, para o AVC agudo e para a profilaxia secundária do AVC, respectivamente, com graus de recomendação 1C e 1A, e Categoria II para a Síndrome Torácica Aguda Grave com grau de recomendação 1C. De forma geral, indica Ht final de 30% ± 3% (≤ 33-36% para evitar hiperviscosidade e HbS final de 30% (SCHWARTZ et al., 2016).

Os protocolos de RBCX, embora muito eficazes em atingir as metas determinadas de concentração de HbS e Ht finais, consomem grande quantidade de sangue de doador (1,0 a 1,5 volemias de hemácias) devido à recirculação, na qual parte muito relevante de hemácias do doador é desprezada na bolsa de coleta. O volume de sangue processado é bastante elevado e a equipe técnica deve estar atenta às manifestações de toxidade decorrentes da utilização do

anticoagulante Citrato de Sódio (ACD-A), quelante de Cálcio, que pode provocar hipocalcemia.

A combinação das duas técnicas, com uma fase de depleção isovolêmica (DI) seguida de uma fase de troca, tem vantagens na redução do consumo de hemácias (MATEVOSYAN; ANDERSON; SARODE, 2012; MYERS et al., 2003; SARODE et al., 2011).

1.7.3. Experiência do Centro Regional de Hemoterapia em RBCX

No Centro Regional de Hemoterapia do HCFMRP-USP, desde 2006, temos realizado trocas automatizadas em alguns pacientes com anemia falciforme na profilaxia secundária do AVC, no preparo para o transplante de medula óssea e, incidentalmente, em pacientes com AVC agudo ou falência de órgão, com metas de concentração de HbS, respectivamente, de ≤ 50% pré-RBCX, ≤ 40% pós-RBCX e ≤ 20% pós-RBCX, exceto a paciente 1, que devido a vasculopatia cerebral severa, após janeiro de 2011, passou a ter meta de HbS ≤ 30% pré-RBCX para a profilaxia secundária do AVC.

Na profilaxia secundária do AVC, utilizamos a RBCX em pacientes para os quais as transfusões manuais de troca se mostraram insatisfatórias. No preparo pré-TMO, a usamos por sua eficácia e agilidade que reduzem o tempo de preparo, a espera pelo transplante e o período de internação e observamos redução no consumo de hemácias e na exposição a diferentes doadores.

Inicialmente, devido à dificuldade em dispor de volume suficiente de hemácias fenotipadas e com menos de 7 dias de estocagem (DAVIES, SALLY C. OLATUNJI, 1995; SARODE et al., 2011) para a realização das trocas convencionais, nos deparamos com a necessidade de desenvolver protocolos que associassem a DI seguida de transfusões simples. Posteriormente, para aumentar o intervalo entre os procedimentos, no melhor interesse de preservar a vida social dos pacientes, desenvolvemos o protocolo em 3 fases, que consiste em DI seguida de troca isovolêmica mantendo a massa eritrocitária reduzida e, ao final desta, transfusão simples (PRADO-JR et al., 2007; PRADO-JR et al., 2008; PRADO-JR et al., 2010; PRADO-JR et al., 2015).

Até outubro de 2013 realizávamos essas trocas em duas ou três fases no equipamento Cobe Spectra® (Terumo BCT, Lakewood, CO, USA), entretanto, com a disponibilidade do sistema de aférese Spectra Optia® (Terumo BCT, Lakewood, CO, USA) o processo operacional foi simplificado, preservando o desempenho e proporcionando maior segurança aos pacientes e menor dependência do operador.

Paralelamente, reduzida a necessidade de volume de hemácias para as trocas automatizadas, adotamos outra estratégia para superar a elevada exposição a doadores, o uso preferencial de CH duplos obtidos por aférese de doadores de repetição de nosso cadastro de doadores fenotipados, com fenótipos compatíveis a cada receptor. Ambas estão associadas aos doadores fenotipados de nosso cadastro, cujos fenótipos respeitam a compatibilidade com os receptores, pelo menos em relação aos antígenos dos sistemas Rh (C, c, D, E, e), Kell (K), Duffy (Fy^a, Fy^b), Kidd (Jk^a, Jk^b), MNS (S,s) e eventuais aloanticorpos previamente identificados (PRADO-JR et al., 2010; PRADO-JR et al., 2015).

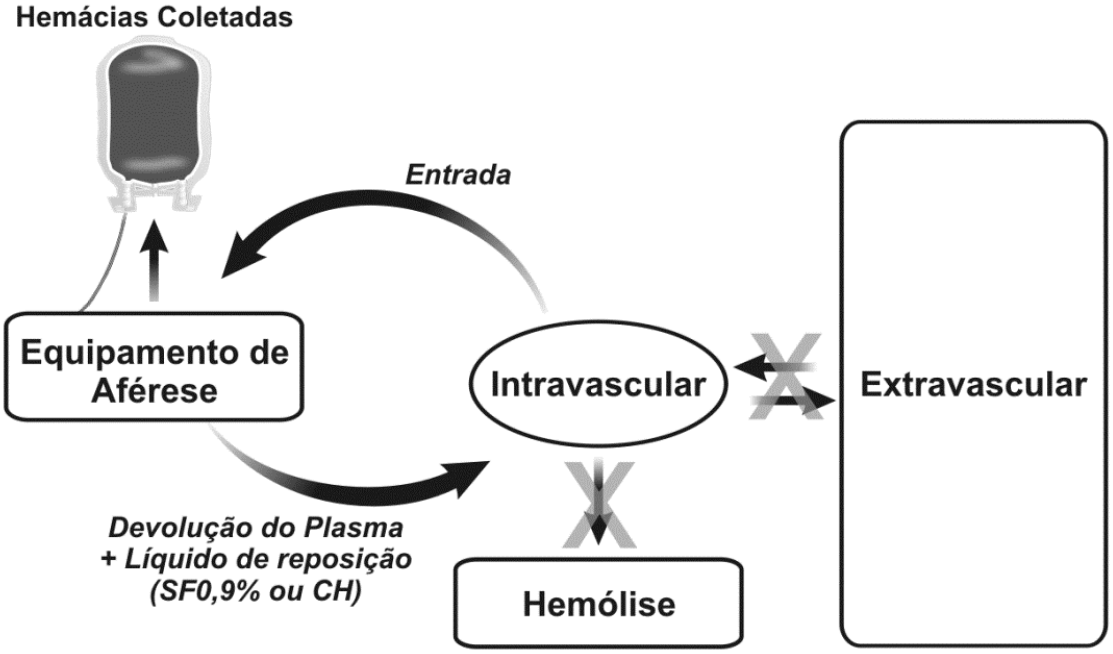
Durante 11 anos de acompanhamento desses pacientes, observamos que os procedimentos realizados com baixo consumo e pouca exposição a sangue de diferentes doadores foram bem tolerados, portanto, consideramos necessário relatar essa experiência.

1.8. Racionalidade da Proposta

1.8.1. O Modelo Matemático da RBCX

A aférese terapêutica respeita um modelo matemático. Este modelo de depleção de constituinte intravascular pressupõe que parte dele será coletada e a isovolemia será mantida pela reposição de líquido isento da substância removida.(Figura 1)

Figura 1 – Interação entre os espaços intravascular e extravascular na RBCX



RBCX: Troca eritrocitária automatizada. Fonte: O próprio autor, interpretando o modelo unicameral.

Na troca de hemácias automatizada de fluxo contínuo com balanço isovolêmico, o volume intravascular é mantido e o volume de sangue coletado é reposto por igual volume de líquido isento de hemácias S.

Considerando que as hemácias estão restritas ao volume intravascular e que a taxa de hemólise durante uma RBCX é inexpressiva, temos um modelo unicameral, representado pelo compartimento intravascular, cuja estimativa de depleção respeitará a função logarítmica de base e, o LOG natural (ln), similarmente ao que ocorre com a depleção de Imunoglobulina IgG nas trocas plasmáticas.

Através desse modelo matemático, à partir da concentração inicial de HbS e conhecendo a razão da volemia de hemácias removidas, se pode calcular com precisão a

fração de hemácias S remanescentes. Esta curva de depleção da concentração de HbS é representada pela seguinte equação (WEINSTEIN, 2010):

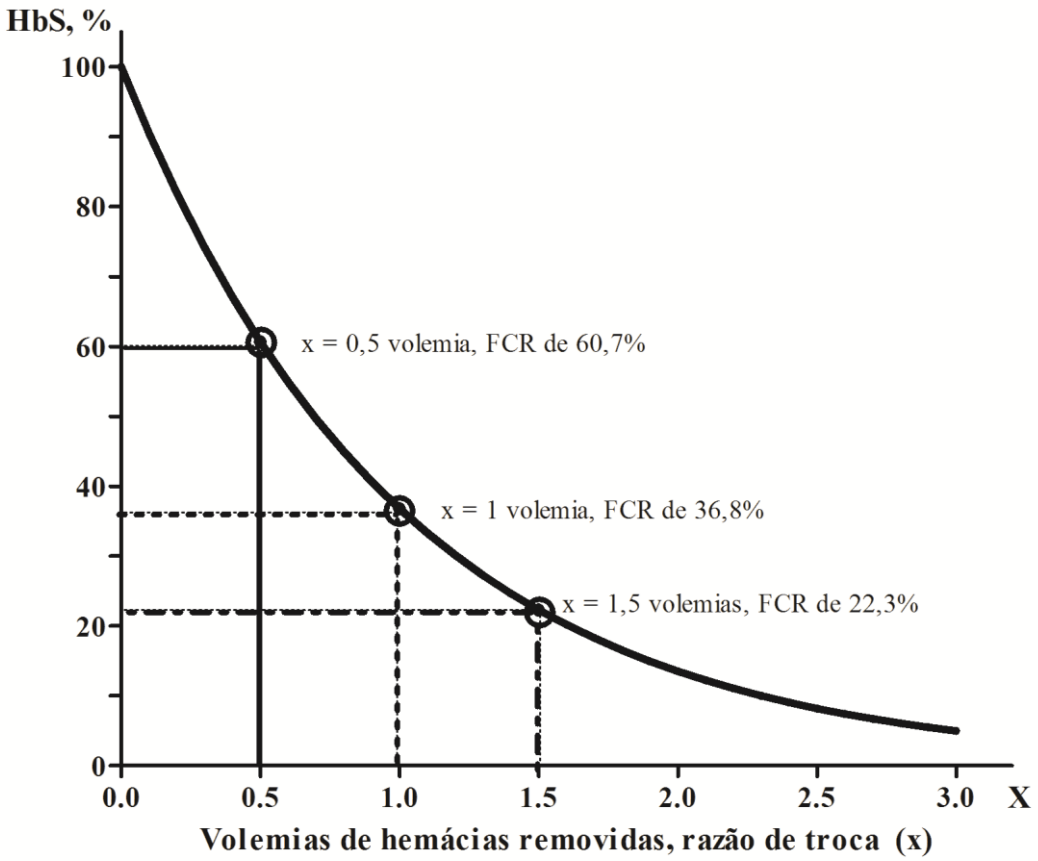
$$Fração\ de\ células\ remanescentes\ (FCR) = \frac{[HbS]final}{[\mathrm{HbS}]\ \mathrm{inicial}} = e^{-\mathrm{x}}$$

[HbS] : concentração de hemoglobina S, que é igual a proporção de hemácias S/hemácias não S;

e: número de Euler (2,718281828459045...);

x: razão de troca, entre as massas eritrocitárias (removida/inicial).

Figura 2 – Curva teórica de depleção da hemoglobina S (hemácias S) durante a RBCX



Abreviações: FCR, Fração de células remanescentes.

Símbolo: x, a proporção da volemia de hemácias inicial que foi removida ou razão de troca.

Fonte: O próprio autor, baseada no modelo unicameral de RBCX (WEINSTEIN, 2010).

Na Figura 2, a linha espessa representa a curva de depleção das hemácias S durante uma troca de hemácias. A abscissa representa a proporção da volemia inicial de hemácias que foi coletada, a razão de troca, e a ordenada representa a concentração de HbS. Nesse exemplo, trocas de 0,5, 1,0 e 1,5 volemias de hemácias levariam a FCR de 60,7%, 36,8% e 22,3%, nesta ordem.

Como a troca é isovolêmica, com líquido de reposição isento de hemácias S, a medida em que se amplia a troca, pelo efeito dilucional, a eficiência do processo se reduz progressivamente.

Apesar de eficazes na redução da concentração da HbS, as trocas com CH como líquido de reposição sempre causam descarte indesejado de hemácias dos doadores devido à recirculação. Quanto maior a troca, mais eficaz é o processo, mas menor é a eficiência, e maiores são os riscos associados à circulação extracorpórea, ao anticoagulante, às transfusões e maior é o desperdício de hemácias do doador.

1.8.2 RBCX em 2 fases (2P)

A DI com Ht mínimo de 20% seguida de transfusão simples conjuga a forma mais eficiente de depleção de hemácias S e de administração de hemácias normais, anulando a recirculação e o descarte de hemácias do doador.

Escolhemos o Ht mínimo de 20% por representar uma condição que muitos pacientes com anemia falciforme apresentam como Ht basal, ainda com boa margem de segurança para adaptações homeostáticas compensatórias de ajustes fisiológicos do débito cardíaco para manter a oferta de oxigênio acima das necessidades basais em repouso.

Considerando ainda que o procedimento de DI ocorre em decúbito horizontal, em repouso e dura cerca de 20 minutos a 1 hora, quando se inicia a fase de transfusão.

1.8.3 RBCX em 3 fases (3P)

Devido ao limite de segurança estabelecido para a depleção de hemácias na técnica em 2P, sua eficácia é limitada e o intervalo entre os procedimentos é relativamente curto.

Para permitir intervalos maiores, que melhor respondam às necessidades sociais dos pacientes, iniciamos os procedimentos em 3 fases, no qual conjugamos os benefícios das fases de DI e de transfusão, com uma fase intermediária de troca, na qual o volume eritrocitário circulante está reduzido, com Ht não superior a 24%, representando uma razão de troca mais

eficiente para um volume limitado de hemácias de doador para a troca, restringindo o descarte de hemácias do doadores.

1.8.4 Racionalidade do uso de bolsas de CH duplas

Aproximadamente 30% dos pacientes com anemia falciforme em regime de transfusão crônica desenvolvem aloanticorpos para antígenos eritrocitários. A utilização de hemácias de doador com compatibilidade fenotípica limitada aos antígenos Rh (C, E) e Kell (K), mais frequentemente envolvidos, reduzem o risco de aloimunização, enquanto a fenotipagem estendida (C, c, E, e, Fy^a, Fy^b, Jk^a, Jk^b, S, s, M, N, P1) pode reduzir ainda mais esse risco, no entanto, acarreta aumento considerável dos custos.

Há várias estratégias lógicas em relação a políticas de compatibilidade fenotípica dos doadores para esses pacientes. O uso de hemácias com compatibilidade fenotípica conforme os antecedentes de aloimunização ou profilaticamente, sendo que cada uma dessas pode ainda envolver a fenotipagem limitada aos antígenos Rh e Kell ou estendida (Rh, Kell, Duffy, Kidd, MNS e P) e o custo desta fenotipagem crescerá proporcionalmente ao número de testes envolvidos.

Segundo estimativas feitas por Kacker *et al.* (2014) nos Estados Unidos da América, o menor custo da fenotipagem de doadores ocorre quando ela é restrita ao atendimento dos pacientes com antecedentes de aloimunização e limitada aos antígenos Rh e Kell, a fenotipagem limitada. A estratégia de ampliar o uso desta fenotipagem limitada para pacientes sem antecedente de aloimunização, a denominada fenotipagem limitada profilática, teria um custo adicional de US$ 765 milhões e evitaria 2072 eventos de aloimunização em um período de 10 anos. Se adotada a fenotipagem profilática estendida (Rh, Kell, Duffy, Kidd, MNS e P), esse custo se elevaria para US$ 1,86 bilhões e evitaria 2424 eventos de aloimunização. Portanto, nas estratégias de fenotipagem profilática cada aloimunização evitada teria um custo estimado entre 369.482 e 769.284 dólares, respectivamente para a fenotipagem limitada ou estendida (KACKER et al., 2014).

A redução dos riscos de aloimunização é uma preocupação sistemática, as estratégias de profilaxia envolvendo hemácias fenotipadas têm custo elevado e novas abordagens são necessárias para a otimização do custo benefício dessas estratégias (KARAFIN; DENOMME; BRYANT, 2015).

Nesse sentido, para evitar os custos de uma busca prospectiva de bolsas de CH disponíveis com o fenótipo dos receptores, decidimos melhor utilizar os recursos de nosso

cadastro de doadores fenotipados buscando, retroativamente, os doadores de repetição com o fenótipo para cada paciente candidato a RBCX. Dentre esses, através de informações cadastrais como sexo, peso, altura, hematócrito e data da última doação, selecionamos os aptos à doação de bolsas duplas de CH para compor o elenco de doadores específicos para cada receptor. Os doadores selecionados foram classificados de acordo com a aptidão individual para esta doação, em ordem decrescente de preferencia, conforme o Ht estimado pós-doação de bolsas de CH duplas. A convocação destes visa a coleta em até sete dias antes do procedimento de RBCX, respeita o intervalo mínimo de quatro meses para homens e seis meses para mulheres e prefere intervalos superiores a seis meses também para os homens.

Baseado nesse cadastro de doadores vinculados aos pacientes, o setor de Captação de Doadores administra as convocações buscando restringir tanto quanto possível a exposição a novos doadores.

Essa simples medida tem o potencial de reduzir a exposição aos doadores em até 50% por RBCX, visto que cada doador disponibiliza duas unidades de CH fenotipadas e leucorreduzidas. Essa medida foi possível a partir do ano de 2008, com o início das coletas de bolsas de CH duplas por aférese em nosso serviço, utilizando os equipamentos Trima Accel®, Terumo BCT Lakewwood, CO, USA.

1.9 Proposta de Estudo

Desenvolver um estudo retrospectivo dessa vivência prática, relatando as técnicas de RBCX em duas fases (2P) e RBCX em três fases (3P). Nosso objetivo é compará-las com a técnica convencional de RBCX em uma fase (1P), considerando o consumo de hemácias e a exposição a diferentes doadores de sangue caso não houvéssemos adotado a coleta de bolsas duplas de CH de doadores de repetição fenotipados e vinculados aos receptores.

Aspectos técnicos dos procedimentos, bem como a eficácia, a eficiência, o conteúdo das bolsas de descarte em hemácias, HbS e plaquetas, os intervalos entre as trocas, e ainda os eventos adversos, suas circunstâncias e a monitoração de parâmetros fisiológicos de adaptação à anemia, serão analisados e/ou descritos.

1.10 Hipóteses do estudo

- A RBCX em 2P consome menor volume de hemácias que a em 1P, partindo dos mesmos resultados iniciais, para atingir os mesmos resultados finais de Ht e HbS.
- A RBCX em 3P consome menor volume de hemácias que a em 1P, partindo dos mesmos resultados iniciais, para atingir os mesmos resultados finais de Ht e HbS.
- Uso de CH duplas de doadores de repetição vinculados aos pacientes reduz a exposição a diferentes doadores quando comparado com o uso de CH obtidas da doação de sangue total de doadores não vinculados, considerando a exposição máxima potencial, na qual cada unidade de CH utilizada tenha sido obtida de um doador diferente.

1.11 Justificativa

Os benefícios das transfusões são bem conhecidos no manejo das complicações agudas e crônicas da doença falciforme, entretanto, seu uso é limitado pelas complicações associadas como a sobrecarga de ferro, a aloimunização e as doenças infecciosas transmitidas pelo sangue.

A sobrecarga de ferro está diretamente relacionada ao balanço positivo de ferro no regime transfusional adotado, enquanto o risco de aloimunização está associado à exposição a diferentes antígenos eritrocitários e é razoável supor que o número de diferentes doadores ao qual o receptor foi exposto tenha relevância nesse sentido.

Na perspectiva do receptor de transfusões, cada doação recebida encerra os riscos de aloimunização e residual infeccioso, portanto, acreditamos que a redução do número de doações necessárias para suprir a sua necessidade transfusional repercutirá na redução desse risco. Nesse sentido, tanto a redução do consumo de hemácias pelas técnicas alternativas de RBCX propostas, quanto a coleta de bolsas duplas de CH de doadores de repetição vinculados ao receptor, representam redução da exposição a diferentes doadores, atacando tanto o risco de aloimunização quanto o risco residual infeccioso.

Entendemos que as soluções utilizadas em nosso serviço durante os últimos 11 anos foram originais, sendo que algumas delas, como a RBCX em 3P e a utilização de bolsas duplas de CH obtidas de doadores de repetição fenotipados e vinculados a cada paciente assim permanecem.

Acreditamos que a publicação desses dados contribui para a otimização da RBCX, por possibilitar a sua realização com menor descarte de hemácias de doadores fenotipados, com

redução expressiva da exposição ao sangue de diferentes doadores e suas consequências deletérias, repercutindo diretamente na melhoria da assistência à saúde, na gestão dos recursos terapêuticos, assim como nos custos econômicos e nos benefícios sociais envolvidos.

1.12 Objetivos

1.12.1 Primários

- Comparar o consumo de hemácias: 2P vs 1P
- Comparar o consumo de hemácias: 3P vs 1P
- Descrever a potencial redução da exposição a diferentes doadores

1.12.2 Secundários

Analisar e/ou descrever:

- Cinética do hematócrito
- Cinética da concentração de HbS
- Eficácia das RBCX
- Eficiência das RBCX
- Aspectos técnicos associados à eficiência
- Duração dos procedimentos
- Intervalos entre as trocas
- Hemácias coletadas para descarte
- Proporção de hemácias do doador na bolsa de descarte na técnica em 3P
- Balanço de hemácias
- A coleta de plaquetas e suas repercussões
- Monitoramento de parâmetros fisiológicos de adaptação à anemia
- Eventos adversos e as circunstâncias predisponentes
- Aloimunização antecedente ou intercorrente
- Ocorrência de novo AVC

MÉTODO

2. MÉTODO

2.1. Aprovação ética

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina (HCFMRP) da Universidade de São Paulo (USP) apreciou e aprovou este projeto com dispensa da aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

2.2. Aspectos éticos

A aférese automatizada é um procedimento médico com riscos associados ao acesso venoso, ao uso de anticoagulante ACD-A, à circulação extracorpórea, ao líquido de reposição e a fatores intrínsecos a cada paciente. Em especial, nesse caso, todos os pacientes foram submetidos a uma fase de depleção isovolêmica e alguns foram também expostos a uma fase de troca em estado de volume eritrocitário reduzido.

Essas condições aumentam os riscos de reação vasovagal com hipotensão arterial, associados à anemia aguda, com hipóxia tecidual que pode agravar lesões pré-existentes ou precipitar fenômenos isquêmicos agudos. Para a profilaxia desses eventos, além do limite de 20% para o Ht mínimo, semelhante aos níveis encontrados em pacientes com doença falciforme que não estão em regime transfusional, os procedimentos foram realizados por equipes médica e de enfermagem experientes em aférese terapêutica.

Os procedimentos foram executados com monitoramento dos parâmetros fisiológicos pressão arterial, frequência de pulso, saturação periférica de oxigênio e rígidos controles clínicos e laboratoriais.

A análise de riscos e benefícios integrou a assistência à saúde. A maioria deles estava com controle da concentração da HbS insatisfatório em regime de transfusão de troca manual, que se caracteriza por ciclos de sangria hipovolêmica e reposição, portanto, estavam mais vulneráveis aos riscos da doença falciforme e também aos efeitos da hipovolemia. Essas questões foram levadas em consideração pelas equipes que solicitaram os procedimentos automatizados, bem como foram obtidos o Consentimento Informado dos pacientes ou de seus responsáveis legais, na forma da regulação sanitária vigente para aférese terapêutica.

De outro lado, a análise retrospectiva desses dados não implica em riscos à saúde do participante, mas à sua privacidade, assim cautelas foram tomadas para preservá-la, como a identificação numérica de cada pessoa, paciente ou doador.

O serviço de aférese não interfere na conduta clínica desses pacientes, os procedimentos de RBCX foram indicados pelas equipes do Ambulatório de Hemoglobinopatias, da Hematologia ou do TMO, que são responsáveis pela condução clínica dos seus pacientes.

A maioria dos participantes realizou procedimentos isolados e está em seguimento nas clínicas solicitantes ou em serviços externos. Alguns retornaram ao regime de transfusão de troca manual após o controle satisfatório da concentração da HbS, outros realizaram transplante de medula óssea e não têm mais indicação de trocas eritrocitárias. Dos 20 pacientes, somente seis continuavam em seguimento regular no Centro Regional de Hemoterapia do HCFMRP-USP ao final do período do estudo.

Finalmente, é importante ressaltar que, tendo observado os benefícios das estratégias utilizadas, tornou-se imperativo ultimar esforços para dar publicidade aos resultados, de forma a expandir as possibilidades de acesso à RBCX com menor consumo de hemácias e menor exposição a doadores.

2.3. Modelo do estudo

Estudo observacional transversal, retrospectivo, descritivo e analítico, com grupo controle pareado, das trocas eritrocitárias automatizadas realizadas no Centro Regional de Hemoterapia do HCFMRP-USP entre 14/12/2006 e 20/12/2017.

Nesse período, adotamos duas estratégias associadas com a finalidade de reduzir o consumo de hemácias e a exposição a diferentes doadores de sangue.

A primeira estratégia consistiu na utilização de duas diferentes técnicas de RBCX, 2P-RBCX (2P) ou 3P-RBCX (3P), que visaram a redução do consumo de hemácias em comparação com a técnica convencional de 1P-RBCX (1P). Para cada RBCX realizada em 2P ou 3P, simulamos outra de 1P no equipamento Spectra Optia® (Optia) para, partindo dos mesmos valores iniciais de Ht e HbS, atingirmos os mesmos resultados finais de Ht e HbS. Nesta análise, realizamos comparação pareada dos resultados de cada procedimento em 2P ou 3P com os resultados do procedimento simulado de 1P, da maneira similar a realizada por Sarode *et al.* (2011).

A segunda estratégia, com o objetivo de reduzir a exposição a diferentes doadores, foi fundamentada na utilização preferencial de concentrados de hemácias duplas obtidas por aférese automatizada de doadores de repetição vinculados a cada paciente. A efetiva exposição foi comparada com a exposição máxima potencial a diferentes doadores, caso cada unidade de CH fosse proveniente de um distinto doador.

Utilizamos CH leucorreduzidas em pré-estocagem para redução do risco de reação febril (AFENYI-ANNAN et al., 2007) e, preferencialmente, com menos de 10 dias de estocagem, devido ao conteúdo de 2,3 DPG para manter adequada função respiratória durante o procedimento (Sarode *et al.*, 2011). Se disponíveis CH com maior tempo de estocagem, estes foram utilizados preferencialmente na fase de transfusão.

As unidades de CH utilizadas eram compatíveis com os sistemas Rh (C, c, D, E, e), Kell (K), Duffy (Fy^a, Fy^b), Kid (Jk^a, Jk^b) e MNS (S, s) e com os eventuais aloanticorpos identificados no receptor.

Em nosso serviço, os doadores são submetidos a triagem de HbS e somente as unidades de concentrado de hemácias de doadores HbS negativos são utilizadas em transfusões.

2.4. Protocolos de RBCX

2.4.1. RBCX em 2 fases (2P)

O protocolo depleção isovolêmica seguido de transfusões, consistiu em uma fase de DI com reposição de solução fisiológica de Cloreto de Sódio a 0,9% (SF 0,9%), com Ht mínimo planejado não inferior a 20%, mediana de 20 e Q (20; 20; 20; 20; 23). Ao final desta, descartamos a reinfusão e iniciamos a fase de transfusão simples de CH, contendo mediana de 344 mL de hemácias e Q (184; 319; 344; 369; 428), com Ht alvo não superior a 33%, mediana de 29,9% e Q (25,1; 28,9; 29,9; 30,7; 32,9). Planejamos utilizando o software dos respectivos equipamentos, informando líquido de reposição com Ht de 0% (zero %).

2.4.2. RBCX em 3 fases (3P)

O protocolo adotado consiste em uma fase de DI com reposição de SF 0,9%, com Ht mínimo planejado não inferior a 20%, mediana de 20% e Q (20; 20; 20; 21; 23), seguido de uma fase de troca isovolêmica com reposição de CH, contendo mediana de 350 mL de

hemácias e Q (146; 328; 350; 389; 806), com Ht alvo não superior a 24%, mediana de 21% e Q (20; 20; 21; 22; 24), após a qual, descartamos a reinfusão e iniciamos transfusões simples de CH, contendo mediana de 346 mL de hemácias e Q (164; 312; 346; 379; 529), com Ht final estimado de até 33,2%, mediana de 29,9% e Q (27,0; 29,3; 29,9; 30,7; 33,2).

Para as 3P-RBCX no equipamento Optia, seu planejamento foi realizado no software deste, no protocolo de Depleção e Troca. No equipamento Cobe, que não contempla esta opção, o procedimento em 3P consistiu em uma etapa preliminar de planejamento e outras duas de execução (PRADO-JR et al., 2015).

2.4.2.1. Etapa 1, de planejamento

No equipamento Cobe, selecionamos o protocolo RBCX, inserimos os dados básicos de sexo, peso, altura e Ht inicial e planejamos DI com balanço isovolêmico partindo do Ht inicial do paciente para o Ht mínimo desejado, ≥ 20%, informamos o Ht do líquido de reposição como 0%, referente à SF 0,9%, e após isso, o equipamento informa o volume do líquido de reposição estimado para esta fase e anotamos esta informação.

2.4.2.2. Etapa 2, de execução, inclui a depleção e a troca isovolêmicas

O Ht dos CH leucorreduzidos utilizados durante a fase de troca foram previamente ajustados para Ht de 40% com adição de SF 0,9% e seu volume foi determinado.

No equipamento Cobe, selecionamos o protocolo RBCX, inserimos os dados básicos de sexo, peso, altura, Ht inicial e planejamos a troca com balanço isovolêmico, partindo do Ht inicial para o Ht final desejado, não superior a 24%. Nas informações correspondentes ao volume e Ht do líquido de reposição solicitadas pelo equipamento, inserimos respectivamente, a soma dos volumes de SF 0,9% da DI mais o volume do CH da troca, e o Ht médio destas soluções.

Iniciamos a DI com reposição de SF 0,9% e, após atingirmos o volume pré-determinado para esta solução, realizamos uma pausa para a troca do líquido de reposição para CH com Ht 40% e, após a troca, encerramos a fase automatizada.

2.4.2.3. Etapa 3, de execução, a transfusão simples

Iniciamos a transfusão simples de CH para um Ht final desejado não superior a 33%.

2.4.3. Simulação de RBCX em uma fase (1P)

Para fins de estimar o consumo de hemácias na técnica convencional em 1P e compará-lo com o consumido nas técnicas alternativas. Para cada RBCX em 2P ou 3P realizada, nós simulamos um procedimento de troca em 1P no equipamento Spectra Optia, versão 11, como controle pareado, para, partindo dos mesmos dados iniciais de sexo, peso, altura, Ht e HbS, atingirmos os mesmos resultados finais de Ht e HbS obtidos nos procedimentos correspondentes em 2P e 3P. Sarode *et al*. (2011) empregando a mesma estratégia, utilizaram o software do equipamento Cobe Spectra para estimar e comparar pareadamente o consumo de hemácias dos procedimentos convencionais de 1P com a técnica de hemodiluição e troca que consagraram.

Utilizamos os mesmos parâmetros de configuração do equipamento utilizados nos procedimentos em 2P e 3P, que foram os seguintes: Taxa máxima de infusão de ACD-A de 0,8 ml por litro de volemia corporal por minuto, proporção de sangue coletado e anticoagulante de 13:1 e reposição isovolêmica.

Inicialmente, informamos o hematócrito do líquido de reposição (CH) de 71%. Se o equipamento rejeitou essa possibilidade, reduzimos o hematócrito para esta simulação até que o equipamento admitiu uma estimativa de volume de concentrado de hemácias necessário para o procedimento.

Informação técnica

Os sistemas de aférese informa sua performance para predizer o resultado final de FCR e Ht nas RBCX convencionais de 1P.

O manual de operação do sistema de aférese Cobe Spectra informa precisão na previsão final com diferença de 8% para o FCR e de 3% para o Ht (TERUMO BCT, s.d.*).

O sistema de aférese Spectra Optia, nos procedimentos de troca ou depleção e troca, informa razão entre o real e o predito com média de 0,9 (±0,16) e IC95% (0,86 a 0,94) para o FCR e diferença de 1,0% (±0,1) e IC95% (1,0 a 1,0) para o Ht. (TERUMO BCT, s.d.a).
1

2.4.3.1. Dados coletados na simulação

- Volume processado, mL.
- Consumo de anticoagulante, mL

*COBE LABORATORIES. COBE Spectra™. In: **COBE SPECTRA**: Sistema para Aférese. Lakewood, s.d.p.27.

- Sangue removido, mL.
- Volume de CH necessário para a troca, mL
- Ht do CH utilizado na simulação.
- Volume de hemácias necessário é igual ao Volume de CH necessário para a troca vezes o Ht do CH utilizado na simulação.
- Duração do procedimento:
  - Para o tempo estimado do procedimento, levamos em consideração o volume processado informado e o fluxo médio obtido no procedimento correspondente de 2P ou 3P.

2.5. Amostragem

2.5.1. Critérios de inclusão

- Todos os procedimentos de 2P-RBCX realizados no período.
- Todos os procedimentos de 3P-RBCX realizados no período.

2.5.2. Critérios de exclusão

- Procedimentos com planejamento de Ht pós-DI < 20%.
- Procedimentos de 3-RBCX com planejamento de Ht pós-troca > 24%.

2.6. Identificação dos pacientes

- Por número, de 1 a 20, ordem crescente, de acordo com a data de início das RBCX.
- Por gênero, masculino (M), feminino (F).

2.7. Dados coletados de cada paciente

- Idade na data da primeira RBCX, anos.
- Diagnóstico da doença falciforme
  - Anemia Falciforme.
  - Sβ-talassemia.
  - Hemoglobinopatia SC.
- **Aloimunização**
  - Prévia.

- Intercorrente.

- **Acidente vascular cerebral**

  - Prévio.

  - Intercorrente.

2.8. Dados coletados dos procedimentos de RBCX

- Técnica de RBCX utilizada.
- Separadora automática de células.
- Data.
- Número da sessão.
- Sexo.
- Peso, Kg.
- Altura, m.
- Volemia sanguínea estimada, mL.
- Indicação do procedimento

  - Preparo para o transplante de medula óssea (Pré-TMO).

  - Profilaxia secundária do AVC.

  - Crise hepática vasoclusiva.

- Ht, %

  -Inicial.

  -Pós-DI planejado.

  -Pós-Depleção Isovolêmica obtido (pós-DI).

  -Pós-troca planejado.

  -Pós-troca obtido.

  -Pós-Transfusão (Pós-Tx).

- HbS, %

  - Inicial.

  - Pós-Depleção Isovolêmica (pós-DI).

  - Pós-troca.

  - Pós-Transfusão (Pós-Tx).

- Fração de células remanescentes, razão entre a HbS final/Inicial.
- Contagem de plaquetas, x $10^3/\mu L$

  - Inicial.

- Pós-Depleção Isovolêmica (pós-DI).
- Pós-troca.
- Pós-Transfusão (Pós-Tx).

- Volume processado, mL
  - Pós-DI.
  - Pós-troca.
- Consumo de anticoagulante, mL
  - Pós-DI.
  - Pós-troca.
- Volume de sangue processado, mL

  Igual ao volume processado – consumo de anticoagulante.
- Volemias processadas, %

Corresponde à razão entre o volume de sangue processado e a volemia sanguínea estimada, calculada a partir dos dados básicos: volume processado, consumo do anticoagulante ACD-A e volemia sanguínea estimada, conforme as fórmulas abaixo:

$$Voleme\ de\ sangue\ processado, mL\ =\ Volume\ processado - (Consumo\ de\ ACD - A)$$

$$Volemias\ processadas, \%\ =\ \left(\frac{Volume\ de\ sangue\ processado}{Volemia\ sanguínea\ estimada}\right) \times 100$$

- Volume da bolsa de descarte, mL
  - Pós-DI.
  - Pós-troca.
- Exames da bolsa de descarte
  - Pós-DI e Pós-troca: Contagens globais do hemograma.
  - Ao final da aférese: HbS, %.
- Estimativa do volume de hemácias do circuito ao desprezar a reinfusão
  - Na 2P-RBCX

    Na Cobe, igual a 68 mL.

    Na Optia, igual a 141 mL vezes o Ht do paciente ao final da DI.

- Na 3P-RBCX

Na Cobe, igual a 68 mL.

Na Optia, igual a 141 mL x Ht do paciente ao final da fase de troca.

- Volume de hemácias coletadas, mL

Igual ao volume de hemácias da bolsa de descarte mais o volume de hemácias do circuito ao final.

- Estimativa do volume de hemácias S no circuito ao desprezar a reinfusão

- Na 2P-RBCX

Estimado como conteúdo de hemácias estimado do circuito vezes a [HbS] Inicial do paciente.

- Na 3P-EBCX

Estimado como o conteúdo de hemácias estimado do circuito vezes [HbS] do paciente ao final da fase de troca.

- Volume de hemácias S coletadas, mL

Igual a soma do volume de hemácias S coletadas na bolsa de descarte mais o volume de hemácias S estimado no circuito ao desprezar a reinfusão.

- Volume de soro fisiológico de reposição na DI, mL.
- Concentrados de hemácias transfundidos

- Durante troca e a Tx

Número de unidades.

Volume, mL.

Ht, %.

Número do doador.

- Na 1P-RBCX simulada

Volume, mL.

Ht, %.

- Balanço de hemácias, mL

Igual ao volume de hemácias transfundidas menos o volume de hemácias coletadas.

- Tempo

- Duração da DI, min.
- Duração da troca, min.
- Duração da Tx, min.
- Intervalo até a próxima sessão, em dias (d).
- Tempo de seguimento em RBCX, em semanas.

- Intercorrências clínicas durante o procedimento

  - Espécie

    Vasovagal.

    Alérgica.

    Febril.

    Hemolítica.

    Outras.

  - Gravidade

    Leve (sem perda da consciência ou convulsões).

    Moderada (com perda da consciência ou convulsões).

    Graves (necessitou ou prolongou internação).

  - Fase do procedimento em que ocorreu

    DI.

    Troca.

    Transfusão (Tx).

  - Fatores predisponentes

    Infecção.

    Postura corporal.

    Outros.

- Monitoramento de parâmetros fisiológicos

  Inicial, Pós-DI, Pós-troca e Pós-Tx:

  - PAM, mmHg, pela média aritmética entre a pressão arterial sistólica (PAS) e a diastólica (PAD);

  - Frequência de pulso

  - Saturação arterial periférica de oxigênio (SpO2), %

2.9. Exames laboratoriais

2.9.1. Contagens globais do hemograma

Foram utilizados os seguintes analisadores hematológicos:

- Coulter Ac-T®, Beckman Coulter, Brea, CA, USA, do início até fevereiro de 2010.
- KX-21N®, Sysmex, Kobe, Hyogo, Japão, de março de 2010 até abril de 2016 e de novembro de 2016 até dezembro de 2017.
- MyndrayBc-2800®, Mindray, Shenzhen, China, de maio de 2016 até outubro de 2016..

2.9.2. Dosagens de HbS

- Eletroforese de hemoglobina em acetato de celulose em pH alcalino (pH 8,6), do início do estudo até setembro de 2008.

- Cromatografia líquida de alta resolução por troca iônica, HPLC, (Variant Express, Bio-Rad laboratories, Inc, Hercules, CA, USA) com o beta-thalassemia short program (Variant™, Bio-Rad laboratories, Inc, Hercules, CA, USA), de outubro de 2008 até dezembro de 2017.

2.10. Análises propostas

2.10.1. Objetivos primários

- Comparar o consumo de hemácias nas RBCX estimado em 1P vs 2P.
  - Comparação pareada entre o consumo estimado em 1P e o consumo em 2P.
- Comparar o consumo de hemácias nas RBCX estimado em 1P vs 3P.
  - Comparação pareada entre o consumo estimado em 1P e o consumo em 3P.
- Descrever a potencial redução de exposição a diferentes doadores
  - Descrever o consumo de unidades de CH de cada paciente por procedimento e por técnica utilizada, o número de doações correspondentes e a exposição total a doadores pelos procedimentos realizados.
  - Avaliar a redução do consumo considerando a exposição máxima potencial, caso cada unidade de CH utilizada houvesse sido obtida de um doador de sangue total diferente.

2.10.2. Objetivos secundários

- A cinética do hematócrito
  - Descrever a evolução do Ht durante a RBCX.
- A cinética da concentração da HbS
  - Descrever a evolução da concentração de HbS durante a RBCX
- A eficácia dos procedimentos
  - Descrever a FCR obtida em 2P e em 3P.
- A eficiência dos procedimentos

Caracterizamos o Coeficiente de Eficiência (CE) como a razão entre o volume de hemácias S depletadas e o volume de hemácias de doadores consumidas. Para esta finalidade, o volume de hemácias S depletadas será estimado pelo FCR (1-FCR).

- Descrever o CE em 2P e em 3P, realizando comparações pareadas destes com 1P.
- Comparação não pareada entre o CE em 2P e em 3P.

- Aspectos técnicos associados à eficiência

Descrever o volume de sangue processado, as volemias processadas, o consumo de ACD-A com comparações pareadas entre 1P vs 2P ou 1P vs 3P, e a redução do volume de sangue processado e do consumo de ACD-A com testes para uma amostra.

- A duração dos procedimentos

Comparar pareadamente a duração dos procedimentos em 2P e em 3P com os procedimentos em 1P, considerando para esta estimativa que cada procedimento em 1P foi realizado com o mesmo fluxo obtido no procedimento alternativo correspondente.

- Os intervalos entre as trocas

Descrever o intervalo em dias entre a troca realizada e a seguinte e realizar comparação não pareada entre as técnicas em 2P vs em 3P.

- Volume de hemácias coletadas para descarte

Estimado pela soma do conteúdo de hemácias da bolsa de coleta e descarte com o volume estimado de hemácias no circuito extracorpóreo ao final do procedimento, isto é, ao final da depleção isovolêmica.

Para os circuitos do equipamento Cobe, a estimativa é de 68 mL

Para os circuitos do equipamento Optia, estimamos o conteúdo residual de hemácias pela fórmula:

$$Volume\ de\ hemácias\ residuais\ no\ circuito\ mL = 141\ mL\ \times Ht,\%\ (pós - DI)$$

Analisar com testes para uma amostra os volumes coletados em 2P e em 3P.

- Proporção de hemácias do doador na bolsa de descarte na técnica em 3P

A recirculação e o descarte de hemácias transfundidas causam desperdício de hemácias do doador na RBCX. Calculamos a proporção de hemácias na bolsa de descarte que estavam na circulação do paciente no momento inicial. Para isso, utilizamos como marcador a HbS, as restantes correspondem às hemácias dos doadores utilizadas na fase de troca.

Estimamos a proporção de hemácias do doador na bolsa de descarte através da equação:

$$Proporção\ de\ hemácias\ do\ doador\ na\ bolsa\ de\ descarte,\% = \left(1 - \left(\frac{HbS\ da\ bolsa,\%}{HbS\ inicial,\%}\right)\right) \times 100$$

- O balanço de hemácias

O balanço de hemácias representa a diferença entre o volume de hemácias transfundidas e o volume de hemácias coletadas para o descarte. Analisamos com teste para uma amostra.

- A coleta de plaquetas e suas repercussões

Descrever a cinética da contagens de plaquetas durante as RBCX em 2P ou em 3P com comparações múltiplas pareadas.

Descrever a depleção plaquetária em 2P e em 3P com testes para uma amostra.

Para a 2P-RBCX, verificamos a depleção entre as contagens Inicial e Pós-depleção pela fórmula:

$$Depleção, \% = Contagem\ de\ Plaquetas \left(\frac{Inicial - (\text{Pós} - \text{depleção})}{Inicial}\right) \times 100$$

Para a 3P-RBCX, verificada a depleção entre as contagens Inicial e Pós-troca pela fórmula:

$$\boxed{Depleção, \% = Contagem\ de\ Plaquetas \left(\frac{Inicial - (\text{Pós} - \text{troca})}{Inicial}\right) \times 100}$$

Realizar correlação pareada entre a depleção plaquetária e o número de volemias processadas em 2P e em 3P.

O conteúdo de plaquetas da bolsa de descarte foi estimado pela multiplicação da contagem de plaquetas na bolsa pelo volume desta ao final da RBCX.

- O monitoramento de parâmetros fisiológicos de adaptação à anemia

Monitoramos a frequência de pulso e a saturação arterial periférica de oxigênio com oxímetro de pulso durante os procedimentos e aferimos a pressão arterial ao início e final de cada fase. Os dados de início e final de cada fase foram coletados.

Consideramos pressão arterial média (PAM), a média aritmética entre a pressão arterial sistólica e diastólica.

- Eventos adversos e as circunstâncias predisponentes

Coletamos registros dos eventos adversos ocorridos conforme a modalidade de troca, a espécie, a gravidade, o momento da ocorrência e os fatores circunstanciais associados que poderiam ser interpretados como fatores predisponentes.

Consideramos como leves os procedimentos sem perda de consciência ou necessidade de interrupção do procedimento, como moderados se houve perda da consciência ou necessidade de interrupção e graves se houve necessidade de internação hospitalar ou alguma sequela.

Serão descritos na forma de tabela.

- Aloimunização antecedente ou intercorrente

Coletar, se houver, registros de aloimunização prévio ou intercorrentes durante o período em que realizaram RBCX.

- Ocorrência de novo AVC clinicamente evidente

Coletar, se houver, registros de novo AVC durante o período em que realizaram RBCX.

2.11. Análise Estatística

Os resultados foram expressos como média e desvio padrão (±dp) ou mediana e quartis (Q) (mínimo; 25%; mediana; 75%; máximo) ou mediana e amplitude (mínimo; máximo).

Para as amostras paramétricas, utilizamos testes t para uma amostra, teste t pareado para duas amostras pareadas e não pareado para amostras não pareadas. Para múltiplas amostras, a Anova de repetidas medidas e, se encontrada diferença estatisticamente significante, pós-teste de Tukey para comparações múltiplas ou pós-teste de Bonferroni para comparações selecionadas.

Para amostras não-paramétricas, utilizamos o teste Wilcoxon signed rank para uma amostra, pareado para duas amostras pareadas e, para duas amostras não pareadas, o teste de Mann Whitney. Para múltiplas amostras, o teste de Friedman e, se encontrada diferença estatisticamente significante, pós-teste de Dunn.

Testes bicaudais e nível de significância de $p<0,05$. Análises estatísticas realizadas com o software GraphPad Prism version 5.00 for Windows (GraphPad Software, San Diego CA, USA).

RESULTADOS

3. RESULTADOS

Os resultados qualitativos estão descritos. As variáveis com dados quantitativos com distribuição paramétrica estão expressos em média e desvio padrão (±dp) e, aquelas com distribuição não paramétrica, como mediana e amplitude (mínimo; máximo) ou mediana e quartis (Q) (mínimo; 25%; mediana; 75%; máximo).

3.1. População

No período do estudo, entre dezembro de 2006 e dezembro de 2017, 31 pessoas com doença falciforme foram submetidas a 238 procedimentos de troca eritrocitária automatizada com diferentes técnicas.

Tabela 1 – Técnicas de RBCX utilizadas no serviço no período do estudo

Técnica	n
Troca simples	4
Troca e transfusão	1
Depleção e transfusão	115
Depleção e troca	10
Depleção, troca e transfusões	108
Total	238

Fonte: O próprio autor.

3.2. Amostra

3.2.1. Procedimentos incluídos

Da população acima, pelos critérios utilizados, foram incluídos 223 procedimentos realizados em 26 pessoas, sendo 115 procedimentos em 2P e 108 em 3P (Tabela 1).

3.2.2. Procedimentos analisados

Os critérios adotados excluíram 25 procedimentos e mantiveram 197 para análise, realizados em 20 pessoas, sendo 98 em 2P em 7pessoas e 99 em 3P em 17 pessoas, sendo que 4 delas realizaram as duas modalidades de troca analisadas.

3.2.3. Identificação das pessoas, diagnóstico e procedimentos realizados

Descrevemos a seguir as pessoas com suas características de sexo, idade no dia da primeira RBCX, o diagnóstico da doença falciforme, os procedimentos realizados e os analisados (Tabela 2).

Tabela 2– Pacientes, diagnósticos e procedimentos

Dados Gerais				RBCX			
Paciente	Sexo	Idade, anos	Diagnóstico	Procedimentos	Analisados	2P	3P
1	F	13	SS	119	96	63	33
2	M	18	SS	53	53	17	36
3	M	14	SS	18	18	3	15
4	M	29	SS	11	11	10	1
5	F	17	SS	3	2	2	0
6	M	16	SS	2	2	2	0
7	M	30	SS	2	2	0	2
8	F	12	SS	6	1	0	1
9	F	31	Sβ	1	1	0	1
10	M	18	SS	1	1	0	1
11	F	20	SS	1	1	0	1
12	F	10	SS	1	1	0	1
13	M	26	SC	1	1	0	1
14	M	16	SS	1	1	0	1
15	M	24	SS	1	1	0	1
16	M	45	SC	1	1	0	1
17	F	14	SS	1	1	0	1
18	M	12	SS	1	1	0	1
19	F	13	SS	1	1	0	1
20	F	15	SS	1	1	1	0
		17 (10-45)		226	197	98	99

Abreviações: Sβ (Sβ talassemia), SC (Hemoglobinopatia SC), SS (Hemoglobinopatia SS).
Fonte: O próprio autor.

3.2.4. Distribuição das pessoas por gênero

O grupo analisado foi constituído por nove mulheres e onze homens.

Tabela 3 – Distribuição por gênero

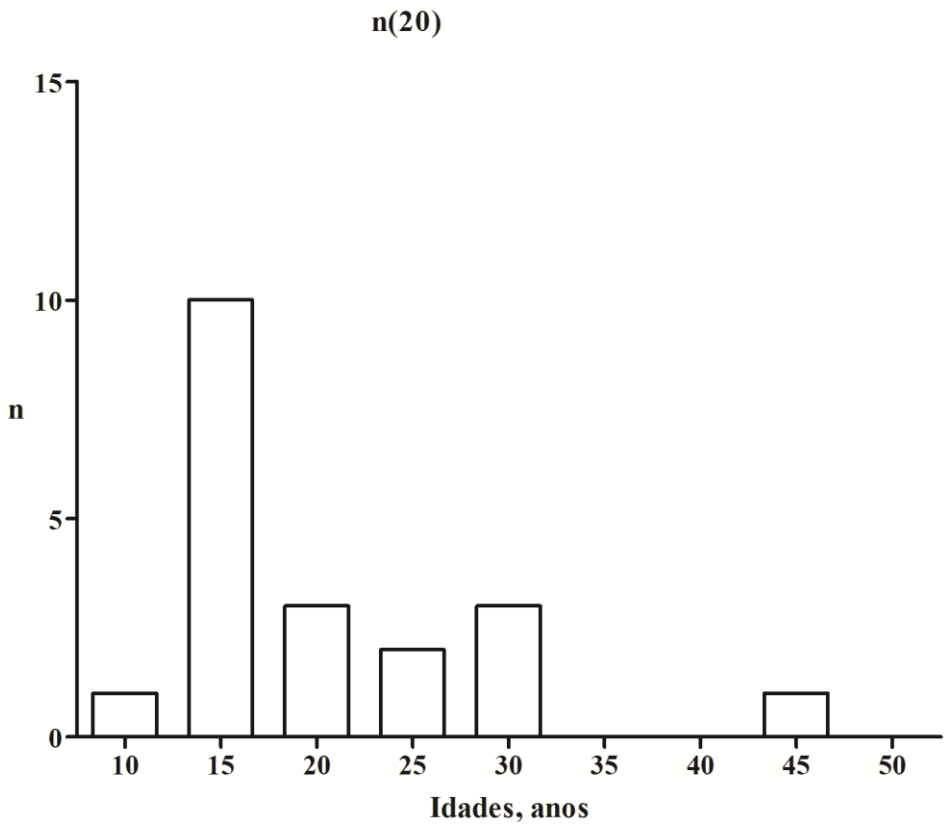
Gênero		n	%
Feminino		9	45
Masculino		11	55
	Totais	20	100

Fonte: O próprio autor.

3.2.5. Distribuição dos pacientes por idade

Na data da primeira sessão de RBCX realizada, os pacientes apresentaram a seguinte distribuição por idade, em anos 17 (10 - 45).

Figura 3 – Histograma de frequência por idade



Fonte: O próprio autor.

3.2.6. Indicação clínica da eritrocitaférese automatizada

O preparo pré-TMO alogênico representou 60% (12/20) das indicações, a profilaxia secundária do AVC 35% (7/20) e a suspeita de crise hepática vasoclusiva 5% (1/20). Neste caso, posteriormente, verificamos tratar-se de coledocolitíase confirmada por colangioressonância magnética (Tabela 4).

Tabela 4– Indicação da eritrocitaférese automatizada

Indicação clínica	n	%
Preparo pré-TMO	12	60
Profilaxia secundária do AVC	7	35
Suspeita de crise vasoclusiva hepática	1	5
Totais	20	100%

Fonte: O próprio autor.

3.2.7. Aloimunização prévia

A identificação de aloanticorpos antes do início das RBCX ocorreu em 40% (8/20) dos pacientes, envolvendo 20 antígenos dos sistemas Rh (10), Kell (5), Duffy (1), Kidd (1) e Diego (3), o que revela uma elevada prevalência de aloimunização dessa amostra, reflexo de representarem quadro clínico mais graves, a maioria deles com indicação de TMO.

Tabela 5 – Aloimunização prévia contra antígenos eritrocitários

	Rh					Kell		Duffy	Kidd	Diego
ID	D	C	C^W	c	E	K	Kp^a	Fy^b	Jk^a	Di^a
1	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0
3	0	0	+	+	+	0	+	0	0	+
4	0	+	0	0	+	+	+	0	0	+
5	0	+	0	0	0	+	+	+	0	0
7	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0
9	+	0	0	0	0	0	0	0	+	0
17	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0
20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+
Totais	1	3	2	1	3	2	3	1	1	3
			10			5		1	1	3

Fonte: O próprio autor.

3.3. Análise de aspectos técnicos

3.3.1. Equipamentos utilizados para realização das RBCX

Utilizamos dois sistemas de aférese de fluxo contínuo, a Cobe Spectra® e a Spectra Optia®, ambas da Terumo BCT, Lakewood, CO, USA.

Tabela 6 – Equipamentos e técnicas de RBCX

	Equipamentos		
Técnica	Cobe Spectra®	Spectra Optia®	Totais
2P	94	4	98
3P	15	84	99
Totais	109	88	197

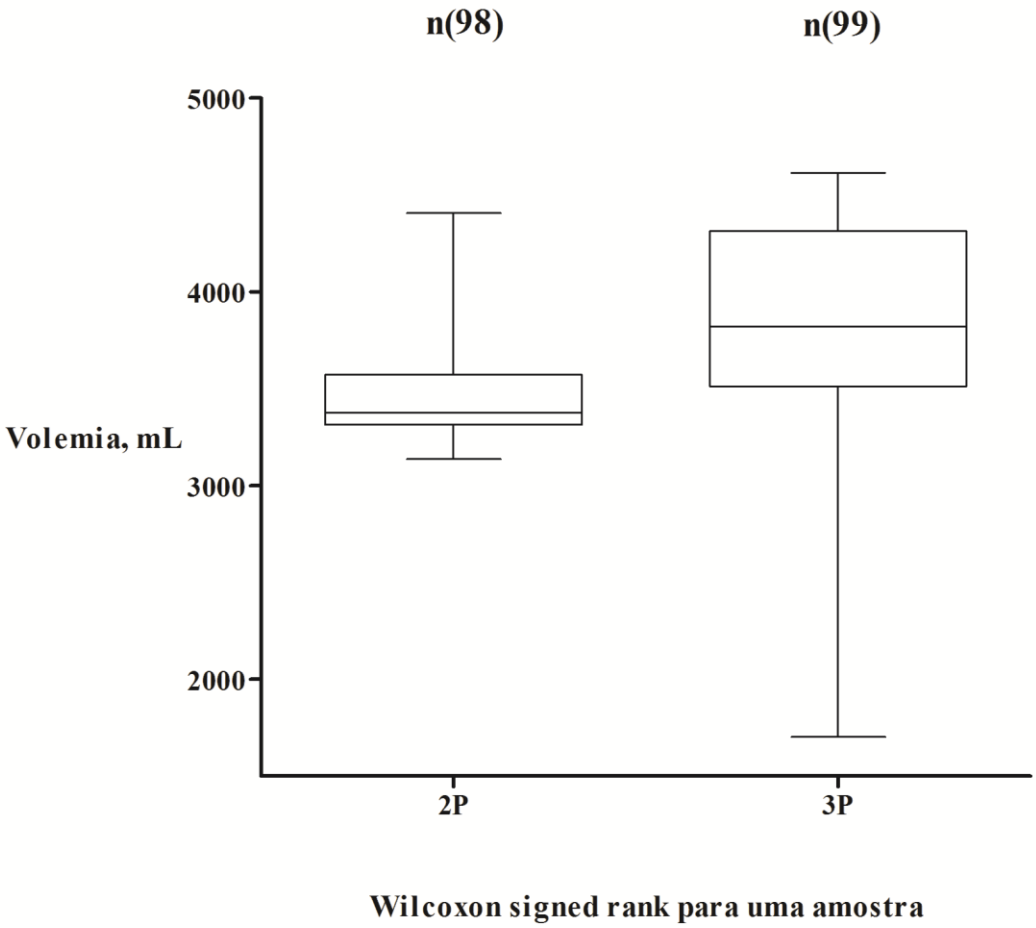
Fonte: O próprio autor.

3.3.2. Volemia sanguínea estimada dos pacientes por técnica de RBCX realizada

Os sistemas de aférese automatizada utilizam algoritmos de cálculos de volemia sanguínea baseados no sexo, peso (Kg) e altura (m), a fórmula de Nadler (TERUMO BCT, s.d.b; TERUMO BCT, s.d.c). Esta cálculo foi estimado para adultos normais e sintetiza uma relação entre o sexo, o peso e a altura do paciente.

Em ambos os grupos, os dados apresentaram distribuição não paramétrica. Realizado o teste Wilcoxon Signed Rank para uma amostra. Grupo 2P: mediana de 3375 mL e Q (3137; 3314; 3375; 3571; 4406); Grupo 3P: mediana de 3822 mL e Q (1703; 3512; 3822; 4315; 4614).As medianas da volemia sanguínea estimada de ambos os grupos são diferentes de zero, com $p<0,0001$, considerado extremamente significante, sendo que a mediana do grupo 3P é maior e sua distribuição é mais heterogênea que a do grupo 2P.

Figura 4 – Volemia sanguínea nos grupos 2P e 3P, em mL



Fonte: O próprio autor.

3.3.3. Volume de sangue processado (VSP, mL)

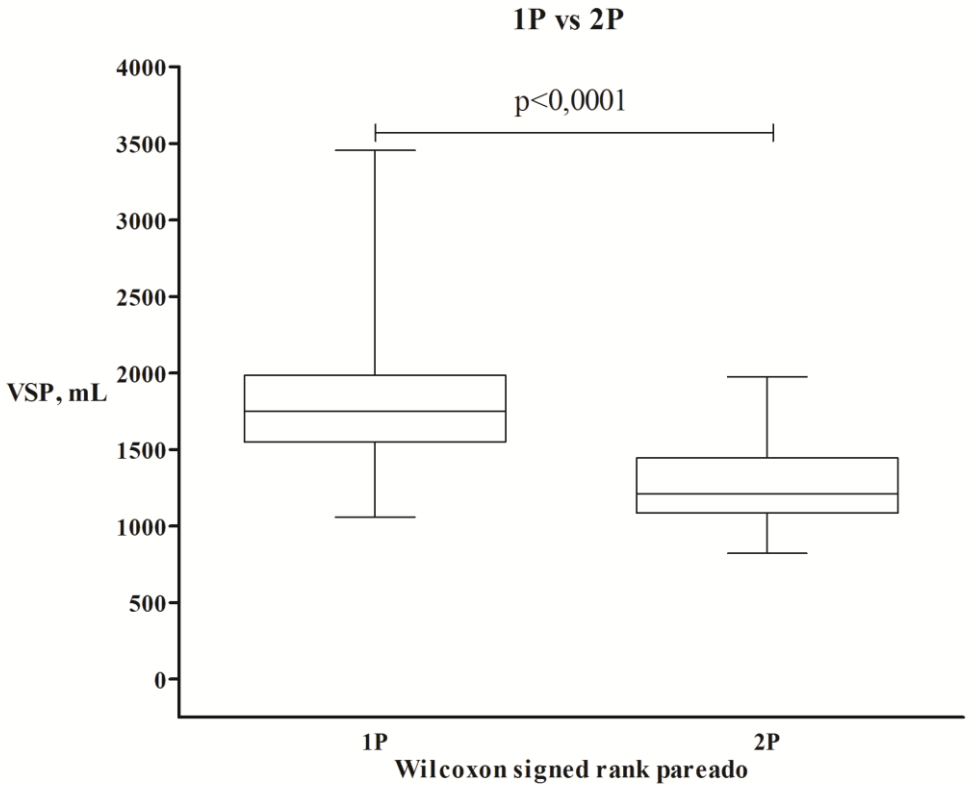
O volume de sangue estimado pela equação:

$$VSP, mL = Volume\ processado - Consumo\ de\ Anticoagulante$$

3.3.3.1. Volume de sangue processado, estimado para 1P vs 2P

Os dados de volume de sangue processado apresentaram distribuição não paramétrica no grupo estimado para 1P e paramétrica no grupo 2P.Realizado o teste Wilcoxon signed rank pareado. Grupo 1P: mediana de 1748 mL e Q (1059; 1550; 1748; 1984; 3454). Grupo 2P: mediana de 1210 mL e Q (822; 1085; 1210; 1444; 1976).A mediana de volume de sangue processado do grupo estimado para1P é maior que a do grupo 2P, com p<0,0001, considerado extremamente significante. Os dados mostram que maiores volumes de sangue seriam processados no grupo 1P do que foram processados no grupo 2P.

Figura 5 – Volume de sangue processado (VSP),1P vs 2P, mL

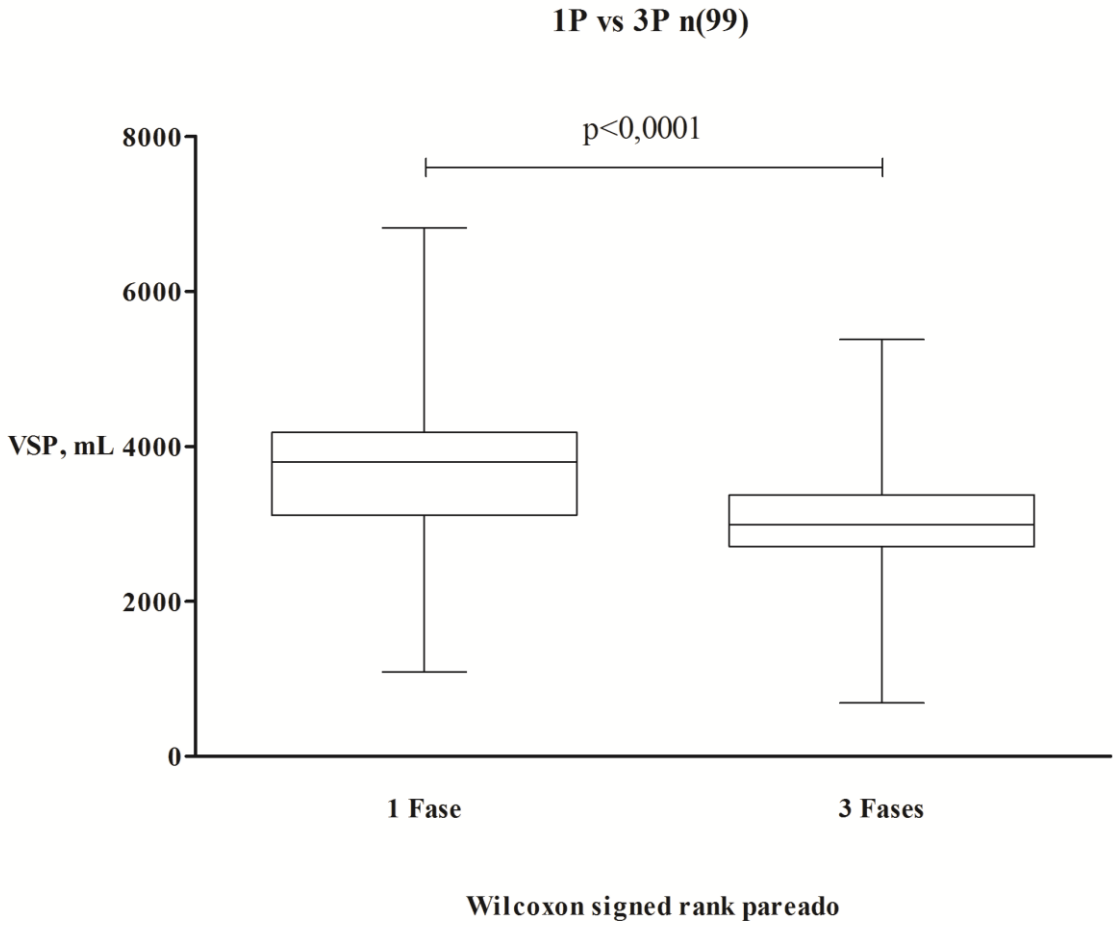


Fonte: O próprio autor.

3.3.3.2. Volume de sangue processado, estimado para 1P vs 3P

Em ambos os grupos, os dados apresentaram distribuição não paramétrica. Realizado o teste de Wilcoxon Signed Rank pareado. Grupo 1P: mediana de 3799 mL e Q (1088; 3113; 3799; 4178; 6822); Grupo 3P: mediana de 2990 ml e Q (688; 2708; 2990; 3372; 5378). A mediana de volume de sangue processado do Grupo 1P é maior que a do Grupo 3P, com p<0,0001, considerado extremamente significante. Os dados mostram que maiores volumes de sangue seriam processadas no grupo 1P do que foram processados no grupo 3P.

Figura 6 – Volume de sangue processado (VSP), 1P vs 3P, mL



Fonte: O próprio autor.

3.3.4. Redução do volume de sangue processado (RVSP, %)

A redução do volume processado (RVSP) foi caracterizada com a seguinte equação:

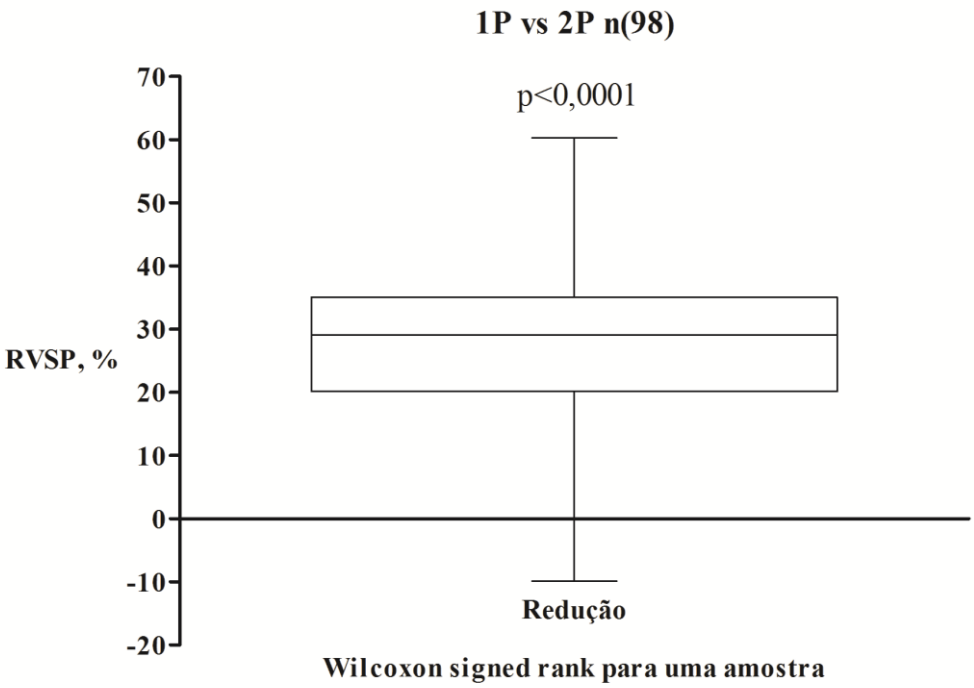
$$RVSP, \% = \frac{(\text{VSP 1P} - \text{VSP 2P}) \times 100}{\text{VSP 1P}}$$

3.3.4.1. Redução do volume de sangue processado, estimado para 1P vs 2P, em %

Os dados da redução do volume processado estimado para 1P vs 2P apresentaram distribuição não paramétrica. Realizado o teste Wilcoxon Signed Rank para uma amostra com mediana de 29% e Q (-10; 20; 29; 35; 60).O grupo 2P apresentou redução do volume de sangue processado em relação ao que seria processado no grupo 1P, com mediana da redução de volume de sangue processado maior que zero, com p<0,0001, considerado extremamente significante.

O procedimento em 2P necessita processar mediana de 29% (-10 a 60) menos sangue que o procedimento simulado em 1P.

Figura 7 – Redução do volume de sangue processado (RVSP), 1P vs 2P, em %



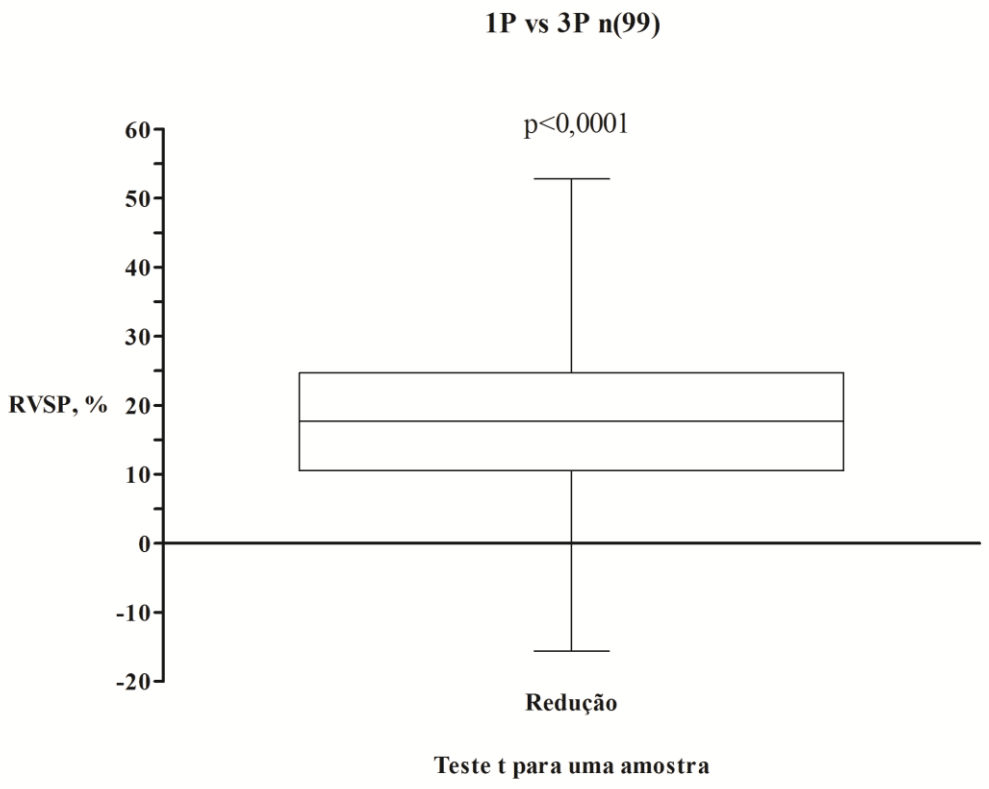
Fonte: O próprio autor.

3.3.4.2. Redução do volume de sangue processado, estimado para 1P vs 3P, em %

Os dados da redução de volume processado estimado para 1P vs3P apresentaram distribuição paramétrica, com média de 17% (±13). Realizado o teste t para uma amostra. O grupo 3P apresentou redução do volume de sangue processado em relação ao que seria processado no grupo 1P, com mediana da redução de volume de sangue processado maior que zero, com p<0,0001, considerado extremamente significante.

O procedimento em 3P necessita processar em média 17% (±13) menos sangue que o procedimento simulado em 1P.

Figura 8 – Redução do volume de sangue processado (RVSP), 1P vs 3P, em %



Fonte: O próprio autor.

3.3.5. Volemias sanguíneas processadas (VSP, %)

As volemias processadas foram estimadas através da equação:

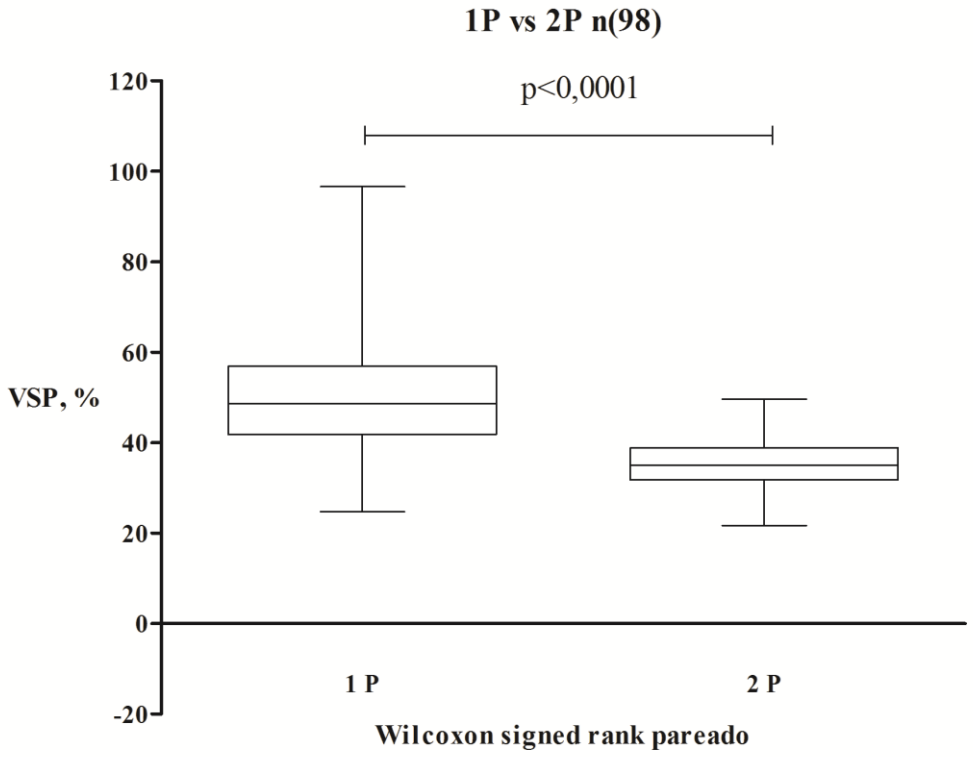
$$\text{VSP, \%} = \frac{(\text{Volume processado} - \text{Consumo de ACD} - \text{A})}{\text{Volemia sanguínea estimada}} \times 100$$

3.3.5.1. Volemias sanguíneas processadas (VSP, %), estimadas para 1P vs 2P

Os dados de volemias sanguíneas processadas apresentaram distribuição não paramétrica no grupo estimativa de volemia processada para 1P e paramétrica no grupo 2P. Realizado o teste Wilcoxon signed rank pareado. Grupo 1P: mediana de 49% e Q (25; 42; 49; 57; 97); Grupo 2P: mediana de 35% e Q (22; 32; 35; 39; 50).

A mediana de volemias sanguíneas processadas estimada para o Grupo 1P é maior que a do Grupo 2P, com p<0,0001, considerado extremamente significante. Os dados mostram que maiores volemias seriam processadas no grupo 1P do que foram processadas no grupo 2P.

Figura 9 – Volemias sanguíneas processadas (VSP, %), 1P vs 2P



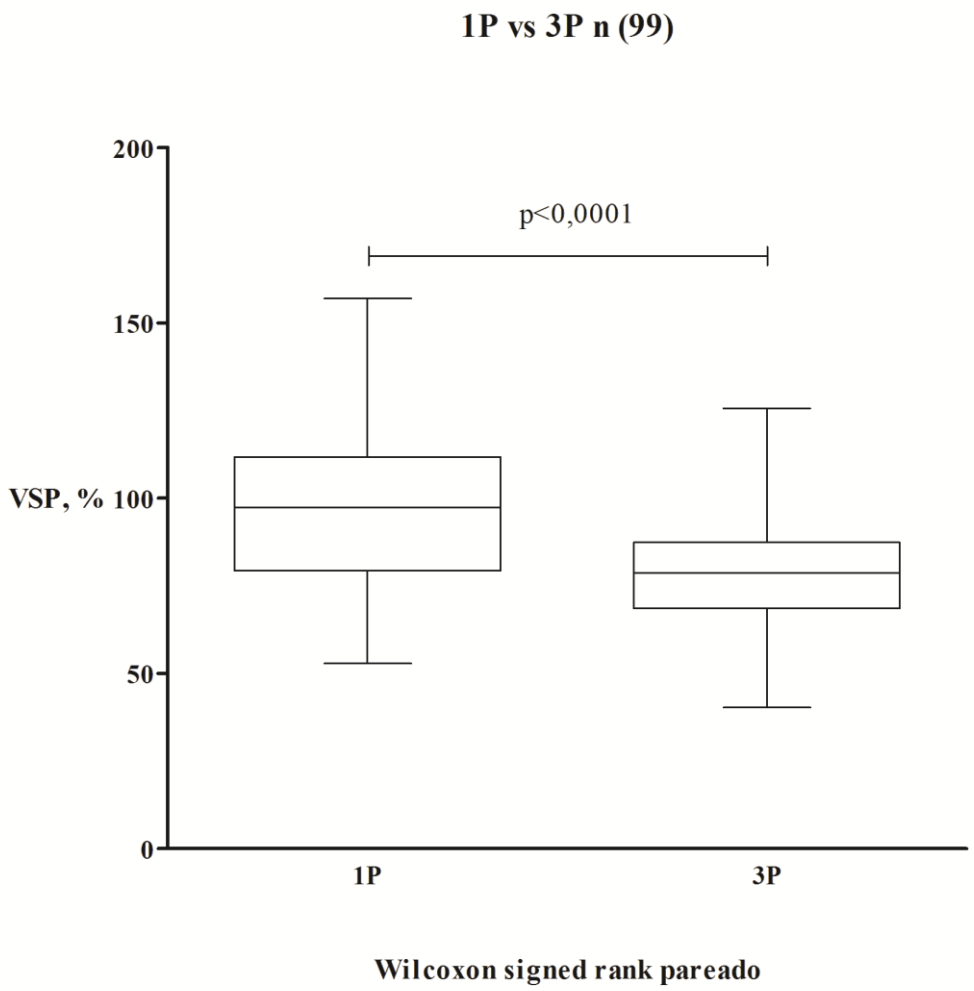
Fonte: O próprio autor.

3.3.5.2. Volemias sanguíneas processadas (VSP, %), estimadas para 1P vs 3P

Os dados de volemias sanguíneas processadas apresentaram distribuição paramétrica no grupo 1P e não paramétrica no grupo 3P. Realizado o teste Wilcoxon signed rank pareado. Grupo 1P: mediana de 97% e Q (53; 79; 97; 112; 157); Grupo 3P: mediana de 79% (40; 69; 79; 87; 126).

A mediana de volemias sanguíneas processadas estimadas para o Grupo 1P é maior que a do Grupo 3P, com p<0,0001, considerado extremamente significante. Os dados mostram que maiores volemias seriam processadas no grupo 1P do que foram processadas no grupo 3P.

Figura 10 – Volemias sanguíneas processadas (VSP, %), 1P vs 3P



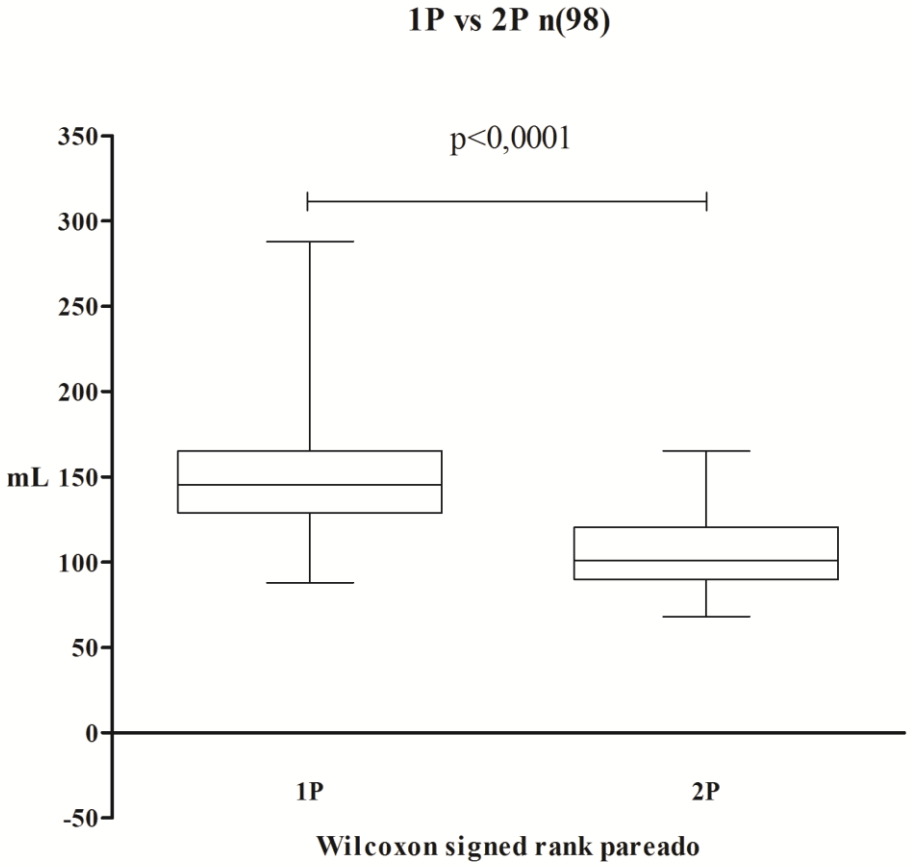
Fonte: O próprio autor.

3.3.6. Consumo de anticoagulante (ACD-A)

3.3.6.1. Comparação do consumo de ACD-A, estimado para 1P vs 2P

Os dados relativos ao consumo de ACD-A apresentaram distribuição não paramétrica no grupo 1P e paramétrica no grupo 2P.Realizado teste de Wilcoxon signed rank pareado. Grupo 1P: mediana de 146 mL e Q (88; 129; 146; 165; 288); Grupo 2P: mediana de 101 ml (68; 90; 101; 121; 165). A mediana de consumo do anticoagulante ACD-A no Grupo 2P foi inferior ao estimado para o Grupo 1P, com p<0,0001, considerado extremamente significante.

Figura 11 – Consumo do anticoagulante ACD-A, 1P vs 2P, mL

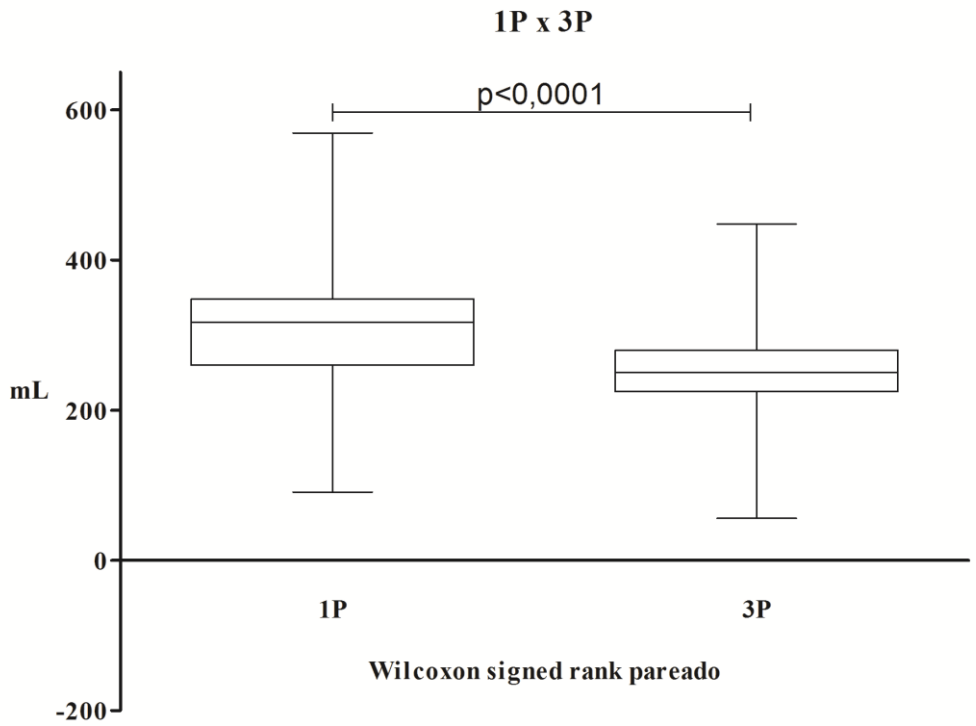


Fonte: O próprio autor.

3.3.6.2. Consumo do anticoagulante ACD-A, estimado para 1P vs 3P

Os dados relativos ao consumo de ACD-A apresentaram distribuição não paramétrica nos Grupos 1P e 3P. Realizado teste Wilcoxon signed rank pareado. Grupo 1P: mediana de 317 mL e Q (91; 260; 317; 348; 569); Grupo 3P: mediana de 250 mL e Q (56; 225; 250; 280; 448). A mediana do consumo de ACD-A do Grupo 3P é inferior a do Grupo 1P, com p<0,0001, considerado extremamente significante.

Figura 12 – Consumo do anticoagulante ACD-A, 1P vs 3P, mL



Fonte: O próprio autor.

3.3.6.3. Redução do consumo de ACD-A

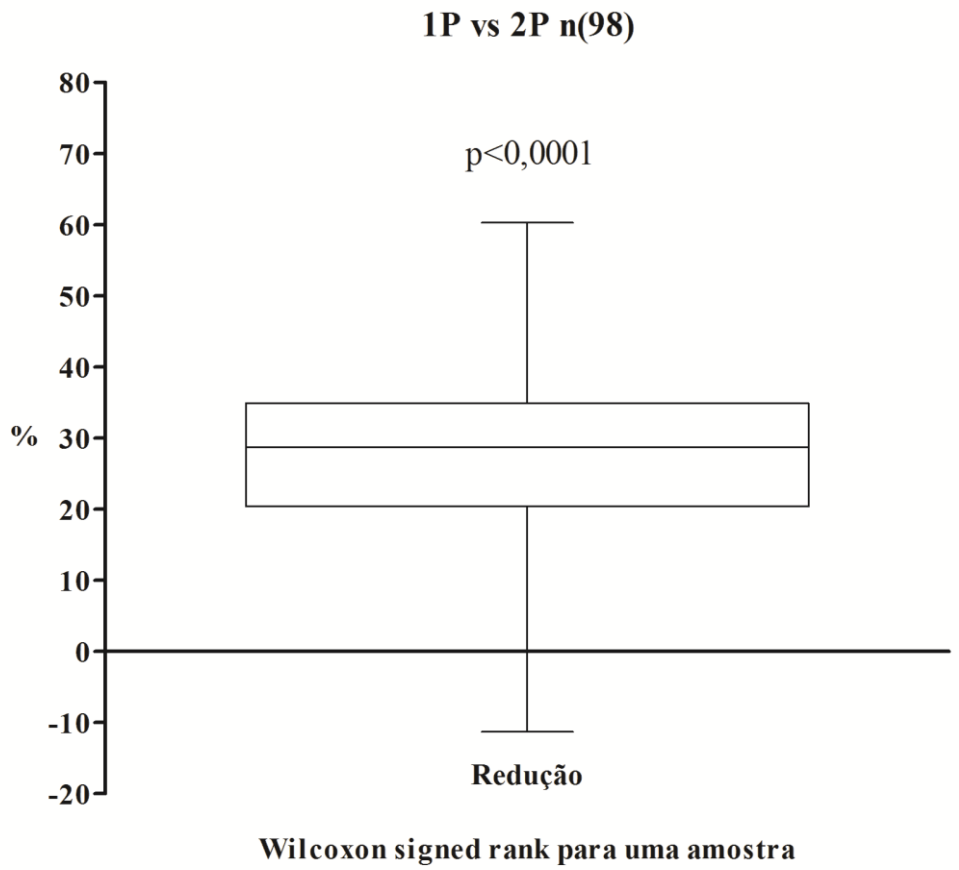
A redução do consumo de ACD-A foi estimada pela seguinte fórmula:

$$Redução\ do\ consumo, \% = Consumo\ de\ anticoagulante, mL \left(\frac{1P - 2P}{1P}\right) x\ 100$$

3.3.6.3.1. Redução do consumo de ACD-A, estimado para 1P vs 2P

Os dados da redução de consumo de ACD-A 1P vs 2P apresentaram distribuição não paramétrica. Realizado o teste Wilcoxon signed rank para uma amostra. A redução de consumo de ACD-A1P vs 2P apresentou mediana de 29% e Q (-11; 20; 29; 35; 60), maior que zero, com p<0,0001, considerado extremamente significante.

Figura 13 – Redução do consumo de ACD-A 1P vs 2P, em %

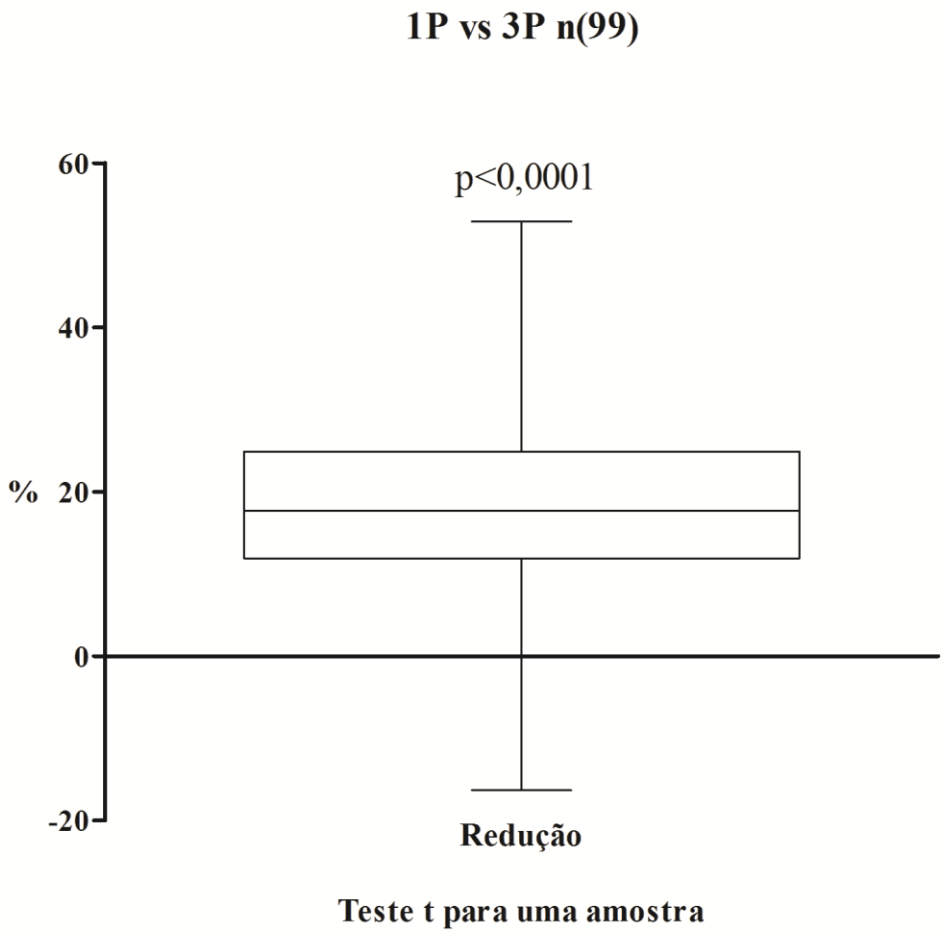


Fonte: O próprio autor.

3.3.6.3.2. Redução do consumo de ACD-A, estimado para 1P vs 3P, %

A redução do consumo de ACD-A proporcionada pela técnica 3P em relação à 1P apresentou distribuição paramétrica. Realizado o teste t para uma amostra. A redução do consumo de ACD-A pela técnica 3P em relação à 1P apresentou média de 17% (±12), diferente de zero, com p<0,0001, considerado extremamente significante.

Figura 14 – Redução do consumo de ACD-A 1P vs 3P, em %



Fonte: O próprio autor.

3.3.7. Duração dos procedimentos, min

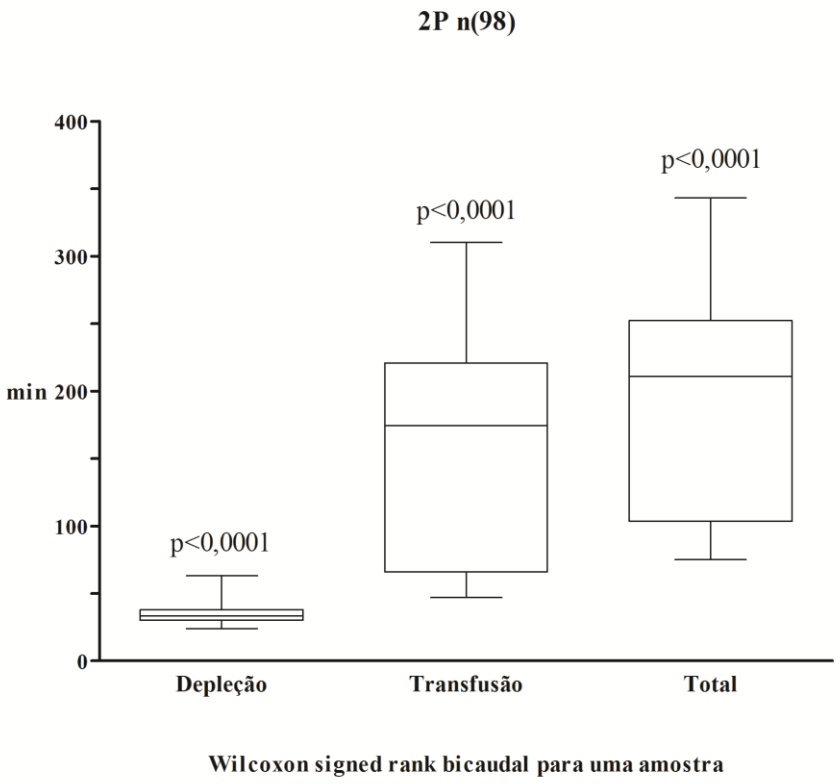
A duração dos procedimentos em 2P ou em 3P é composta pelo tempo de duração de suas fases.

3.3.7.1. Tempo das fases que compõem os procedimentos em 2P, em min.

A duração do procedimento em 2P é composta pela soma dos tempos da depleção e da transfusão. A duração da Fase de Depleção representa o tempo de circulação extracorpórea. Os dados de cada fase do procedimento e o tempo total apresentaram distribuição não paramétrica. Realizado o teste Wilcoxon signed rank para uma amostra. Grupo Depleção: mediana de 34 min e Q (24;30; 34; 38; 63). Grupo Transfusão: mediana de 175 min e Q (47; 66; 175; 221; 310). Grupo Tempo Total: mediana de 211 min e Q (75;104; 211; 252; 343).

As medianas dos grupos Depleção, Transfusão e Tempo Total são diferentes de zero, com p<0,0001, considerado extremamente significante.

Figura 15 – Duração do procedimento em 2P, min



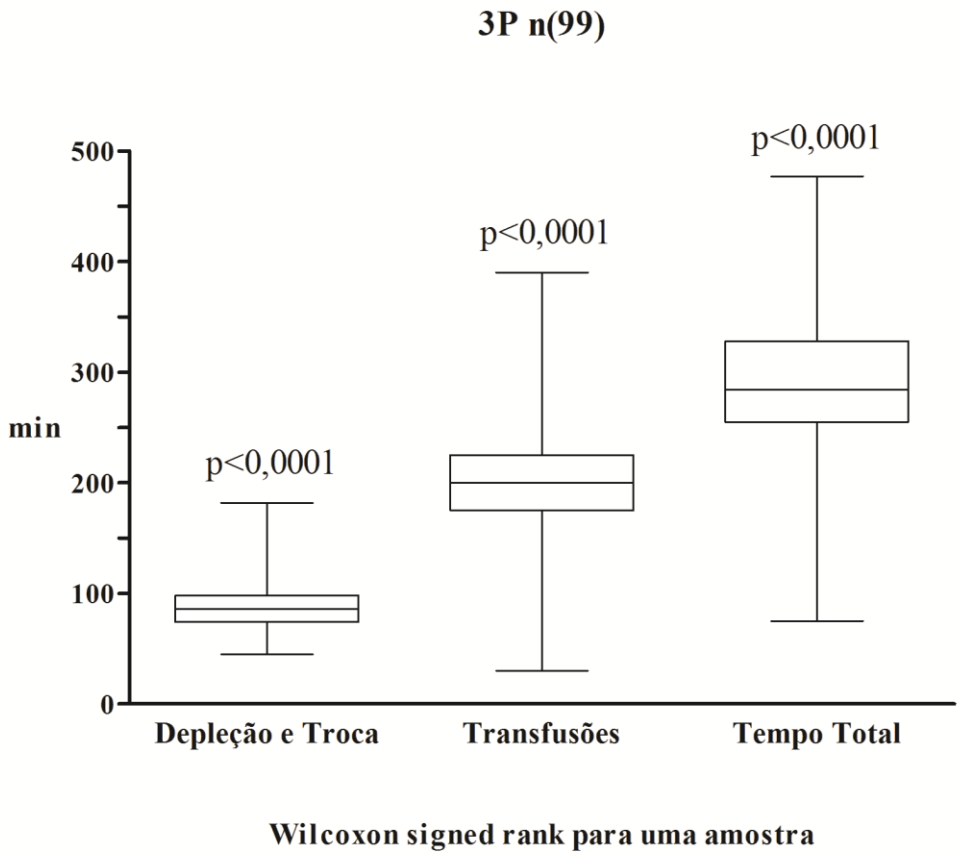
Fonte: O próprio autor.

3.3.7.2. Tempo das fases que compõem os procedimentos em 3P, em min.

A duração do procedimento em 3P é composta pela soma dos tempos da depleção e troca e da transfusão. A duração das fases de Depleção isovolêmica e Troca somadas representam o tempo da circulação extracorpórea. Os dados da duração das fases analisadas e o tempo total do grupo 3P apresentaram distribuição não paramétrica. Fases de Depleção e Troca: mediana de 86 min e Q (45; 74; 86; 98; 182). Fase de Transfusão: mediana de 200 min e Q (30;175; 200; 225; 390). Tempo total: mediana de 284 min e Q (75;255; 284; 328; 477).

As medianas dos grupos Depleção e Troca, Transfusão e Total são diferentes de zero, com p<0,0001, extremamente significantes.

Figura 16 – Duração do procedimento em 3P, min



Fonte: O próprio autor.

3.3.7.3. Comparação da duração dos procedimentos

A estimativa da duração do procedimento simulado em 1P foi realizada conforme a fórmula:

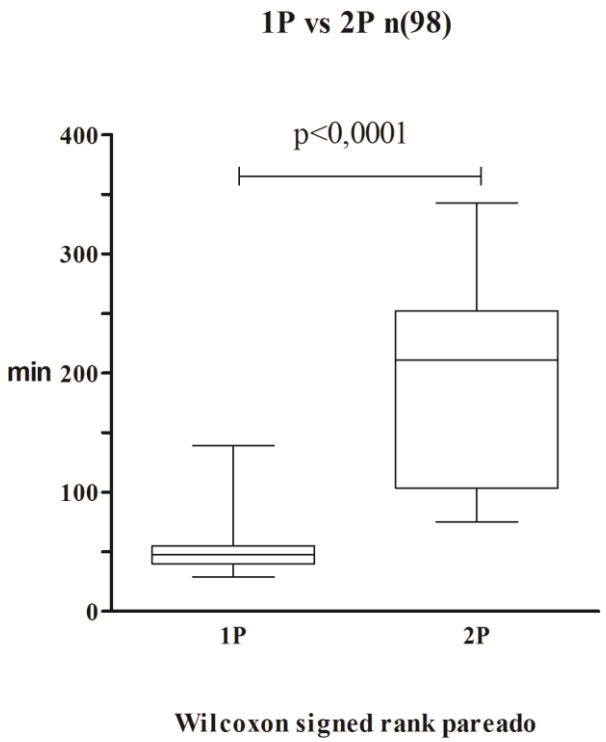
$$Duração\ 1P = \left(\frac{Volume\ processado\ em\ 1P}{Fluxo\ médio\ da\ Fase\ automatizada\ correspondente\ em\ 2P\ ou\ 3P}\right)$$

3.3.7.3.1. Duração dos procedimentos, estimada para 1P vs 2P, min

Os dados de ambos os grupos apresentam distribuição não paramétrica. Grupo 1P: mediana de 48 min e Q(29; 40; 48; 55; 139); Grupo 2P: mediana de 211 min e Q (75; 104; 211; 252; 343,0). Realizado o teste Wilcoxon Signed Rank pareado. A mediana da duração do procedimento foi superior no grupo 2P em relação ao grupo 1P, com p<0,0001, considerado extremamente significante.

A mediana da duração dos procedimentos em 2P é maior que a da simulação em 1P, com p<0,0001.

Figura 17 – Duração total dos procedimentos, 1P vs 2P, min



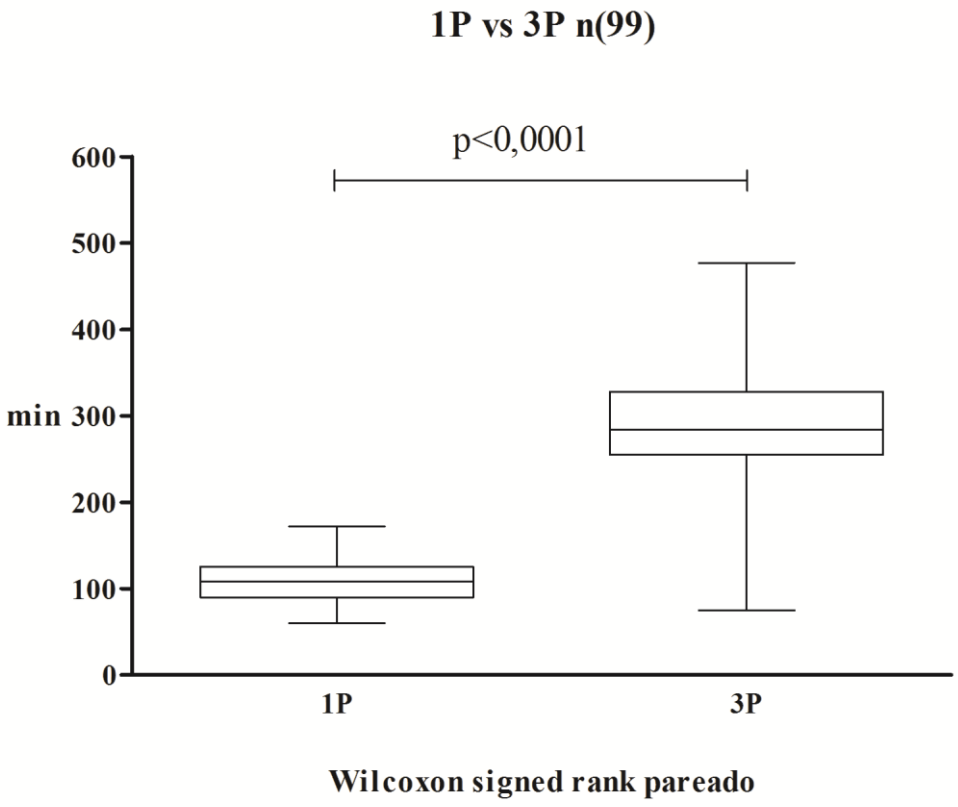
Fonte: O próprio autor.

3.3.7.4. Duração dos procedimentos, estimada para 1P vs 3P, min

O grupo 1P apresentou distribuição paramétrica e o grupo 3P não paramétrica. Realizado o teste Wilcoxon signed rank pareado. Grupo 1P: mediana de 108 min e Q (60; 90; 108; 125; 172). Grupo 3P: mediana de 284 min e Q (75; 255; 284; 328; 477). A mediana da duração do procedimento foi superior no grupo 3P em relação ao grupo 1P, com p<0,0001, considerado extremamente significante.

A mediana da duração dos procedimentos em 3P é maior que a da simulação em 1P, com p<0,0001.

Figura 18 – Duração total dos procedimentos, 1P vs 3P, min



Fonte: O próprio autor.

3.4. Consumo de hemácias

O volume dos concentrados de hemácias transfundidos durante a fase automatizada foi registrado pelo equipamento de aférese e, durante as transfusões simples, pela bomba de infusão utilizada. Foram obtidos os resultados do Ht médio dos concentrados de hemácias utilizados nas fases de troca e de transfusão foram obtidos. O consumo de hemácias foi estimado pela seguinte fórmula:

$$Consumo\ de\ hemácias, mL = Volume\ dos\ CH\ transfundidos\ (mL) \times Ht\ médio\ CHs\ (\%)$$

O consumo de hemácias foi analisado em três aspectos, o volume total por procedimento, a dose em mL/Kg e a redução proporcional de consumo pelo procedimento em realizado em relação ao estimado para 1P.

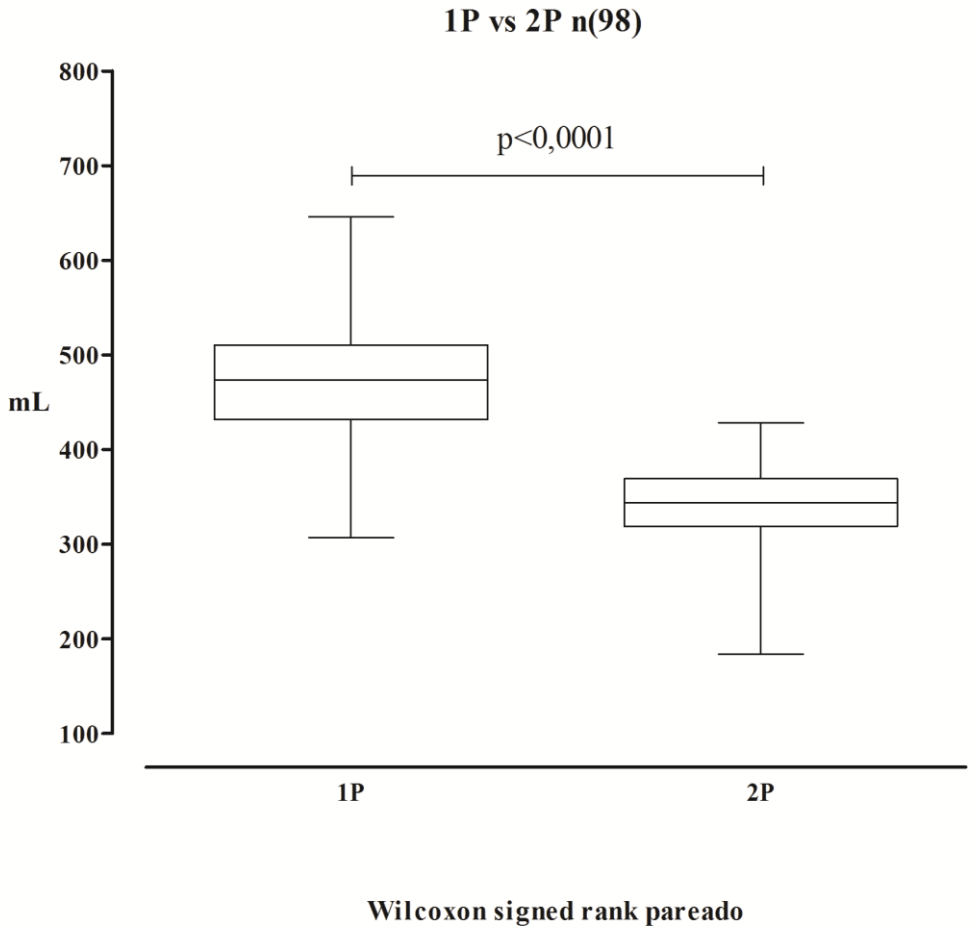
3.4.1. Consumo de hemácias, estimado para 1P vs 2P

3.4.1.1. Consumo de hemácias, estimado para 1P vs 2P, mL e mL/Kg

O consumo de hemácias, em mL, estimado para o Grupo 1P apresentou distribuição paramétrica e o consumo do Grupo 2P não paramétrica. Realizado o teste Wilcoxon signed rank pareado. Grupo 1P: mediana de 474 mL e Q (307; 432; 474; 511; 646) ou 9,4 mL/Kg e Q (5,4; 8,2; 9,4; 10,2; 13,7); Grupo 2P: mediana de 344 mL e Q (184; 319; 344; 369; 428) ou 6,7 mL/Kg e Q (3,0; 5,9; 6,7; 7,4; 8,9).

A mediana de consumo de hemácias do Grupo 2P é inferior à estimada para o grupo 1P, com p<0,0001, considerado extremamente significante.

Figura 19 – Consumo de hemácias, 1P vs 2P, mL



Fonte: O próprio autor.

3.4.1.2. Redução do Consumo de hemácias, estimado para 1P vs 2P, %

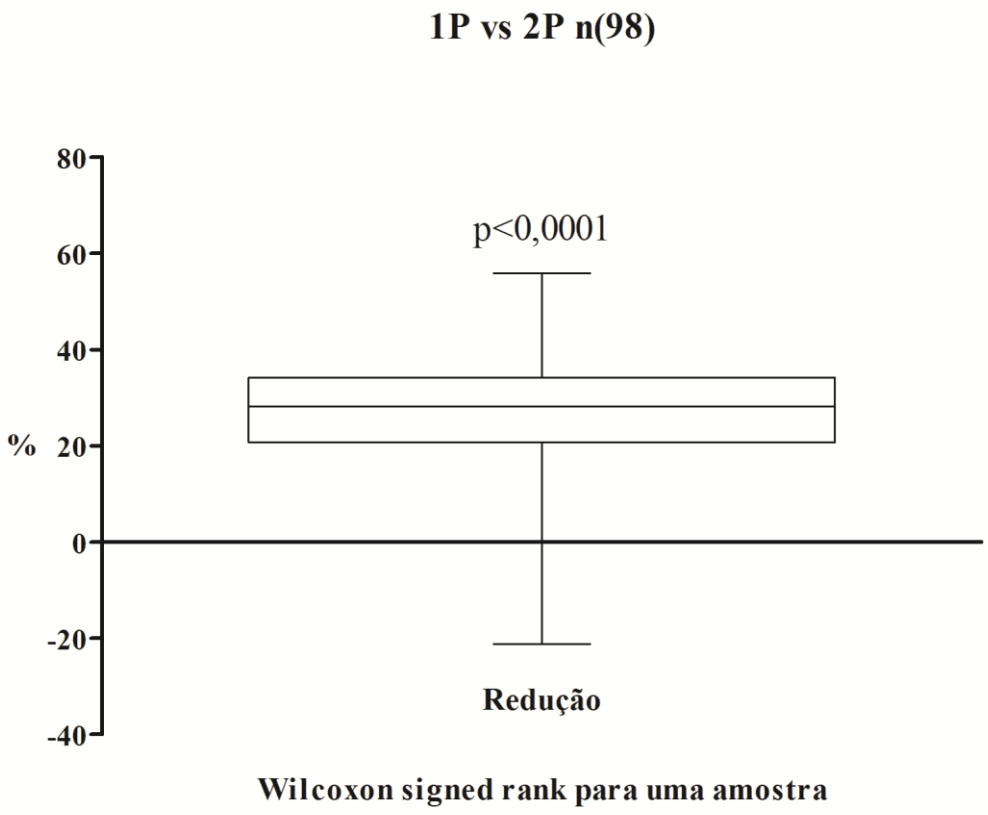
O valor da redução do consumo de hemácias foi obtido através da seguinte fórmula:

$$Redução\ de\ consumo\ de\ hemácias, \% = \text{Consumo de hemácias, mL}\ (\frac{1P - 2P)}{1P} \times 100$$

Os dados da redução do consumo de hemácias estimado para a técnica em 1P vs o consumo da técnica em 2P apresentaram distribuição não paramétrica. Realizado o teste Wilcoxon signed rank para uma amostra. A mediana da redução de consumo de hemácias do grupo 2P em relação ao estimado para o grupo 1P foi de 28,2% e Q (-21,2; 20,7; 28,2; 34,2; 55,9).

A mediana de redução percentual do consumo de hemácias proporcionada pela técnica em 2P é maior que zero, com p<0,0001, considerado extremamente significante.

Figura 20 –Redução do consumo de hemácias, 1P vs 2P, %



Fonte: O próprio autor.

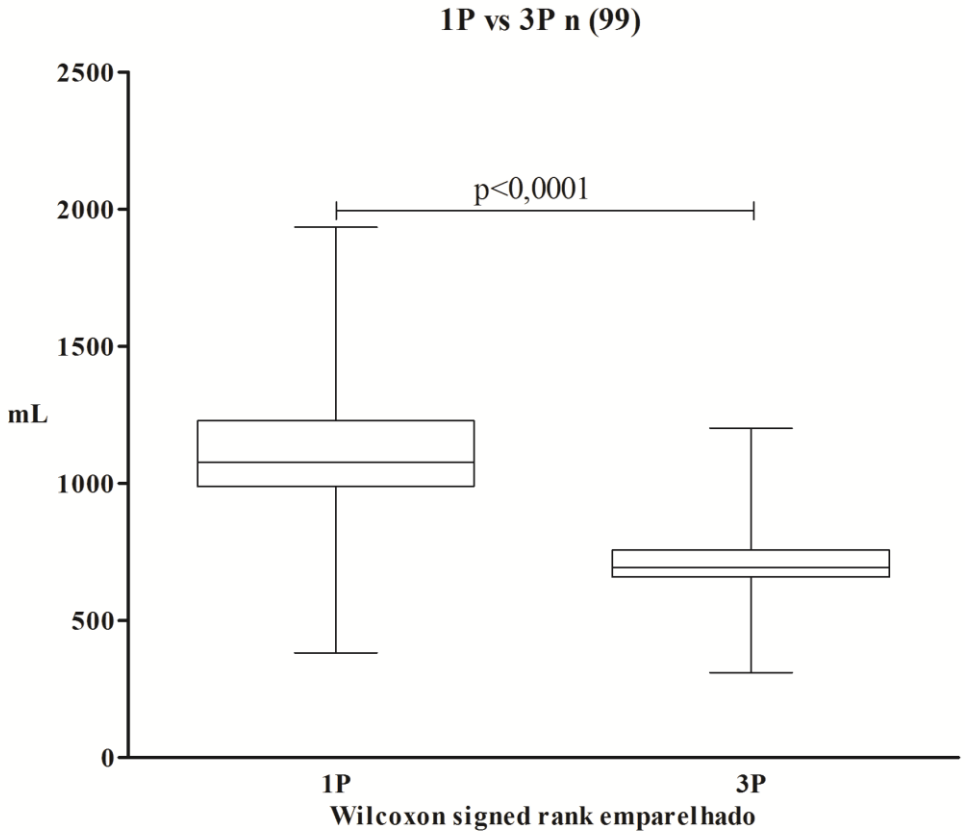
3.4.2. Consumo de hemácias, estimado para 1P vs 3P

3.4.2.1. Consumo de hemácias, estimado para 1Pvs 3P, mL e mL/Kg

O consumo de hemácias estimado para 1P e o consumo de 3P apresentaram distribuição. Realizado o teste Wilcoxon signed rank pareado. Grupo 1P: mediana de 1076 mL e Q (382; 990; 1076; 1228; 1935) ou 19,2 mL/Kg e Q (12,8; 15,9; 19,2; 21,7, 32,5); Grupo 3P: mediana de 692 mL e Q (310; 658; 692; 757; 1201) ou 12,3 mL/Kg e Q (8,4; 10,7; 12,3; 14,4, 19,4).

A mediana de consumo de hemácias do Grupo 3P é inferior à estimada para o Grupo 1P, com p<0,0001, considerado extremamente significante.

Figura 21 –Consumo de hemácias, 1P vs 3P, mL



Fonte: O próprio autor.

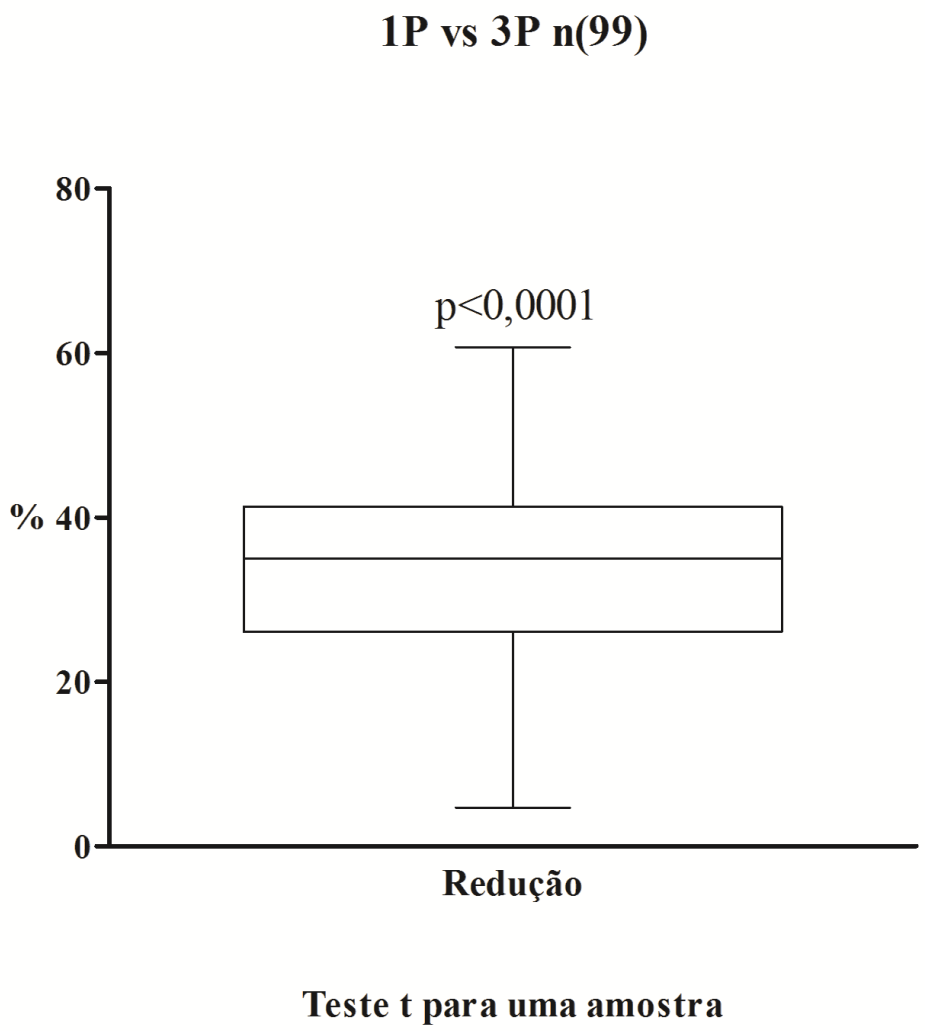
3.4.2.2. Redução do consumo de hemácias, estimado para 1P vs 3P, %

A redução do consumo de hemácias estimado para 1P vs consumo para 3P apresentou distribuição paramétrica. Realizado o teste t para uma amostra.

A média de redução percentual do consumo de hemácias pela técnica em 3P em relação ao estimado para a em 1P foi de 33,5% (±11,3), com p<0,0001, considerado extremamente significante.

A média de redução percentual do consumo de hemácias proporcionada pela técnica em 3P em relação à estimada para 1P é diferente de zero, com p<0,0001, considerado extremamente significante.

Figura 22 –Redução do consumo de hemácias, 1P vs3P, %



Fonte: O próprio autor.

3.5. Volume de sangue coletado para descarte, mL

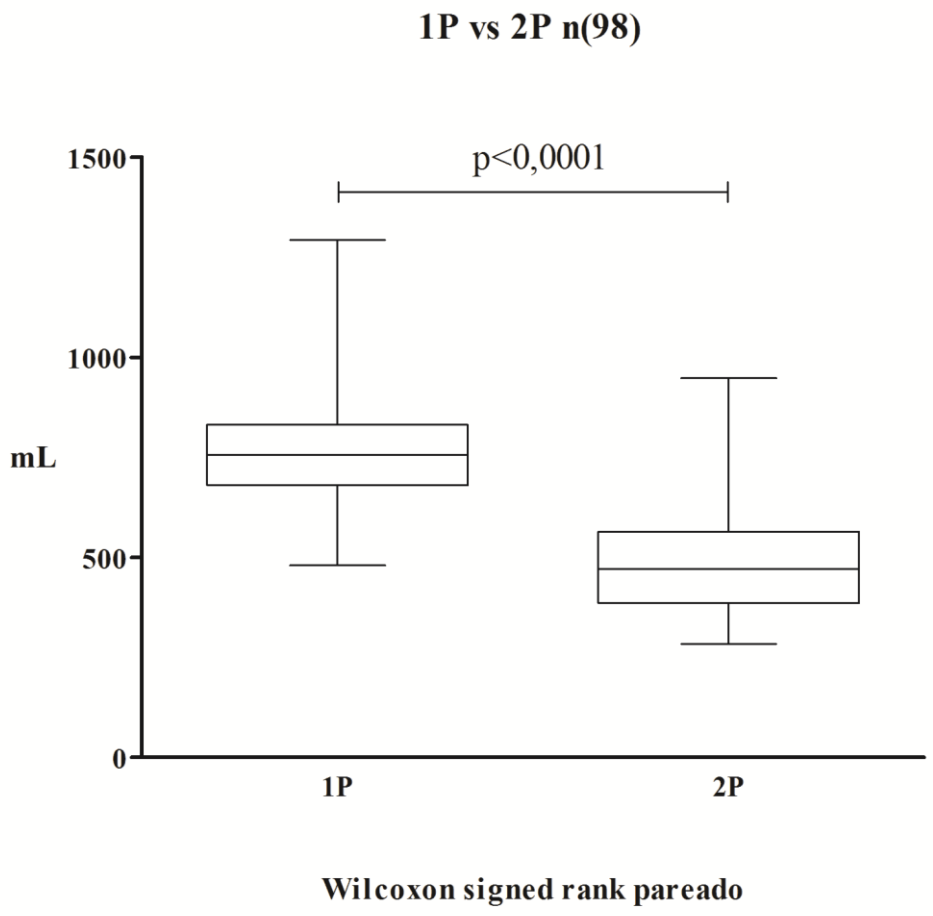
Refere-se ao volume de sangue coletado na bolsa de coleta e descarte.

3.5.1. Volume de sangue coletado para descarte, estimado para 1P vs 2P, mL

Os dados de ambos os grupos apresentam distribuição não paramétrica. Grupo 1P: mediana de 756 mL e Q (480; 681; 756; 831; 1293); Grupo 2P: mediana de 472 mL e Q (284; 386; 472; 564; 948). Realizado o teste Wilcoxon signed rank pareado.

O volume de sangue coletado para descarte foi inferior no grupo 2P em relação ao simulado para o grupo 1P, com p<0,0001, considerado extremamente significante.

Figura 23 – Volume de sangue coletado para descarte, 1P vs 2P, mL



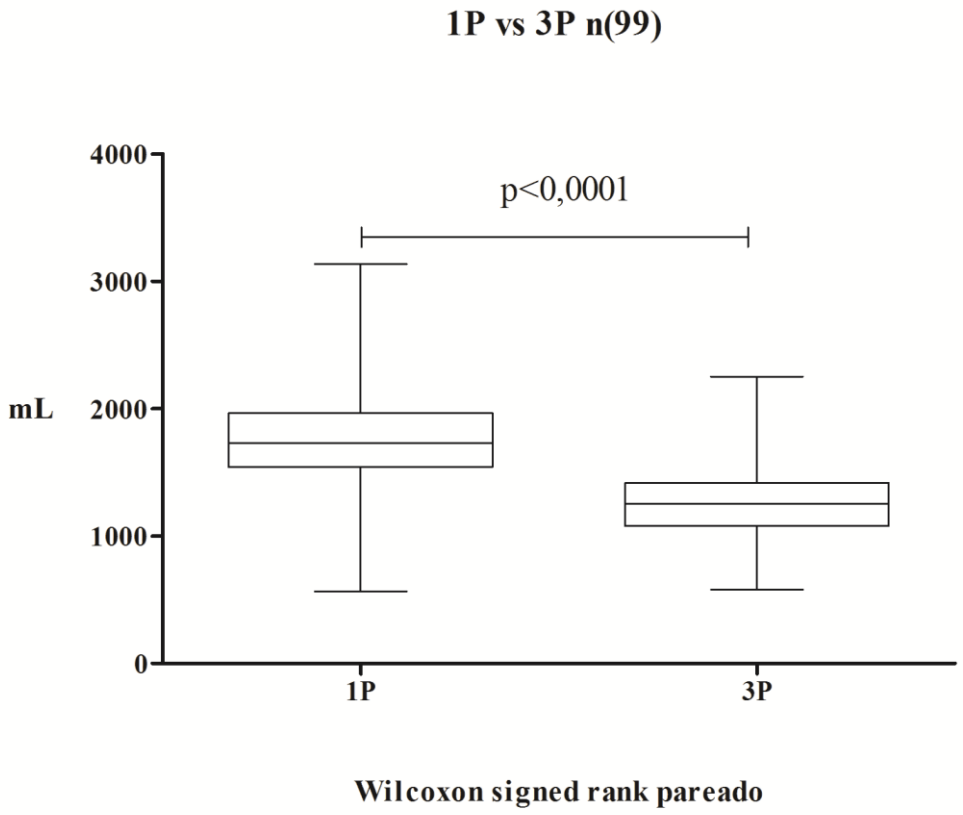
Fonte: O próprio autor.

3.5.2. Volume de sangue coletado para descarte, estimado para 1P vs 3P

Os dados de ambos os grupos apresentam distribuição não paramétrica. Grupo 1P: mediana de 1732 mL e Q (566; 1542; 1732; 1964; 3136); Grupo 3P: mediana de 1255 mL e Q (580;1080; 1255; 1416; 2253). Realizado o teste Wilcoxon Signed Rank pareado.

A volume de sangue coletado para descarte foi inferior no grupo 3P em relação ao simulado para o grupo 1P, com p<0,0001, considerado extremamente significante.

Figura 24 – Volume de sangue coletado para descarte, 1P vs 3P, mL



Fonte: O próprio autor.

3.6. Volume de hemácias coletadas para descarte, ml

O volume de hemácias coletadas e descartado corresponde ao conteúdo de hemácias da bolsa de descarte somado ao do circuito extracorpóreo ao final do procedimento automatizado, devido ao sistemático descarte do seu conteúdo ao final, visto que não realizamos a reinfusão.

O conteúdo de hemácias da bolsa de descarte foi estimado pela seguinte fórmula:

$$Volume\ de\ hemácias\ da\ bolsa\ de\ descarte, mL = Volume\ da\ bolsa\ (mL) \times Ht\ da\ bolsa, \%$$

O conteúdo de hemácias no circuito extracorpóreo que é descartado ao final depende do equipamento utilizado e do Ht do paciente.

Para o equipamento Cobe Spectra, o volume residual de hemácias estimado no circuito ao final é de 68 mL e não é dependente do Ht do paciente (TERUMO BCT, s.d.b).

Para o equipamento Spectra Optia, o volume do circuito extracorpóreo estimado é de 141 mL, e o conteúdo estimado de hemácias estimado no circuito extracorpóreo ao final do procedimento automatizado depende do Ht do paciente e é calculado pela seguinte fórmula (TERUMO BCT, s.d.c):

$$Volume\ de\ hemácias\ no\ circuito, mL = 141\ ml\ \times Ht, \%\ (do\ paciente\ ao\ final)$$

3.6.1. Volume de hemácias coletadas para descarte na 2P

É estimado pela soma do conteúdo de hemácias da bolsa de coleta e descarte com o volume estimado de hemácias no circuito extracorpóreo ao final do procedimento, isto é, ao final da depleção isovolêmica. Para os circuitos do equipamento Cobe, a estimativa é de 68 mL. Para os circuitos do equipamento Optia, estimamos o seu conteúdo residual de hemácias pela fórmula:

$$Volume\ de\ hemácias\ residuais\ no\ circuito\ mL = 141\ mL\ \times Ht, \%\ (pós - DI)$$

3.6.2. Volume de hemácias coletadas para descarte na 3P

É estimado pela soma do conteúdo de hemácias da bolsa de coleta e descarte com o estimado de hemácias no circuito extracorpóreo ao final da troca isovolêmica. Para os circuitos do equipamento Cobe, a estimativa é de 68 mL. Para os circuitos do equipamento Optia, o seu conteúdo residual de hemácias é estimado pela equação:

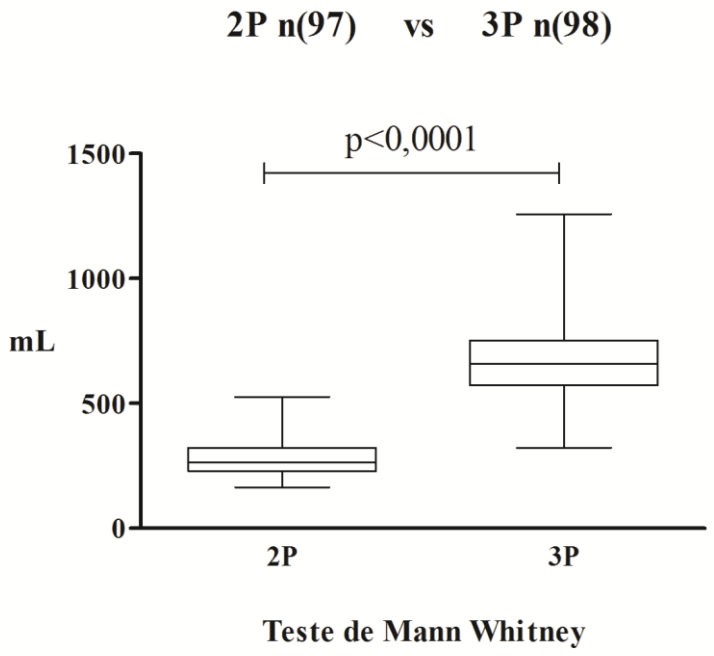
$$Volume\ de\ hemácias\ residuais\ no\ circuito, mL = 141\ mL\ \times Ht, em\ \%\ (pós - troca\ isovolêmica)$$

3.6.3. Volume de hemácias coletadas para descarte, 2P vs 3P

O volume de hemácias coletadas no grupo 2P e 3P apresentaram distribuição não paramétrica com medianas de 264 mL e Q (164; 229; 264; 322; 526) e 660 mL e Q (322; 572; 660; 751; 1257), respectivamente, para os grupos 2P e 3P, diferentes de zero, com p<0,0001. Realizado o teste de Mann Whitney bicaudal.

A mediana do volume de hemácias descartadas com a técnica em 3P é superior ao da técnica em 2P, com p<0,0001.

Figura 25 – Volume de hemácias coletadas para descarte na 2P vs 3P, mL



Fonte: O próprio autor.

3.7. Proporção de hemácias do doador na bolsa de descarte na técnica em 3P

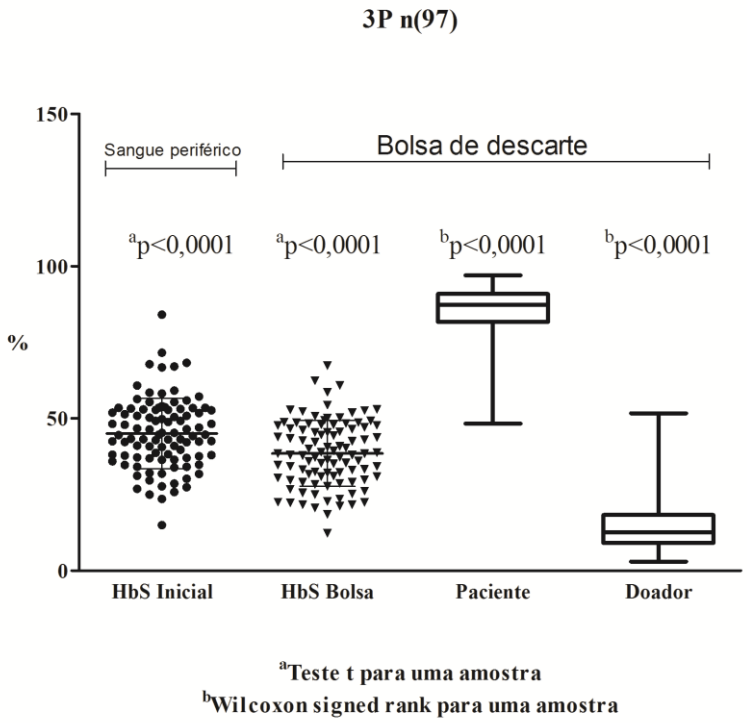
A recirculação e o descarte de hemácias transfundidas causam desperdício de hemácias do doador na RBCX. Estimamos a proporção de hemácias do doador na bolsa de descarte através da equação:

$$Proporção\ de\ hemácias\ do\ doador\ descartadas, \% = \left(1 - \left(\frac{HbS\ da\ bolsa, \%}{HbS\ inicial, \%}\right)\right) \times 100$$

A proporção de hemácias na bolsa de descarte apresentaram distribuição não paramétrica com medianas de 12,6% (3 a 52) para o grupo Doador e 87,4% (48,3 a 97) para o grupo Paciente. Realizados testes Wilcoxon signed rank para uma amostra e as medianas são diferentes de zero, com p<0,0001.

Os Grupos HbS Inicial, do sangue periférico, e HbS Bolsa, da bolsa de descarte ao final, apresentaram distribuição normal com média de 45,1% (±11,6) e 38,5% (±8), respectivamente. Realizados testes t para uma amostra, com médias diferentes de zero, com p<0,0001.

Figura 26–Proporção de hemácias do doador na bolsa de descarte na técnica em 3P, %



Fonte: O próprio autor.

3.8. Volume de hemácias S descartadas estimado pela FCR, 2P vs 3P, mL

Estimamos o volume de hemácias S circulante inicial através da seguinte equação:

$$\text{Volume de hemácias inicial, mL} = \text{Volemia sanguínea, ml} \times \text{Ht, \%} \times \text{HbS, \%}$$

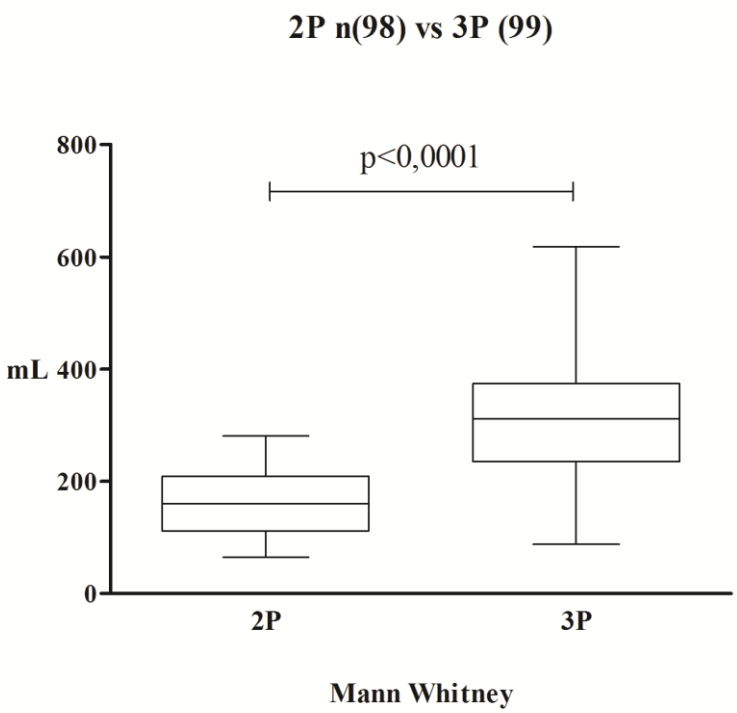
O volume coletado é representado pelo volume inicial menos o volume remanescente:

$$\text{Volume de hemácias S descartadas, mL} = \frac{\text{Volume de hemácias S inicial} \times (100 - \text{FCR})}{100}$$

O volume de hemácias S descartadas estimado pelo FCR no grupo 2P apresentou distribuição não paramétrica e no grupo 3P paramétrica. O grupo 2P com mediana de 160 mL e Q (65; 112; 160; 209; 281) e o grupo 3P com mediana de 312 mL e Q (88; 235; 312; 374; 618). Realizado teste de Mann Whitney, as medianas são diferentes, com p<0,0001.

A mediana do volume de hemácias S coletadas e descartadas pelo grupo 3P é superior à do grupo 2P, com p<0,0001.

Figura 27–Volume de hemácias S descartadas, estimado pela FCR, 2Pvs 3P, mL



Fonte: O próprio autor.

3.9. Balanço de hemácias e ferro por procedimento

O balanço de hemácias representa a diferença entre o volume de hemácias transfundidas e o volume de hemácias coletadas para o descarte. Para estimar a sobrecarga de ferro por sessão, consideramos que cada mL de hemácias contém cerca de 1,16 mg de ferro (PORTER, J.; VIPRAKASIT, V.; KATTAMIS, 2014).

3.9.1. Balanço de hemácias e ferro por procedimento em 2P

O balanço de hemácias da RBCX em 2P apresentou distribuição não paramétrica com mediana de 73 mL e Q (-161; 17,0; 73; 114; 211) o que corresponde a um balanço positivo de ferro de 84,7 mg (-102,8 a 244,8). Realizado o teste Wilcoxon signed rank para uma amostra.

A mediana do balanço positivo de hemácias no Grupo 2P, é diferente de zero, com $p<0,0001$, considerado extremamente significante.

3.9.2. Balanço de hemácias e ferro por procedimento em 3P

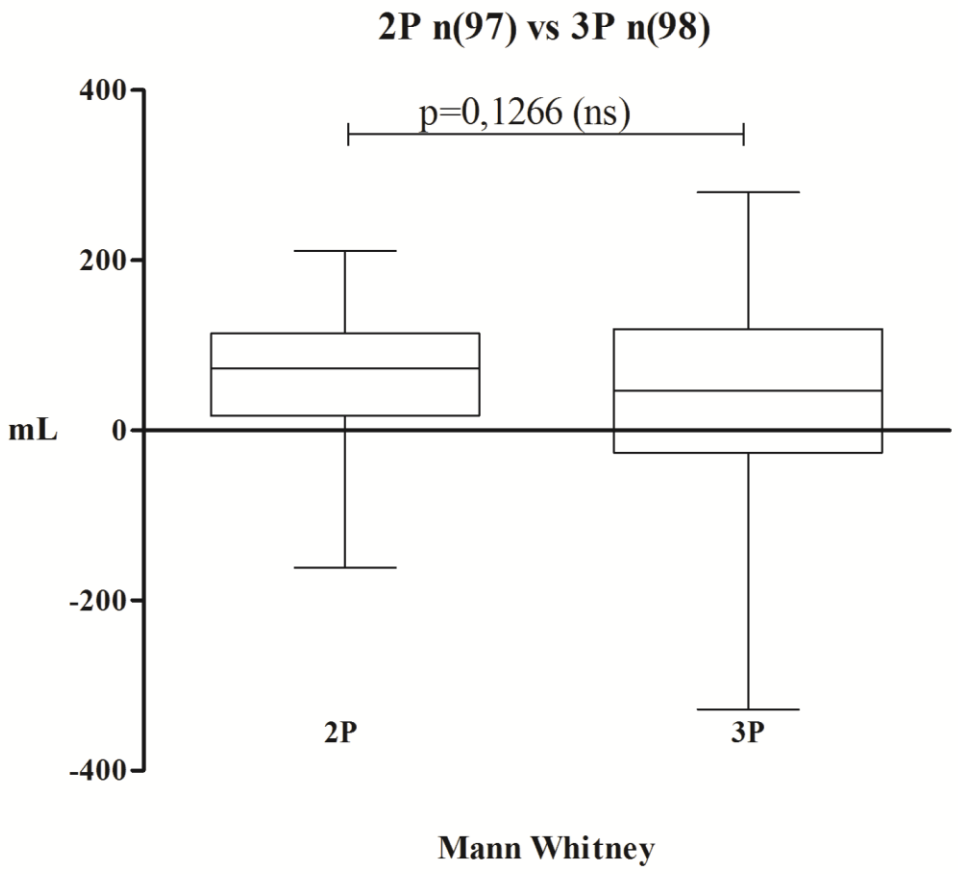
O balanço de hemácias da RBCX em 3P apresentou distribuição paramétrica com média de 44,4 mL (±109,5), o que corresponde a uma média de balanço positivo de ferro de 51,mg (±127). Realizado o teste t para uma amostra.

A média do balanço de hemácias no Grupo 3P é maior que zero, com $p<0,0001$, considerado extremamente significante.

3.9.3. Comparação do balanço de hemácias nas técnicas em 2P e 3P, mL

Realizada comparação do balanço de hemácias entre as técnicas em 2P e 3P com o testes de Mann Whitney. As medianas do balanço positivo de hemácia nos grupos 2P de 73 mL (-161 a 211) e 3P de 46,5 mL (-328 a 280) não diferem entre si, com p=0,1266, não significante.

Figura 28 –Balanço de hemácias por procedimento nas técnicas em 2P e 3P, mL



Abreviação: ns, não significante.

Fonte: O próprio autor.

3.10. Cinética do hematócrito durante a RBCX

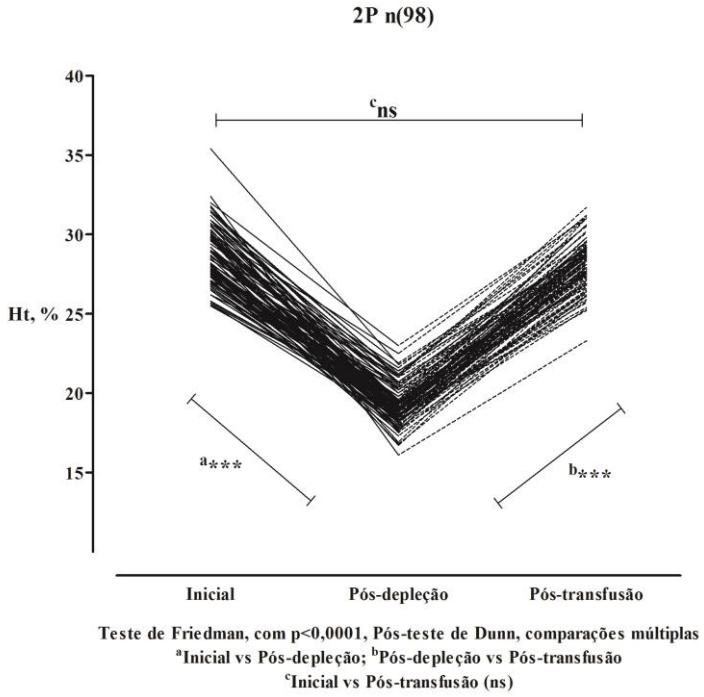
3.10.1. Cinética do hematócrito durante a RBCX em 2P, %

A distribuição dos dados do Ht obtidos na técnica em 2P apresentou distribuição não paramétrica Inicial e paramétricas Pós-depleção e Pós-transfusão. Realizada comparação múltipla com teste de Friedman, com p<0,0001 e pós-teste de Dunn. Inicial: mediana de 28,6 % e Q (25,5; 27,5; 28,6; 29,9; 35,4); Pós-depleção: mediana de 19,1% e Q (16,1; 18,5; 19,1; 19,9; 23,0); Pós-transfusão: mediana de 28,2% e Q (23,3; 27,2; 28,2; 29,1; 31,7).

A mediana do Ht Pós-depleção é extremamente inferior ao Ht Inicial (***) e retorna aos níveis iniciais no Pós-transfusão (ns).

O Ht Pós-DI planejado apresentou distribuição não paramétrica com mediana de 20% e Q (20; 20; 20; 20; 23). A diferença entre o Ht Pós-depleção Obtido e Planejado apresentou distribuição paramétrica com média de -0,8% (±1,2) e IC95% (de -1,1 até -0,6).

Figura 29 – Cinética do hematócrito durante a RBCX em 2P, %



Abreviações: ns, não significante. Símbolo: ***, extremamente significante.

Fonte: O próprio autor.

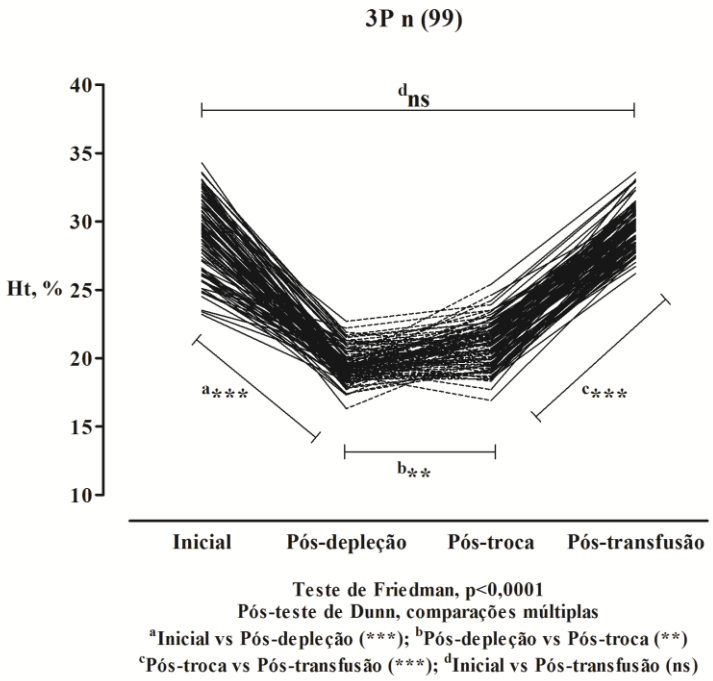
3.10.2. Cinética do hematócrito durante a RBCX em 3P, %

A distribuição dos dados do Ht obtidos na técnica em 3P apresentou distribuição não paramétrica no grupo Inicial e paramétrica nos restantes. Realizada comparação múltipla com teste de Friedman, com p<0,0001 e pós-teste de Dunn. Inicial: mediana de 29,3% e Q (23,2; 26,5; 29,3; 31,1; 34,3); Pós-depleção: mediana de 19,3 % e Q (16,3; 18,7; 19,3; 20,1; 22,7); Pós-troca: mediana de 21,1% e Q (16,9; 19,7; 21,1; 22,0; 25,4); Pós-transfusão: mediana de 29,6% e Q (26,2; 28,4; 29,6; 30,6; 33,6).

A mediana do Ht Pós-depleção é extremamente inferior ao Ht Inicial (***), o Ht Pós-troca se eleva muito significativamente em relação ao Pós-depleção (**) e se eleva extremamente no Pós-transfusão (***), quando retorna aos níveis iniciais (ns).

A distribuição dos dados de Ht Pós-DI e Pós-troca planejados apresentou distribuição não paramétrica: Pós-DI, mediana de 20% e Q (20; 20; 20; 21; 23) e Pós-troca, mediana de 20% e Q (20; 20; 21; 22; 24). As diferenças entre o Ht Obtido e Planejado no Pós-DI e no Pós-troca apresentaram distribuições paramétricas com médias de -1% (±1,2) e IC95% (de -1,2 até -0,7) para Pós-DI e -0,2% (±1,2) e IC95% (de -0,3 até 0,1) para o Pós-troca.

Figura 30– Cinética do hematócrito durante a RBCX em 3P, %



Abreviações: ns, não significante. Símbolos: **, muito significante; ***, extremamente significante. Fonte: O próprio autor.

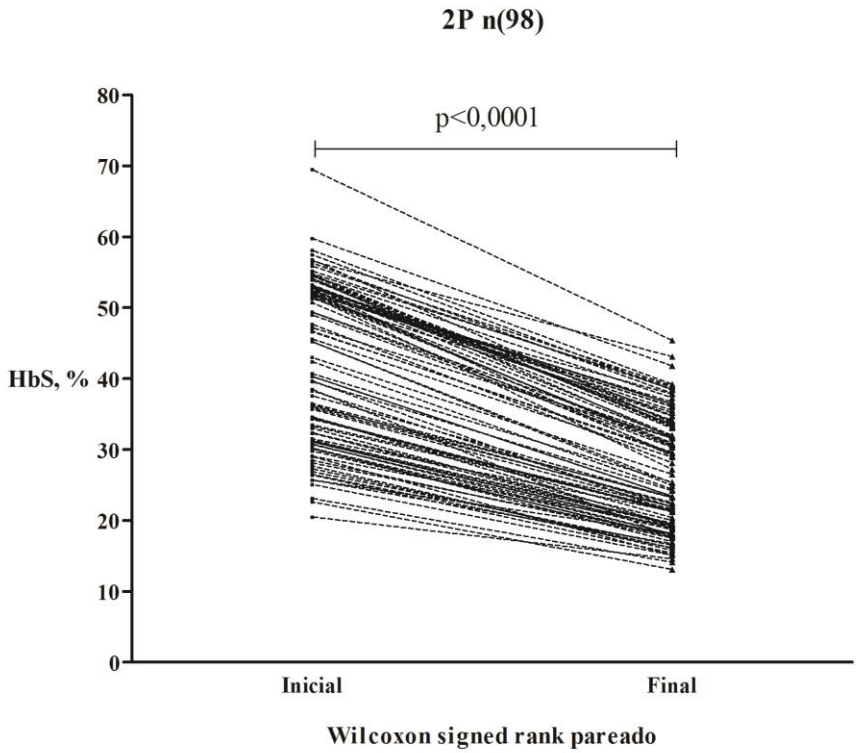
3.11. Cinética da concentração de hemoglobina S durante a RBCX

3.11.1. Cinética da concentração de hemoglobina S na RBCX em 2P, %

A distribuição dos dados da concentração de HbS Inicial e Pós-transfusão apresentaram distribuição não paramétrica. Realizado o teste Wilcoxon signed rank pareado. Inicial: mediana de 41,6% e Q (20,5; 31,3; 41,6; 52,7; 69,5); Pós-transfusão: mediana de 24,7% e Q (13,1; 19,2; 24,7; 33,5; 45,4).

A mediana da concentração de HbS ao final é inferior à inicial, com p<0,0001, considerado extremamente significante.

Figura 31–Cinética da concentração de hemoglobina S na RBCX em 2P, %



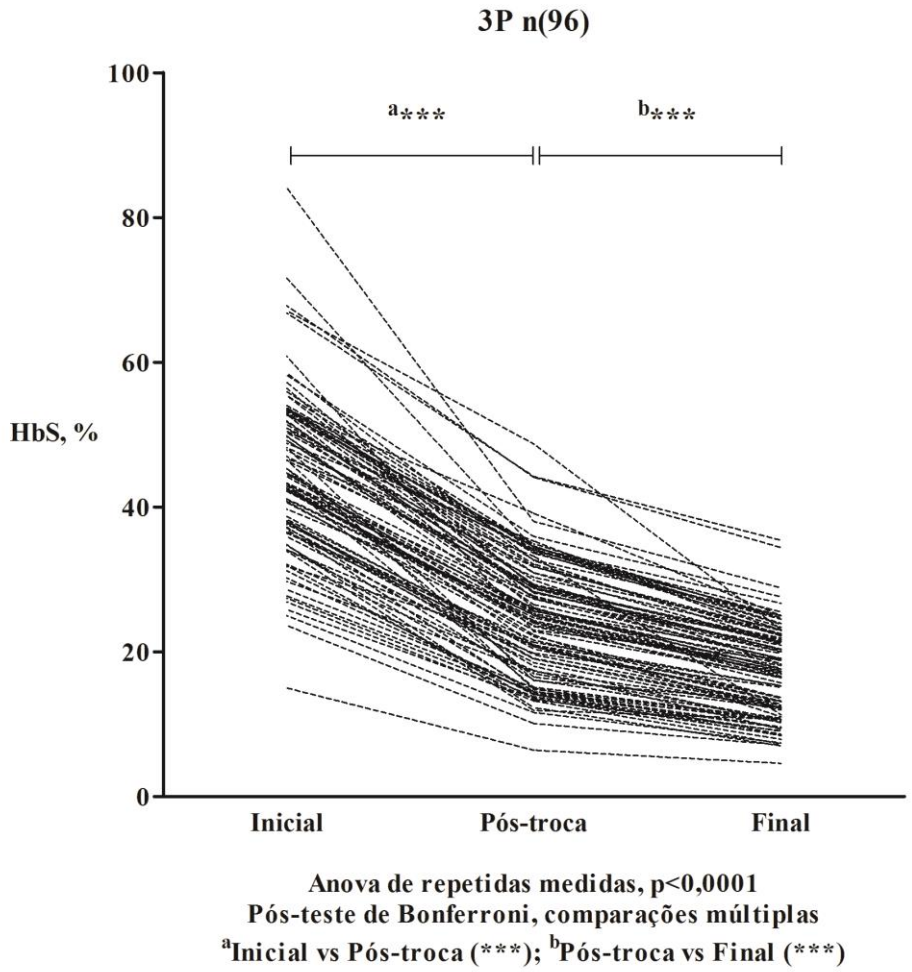
Fonte: O próprio autor.

3.11.2. Cinética da concentração de hemoglobina S na RBCX em 3P, %

A distribuição dos dados da concentração de HbS apresentaram distribuição paramétrica. Inicial: média de 44,8% (±11,3); Pós-troca: média de 24,9% (±8,3); Pós-transfusão: média de 17,1 (±6,3). Realizada ANOVA de repetidas medidas, com p<0,0001, extremamente significante, e pós-teste de Bonferroni comparando colunas selecionadas.

A concentração média de HbS Pós-troca foi extremamente inferior à Inicial e a Final (Pós-transfusão) extremamente inferior à Pós-troca, ambas com p<0,05, extremamente significantes (***).

Figura 32–Cinética da concentração de hemoglobina S na RBCX em 3P, %



Símbolos: ***, extremamente significante. Fonte: O próprio autor.

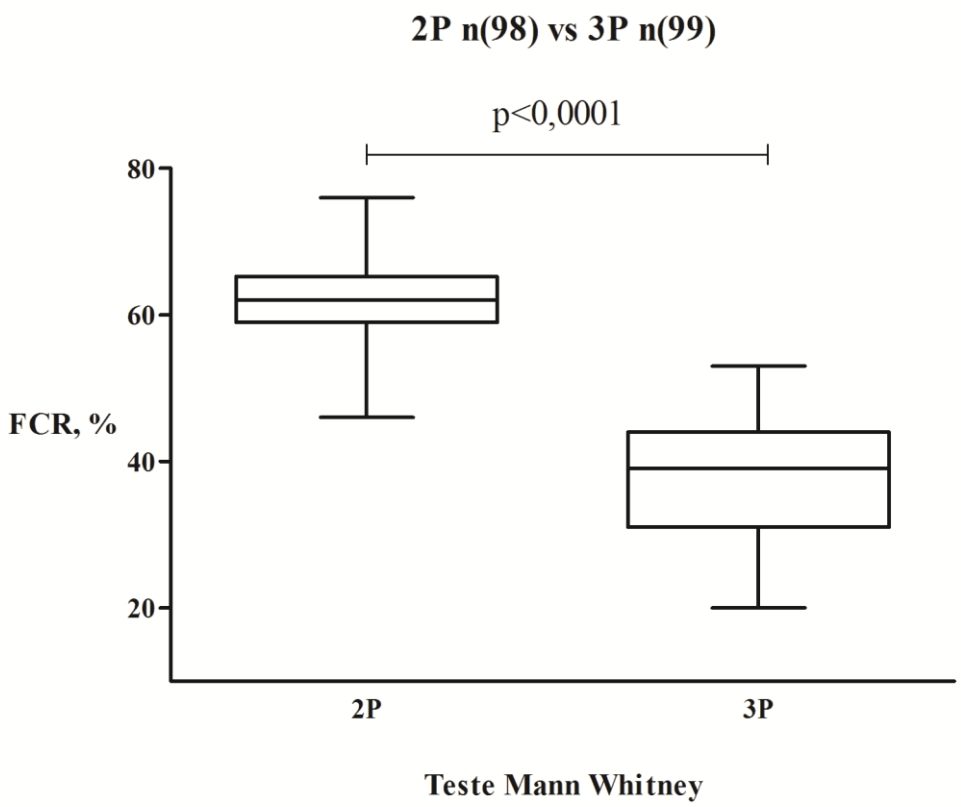
3.12. Fração de células remanescentes, 2P vs 3P, %

A FCR é uma medida da eficácia do processo, quanto menor esta fração, maior a eficácia.

A distribuição dos dados da FCR apresentou distribuição paramétrica na técnica em 2P e não paramétrica na técnica em 3P. Realizada comparação não pareada como teste Mann Whitney. Grupo 2P: mediana de 62% e Q (46; 59; 62; 65; 76); Grupo 3P: mediana de 39% e Q (20; 31; 39; 44; 53).

O Grupo 3P apresentou mediana de FCR inferior ao Grupo 2P, com p<0,0001, considerado extremamente significante.

Figura 33–Fração de células remanescentes, 2P vs 3P, %



Fonte: O próprio autor.

3.13. Coeficiente de eficiência do processo de RBCX, %

Conceituamos o CE como a razão entre o volume estimado de hemácias S coletadas e descartadas e o volume de hemácias de doador consumidas no processo.

Em um modelo de RBCX com processamento contínuo, isovolêmico e unicameral, devido ao efeito dilucional, conforme se aumenta a razão de troca a eficiência diminui. O descarte de hemácias do doador proporcionado pela recirculação também compromete esta eficiência.

Estimativa do volume de hemácias S circulantes inicial pela fórmula:

$$\text{Volume de hemácias S inicial, mL} = \text{Volemia sanguínea, ml} \times \text{Ht, \%} \times \text{HbS inicial, \%}$$

Estimativa do volume de hemácias S coletadas e descartadas pela fórmula:

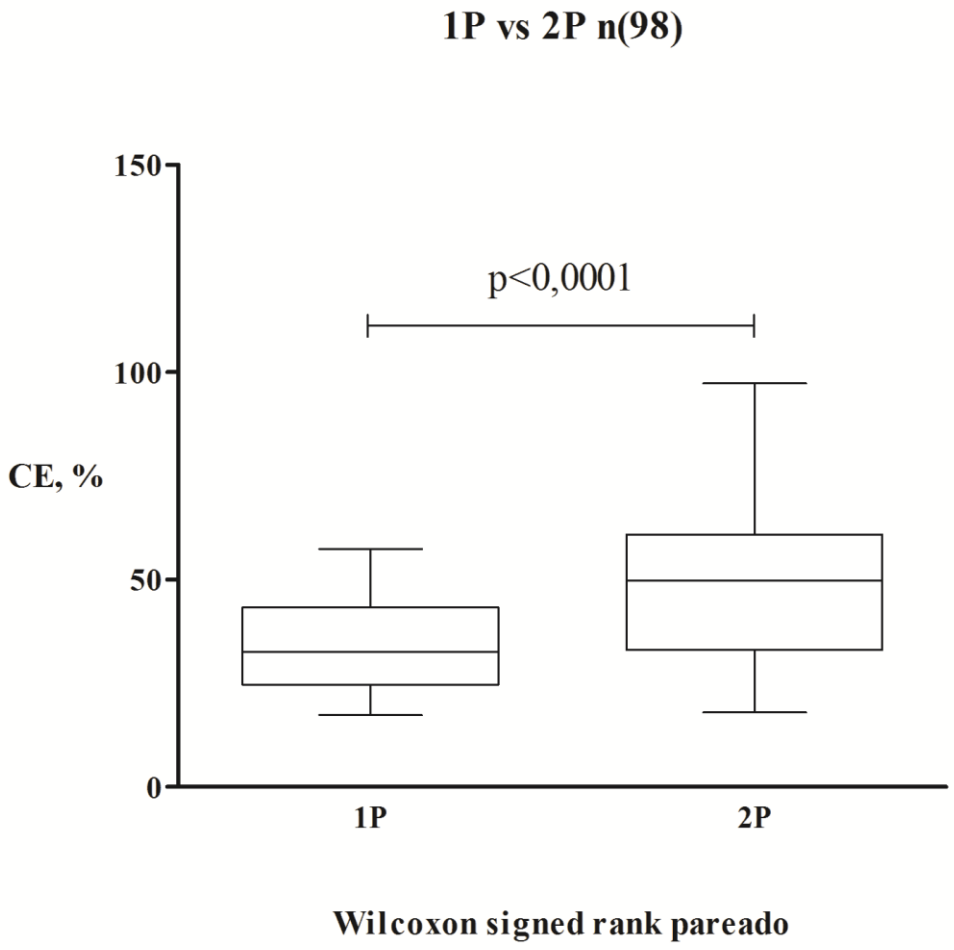
$$Volume\ de\ hemácias\ S\ descartadas = Vol.\ de\ hemácias\ S\ inicial \times \left(\frac{100 - FCR}{100}\right)$$

3.13.1. Coeficiente de eficiência da RBCX, 1P vs 2P, %

Os dados do CE da RBCX apresentaram distribuição não paramétrica para a estimativa de eficiência da técnica em 1P e paramétrica para a técnica em 2P. Realizado o teste Wilcoxon signed rank pareado. CE estimada para 1P: mediana de 32,6% e Q (17,3; 24,7; 32,6; 43,3; 57,4); CE para 2P: mediana de 49,8% e Q (18; 33,1; 49,8; 60,9; 97,3).

A mediana do CE do da técnica em 2P foi maior que a da técnica em 1P, com p<0,0001, considerado extremamente significante.

Figura 34–Coeficiente de eficiência da RBCX, 1P vs 2P, %



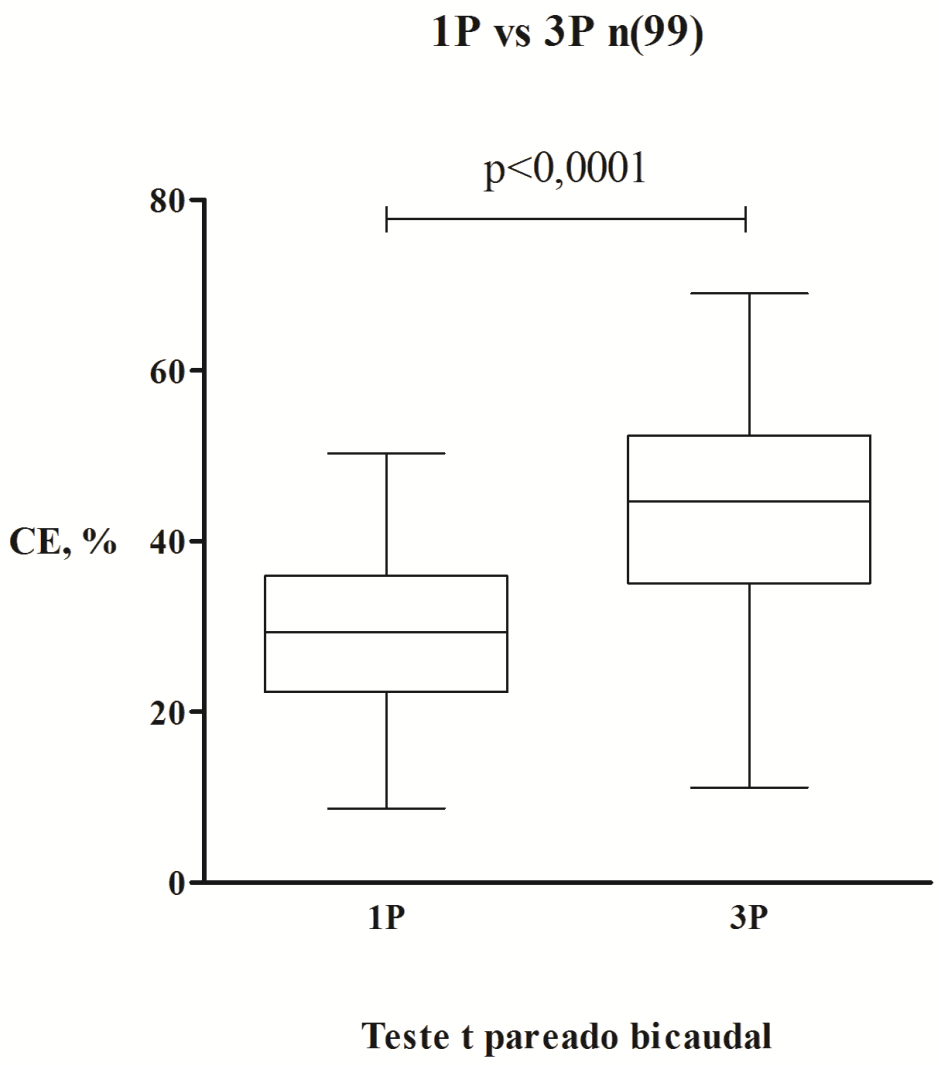
Fonte: O próprio autor.

3.13.2. Coeficiente de eficiência da RBCX, 1P vs 3P, %

Os dados do CE da RBCX apresentaram distribuição paramétrica na estimativa para a técnica em 1P e para a técnica em 3P. Realizado o teste t pareado. Técnica em 1P: média de 28,9% (±8,3); Técnica em 3P: média de 43,8% (±11,82).

A média do CE do técnica em 3P é maior que a estimada para a técnica em 1P, com p<0,0001, considerado extremamente significante.

Figura 35–Coeficiente de eficiência da RBCX, 1P vs 3P, %



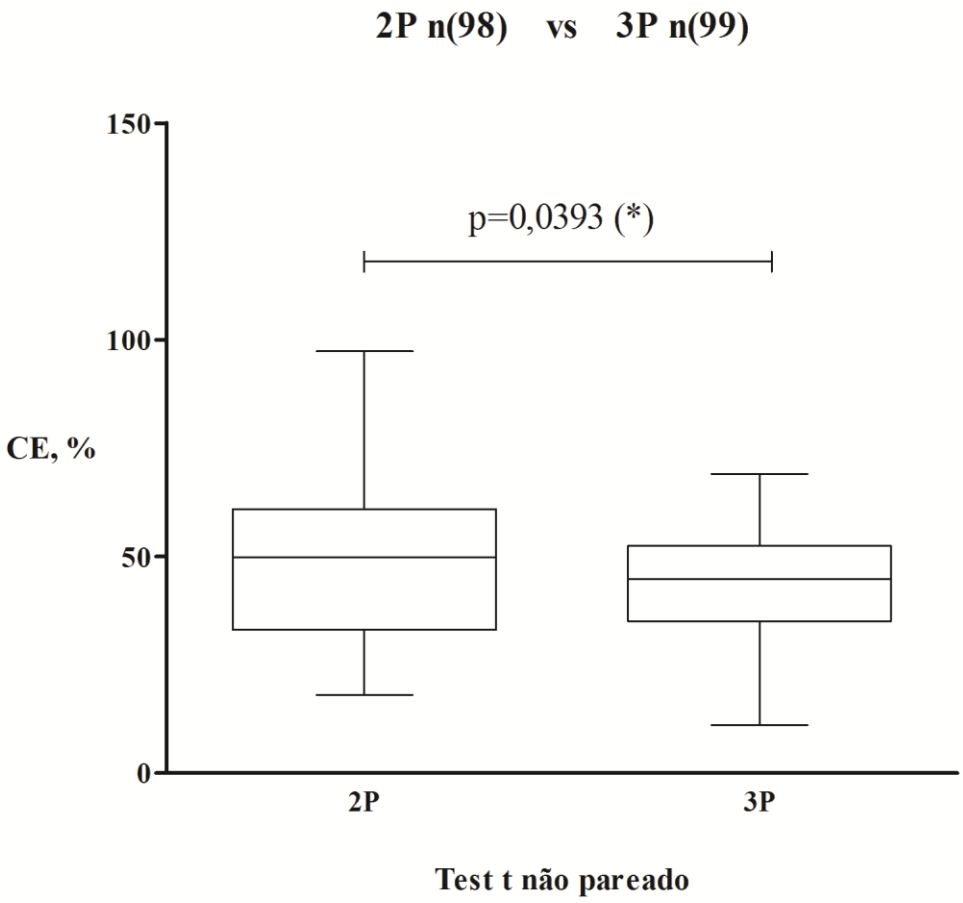
Fonte: O próprio autor.

3.13.3. Coeficiente de eficiência da RBCX, 2P vs 3P, %

Os dados do CE das RBCX em 2P e 3P apresentaram distribuição paramétrica. Realizado o teste t não pareado. Técnica em 2P: média de 48,1% (±16,78); Técnica em 3P: média de 43,8% (±11,82).

A média do CE do Grupo 2P é maior que a do Grupo 3P, com p=0,0393, considerado significante.

Figura 36–Coeficiente de eficiência da RBCX, 2P vs 3P, %



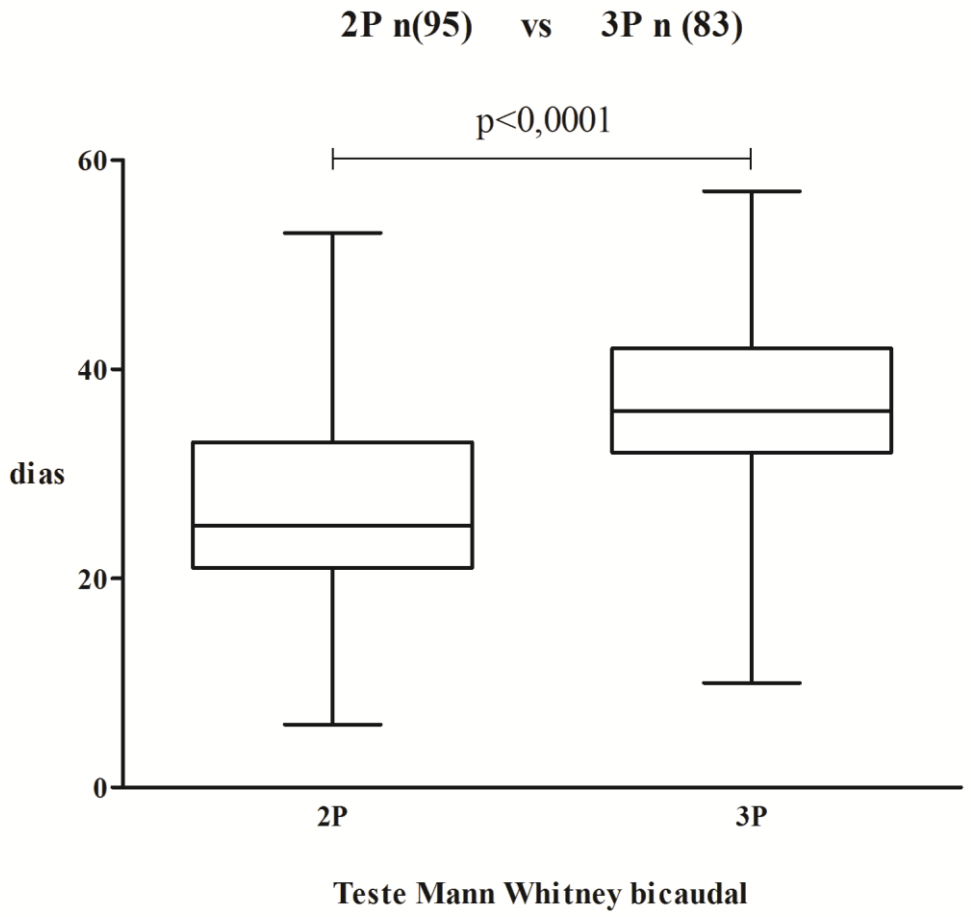
Símbolo: *, significante. Fonte: O próprio autor

3.14. Intervalo até o procedimento seguinte, 2P vs 3P, dias

O intervalo em dias apresentou um valor aberrante, com intervalo de 85 dias (paciente 1, em 18/03/2015, recebeu transfusões simples nesse período) e foi excluído. Ambos os grupos apresentaram distribuição dos dados não paramétrica. Realizada análise não pareada, comparação das medianas com o teste Mann Whitney. Grupo 2P: mediana de 25 dias e Q (6; 21; 25; 33; 53); Grupo 3P: mediana de 36 dias e Q (10; 32; 36; 42; 57).

A mediana dos intervalos entre as trocas para a técnica em 3P foi maior que a da técnica em 2P, com p<0,0001, considerado extremamente significante.

Figura 37–Intervalo até o procedimento seguinte, 2P vs 3P, dias



Fonte: O próprio autor.

3.15. Cinética das contagens de plaquetas e depleção plaquetária durante a aférese

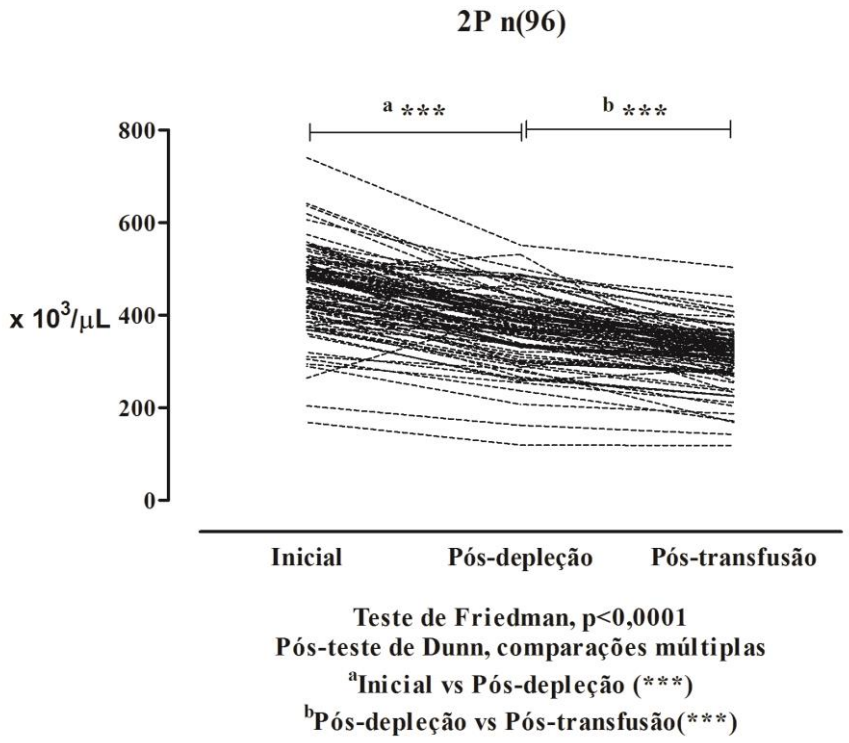
A troca eritrocitária coleta e descarta plaquetas causando depleção destas.

3.15.1. Cinética da contagem de plaquetas durante a RBCX em 2P, x 10^3/µL

Os dados das contagens de plaquetas (x 10^3/µL) no sangue periférico em 2P apresentaram distribuição não paramétrica em todas as fases. Realizado o teste de Friedman, com p<0,0001, extremamente significante, e o pós-teste de Dunn, comparando colunas selecionadas. Inicial: mediana de 473 e Q (168; 407; 473; 506; 740); Pós-depleção: mediana de 374 e Q (119; 331; 374; 416; 551); Pós-transfusão: mediana de 321 e Q (118; 278; 321; 344; 503).

A mediana da contagem de plaquetas no Pós-depleção foi extremamente inferior à Inicial, e a Pós-Transfusão extremamente inferior à Pós-depleção, ambas com p<0,05, extremamente significantes.

Figura 38–Cinética da contagem de plaquetas durante a aférese em 2P, x 10^3/µL



Símbolo: ***, extremamente significante. Fonte: O próprio autor.

3.15.2. Depleção plaquetária durante a aférese, 2P, %

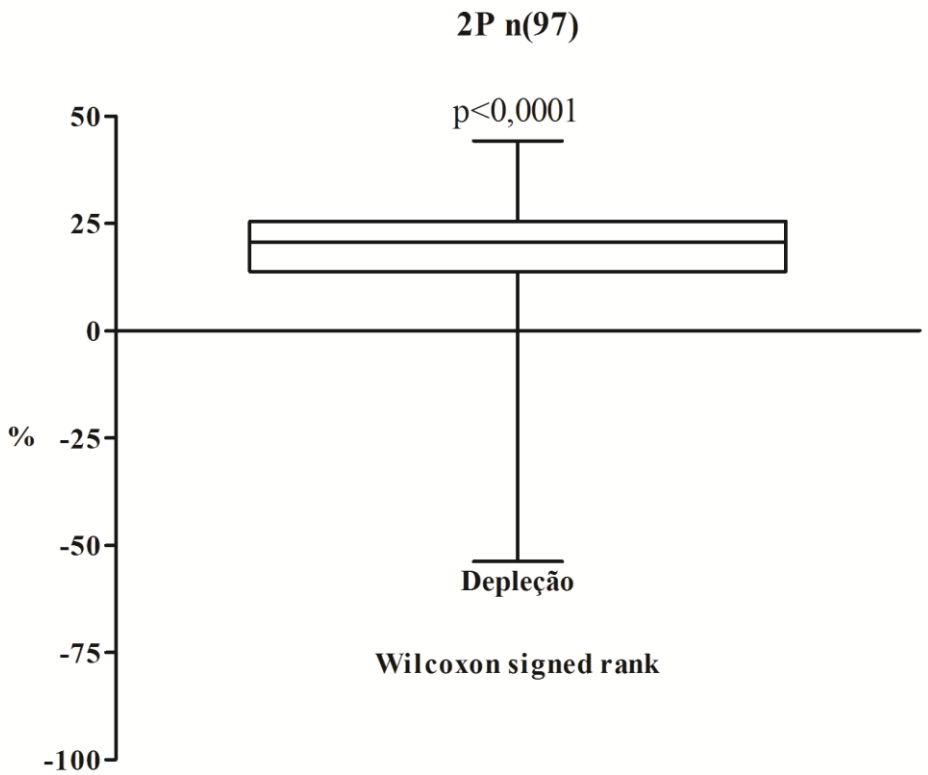
Verificada a depleção entre as contagens Inicial e Pós-depleção pela fórmula:

$$Depleção, \% = Contagem\ de\ Plaquetas \left(\frac{Inicial - (\text{Pós} - \text{depleção})}{Inicial}\right) \times 100$$

Os dados da depleção plaquetária na técnica em 2P apresentaram distribuição não paramétrica, mediana de 20,6% e Q (-53,8; 13,8; 20,6; 25,45; 44,2). Realizado o teste Wilcoxon signed rank para uma amostra.

A mediana da depleção plaquetária é superior à zero com p<0,0001, considerado extremamente significante.

Figura 39 – Depleção plaquetária durante a aférese, 2P, %



Fonte: O próprio autor.

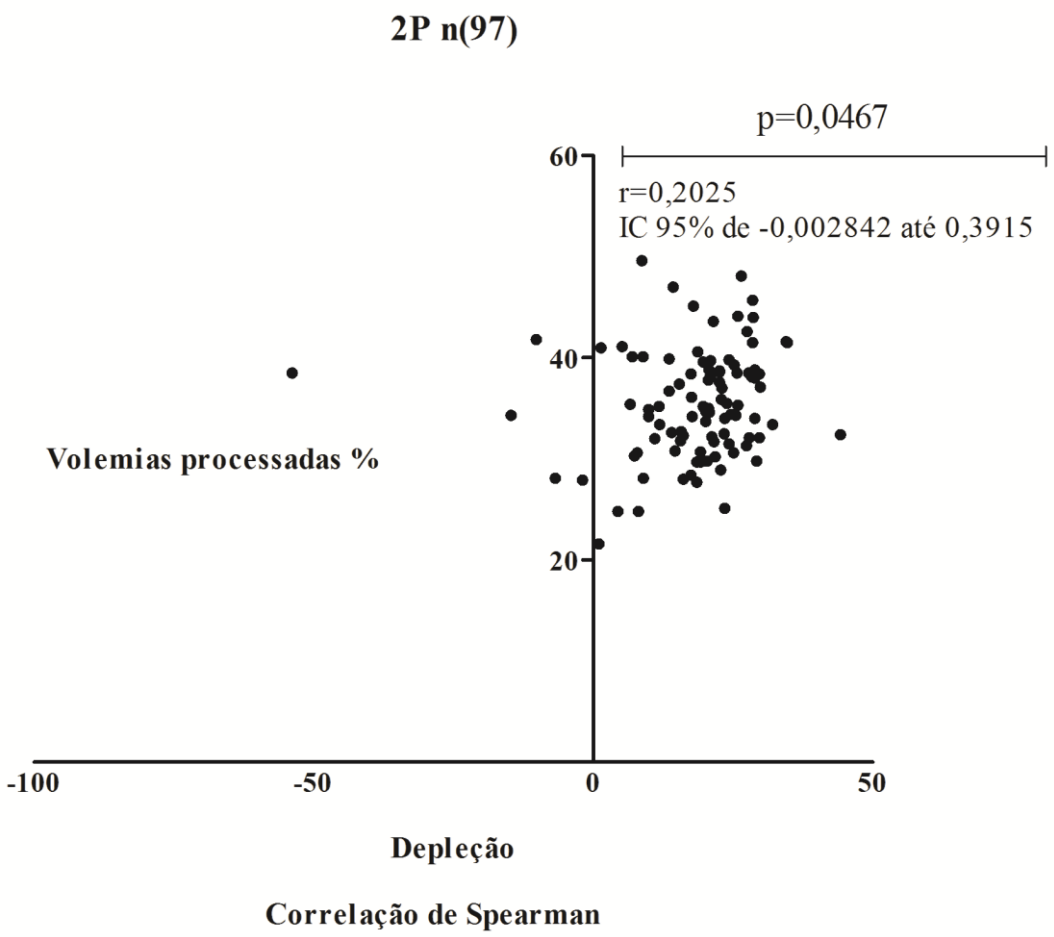
3.15.3. Correlação entre a depleção plaquetária e as volemias processadas em 2P

Na RBCX o componente plasmático do sangue processado é devolvido, entretanto, o componente celular é coletado e é provável que a depleção esteja associada às volemias processadas.

Para confirmar esta hipótese, realizamos teste de Correlação não paramétrica de Spearman com α=0,05.

Para a RBCX em 2P, observamos uma correlação positiva e fraca entre a depleção plaquetária e as volemias processadas, com Spearman r de 0,2025, com p=0,0467, considerado significante.

Figura 40–Correlação entre a depleção plaquetária e as volemias processadas em 2P



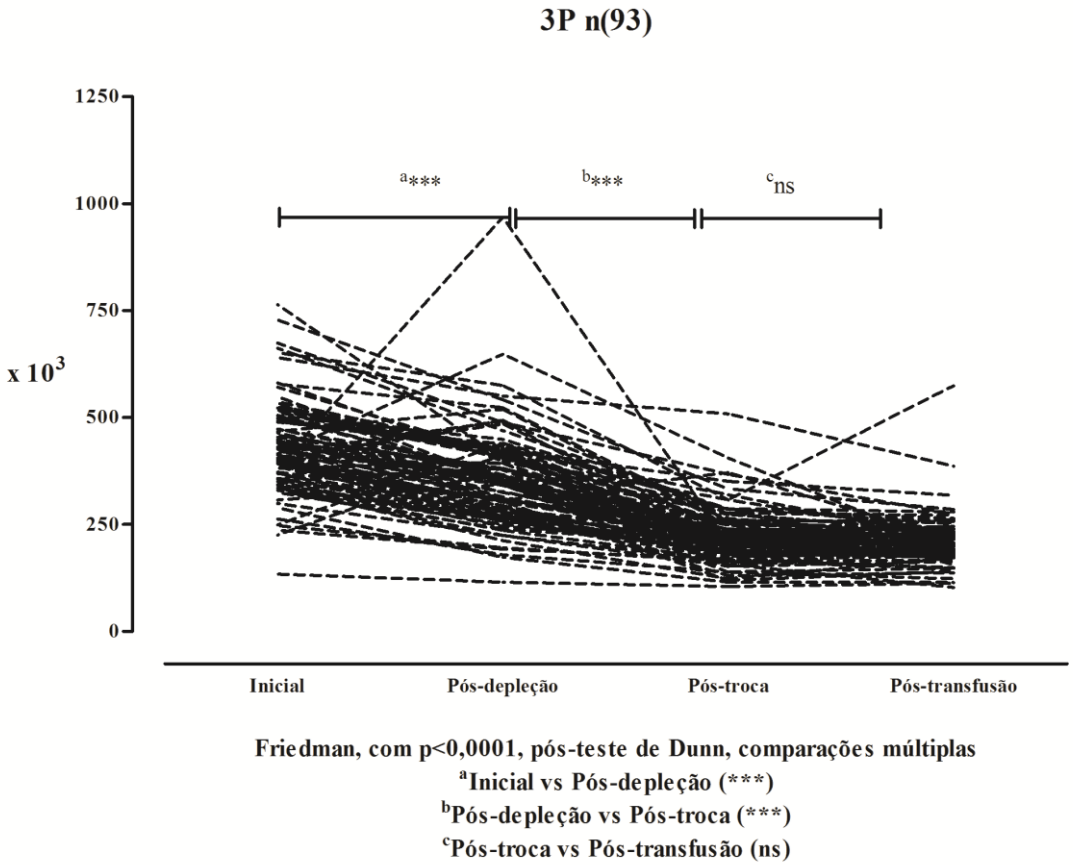
Fonte: O próprio autor.

3.15.4. Cinética da contagem de plaquetas durante a RBCX em 3P, x 10^3/uL

Os dados apresentaram distribuição não paramétrica em todas as fases. Inicial: mediana de 415 x10^3/µL e Q(134; 369; 415; 495; 764); Pós-depleção: mediana 349 x10^3/µL e Q (115; 279; 349; 413; 968); Pós-troca: mediana de 212 x10^3/µL e Q (105; 182; 212; 251; 508); Pós-transfusão: mediana de 202 x10^3/µL e Q (103; 180; 202; 231; 574). Realizados o teste de Friedman, com p<0,0001, extremamente significante, e o pós-teste de Dunn comparando colunas selecionadas.

Em relação à contagem de plaquetas, a mediana do Grupo Inicial é superior à do Grupo Pós-depleção e esta é superior à do Grupo Pós-troca, ambas com p<0,05, consideradas extremamente significantes. Não há diferença significante entre as medianas dos Grupos Pós-troca e Pós-transfusão.

Figura 41–Cinética da contagem de plaquetas durante a aférese em 3P, x 10^3/µL



Abreviação: ns, não significante. Símbolo: ***, extremamente significante.

Fonte: O próprio autor.

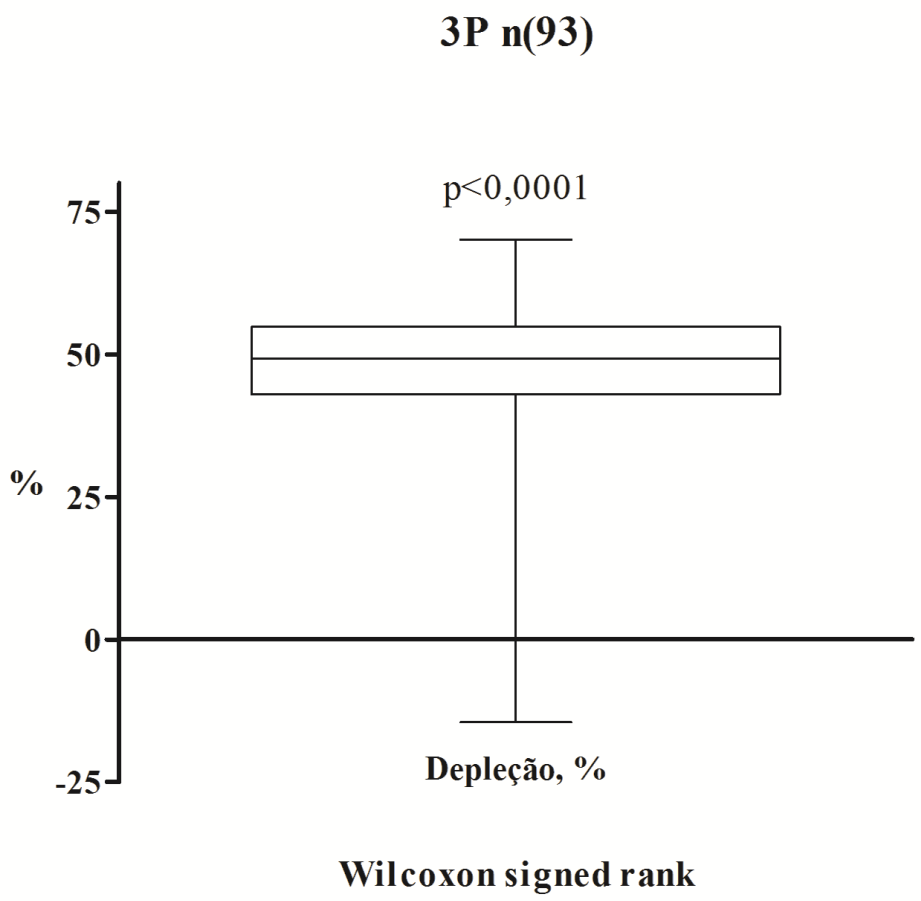
3.15.5. Depleção plaquetária durante a aférese, 3P, %

Verificada a depleção entre as contagens Inicial e Pós-troca pela fórmula:

$$Depleção, \% = Contagem\ de\ Plaquetas \left(\frac{Inicial - (\text{Pós} - \text{troca})}{Inicial}\right) \times 100$$

Os dados da depleção plaquetária do Grupo 3P apresentaram distribuição não paramétrica com mediana de 49,2% e Q (-14,5; 43; 49,2; 54,8; 70,1). Realizado o teste Wilcoxon signed rank para uma amostra. A mediana da depleção plaquetária no Grupo 3P é superior à zero com p<0,0001, considerado extremamente significante.

Figura 42–Depleção plaquetária durante a aférese, 3P, %



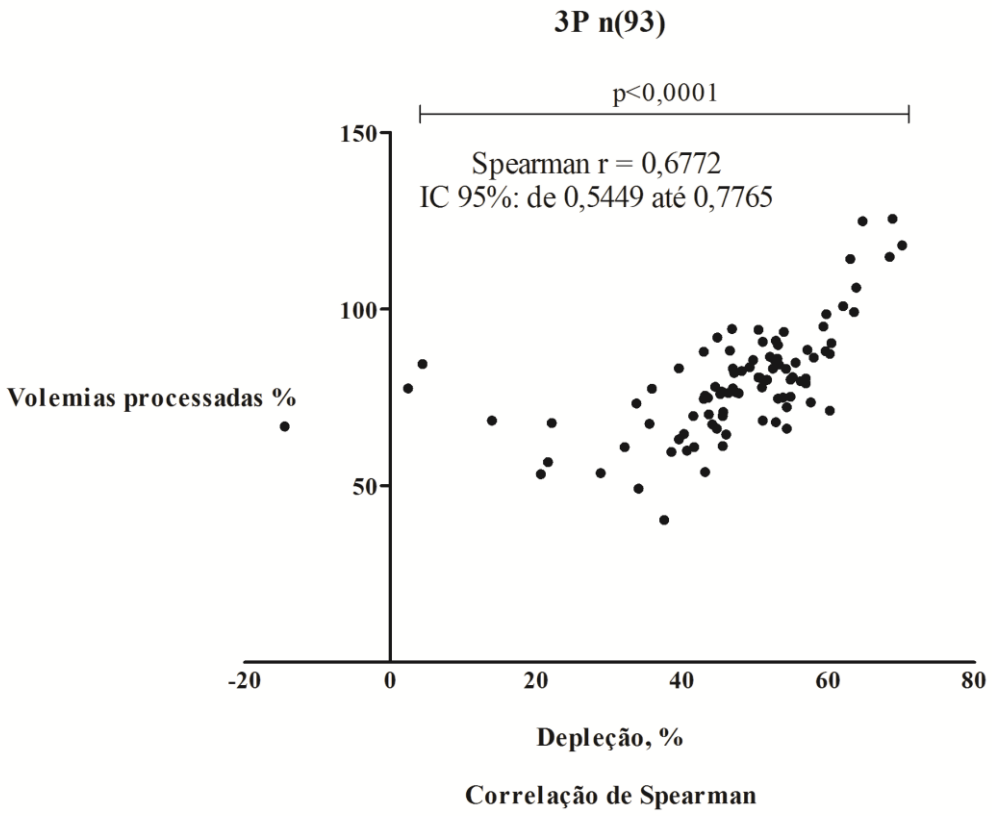
Fonte: O próprio autor.

3.15.6. Correlação entre a depleção plaquetária e as volemias processadas em 3P

Os dados apresentaram distribuição não paramétrica. Realizado o teste de correlação não paramétrica de Spearman com α=0,05.

Há correlação positiva e moderada entre a depleção plaquetária e as volemias processadas, Spearman r de 0,6772, com p<0,0001, considerado extremamente significante.

Figura 43–Correlação entre a depleção plaquetária e as volemias processadas em 3P



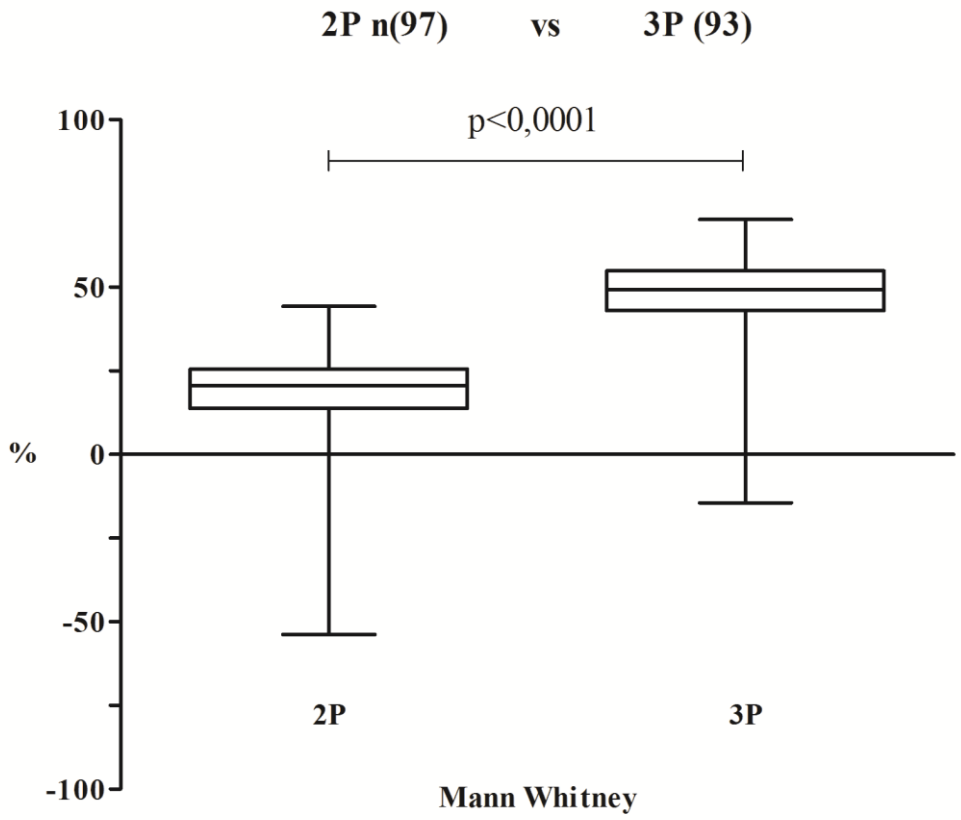
Fonte: O próprio autor.

3.15.7. Depleção plaquetária 2P vs 3P

Os dados da depleção plaquetária apresentaram distribuição não paramétrica em ambos os grupos. Realizada comparação não pareada como teste Mann Whitney. Técnica em 2P: mediana de 20,6% e Q (-53,8;13,8; 20,6; 25,5; 44,2); Técnica em 3P: mediana de 49,2% e Q (-14,5; 43; 49,2; 54,8; 70,1).

A técnica em 3P apresentou mediana de depleção plaquetária maior que a 2P, com p<0,0001, considerado extremamente significante.

Figura 44–Depleção plaquetária 2P vs 3P, %



Fonte: O próprio autor.

3.16. Parâmetros fisiológicos de adaptação cardiorrespiratória à anemia

Monitoramos a frequência de pulso e a saturação arterial periférica de oxigênio com oxímetro de pulso durante os procedimentos e aferimos a pressão arterial ao início e final de cada fase. Os dados de início e final de cada fase foram registrados e os coletamos.

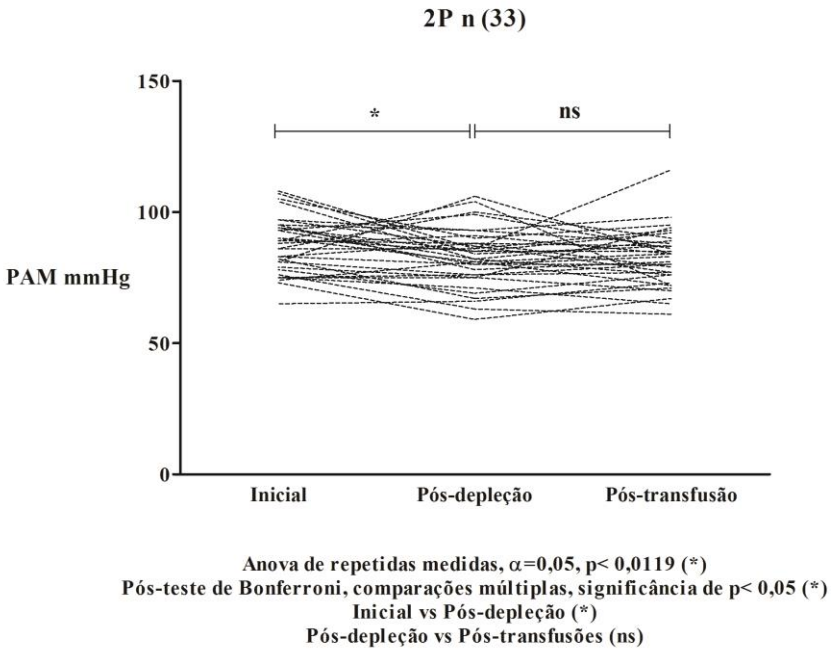
3.16.1. Pressão arterial média

3.16.1.1.Pressão arterial média (PAM) durante a RBCX em 2P, mmHg

Os dados de PAM apresentaram distribuição paramétrica. Realizada Anova de repetidas medidas, com p=0,019, considerado significante, e o Pós-teste de Tukey, comparações múltiplas. PAM Inicial: média de 87,3 mmHg (±10,7); PAM Pós-depleção: média de 82,6 mmHg (±11,3); PAM Pós-transfusão: média de 82,2 mmHg (±10,9).

Houve diferença significante da PAM entre os grupos Inicial e Pós-depleção, com p<0,05, significante. Não houve diferença entre os grupo Pós-depleção e Pós-transfusão, com p>0,05).

Figura 45–Pressão arterial média durante a RBCX em 2P, mmHg



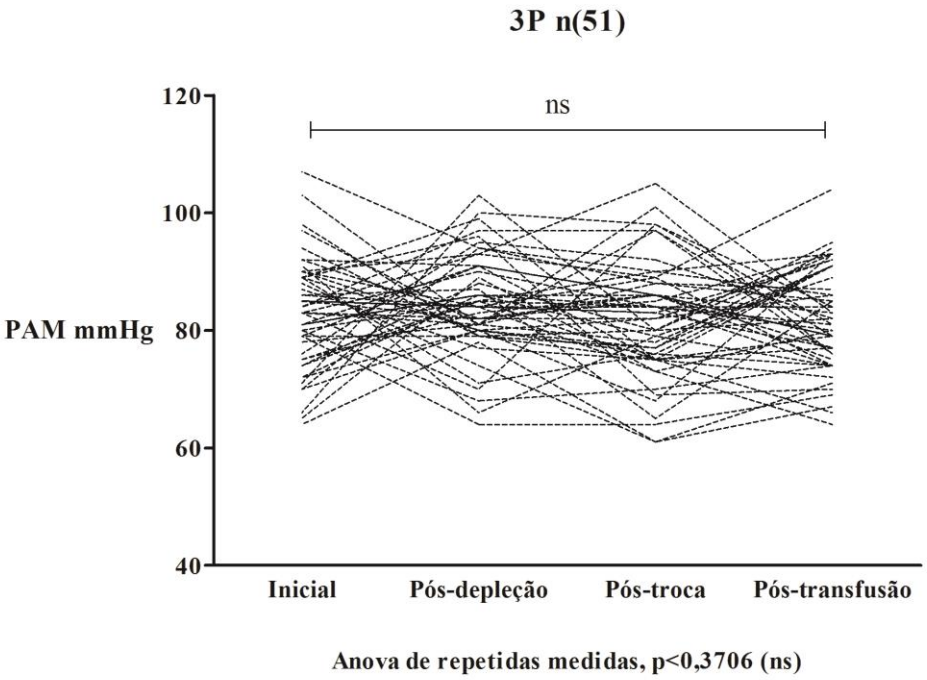
Fonte: O próprio autor.

3.16.1.2.Pressão arterial média (PAM) durante a RBCX em 3P, mmHg

Os dados da PAM durante a RBCX em 3P apresentaram distribuição paramétrica. Realizada Anova de repetidas medidas, com p=0,3706, considerado não significante. PAM Inicial: média de 82,9 mmHg (±9,2); PAM Pós-depleção: média de 84,4 mmHg (±8,5); PAM Pós-troca: média de 81,7 mmHg (±9,9); PAM Pós-transfusão: com média de 81,8 mmHg (±8,8).

Durante a RBCX em 3P, não houve diferença da PAM entre os grupos, com p=0,3706, considerado não significante.

Figura 46–Pressão arterial média durante a RBCX em 3P, mmHg



Abreviação: ns, não significante. Fonte: O próprio autor.

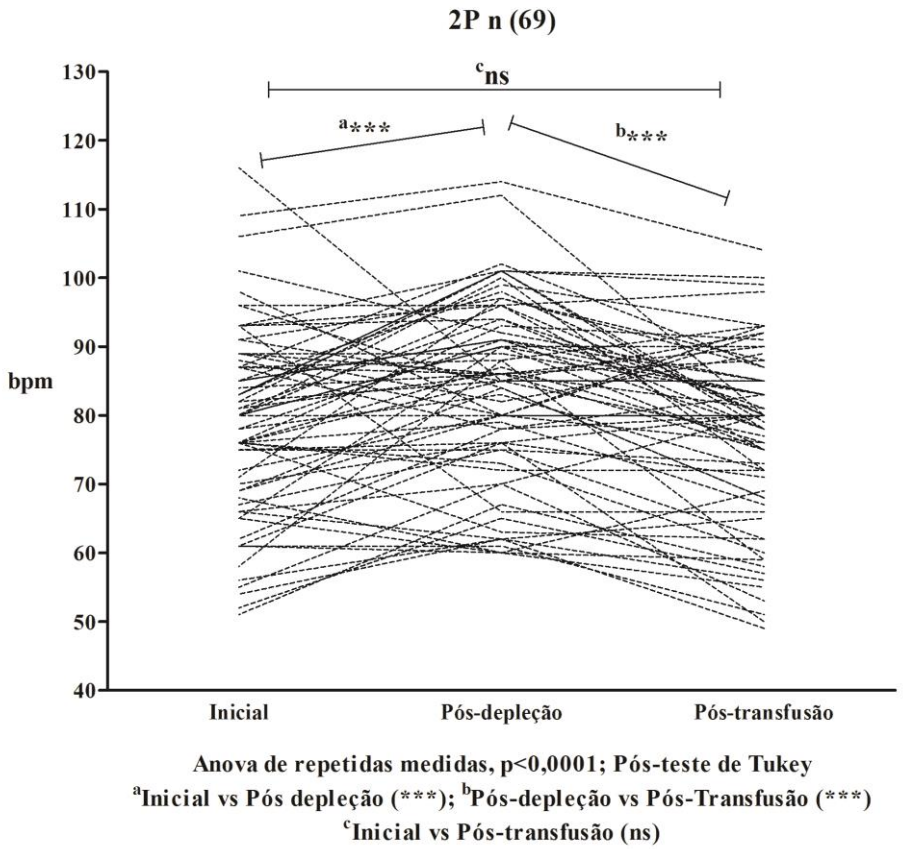
3.16.2. Frequência de pulso, bpm

3.16.2.1. Frequência de pulso durante a RBCX em 2P

Os dados de Frequência de pulso na RBCX em 2P apresentaram distribuição paramétrica. Realizada Anova de repetidas medidas, com p<0,0001, considerado extremamente significante e pós-teste de Tukey. Grupo Inicial: média de 79 bpm (±14); Grupo Pós-depleção: média de 84 bpm (±13); Grupo Pós-transfusão: média de 77 bpm (±13).

A frequência de pulso média se elevou entre os Grupos Inicial e Pós-depleção, com p<0,0001, considerado extremamente significante, e não há diferença entre o grupo Inicial e o Pós-transfusão, com p<0,05, considerado não significante.

Figura 47–Frequência de pulso durante a RBCX em 2P, bpm



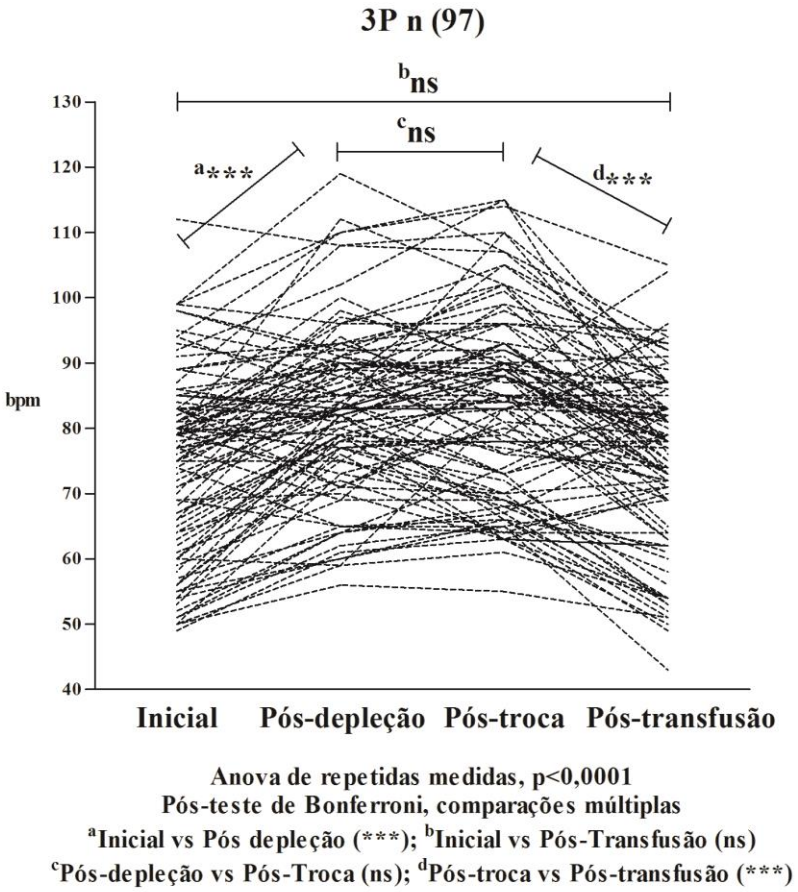
Fonte: O próprio autor.

3.16.2.2. Frequência de pulso durante a RBCX em 3P

Os dados de Frequência de pulso apresentaram distribuição paramétrica. Realizada Anova de repetidas medidas, com p<0,0001, considerado extremamente significante. Realizado pós-teste de Bonferroni com comparações selecionadas. Grupo Inicial: média de 75 bpm (±14,0); Grupo Pós-depleção: média de 83 bpm (±13); Grupo Pós-troca: média de 84 bpm (±14); Grupo Pós-transfusão: média de 75 bpm (±13).

Na RBCX em 3P, a frequência de pulso média se elevou entre os Grupos Inicial e Pós-depleção, com p<0,05, ficou estável entre os Grupos Pós-depleção e Pós-troca, com p>0,05, reduziu-se entre o Pós-troca e o Pós-transfusões, com p<0,05, retornando aos níveis iniciais após as transfusões finais, Pós-transfusão vs Inicial, com p>0,05, não significante.

Figura 48–Frequência de pulso durante a RBCX em 3P, bpm



Fonte: O próprio autor.

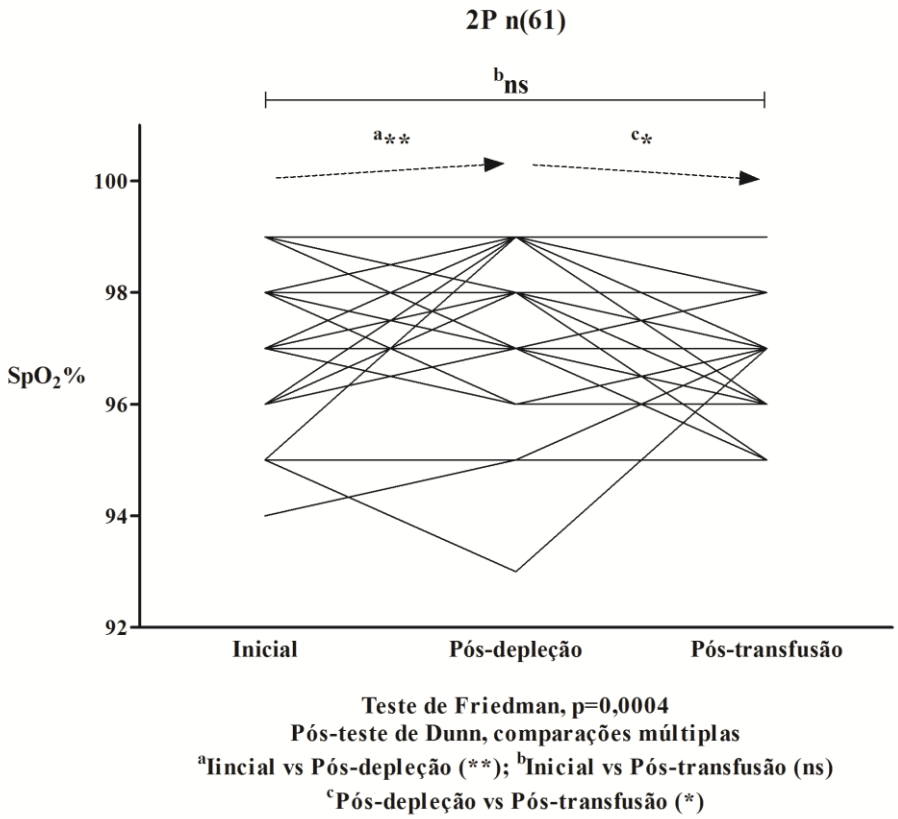
3.16.3. Saturação arterial periférica de oxigênio

3.16.3.1. Saturação arterial periférica de oxigênio durante a RBCX em 2P,%

Os dados da saturação arterial periférica de oxigênio dos grupos Inicial e Pós-transfusão apresentaram distribuição paramétrica e os do grupo Pós-depleção não paramétrica. Realizado teste de Friedman de repetidas medidas, com p<0,0004, considerado extremamente significante. Realizado pós-teste de Dunn. Inicial: mediana de 97% e Q (94; 97; 97; 98; 99); Pós-depleção: mediana de 98% e Q (93; 97; 98; 99; 99); Pós-transfusão: mediana de 97% e Q (95; 97; 97; 98; 99).

A mediana da saturação arterial periférica de oxigênio na RBCX em 2P se elevou entre o Grupo Inicial e o Pós-depleção, com p<0,05 (**), muito significante, e reduziu-se entre o Pós-depleção e o Pós-transfusão, com p<0,05 (*), significante, sendo que não há alteração significante entre o Grupo Pós-transfusões e o Inicial, com p>0,05, não significante.

Figura 49–Saturação arterial periférica de oxigênio durante a RBCX em 2P, %



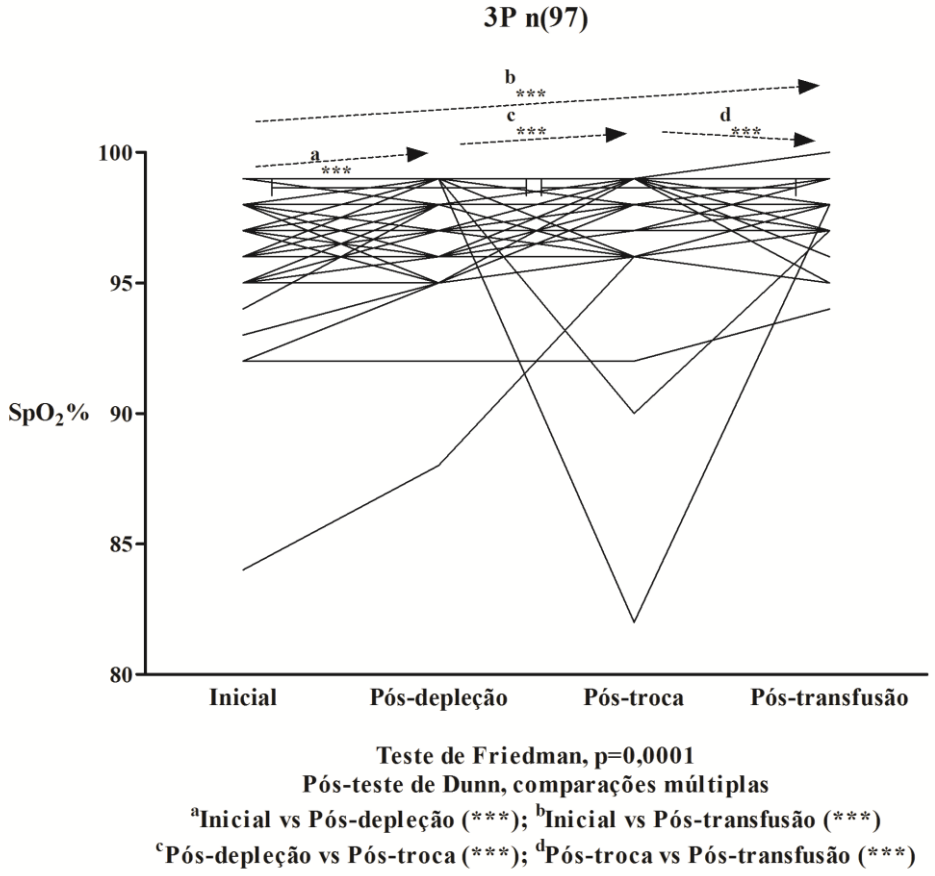
Abreviações: SpO_2, saturação arterial periférica de oxigênio; ns, não significante. Símbolos: *, significante; **, muito significante. Fonte: O próprio autor.

3.16.3.2. Saturação arterial periférica de oxigênio durante a 3P- RBCX, %

Os dados de Saturação periférica de oxigênio apresentaram distribuição não paramétrica. Realizados teste de Friedman, com p<0,001, extremamente significante, e pós-teste de Dunn. Inicial: mediana de 97%e Q (84; 96; 97; 98; 99); Pós-depleção: mediana de 98%e Q (88; 97; 98; 99; 99); Pós-troca: mediana de 99% e Q (82; 98; 99; 99; 99); Pós-transfusão: mediana de 98 e Q (94; 97; 98; 98; 100).

Nas RBCX em 3P, a mediana da saturação arterial periférica de oxigênio se elevou entre o Grupos Inicial e Pós-depleção e entre este e o Pós-troca, com p<0,05, extremamente significantes (***), e reduziu-se entre o Grupo Pós-troca e o Pós-transfusão, com p<0,05, extremamente significante (***), mantendo-se ao final maior que a Inicial, com p<0,05 (***), extremamente significante.

Figura 50–Saturação arterial periférica de oxigênio durante a RBCX em 3P, %



Abreviação: SpO_2, saturação arterial periférica de oxigênio. Símbolo: ***, extremamente significante.
Fonte: O próprio autor.

3.17. Intercorrências clínicas associadas à RBCX

Cada procedimento tem um documento denominado Registro de Aférese Terapêutica ou Registro de Eritrocitaférese Terapêutica. Verificamos os registros das intercorrências clínicas e as circunstâncias em que ocorreram.

Nenhuma reação hemolítica, febril, nova aloimunização ou novo AVC evidente foi observado nos participantes durante o período do estudo. Nenhum dos pacientes que realizou a RBCX como preparo para o TMO alogênico apresentou intercorrência vasoclusiva no pós-transplante.

Fatores predisponentes estavam associados em 71,4% (5/7) das reações vasovagais.

3.17.1. Intercorrências clínicas associadas à RBCX em 2P

Tivemos 3% (3/98) de eventos adversos nas RBCX em 2P em 14% (1/7) dos pacientes, todas reações vagais leves.

Tabela 7 – Pacientes, eventos adversos e fatores predisponentes na RBCX em 2P

n(98)	Fases	
Paciente	Depleção Isovolêmica	Transfusão
1	Vasovagal (3)	-
Subtotal	3	0
Circunstâncias	Tonsilite (2); Posição Ortostática (1)	-
Gravidade	100% leves (3/3)	-
Risco	3% (3/98)	

Fonte: O próprio autor.

3.17.2. Intercorrências clínicas associadas à RBCX em 3P

Nas 3P-RBCX tivemos 5% (5/99), em 17,6% (3/17) dos pacientes, sendo 4 reações vasovagais e uma urticariforme, todos eventos leves.

Tabela 8 – Pacientes, eventos adversos e fatores predisponentes na RBCX em 3P

n(99)	Fases		
Paciente	Depleção	Troca	Transfusão
1	Vasovagal (1)	Vasovagal (1)	Vasovagal (1)
2	-	Vasovagal (1)*	0
16	-	Urticária (1)	0
Subtotal	1	3	1
Circunstâncias	-	Posição Ortostática* (1)	Acesso venoso difícil (1)
Gravidade	100% leves 5/5		
Risco	5% (5/99)		

Fonte: O próprio autor.

3.18. Exposição a transfusões e a diferentes doadores

Nos procedimentos incluídos no estudo, contabilizamos todas as unidades de CH leucorreduzidas utilizadas, o número de doações correspondentes e o número de diferentes doadores aos quais cada paciente foi exposto.

Para estimar a redução da exposição a diferentes doadores proporcionada pela coleta de CH dupla de doadores vinculados, comparamos a exposição efetiva a diferentes doadores observada com a exposição hipotética caso cada unidade de CH fosse proveniente de um doador diferente, conforme a fórmula:

$$\text{Redução da exposição, \%} = \left(\frac{\text{Unidades de CH utilizadas} - \text{Número de diferentes doadores}}{\text{Unidades de CH utilizadas}}\right) \times 100$$

Foram consumidas 600 unidades de CH, de 333 doações de 155 doadores, uma redução global média da exposição potencial a diferentes doadores de 74,2%. Observamos redução da exposição a diferentes doadores de 85,3%, 82,5%, 64,2% e 56,5%, respectivamente, nos pacientes 1, 2, 3 e 4, os mais expostos a transfusões.

A exposição média a concentrado de hemácias e doadores por procedimento em 2P foi 2 U de CH de 1,1 doadores.

A exposição média a concentrados de hemácias e doadores por procedimento em 3P foi de 4,1 U de CH de 2,3 doadores (Tabela 9).

Tabela 9 – Exposição a concentrados de hemácias, doações e doadores

Dados Gerais			2P-RBCX			3P-RBCX			Transfusões			
Paciente	Tempo de RBCX, semanas	RBCX analisadas	Procedimentos	CH, unidades	Doações de sangue	Procedimentos	CH, unidades	Doações de sangue	Unidades de CH/paciente	Doações/Paciente	Diferentes doadores/Paciente	Redução da exposição a diferentes doadores, %
1	571	96	63	126	70	33	132	66	258	136	38	85,3
2	246	53	17	34	18	36	155	79	189	97	33	82,5
3	67	18	3	6	3	15	61	34	67	37	24	64,2
4	32	11	10	20	11	1	3	2	23	13	10	56,5
5	2	2	2	5	4	0	0	0	5	4	4	20,0
6	2	2	2	4	2	0	0	0	4	2	2	50,0
7	na	2	0	0	0	2	8	4	8	4	4	50,0
8	87	1	0	0	0	1	2	2	2	2	2	0,0
9	na	1	0	0	0	1	4	4	4	4	4	0,0
10	na	1	0	0	0	1	4	4	4	4	4	0,0
11	na	1	0	0	0	1	4	4	4	4	4	0,0
12	na	1	0	0	0	1	3	2	3	2	2	33,3
13	na	1	0	0	0	1	4	4	4	4	4	0,0
14	na	1	0	0	0	1	4	4	4	4	4	0,0
15	na	1	0	0	0	1	5	5	5	5	5	0,0
16	na	1	0	0	0	1	4	4	4	4	4	0,0
17	na	1	0	0	0	1	4	2	4	2	2	50,0
18	na	1	0	0	0	1	4	2	4	2	2	50,0
19	na	1	0	0	0	1	3	2	3	2	2	33,3
20	na	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0,0
	Total	197	98	196	109	99	404	224	600	333	155	74,2

Nota: na (não se aplica, procedimentos isolados). Fonte: O próprio autor.

DISCUSSÃO

4. DISCUSSÃO

As transfusões de hemácias representam um dos pilares terapêuticos da anemia falciforme, tendo contribuído significativamente para a redução da morbidade e mortalidade associadas à doença. Entretanto, seus efeitos adversos como a sobrecarga de ferro, a aloimunização e as doenças transmissíveis pelo sangue representam as principais limitações ao seu uso (CHOU, 2013).

As transfusões podem ser episódicas, para tratamento ou profilaxia de um evento específico, ou podem ser recorrentes, de longa duração. Em todos os casos, devemos avaliar a técnica a ser utilizada, simples, troca manual ou automatizada.

A decisão médica por uma das modalidades de transfusão depende da situação clínica, dos recursos disponíveis, da adequação do acesso venoso e dos riscos associados às modalidades de transfusão. Transfusões simples são de fácil execução e largamente empregadas na prática clínica, porém, pacientes com níveis de hemoglobina pré-transfusionais mais elevados são mais susceptíveis a desenvolver síndrome de hiperviscosidade, bem como aqueles com pouca tolerância a receber volume são mais propensos a desenvolver sobrecarga volêmica. Nesses casos, as transfusões de troca representam menor risco que as transfusões simples (WAHL; QUIROLO, 2009).

As trocas manuais se caracterizam por ciclos de flebotomia e transfusão, que implicam em hipovolemia transitória na fase de sangria, enquanto as automáticas pelo processamento de sangue venoso anticoagulado em um circuito extracorpóreo que resulta na coleta do componente eritrocitário e na devolução do componente plasmático associado à hemácias de doador e podem ser isovolêmicas se realizadas em processadora de fluxo contínuo.

Aqueles que defendem o procedimento manual alegam a baixa complexidade e o baixo custo (KOEHL et al., 2016), quem defende o automatizado o faz por acreditar em sua maior eficiência em atingir as metas de HbS e Ht com maior consistência e rapidez e, especialmente por proporcionar balanço de ferro tendendo a neutralidade, facilitando o manejo da sobrecarga de ferro (WAHL; QUIROLO, 2009).

Esse trabalho representa uma análise retrospectiva da experiência do Centro Regional de Hemoterapia do HCFMRP-USP, desenvolvida entre dezembro de 2006 e dezembro de 2017.

A grande dificuldade para obtermos CH fenotipadas para os procedimentos convencionais de 1P foi determinante para o desenvolvimento das técnicas alternativas de RBCX, 2P e 3P, dificuldade esta extremamente elevada quando se tratava de obtermos unidades de CH com menos de sete dias de estocagem.

Até março de 2013, havia no CRH-RP apenas um paciente em regime crônico de transfusão de troca automatizada e o desenvolvimento de ambas as técnicas alternativas em 2P e 3P ocorreu neste paciente e foi estendida a outros. Após março de 2013, por comodidade do método, iniciaram-se as trocas automatizadas para a profilaxia de eventos vasoclusivos associados ao TMO, pois esse método permitia bom controle de HbS (≤40%) em um único procedimento, não retardando o início do condicionamento para o TMO.

Nesse período do estudo, foram realizados 226 procedimentos de RBCX em 20 pacientes com doença falciforme, dos quais 197 preencheram os critérios do estudo e foram analisados, sendo 98 em 2P e 99 em 3P.

Este trabalho é resultado de 11 anos de utilização desses métodos em reduzido número de pacientes, mas com registros e controles muito consistentes que, em nossa visão e compromisso, merecem ser compartilhados.

4.1 Redução do consumo de hemácias

O consumo de hemácias observado com os métodos 2P e 3P foram inferiores ao estimado no software do equipamento Spectra Optia para o método em 1P, para procedimentos com a mesma eficácia de resultados finais e mesmo ponto de partida de Ht e HbS.

Verificamos medianas de consumo de hemácias de 9,4 mL/Kg vs 6,7 mL/Kg (1P vs 2P) e 19,2 mL/Kg vs 12,3 mL/Kg (1Pvs 3P), que representam uma redução do consumo de hemácias de 28,2% (-21,2 a 55,9) e 33,45% (±11,3), para 2P e 3P, respectivamente.

Da mesma forma, Sarode *et al.* (2011), com o objetivo de reduzir o consumo de hemácias, propuseram técnica alternativa de RBCX em 2 fases, caracterizada por depleção isovolêmica seguida de troca de hemácias que, em comparação com uma troca simulada de 1P no equipamento Cobe Spectra, demonstrara estimativa de redução de 11,2% do consumo de

hemácias para atingir a mesma eficácia de Ht e HbS finais. Os autores concluíram que a técnica proposta foi mais eficiente em depletar hemácias S que a técnica convencional de 1P.

Nesse mesmo estudo, essa técnica foi comparada com controles retrospectivos de RBCX de 1P dos mesmos pacientes e verificaram aumento do intervalo entre os procedimentos, o que foi atribuído ao maior conteúdo de hemácias dos doadores, com maior vida útil, na circulação dos pacientes.

Corroborando as conclusões de Sarode *et al.* (2011), a redução do consumo de hemácias proporcionada pelas técnicas alternativas em 2P e 3P é devida à maior eficiência dessas técnicas em relação à técnica em 1P, como demonstramos pelo CE baseado na depleção de hemácias S estimadas pelo FCR e no consumo de hemácias dos doadores: CE de 32,6% vs 49,75% e 28,9% vs 43.8%, respectivamente, para 1P vs 2P e 1P vs 3P.

A depleção isovolêmica e a transfusão simples representam, respectivamente, as formas mais eficientes de remoção de hemácias S e de administração de hemácias normais do doador. A fase intermediária de troca na técnica em 3P, com o volume de hemácias circulantes reduzido, proporciona uma razão de troca mais eficiente para determinado volume de hemácias dos doadores, limitando a recirculação e o descarte destas.

Na técnica em 2P, não há recirculação e descarte de hemácias dos doadores e na técnica em 3P, nas condições em que foram realizadas, apenas 12,6% (2,0 a 51,7) das hemácias da bolsa de descarte representavam hemácias transfundidas na fase de troca, o que limitou o desperdício de hemácias com expectativa de maior vida útil, da doação recente, uma diferença qualitativa potencialmente capaz de proporcionar maiores intervalos entre os procedimentos (SARODE et al., 2011).

A fase de transfusão nos procedimentos em 2P e 3P é hipervolêmica, portanto, o Ht mensurado ao final desta fase tende a subestimar o volume final de hemácias circulantes e a eficiência desses métodos alternativos de RBCX. A ausência de alteração significante entre o Ht inicial e o Ht final nos procedimentos em 2P e 3P, associada ao balanço positivo de hemácias corroboram essa afirmação.

Embora este estudo retrospectivo não nos permita demonstrar, supomos que, por causa dessas diferenças qualitativas e quantitativas, as técnicas alternativas em 2P e em 3P possam proporcionar maiores intervalos entre os procedimentos em comparação com a técnica convencional em 1P com os mesmos resultados de Ht e HbS finais.

Os intervalos entre os procedimentos dependem de fatores intrínsecos a cada paciente, que se refletem na intensidade da hematopoese e na atividade hemolítica de cada indivíduo, porém, em relação ao planejamento da RBCX, dependem também do Ht adequado ao final do

procedimento, para que se garanta débito de oxigênio tecidual capaz de inibir a hematopoese, e da intensidade da depleção da HbS, a FCR.

Nesse sentido, a técnica em 2P tem sua eficácia (FCR) restringida pelos limites de segurança impostos para a DI (Ht ≥20%), permitindo intervalos relativamente modestos de 25 dias (6 a 53), enquanto a técnica em 3P, que permitiu intervalos de 36 dias (10 a 57), não enfrenta os mesmos limites, visto que sua fase de troca pode ser ampliada pela utilização de maior número de unidades de CH e, dessa forma, alcançar metas de FCR mais ambiciosas, não inferiores às passíveis de serem alcançadas pelos procedimentos convencionais em 1P, o que pode representar um próximo passo de investigação clínica.

Dessa forma, a técnica em 2P poderá ser útil em intervenções pontuais nas quais a eficácia desejada seja acessível com esta técnica, quando os concentrados de hemácias fenotipados disponíveis forem insuficientes para técnicas de trocas mais eficazes e, especialmente úteis, quando o fenótipo eritrocitário do paciente for raro.

Em termos de eficácia (FCR), nossos resultados foram menores que os observados em procedimentos de 1P realizados por Tsitsikas *et al.* (2016), que, para permitir intervalos de 8 semanas entre os procedimentos, estabeleceram alvo de HbS final de 10% e obtiveram uma redução média de HbS de 44% para 8,5%, representando uma FCR média de 19,3%, maiores que as FCRs obtidas em nosso estudo de 62% (46 a 76) para a técnica em 2P e 39% (20 a 53) para a técnica em 3P.

Ocorre que, para obter uma FCR média de 19,3%, foram utilizadas 12,2 U CH (10 a 14) por procedimento, enquanto utilizamos em média 2U de CH, de 1,1 doadores por procedimento em 2P e 4,1 U de CH de 2,3 doadores por procedimento em 3P. Entretanto, nossos pacientes apresentavam concentação de HbS inicial, pré-RBCX, de 41,6% e 44,76, respectivamente, mediana e média para 2P e 3P, mostrando um controle satisfatório da HbS, dentro dos limites planejados.

Metas de FCR muito agressivas, embora aumentem o intervalo entre as trocas, reduzem a eficiência do processo e aumentam muito o consumo de hemácias.

4.2 Redução da exposição ao sangue de diferentes doadores

Observou-se nesse estudo uma redução média de 74,2% da exposição a diferentes doadores, sendo que os pacientes mais transfundidos foram os mais beneficiados, chegando a até 85,3% de redução desta exposição.

Utilizar hemácias de um limitado número de doadores fenotipados vinculados a cada paciente, como sugerido por Kim (2014) e atender esta sugestão por meio de coletas duplas por aférese, provou ser factível, sustentável a longo prazo e eficaz na redução da exposição potencial a diferentes doadores.

A busca retrospectiva de doadores fenotipados nos registros informatizados do serviço, sua vinculação aos pacientes e a gestão das convocações buscando reduzir e limitar a exposição a diferentes doadores, ajudou a superar o desafio apontado por Kacker *et al.* (2014), como o alto custo e a baixa eficácia da busca prospectiva de concentrados de hemácias fenotipadas.

Entre os potenciais benefícios dessa estratégia de gestão das doações estão a maior disponibilidade de CH fenotipadas com menos de 7 dias de estocagem, como consequência do agendamento prévio, e a homogeneidade dos CH obtidos em relação ao seu Ht e conteúdo de Hb, como consequência do método de coleta por aférese, que permite padronizar o Ht do CH. Na perspectiva da proteção aos doadores, a gestão desse cadastro de doadores fenotipados permite classificá-los antecipadamente conforme sua aptidão para a doação de hemácias duplas, escolhendo aqueles com estimativa de maior Ht pós-doação. Esses aspectos foram observados na rotina do serviço de aférese, mas não investigados nesse estudo.

4.3 Tolerância aos procedimentos e eventos adversos

O monitoramento de parâmetros fisiológicos demonstrou somente discretas oscilações da frequência de pulso, da pressão arterial média e da saturação arterial periférica de oxigênio. Isso reflete a efetiva atuação de mecanismos homeostáticos, preservando ainda boa reserva cardiorespiratória para o estresse causado pelo estado transitório de anemia isovolêmica. O aumento da saturação de oxigênio pós-DI e pós-troca está possivelmente associado à redução da viscosidade sanguínea e pode representar uma vantagem adaptativa à anemia.

A monitoração desses parâmetros é importante, porque medidas saneadoras como a interrupção da depleção de hemácias (fase de sangria), a mudança de decúbito, a

suplementação de oxigênio por máscara nasal, a infusão de volume ou uma reavaliação e redefinição do Ht mínimo desejado podem ser tomadas precocemente.

Em relação aos eventos adversos, observou-se prevalência de 3% (3/98) e 5% (5/99), respectivamente, para 2P e 3P, todas reações leves, predominando as vasovagais (7/8), caracterizadas por tonturas (7/7), palidez cutânea (3/7) e náuseas (3/7), sem que fosse necessária a interrupção do procedimento ou internação hospitalar.

As reações vasovagais foram tratadas com trendelemburg e máscara nasal de oxigênio, todas com recuperação rápida. Nenhum paciente apresentou síncope ou necessidade de medicação, exceto de anti-histamínico, usado em um caso de reação urticariforme durante a fase de troca da técnica em 3P.

Não observamos nenhum evento adverso associado à toxidade ao anticoagulante, como possível reflexo da reduzida exposição ao ACD-A, quer pela redução do volume de sangue processado, quer pela redução do volume de concentrado de hemácias transfundidos durante a fase de troca.

Nenhum paciente que realizou RBCX como preparo pré-TMO apresentou eventos vasoclusivos após o TMO, o que sugere ter sido adequada a meta desejada de HbS inferior a 40% para essa profilaxia. Nenhuma reação hemolítica ou novo aloanticorpo foi detectado durante o período do estudo, mostrando um risco inferior a 0,17% (1/600 unidades de CH transfundidas).

Um estudo multicêntrico internacional baseado nos registros da Associação Mundial de Aférese, com registros de 50.846 procedimentos realizados em 7.142 pacientes, demonstrou incidência de 2,4% de eventos adversos leves (sem necessidade de medicação), 3% de eventos moderados (com necessidade de medicação) e 0,4% de eventos graves (interrupção ou morte durante a aférese) para as aféreses terapêuticas em geral (MÖRTZELL HENRIKSSON *etal.*, 2016). Esses dados demonstram que a aférese em si representa risco de reações adversas leves e moderadas de cerca de 5,4%, independentemente de hemodiluição. Estes riscos são intrínsecos a qualquer aférese terapêutica que aparentemente não foram agravados nas técnicas de RBCX em 2P e 3P, nas condições em que foram realizadas.

Tsitsikas *et al.* (2016), embora tenham observardo boa tolerância e segurança aos procedimentos convencionais de RBCX em 1P, relataram eventos adversos em 45% e reações vasovagais em 35% dos pacientes.

No mesmo sentido, Sarode *et al.* (2011), embora também tenham observado boa tolerância e segurança aos procedimentos, relataram incidência de eventos adversos em 13,5% (15/112) dos procedimentos convencionais em 1P contra 18,5% (109/594) dos procedimentos

com a técnica alternativa de hemodiluição isovolêmica seguida de troca. Nesse estudo, as reações adversas apresentaram a seguinte distribuição: alérgicas 60% vs 26%, leves ao citrato 27% vs 34%; moderadas ao citrato 0% vs 6%, vasovagais leves 7% vs 23%; vasovagais moderadas 0% ns 5% e febris e não febris 1% vs 5,5%, respectivamente, para a técnica convencional em 1P e para a técnica alternativa com hemodiluição, e ambas foram consideradas seguras.

Nosso estudo apresentou 3% (3/98) e 5% (5/99) de eventos adversos, respectivamente, para as técnicas em 2P e 3P, todos eventos leves, sem necessidade de interrupção do procedimento. Embora esses resultados não possam ser comparados com os outros estudos, devido às diferentes formas de avaliação, nossos dados sugerem boa tolerância e segurança para os pacientes em ambas as técnicas alternativas, 2P e 3P.

Do total de oito eventos relatados em ambas as técnicas, 75% (6/8) ocorreram na mesma paciente, todos caracterizados por reação vasovagal leve, o que pode revelar uma predisposição individual, como pode ocorrer com doadores de sangue e exigir maior cautela com esses pacientes. Essa susceptibilidade individual também foi observada por Sarode *et al.* (2011) e por Tsitsikas *et al.* (2016).

Identificamos fatores predisponentes associados às reações vasovagais em 71,4%, tonsilites (2/7), hipotensão postural (2/7) e múltiplas punções venosas (1/7).

Nossos dados indicam que evitar procedimentos eletivos na vigência de infecção, manter o decúbito horizontal e melhorar o manejo do acesso venoso podem reduzir o risco de reações vasovagais.

4.4 O risco de AVC evidente ou silencioso associado à eritrocitaférese

Outra questão relevante é o risco de AVC silencioso durante as fases de depleção isovolêmica e de troca com o volume eritrocitário reduzido, em um patamar de anemia mais acentuada que a inicial, visto que, entre os fatores predisponentes para o AVC, estão a crise aplástica transitória, a síndrome torácica aguda e o sequestro esplênico, condições clínicas associadas a níveis críticos de hemoglobina.

Dois estudos nos informam sobre essa questão, Scothorn *et al.* (2002), em estudo retrospectivo multicêntrico, analisaram registros de 137 crianças com AVC prévio em regime transfusional, com média de seguimento de 10,1 anos, e descreveram risco de recorrência de AVC de 22% (31/137) ou de 2,2 eventos por paciente-ano (31 eventos/1382 pacientes ano), mostrando que apesar do regime transfusional, ainda subsiste um risco relevante de recidiva

do AVC, que foi maior nos primeiros 24 meses pós-AVC, sugerindo que esse risco poderia estar associado à vasculopatia cerebral subjacente. No mesmo sentido, Abboud *et al.* (2011), no estudo Stop II, acompanhou 37 crianças em regime transfusional para profilaxia primária do AVC e identificou novo AVC silencioso em 3 delas, um risco residual de 8,1%, a despeito da manutenção do regime transfusional.

Assim, apesar de o risco de AVC evidente ou silencioso durante a aférese representar uma preocupação constante, os benefícios do bom controle da concentração de HbS foram levados em consideração, visto que o regime crônico de transfusões de troca manuais não estava permitindo o controle satisfatório para esses pacientes, nem tínhamos hemácias fenotipadas disponíveis suficientes para os procedimentos convencionais. Além disso, esses estudos que vincularam o estado de anemia crítica ao AVC clinicamente evidente ou silencioso não estavam relacionados à hemodiluição isovolêmica transitória durante a RBCX, um procedimento já incorporado ao protocolo do sistema de aférese Spectra Optia e em uso corrente.

Essas questões foram discutidas e acordadas com a equipe médica especializada que indicou a RBCX e foram compartilhadas com os pacientes e seus responsáveis legais, que aceitaram a proposta de RBCX em 2P ou 3P, que autorizaram sua realização com assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Após essas considerações, relatamos que os pacientes em RBCX para profilaxia secundária do AVC são acompanhados em ambulatório com avaliações clínicas, acompanhamento neurológico, submetidos a ressonâncias magnéticas de encéfalo periódicas e nenhum deles apresentou evidência clínica de novo AVC ou teve diagnóstico de AVC silencioso durante o período do estudo, de dezembro de 2006 até dezembro de 2017, embora não possamos descartar AVCs silenciosos, visto que o desenho do estudo não teve esse objetivo.

4.5 Espoliação de plaquetas

Observamos depleção plaquetária de 20,6% e 49,2%, respectivamente, para 2P e 3P e nenhum paciente apresentou contagens de plaquetas pós-aférese imediato com menos de 100.000 plaquetas/uL.

De outra forma, Tsitsikas *et al.* (2016) relataram redução média de 70% nas contagens de plaquetas pós-RBCX e contagens inferiores a 100.000 plaquetas/uL e 50.000/uL, respectivamente, em 49% e 6% dos procedimentos convencionais em 1P.

Nossos dados demonstram que a depleção plaquetária está correlacionada com as volemias processadas, com correlação de Spearman positiva e fraca para a técnica em 2P e positiva e moderada para a técnica em 3P.

Portanto, embora não possamos afirmar, devido a diferenças metodológicas com os outros estudos, acreditamos que a reduzida depleção plaquetária observada é mais uma das vantagens das técnicas em 2P e 3P, que, por serem mais eficientes, processam menor volume de sangue que a técnica em 1P.

4.6 Duração dos procedimentos

As fases automatizadas dos procedimentos em 2P e 3P são relativamente mais curtas que em 1P, com medianas de 34 min para 2P e 86 min para 3P. Entretanto, o tempo total inclui a fase de transfusão simples ao final que, devido às limitações inerentes aos riscos de sobrecarga de volume, são demoradas.

Em comparação com a estimativa de duração do procedimento com a técnica em 1P no procedimento simulado, utilizando o mesmo fluxo obtido no procedimento realizado em 2P e 3P, observou-se duração mediana de 47,5 min vs 211 min e 108 min vs 284 min, respectivamente, para 1P vs 2P e 1P vs 3P. Essa maior duração representa uma desvantagem dos métodos alternativos em 2P e 3P em relação aos procedimentos em 1P.

4.7 Hemácias coletadas para descarte

O volume de hemácias coletado para descarte e o conteúdo estimado em hemácias do doador que recircularam durante o procedimento permitem quantificar o desperdício de hemácias normais usadas durante o procedimento de troca, da doação recente, com longa vida útil.

Verificamos que o volume de hemácias coletadas nas técnicas alternativas foi relativamente pequeno, com medianas de 264 mL em 2P e de 659,5 mL, em 3P.

Na técnica em 2P, não há a possibilidade de recirculação, portanto, não há descarte de hemácias do doador, até porque a transfusão é posterior ao procedimento de sangria.

Na técnica em 3P, o conteúdo de hemácias do doador na bolsa de descarte apresentou mediana de 12,6%. Portanto, o desperdício de hemácias transfundidas na fase de troca foi de pequena monta, evidenciando uma vantagem da estratégia adotada de realizar a fase de troca em patamar mais baixo de Ht do receptor, o que permite reduzir o desperdício de hemácias normais usadas durante o procedimento.

4.8 Balanço de hemácias

O balanço positivo de hemácias por procedimento foi de 73 mL em 2P e de 44,4 mL em 3P, correspondendo a uma sobrecarga de ferro por procedimento de 84,7 mg em 2P e de 51 mg em 3P.

Essa avaliação deve ser vista com cautela, visto que no balanço positivo há um viés amostral decorrente da paciente número 1, que representou 49% (96/197) dos procedimentos analisados. Feita esta ressalva, verificamos que o balanço positivo é de pequena monta, demonstrando um dos benefícios da RBCX, o que facilita o manejo da sobrecarga de ferro.

Ao final do período do estudo, dos três pacientes em regime de manutenção com RBCX, apenas a paciente 1 continuava com necessidade de quelação, enquanto os pacientes 2 e 3 puderam ter interrompido o tratamento de quelação devido aos baixos níveis de ferritina sérica.

4.9 Custos

Análise comparativa dos custos não foi objeto de nosso estudo, mas a redução do consumo de hemácias e a gestão de nosso cadastro de doadores fenotipados com a busca retrospectiva de doadores possivelmente proporcionaram redução dos custos, lembrando que, segundo Kacker *et al.* (2014), a busca prospectiva de hemácias fenotipadas é cara e ineficaz.

4.10 Limitações deste estudo

O pequeno número de pacientes em regime de trocas automatizadas de manutenção.

Não se pode descartar a possibilidade de um possível viés amostral, visto que a paciente 1 representa 96/197 procedimentos, 64,3% (63/98) dos procedimentos em 2P e 33,3% (33/99) dos procedimentos em 3P.

A impossibilidade de comparar nossos procedimentos com procedimentos convencionais de troca de 1P efetivamente realizados, pois essas intervenções foram raras e nenhuma ocorreu no período do estudo com os mesmos pacientes.

CONCLUSÃO

5. CONCLUSÃO

Os procedimentos em 2P e 3P, dentro dos limites estipulados, são seguros, bem tolerados e, em relação aos procedimentos convencionais simulados de 1P, resultam em substancial redução no consumo de hemácias.

A utilização de CH duplas, obtidas por aférese de doadores de repetição fenotipados e vinculados, permite extraordinária redução da exposição a diferentes doadores e, nesse sentido, a associação dessas estratégias tem efeito sinérgico e o potencial de reduzir significativamente os riscos transfusionais, em especial, os associados à aloimunização e justificam uma maior liberalidade nas indicações de RBCX.

Embora a técnica alternativa em 2P seja a mais eficiente, sua eficácia é limitada e seu uso é idealmente restrito a intervenções isoladas nas quais a eficácia desejada seja acessível com esta técnica, ou quando os concentrados de hemácias fenotipados disponíveis forem insuficientes para técnicas de trocas mais eficazes.

A técnica alternativa em 3P pode ser ampliada pela utilização de maior número de unidades de CH em sua fase de troca e com isso permitir metas de FCR mais ambiciosas, não inferiores às alcançadas pelos procedimentos convencionais em 1P, o que pode representar um próximo passo de investigação clínica.

Metas de FCR muito agressivas, embora aumentem o intervalo entre as trocas, reduzem a eficiência do processo e aumentam muito o consumo de hemácias. Acreditamos que nosso trabalho deve inspirar uma reflexão a esse respeito e contribuir na busca do equilíbrio adequado entre os intervalos e a exposição à transfusão de sangue.

Por fim, e não menos importante, esperamos um impacto favorável na redução dos custos das RBCX, quer pela redução do consumo de hemácias, quer pela otimização da gestão do cadastro de doadores com fenótipo estendido e, nesse aspecto, as estratégias adotadas nesse estudo podem contribuir para ampliar o acesso a esta tecnologia de alto custo.

Referências

- ABBOUD, M. R. et al. Discontinuing prophylactic transfusions increases the risk of silent brain infarction in children with sickle cell disease: data from STOP II. **Blood**, v. 118, n. 4, p. 894–898, 28 jul. 2011.
- ADAMS, ROBERT J.; BRAMBILLA, D. Discontinuing Prophylactic Transfusions Used to Prevent Stroke in Sickle Cell Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 353, n. 26, p. 2769–2778, 29 dez. 2005.
- ADAMS, R. et al. The Use of Transcranial Ultrasonography to Predict Stroke in Sickle Cell Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 326, n. 9, p. 605–610, 27 fev. 1992.
- ADAMS, R. J. et al. Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia. **Controlled Clinical Trials**, v. 19, n. 1, p. 110–129, fev. 1998a.
- ADAMS, R. J. et al. Prevention of a First Stroke by Transfusions in Children with Sickle Cell Anemia and Abnormal Results on Transcranial Doppler Ultrasonography. **New England Journal of Medicine**, v. 339, n. 1, p. 5–11, 2 jul. 1998b.
- AFENYI-ANNAN, A. et al. Blood bank management of sickle cell patients at comprehensive sickle cell centers. **Transfusion**, v. 47, n. 11, p. 2089–2097, nov. 2007.
- BROUSSE, V. et al. Acute splenic sequestration crisis in sickle cell disease: cohort study of 190 paediatric patients. **British Journal of Haematology**, v. 156, n. 5, p. 643–648, mar. 2012.
- CERQUEIRA, N. F.; YOSHIDA, W. B. Óxido nítrico: revisão. **Acta Cirurgica** Brasileira, v. 17, n. 6, p. 417–423, 2002.
- CHOU, S. T. et al. High prevalence of red blood cell alloimmunization in sickle cell disease despite transfusion from Rh-matched minority donors. **Blood**, v. 122, n. 6, p. 1062–1071, 8 ago. 2013.
- CHOU, S. T. Transfusion therapy for sickle cell disease: a balancing act. **Hematology**, v. 2013, n. 1, p. 439–446, 1 dez. 2013.
- COSTA, F.F.; CONRAN, N.; FERTRIN, K. Y. Anemia Falciforme. In: ZAGO, M.A.; FALCÃO, R.P.; PASQUINI, R. (Ed.). **Tratado de Hematologia**. 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2013. p. 205–223.
- COSTA, F. F. Anemia Falciforme. In: ZAGO, M.A.; FALCÃO, R.P.; PASQUINI, R. (Ed.). **Hematologia:Fundamentos e Prática**. 1. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2001. p. 289–307.
- DAVIES, SALLY C. OLATUNJI, P. O. Blood Transfusion in Sickle Cell Disease. **Vox Sanguinis**, v. 68, p. 145–151, 7 out. 1995.
- HOWARD, J. et al. The Transfusion Alternatives Preoperatively in Sickle Cell Disease (TAPS) study: a randomised, controlled, multicentre clinical trial. **The Lancet**, v. 381, n. 9870, p. 930–938, mar. 2013.
- KACKER, S. et al. Cost-effectiveness of prospective red blood cell antigen matching to prevent alloimmunization among sickle cell patients. **Transfusion**, v. 54, n. 1, p. 86–97, jan. 2014.
- KARAFIN, M. S.; DENOMME, G. A.; BRYANT, B. J. The future of red blood cell

alloimmunization risk reduction. **Transfusion**, v. 55, n. 1, p. 220–221, jan. 2015.

- KIM, H. C. Red cell exchange: special focus on sickle cell disease. **Hematology**, v. 2014, n. 1, p. 450–456, 5 dez. 2014.
- KOEHL, B. et al. Comparison of automated erythrocytapheresis versus manual exchange transfusion to treat cerebral macrovasculopathy in sickle cell anemia. **Transfusion**, v. 56, n. 5, p. 1121–1128, 2016.
- KUO, K. H. M. et al. A comparison of chronic manual and automated red blood cell exchange transfusion in sickle cell disease patients. **British Journal of Haematology**, v. 170, n. 3, p. 425–428, ago. 2015.
- LERVOLINO, L. G. et al. Prevalence of sickle cell disease and sickle cell trait in national neonatal screening studies. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 33, n. 1, p. 49–54, 2011.
- LUSHER, J. M.; HAGHIGHAT, H.; KHALIFA, A. S. A prophylactic transfusion program for children with sickle cell anemia complicated by CNS infarction. **American Journal of Hematology**, v. 1, n. 2, p. 265–273, 1976.
- MATEVOSYAN, K.; ANDERSON, C.; SARODE, R. Isovolemic hemodilution-red cell exchange for prevention of cerebrovascular accident in sickle cell anemia: The standard operating procedure. **Journal of Clinical Apheresis**, v. 27, n. 2, p. 88–92, 2012.
- MILLER, S. T. et al. Impact of chronic transfusion on incidence of pain and acute chest syndrome during the Stroke Prevention Trial (STOP) in sickle-cell anemia. **Journal of Pediatrics**, v. 139, n. 6, p. 785–789, 2001.
- MÖRTZELL HENRIKSSON, M. et al. Adverse events in apheresis: An update of the WAA registry data. **Transfusion and Apheresis Science**, v. 54, n. 1, p. 2–15, 2016.
- MYERS, L. et al. Isovolemic hemodilution-red blood cell exchange (IHD-RBCX) is superior to red blood cell exchange (RBCX) in the management of Sickle Cell Disease (SCD) patients on hypertransfusion programs following cerebrovascular accident (CVA). **Blood**, n. 102, p. 764a, 2003.
- NATIONAL HEART, LUNG, AND B. I. Clinical Alert: Periodic Transfusions Lower Stroke Risk in Children with Sickle Cell Anemia. 1997, p. 1–4.
- OHENE-FREMPONG, B. K. et al. Cerebrovascular Accidents in Sickle Cell Disease: Rates and Risk Factors. **European Journal of Pediatrics**, v. 152, p. 288–295, 1998.
- PALIS, J. ; SEGEL, G. B. Hematology of the fetus and newborn. In: KAUSHANSKY, K.; LICHTMAN, M.A.; BEUTLER, E.; KIPPS, T.J.; SELIGSOHN, U.; PRCHAL, J. T. (Ed.). . **Willians Hematology**. 8th. ed. [s.l.] McGraw-Hill, 2010. p. 87–104.
- PEGELOW, C. H. et al. Risk of recurrent stroke in patients with sickle cell disease treated with erythrocyte transfusions. **The Journal of pediatrics**, v. 126, n. 6, p. 896–899, 1995.
- PORTER, J.; VIPRAKASIT, V.; KATTAMIS, A. Iron overload and chelation. In: CAPPELLINI, M.D.; COHEN, A.; PORTER, J.; TAHER, A.; VIPRAKASIT, V. (Ed.). . **Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT)**. 3rd. ed. Nicosia: Thalassaemia International Federation, 2014. p. 42–97.
- PRADO-JR, B. P. A. et al. Eritrocitaférese automática com hemodiluição normovolêmica

na anemia falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, p. S3-382, 2007.

- PRADO-JR, B. P. A. et al. Eritrocitaférese automática em duas fases, reduzindo o consumo de hemácias. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 30, p. S4-381, 2008.
- PRADO-JR, B. P. A. et al. Eritrocitaférese automática: reduzindo a exposição a doadores. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, 2010.
- PRADO-JR, B. P. A. et al. Case report: a three phase erythrocytapheresis using Cobe Spectra machine reduces exposure to blood donors in patients with sickle cell disease. **Journal of Clinical Apheresis**, abr. 2015. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jca.21385>. Acesso em: 31 mai. 2019.
- REES, D. C.; WILLIAMS, T. N.; GLADWIN, M. T. Sickle-cell disease. **The Lancet**, v. 376, n. 9757, p. 2018–2031, dez. 2010.
- RUSSELL, M. O. et al. Effect of transfusion therapy on arteriographic abnormalities and on recurrence of stroke in sickle cell disease. **Blood**, 1984.
- SARODE, R. et al. Advantages of isovolemic hemodilution-red cell exchange therapy to prevent recurrent stroke in sickle cell anemia patients. **Journal of Clinical Apheresis**, v. 26, n. 4, p. 200–207, 2011.
- 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**, v. 31, n. 3, p. 149–338, jun. 2016.
- SCOTHORN, D. J. et al. Risk of recurrent stroke in children with sickle cell disease receiving blood transfusion therapy for at least five years after initial stroke. **The Journal of Pediatrics**, v. 140, n. 3, p. 348–354, 2002.
- SMITH-WHITLEY, K. et al. Epidemiology of human parvovirus B19 in children with sickle cell disease. **Blood**, v. 103, n. 2, p. 422–427, 15 jan. 2004.
- SWERDLOW, P. S. Red Cell Exchange in Sickle Cell Disease. **ASH Education Program Book**, v. 2006, n. 1, p. 48–53, 2006.
- TERUMO BCT. **Red Blood Cell Exchange Spectra Optia® Apheresis System**.s.d.a. Disponível em: <https://www.terumobct.com/Public/306611315.pdf>. Acesso em: 31 mai. 2019.
- TERUMO BCT. **Cobe Spectra® Apheresis System Essentials Guide**. s.d.b. Disponível em: <https://www.terumobct.com/Member/777098579.pdf>. Acesso em 31 mai. 2019.
- TERUMO BCT. **Spectra Optia® Apheresis System Essentials**. s.d.c. Disponível em: <www.terumobct.com/Member/777377708.pdf>. Acesso em: 31 mai. 2019.
- TSITSIKAS, D. A. et al. Safety, Tolerability, and Outcomes of Regular Automated Red Cell Exchange Transfusion in the Management of Sickle Cell Disease. **Journal of Clinical Apheresis**, v. 31, n. 6, p. 545–550, 2011.
- VICHINSKY, E. P. et al. Causes and Outcomes of the Acute Chest Syndrome in Sickle Cell Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 342, n. 25, p. 1855–1865, 22 jun.

2000.

- VICHINSKY, E. P. et al. Prospective RBC phenotype matching in a stroke-prevention trial in sickle cell anemia: a multicenter transfusion trial. **Transfusion**, v. 41, n. 9, p. 1086–1092, set. 2001.
- WAHL, S.; QUIROLO, K. C. Current issues in blood transfusion for sickle cell disease. **Current Opinion in Pediatrics**, v. 21, n. 1, p. 15–21, fev. 2009.
- WARE, R. E. et al. Hydroxycarbamide versus chronic transfusion for maintenance of transcranial doppler flow velocities in children with sickle cell anaemia—TCD With Transfusions Changing to Hydroxyurea (TWiTCH): a multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority trial. **The Lancet**, v. 6736, n. 10019, p. 1–10, 2016.
- WEINSTEIN, R. Basic Principles of Therapeutic Blood Exchange. In: MCLEOD, BRUCE C.; SZCZEPIORKOWSKI, Z.M.; WEINSTEIN, R.; WINTERS, J. (Ed.). **Apheresis: Principles and Pratice**. 3rd. ed. Bethesda: AABB Press, 2010. p. 269–293.
- YAWN, B. P. et al. Management of Sickle Cell Disease: Summary of the 2014 Evidence-Based Report by Expert Panel Members. **JAMA**, v. 312, n. 10, p. 1033-1048, 10 set. 2014.
- ZIMMERMAN, S. A et al. Hydroxyurea therapy lowers transcranial Doppler flow velocities in children with sickle cell anemia. **English Journal**, v. 110, n. 3, p. 1043–1047, 2007.

USP - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Eritrocitaférese automatizada: estratégias para a redução do consumo de hemácias e a exposição a doadores de sangue

Pesquisador: Benedito de Pina Almeida Prado Júnior

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 81823417.6.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.525.289

Apresentação do Projeto:

A transfusão de hemácias na anemia falciforme tem benefícios bem estabelecidos no tratamento das complicações agudas e na profilaxia das crônicas. Ao mesmo tempo em que corrige o déficit de transporte de oxigênio associado à anemia, diminui a proporção de hemácias S circulantes, melhora a reologia do sangue, a perfusão tecidual, aborta o ciclo patológico vasoclusivo-hemolítico e suprime a produção medular de hemácias S. De outro lado, o aumento da viscosidade do sangue, a aloimunização, a sobregarga de ferro, a hipervolemia e as doenças infecciosas transmissíveis são seus fatores limitantes. A transfusão de troca manual evita a hiperviscosidade e reduz a sobrecarga de ferro, embora aumente o consumo de sangue e a exposição a doadores. A eritrocitaférese automatizada, embora mais cara, tornou o processo mais fácil, rápido e seguro que a transfusão de troca, pois é isovolêmica e permite obter os resultados desejados finais de hematócrito e hemoglobina S pós-troca com maior precisão. A sobrecarga de ferro tendendo a neutralidade e intervalos maiores entre as transfusões podem representar redução considerável nos custos sociais e econômicos. Apesar dessas vantagens, devido à maior recirculação e descarte de hemácias transfundidas, a automação aumenta a exposição a diferentes doadores de sangue e agrava os riscos associados, em especial a aloimunização, o que limita o método. Desde 2006, realizamos trocas automatizadas no preparo de pacientes para o transplante de medula óssea e na profilaxia secundária do acidente vascular cerebral. Constrangidos pela escassez de concentrados de hemácias exigidos para as trocas convencionais, adotamos protocolos de troca automatizada

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

que associam depleção isovolêmica e transfusões simples, com ou sem uma fase intermediária de troca, associadas ao uso preferencial de hemácias duplas, obtidas por aférese de doadores vinculados ao paciente e pretendemos demonstrar redução importante no consumo de sangue e na exposição a diferentes doadores em relação à técnica convencional de troca automatizada em fase única utilizando concentrado de hemácias leucorreduzidos obtidos de doações de sangue total.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo 1: Comparar os resultados de consumo de hemácias entre os métodos estudados de troca eritrocitária automatizada em duas fases e em três fases com o consumo estimado da técnica convencional de Troca eritrocitária automatizada simples, em fase única.Objetivo 2: Comparar a exposição a diferentes doadores de sangue proporcionados pela estratégia de utilizar coleta de hemácias duplas de doador único por aférese de

doadores vinculados aos pacientes comparado com o uso de concentrado de hemácias obtidos pela doação de sangue total de doadores não vinculados aos pacientes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Riscos a privacidade dos dados constantes nos registros.O levantamento dos dados não traz riscos à saúde doas pacientes.

Benefícios: Nenhum benefício pessoal direto, mas muitos para a sociedade. A publicidade dos achados poderá permitir melhor manejo dos regimes de transfusão na anemia falciforme, reduzindo o consumo de concentrado de hemácias e a exposição a diferentes doadores de sangue, características essas que estão associadas a eventos adversos que limitam a terapia transfusional e as trocas automatizadas de hemácias.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Análise dos registros de eritrocitaféreses automatizadas realizadas em pacientes com anemia falciforme em regime de transfusão de hemácias para profilaxia secundária do acidente vascular cerebral ou incidentalmente para o preparo pré transplante de medula óssea realizadas no Centro Regional de Hemoterapia do HCFMRP-USP no período de dezembro de 2006 até dezembro de 2017. Esses pacientes foram submetidos a duas técnicas distintas de troca eritrocitária (duas fases e, ou, três fases) e seus resultados de consumo de sangue e exposição a diferentes doadores de sangue serão comparados com a técnica convencional de eritrocitaférese automatizada de fase única simulados no equipamento de Spectra Optia.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O Pesquisador encaminhou resposta ao Parecer Consubstanciado anteriormente emitido por este CEP. Solicita a dispensa da aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e esclarece que conforme a metodologia, cada paciente terá uma identificação alfanumérica. Os doadores serão identificados por números com a garantia profissional e institucional de preservação do sigilo.

Recomendações:

não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa, assim como a solicitação de dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1059585.pdf	08/02/2018 10:29:08		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Solicitacao_de_dispensa_do_TCLE_versao_2.pdf	08/02/2018 10:28:15	Benedito de Pina Almeida Prado Júnior	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Carta_ao_CEP_Recurso_do_pesquisador.pdf	07/02/2018 14:30:05	Benedito de Pina Almeida Prado Júnior	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_Para_Pesquisa_Eritrocitaferese_Automatizada.pdf	08/01/2018 17:08:26	Benedito de Pina Almeida Prado Júnior	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_Consentimento_Livre_e_Esclarecido_com_Assentimento_versao_2.pdf	07/01/2018 20:13:14	Benedito de Pina Almeida Prado Júnior	Aceito

Continuação do Parecer: 2.525.289

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_ERITROCITAFERESE_AUTOMATIZADA_ao_CEP_12_2017.pdf	31/12/2017 00:34:35	Benedito de Pina Almeida Prado Júnior	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacao_da_UPC_e_do_Departamento_Eritrocitaferese_Automatizada.pdf	31/12/2017 00:29:43	Benedito de Pina Almeida Prado Júnior	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_de_Compromisso_Institucional_Centro_Regional_de_Hemoterapia.pdf	31/12/2017 00:28:53	Benedito de Pina Almeida Prado Júnior	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacao_do_Centro_Regional_de_Hemoterapia_Projeto_Eritrocitaferese_Automatizada.pdf	31/12/2017 00:24:49	Benedito de Pina Almeida Prado Júnior	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Solicitacao_de_dispensa_do_TCLE.pdf	30/12/2017 23:58:25	Benedito de Pina Almeida Prado Júnior	Aceito
Orçamento	Orcamento_Eritrocitaferese_Automatizada.pdf	30/12/2017 23:56:50	Benedito de Pina Almeida Prado Júnior	Aceito
Cronograma	Cronograma_do_Projeto_Eritrocitaferese_Automatizada.pdf	30/12/2017 23:53:33	Benedito de Pina Almeida Prado Júnior	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

RIBEIRAO PRETO, 05 de Março de 2018

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

	HEMOCENTRO RP	
	REGISTRO DE AFÉRESE	REV.: 1
	AFÉRESE TERAPÊUTICA - ERITROCITAFÉRESE	P.: 1/2

Troca ☐ Troca e transfusão ☐ Depleção e troca ☐ Depleção e transfusão ☐ Depleção, troca e transfusão ☐

Data:_____ Sessão:_____ PF:_____ RGHCFMRP:_____

Paciente: _____

Acesso Venoso: _____ Clínica: _____ Leito ( ) _____ Sala de Aférese ( )

Diag: _____ Indicação: _____

PA pré: _____ Pulso pré: _____ Temp. pré: _____ Sat O_2: _____

PROCEDIMENTO

	FABRICANTE	Nº DE LOTE	VALIDADE
Kit			
Anti-Coag.			
SF			

Amostra Paciente		GV x 10^6 /µL	Hb g/dL	Htc %	GB x 10^3/µL	Plaq x 10^3/µL	HbS %
	Pré RBCX						
	Pós Depleção						X
	Pós Troca						
	Pós Transfusão						
Amostra da Bolsa		**GV x 10^6 /µL**	**Hb g/dL**	**Htc %**	**GB x 10^3/µL**	**Plaq x 10^3/µL**	**HbS %**
	Pós Depleção						X
	Pós Troca						

Planejamento							
Equipamento	Versão Software	Sexo	Peso (Kg)	Altura (m)	Volemia (ml)	Htc mínimo %	Htc final %

Início: ____:____

Fase de Depleção Isovolêmica

ACD ml	Entrada ml	Coletado ml	Reposição SF 0,9%, ml	F. Comp./rpm	Tempo min	FC bpm	PA mmHg	Sat O_2 %	Temp Cº
							___/___		

	HEMOCENTRO RP	
	REGISTRO DE AFÉRESE	**REV.: 1**
	AFÉRESE TERAPÊUTICA - ERITROCITAFÉRESE	**P.: 2/2**

Fase de Troca

Bolsas: _____ HTC médio %: _____

ACD ml	Entrada ml	Coletado ml	Reposição CHL, ml	F. Comp./rpm	Tempo min	FC bpm	PA mmHg	Sat O_2 %	Temp Cº
							____/____		

Fase de Transfusões

Bolsas: _____ HTC médio %:_____

Bolsas	Volume	Tempo	Sat O_2	FC	PA
					____/____
					____/____
					____/____
Total					

Valores do Procedimento	**Inicial**	**Final**
Reposto: Depleção	SF 0,9%	SF 0,9%
Reposto: Troca	CHL_____ %	CHL_____ %
Balanço Hídrico (ml)		
Balanço Hídrico (%)		
Sangue Removido (ml)		
Tempo de procedimento (min)		
FCR (%)		
Hematócrito programado (%)		
Reposto (ml): Depleção		
Reposto (ml): Troca		
ACD (ml)		
Entrada (ml)		
Bolsa de Remoção (ml)		
Reposição (ml)		

Balanço Hídrico (ml)	
ACD	
Bolsa de Remoção	
Reposição usada	
Conjunto	
Reinfusão	
Subtotal	
Bolus	
Líquido Adicional	
Balanço Hídrico Total	
ACD-A ao paciente	

Intercorrências ( ) NÃO( ) SIM

Medicações:_____

OBSERVAÇÕES

Equipe Técnica: _____ Equipe Médica: _____