

# TRANSFUSÃO PERMUTA PARCIAL NA DOENÇA FALCIFORME

Marta Moniz  
Carlos Escobar

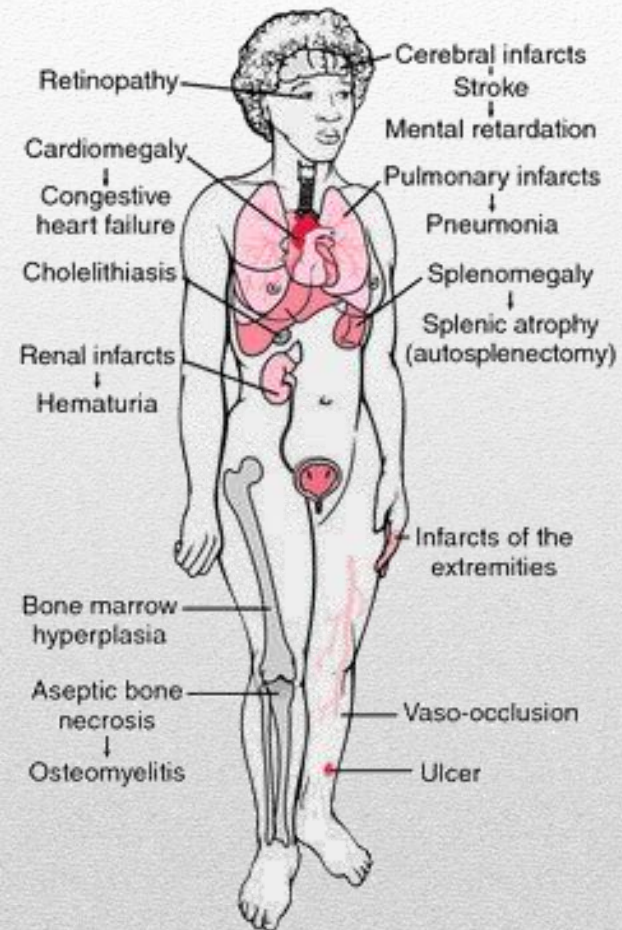


Unidade de Cuidados Intensivos e Especiais Pediátricos (UCIEP)  
Núcleo de Hematologia, Departamento de Pediatria  
Serviço de Sangue e Medicina Transfusional  
**Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE**

---

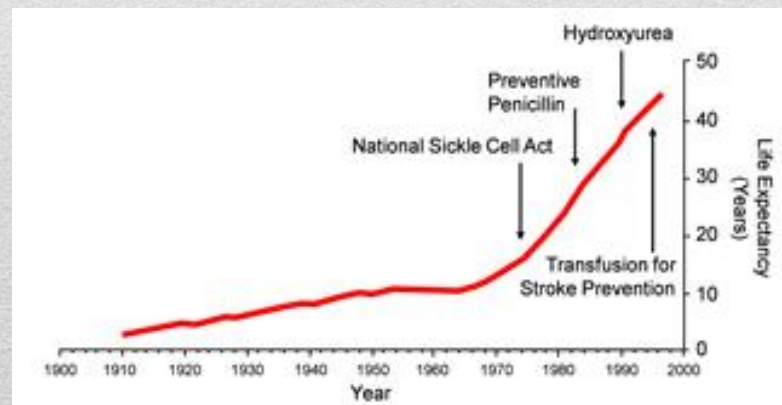
## ✓ DREPANOCITOSE

- Doença genética / doença grave
- Substituição de a.a ácido glutâmico por valina na posição 6 no gene da cadeia  $\beta$  da Hb  $\rightarrow$  HbS
- Consequência clínicas da doença devidas à presença de HbS:
  - Falciformação e oclusão micro e macrovascular
  - Hipoxemia dos tecidos
  - Eritropoiese ineficaz
- Consequências multisistêmicas



## ✓ DREPANOCITOSE

- Nas últimas décadas existiu uma melhoria na abordagem da doença:
  - Maior sensibilização para o diagnóstico
  - Rastreios na grávida e no recém-nascido
  - Melhor conhecimento da doença
  - Optimização de recursos diagnósticos, terapêuticos e do seguimento
- Aumento da esperança de vida dos 14 anos em 1973, a mais de 50 anos de vida atualmente.



*NIH's National Heart, Lung,  
and Blood Institute, 2011*

## ✓ DREPANOCITOSE

- As duas terapêuticas não curativas mais importantes são a hidroxycarbamida (hidroxiureia) e o regime transfusional, provavelmente infrautilizadas
  - A terapêutica transfusional permite:
    - aumentar os níveis de hemoglobina
    - reduzir a percentagem de eritrócitos circulantes com concentrações intracelulares elevadas de HbS, assim diminuindo a falciformação
    - diminuir a produção endógena de células falciformes, pela melhor oxigenação tecidual
-

## ✓ DREPANOCITOSE

- Opções transfusionais:

|                              | <b>Transfusão simples</b>   | <b>Transfusão permuta manual / automatizada</b>  |
|------------------------------|---|--|
| <b><i>Vantagens</i></b>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Acesso venoso simples</li> <li>- Fácil de executar</li> </ul>                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diminuição rápida de HbS</li> <li>- Prevenção da sobrecarga de ferro a longo prazo</li> <li>- Melhor controlo da volemia e viscosidade</li> </ul> |
| <b><i>Inconvenientes</i></b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sobrecarga de ferro a longo prazo</li> <li>- Aumento da volemia e viscosidade</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 acessos venosos/CVC</li> <li>- Acesso com elevado fluxo de saída</li> <li>- Médico e enfermeiro dedicados</li> <li>- (equipamento)</li> </ul>   |

## ✓ DREPANOCITOSE

**Table 1**  
Indications for transfusion therapy in adults and children with sickle cell disease

| Transfusion Indication                                   | Transfusion Method   |
|--|--|
| <b>Generally accepted indications for transfusion</b>    |  |
| Acute ischemic stroke                                    | Exchange transfusion preferred                               |
| Primary stroke prevention                                | Chronic simple or exchange transfusion <sup>a</sup>          |
| Secondary stroke prevention                              | Chronic simple or exchange transfusion <sup>a</sup>          |
| Acute chest syndrome (acute)                             | Simple or exchange transfusion <sup>a</sup>                  |
| Acute splenic sequestration                              | Simple transfusion   |
| Acute splenic sequestration, recurrence                  | Chronic simple transfusion (before splenectomy) <sup>b</sup> |
| Preoperative (when general anesthesia required)          | Simple transfusion   |
| Transient aplastic crisis                                | Simple transfusion   |
| Acute multisystem organ failure                          | Simple or exchange transfusion <sup>c</sup>                  |
| Acute hepatic sequestration                              | Simple or exchange transfusion <sup>c</sup>                  |
| Acute intrahepatic cholestasis                           | Simple or exchange transfusion <sup>c</sup>                  |
| Acute sickle or obstetric complications during pregnancy | Simple or exchange transfusion <sup>c</sup>                  |
| <b>Controversial indications for transfusion</b>         |  |
| Acute chest syndrome (recurrent)                         | Chronic simple or exchange transfusion <sup>c</sup>          |
| Vasooclusive painful episode (recurrent)                 | Chronic simple or exchange transfusion <sup>c</sup>          |
| Pulmonary hypertension                                   | Chronic simple or exchange transfusion <sup>c</sup>          |
| <b>Transfusion generally not indicated</b>               |  |
| Uncomplicated vasoocclusive painful episode              | NA   |
| Priapism   | NA   |
| Uncomplicated pregnancy                                  | NA   |
| Leg ulcers   | NA   |
| Nonsurgically managed avascular necrosis                 | NA   |



- Não elevar os valores de Hb 12 > g/dL
- Em doentes agudos com Hb > 9g/dL e/ou perigo de sobrecarga de fluidos → preferir TPP

Chou ST, Fasano RM. Management of Patients with Sickle Cell Disease Using Transfusion Therapy: Guidelines and Complications. Hematol Oncol Clin North Am. 2016 Jun;30(3):591-608.

## ✓ OBJETIVOS

- Descrever a nossa experiência pediátrica na prevenção e tratamento de complicações da drepanocitose:
    - na utilização da técnica manual de transfusão permuta parcial
    - na utilização de eritrocitaferese automatizada
  - Comparar as duas técnicas
  - Rever possíveis complicações / limitações
-

## ✓ MÉTODOS (I)

- População: jovens até 21 anos com doença falciforme
- Amostra: doentes submetidos a transfusão permuta parcial (TPP) por complicações da drepanocitose na UCIEP do HFF
- Período de estudo: Janeiro 2011 a Agosto 2016 (68 meses)
- Consentimento informado dos pais / tutores legais



## ✓ MÉTODOS (II)

### • Indicações de TPP:

#### A. Complicações agudas

- Acidente vascular cerebral (AVC)
- Síndrome torácica aguda (STA) moderada a grave
- CVO com dor refractária ao tratamento analgésico otimizado
- Priapismo prolongado (duração > 12 horas e que não responde ao tratamento conservador)
- Falência multiorgânica

#### B. Regime crônico

- Prevenção primária e secundária do AVC
- STA recorrente \*
- CVO recorrente \*
- Priapismo recorrente \*
- Hipertensão pulmonar

#### C. Pré-operatório de cirurgia major

| →Objetivo terapêutico |   |
|-----------------------|---|
| Evento                | Objetivo HbS                                  |
| Prevenção AVC         | 30% (50% se ausência de progressão em 3 anos) |
| STA / CVO             | 30-50%  |
| AVC agudo             | < 30%   |

\* com pouca resposta a hidroxycarbamida

## ✓ MÉTODOS (III)

- Preparação dos componentes sanguíneos:
  - Fenotipagem alargada<sup>#</sup>
  - Genotipagem Duffy do doente (gen *FYB*), em colaboração com o IPST, IP
  - Unidades de CE HbS negativos, desleucocitados e irradiados (excepto se emergente)
  
- Monitorização:
  - Cardio-respiratória e clínica
  - Laboratorial:
    - hemograma, reticulócitos, HbS/F e plaquetas (antes e depois da TPP)
    - ferritina nos doentes crónicos
    - cálcio ionizado, se sintomas de hipocalcemia.

---

<sup>#</sup> sistemas ABO, Rh (D,C,c,E,e), K, Jk (a), Jk (b), Fy(a), Fy(b)

## ✓ MÉTODOS (IV)

- Técnica manual:
  - Colocação de acesso venoso de remoção (central) e de transfusão
  - Pedido de 10mL/kg de concentrado eritrocitário
  - Cálculo de volume de soro fisiológico para hemodiluição
  - Permuta por alíquotas ou contínua mantendo estabilidade da volemia
- Recursos necessários:
  - ✓ Médico e enfermeiro
  - ✓ Balança
  - ✓ Sistema de recolha de sangue
  - ✓ Bomba infusora (x2)



## ✓ MÉTODOS (V)

- Técnica automatizada:
  - Colocação de acesso venoso de remoção e transfusão
  - Pedido de UCE de acordo com objectivo hematológico
  - Recursos necessários:
    - ✓ Enfermeiro em presença, médico contactável
    - ✓ Equipamento *Spectra Optia*® Apheresis System (Terumo BCT)
    - ✓ Kit de eritracitafereze
    - ✓ Anticoagulação do sistema com citrato de cálcio/sódio (ACD-A, *ratio* 13:1)





## ✓ MÉTODOS (VI)

- Colheita de dados prospectiva em base de dados
  - Estatística:
    - Descritiva: media (DP), mediana (min; max)
    - Testes paramétricos para comparação de variáveis contínuas
    - Chi-quadrado para comparação de variáveis categóricas
    - SPSS 17.0 (IL, Chicago)
-

## ✓ RESULTADOS (I)

94 procedimentos  
16 doentes HbSS

- Características dos doentes:

|                     | TPP-M (n=57) | TPP-A (n=37) | P      |
|---------------------|--------------|--------------|--------|
| <b>Doentes</b>      |              |              |        |
| Sexo masculino      | 91.2%        | 78.4%        | 0.124  |
| Idade (anos)        | 11.3±2.5     | 15±3         | <0.001 |
| Peso (kg)           | 27.8±8.3     | 39.5±7.8     | <0.001 |
| <b>Procedimento</b> |              |              |        |
| Indicação crónica   | 63.2%        | 73%          | 0.260  |
| Hb pre-TPP (g/dL)   | 8.2±0.9      | 8.3±1.0      | 0.374  |
| Htc pre-TPP (%)     | 23.7±3       | 23.3±2.7     | 0.516  |
| HbS pre-TPP (%)     | 60.3±11.9    | 65.9±14.4    | 0.047  |
| Duração (minutos)   | 89±28        | 95±39        | 0.419  |

## ✓ RESULTADOS (II)

- Indicações:

| <b>Complicações agudas</b>                               | <b>n=30</b> | <b>Complicações crónicas</b> | <b>n=63</b> |
|--|-------------|------------------------------|-------------|
| Sd torácica aguda (STA)                                  | 12          | Prevenção secundária do AVC  | 52          |
| CVO refratária   | 9           | Prevenção primária do AVC    | 8           |
| STA + CVO refratária                                     | 4           | CVO recorrente               | 4           |
| Priapismo persistente                                    | 2           | Priapismo recorrente         | 5           |
| AVC  | 1           |                              |             |
| Hematoma subgaleal extenso por eritropoiese extramedular | 1           |                              |             |
| <b>Pré-operatório colecistectomia</b>                    | <b>n=1</b>  |                              |             |

## ✓ RESULTADOS (III)

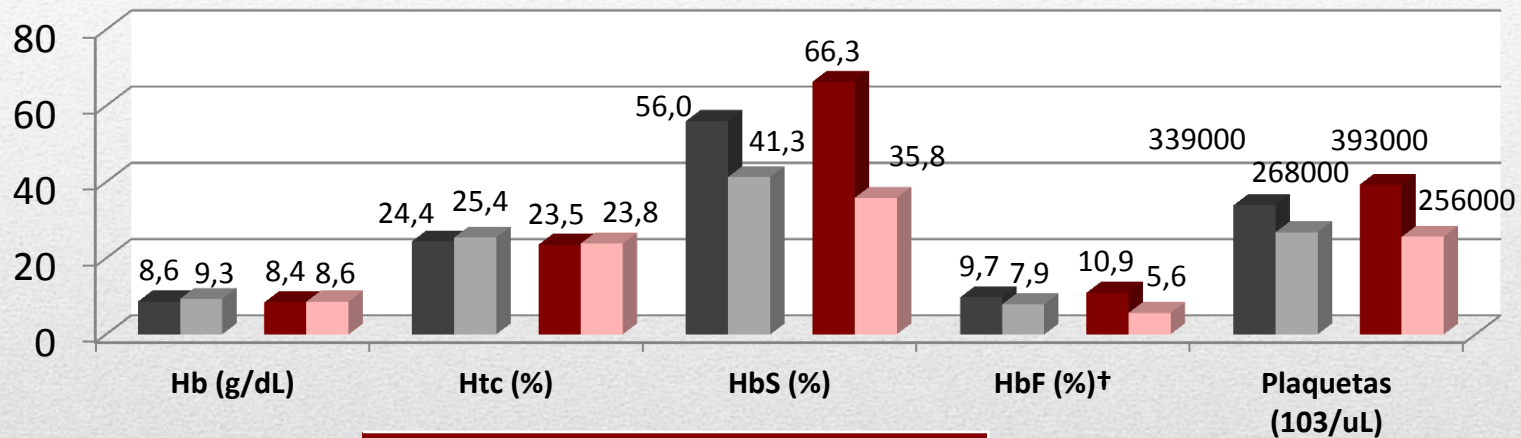
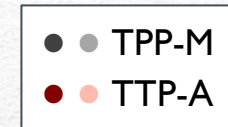
- Acesso venoso:

|                              | TPP-M | TPP-A | Total (%)  |
|------------------------------|-------|-------|------------|
| <b>Transfusão</b>            |       |       |            |
| - Acesso periférico          | 26    | 18    | 44 (46.8%) |
| - Acesso central implantado* | 22    | 10    | 32 (34.1%) |
| - CVC                        | 9     | 9     | 18 (19.1%) |
| <b>Remoção</b>               |       |       |            |
| - CVC                        | 47    | 37    | 84 (89.4%) |
| - Linha arterial             | 5     | 0     | 5 (5.3%)   |
| - Fistula arteriovenosa*     | 3     | 0     | 3 (3.2%)   |
| - Acesso periférico          | 2     | 0     | 2 (2.1%)   |

\*Complicações: trombose da fístula A-V; infecção do cateter central implantado

## ✓ RESULTADOS (IV)

- Variação dos valores hematológicos:



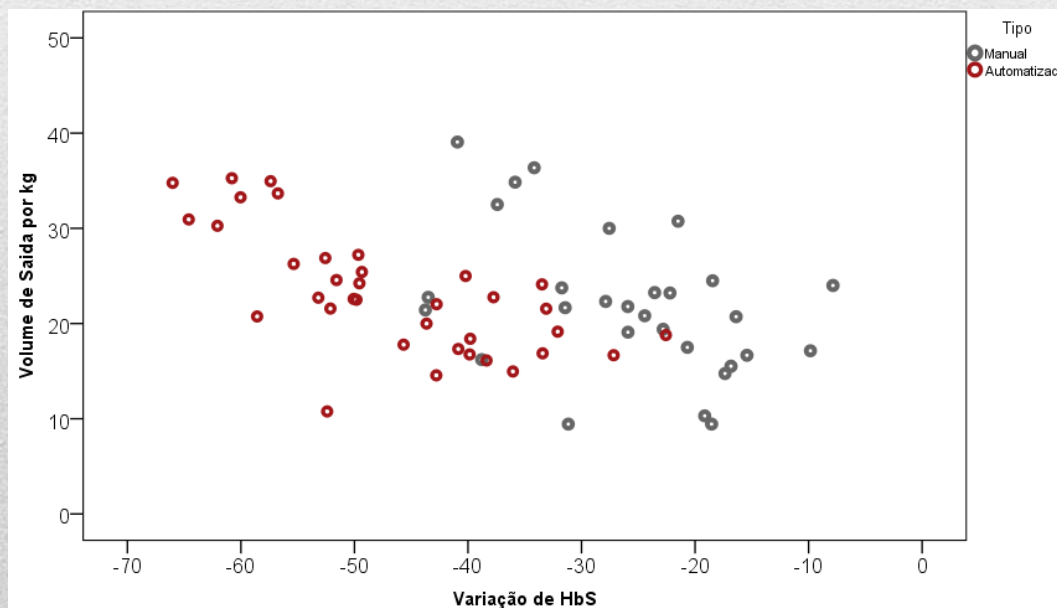
|                    | Variação    |           |        |
|--------------------|-------------|-----------|--------|
|                    | TPP-M       | TPP-A     | P      |
| Hb (g/dL)          | 7.2±5.3%    | 2.1±11.2% | 0.284  |
| Htc (%)            | 4.1±3.7%    | 2.5±11.6% | 0.374  |
| HbS (%)            | -27.2±7.8%  | -46.2±11% | <0.001 |
| HbF (%)+           | -18.8±24%   | -47.6±17% | 0.002  |
| Plaquetas (10³/uL) | -20.3±10.2% | -32.8±15% | <0.001 |

†valores disponíveis em 34 procedimentos: 5 TPP-M e 29 TPP-A

## ✓ RESULTADOS (V)

- Eficiência:

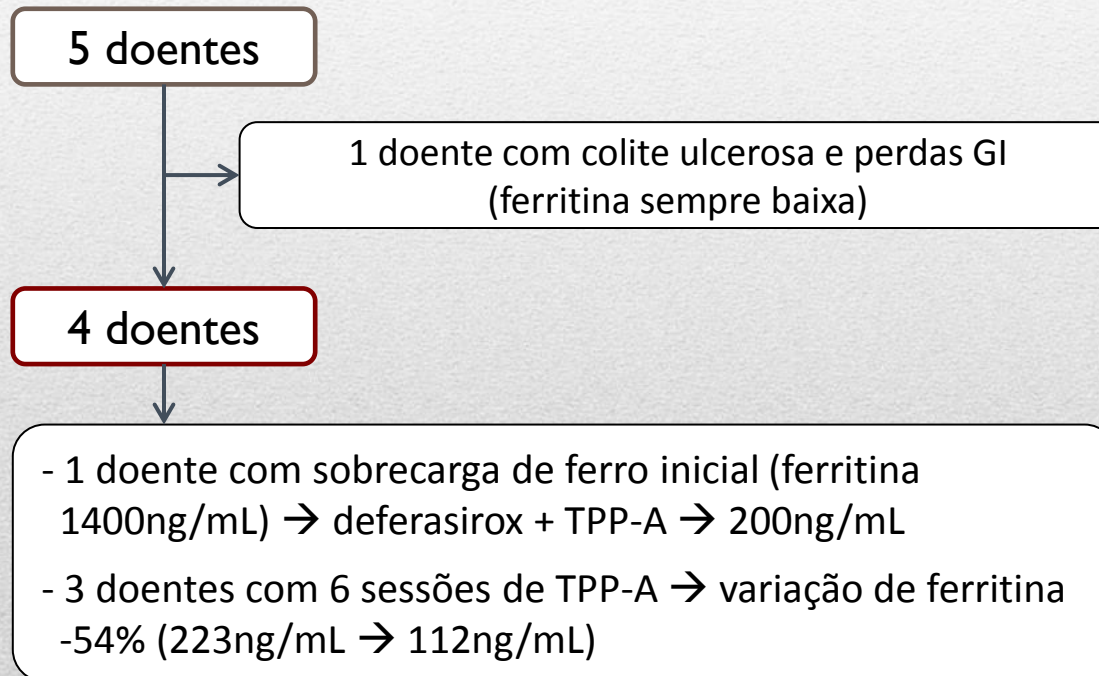
|  | TPP-M      | TPP-A     | P      |
|--|------------|-----------|--------|
| Volume retirado (ml/kg)                      | 23.8±12.2* | 23.1±6.3† | 0.500  |
| Variação HbS por volume retirado (% / ml/kg) | -1.3±0.6   | -2.1±0.6  | <0.001 |
| Volume de CE utilizado (ml/kg)               | 10.5±3.3   | 19.7±6.2  | <0.001 |



\* sangue total por exsanguinação; † fração celular após centrifugação

## ✓ RESULTADOS (VI)

- Balanço do ferro:
  - Níveis de ferritina sérica nos doentes crónicos



## ✓ RESULTADOS (VII)

- Problemas / complicações:

- Problemas com o acesso vascular:

- Obstrução do lúmen do CVC na TPP-M (n-8)

- lavagem com soro fisiológico

- Alarme de pressão no equipamento de eritracitaferese (n-7)

- pressão de retorno por limitação de fluxo do Implantofix®

- pressão de entrada elevada: mudança da posição do doente, lavagem do lúmen do CVC, diminuição do ritmo do circuito, troca de lúmens (fluxos diferentes)

- Complicações:

- Hipotensão transitória (n-3) e hipotermia (n-1) na TPP-M

- Infecção do CVC de longa duração (n-1) e trombose da fístula A-V (n-1)

- Sem alterações hidroelectrolíticas / reações transfusionais / aloanticorpos

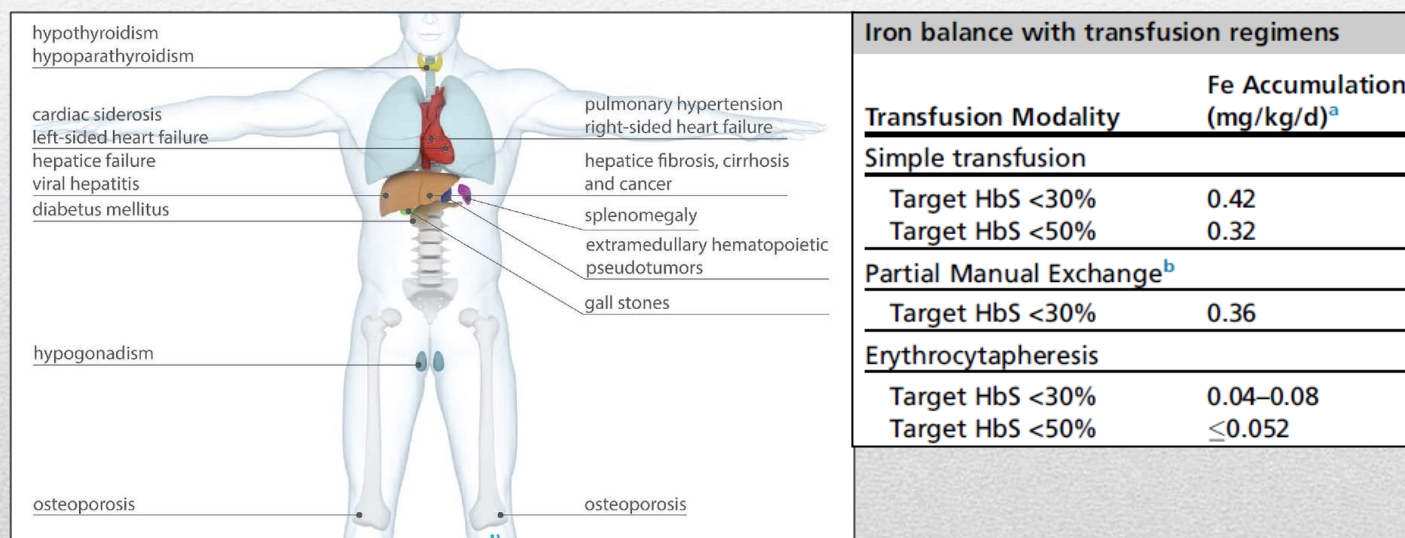
---

## ✓ **DISCUSSÃO (I)**

- A TPP-A reduziu de forma mais eficaz os valores de HbS comparativamente à TPP-M
  - A TPP-A poderá permitir períodos entre sessões mais espaçados nos casos crónicos
  - A utilização da TPP-A permite libertar mais tempo os profissionais e assegurar uma estabilidade hemodinâmica constante
  - Não verificámos complicações graves concomitantes ou decorrentes da técnica quer na TPP-A ou TPP-M
  - A experiência inicial levou a criação de protocolos específicos:
    - Indicações mais precisas / objetivos hematológicos
    - Utilização dos programas com/sem hemodiluição
    - Monitorização após o procedimento
-

## ✓ DISCUSSÃO (II)

- A longo prazo:
  - Os doentes em regime transfusional simples têm um elevado risco de sobrecarga de ferro e de consequências futuras:



- TPP-A permitiu não só evitar a sobrecarga férrica como reduzir os níveis de ferritina

## ✓ DISCUSSÃO (III)

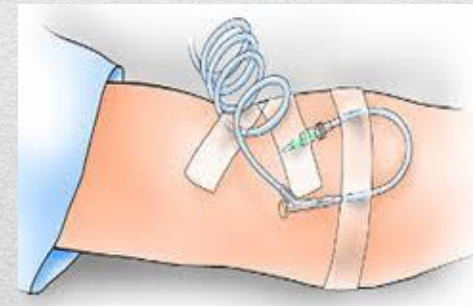
- Limitação da técnica:
  - Necessidade de cateterização de acesso venoso central para remoção de sangue – veias periféricas de menor calibre na criança
  - Os doentes crónicos são admitidos por 24h ou menos para realizar o procedimento
  - Opções no doente crónico?



Cateter subcutâneo de duplo lúmen tipo *Vórtex*



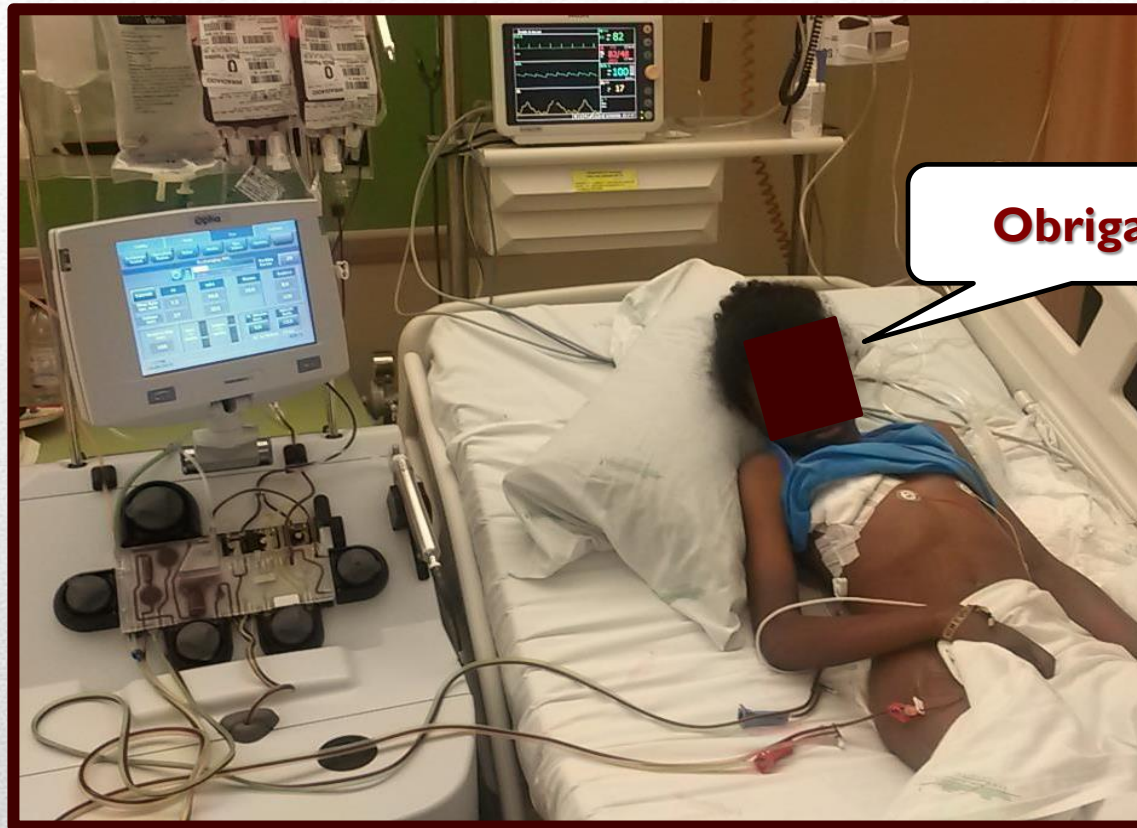
Fístula arterio-venosa



Acessos periféricos de maior calibre nos jovens  
Colocação eco-guiada

- ☑ A TPP-A permite melhorar a qualidade de vida das crianças e jovens com drepanocitose:
  - evitar a sobrecarga férrica associada ao regime transfusional simples
  - menor nº de visitas ao hospital e interferência nas atividades habituais
  - manter objetivos hematológicos e espaçar procedimentos → maior volume de CE

- ☑ Disponibilidade do equipamento de eritracitaferese no HFF:
  - revisão das indicações para incluir os doentes adultos
  - formação de equipas para implementação noutros Serviços



[carlos.g.escobar@hff.min-saude.pt](mailto:carlos.g.escobar@hff.min-saude.pt)