

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
MESTRADO PROFISSIONAL EM HEMOTERAPIA E BIOTECNOLOGIA**

**NIXON RAMOS DA SILVA**

**Punção periférica da jugular externa para coleta de células progenitoras  
hematopoéticas de sangue periférico**

Ribeirão Preto – SP

2017

**NIXON RAMOS DA SILVA**

**Punção periférica da jugular externa para coleta de células progenitoras  
hematopoéticas de sangue periférico**

Dissertação apresentada à  
Faculdade de Medicina de Ribeirão  
Preto da Universidade de São  
Paulo, para obtenção do título de  
Mestre em Ciências.

Área de concentração: hemoterapia  
e Medicina Transfusional

Orientador: Dr. Gil Cunha De  
Santis.

“ 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)”.

Ribeirão Preto – SP

2017

### Ficha Catalográfica

S586p

Silva, Nixon Ramos da  
Punção periférica da jugular externa para coleta de células  
progenitoras hematopoéticas de sangue periférico./ Nixon  
Ramos da Silva – Ribeirão Preto, 2017.

41f.; il. 30cm

Dissertação de mestrado apresentada à Faculdade de  
Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

Área de concentração: Hemoterapia e Medicina  
Transfusional

Orientador: Dr. Gil Cunha De Santis

1. Células progenitoras. 2. Veia jugular. 3. Flebotomia. 4.  
Fossa cubital.

CDU 615.38

## FOLHA DE APROVAÇÃO

### Punção periférica da jugular externa para coleta de células progenitoras hematopoéticas de sangue periférico

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: hemoterapia e Medicina Transfusional

#### Banca examinadora

Prof. Dr. : \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Aprovado em:

*Dedico este trabalho à **minha esposa**,  
e **meus irmãos** pelo carinho e  
atenção que prestam a mim. Aos  
**meus pais** por serem minha fonte  
inspiradora.*

## AGRADECIMENTOS

A **Deus**, que sempre me acompanha em todas as fases da minha vida, guiando-me, inspirando-me e protegendo-me.” Até aqui nos ajudou o Senhor”.

Ao estimado **Prof. Dr. Gil Cunha De Santis** e **Prof. Dr. José Francisco C. Marques** pelo apoio, simplicidade e alegria que fez com que tornasse sutil minha dedicação.

Aos **amigos do Hemonúcleo** do Hospital de Câncer de Barretos, em especial ao **Enf. Silvio Lemos Gonçalves** e **Enf. Selma Mendes Fidelis** que sempre me apoiou em momentos difíceis da minha vida.

A equipe de apoio do Hospital de Câncer de Barretos, especialmente aos professores de bioestatística, **Cleyton Zanardo de Oliveira** e **Marco Antonio de Oliveira**. Aos amigos que me ajudaram no desenvolvimento deste trabalho com muito amor e carinho **Allini Mafra da Costa** e **Thiago Buosi Silva**.

Aos Médicos da minha equipe **Dra. Alessandra Degrande Petta**, **Dra. Aline Fernanda Ramos**, **Dr. George Mauricio Navarro Barros**, **Dr. Gilberto de Freitas Colli**, **Dra. Iara Zaparoli Gonçalves**, **Dr. Nelson Siqueira de Castro**, **Dr. Eduardo José de Alencar Paton**, **Dra. Vanessa Almeida Pádua**, pela compreensão.

Ao **Hemocentro de Ribeirão Preto**, local onde pude recorrer para aumentar meus conhecimentos em hemoterapia desde 2002. Em especial a **Dr<sup>a</sup>. Eugênia Maria Amorim Ubiali** e minha amiga **Ana Paula Rocha Diniz Zanelli** pelo apoio dado sempre.

Ao amigo **Renaldo Perez** pelo incentivo psicológico dado por esta conquista desde o início, meio e fim.

*“Tudo vale a pena, se a alma não é pequena”*

**Fernando Pessoa**

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>%</b>	Por cento
<b>µl</b>	Microlitros
<b>ABTO</b>	Associação Brasileira de Transplante de Órgãos
<b>ANVISA</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>CD34+</b>	Marcador da célula progenitora por citometria de fluxo
<b>CPHs</b>	Células progenitoras hematopoéticas
<b>CPHSP</b>	Células progenitoras hematopoéticas de sangue periférico
<b>CVC</b>	Cateter venoso central
<b>dp</b>	Desvio padrão
<b>HCB</b>	Hospital de Câncer de Barretos
<b>HLA</b>	Antígeno leucocitário humano
<b>Kg</b>	Quilograma
<b>mL</b>	Mililitros
<b>mm</b>	Milímetros
<b>MO</b>	Medula óssea
<b>MS</b>	Ministério da saúde
<b>NAP</b>	Núcleo de apoio ao pesquisador
<b>TCLE</b>	Termo de consentimento livre e esclarecido
<b>TCPH</b>	Transplante de células progenitoras hematopoéticas

## RESUMO

Silva, NR. Punção periférica da jugular externa para coleta de células progenitoras hematopoéticas de sangue periférico (dissertação). Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Programa de pós-graduação, mestrado profissional em hemoterapia e biotecnologia, 2017. 41 f.

**Introdução:** O transplante autólogo de células progenitoras hematopoéticas é indicado para tratamento de várias doenças neoplásicas e não-neoplásicas, tais como linfoma, mieloma múltiplo e doenças autoimunes. Para isso, é imprescindível coletar as células progenitoras hematopoéticas (CPHs), em geral mobilizadas para o sangue periférico, por meio de equipamentos de aférese e acesso venoso adequado, seja de veia periférica seja de veia central quando a primeira não for adequada. Usualmente, o acesso periférico se dá por veia da fossa cubital. Entretanto, a veia jugular externa também poderia ser uma opção em pacientes em que a veia cubital não proporcionar fluxo sanguíneo adequado, uma possibilidade ainda muito pouco explorada nesse contexto. **Objetivos:** Avaliar a viabilidade de coletar CPHs pela veia jugular externa em pacientes que não tem acesso por meio da veia da fossa cubital. **Métodos:** Trata-se de estudo observacional do tipo transversal, com coleta retrospectiva dos dados por meio da análise das fichas médicas arquivadas no Hemonúcleo do Hospital de Câncer de Barretos. A amostra foi composta de 26 indivíduos, sendo que 13 (50%) dos participantes tiveram a punção da veia jugular externa e os outros 13 (50%) foram extraídos aleatoriamente do conjunto de 913 pacientes que tiveram a punção da veia da fossa cubital para equilíbrio numérico das amostras, no período de 2007 a 2014. **Resultados:** Dos 26 participantes do estudo, 19 (76,9%) foram do sexo masculino e 7 (23,1%) do sexo feminino. Entre as doenças, o mieloma foi a mais prevalente, não houve diferença quanto ao diagnóstico entre os dois grupos fossa cubital e jugular. As médias de células CD34+ coletadas no grupo fossa cubital e no grupo jugular foram de  $10,0 \times 10^6/\text{kg}$  e  $5,1 \times 10^6/\text{kg}$ , respectivamente ( $p=0,20$ ). As volemias processadas foram de 4,2 e 4,4 para

os grupos fossa cubital de jugular ( $p=0,12$ ). O fluxo médio de aspiração do sangue foi de  $69\pm 17$  mL/minuto e  $62\pm 17$  mL/minuto ( $p=0,29$ ). **Conclusão:** Há viabilidade da coleta de CPH por via jugular externa.

**Palavras-chave:** Células progenitoras; veia jugular; flebotomia; fossa cubital.

## ABSTRACT

Silva, NR. Peripheral puncture of the external jugular for collecting hematopoietic progenitor cells from peripheral blood (dissertation). Ribeirao Preto: University of São Paulo. Faculty of Medicine. Graduate program, professional master's degree in hemotherapy and biotechnology, 2017. 41 f.

**Introduction:** Autologous hematopoietic progenitor cell transplantation is indicated for the treatment of various neoplastic and non-neoplastic diseases, such as lymphoma, multiple myeloma, and autoimmune diseases. For this, it is essential to collect the hematopoietic progenitor cells (CPHs), usually mobilized into the peripheral blood, by means of apheresis devices and adequate venous access, either peripheral vein or central vein when the former is not adequate. Usually, the peripheral access is by the ulnar fossa vein. However, the external jugular vein could also be an option in patients where the ulnar vein does not provide adequate blood flow, a possibility still very little explored in this context. **Objectives:** To evaluate the feasibility of collecting CPHs through the external jugular vein in patients who do not have access through the ulnar fossa vein. **Methods:** It is an observational cross-sectional study, with retrospective data collection through the analysis of the medical records filed at the Barretos Cancer Hospital. The sample consisted of 26 individuals; 13 (50%) of the participants had external jugular vein puncture and the other 13 (50%) were randomly extracted from a set of 913 patients who had ulnar fossa vein puncture to numerical equilibrium of the samples from 2007 to 2014. **Results:** Of the 26 participants in the study, 19 (76.9%) were male and 7 (23.1%) were female. Among the diseases, myeloma was the most prevalent; there was no difference in diagnosis between the two groups of ulnar and jugular fossa. The mean CD34<sup>+</sup> cells collected in the cubital fossa group and in the jugular group were  $10.0 \times 10^6/\text{kg}$  and  $5.1 \times 10^6/\text{kg}$ , respectively ( $p=0.20$ ). The blood volumes processed were 4.2 and 4.4 for the jugular fossa group ( $p=0.12$ ). The mean blood aspiration flow was  $69 \pm 17$  mL/min and  $62 \pm 17$  mL/min ( $p=0.29$ ).

**Conclusion:** there is viability of the collection of CPHs by external jugular vein.

**Keywords:** Stem cells; jugular veins; phlebotomy; cubital fossa.

## SUMÁRIO

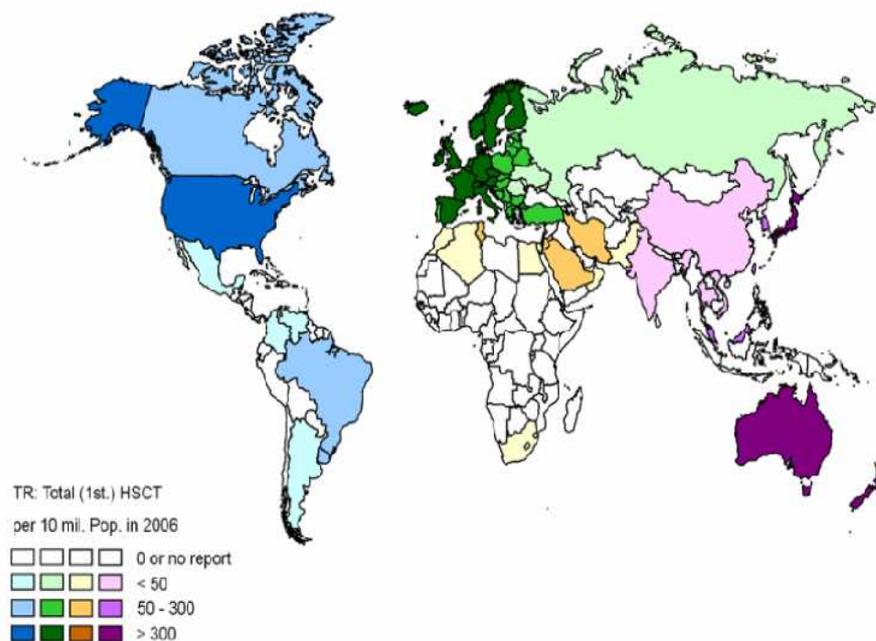
1 Introdução .....	2
2 Justificativa .....	6
3 Objetivos .....	7
3.1 Objetivo Geral.....	7
3.2 Objetivos Específicos .....	7
4 Material e método.....	8
4.1 Desenho do estudo.....	8
4.4.1 Critérios de inclusão .....	8
4.4.2 Critérios de exclusão .....	9
4.5 Tamanho da amostra.....	9
4.6 Aspectos Éticos.....	9
4.8 Análise estatística.....	10
5 Resultados .....	12
5.1 Caracterização da amostra.....	12
5.2 Comparação das quantidades de células CD34+ circulantes entre os dois acessos periféricos (jugular vs. fossa cubital).....	15
5.3 Comparação da eficiência (volemia processada) da coleta das CPHSP para TCPHs, entre os dois acessos periféricos (jugular vs. fossa cubital) .....	18
5.4 Comparação do <i>inlet</i> médio do fluxo aspirado de sangue entre os dois acessos periféricos (jugular e fossa cubital) .....	20
5.5 Comparação do tempo de coleta de células CD34+ entre os dois acessos periféricos (jugular e fossa cubital). .....	22
5.6 Avaliação da quantidade de células CD34+ coletadas pela veia jugular externa e pela veia da fossa cubital em relação aos valores de contagem de células desejados.....	24
6 Discussão.....	27
7 Considerações finais .....	34
8 Conclusões.....	36

Referências bibliográficas.....	37
ANEXOS .....	40

## 1 Introdução

As equipes de transplante têm aumentado em todo mundo pelo acesso a novas drogas e tecnologias disponíveis. Portanto, grupos que realizam este procedimento cada vez mais desenvolvem protocolos para as diversas modalidades de coletas e infusão de células progenitoras hematopoéticas do sangue periférico (CPHSP) ou provenientes da medula óssea. Essas células são do próprio paciente, de um familiar ou de bancos públicos que as coletam e ou criopreservam para uso posterior com o compromisso de fornecer terapias modernas para tratamento de doenças que antes eram de difícil tratamento<sup>1</sup>.

A figura abaixo demonstram as quantidades de TCPH e os respectivos países que os realizam.



**Figura 1:**Distribuição Global de TCPH em 2006 <sup>1</sup>.

Nos últimos 35 anos o número de transplante de células progenitoras hematopoéticas (TCPHs) vem aumentando no mundo. Estima-se que foram realizados mais de um milhão de transplantes, sendo constatada uma crescente sem que seja saturado o número desta terapia. Dados coletados de janeiro de 2006 a dezembro de 2014, em 1.516 centros transplantadores de 75

países, incluindo o Brasil relatam que foram realizados 953.651 procedimentos<sup>1</sup>.

Como descrito em muitos países, no Brasil também registra-se uma crescente neste tipo de transplante. Em 2005 registrou-se 1.217 transplantes de medula óssea, sendo que no ano de 2015 este número quase que dobrou (Tabela 1)<sup>2</sup>.

**Tabela 1:** Número de transplantes de Medula Óssea por ano no Brasil (2005-2015).

Ano	Total de transplantes de medula óssea
2005	1.217
2006	1.420
2007	1.459
2008	1.494
2009	1.593
2010	1.629
2011	1.747
2012	1.753
2013	1.813
2014	2.013
2015	2.137

**Fonte:** Adaptada da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (2016)

A medula óssea caracteriza-se por um tecido gorduroso encontrado principalmente no interior dos ossos longos, e tem como função produzir as células sanguíneas: glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas, por meio das células progenitoras do adulto<sup>3</sup>.

Na medula óssea encontram-se as células progenitoras hematopoéticas (CPHs). Estas células sofrem estímulos do organismo e se diferenciam em linhagens mielóides e linfóides para produzir as células maduras do sangue, processo denominado hematopoese<sup>4</sup>.

No adulto sadio sua produção e exportação celulares para o sangue periférico giram em torno de 2,5 bilhões de hemácias, 2,5 bilhões de plaquetas e um bilhão de granulócitos por quilo de massa corporal por dia. Essa atividade proliferativa é ajustada para os requerimentos do momento, podendo ser aumentada em até oito a dez vezes deste valor normal, se necessário<sup>5</sup>.

Ressalta-se que algumas patologias podem acometer o funcionamento deste órgão. Nesses casos uma das alternativas de tratamento é o TCPHs. Este transplante pode ser realizado por aspiração de medula óssea, células do cordão umbilical placentário ou por coleta de sangue periférico, que constitui objeto de estudo deste trabalho<sup>6</sup>. O TCPHs de sangue periférico é definido como uma terapia celular para o tratamento tanto de doenças neoplásicas quanto não neoplásicas<sup>7</sup>.

O sucesso do TCPHs em alguns pacientes com doença avançada permitiu considerá-lo uma alternativa de tratamento e classificam-se em autólogo (o paciente doa para ele mesmo), singênico (entre irmãos gêmeos univitelinos) e alogênico, que pode ser aparentado (a doação é feita entre irmãos) e não aparentado (doação realizada por doador de bancos de medula, sendo antígeno leucocitário humano – HLA – compatível)<sup>8</sup>.

Inúmeras patologias podem ser beneficiadas com esta modalidade de tratamento. O transplante autólogo usualmente pode ser utilizado em casos de linfoma de Hodgkin e não Hodgkin, mieloma múltiplo, leucemias, tumores de testículos e doenças autoimunes. O alogênico, por sua vez, é indicado principalmente em casos de leucemias e anemia aplástica<sup>9</sup>.

Para a realização do TCPHs, são utilizadas duas técnicas de coleta de células. São elas: coleta por meio de punções diretamente na medula óssea ou coleta de CPHSP, com o emprego de equipamentos de fluxo intermitente, sendo que as células são separadas por ciclos ou de fluxo contínuo que coleta por centrifugação contínua permitindo maior processamento de sangue em uma mesma seção em menor tempo<sup>10</sup>.

No caso de coleta por fluxo contínuo, são necessárias duas vias de acesso venoso. No processo de coleta destas células, o calibre do acesso venoso é fator preponderante, sendo necessário o uso de cateter venoso central (CVC) ou acessos periféricos compatíveis para manter um fluxo adequado e permitir que o equipamento realize a separação eficiente das células e, conseqüentemente uma coleta adequada, ou seja, com uma quantidade mínima de células para realizar o transplante, sendo necessário pelo menos  $2 \times 10^6$ /Kg do paciente<sup>11</sup>.

A coleta por meio de CVC é amplamente utilizada por apresentar um fluxo de aspiração adequado para este tipo de procedimento, visto que o fluxo interfere na formação ideal da interface celular e, como consequência, coleta de boa qualidade<sup>11</sup>.

Destaca-se que o uso de CVC aumenta os custos, na instituição onde o estudo foi realizado, estima-se que a implantação de um cateter central ultrapassa os 500,00 reais e quando se utiliza a punção periférica o valor é menos de 50,00 reais. A complexidade para passagem do cateter rígido de curta permanência deve ser implantado por equipe especializada por se tratar de um procedimento que pode causar riscos. Entre as complicações estão: pneumotórax, hemotórax, hematomas e contaminação bacteriana. Complicações também podem ocorrer no momento da retirada do cateter como por exemplo embolia pulmonar<sup>12</sup>.

Estudos demonstram que o procedimento de aférese para coleta de CPHSP é bem tolerado pelos pacientes, porém alguns efeitos técnicos como por exemplo alarmes com o equipamento, que geralmente são causados por baixa pressão na aspiração decorrentes de posicionamento inadequado da agulha no acesso venoso ou por problemas com o CVC e efeitos adversos, sendo o mais comum a parestesia causada pelo citrato ou alterações de fluxo que é facilmente corrigido com infusão de cálcio oral ou endovenoso<sup>13</sup>.

A coleta de CPHSP é um procedimento cada vez mais utilizado no mundo em doadores saudáveis, sendo na maioria das vezes coletado por via periférica. Este método tem sido bem tolerado sem grandes riscos para os doadores<sup>14</sup>.

A problemática existente sobre o assunto é o fato de que, embora a coleta de células progenitoras por CVC seja a mais recomendada e praticada entre os Serviços de Hemoterapia, estudos têm evidenciado a importância da coleta por punção periférica, uma vez que, apresenta menor risco de complicações quando comparado com a punção de acesso venoso central<sup>11</sup>.

Considerando estes aspectos este estudo foi desenvolvido com o propósito de demonstrar outra via de punção periférica, que não a punção de acesso venoso central, para coleta das células pela veia jugular externa.

## 2 Justificativa

O número de procedimentos de TCPHs tem aumentado mundialmente nos últimos anos, ocasionando uma reflexão entre os profissionais da área sobre a necessidade de tornar este procedimento mais seguro, por meio de estratégias que diminuam os riscos relacionados à passagem do CVC<sup>14</sup>.

A punção periférica é a técnica preferencial nas coletas de CPHSP, porém quando o acesso venoso nas veias da fossa cubital é um fator limitante, o uso do CVC é indicado. Este procedimento pode apresentar maiores riscos<sup>14</sup>.

Entre os problemas que podem acarretar aumento das complicações para o implante na passagem do CVC destacam-se: a plaquetopenia e a deficiência nos fatores da coagulação que podem aumentar o risco de sangramentos durante o procedimento.

Considerando o exposto, acredita-se que a punção da veia jugular externa possa ser uma alternativa para pacientes com acessos limitantes, visto que apresenta menos riscos por ser um acesso periférico, não sendo necessário ser realizado por médico, podendo ser puncionado por enfermeiro, treinado e capacitado<sup>15, 16</sup>.

Este estudo relaciona-se à necessidade técnica, na rotina de um serviço de hematologia e hemoterapia de um hospital onco-hematológico, de buscar alternativas que possibilitassem a coleta de células para TCPHs em pacientes que apresentavam limitações na rede venosa na região da fossa cubital. Nesta perspectiva, após discussão com a equipe multiprofissional do serviço, concluiu-se que a coleta de células para TCPHs poderia ser realizada pela veia jugular externa.

O serviço vem realizando este tipo de coleta sempre que o acesso venoso da fossa cubital não é compatível com o calibre da agulha para promover a aspiração do sangue e coleta das células CD34+ num fluxo adequado para se obter a separação das camadas celulares.

### 3 Objetivos

#### 3.1 Objetivo Geral

Avaliar se a coleta de células para TCPHs com aspiração pela veia jugular externa é uma alternativa viável para pacientes que não tem acesso por meio da fossa cubital.

#### 3.2 Objetivos Específicos

- Comparar a eficiência em termos de volemia processada da coleta das CPHSP para TCPHs, entre dois acessos periféricos (jugular vs. Fossa cubital).
- Avaliar o procedimento de coleta de células CD34+ pela veia jugular externa em relação aos valores mínimos desejados (2 a  $5 \times 10^6$ /Kg do paciente).
- Comparar o tempo de coleta de células CD34+ entre os dois acessos periféricos (jugular vs. fossa cubital).
- Comparar o *inlet* médio do volume aspirado de sangue entre os dois acessos periféricos (jugular vs. fossa cubital).

## **4 Material e método**

### **4.1 Desenho do estudo**

Trata-se de estudo observacional do tipo transversal, com coleta retrospectiva dos dados.

### **4.2 Local do Estudo**

O estudo foi realizado no Serviço de Hemoterapia da Fundação Pio XII - Hospital de Câncer de Barretos (FPXII-HCB).

### **4.3 Instrumento para Coleta de Dados**

As informações foram coletadas por meio da análise do “**Cadastro Individual de Pacientes Submetidos à Coleta de CPHSP**” e transferidas para a ficha de coleta (Anexo1). Tal cadastro foi preenchido a partir da admissão do paciente junto ao Serviço de Hemoterapia do Hospital de Câncer de Barretos.

### **4.4 Critérios de elegibilidade**

A amostra foi composta por pacientes que foram submetidos à coleta de CPHSP.

#### **4.4.1 Critérios de inclusão**

Pacientes submetidos à coleta de CPHSP entre janeiro de 2007 e julho de 2014, com idade superior ou igual a 18 anos. Sendo um grupo com total de 13 pacientes submetidos à coleta por meio da veia jugular externa e outro grupo com total de 13 pacientes sorteados aleatoriamente de um total de 913 pacientes submetidos à coleta por meio da veia da fossa cubital.

#### 4.4.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo pacientes que foram submetidos à coleta de CPHSP por CVC e doadores de CPHSP para transplante alogênico.

#### 4.5 Tamanho da amostra

Em decorrência da escassez de trabalhos abordando o tema, em que haja um grupo de pacientes cuja punção tenha ocorrido na veia jugular externa e do número escasso deste procedimento realizado no FPXII-HCB, optou-se por utilizar uma amostra por conveniência.

A referida amostra foi composta de 26 indivíduos, sendo 13 participantes que realizaram a punção da veia jugular externa no período de janeiro de 2007 a julho de 2014 (todos os pacientes que se submeteram a esse tipo de procedimento, neste período) e 13 pacientes, sorteados aleatoriamente no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2013, num total de 913 que realizaram a punção da veia da fossa cubital.

O referido sorteio aleatório foi realizado com o intuito de se evitar o viés de seleção. E para obter-se a representatividade da amostra em cada ano, foram sorteados dois pacientes por ano entre os anos de 2007 e 2012 e, um paciente em 2013. Para realizar este sorteio, utilizou-se o *software* R.

#### 4.6 Aspectos Éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos, segundo as diretrizes e normas de pesquisas envolvendo seres humanos, regulamentada pela Resolução CNS 466/12 sob o Parecer 993.227 de 19 de março de 2015.

O desenvolvimento deste estudo acarretou riscos mínimos aos participantes do estudo, envolvendo apenas aspectos de confidencialidade e sigilo das informações. Em hipótese alguma foram divulgados os nomes dos participantes ou outras informações que pudessem identificá-los. Para manter o

sigilo das informações dos participantes foram utilizados, como forma de rastreamento, as iniciais dos participantes e o Registro Hospitalar. Por se tratar de um estudo com coleta retrospectiva de dados, solicitou-se ao Comitê de Ética e Pesquisa a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, que a concedeu.

#### **4.7 Procedimentos**

Os procedimentos de coleta foram realizados com o equipamento COBE Spectra® de fluxo contínuo. Para tanto, utilizou-se dois acessos venosos, um para aspiração pela veia da fossa cubital ou pela jugular externa e outro para retorno, utilizando sempre a veia da fossa cubital.

Para que a punção fosse possível, primeiramente o enfermeiro avaliou o calibre da veia jugular externa e sua visualização. Não foram puncionadas veias em que o calibre não era adequado para acomodar o cateter venoso periférico de 14 gauges e ou quando a visualização da veia não era possível. A punção foi realizada pelo enfermeiro com o paciente em posição de *trendelenburg*. Com o paciente devidamente posicionado realizou-se antissepsia padrão ao doador de sangue (em espiral, com solução degermante de clorexedina 2% por 3 vezes, seguida por clorexedina alcoólica 0,5% por 3 vezes, aguardando de 1 a 2 minutos entre as aplicações).

#### **4.8 Análise estatística**

A amostra foi caracterizada estimando as medidas de resumo para as variáveis numéricas (média, desvio padrão, mediana, máximo, mínimo e quartis) e por meio de frequências absoluta e relativa para as variáveis categóricas.

Na sequência, realizou-se a verificação da associação entre a forma de acesso para coleta de células para TCPHs e os dados clínicos. No caso dos dados clínicos sejam variáveis qualitativas realizou-se o teste Qui-quadrado ou Exato de Fisher e caso sejam variáveis quantitativas o Teste T (amostras independentes) ou Mann-Whitney.

Os testes estatísticos mencionados foram realizados considerando nível de significância de 5% e o software SPSS v.21 foi utilizado para realizar tais análises.

## 5 Resultados

Do total dos 26 pacientes participantes do estudo, a maior prevalência de coleta pelo acesso venoso de ambas as vias de acesso foram do sexo masculino 19 (76,9%) e 7 (23,1%) do sexo feminino (p=0,99).

A patologia de base mais prevalente entre os participantes do estudo foi o mieloma múltiplo representando 46,2% no Grupo da veia da fossa cubital e 38,5% no grupo da veia jugular externa, sem significância estatística (p=0,20) (Tabela 2).

### 5.1 Caracterização da amostra

**Tabela 2:** Características dos pacientes do estudo (sexo e patologia).

Variável Categoria	Acesso				p-valor
	Veia fossa cubital		Veia jugular externa		
	n 13	%	n 13	%	
<b>Sexo</b>					
Masculino	9	69,2	10	76,9	0,99
Feminino	4	30,8	3	23,1	
<b>Doença de base</b>					
MM	6	46,2	5	38,5	0,20
LH	3	23,1	7	53,8	
LMA	4	30,8	1	7,7	

MM Mieloma Múltiplo; LH Linfoma de Hodgkin e LMA Leucemia Mielóide Aguda.

Entre as variáveis peso, altura e idade dos pacientes do estudo não demonstraram diferença estatisticamente significativa (tabela 3).

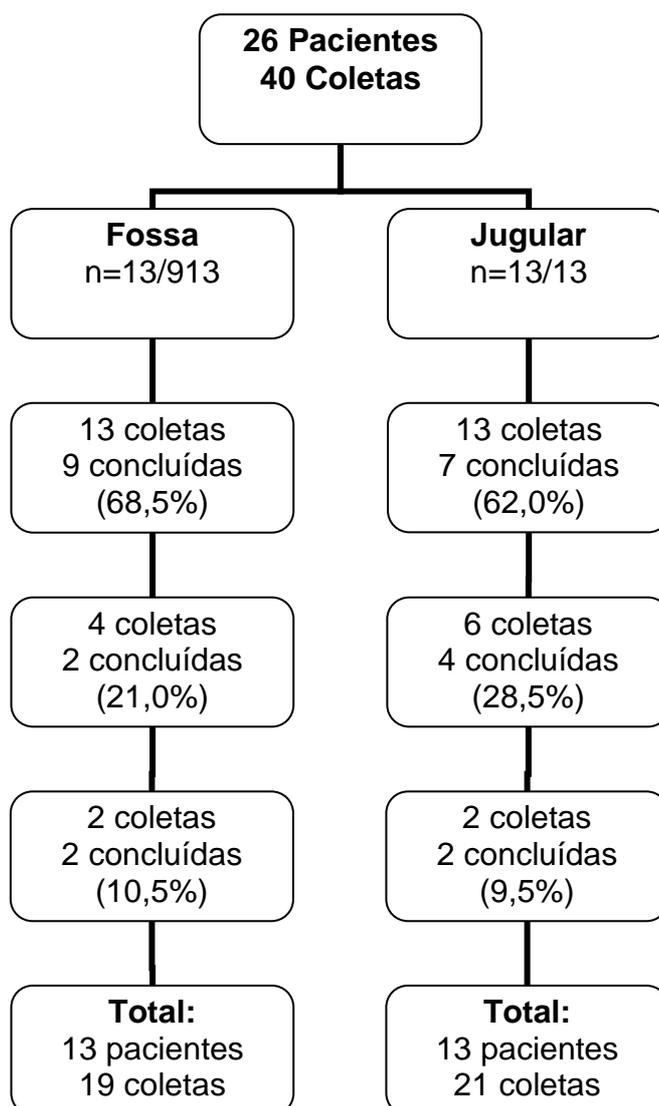
**Tabela 3:** Características dos pacientes do estudo (peso, altura e idade).

Variável Categoria	Acesso				p-valor
	Veia fossa cubital		Veia jugular externa		
	Média (±dp)	Mediana (máx-mín)	Média (±dp)	Mediana (máx-mín)	
<b>Peso (Kg)</b>	77 ± 12	77 (57-93)	84 ± 13	84 (65-110)	0,15
<b>Altura (m)</b>	1,66 ± 0,1	1,71 (1,47-1,78)	1,69 ± 0,07	77 (1,55-1,79)	0,38
<b>Idade (anos)</b>	46 ± 14	49 (19-61)	35 ± 13	33 (17-60)	0,05

Em relação ao número total de pacientes n=26 em ambos os acessos, constatou-se que 9/13 (69,2%) dos participantes do grupo da veia da fossa cubital necessitaram de apenas um procedimento, quando comparados com o grupo da veia jugular externa 7/13 (53,8%). Assim, 16 (61,5%) pacientes finalizaram o processo de coleta no primeiro dia por terem atingido valores desejados pelo serviço, não demonstraram diferença estatisticamente significativa (p=0,42).

No segundo dia 10 (38,5%) pacientes foram submetidos a uma segunda coleta por não terem atingido quantidades desejadas de CPHSP para realizar o TCPHs. Destes 10 pacientes, quatro pertenciam ao grupo do acesso cubital e seis pacientes pertenciam ao grupo do acesso jugular. Dos quatro pacientes pertencentes ao grupo do acesso pela veia da fossa cubital, dois finalizaram o procedimento. Dos seis pacientes do grupo da veia jugular, quatro finalizaram o procedimento, não demonstraram diferença estatisticamente significativa (p=0,99).

No terceiro e último dia de procedimento quatro pacientes foram submetidos ao procedimento para completar a quantidade de células desejadas, sendo dois de cada grupo, totalizando 40 coletas (Figura 2). Logo, não demonstraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos ao final dos três dias de procedimentos de coleta, conforme tabela 4 (p=0,63).



**Figura 2:** Número de pacientes e de procedimentos realizados para a coleta de CPHSP pelas vias da fossa cubital e veia jugular externa.

**Tabela 4:** Número de procedimentos finalizados por paciente.

Dias Coleta	Acesso		Valor de p
	Veia fossa cubital (13)	Veia jugular externa (13)	
1	9	7	0,63
2	2	4	
3	2	2	

Teste qui-quadrado.

## 5.2 Comparação das quantidades de células CD34+ circulantes entre os dois acessos periféricos (jugular vs. fossa cubital).

Em relação as quantidades de células circulantes o grupo da veia da fossa cubital, todos os 13 participantes realizaram a coleta no primeiro dia, sendo que a média de CD34+ circulante no sangue periférico foi de 49,3 células/ $\mu$ L (9,9 a 122,5células/ $\mu$ L).

Destes 13 participantes, quatro foram submetidos a uma segunda coleta, pois não obtiveram a quantidade de células CD34+/kg desejada para realizar o TCPHs conforme Protocolo Institucional. A média de células processadas no segundo dia de procedimento foi de 30,3 células/ $\mu$ L (9,1 a 64,5células/ $\mu$ L).

Dos quatro participantes submetidos ao segundo procedimento, dois tiveram que realizar uma terceira coleta sendo que a média neste caso foi de 27,2células/ $\mu$ L (12,5 a 42,0células/ $\mu$ L).

Este último procedimento foi necessário para obter o valor desejado de células de acordo com o protocolo do Serviço de Hemoterapia e Hematologia do Hospital de Câncer de Barretos que é de 2 a 5,0 x 10<sup>6</sup>/kg do paciente.

No grupo da veia jugular externa todos os 13 pacientes foram submetidos ao primeiro procedimento com uma média de células circulantes, 41,7células/ $\mu$ L (8,8 a 170,2). Um segundo procedimento foi realizado com seis participantes sendo que a média de CD34+/ $\mu$ Lfoi de 27,5células/ $\mu$ L (13,3 a 69,2células/ $\mu$ L).

Por não ter atingido os valores recomendados pelo serviço houve a necessidade de realizar um terceiro procedimento em dois participantes de

cada grupo, cuja média de CD34+/ $\mu$ L foi de 18,2 células/ $\mu$ L (17,7 a 18,8 células/ $\mu$ L).

A análise do total de células CD34+/ $\mu$ L circulantes no sangue periférico dos participantes do estudo de cada grupo é apresentada na tabela 5.

**Tabela 5:** Quantidade de células CD34+ circulantes no sangue periférico.

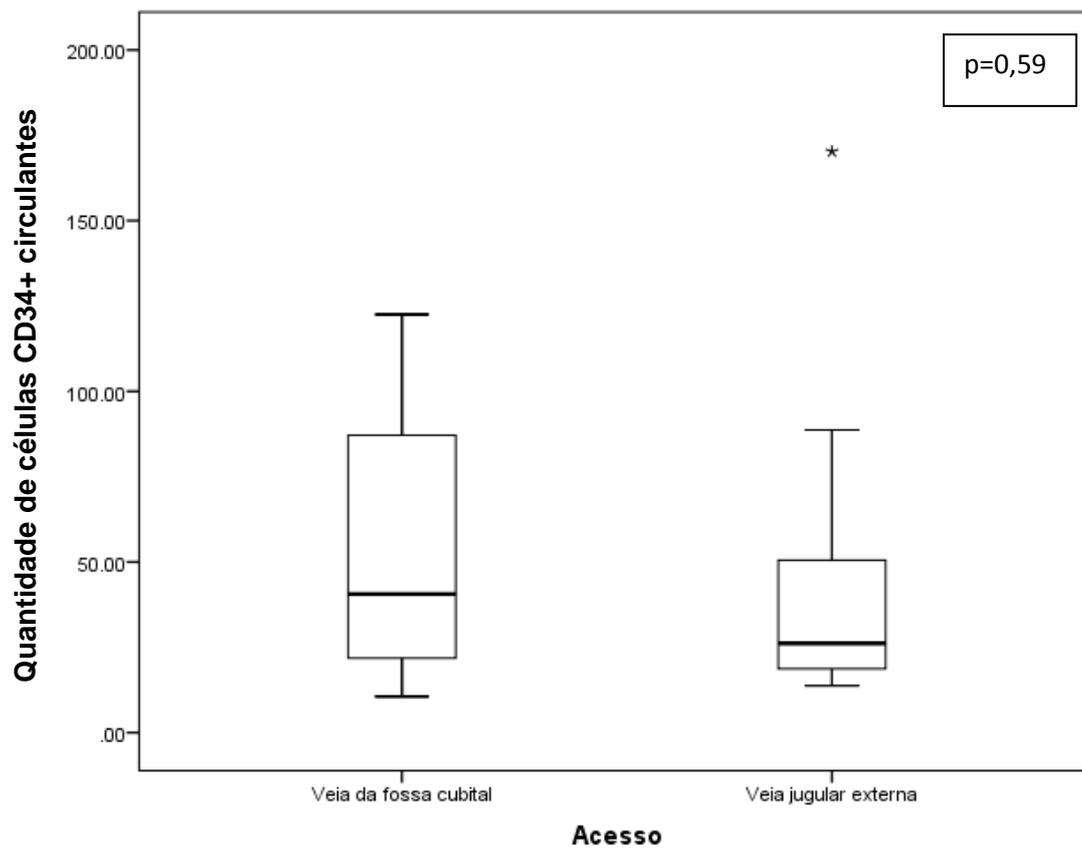
Variável	CD 34+ Periférico (em $\mu$ L)		
	1º Dia	2º Dia	3º Dia
<b>Veia da fossa cubital</b>			
<b>n</b>	<b>13</b>	<b>4,0</b>	<b>2,0</b>
Média $\pm$ dp	49,3 $\pm$ 39	30,3 $\pm$ 24	27,2 $\pm$ 21
Mediana(mín-máx)	30,0 (10-122)	23,9 (9-64)	27,2 (12-42)
<b>Veia jugular externa</b>			
<b>n</b>	<b>13</b>	<b>6,0</b>	<b>2,0</b>
Média $\pm$ dp	41,7 $\pm$ 48	27,5 $\pm$ 23	18,2 $\pm$ 1,0
Mediana(mín-máx)	19,6 (9-170)	14,6 (13-69)	18,2 (18-19)

Mesmo com a referida redução de pacientes de cada grupo ao longo do segundo e terceiro dia de coleta, quando se analisa a média e a mediana de células CD34+ circulantes de cada grupo não foi evidenciada diferença estatisticamente significativa (Tabela 6 e Figura 3).

**Tabela 6:** Quantidade de células CD34+ circulantes no sangue periférico em  $\mu$ L.

Grupo	Veia da fossa cubital	Veia jugular externa	p valor
<b>Média (dp)</b>	52( $\pm$ 37)	44 ( $\pm$ 46)	0,59
<b>Mediana (min-máx)</b>	41 (11-123)	26 (14-170)	

Teste utilizado: Mann Whitney.



**Figura 3:** Mediana das células CD34+ presentes no sangue periférico entre os grupos de pacientes da veia da fossa cubital e da veia jugular externa.

### 5.3 Comparação da eficiência (volemia processada) da coleta das CPHSP para TCPHs, entre os dois acessos periféricos (jugular vs. fossa cubital).

A média de volemias processadas nos 13 participantes do grupo da veia da fossa cubital no primeiro dia foi de 4,2 volemias (1,7 a 6,0 volemias). Os 13 participantes do grupo da veia jugular externa apresentaram uma média de volemias processadas de 4,0 (1,6 a 6,0 volemias).

Para alcançar a quantidade de células desejadas para realização do transplante, quatro participantes do grupo da veia da fossa do antebraço e seis do grupo da veia jugular externa foram submetidos a um segundo procedimento.

A média de volemias processadas no grupo da veia da fossa cubital foi de 3,9 volemias (2,1 a 6,0 volemias). Entre os participantes do grupo da veia jugular externa a média foi de 4,6 volemias (3,6 a 5,9 volemias).

Por fim, realizou-se uma terceira coleta com dois participantes de cada grupo, onde a média de volemias processadas no grupo da veia da fossa cubital foi de 4,3 volemias (2,6 a 6,0 volemias). Neste procedimento o grupo da veia jugular externa apresentou uma média de 5,2 volemias (4,4 a 5,9 volemias) (Tabela 7).

**Tabela 7:** Volemia processada por coleta (calculada pelo equipamento COBE Spectra®).

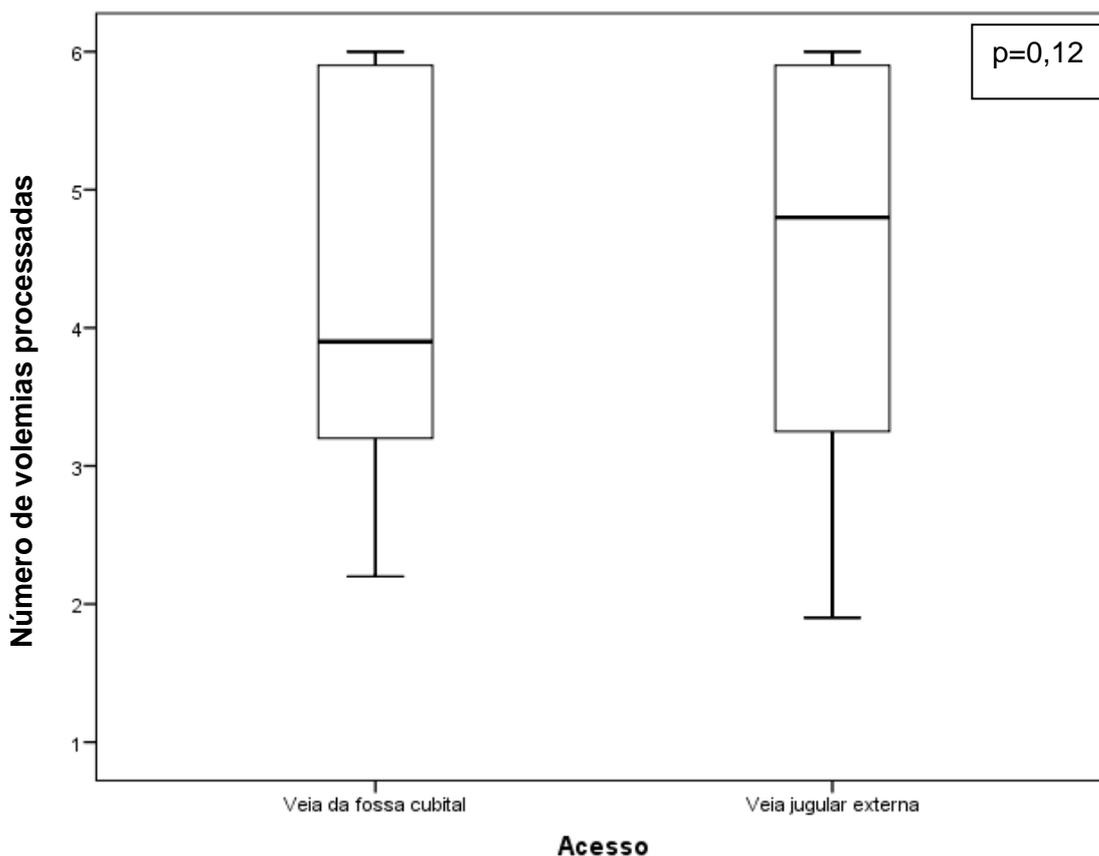
Variável	Número de volemias		
	1º Dia	2º Dia	3º Dia
<b>Veia da fossa cubital</b>			
<b>n</b>	<b>13,0</b>	<b>4,0</b>	<b>2,0</b>
Média ± dp	4,2 ±1,5	3,9 ± 2,0	4,3 ±2,4
Mediana (mín-máx)	3,9 (1,7-6,0)	3,7(2,1-6,0)	4,3 (2,6-6,0)
<b>Veia jugular externa</b>			
<b>n</b>	<b>13,0</b>	<b>6,0</b>	<b>2,0</b>
Média ± dp	4,0 ±1,8	4,6 ±1,0	5,2 ±1,1
Mediana (mín-máx)	5,4 (1,6-6,0)	4,5 (3,6-5,9)	5,2 (4,4-5,9)

Mesmo com a redução de pacientes de cada grupo ao longo do segundo e terceiro dia de coleta, analisando-se a média e a mediana das volemias processadas de cada grupo, independente da redução numérica dos participantes, não foi evidenciada diferença estatisticamente significativa (Tabela 8 e Figura 4).

**Tabela 8:** Comparação das médias das volemias processadas entre veia da fossa cubital e a veia jugular externa considerando os três dias.

Grupo	Veia da fossa cubital	Veia jugular externa	p valor
<b>Média (dp)</b>	4,2 ( $\pm$ 1,5)	4,4 ( $\pm$ 1,5)	0,12
<b>Mediana (mín-máx)</b>	3,9 (2,2-6,0)	4,8 (1,9-6,0)	

Teste utilizado: Mann Whitney.



**Figura 4:** Mediana das volemias processadas entre os grupos de pacientes da veia da fossa cubital e da veia jugular externa.

#### **5.4 Comparação do *inlet* médio do fluxo aspirado de sangue entre os dois acessos periféricos (jugular e fossa cubital).**

O *inlet* médio dos 13 participantes do estudo do grupo da veia da fossa cubital foi 68mL/minuto (41 a 91mL/minuto) sendo que, no grupo da veia jugular externa o *inlet* médio foi de 60mL/minuto (32 a 87mL/minuto).

Conforme descrito anteriormente, em alguns procedimentos não foi possível coletar o mínimo de células CD34+ para realização do transplante. Por isso, quatro participantes da pesquisa do grupo da veia da fossa cubital foram submetidos a uma segunda coleta onde o *inlet* médio foi de 70mL/minuto (60 a 92mL/minuto).

No grupo da veia jugular externa o número de participantes que realizou a segunda coleta foi de seis, sendo obtida a média de 69mL/minuto (46 a 86mL/minuto).

Em função de dois participantes de cada grupo não apresentarem quantidades desejadas de células CD34+ preconizadas pelo serviço após realização de dois procedimentos, estes foram submetidos a uma terceira coleta.

Nos participantes que coletaram pela veia da fossa cubital o *inlet* médio foi de 64 mL/minuto (59 a 69mL/minuto). Por sua vez, os participantes do grupo da veia jugular externa apresentaram um *inlet* médio de 83mL/minuto, (72 a 93mL/minuto) (Tabela 9).

**Tabela 9:** *Inlet* (fluxo) em mL/minuto do procedimento.

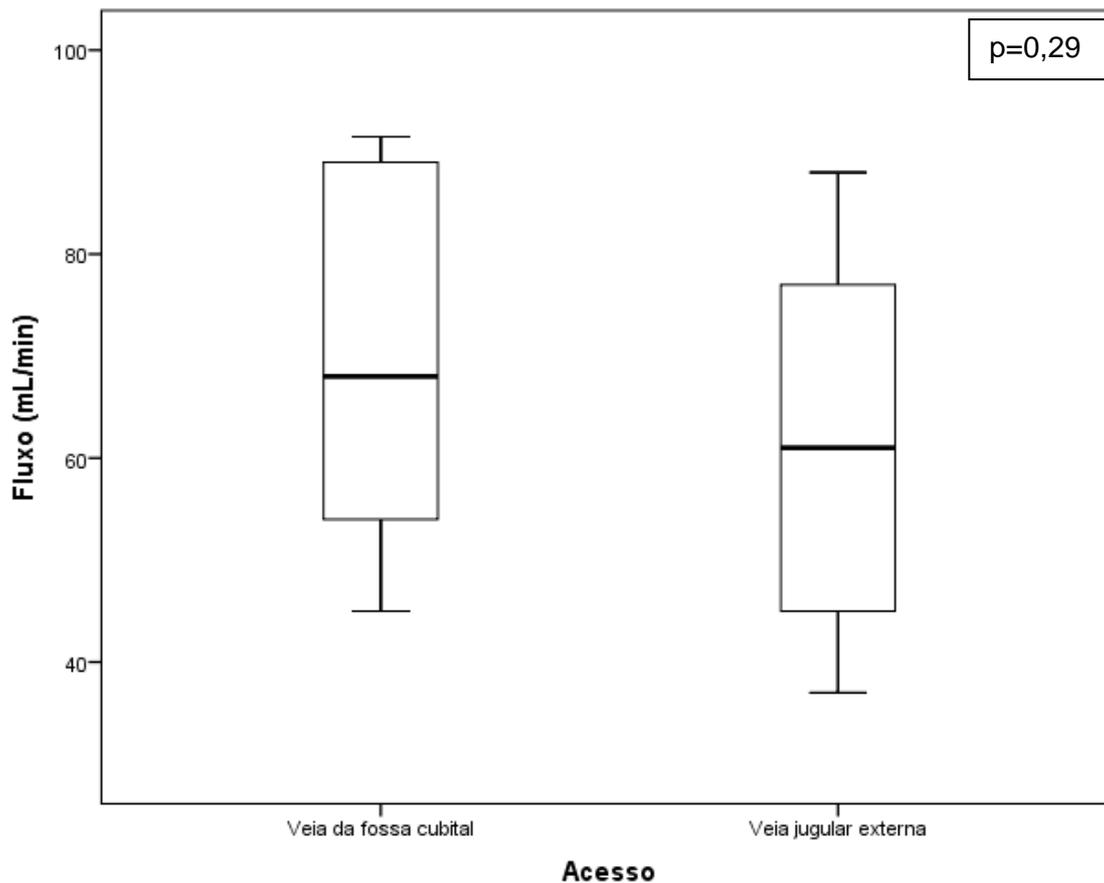
Variável	<i>Inlet</i> (fluxo de aspiração) em mL/min		
	1º Dia	2º Dia	3º Dia
<b>Veia da fossa cubital</b>			
<b>n</b>	<b>13</b>	<b>4,0</b>	<b>2,0</b>
Média ± dp	68 ±18	70 ±15	64±7
Mediana(mín-máx)	68(41-91)	64 (60-92)	64(59-69)
<b>Veia jugular externa</b>			
<b>n</b>	<b>13</b>	<b>6,0</b>	<b>2,0</b>
Média ± dp	60 ±19	69 ±16	83 ±15
Mediana(mín-máx)	56 (32-87)	70 (46-86)	83 (72-93)

Com base nos dados acima descritos, onde foram caracterizados que alguns participantes do estudo necessitaram de mais de uma coleta, a média e a media do *inlet* médio de todas as coletas não evidenciou diferença estatisticamente significativa ( $p=0,29$ )(Tabela 10 e Figura 5).

**Tabela 10:** Comparação da média do *inlet* do procedimento entre a veia da fossa cubital e a veia jugular externa.

Grupo	Veia da fossa cubital	Veia jugular externa	p valor
<b>Média (dp)</b>	69(±17)	62(±17)	0,29
<b>Mediana (mín-máx)</b>	68 (45-91)	61 (37-88)	

Teste utilizado: Mann Whitney.



**Figura 5:** Mediana do *inlet* entre os grupos de pacientes da veia da fossa cubital e da veia jugular externa.

### 5.5 Comparação do tempo de coleta de células CD34+ entre os dois acessos periféricos (jugular e fossa cubital).

Neste estudo, o tempo médio de coleta nos 13 participantes do grupo da veia da fossa cubital foi de 286 minutos (160 a 369 minutos). Entre os 13 participantes do grupo da veia jugular externa a média foi de 329 minutos (165 a 444 minutos)

Como não foi possível coletar a quantidade desejada de células CD34+ necessárias para realizar o transplante, quatro participantes do grupo da veia da fossa cubital realizaram uma segunda coleta com tempo médio de 251 minutos (145 a 368 minutos). No grupo da veia jugular externa foram submetidos a um segundo procedimento seis participantes, sendo que o tempo médio foi de 336 minutos (226 a 504 minutos).

Ressalta-se que mesmo com a realização de duas coletas, dois participantes de ambos os grupos não conseguiram a quantidade desejada de células CD34+, sendo necessário o processamento de uma terceira coleta. Nesta, o tempo médio do grupo da veia da fossa cubital foi de 264 minutos (170 a 358 minutos), no outro grupo os dois participantes apresentaram uma média de 313 minutos (295 a 331 minutos) não evidenciou diferença estatisticamente significativa ( $p=0,12$ )(Tabela 11).

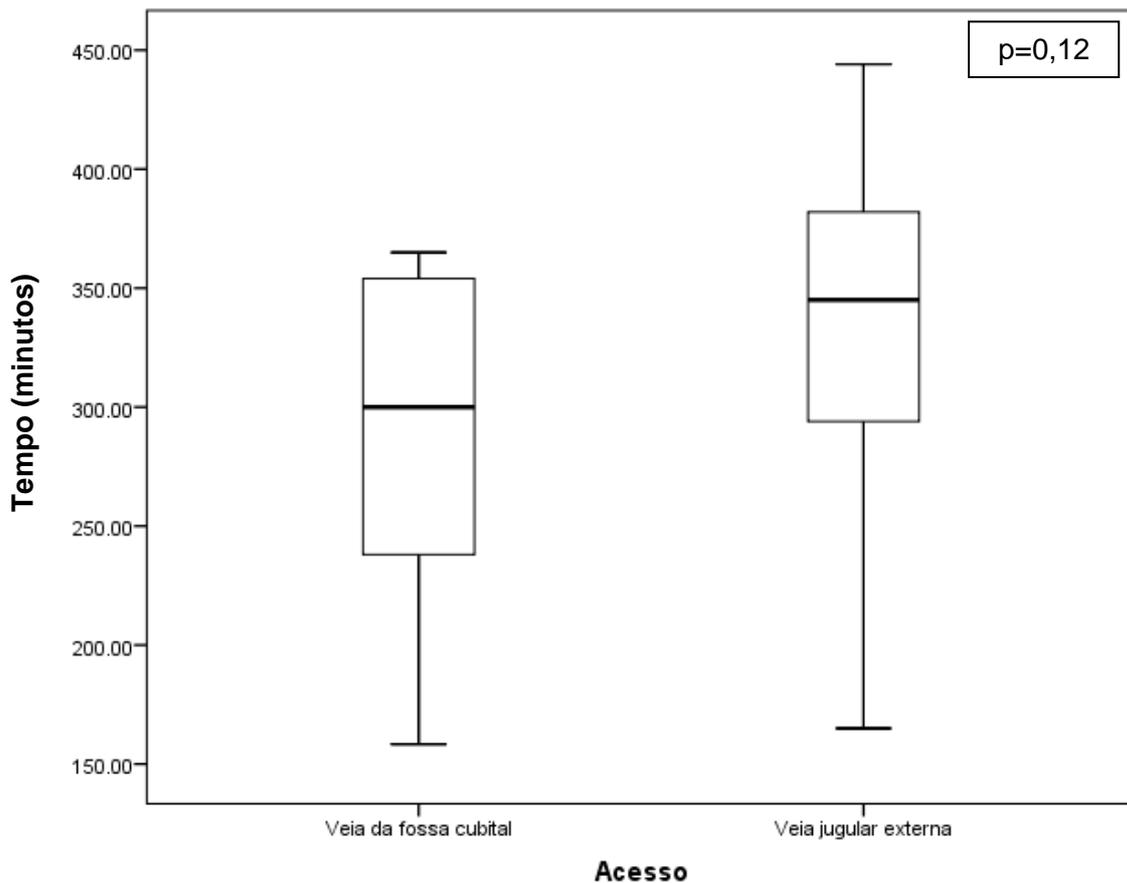
**Tabela 11:** Tempo em minutos de processamento para coleta das células CD34+.

Variável	Tempo (em minutos)		
	1º Dia	2º Dia	3º Dia
<b>Veia da fossa cubital</b>			
<b>n</b>	<b>13</b>	<b>4,0</b>	<b>2,0</b>
Média ± dp	286±65	251 ±102	264±133
Mediana(mín-máx)	300(160-369)	245 (145-368)	264(170-358)
<b>Veia jugular externa</b>			
<b>n</b>	<b>13</b>	<b>6,0</b>	<b>2,0</b>
Média ± dp	329 ±74	336 ±95	313±25
Mediana(mín-máx)	347 (165-444)	317 (226-504)	313(295-331)

Com base nos dados acima descritos, caracterizados por alguns participantes do estudo necessitarem de mais de uma coleta, a média e a mediana do tempo em minutos de todas as coletas não evidenciou diferença estatisticamente significativa (Tabela 12 e Figura 6).

**Tabela 12:** Comparação do tempo (em minutos) de processamento da coleta das células CD34+ entre a veia da fossa cubital e a veia jugular externa.

Grupo	Veia da fossa cubital	Veia jugular externa	p valor
<b>Média (dp)</b>	284 (±66)	334 (±75)	0,12
<b>Mediana (mín-máx)</b>	300 (158-365)	345 ( 165-444)	



**Figura 6:** Mediana do tempo (em minutos) entre os grupos de pacientes da veia da fossa da fossa cubital e da veia jugular externa.

### **5.6 Avaliação da quantidade de células CD34+ coletadas pela veia jugular externa e pela veia da fossa cubital em relação aos valores de contagem de células desejados.**

No primeiro dia, as quantidades de células CD34+ coletadas do paciente do grupo da veia da fossa cubital atingiu um valor médio de  $9,6 \times 10^6/\text{kg}$  do paciente (1,3 a  $30,7 \times 10^6/\text{kg}$  do paciente).

Por sua vez, a média alcançada no grupo da veia jugular externa foi de  $5,0 \times 10^6/\text{kg}$  do paciente (0,9 a  $11,3 \times 10^6/\text{kg}$  do paciente).

Os quatro participantes da pesquisa que não obtiveram no primeiro dia de coleta uma quantidade desejada de células coletadas ( $5,0 \times 10^6/\text{kg}$  do paciente) foram submetidos a uma segunda coleta, onde a média obtida foi de  $4,6 \times 10^6/\text{kg}$  do paciente (1,6 a  $10,9 \times 10^6/\text{kg}$  do paciente) no grupo da veia da

fossa cubital. Entre os seis participantes da veia jugular externa apresentaram uma média de  $2,9 \times 10^6/\text{kg}$  do paciente ( $1,7$  a  $6,3 \times 10^6/\text{kg}$  do paciente).

Ressalta-se que em função de não se alcançar os valores desejados estabelecidos pela instituição no primeiro e segundo dia de coleta, houve a necessidade de se realizar um terceiro procedimento com dois participantes de cada grupo, e obteve-se as seguintes quantidades de células coletadas:

- Grupo da veia da fossa cubital: valor médio de  $1,7 \times 10^6/\text{kg}$  do paciente, ( $1,6$  a  $1,7 \times 10^6/\text{kg}$  do paciente).
- Grupo da veia jugular externa: média  $2,6 \times 10^6/\text{kg}$  do paciente, ( $2,2$  a  $2,9 \times 10^6/\text{kg}$  do paciente).

Neste estudo as quantidades de células desejadas é de ( $2$  a  $5 \times 10^6/\text{Kg}$  do paciente) recomendados para o TCPHs, conforme protocolo institucional.

Os dados da quantidade de células CD 34+ coletados por procedimento estão apresentados na tabela 13.

**Tabela 13:** Quantidade de células CD34+ coletadas por procedimento.

Variável	CD 34+ coletado/kg do paciente(* $10^6$ )		
	1º Dia	2º Dia	3º Dia
<b>Veia da fossa cubital</b>			
<b>n</b>	<b>13</b>	<b>4,0</b>	<b>2,0</b>
Média ± dp	9,6 ±9,7	4,6 ±4,3	1,7 ±0,1
Mediana (mín-máx)	4,7(1,3-30,7)	2,8 (1,6-10,9)	1,7 (1,6-1,7)
<b>Veia jugular externa</b>			
<b>n</b>	<b>13</b>	<b>6,0</b>	<b>2,0</b>
Média ± dp	5,0 ±3,7	2,9 ±1,7	2,6 ±0,4
Mediana(mín-máx)	3,7 (0,8-11,2)	2,2 (1,7-6,3)	2,6 (2,2-2,9)

Mesmo com a redução de pacientes de cada grupo ao longo do segundo e terceiro dia de coleta, quando analisada a média e a mediana de células CD34 coletadas de cada grupo independente da redução numérica dos participantes não se evidenciou significância estatística ( $p=0,20$ ) (Tabela14).

**Tabela 14:** Comparação das quantidade de células CD34+ coletadas entre a veia da fossa cubital e a veia jugular externa.

<b>Grupo</b>	<b>Veia da fossa cubital*</b>	<b>Veia jugular externa*</b>	<b>p valor</b>
<b>Média (dp)</b>	10,0 (±9,5)	5,1 (±3,6)	0,20
<b>Mediana (mín-máx)</b>	7,0 (1,7-30,7)	3,6 (1,7-11,3)	

\* x 10<sup>6</sup>/Kg

A tabela 15 representa de forma agrupada os resultados entre as variáveis analisadas no estudo.

**Tabela 15:** Resumo dos resultados obtidos da coleta de células CD34 pela veia da fossa do antebraço e pela veia jugular externa.

<b>Grupo</b>	<b>Veia da fossa do antebraço (13)</b>	<b>Veia jugular externa (13)</b>	<b>p valor</b>
Células circulantes CD34+/µL	52 (±37)	44 (±46)	0,59
Volemias Processadas	4,2 (±1,4)	4,4 (±1,6)	0,12
Fluxo (mL/min)	69 (±17)	62 (±16)	0,29
Tempo de processamento (minutos)	284 (±66)	334 (±86)	0,12
CD34+ coletado (x10 <sup>6</sup> /Kg)	10,0 (±9,5)	5,1 (±3,5)	0,20

## 6 Discussão

Este estudo é original, não havendo outros semelhantes que avaliaram a jugular externa como fonte de acesso para a coleta de células para TCPHs. Entre os serviços pesquisados normalmente a fonte de acesso venoso é pela veia da fossa cubital e quando não é possível opta-se pela coleta com a passagem de CVC, para que haja um fluxo de aspiração adequado, com separação das camadas celulares para realização da coleta. Em grande parte dos serviços que realizam coleta de CPHSP existe uma tendência em se processar mais do que três volemiás, considerada neste estudo como grandes volemiás (*large volume*), para coletar um maior número de células em um único procedimento, conseqüentemente otimizando o processo. Em relação ao menor tempo de coleta, equipamentos de fluxo contínuo quando comparado com fluxo intermitente, permitem processar grande quantidade de sangue que possa garantir a quantidade mínima ( $2 \times 10^6/\text{Kg}$  do paciente) necessária de células para realizar o transplante com segurança<sup>17</sup>.

Os dados citados acima relacionados ao volume processado vem de encontro com os manifestados neste trabalho, evidenciando-se que é possível processar grandes volumes de sangue em um único procedimento, tanto pela veia da fossa cubital como através da veia jugular externa que é o foco deste trabalho. Porém, o estudo trabalha com valores ideais preconizados pela instituição onde realizou-se o trabalho (2 a  $5 \times 10^6/\text{Kg}$  do paciente), conforme protocolo institucional.

A necessidade de realizar mais de uma coleta, em especial no grupo da veia jugular externa, pode estar relacionada ao fato desta via de acesso apresentar um maior grau de dificuldade de punção e posicionamento do paciente, pois o desconforto do local da punção é relatado pelos pacientes devido os movimentos serem limitados, por ter um cateter periférico puncionado no pescoço e baixa quantidade de células CD34+ no sangue periférico que em alguns pacientes foram com menos de 10 células CD34+/ $\mu\text{L}$  no sangue periférico, porém não se evidenciou diferença estatística entre os grupos ( $p=0,59$ ).

Gasova et al. (2005) avaliaram em seu trabalho grupos de pacientes/doadores bem mobilizados e pacientes mal mobilizados. O critério foi a divisão dos participantes do estudo em três grupos, sendo o grupo I composto pelos doadores, o grupo II pelos pacientes bem mobilizados e o grupo III pelos pacientes mal mobilizados. O critério para mal mobilizados foi a quantidade de células no sangue periférico menor que 20 células CD34+/ $\mu$ L no sangue no momento da coleta e pacientes politratados com doenças onco-hematológicas avançadas. O processamento de grande volume de sangue de três a seis volemias é bem tolerado pelos pacientes e sua eficiência pode estar relacionada com células CD34+ que são mobilizadas da medula óssea para o sangue periférico durante o procedimento, tal fenômeno ainda não é bem explicado conforme relato do artigo. Outro dado demonstrado foi a quantidade de células coletadas quando relacionado aos mal mobilizados, pacientes que apresentam quantidades baixas de células CD34+ no sangue periférico. Este grupo se beneficiou, pois foi constatado que é possível coletar o dobro de células em um único procedimento quando comparado com procedimento padrão que neste estudo variou entre uma e três volemias<sup>18</sup>.

Evidencia-se que processar grande volemia pode ser uma solução para os pacientes que não conseguem mobilizar as células da medula óssea para o sangue periférico. Mas o acesso periférico pela jugular externa deve ser bem avaliado. Conforme descrito a posição da punção normalmente pode ser desconfortável para o paciente, limitando o número de volemias processadas, visto que está ligado diretamente com o tempo de coleta. Os dados aqui apresentados denunciam que é possível realizar *large volume*, porém o paciente deve ser bem orientado quanto ao desconforto ocasionado pelo local da punção. Em relação às complicações desta modalidade de punção não foram evidenciados nos participantes do estudo hematomas, sendo esta uma das complicações mais frequentes em punções periféricas.

Outros centros realizam processamento padrão entre uma e quatro volemias. Especificamente este estudo processou em média 11 litros de sangue, porém com quantidades de células periféricas acima de 40 células CD34+/ $\mu$ L, tendo como objetivo o mínimo de  $2,5 \times 10^6$ /kg do paciente. O equipamento utilizado foi a COBE Spectra<sup>®</sup> de fluxo contínuo<sup>19</sup>.

O equipamento COBE Spectra® foi utilizado neste estudo, porém realizou-se em todos os pacientes grande volemia de sangue e não houve exigência de quantidades mínimas de células CD34+/ $\mu$ L no sangue periférico. Os resultados demonstraram que mesmo com quantidades baixas, menos que 10 células CD34+/ $\mu$ L no sangue periférico a coleta pela jugular mostrou-se tão eficiente quanto a coleta realizada pela veia da fossa cubital. Outro aspecto foi a quantidade de células coletadas. Diferentemente do estudo acima o protocolo do Hospital de Câncer de Barretos difere deste trabalho porque buscou-se o número de células desejadas e não o número de células mínimas, elevando o número de coletas na maioria dos pacientes.

O processamento de grande volume de sangue, em média cinco a seis volemias em pacientes com poucas células CD34+/ $\mu$ L no sangue periférico favorece a obtenção de quantidades de células necessárias para realizar o transplante com segurança. Sendo assim, as coletas realizadas, tanto pela veia da fossa cubital como pela veia jugular externa, não mostraram diferenças quando comparadas entre si. Cabe destacar que mesmo processando grande volemia, foram necessárias mais de uma coleta, visto que o alvo na instituição é  $5,0 \times 10^6$ /kg do paciente.

Em relação às células CD34+, coletadas durante o procedimento de aférese, De Fabritiis et al. (1999) descrevem, em seu estudo, a viabilidade destas células, em que foi avaliada *in vitro* a sua capacidade de crescimento clonogênico, verificando que estas células continuam viáveis. Portanto, o processamento de grande volemia parece ser uma estratégia para coletar quantidades de células CD34+ desejadas com boa viabilidade. Neste estudo, diferentemente das abordagens propostas nesta investigação, a quantidade de células periféricas para realizar a coleta foi superior a 10 células CD34+/ $\mu$ L no sangue periférico<sup>20</sup>. Já nas ações profissionais no Hospital de Câncer de Barretos, pacientes foram submetidos ao procedimento com menos de 10 células CD34+/ $\mu$ L no sangue periférico, na tentativa de obter a quantidade de  $5,0 \times 10^6$ /kg do paciente.

Gasova et al. (2005) compararam, em seu estudo, o processamento de *large volume* de três a seis volemias e volemias denominadas *Standards* de duas a três volemias. É importante ressaltar que independente do volume

processado para coleta de células progenitoras, a dose mínima neste estudo é de  $2,5 \times 10^6/\text{kg}$  do paciente. Outras pesquisas ainda apontam que  $2,0 \times 10^6/\text{kg}$  do paciente pode ser suficiente para realizar o transplante com segurança, porém ambos recomendam como dose ideal  $5,0 \times 10^6/\text{kg}$  do paciente para que haja uma rápida recuperação hematopoética, em torno de duas semanas<sup>18</sup>. Corroborando com esta investigação, os autores apresentam uma quantidade ideal de células, quantidade esta que é a base do protocolo utilizado pela Fundação Pio XII, Hospital de Câncer de Barretos.

No mercado existem equipamentos para coleta de CPHSP de fluxo contínuo e de fluxo intermitente, porém equipamentos de fluxo intermitente não permitem processar grande volemia no mesmo tempo que equipamentos de fluxo contínuo, o que é um fator limitante para esta situação. Para realizar este estudo o equipamento COBE Spectra® (fluxo contínuo) foi escolhido por ser o equipamento disponível na instituição.

A aspiração em que se realiza o procedimento é um fator importante visto que fluxos muito baixos podem dificultar a interface das camadas de células na cinta da centrífuga do equipamento de fluxo contínuo (COBE Spectra®) utilizado neste estudo.

Estas dificuldades podem estar relacionadas com três indicadores: o calibre do acesso venoso; a habilidade do flebotomista, no momento da punção, para que esteja bem posicionada no centro do vaso; e, se for por CVC, a posição ou obstruções decorrentes de trombos no interior do cateter e acúmulo de fibrina podem reduzir o fluxo de aspiração do procedimento dificultando a interface das camadas celulares<sup>11</sup>.

Os dados deste trabalho explicitaram que a média de fluxo de aspiração na veia da fossa cubital, na primeira e segunda coleta, foi discretamente mais rápida, entretanto na terceira coleta, quando não foi possível atingir o número desejado de células, o fluxo de aspiração pela veia jugular externa foi discretamente superior, possivelmente pela nova punção que foi realizada no terceiro procedimento, constatando eficiência em ambos os acessos ( $p=0,29$ ). Os dados estatísticos não mostram diferenças entre os fluxos de aspiração em ambos os acessos venosos. A mesma situação foi observada em relação ao tempo. Pode-se observar que em todas as situações de coleta nos pacientes

do grupo da veia jugular externa o tempo foi maior, provavelmente causado pelo desconforto do local da punção, evidenciado durante as coletas, porém sem significância estatística ( $p=0,12$ ).

Nos equipamentos que realizam coleta por aférese, o fluxo de aspiração tem relação direta com a quantidade de anticoagulante infundido. Nesta perspectiva, a pragmática exercida esclarece que quanto mais rápido for o fluxo, maior a quantidade de anticoagulante liberado no sistema. Alterações no fluxo podem causar pequenos desconfortos no paciente durante o procedimento<sup>19</sup>.

Normalmente a intolerância ao anticoagulante (citrato) não impacta negativamente nos pacientes, uma vez que alguns sinais são esperados. Contudo não com intensidade suficiente para tornar todo o procedimento inviável. Assim, é importante lembrar que alguns sinais e sintomas podem ocorrer durante o processo de coleta como: parestesia na face, tremores, náuseas e vômitos em decorrência do citrato e do fluxo exercido no balanço volumétrico<sup>21</sup>.

O tempo é um fator importante nos procedimentos de aférese para coleta de CPHSP visto que durante o procedimento podem ocorrer algumas reações esperadas relacionadas à infusão do citrato, o que acarreta desconforto ao paciente. Com o objetivo de diminuir os efeitos indesejados causados pelo citrato, estudos apontam que algumas estratégias podem colaborar, como por exemplo, a infusão de cálcio endovenoso ou oral<sup>22</sup>.

A experiência profissional concorda com o *guideline* acima, na medida em que são descritos estes possíveis sinais e sintomas que ocorrem devido à infusão do citrato. Outro estudo avaliou melhor tolerância se for administrado gluconato de cálcio profilático e associação de heparina no processo de anticoagulação para o processamento de grande volemia. Porém, o uso de heparina deve ser usado com cautela, pois pode causar sangramentos, especialmente no óstio do CVC e se a punção for periférica o sangramento poderá ocorrer no momento em que for retirada a punção<sup>21</sup>.

Existem relatos que narram que a infusão de gluconato de cálcio não interfere na coleta das células CD34+, inclusive no processamento de grande volemia. Portanto, a proporção sangue/citrato que são preconizadas nesse

serviço são iguais às do serviço citado quando relacionadas à infusão de citrato. Nesta situação variou entre 1:12 a 1:14<sup>21</sup>.

Outros sinais e sintomas foram descritos e podem ocorrer durante o procedimento de aférese, como dor no local da punção periférica, decorrente da sensibilidade do vaso quando submetido à aspiração e retorno com alto fluxo, bem como do mal posicionamento da agulha, formigamentos, dormências e espasmos foram relatados por 20% das mulheres e 7% dos homens<sup>23</sup>.

Conseguiu-se demonstrar que é possível realizar coleta por meio da veia jugular externa em pacientes com acessos venosos limitantes na fossa cubital, pois a quantidade de volemia processada foi suficiente para se obter o número de células desejadas para realização do TCPHs, mesmo com quantidades baixas de células CD34+/ $\mu$ L circulantes no sangue periférico.

No presente estudo 13 coletas seja um pequeno tamanho amostral para avaliar esta via. Ao realizar um levantamento bibliográfico na literatura nacional e internacional pode-se observar que uma coleta desta natureza não é uma ação comum entre as punções periféricas para coleta de CPHSP. Foi constatada uma ausência de abordagens intelectuais que relatam esta via como uma alternativa de coleta em determinadas situações, em que a passagem de CVC esteja contra indicada, sendo o Hospital de Câncer de Barretos um dos poucos, se não o único, a realizar coleta de células progenitoras por esta via periférica.

Este estudo evidencia para equipe de enfermagem a possibilidade de uma outra via de acesso para este tipo de procedimento, visto que comumente estes profissionais são quem normalmente realizam a punção no processo de aférese. Caso a passagem de CVC seja necessária, o procedimento exige habilidades de profissional médico treinado e capacitado devido aos inúmeros riscos já citados neste trabalho. Não foram observados reações ou complicações nas punções periféricas da veia jugular externa entre os pacientes envolvidos neste estudo. Outro ponto a ser refletido seriam os valores mínimos de células periféricas circulantes para que seja escolhida esta via de coleta, visto que puncionar a veia no pescoço pode causar desconforto nos pacientes durante o procedimento de aférese, conforme relatado, sendo

necessário, em algumas situações, processar menos volemia conforme programado e conseqüentemente em um menor tempo limitando o processamento de grande volume de sangue. Portanto, pacientes com quantidades inferiores a 10 células CD34+/ $\mu$ L no sangue periférico podem ser considerados uma situação a ser discutida com a equipe multiprofissional antes de iniciar a coleta.

## 7 Considerações finais

O estudo realizado com 26 pacientes demonstrou que foi possível coletar quantidade suficiente de células para realizar um TCPHs no Hospital de Câncer de Barretos. Processar grande volemia, tanto pela veia da fossa cubital como pela veia jugular externa seria uma prática factível para a realização do procedimento de aférese. A coleta pela veia jugular externa é uma opção utilizada para pacientes com acessos limitantes na fossa cubital e para evitar o uso do CVC. O foco principal em procedimentos de aférese para coleta de CPHSP é conseguir quantidades seguras de células CD34+ para que a pega da medula óssea ocorra no menor tempo possível, sendo que os dados demonstram que é possível processar e coletar com segurança tanto pela veia da fossa cubital como pelo acesso da veia jugular externa. Dispensando-se o uso de acesso central em pacientes com veia jugular visível, evidenciou-se que o tempo de coleta estatisticamente não foi diferente da coleta realizada pela veia da fossa cubital, o mesmo ocorreu com o fluxo, com *inlet* médio de 70mL/min.

Neste contexto, o caráter preventivo da equipe de enfermagem deve tentar realizar a coleta por acesso periférico, diminuindo a coleta por acessos centrais. Portanto tal conduta deve ser revista através de discussões com as equipes médicas e de enfermagem para que se tenha êxito na melhor escolha para o paciente, evitando expô-los estes aos possíveis riscos causados pela passagem de CVC, levando em consideração o contexto da coleta, analisar principalmente as quantidades de células no sangue periférico, pois quantidades baixas podem dificultar a coleta de quantidades mínimas e ideais para o procedimento.

Portanto, em vista do exposto, julga-se que o trabalho além da importância específica aos profissionais de enfermagem no momento da melhor escolha do acesso para realizar a coleta, os achados tem implicações imediatas ao que diz respeito à segurança dos pacientes que serão submetidos a estes procedimentos, visto que a literatura descreve as complicações que o CVC pode acarretar. Os dados aqui demonstraram que não se evidenciou complicação quando puncionada a veia jugular externa como via de aspiração.

O presente trabalho é viável, quanto a sua aplicabilidade, na área de conhecimento em que se insere e favorece a oportunidade de investigações futuras. Para tanto, é possível, ao pesquisador, inclinar atenção para que os profissionais possam realizar punções periféricas sempre que possível. Na medida em que se viu o quão importante é este tipo de reflexão neste universo.

## 8 Conclusões

- O presente trabalho traz evidências de que a coleta de células para TCPHs pela veia jugular externa é uma alternativa viável para pacientes que não tem acesso por meio da fossa cubital.
- Observou-se a eficiência (volemia processada) da coleta das CPHSP para TCPH e o número de células coletadas são semelhantes entre os dois acessos periféricos (jugular vs. fossa cubital).
- Os dados do estudo mostram ainda que o tempo de coleta de células CD34+ e a média do volume aspirado de sangue entre os dois acessos periféricos (jugular vs. fossa cubital) não apresentaram diferença estatisticamente significativa.

## Referências bibliográficas

1. Gratwohl A, Baldomero H, Aljurf M, Pasquini MC, Bouzas LF, et al. Hematopoietic stem cell transplantation: a global perspective. *Jama*. 2010;303(16):1617-24.
2. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO). Registro Brasileiro de Transplantes 2016 [03 de maio de 2016]. Available from: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2015/rbt201508052015-lib.pdf>.
3. Junqueira LC, Carneiro J. *Histologia Básica*. 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. 540 p.
4. Paulo EMR, Santana BAA. Hematopoese: cinética de hemácias, neutrófilos e plaquetas. In: BORDIN JO, editor. *Hemoterapia: fundamentos e prática*. São Paulo: Atheneu; 2007. p. 3-10.
5. BRAGA JAP, TONE LG, LOGGETTO SR. *Hematologia para o pediatra*. São Paulo: Atheneu; 2007.
6. Hamerschlak N. *Manual de hematologia: programa integrado de hematologia e transplante de medula óssea*. Manual de Hematologia: programa integrado de Hematologia e transplante de medula óssea: Manole; 2010.
7. BRASIL. *Técnico em hemoterapia: livro texto*. Brasília: Ministério da Saúde; 2013.
8. Voltarelli JC, Pasquini R, Ortega ETT. *Transplante de células-tronco hematopoéticas*. 1a ed. São Paulo: Atheneu Rio; 2010. 1280 p.
9. Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. *Hematologia: fundamentos e prática*. 1a ed. São Paulo: Atheneu; 2001. 1042 p.
10. Mechanic SA, et al. Mobilization and collection of peripheral blood progenitor cells. In: McLeod BC, editor. *Apheresis: principles and practice*. 2 ed. Maryland: AABB Press; 2003. p. 503-22.
11. VACCA M, et al. Central venous catheter insertion in peripheral blood hematopoietic stem cell sibling donors: The SIdem (Italian Society of Hemapheresis

and Cell Manipulation) point of view. *Transfusion and Apheresis Science*. 2014;50:200-6.

12. GRIFOLS JR, al. e. A case of non - lethal pulmonary air embolism after leukapheresis catheter removal. *Journal of Clinical Apheresis*. 2005;20:93-4.
13. Moog R. Adverse events in peripheral progenitor cell collection: a 7-year experience. *Journal of hematotherapy & stem cell research*. 2001;10(5):675-80.
14. HOLIG K, al. e. Peripheral blood stem cell collection in allogenic donors: impacto f venous access. *Transfusion and Apheresis Science*. 2012;52:2600-5.
15. Conselho Federal de Enfermagem. Resolução COFEN 306/2006. Normatiza a atuação do enfermeiro em hemoterapia Rio de Janeiro: COFEn. 2006.
16. Conselho Regional de Enfermagem do Rio de Janeiro (Coren). Punção venosa via jugular externa utilizando a técnica de Seldinger pelo enfermeiro. In: Câmara Técnica de Gestão e Assistência em Enfermagem -CTGAE. Comissão de Gestão do Cuidado na Média e Alta Complexidade, editor.: Coren; 2013.
17. Murea S, Goldschmidt H, Hahn U, Pforsich M, Moos M, et al. Successful collection and transplantation of peripheral blood stem cells in cancer patients using large-volume leukaphereses. *J Clin Apher*. 1996;11(4):185-94.
18. Gašová Z, Marinov I, Vodvářková Š, Böhmová M, Bhuyian-Ludvíková Z. PBPC collection techniques: standard versus large volume leukapheresis (LVL) in donors and in patients. *Transfusion and apheresis science*. 2005;32(2):167-76.
19. Heuft HG, Dubiel M, Kingreen D, Oertel J, De Reys S, et al. Automated collection of peripheral blood stem cells with the COBE spectra for autotransplantation. *Vox sanguinis*. 2000;79(2):94-9.
20. De Fabritiis P, Gonzalez M, Meloni G, De Propriis M, Bellucci R, et al. Monitoring of CD 34+ cells during leukapheresis allows a single, successful collection of hemopoietic progenitors in patients with low numbers of circulating stem cells. *Bone marrow transplantation*. 1999;23(12):1229-36.
21. Dettke M, Buchta C, Wiesinger H, Maas JH, Strate A, et al. Anticoagulation in large-volume leukapheresis: comparison between citrate- versus heparin-based anticoagulation on safety and CD34 (+) cell collection efficiency. *Cytotherapy*. 2012;14(3):350-8.

22. Howell C, Douglas K, Cho G, El-Ghariani K, Taylor P, et al. Guideline on the clinical use of apheresis procedures for the treatment of patients and collection of cellular therapy products. British Committee for Standards in Haematology. *Transfusion medicine*. 2015;25(2):57-78.
23. Pulsipher MA, Chitphakdithai P, Miller JP, Logan BR, King RJ, et al. Adverse events among 2408 unrelated donors of peripheral blood stem cells: results of a prospective trial from the National Marrow Donor Program. *Blood*. 2009;113(15):3604-11.

## ANEXOS

### Ficha de coleta de dados

Punção periférica da jugular externa para coleta de células progenitoras hematopoéticas de sangue periférico			
Nixon Ramos da Silva			
Identificação			
1	ID Nap	1	
2	RH	2	
3	Iniciais	3	
4	Sexo	4	
5	Data de nascimento	5	
Dados clínicos			
6	Data do procedimento	6	
7	Acesso	7	
8	TCTH	8	
9	Peso	9	
10	Altura	10	
11	CD 34+ Periférico – 1º Dia	11	
12	CD 34+ Periférico – 2º Dia	12	
13	CD 34+ Periférico – 3º Dia	13	
14	CD 34+ Coletado/kg de peso – 1º Dia	14	
15	CD 34+ Coletado/kg de peso – 2º Dia	15	
16	CD 34+ Coletado/kg de peso – 3º Dia	16	
17	Volemia	17	
18	Volemia Processada – 1º Dia	18	
19	Volemia Processada – 2º Dia	19	
20	Volemia Processada – 3º Dia	20	
21	Número de Volemias - 1º Dia	21	
22	Número de Volemias – 2º Dia	22	
23	Número de Volemias – 3º Dia	23	
24	Tempo – 1º Dia	24	

<b>25</b>	Tempo - 2º Dia Em minutos; 999- Ignorado; 888 – Não se aplica	<b>25</b>	
<b>26</b>	Tempo – 3º Dia Em minutos; 999- Ignorado; 888 – Não se aplica	<b>26</b>	
<b>27</b>	Volume Coletado – 1º Dia Em ml; 999- Ignorado	<b>27</b>	
<b>28</b>	Volume Coletado – 2º Dia Em ml; 999- Ignorado	<b>28</b>	
<b>29</b>	Volume Coletado – 3º Dia Em ml; 999- Ignorado	<b>29</b>	
<b>30</b>	<i>Inlet</i> (volume de aspiração) - 1º Dia Em ml/min; 999- Ignorado	<b>30</b>	
<b>31</b>	<i>Inlet</i> (volume de aspiração) - 2º Dia Em ml/min; 999- Ignorado	<b>31</b>	
<b>32</b>	<i>Inlet</i> (volume de aspiração) - 3º Dia Em ml/min; 999- Ignorado	<b>32</b>	
<b>33</b>	Número total de procedimentos	<b>33</b>	
<b>34</b>	Patologia de base 1- MM; 2- LNH; 3- LH; 4- LMA; 5- Outros; 999- Ignorado	<b>34</b>	
<b>35</b>	Se outra patologia de base, detalhar: Descrever; 88- Não se aplica; 999- Ignorado	<b>35</b>	