

A TRANSFUSÃO SANGUÍNEA NA DREPANOCITOSE

DEONILDE ESPÍRITO SANTO, FELICIDADE GRAÇA

Serviço de Imuno-Hemoterapia. Instituto Português do Sangue. Serviço de Hematologia. Hospital dos Capuchos. Lisboa.

RESUMO

A Drepanocitose é uma doença genética caracterizada pela presença de uma hemoglobina anormal (Hb S). Esta apresenta baixa afinidade para o oxigénio, permitindo uma boa oxigenação dos tecidos com níveis baixos de hemoglobina. Assim, as transfusões sanguíneas não se justificam para corrigir a anemia basal, mas são indispensáveis no tratamento e prevenção de algumas complicações. Apresentam-se detalhadamente as indicações transfusionais, bem como as diferentes modalidades utilizáveis nesta patologia: transfusão simples, exsanguíneo-transfusão e hiper-transfusão. Termina-se referindo o componente sanguíneo a utilizar preferencialmente, as complicações relacionadas com a transfusão e as medidas preventivas a tomar, sugerindo a necessidade da existência do boletim transfusional do doente.

SUMMARY

Blood Transfusion in sickle cell disease

Sickle cell disease is a genetic disorder characterized by the presence of hemoglobin S. This hemoglobin has a low affinity for oxygen, allowing a good oxygenation of tissues with low levels of hemoglobin. Therefore, blood transfusions are not necessary to correct basal anemia, but are indispensable in the treatment and prevention of some complications. Detailed indications for blood transfusions are presented, as well as the different types of transfusion usually performed: simple, exchange and hypertransfusion. Finally, reference is made to the preferable blood components to be used, complications related with transfusion, the preventive measures to be taken and the need for a patient's transfusion record.

INTRODUÇÃO

A Drepanocitose é uma doença genética, caracterizada pela presença de uma hemoglobina anormal (Hb S). Esta polimeriza quando é submetida a baixa tensão de oxigénio, o que provoca nos doentes homocigóticos ou duplos heterocigóticos (principalmente SC e Sβ talassémia) diversas patologias das quais a anemia hemolítica de intensidade variável e os acidentes vaso-oclusivos são os mais importantes¹⁻³. Estes doentes apresentam geralmente um nível de hemoglobina que oscila entre os 6-10 gr/dl, podendo perder 1 gr ou mais durante as crises vaso-oclusivas e hemolíticas.

Não são necessárias transfusões sanguíneas para corrigir a anemia basal, em virtude de a hemoglobina S apresentar baixa afinidade para o oxigénio, o que permite uma boa oxigenação dos tecidos, com níveis baixos de hemoglobina⁴.

As transfusões sanguíneas constituem contudo, uma das bases do tratamento das complicações da doença e são o único processo que permite a redução da percentagem da Hb S circulante em situações clínicas de urgência.

Esquemáticamente estão indicadas nas seguintes circunstâncias: anemias agudas (Hb <5-6 gr), crises vaso-oclusivas severas ou afectando determinados territórios (S.N.C., olho, corpo cavernoso, pulmão), preparação para cirurgia e no decurso da gravidez.

De acordo com a situação clínica do doente, podem-se utilizar três modalidades transfusionais: transfusão simples, exsanguíneo-transfusão e hiper-transfusão^{1,5,6}.

Iremos abordar cada uma destas modalidades transfusionais, numa tentativa de colmatar a lacuna existente sobre este tema na literatura médica portuguesa, apoiando-nos em grande parte em normas emitidas pela O.M.S..

Por outro lado a utilização das várias modalidades transfusionais disponíveis nesta patologia, são diferentes das comumente utilizadas na prática clínica pelo que julgamos oportuno a sua divulgação junto dos médicos portugueses.

TRANSFUSÃO SIMPLES

Consiste na administração pontual de concentrados de eritrócitos. Estes deverão ter um hematócrito inferior ao do C.E. *standard*, devendo para tal ser diluídos em soro fisiológico ou plasma. Neste caso deixar-se-á um pouco mais de plasma do que o habitual durante a preparação do C.E.⁶, quando este se destina a um doente drepanocítico.

É necessário haver precaução com a utilização de transfusões sanguíneas simples, pois elas podem aumentar a viscosidade sanguínea e agravar a vaso-oclusão, particularmente se houver administração concomitante de diuréticos⁵, situação a evitar nestes doentes.

Para além da sua utilização nos programas de transfusões crónicas, (referidos adiante) só têm indicação em situações clínicas de urgência como na anemia grave (hemoglobina inferior a 5-6 gr ou diminuição de pelo menos 2 gr/dl da concentração de hemoglobina em relação ao nível basal). Esta situação clínica observa-se habitualmente em circunstâncias como a crise aplástica, crise de sequestração esplénica ou hepática e hemorragias^{5,7,8} (Quadro 1).

QUADRO 1 - Transfusões simples.

Indicações	Não constituem indicações
<ul style="list-style-type: none"> • Crise aplástica • Crise de sequestração esplénica hepática • Hemorragias • Acidentes hemolíticos agudos 	<ul style="list-style-type: none"> • Crise dolorosa não complicada • Infecções moderadas • Cirurgia - não requerendo anestesia geral • Necrose asséptica

Crise Aplástica - Surge habitualmente na criança ou adolescente, cerca de três semanas após uma infecção, geralmente a parvovírus. Este agente provoca nestes doentes uma supressão temporária da eritropoiese com diminuição dos níveis de hemoglobina e consequente aparecimento de palidez, fadiga, cefaleias e falência cardíaca nos casos severos^{4,5,7}. As transfusões sanguíneas são quase sempre necessárias e a hemoglobina deve ser controlada regularmente até à regressão da eritroblastopenia.

Crises de sequestração - são provocadas pela acumulação súbita de glóbulos vermelhos drepanocíticos na víscera afectada; são situações clínicas muito graves^{4,7,9}.

A sequestração esplénica ocorre habitualmente na criança, muitas vezes em associação com infecções graves, particularmente pneumocócicas⁶.

Existe um rápido alargamento doloroso do baço e a hemoglobina desce bruscamente para valores inferiores a 2-3 gr/dl. Pode ocorrer choque hipovolémico e morte se a situação clínica não for rapidamente identificada e tratada^{9,10}. Nestas circunstâncias, as transfusões sanguíneas constituem uma emergência e pode mesmo haver necessidade de recorrer ao grupo sanguíneo O Rh negativo.

A vacina anti-pneumónica e a penicilina oral diária instituídas precocemente são factores profiláticos importantes^{11,12}.

Quando a sequestração ocorre no fígado, provoca o aumento de volume do órgão, dor do hipocondrio direito e diminuição dos níveis de hemoglobina. A instalação deste quadro clínico é habitualmente mais gradual do que a sequestração esplénica e o choque hipovolémico menos frequente. As transfusões sanguíneas podem ser necessárias, mas muitos doentes só respondem à exsanguíneo-transfusão^{4,6}.

Nas hemorragias gastro-intestinais, ginecológicas ou outras e nos acidentes hemolíticos agudos (paludismo, infecções severas, anemia hemolítica auto-imune), deve-se transfundir de acordo com a situação clínica do doente e se este estiver sintomático^{1,3}.

Outras circunstâncias como crises dolorosas não complicadas, pequena cirurgia, infecções, necrose asséptica sem indicação cirúrgica, não se deve recorrer necessariamente, a esta terapêutica transfusional.

EXSANGUÍNEO-TRANSFUSÃO (E.T.)

Consiste na colheita de sangue total do doente e simultânea transfusão de concentrados de eritrocitos de dador, permutando-se uma a duas volémias. Para a sua execução podem-se utilizar os separadores celulares ou as técnicas manuais, sendo estas geralmente as preferidas devido ao maior risco que comportam a utilização dos separadores celulares, em doentes clinicamente graves e com baixos níveis de hemoglobina.

A exsanguíneo-transfusão está indicada sempre que se pretende reduzir a percentagem de hemoglobina S, para diminuir a falciformação (Quadro 2). Pode ser efectuada electivamente como na preparação para a cirurgia, antes da realização de determinados exames radiológicos ou antes de iniciar um período de hipertransfusão (gravidez, etc.). Contudo, muitas exsanguíneo-

QUADRO 2 - Indicações para exsanguíneo-transfusão

-Urgentes	Electivas
<ul style="list-style-type: none"> • Síndromes de sequestração: <ul style="list-style-type: none"> Hepática Torácica Toraco-abdominal • A.V.C. e outras complicações neurológicas • Problemas agudos na gravidez • Outras situações pontuais vaso-oclusivas ou sépticas 	<ul style="list-style-type: none"> • Pré-operatório de grande e média cirurgia • Gravidez • Preparação para exames radiológicos

-transfusões são efectuadas em urgência, para evitar que os acidentes vaso-oclusivos ou sépticos graves evoluam, tornando muito crítica a situação clínica do doente ou deixando sequelas graves: síndromes de sequestração hepática, torácica e toraco-abdominal, acidentes vasculares cerebrais, priapismo, trombose da artéria central da retina, meningites, septicémias, etc..^{13,16-18}.

Nos síndromes de sequestração torácica e toraco-abdominal a exsanguíneo-transfusão pode ser uma emergência.

No **síndrome de sequestração torácica** - a taquipneia e a queda da PaO₂ surgem antes do aparecimento dos sinais clínicos, que por sua vez precedem as alterações radiológicas. O aumento da frequência respiratória e a queda da saturação arterial de oxigénio, são indícios do agravamento do quadro clínico, mesmo na ausência de outros sinais; se PaO₂ <60 mm Hg a E.T. é obrigatória^{5,16}.

O **síndrome de sequestração mais severo** e acompanhado de maior mortalidade é o **síndrome toraco-abdominal**, que envolve os pulmões, fígado e circulação mesentérica. O doente apresenta-se severamente doente, com sinais de consolidação pulmonar bilateral, ausência de ruídos hidro-aéreos, distensão abdominal e hepatomegalia. Esta situação médica é uma emergência, e o doente deve ser rapidamente enviado para o hospital. Há indicação para E.T. se houver queda da hemoglobina para valores inferiores a 5 gr/dl, ou PaO₂ <60 mm Hg, ou ainda ausência persistente de ruídos hidro-aéreos.

A hemoglobina e a contagem das plaquetas podem estar diminuídas no decurso destes síndromes devido primariamente à sequestração; no entanto, nos casos severos, pode ainda haver coexistência de coagulação intra-vascular disseminada. É aconselhável realizar E.T. de duas volémias (se a situação clínica do doente o permitir), precedida da administração de CE na dose de 10 ml/Kg. No final o doente deve ficar com uma hemoglobina entre 12 a 14 gr/dl e a hemoglobina S inferior a 20-25%^{1,5,16}.

Acidentes Vasculares Cerebrais - podem ocorrer em todas as idades, sendo mais frequentes nas crianças, com idade média de 7 anos. Há possibilidade de recorrência em dois terços dos casos, nos 36 meses subsequentes ao A.V.C.⁶.

Nos acidentes vasculares cerebrais, acidentes isquémicos transitórios e perdas de consciência, devem-se efectuar exsanguíneo-transfusões parciais, em dias seguidos até à obtenção de um nível de hemoglobina S inferior a 25%. Nesta altura deverá ser efectuada uma angiografia para determinar quantos e quais os vasos obstruídos^{4,6}. Na presença de oclusão vascular o doente deve ser submetido a hiper-transfusão durante pelo menos os 36 meses seguintes; na sua ausência as transfusões sanguíneas não devem prosseguir^{4,6,17-19}.

Priapismo - Ocorre em cerca de 40 a 50% dos homens com drepanocitose^{4,20}. O seu aparecimento é raro antes dos 5 anos de idade; é comum no indivíduo sexualmente activo.

Na presença de uma ataque agudo, o doente deve ser rapidamente enviado para o hospital, para iniciar hidratação e analgesia. Se ao fim de seis horas não houver resposta, deve-se iniciar E.T. de urgência. Esta medida terapêutica é com frequência eficaz se efectuada nas 24 horas imediatas ao início da crise. Após as 24 horas a intervenção cirúrgica é muitas vezes inevitável⁴.

Infecções severas - As meningites, sepsis, pneumopatias com PaO₂ < 60 mg Hg que persistem ou se agravam apesar do tratamento correctamente instituído, podem levar à necessidade de efectuar E.T. de urgência até à obtenção de valores da Hb S <40%¹⁸.

Anestesia geral - É um factor de risco para o doente drepanocítico^{3,18}. Sempre que for possível não se devem efectuar intervenções cirúrgicas de urgência, devido às frequentes manifestações pseudo-cirúrgicas nestes doentes e à possibilidade de programar a exsanguíneo-transfusão. No pré-operatório imediato a hemoglobina S deve ser inferior a 25%.

Deve haver grande precaução nas intervenções cirúrgicas de longa duração (>2 horas) devido à imobilização prolongada, arrefecimento e ainda nas cirurgias que comportam grande risco

de hipóxia como na cirurgia cardio-torácica, oftalmológica e na que justifica a utilização de garrotes³.

As pequenas intervenções cirúrgicas (adenoidectomia, circuncisão, biopsia ganglionar, etc.) não justificam exsanguíneo-transfusão. No entanto, a hidratação e a profilaxia anti-infecciosa são fundamentais^{1,3-18}.

As explorações endo-vasculares põem o doente em risco e nestas condições devem ser executadas fora do período da crise, após hidratação do doente e de preferência com exsanguíneo-transfusão prévia³.

Nas investigações radiológicas, com injeção de produto de contraste particularmente quando administrado por via intra-arterial, é necessário efectuar E.T.^{4,18} como medida preventiva.

HIPER-TRANSFUSÃO

Consiste na transfusão regular de concentrados de eritrocitos (10-15 ml/Kg) mantendo os valores da hemoglobina entre 11 e 14,5 gr/dl e o nível de Hb S <25%.

Ao iniciar um período de hiper-transfusão deve-se efectuar uma exsanguíneo-transfusão prévia de modo a obter o nível de Hb S desejado. Este será mantido através da administração regular de concentrados de eritrocitos, com intervalos médios de duas a quatro semanas, a fim de suprimir a produção endógena de Hb S. Os doentes variam na frequência e quantidade de sangue necessário para atingir esse objectivo. Por vezes há necessidade de executar repetidas exsanguíneo-transfusões parciais. O nível de hemoglobina S deve ser monitorizado através de electroforeses de hemoglobinas^{4,18}.

Indicações: após acidentes vasculares cerebrais, durante a gravidez, falência crónica de órgãos, atrasos estato-ponderais severos, colocação de prótese da anca, eventualmente na presença de hematuria ou proteinúria^{4,6,18} e nos casos de úlcera de perna resistente à terapêutica convencional.

Acidentes vasculares cerebrais - se a angiografia revelar obstrução vascular, o regime hiper-transfusional deverá ser mantido durante 36 meses¹⁷. Algumas crianças têm recorrência dos acidentes oclusivos cerebrais, após a interrupção das transfusões pelo que nestes casos é difícil interromper o esquema transfusional em curso, e as crianças ficam dele dependente ao longo da vida.

Gravidez - a terapêutica ideal durante este período, não está ainda bem estabelecida. Algumas doentes não têm complicações durante a gravidez e têm filhos saudáveis, embora habitualmente de baixo peso; outras têm complicações severas: crises de sequestração, necrose asséptica da cabeça do fémur, agravamento da retinopatia, aborto, morte intra-uterina, etc.^{5,14,15}.

Para reduzir a morbidade materna e a mortalidade fetal, alguns centros integram a grávida num regime hiper-transfusional a partir de 5º mês e meio de amenorreia ou do 4º mês nas doentes em maior risco obstétrico^{1,3}.

É efectuada previamente E.T. mantendo-se o regime referido até ao final da gravidez e no parto.

Falência crónica de órgãos - (cardíaca, renal, pulmonar e hepática) - nestes casos o regime hiper-transfusional é imperativo e muitas vezes definitivo³.

Atrasos estato-ponderais severos - nos doentes que apresentam atrasos de puberdade e reduzida massa corporal para a idade, as transfusões sanguíneas regulares, durante um período de seis a doze meses, quase sempre melhoram o estado geral, o apetite, o estado nutricional, permitindo o início da puberdade.

Prótese da anca - após a colocação de prótese da anca este regime transfusional deverá ser mantido durante pelo menos três meses⁴.

Hematuria - Rara na drepanocitose, excepto na gravidez onde pode ser massiça devido a necrose papilar. A sua presença obriga a hiper-transfundir até ao final da gravidez.

Proteinúria - Surge num pequeno número de doentes e pode preceder o verdadeiro síndrome nefrótico, com alterações membrano-proliferativas a nível do glomérulo. A hiper-trans-

fusão pode ser necessária na doença progressiva ou quando a perda proteica é suficientemente elevada para causar redução do volume plasmático com consequente aumento do número de episódios vaso-oclusivos^{4,16}.

Úlcera de perna - É uma complicação comum nos doentes com homozigotia SS. Na falência do tratamento clássico, as transfusões sanguíneas regulares têm sido utilizadas por um período de três a seis meses ou até à cura das mesmas²¹. Após a realização de enxertos cutâneos o regime hiper-transfusional deve ser conservado pelo menos durante seis meses²².

Não existem dados que nos permitam avaliar se a terapêutica transfusional crónica previne a recorrência das úlceras de perna²¹⁻²³.

QUE COMPONENTE SANGUÍNEO UTILIZAR?

Podem-se utilizar concentrados eritrocitários em todas as modalidades transfusionais e preferencialmente deverão ser desleucitados ou descongelados, para reduzir a imunização contra os antígenos do sistema HLA, dos sistemas específicos dos leucócitos e das plaquetas.

Deve-se respeitar a compatibilidade nos sistemas ABO, Rh, e Kell; pesquisar anticorpos irregulares antes e se possível 10 dias após cada transfusão²⁴.

Todo o sangue deve ser testado para a presença de hemoglobina S, só devendo ser administrados os que a não possuem¹⁸.

Nas exsanguíneo-transfusões em que é necessário uma correcção imediata da capacidade de transporte de O₂, deve-se utilizar de preferência sangue com menos de 5 dias¹⁸.

COMPLICAÇÕES RELACIONADAS COM A TRANSFUSÃO

Alo-imunização anti-eritrocitária - A sua incidência no doente com anemia de células falciformes é de cerca de 15%. Se um doente apresenta um anticorpo contra um antígeno do glóbulo vermelho, terá maiores probabilidades de vir a desenvolver outros, pelo que é necessário grande precaução na selecção de unidades a transfundir²⁴.

Transmissão de infecções - Hepatite, sida e outras doenças transmitidas pelo sangue podem ocorrer com a mesma frequência com que ocorrem noutros doentes regularmente transfundidos, mas os efeitos no doente drepanocítico são muitas vezes mais graves.

Sobrecarga de ferro - Nos doentes que receberam mais de cem unidades de concentrados de eritrocitos, ou estiveram em regime hiper-transfusional durante mais de um ano, esta situação é uma complicação a ponderar e impõe medidas terapêuticas próprias.

Reacções transfusionais - As reacções transfusionais agudas devem ser raras desde que se utilizem provas de compatibilidade correctamente executadas e concentrados eritrocitários nas condições acima referidos. Contudo, reacções hemolíticas retardadas podem ocorrer.

Podem também surgir reacções alérgicas, piréticas, hemolíticas e de sobrecarga de volemia. Estas são particularmente importantes nos doentes com disfunção cardíaca ou reserva cardíaca mínima²⁴.

Recrescimento esplénico - com consequente hiper-esplenismo, nos doentes hiper-transfundidos.

OUTRAS MEDIDAS NECESSÁRIAS

Vacinação sistemática contra o vírus da hepatite B, nos doentes não imunizados.

Vigilância regular do perfil viral: anti-HIV1, anti-HIV2, anti-HCV, marcadores da hepatite B (revacinar os doentes quando necessário); controle da enzimologia hepática, ferritina sérica e considerar a utilização de quelantes do ferro, se a hiper-transfusão for continuada durante mais de um ano ou se a ferritina sérica superior a 1000 ng/dl.

Vigilância da tolerância e eficácia da transfusão.

Avaliação da percentagem de hemoglobina S pós-transfusional.

Monitorização da contagem das plaquetas, durante os esquemas hiper-transfusionais pois é indicador de recrescimento esplênico.

BOLETIM TRANFUSIONAL

Na nossa perspectiva todo o doente deverá possuir um boletim transfusional onde conste:

Grupo sanguíneo e fenotipo eritrocitário detalhado (Rh, Kell, Kidd, Duffy, Lewis e MNSs).

Número de transfusões recebidas e data da última transfusão.

Resultado e data da última pesquisa de anticorpos irregulares.

Data(s) da(s) vacina(s) para a hepatite B.

Registo do número e tipo de reacções transfusionais.

Indicações transfusionais personalizadas.

BIBLIOGRAFIA

1. BACHIR D., GALACTEROS F.: Prise en charge des syndromes drepanocytaires. Rev. du Practicien 1989; 71: 53-66.
2. WHO - EUR/IPC/MCH 110: The Haemoglobinopathies in Europe/1988.
3. BACHIR D., BONNET - GADJOS M et. GALACTEROS, F.: La transfusion dans la drepanocitose. Pres. Medicale, 1990; 19: 1627-1630.
4. BROZOVIC M., DAVIES S.C.: Management of sickle cell disease. Postg. Med. Journal 1987; 63:605-609.
5. YARDUMIAN D. A., DAVIES S.C.: Clinical management of severe sickle cell disease. Acta Haematol. 1987; 78: 193-197.
6. BROZOVIC M.: Sickle cell disease - A short guide to management. WHO/Mediterranean Working group on haemoglobinopathies in 1988.
7. CHARADE S.: Les crises drepanocytaires. Nouv. Rev. Fr. Hematol. 1986; 28(4) 199.

8. MONPLAISIR N.: Modalités transfusionelles chez les patientes drepanocytaires. Nouv. Rev. Fr. Hematol. 1986; 28(4): 206-299.
9. CHARADE S., LUBIN B., REID C.D.: Management and therapy of sickle cell disease: Acute splenic sequestration and aplastic crises. NIH - Publication 1984; 84: 2117.
10. ELANA G.: Les urgences chez l'enfant drepanocytare. Nouv. Rev. Fr. Hematol. 1986; 28(4): 202.
11. FRASER M.D., BROOME M.D.: Pneumococcal vaccine: to use or not. JAMA 1981; 28(4): 202.
12. GASTON M.H., VERTER J.I., WOODS G. et al.: Prophylaxis with oral penicilin in children with sickle cell anaemia. New Engl. J. Med. 1986; 314(25): 1593-1599.
13. JAN K.S., USANNI, SMITH J.A.: Effects of transfusion on rheological proprieties of blood in sickle cell anaemia. Transf. 1982; 22(1): 17-20.
14. PERKINS PR., FAGOG.: Partial exchange transfusion in a pregnant patient with sickle cell anaemia. Obst. and gynecol. 1976; 48(1): 22-24.
15. NAGEY A.D., GARCIA J., WEET S.: Isovolumetric partial exchange transfusion in the management of sickle cell disease in pregnant. AM. J. Obst. Gynecol: 1981; 141(4): 403-407.
16. DAVIES S.C., WIN A.A., LUCE O.J., RORDAN J.F., BROZOVIC M.: Acute chest syndrome in sickle cell disease. Lancet, Jan. 7, 1984.
17. RUSSEL M.O., GOLDBERG M.I., HODSON A., et al: Effect of transfusion therapy on arteriographic abnormalities and on recurrence of stroke in sickle cell disease. Blood 1984; 63(1): 162-169.
18. CHARADE S., LUBIN B., REID C. D.: Transfusion. NIH - Publication 1984; 84: 2177.
19. CHARADE S., LUBIN B., REID C.D.: Management and therapy of sickle cell disease: Central Nervous System. NIH - Publication 1984; 84: 2117.
20. BHCIR A.M.E., HOMAN R., HAYES R.J., SERJEANT G.R.: Priaspim and impotence in homozygous sickle cell disease. Arch. Intern. Med. 1989; 140: 1433-37.
21. KASHY M, ENTSUAH A., KORANDA A. et al.: Leg ulcers in patients with sickle cell disease. Blood 1989; 74: 1403-8.
22. CHARADE S., LUBIN B., REID C.D.: Leg ulcers. NIH - Publication 1984; 84: 2117.
23. SERJEANT G.R.: In sickle cell disease. Oxford University Press. 1985, 161-167.
24. SERJEANT G.R.: In sickle cell disease. Oxford University Press. 1985; 353-358.