



**COMITÉ DE EDUCACIÓN CONTINUA Y CONTINUADA
COORDINADORA: DRA CELINA MONTEMAYOR**

**PROGRAMA CONSULTA AL EXPERTO
COORDINADORA: DRA GRACIELA LEÓN DE GONZÁLEZ**

**“O papel das transfusões de sangue na Doença
Falciforme”**

PROFESORA INVITADA: PATRICIA SANTOS RESENDE CARDOSO

Possui graduação em Medicina pela Universidade Federal de Minas Gerais (1994). Residências médicas credenciadas pelo MEC em Clínica Médica, Hematologia e Hemoterapia. Título de Especialista em Hematologia pela Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia.

Assessoria da Diretoria Técnico-Científica dos Ambulatórios das Unidades da Fundação Hemominas e médica hematologista do Hospital das Clínicas - UFMG. patricia.cardoso@hemominas.mg.gov.br

A doença falciforme (DF) é uma das doenças genéticas mais comuns no mundo e compreende tipo de hemoglobinopatia, que inclui a anemia falciforme, forma de apresentação mais comum, hemoglobina S em homozigose (HbSS), seguida da hemoglobinopatia SC, S β^+ e S β^0 -talassemia. É uma condição genética, com herança autossômica recessiva, decorrente de defeitos na estrutura da hemoglobina (Hb) associada ou não a defeitos na sua síntese. As hemoglobinopatias decorrentes dos defeitos na estrutura da Hb são mais frequentes em povos africanos, enquanto as talassemias decorrentes de defeitos na síntese da Hb, em povos do Mediterrâneo, da Ásia e da China. A DF está presente em todos os continentes como consequência das migrações populacionais. Foi descrita pela primeira vez em 1910 por Herrick. A descrição do primeiro caso da anemia falciforme completou mais de um século. Desde então, muitos avanços ocorreram no conhecimento sobre a DF. Essa doença iniciou-se primariamente no continente africano e propagou-se para o novo mundo, principalmente pela emigração de pessoas provenientes do tráfico de escravos.^{1,2} É considerada a hemoglobinopatia mais prevalente no mundo, com mais de 13 milhões de pessoas afetadas. No Brasil, há descrições de mais de 45.000 pessoas com diagnóstico de DF, mas acredita-se que este número seja bem superior e cerca de 7 milhões de pessoas portadoras do traço falciforme, levando ao nascimento de cerca de 3.500 crianças a cada ano, com diagnóstico de DF, embora a prevalência varie em todo país.³ As principais manifestações da DF são devido à anemia e vaso-oclusão, causando uma vasculopatia, que tem diversas manifestações clínicas. A anemia é resultado de múltiplos fatores, os mais proeminentes são hemólise crônica e uma meia-vida reduzida das hemácias na circulação. A vasculopatia é caracterizada pelo aumento da viscosidade do sangue total, aderência das hemácias falcizadas na superfície endotelial com consequente vaso-oclusão, ativação da cascata de coagulação e pela participação de leucócitos, plaquetas e moléculas de adesão adicionais. As principais causas de morbidade e mortalidade em DF são as crises algicas vaso-oclusivas, anemia grave, infecções, síndrome torácica aguda e falência de múltiplos órgãos. A sobrevivência dos pacientes com doença falciforme aumentou com as melhorias nos cuidados da triagem neonatal, uso de penicilina profilática em crianças até cinco anos de idade, prevenção de complicações, como uso do Doppler transcraniano em crianças para detecção do risco de acidente vascular cerebral (AVC)

isquêmico, medicamentos, como Hidroxiureia e até Transplante de Medula óssea para pacientes com indicações e doadores compatíveis. Apesar dos avanços nos cuidados e tratamento, a sobrevida dos pacientes é inferior a duas a três décadas em relação à população geral, com elevada mortalidade em pacientes jovens, principalmente em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, com condições socioeconômicas mais desfavoráveis.¹⁻²

As transfusões de sangue permanecem como um dos principais arsenais terapêuticos para tratar as complicações, agudas e crônicas, relacionadas à DF. Os pacientes apresentam-se com anemia crônica que pode piorar abruptamente devido às complicações agudas, como sequestro esplênico ou crise aplásica transitória e também, relacionadas aos eventos vaso-oclusivos, como a síndrome torácica aguda, acidente vascular cerebral, complicações hepáticas em decorrência de alta concentração da hemoglobina S (HbS) associada à sua condição e, em geral, a outras causas, como infecções. Em estudo de coorte brasileira REDS-III detectou-se que a maioria dos jovens com diagnóstico de DF receberam transfusões em algum momento de suas vidas e as complicações neurológicas foram uma das principais causas.³ A transfusão de hemácias poderá salvar vidas em pacientes com essas intercorrências agudas, bem como daqueles com a síndrome torácica aguda, principal causa de morte nos adultos com a DF.^{4,5} O benefício potencial da terapia transfusional deve ser avaliado contra os riscos potenciais, que incluem as reações transfusionais, infecção viral transmitida pelo sangue, sobrecarga de ferro e aloimunização.^{4,5}

2. MODALIDADES DE TRANSFUÇÃO EM DOENÇA FALCIFORME

As transfusões de sangue em pacientes com DF poderão ser simples (sem remoção de sangue do paciente) ou exsanguíneotransfusões (transfusões de troca), que envolvem a remoção do sangue do próprio paciente (sangria), seguida da transfusão de hemácias. A exsanguíneotransfusão pode ser realizada manualmente ou por aférese automatizada usando um dispositivo de fluxo contínuo extracorpóreo (também chamado de eritrocitoaférese). Essa modalidade está indicada em pacientes com as complicações agudas ou crônicas, de acordo com quadro clínico, valor da hemoglobina, hematócrito e disponibilidade do serviço hospitalar, onde o paciente está sendo acompanhado.⁴⁻¹⁰

2.1. Transfusão Simples:

A transfusão simples é mais utilizada quando a restauração do volume circulante ou melhora na capacidade de transporte de oxigênio são necessárias, estando a hemoglobina abaixo de 8 g/dL e hematócrito abaixo de 25%, na maioria dos casos. Em contraste com a remoção física de HbS na exsanguíneotransfusão, a transfusão simples reduz a concentração de HbS por hemodiluição. Está prontamente disponível em uma emergência em nível hospitalar, embora a exsanguíneotransfusão também possa ser usada de forma emergencial. As desvantagens deste método incluem os riscos de volume e sobrecarga de ferro como bem como a aumento da viscosidade do sangue. Deve-se evitar que os pacientes sejam transfundidos para níveis de Hb acima de 10 g/ dL, devido ao aumento da viscosidade sanguínea e diminuição do aporte de oxigênio para os órgãos.⁴⁻¹⁰

2.2. Exsanguíneotransfusão:

A exsanguíneotransfusão, também chamada transfusão de troca parcial pode ser realizada manualmente ou por eritrocitoaférese automatizada. Envolve a remoção de parte do sangue do próprio paciente e a transfusão de sangue alogênico, diminuindo assim a concentração de Hemoglobina S, por diluição. Um princípio fundamental na transfusão de indivíduos com DF que estão gravemente enfermos é que a exsanguíneotransfusão oferece maior benefício em comparação com a transfusão simples, porque apenas a exsanguíneotransfusão pode reduzir significativamente os níveis de HbS para valores inferiores a 30 %. Os efeitos reduzidos na viscosidade para um determinado nível de Hb são críticos para reverter potencialmente a vaso-oclusão e melhorar o fluxo sanguíneo. É indicada em acidente vascular cerebral agudo e síndrome torácica aguda, também como em algumas circunstâncias de complicações agudas, como disfunções de múltiplos órgãos e colestase intra-hepática. Quando usada agudamente, a exsanguíneotransfusão tem a vantagem de reduzir a concentração de HbS, enquanto limita o volume administrado, minimizando a hiperviscosidade sanguínea. Quando utilizada cronicamente, como em profilaxias de AVC isquêmico e níveis de hematócrito mais elevados (acima de 25%), reduz a sobrecarga de ferro. A exsanguíneotransfusão parcial refere-se a uma

exsanguíneotransfusão manual que é menos eficaz na redução do nível de HbS, mas é mais facilmente realizada. A fim de reduzir o HgbS abaixo de 30 %, pode ser necessário repetir as transfusões parciais de troca. A troca manual parcial é uma alternativa para pacientes com Hb superior ($> 8,5$ g / dL) e envolve sangria de 5 a 10 mL/kg (dependendo da Hb basal dos pacientes e tolerância) imediatamente antes transfusão e infusão de mesmo volume de soro fisiológico no outro acesso do paciente, a fim de evitar hipovolemia. Não se deve ultrapassar à retirada de níveis superiores a 10% da volemia em crianças e em adultos, em geral, a sangria é em torno de 300 a 500 ml de sangue, conforme valores de hemoglobina, hematócrito e condições clínicas do paciente. Não foram realizados ensaios clínicos randomizados que analisaram o benefício da transfusão simples versus exsanguíneotransfusão para o tratamento de complicações específicas na DF. A experiência clínica associada a vários estudos observacionais sugere que a exsanguíneotransfusão, seja por aférese automática ou manual, é superior à transfusão de sangue simples na suspeita de AVC, insuficiência respiratória e falência de múltiplos órgãos. A exsanguíneotransfusão modificada requer uma equipe dedicada com experiência e capacidade de realizar vigilância contínua para eventos adversos.⁴⁻¹⁵

2.3. Condições ideais para transfusão em pacientes com DF:

2.3.1. Transfusão de hemácias desleucocitadas:

As transfusões em pacientes com diagnóstico de hemoglobinopatias devem ser desleucocitadas, isto é, deve-se utilizar hemocomponentes submetidos a uma leucorredução, que remove a maioria dos leucócitos presentes na unidade de hemácias, passando o sangue por um filtro. Normalmente é realizada no banco de sangue no momento da coleta de sangue, mas também pode ser feita à beira do leito, por meio de filtro próprio. A leucorredução visa diminuir a incidência de reações transfusionais febris não hemolíticas nos pacientes com diagnóstico de hemoglobinopatias.⁸

2.3.2. Tempo de armazenamento e irradiação:

As informações sobre os efeitos das lesões por armazenamento de hemácias na DF são limitadas. Taxas de aloimunização aumentadas, sobrevida reduzida de

hemácias e outras complicações foram sugeridas; no entanto, um estudo retrospectivo de 131 crianças com DF e síndrome torácica aguda (STA) não encontrou qualquer associação entre a duração do armazenamento de hemácias e os desfechos dos pacientes.⁶ Já a irradiação de hemocomponentes é necessária para todos os pacientes submetidos ao transplante de células hematopoéticas (HCT).⁸

2.3.3. Transfusão de hemácias fenotipadas:

Os indivíduos com DF têm maior probabilidade de pertencer a grupos étnicos minoritários, e a grande maioria dos doadores é de grupos étnicos com baixa incidência de DF. A incompatibilidade étnica entre doador e receptor aumenta a probabilidade de aloimunização porque a frequência dos antígenos de hemácias é fortemente influenciada pela origem étnica. A aloimunização ocorre rapidamente após o início das transfusões sem compatibilidade para os grupos Rh e Kell. Portanto, a correspondência Rh (C, E ou C / e, E / e) e Kell devem ser fornecidas a todos os pacientes com DF que necessitem de transfusão. Por isso, a fenotipagem de hemácias basal é realizada em crianças a partir de um ano de idade ou durante as primeiras consultas, aguardando o prazo de três meses sem transfusões. Se não for possível, realiza-se a genotipagem das hemácias do paciente, sendo esta mais precisa, evitando as discrepâncias múltiplas que podem ocorrer com a tipagem e correspondência sorológica. A genotipagem possui capacidade de testar antígenos para os quais não há reagentes sorológicos e identifica antígenos variantes, particularmente no sistema Rh, evitando a interferência de hemácias transfundidas ou IgG ligada à hemácia (autoanticorpo quente).^{6,8}

Pacientes já aloimunizados, ou com histórico de reações transfusionais tardias ou riscos de hiperhemólise, as diretrizes da American Society of Hematology (ASH) recomendam a obtenção de um perfil estendido de antígenos das hemácias, seja por meio de exames de fenotipagem sorológicos ou por genotipagem para todos os indivíduos com DF na primeira oportunidade, como em sua primeira consulta de hematologia ambulatorial. O perfil estendido dos antígenos das hemácias deve incluir C / c, E / e, K, Fya / Fyb, Jka / Jkb, M / N e S / s. A aloimunização em pessoas com DF pode resultar em risco maior de reações transfusionais hemolíticas tardias, acompanhados por episódios vaso-oclusivos, com piora da anemia, com maior

dificuldade em identificar unidades de sangue compatíveis, atrasando, assim, a única terapia para muitas condições potencialmente fatais na DF.⁸

3. Indicações da transfusão de sangue:

A terapia de transfusão de sangue na DF tem basicamente duas indicações: tratar as complicações relacionadas à DF com risco de vida ou profilaxia, para diminuir a incidência de complicações específicas relacionadas à DF, como o acidente vascular isquêmico. Em ambos os casos, a transfusão de sangue faz mais do que simplesmente aumentar o nível de hemoglobina (Hb) para o fornecimento de oxigênio; mas também reduz a porcentagem de hemoglobina S, diminuindo a propensão para a vaso-oclusão, principalmente, quando a hemoglobina S é reduzida para valores abaixo de 30%, em pacientes com diagnóstico de DF (HbSS).⁴⁻¹⁰

A transfusão de hemácias é utilizada em situações clínicas onde há evidências fortes ou convincentes do benefício da diminuição da morbimortalidade, como a prevenção de AVC, redução da síndrome torácica aguda e vaso-oclusão nos órgãos. Não deve ser usada como um substituto para o controle da dor aguda e crônica, e o controle da dor não deve ser adiado enquanto se espera a transfusão de sangue ou uma avaliação da causa da anemia. No entanto, para casos mais complexos, nos quais a dor ocorre no contexto de anemia grave ou sintomática, a transfusão pode ser apropriada.⁴⁻¹⁰

Dado que a anemia sintomática sempre estará sobreposta à anemia crônica, o nível basal de hemoglobina (Hb) e a contagem de reticulócitos são informações críticas para determinar se os sintomas são causados por uma queda no nível de Hb e, portanto, se a transfusão é necessária. Ao avaliar as reduções nos níveis de Hb abaixo dos valores basais do paciente, também é importante distinguir entre a variabilidade diária normal da anemia da doença e uma alteração clinicamente significativa. A transfusão de sangue não está indicada em pacientes assintomáticos, com valores de hemoglobina de 7 a 8 g/dL ou naqueles casos de crises álgicas não complicadas ou priapismo que respondem ao tratamento específico. As indicações das transfusões de sangue poderão ser episódicas, para tratar intercorrências agudas e crônicas, como

prevenção de complicações e tratamento de intercorrências crônicas relacionadas à doença, sumarizadas na Tabela 1.⁶

Tabela 1 – Indicações das Transfusões Crônicas na Doença Falciforme

Transfusões episódicas

Exacerbações da anemia

Acidente vascular isquêmico agudo

Síndrome Torácica Aguda

Sequestro esplênico ou hepático agudo

Insuficiência orgânica de múltiplos órgãos

Priapismo

Pré-operatório

Gravidez em mulheres com complicações agudas e crônicas

Transfusões crônicas

Prevenção primária e secundária de AVC recorrente

Síndrome torácica aguda refratária à Hidroxiureia

Dor refratária à Hidroxiureia

Sequestro esplênico agudo em crianças abaixo de 2 anos de idade

3.1. Exacerbações de anemia:

As exacerbações da anemia na DF são causadas por complicações agudas, como sequestro esplênico agudo, aplasia de série vermelha relacionada à infecção pelo Parvovírus B19, descompensações da anemia devido a outras causas, como infecções e sangramentos. Os sintomas de anemia aguda se desenvolvem quando essa

compensação é prejudicada (por exemplo, por aplasia transitória da série vermelha) ou quando a demanda por eritrócitos aumenta (por exemplo, por sequestro esplênico, sangramento ou hemólise acelerada). Muitos indivíduos com DF que recebem terapia de transfusão de sangue para tratamento agudo de sua doença também podem estar recebendo hidroxiureia. Nessa situação, nenhum ajuste precisa ser feito, a não ser para determinar se a necessidade de terapia de transfusão de sangue é secundária à reticulocitopenia associada à terapia com hidroxiureia ou devido a alguma complicação, como infecções.⁶

Em pacientes particularmente anêmicos, abaixo de 5 a 6g/dL, é possível diminuir a porcentagem de hemoglobina S com transfusões simples. Contudo, deve-se ter cautela em prevenir sobrecarga de volume se mais de uma transfusão é planejada em um curto período de tempo. É importante evitar uma concentração de hemoglobina superior a 11g/dL, pois a hiperviscosidade pode precipitar crise algica ou acidente vascular encefálico.⁶⁻¹¹

3.1. 2. Sequestro esplênico agudo ou hepático:

No sequestro, um grande número de hemácias fica retido no baço ou no fígado, resultando em um declínio abrupto no nível de hemoglobina e risco de evoluir para choque hipovolêmico.

O Sequestro esplênico agudo é definido como aumento súbito do baço, com queda de pelo menos 2g/dL em relação ao valor basal da hemoglobina, reticulocitose em geral; ocorre em cerca de 7% a 30% em crianças com DF nos primeiros cinco anos de vida. É a segunda causa de morte na infância, seguida apenas das infecções, podendo resultar em choque e morte em poucas horas. Podem recorrer em 67% dos casos.⁶ A mortalidade dos pacientes diminui com a educação e reconhecimento precoce dessa complicação, e o encaminhamento para um serviço com urgência, mantendo acesso venoso seguro e soroterapia até conseguir a transferência para serviço de internação hospitalar e hemotransfusão, em caráter de urgência nos casos graves. Como crianças com DF já apresentam anemia crônica compensada, com risco da hiperviscosidade associada às complicações vaso-oclusivas, deve-se evitar transfusões até níveis muito altos de hemoglobina, acima de 10 g/dL. Para corrigir a

hipovolemia e evitar elevação acentuada da hemoglobina, alguns estudos sugerem transfusão de hemácias em pequenas alíquotas, como 5 ml/kg, com monitorização dos dados vitais, quadro clínico e aconselhável a realização do hemograma posteriormente, pois assim que a transfusão se inicia, o sangue retido no baço, irá retornar para circulação. Após o episódio grave ou recorrente do sequestro esplênico, o hematologista deverá avaliar a indicação da esplenectomia eletiva.⁶⁻¹¹

3.1.3. Aplasia transitória da série vermelha associada infecção pelo Parvovírus B19:

O Parvovírus B19 tem um tropismo pelos eritroblastos e o quadro clínico está associado com queda abrupta da anemia e reticulopenia, associada com febre, dor abdominal, cefaleia, artralgias e rash eritematoso, principalmente em crianças. Essa condição exige a transfusão de concentrado de hemácias com urgência, com resolução do quadro após 1 a 2 semanas, com aumento dos reticulócitos.⁶⁻¹¹

3.1. 4. Síndrome torácica aguda:

Esta síndrome é definida como a presença de infiltrado pulmonar novo diagnosticado pelo Rx de Tórax, acompanhado por febre (mais comum em crianças), dor torácica, hipoxia e piora da anemia. É a mais comum causa de óbito em adultos e sua etiologia é multifatorial, incluindo crises vaso-oclusivas graves, pós-operatório, infecções por bactérias atípicas e embolismo gorduroso pulmonar. A transfusão é um componente importante do tratamento, principalmente em adultos com DF. A gravidade e a taxa de declínio clínico da função pulmonar e o correspondente aumento da necessidade de suporte respiratório, determinam a necessidade de transfusão simples versus exsanguíneotransfusão parcial. Em geral, a exsanguíneotransfusão é necessária para aqueles com declínio mais grave da função respiratória, como por exemplo, aumento rápido na necessidade de oxigênio, insuficiência respiratória, anormalidades na radiografia de tórax e declínio saturação de oxigênio.

No caso de o serviço não ter capacidade para exsanguíneotransfusão (automatizada ou troca manual), deve-se considerar a transferência do paciente para um serviço que tenha essa capacidade, porque este procedimento pode resultar em uma melhora dramática no curso clínico do paciente. Nos casos em que a troca de

hemácias é retardada, uma transfusão simples deve ser fornecida se a hemoglobina do paciente estiver abaixo de 9 g / dL, enquanto aguarda o início da troca.⁴⁻¹⁶

3.1. 5. Síndromes neurológicas agudas

O Acidente vascular isquêmico é o distúrbio neurológico agudo mais comum visto na DF, ocorrendo em 10% ou mais dos pacientes. O AVC agudo é causado por arteriopatia intracraniana resultante de endotélio vascular danificado. Um evento inicial é seguido por proliferação da íntima e adesão celular, que causa a oclusão da carótida interna terminal, artérias cerebrais médias proximais ou distais.⁷

Os Fatores de risco identificados para o AVC incluem ataque isquêmico transitório, baixa concentração de hemoglobina em estado basal, leucocitose, reticulocitose, hipertensão arterial e síndrome torácica aguda. A exsanguíneotransfusão deve ser realizada o mais rápido possível após um AVC agudo, embora a indicação para transfusão seja mais estabelecida no AVC isquêmico do que no hemorrágico. No AVC isquêmico a exsanguíneotransfusão é o tratamento de escolha, especialmente para pacientes que apresentam nível de hemoglobina maior que 10g / dL.⁴⁻⁷

A prevenção secundária com transfusões regulares é fundamental após a resolução de um AVC agudo a fim de diminuir as recorrências com sua morbidade e mortalidade associadas.

3.1. 6. Síndrome da insuficiência de múltiplos órgãos:

A síndrome de insuficiência de múltiplos órgãos, definida como a insuficiência de pelo menos dois órgãos, pulmão, fígado ou rim. Ocorre principalmente durante as crises vaso-oclusivas graves, caracterizando-se por febre, queda rápida no nível de hemoglobina e contagem de plaquetas, encefalopatia não focal e rbdomiólise. Uma revisão retrospectiva de quatro centros europeus de DF ao longo de um período de 10 anos, relatou-se uma taxa de mortalidade de 25% por essa síndrome. Vaso-oclusão generalizada acredita-se ser a principal etiologia subjacente, e a terapia de exsanguíneotransfusão, com o objetivo de reduzir a Hg S a níveis abaixo de 20% foi associada com melhora da sobrevida e rápida recuperação do órgão função.⁷

3.1. 7. Pré-operatório:

A transfusão pré-operatória é o tratamento padrão em crianças e adultos com anemia falciforme (HbSS) submetidos a cirurgias que requerem anestesia por mais de 60 minutos. A terapia transfusional pré-operatória geralmente é indicada em todos os procedimentos, exceto em procedimentos menores, como exames de imagem, biópsias de pele ou miringotomias. Os procedimentos para os quais a transfusão pré-operatória é apropriada incluem aqueles considerados de baixo risco (por exemplo, correção de hérnia inguinal), risco moderado (por exemplo, cirurgia abdominal e torácica) e alto risco (por exemplo, cirurgia intracraniana ou cardíaca).^{17,18}

É importante ressaltar que a história clínica do paciente e o manejo perioperatório são os principais determinantes do risco da anestesia. Independentemente do uso de transfusão ou tipo de procedimento cirúrgico, é necessário minimizar o risco de complicações, com as seguintes recomendações: hidratação pré-operatória (contraindicado a hiper-hidratação, devido ao risco de sobrecarga de volume), analgesia, heparina profilática, espirometria de incentivo, manutenção da oxigenação durante a sedação pós-operatória, evitar a acidose e a hipotermia do paciente.

A decisão de se realizar a transfusão deverá ser individualizada, baseada nos genótipos, no risco da cirurgia, nível basal de hemoglobina, complicações prévias à transfusão e gravidade da doença. Baseados nos estudos, os valores de hemoglobina deverão ser superiores a 9g/dL antes da cirurgia e recomenda-se utilizar exsanguíneotransfusão para pacientes que necessitem de transfusões e possuem valores basais mais altos de hemoglobina (superiores a 9-10g/dL), em vez de transfusões simples. A transfusão pré-operatória em indivíduos com doença HbSC depende da gravidade da doença e do tipo da cirurgia. Portanto, a abordagem é realizar exsanguíneo- transfusão em indivíduos com doença de HbSC que tiveram complicações agudas graves no passado ou que têm doenças mórbidas concomitantes, como doença cardíaca, pulmonar ou passado de AVC. Pacientes relativamente assintomáticos e submetidos à cirurgia eletiva não requerem necessariamente terapia transfusional pré-operatória. Como os níveis de HbSC em alguns indivíduos com doença de HbSC podem ser > 10 g / dL, a exsanguíneotransfusão parcial pode ser

preferível à simples transfusão no ambiente pré-operatório. Ao realizar a exsanguíneotransfusão em indivíduos com doença HbSC, pretendemos alcançar HbA superior a 50 % ou um HbS inferior a 30 %, dependendo do tipo de cirurgia.^{8,17-18}

3.2. TRANSFUÇÃO PROFILÁTICA (programada regularmente):

A terapia de transfusão de sangue programada regularmente (também chamada de transfusão crônica, profilática ou preventiva) envolve a transfusão periódica do paciente em intervalos programados regularmente, com a frequência guiada pelos sintomas do paciente, pela hemoglobina (Hb) e porcentagem de Hb falciforme (HbS). Em geral, os pacientes do programa recebem transfusões regulares a cada 2 a 6 semanas para suprimir a produção de hemoglobina S e reduzir a falcização intravascular e o dano futuro de órgãos.

3.2.1. Prevenção primária do AVC:

O AVC é a principal causa de morte dos eventos neurológicos e a sua prevenção é um dos principais objetivos do cuidado integral para indivíduos com DF de alto risco. O ensaio de prevenção primária de acidente vascular cerebral na anemia falciforme (STOP I) foi um estudo principal em identificar crianças com alto risco de AVC, identificadas por meio do exame Doppler transcraniano, com idade 2 a 16 anos, que apresentaram velocidade > 200 m/s nas artérias carótida interna e cerebral média. Crianças que receberam transfusões crônicas, mantendo níveis de HbS abaixo de 30%, reduziram significativamente o risco de AVC.⁴⁻⁸ Ao realizar transfusões regularmente programadas para reduzir as complicações da DF, nossa preferência é usar a terapia de exsanguíneotransfusão, para diminuir o acúmulo de ferro das transfusões. Isso é consistente com a diretriz da Sociedade Americana de Hematologia (ASH) de 2020.⁸ Para a maioria dos pacientes, o objetivo das transfusões regularmente programadas é manter o percentual de HbS em <30 por cento da Hb total e o Hb total > 9 g/dL. Normalmente monitoramos o nível de Hb, o percentual de HbS e a contagem de reticulócitos após cada transfusão de sangue para determinar quando a próxima transfusão deverá ocorrer. Os níveis de ferritina sérica são obtidos com intervalos de três meses para monitorar as mudanças e avaliação dos estoques de ferro.

A decisão de usar a terapia de transfusão inicialmente ou terapia com Hidroxiureia dependerá das circunstâncias específicas do paciente e dos riscos e benefícios de cada terapia para o paciente individual. A terapia transfusional tem muito mais consequências adversas do que a hidroxiureia. No entanto, a transfusão pode ser apropriada em alguns pacientes com base em outros fatores importantes, como gravidade das complicações da doença, urgência dos efeitos benéficos da intervenção e problemas individuais do paciente. Os benefícios da terapia de transfusão ocorrem rapidamente, especialmente em pacientes que recebem transfusões de troca. Em contraste, a hidroxiureia requer titulação da dose e pode levar meses para atingir uma resposta, além disso, alguns casos não apresentam resposta satisfatória com o medicamento. Portanto, a decisão de mudar da hidroxiureia para a terapia de transfusão requer um período adequado de avaliação do medicamento, se não houve progressão da complicação que está sendo monitorada.⁶⁻

10

O ensaio TWITCH (uso de doppler transcraniano, associada a transfusões e troca para Hidroxiureia, se exame normalizado) fornece a abordagem mais confiável para mudar as crianças que estavam recebendo terapia de transfusão de sangue regular para a dose máxima tolerada de hidroxiureia. Em geral, o período de transição requer aproximadamente seis meses com acompanhamento clínico rigoroso. O protocolo envolve o início da hidroxiureia na dose de 20 mg/kg por dia, com escalonamento para dose máxima tolerada. As transfusões diminuem lentamente em quantidade, enquanto a dose de hidroxiureia é aumentada. Quando nível máximo terapêutico da Hidroxiureia é alcançado e ocorre a normalização do exame do Doppler transcraniano e é constatada ausência de lesões anatômicas das artérias cerebrais, por meio de AngioRessonância Cerebral, as transfusões são interrompidas.⁶⁻¹⁰

3.2.2. Prevenção secundária de AVC isquêmico:

Estudos de transfusões para prevenção de recorrência de AVC isquêmico, mostram que a interrupção das transfusões crônicas e regulares, causam recorrência do AVC em 50%, com desfechos desfavoráveis.⁵ Portanto, em pacientes que já apresentaram AVC isquêmico, recomenda-se manter as transfusões regulares, caso o

paciente não tenha doador aparentado para realização do Transplante de Medula Óssea Alogeneico.

3.2.3. Gravidez em mulheres com complicações agudas e crônicas:

A gravidez pode aumentar o número de complicações materno-fetais relacionadas à DF, como aumento das crises vaso-oclusivas, síndrome torácica aguda, infecções, partos prematuros, restrição do crescimento fetal, pré-eclâmpsia e outras complicações.¹⁹ Os estudos são insuficientes na evidência de recomendar transfusões profiláticas em todas as gestantes com doença falciforme. Mas, sugerem que gestantes com histórico de complicações graves relacionadas à DF antes ou durante a gravidez atual, passam a receber transfusões regulares profiláticas no início da gestação, com as seguintes indicações:⁸

- Mulheres com história prévia de várias complicações e comorbidades antes da gestação, incluindo durante gravidez prévia para reduzir as crises vaso-oclusivas recorrentes, síndrome torácica aguda;
- Condições clínicas de alto risco adicionais na gestação, como as comorbidades associadas, nefropatia, cardiopatia e hipertensão pulmonar, passado de AVC;
- Mulheres que desenvolveram complicações relacionadas à DF durante a gravidez atual e que não estavam em transfusões regulares anteriormente.

3.2.4. Tratamento e prevenção da síndrome torácica aguda (STA):

Na prevenção de STA, a transfusão pode ser usada como um complemento a outras medidas, como por exemplo, controle da asma, em crianças, que é o maior fator de risco para STA, além de outras medidas de suporte, de acordo com quadro clínico do paciente. Normalmente iniciamos as transfusões em pacientes que continuam a ter episódios de STA com risco de vida, apesar da terapia com hidroxiureia. As transfusões profiláticas regularmente programadas são utilizadas nos pacientes com dois ou mais episódios de STA moderada a grave nos últimos 24 meses, apesar da terapia máxima com hidroxiureia. A transfusão simples ou de troca, manual ou por aférese automatizada, é fornecida a cada duas a seis semanas para manter uma porcentagem máxima de HbS <30 %. A terapia de transfusão crônica é continuada por

um a dois anos. Posteriormente, a decisão de continuar a terapia transfusional é baseada na avaliação do risco-benefício responsável por fatores como sobrecarga de ferro, aloimunização e quadro clínico.⁴⁻¹⁰

3.2.5. Outras indicações de transfusões:

Pacientes que apresentam complicações clínicas relacionadas à doença falciforme, como cardiopatias, hipertensão pulmonar crônica, nefropatias em hemodiálise, podem apresentar indicações de transfusões crônicas, associadas à Hidroxiureia. O diagnóstico de hipertensão pulmonar é realizado por meio de cateterismo cardíaco, definida como pressão de artéria pulmonar superior a 25 mmHg, mas ecografia transtorácica anual pode ser exame de triagem para detectar esta complicação, cuja mortalidade é muito elevada, necessitando de acompanhamento de equipe especializada.⁷⁻¹⁰

O priapismo é uma ereção peniana dolorosa indesejada, provocada pela vaso-oclusão das artérias que irrigam corpos cavernosos, afeta cerca de 36% dos adolescentes e homens com DF e a maioria dos quais tem anemia falciforme (HbSS). Clinicamente, o priapismo pode ser transitório, com duração abaixo de 4 horas ou prolongado (superior a 4 horas). Os episódios transitórios em geral são leves, tratados em domicílio, com repouso, banhos mornos, hidratação oral, estimular a diurese e analgésicos, se necessário. Já os episódios prolongados, apresentam sintomas graves, dor intensa e requerem hospitalização de urgência, necessitam de avaliação do urologista com urgência, para drenagem dos corpos cavernosos, injeção de adrenalina, a fim de se evitar riscos de disfunções sexuais e impotência. Em casos refratários, poderá ser realizado cirurgias de derivação e transfusões simples (se hematócrito abaixo de 25%) e a seguir, exsanguíneotransfusões parciais, a fim de reduzir a porcentagem de hemoglobina S para valores abaixo de 30% e hemoglobina até o limite de 10 g/dL, a fim de se evitar vaso-oclusão e aumento da viscosidade sanguínea. Há relato de casos de complicações neurológicas relacionadas à exsanguíneotransusão, levando à uma síndrome de Aspen, caracterizada por cefaleia, convulsões, déficits neurológicos ou obnubilação. Mas, estudo de 15 anos de acompanhamento dos pacientes com DF e priapismo, não detectou mais essa complicação, tomando os

cuidados de não elevar os níveis de hemoglobina acima de 10 g/dL, após a transfusão de troca.²⁰⁻²¹

3.2.6. Prevenção e Complicações relacionadas às transfusões:

As transfusões não estão isentas de risco, apesar de todos cuidados da triagem nos bancos de sangue, os pacientes poderão apresentar reações transfusionais imediatas e tardias, sendo estas as mais comuns, como a aloimunização e sobrecarga de ferro. O risco de infecções relacionadas às transfusões atualmente é pequeno, com as técnicas sorológicas e de biologia molecular de detecção precoce de hepatites B e C, Doença de Chagas, Sífilis, HIV e HTLV/II. Recomenda-se a realização de sorologia semestralmente em pacientes em transfusões.

Pacientes em regime de transfusões crônicas devem ser submetidos à monitorização com exames para avaliação dos estoques de ferro, com dosagens trimestrais de ferritina, função hepática e renal. Quando os níveis de ferritina ultrapassarem valores confirmados, acima de 1000 ng/mL e índice de saturação da transferrina acima de 50% (exames basais, sem estarem com eventos agudos, como infecções), em geral o paciente já recebeu cerca de 10 a 20 transfusões de sangue, iniciar o uso de medicamentos para quelação do ferro, devido aos riscos de acúmulo do metal no fígado, coração e tecidos endócrinos. A adoção da modalidade de transfusão de troca pode amenizar o problema de acúmulo do ferro. Em pacientes com suspeita de sobrecarga de ferro está indicado realizar exames de ressonância do fígado a cada 2 anos. No caso da doença falciforme, diferentemente da Talassemia, o risco de comprometimento cardíaco é mais baixo, exceto em caso de valores muito altos de ferritina, em uso irregular de quelantes de ferro, nesse caso, deve ser realizada também a ressonância cardíaca para avaliação.^{8,22,23} Pacientes que apresentarem sobrecarga de ferro, em regime de transfusões crônicas deverão utilizar quelantes de ferro disponibilizados conforme faixa etária, quadro clínico e legislação vigente dos órgãos governamentais.

3.2.6.1 Aloimunização:

A aloimunização não detectada pode aumentar as reações transfusionais hemolíticas tardias. Os sinais dessas reações podem mimetizar a crise da doença

falciforme: dor, febre baixa e piora da anemia em níveis mais baixos que antes da transfusão (dentro de 21 dias após a transfusão), aumento da bilirrubina, lactato desidrogenase (LDH) e hemoglobinúria. Uma vez que as reações hemolíticas se iniciam, pacientes podem evoluir para síndrome de hiperhemólise que pode ser grave e fatal. Durante esse evento, transfusões mesmo que compatíveis com antígenos eritrocitários devem ser evitadas, se possível. Se a transfusão for necessária, evitar o antígeno de hemácias implicado na reação transfusional é fundamental. A comunicação entre os bancos de sangue responsáveis pela transfusão mais recente, bem como os serviços anteriores que forneceram sangue ao indivíduo, é recomendada também, porque nem todos os indivíduos com reação hemolítica transfusional tardia terão o aloanticorpo identificado.^{8,24-25}

Recomenda-se o manejo com corticosteroides, gamaglobulina intravenosa (primeira linha), eritropoietina e uso de Rituximabe e Eculizumabe para casos refratários ao tratamento de primeira linha.⁸ Se a transfusão for necessária, é essencial evitar o antígeno de hemácias implicado na reação transfusional.

CONCLUSÕES:

A transfusão de sangue é crucial para salvar a vida da maioria dos pacientes com DF e, em muitas circunstâncias, em algum momento de suas vidas. Recomenda-se que os médicos e profissionais de saúde tenham conhecimento sobre esta doença e de suas principais complicações e as diretrizes de tratamento atualizadas, com emprego correto das indicações das transfusões e serviço de hemoterapia que tenha política de vigilância dos efeitos adversos. Fundamental que o estudo da DF seja mais difundido entre profissionais de saúde, a fim de obtermos melhorias no tratamento desses pacientes.

REFERÊNCIAS:

- 1- Ballas SK. Sickle cell disease: Classification of clinical complications and approaches to preventive and therapeutic management. Clin Hemorheol Microcirc. 2018;68(2-3):105-128. doi: 10.3233/CH-189002.
- 2- Lovett PB, Sule HP, Lopez BL. Sickle cell disease in the emergency department. Emerg Med Clin North Am. 2014 Aug;32(3):629-47. doi: 10.1016/j.emc.2014.04.011. Epub 2014 Jun 7.

- 3- Shannon K; Belisário, A R; Rodrigues D O W; Proietti, A B C et al. Blood utilization and characteristics of patients treated with chronic transfusion therapy in a large cohort of Brazilian patients with sickle cell disease. *TRANSFUSION*, 2020; 60 (8): 1713-1722.
- 4- 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. doi: 10.1016/j.hoc.2016.01.011.
- 5- Sharma D, Ogbenna AA, Kassim A, Andrews J. Transfusion support in patients with sickle cell disease. *Semin Hematol.* 2020 Apr;57(2):39-50. doi: 10.1053/j.seminhematol.2020.07.007. Epub 2020 Jul 28.
- 6- Inati A, Mansour AG, Sabbouh T, Amhez G, Hachem A, Abbas HA. Transfusion Therapy in Children With Sickle Cell Disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2017 Mar;39(2):126-132. doi: 10.1097/MPH.0000000000000645.
- 7- Wanko SO, Telen MJ. Transfusion management in sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2005 Oct;19(5):803-26, v-vi. doi: 10.1016/j.hoc.2005.07.002.
- 8- Chou ST, Alsawas M, Fasano RM, Field JJ, Hendrickson JE, Howard J, Kameka M, Kwiatkowski JL, Pirenne F, Shi PA, Stowell SR, Thein SL, Westhoff CM, Wong TE, Akl EA. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: transfusion support. *Blood Adv.* 2020 Jan 28;4(2):327-355. doi: 10.1182/bloodadvances.
- 9- Marouf R. Blood transfusion in sickle cell disease *Hemoglobin.* 2011;35(5-6):495-502. doi: 10.3109/03630269.2011.596984. Epub 2011 Oct 7.
- 10- Rees DC, Robinson S, Howard J. How I manage red cell transfusions in patients with sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2018 Feb;180(4):607-617. doi: 10.1111/bjh.15115. Epub 2018 Jan 29.
- 11- Mian HS, Ward R, Telfer P, Kaya B, Kuo KH. Optimal Manual Exchange Transfusion Protocol for Sickle Cell Disease: A Retrospective Comparison of Two Comprehensive Care Centers in the United Kingdom and Canada. *Hemoglobin.* 2015;39(5):310-5. doi: 10.3109/03630269.2015.1057734. Epub 2015 Jun 26
- 12- Fort R. Recommendations for the use of red blood cell exchange in sickle cell disease. *Transfus Apher Sci.* 2019 Apr;58(2):128-131. doi: 10.1016/j.transci.2019.03.004. Epub 2019 Mar 13.

- 13- Kim HC. Hematology Red cell exchange: special focus on sickle cell disease. Am Soc Hematol Educ Program. 2014 Dec 5;2014(1):450-6. doi: 10.1182/asheducation-2014.1.450. Epub 2014 Nov 18.
- 14- Sharma D, Ogbenna AA, Kassim A, Andrews J. Transfusion support in patients with sickle cell disease. Semin Hematol. 2020 Apr;57(2):39-50. doi: 10.1053/j.seminhematol.2020.07.007. Epub 2020 Jul 28.
- 15- Fonseca GHH, Souza R, Salemi VMC, Jardim CVP, Gualandro SFM. Pulmonary hypertension diagnosed by right heart catheterisation in sickle cell disease. Eur Respir J 2012;39:112–8. <https://doi.org/10.1183/09031936.00134410>.
- 16- Dolatkah R, Dastgiri S. Blood transfusions for treating acute chest syndrome in people with sickle cell disease. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Jan 16;1(1):CD007843. doi: 10.1002/14651858.CD007843.pub4.
- 17- Alotaibi GS, Alsaleh K, Bolster L, McMurtry MS, Wu C. Preoperative transfusion in patients with sickle cell disease to prevent perioperative complications: a systematic review and meta-analysis. Hematology. 2014 Dec;19(8):463-71. doi: 10.1179/1607845414Y.0000000158. Epub 2014 Mar 11.
- 18- Elshinawy M, Al Marhoobi N, Al Abri R, Nazir HF, Khater D, Maktoom M, Al-Rawas A, Mevada ST, Elghamry I, Wali Y. Preoperative transfusion versus no transfusion policy in sickle cell disease patients: a randomized trial. Transfusion. 2020 Feb;60 Suppl 1:S22-S27. doi: 10.1111/trf.15684.
- 19- Resende Cardoso PS, Lopes Pessoa de Aguiar RA, Viana MB. Clinical complications in pregnant women with sickle cell disease: prospective study of factors predicting maternal death or near miss. Rev Bras Hematol Hemoter. 2014 Jul-Aug;36(4):256-63. doi: 10.1016/j.bjhh.2014.05.007. Epub 2014 May 29.
- 20- Siegel JF, Rich MA, Brock WA. Association of sickle cell disease, priapism, exchange transfusion and neurological events: ASPEN syndrome. J Urol. 1993 Nov;150(5 Pt 1):1480-2. doi: 10.1016/s0022-5347(17)35817-2.
- 21- Ballas SK, Lyon D. Safety and efficacy of blood exchange transfusion for priapism complicating sickle cell disease. J Clin Apher. 2016 Feb;31(1):5-10. doi: 10.1002/jca.21394. Epub 2015 Mar 25.
- 22- Coates TD, Wood JC. How we manage iron overload in sickle cell patients. Br J Haematol. 2017 Jun;177(5):703-716. doi: 10.1111/bjh.14575. Epub 2017 Mar 14.
- 23- Fasano RM, Leong T, Kaushal M, Sagiv E, Luban NL, Meier ER. Effectiveness of red blood cell exchange, partial manual exchange, and

simple transfusion concurrently with iron chelation therapy in reducing iron overload in chronically transfused sickle cell anemia patients. Transfusion. 2016 Jul;56(7):1707-15. doi: 10.1111/trf.13558. Epub 2016 Mar 20.

24- Yazdanbakhsh K, et al. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: pathophysiology, risk factors, and transfusion management. Blood. 2012 July;120 (3):528-537.

25- Fasano RM, Miller MJ, Chonat S, Stowell SR. Clinical presentation of delayed hemolytic transfusion reactions and hyperhemolysis in sickle cell disease. Transfus Clin Biol. 2019 May;26(2):94-98. doi: 10.1016/j.tracli.2019.02.002. Epub 2019 Feb 22.