

TRANSFUSÃO DE GRANULÓCITOS

GRANULOCYTE TRANSFUSION

Gil Cunha De Santis

Médico Hematologista do Hemocentro de Ribeirão Preto.

CORRESPONDÊNCIA: Hemocentro de Ribeirão Preto – Rua Tenente Catão Roxo, 2501 – Monte Alegre – 14051-140 – Ribeirão Preto – São Paulo Brasil – email: gil@pegasus.fmrp.usp.br

DE SANTIS GC. Transfusão de granulócitos. **Medicina, Ribeirão Preto, 32: 470-477, out./dez. 1999.**

RESUMO: Pacientes neutropênicos são susceptíveis a infecção bacteriana e fúngica. Além da antibioticoterapia, pode-se transfundir granulócitos a esses pacientes. A coleta de granulócitos é feita de doadores normais aos quais foram administrados corticosteróides e/ou fatores de crescimento (G-CSF) para induzir neutrofilia em sangue periférico e aumentar o rendimento da coleta por aférese. A dose transfusional recomendada é de, pelo menos, 1×10^{10} /dia, até o controle da infecção.

UNITERMOS: Granulócitos. Neutropenia.

1. INTRODUÇÃO

Pacientes neutropênicos estão sujeitos a risco aumentado de contrair infecção bacteriana ou fúngica. O risco está diretamente relacionado ao grau da neutropenia e aumenta muito quando o número de neutrófilos é inferior a $250/\text{mm}^3$ (1,2). Por essa razão, a transfusão de granulócitos (TG), em pacientes granulocitopênicos e com infecção, passou a ser explorada como modalidade terapêutica viável durante as décadas de 60 e 70 e, nos anos 90, observou-se uma retomada desse tipo de tratamento, após o descrédito em que a TG caiu na década de 80.

No início dos anos 60, Freireich et al. passaram a transfundir granulócitos em pacientes neutropênicos e com infecção grave, usando, como doadores, pacientes com leucemia mieloide crônica⁽³⁾. Esses doadores foram escolhidos devido às altas doses de granulócitos necessárias para controlar as infecções, doses essas dificilmente obtidas de indivíduos normais por coleta convencional. Naquela época, ainda não se dispunha

de equipamentos de aférese, nem se administravam corticosteróides para aumentar o rendimento da coleta. Usando esse tipo de doador (LMC), conseguia-se obter doses superiores a 10×10^{10} granulócitos, suficientes para elevar sua contagem nos receptores em mais de $1000/\text{mm}^3$. Uma observação importante, obtida deste estudo, foi a de que doses inferiores a $1 \times 10^{10}/\text{m}^2$ não eram eficazes em controlar a infecção. Uma década depois dos primeiros estudos, a utilização de equipamentos de aférese proporcionou novo impulso à transfusão de granulócitos e começaram a ser publicados os primeiros estudos controlados que demonstraram os benefícios da TG. Além disso, passou-se a administrar a prednisona e a dexametasona aos doadores, a fim de aumentar o número de granulócitos em sangue periférico e, conseqüentemente, aumentar o rendimento da coleta por aférese. Os anos 90, com a introdução dos fatores de crescimento (G-CSF e GM-CSF), proporcionaram novo impulso às TG. As doses de granulócitos transfundidos aumentaram substancialmente e os benefícios de sua transfusão se tornaram mais evidentes.

Mesmo assim, ainda persistem reservas quanto à eficácia dessa modalidade terapêutica, principalmente porque os estudos das décadas anteriores demonstraram a magnitude dos efeitos adversos às TG, que, frequentemente, suplantavam os seus benefícios.

2. CINÉTICA DOS NEUTRÓFILOS

A produção diária de neutrófilos é de, aproximadamente, $0,85 \times 10^9/\text{Kg}/\text{dia}^{(4)}$. Sua meia-vida em circulação é de seis (06) a oito (08) horas, quando, então, ocorre sua migração aos tecidos. Estudos usando radioisótopos demonstraram que o desaparecimento dos neutrófilos da circulação é aleatório e não por senescência. Sua distribuição em sangue periférico se dá em dois compartimentos, circulante e marginado, cada um com a mesma magnitude e há intercâmbio constante entre eles. A medula óssea é o órgão onde ocorre a maturação de mieloblastos a neutrófilos segmentados. Há dois compartimentos na MO:

- compartimento pré-mitótico, constituído de células (mieloblastos, promielócitos e mielócitos) com capacidade de se dividir;
- compartimento pós-mitótico, constituído de células (metamielócitos, bastonetes e segmentados) que já perderam a capacidade proliferativa.

Aproximadamente, 2/3 do compartimento pós-mitótico pode ser rapidamente recrutado da MO para a circulação, quando houver estímulos adequados, tais como:

- neutropenia severa;
- infecção;
- inflamação;
- endotoxinas;
- administração de corticosteróides;
- administração de fatores de crescimento (G-CSF, GM-CSF).

3. INDICAÇÕES CLÍNICAS

3.1. Infecção bacteriana em neutropênicos

Inúmeros trabalhos clínicos, publicados nas últimas décadas, mostraram benefícios com a transfusão de granulócitos. No entanto, em sua maioria, esses estudos não eram controlados e o número de casos descritos era pequeno. Sete dessas publicações podem ser consideradas como estudos clínicos controlados, a despeito da pequena amostragem e do quadro clínico heterogêneo. Além disso, as técnicas de obtenção dos granulócitos eram diferentes entre elas, assim como as doses transfundidas (**Tabela I**).

Três desses estudos demonstraram vantagem significativa na sobrevida dos pacientes transfundidos, quando comparada com os grupos-controle^(5,6,7). Outros dois estudos mostraram subgrupos que se beneficiaram com a transfusão de granulócitos^(8,9). No primeiro deles⁽⁸⁾, os pacientes com aplasia persistente da medula óssea apresentaram resposta superior (75%), quando comparados com seus controles (20%). No

Tabela I - Sete estudos controlados de TG em pacientes neutropênicos

Referências	Nº de pacientes (% sobrevida)	Nº de controles (% sobrevida)	Dose x 10 ¹⁰	Técnicas de aférese	Teste de Compatibilidade HLA/ prova cruzada
Higby (5)*	17 (76)	19 (26)	2,2	Filtração/ centrifugação	N/S
Vogler (6)*	17 (59)	13 (15)	2,7	Centrifugação	S/S
Herzig (7)*	13 (75)	14 (36)	0,4-1,7	Filtração/centrifugação	N/S
Alavi (8)**	12 (82)	19 (62)	5,9	Filtração	N/N
Graw (9)**	39 (46)	37 (30)	0,6 – 2,0	Filtração/ centrifugação	N/S
Winston (10)***	48 (63)	47 (72)	0,5	Centrifugação	N/N
Fortuny (11)***	17 (78)	22 (80)	0,4	Centrifugação	N/S

(*) TG bem sucedidas; (**) Sucesso parcial; (***) Sem sucesso

segundo estudo⁽⁹⁾, número significativo de pacientes recebeu doses de granulócitos inadequada pelos padrões atualmente aceitos. Mesmo assim, 100% dos pacientes que receberam quatro dias de TG e 80% dos pacientes que receberam, pelo menos, três dias de TG responderam favoravelmente, enquanto que o grupo de não-transfundidos apresentou sobrevida de apenas 30%. Nos trabalhos que não mostraram benefícios com a TG, a dose de granulócitos transfundidos foi francamente inadequada, o que poderia explicar a ausência de benefícios observados^(10,11).

Dois outros fatores podem explicar, em parte, os resultados obtidos nestes estudos. O primeiro, refere-se à forma de obtenção dos granulócitos. Atualmente, não mais se admite a filtração como método de aférese, pois ocasiona danos significativos nos neutrófilos. A segunda explicação deriva dos conhecimentos atuais que preconizam algum grau de compatibilidade entre doador e receptor. Nos estudos em que não se demonstraram benefícios com a TG, foram usados critérios menos estritos de compatibilidade (HLA e prova cruzada).

3.2. Infecções fúngicas em neutropênicos

A transfusão de granulócitos em pacientes neutropênicos e com infecção fúngica ainda apresenta contravérsias. Foram divulgados alguns relatos de casos, mostrando benefícios com a TG. Um exemplo bem sucedido foi publicado por Swerdlow & Deresinski, que demonstraram o controle de sinusite grave por *Aspergillus flavus* em paciente com leucemia mielomonocítica aguda. Os autores mostraram ainda que ocorria migração para o sítio de infecção dos neutrófilos transfundidos e marcados com indium-111⁽¹²⁾. Em contrapartida, estudo publicado em 1994 por Bhatia et al. não demonstrou vantagem com a TG em oitenta e sete (87) pacientes submetidos a transplante de medula óssea e com infecção fúngica⁽¹³⁾. No entanto, este era um estudo não controlado (comparação com controles históricos), a decisão de indicar as TG era feita caso a caso e as doses de granulócitos eram conhecidas em apenas 15% das transfusões. Além disso, supõem-se que as doses fossem inadequadas, uma vez que o volume consumido de amido hidroxietílico era inferior ao que se costuma utilizar, quando processados volumes adequados do sangue dos doadores nos procedimentos aferéticos. Em conclusão, ainda são necessários estudos bem controlados, a fim de determinar se as TG teriam um papel no tratamento de infecção fúngicas em indivíduos neutropênicos.

3.3. Transfusão profilática

A transfusão profilática de granulócitos em neutropênicos chegou a ser praticada em alguns centros. Contudo, os resultados obtidos ainda não são conclusivos. Em estudo controlado, Strauss et al. não demonstraram benefícios com a transfusão profilática em leucemia mielóide aguda⁽¹⁴⁾. No entanto, outros investigadores mostraram redução da incidência da infecção com as TG profiláticas⁽¹⁵⁾.

A experiência acumulada até o momento ainda não permite a indicação da TG profilática em pacientes neutropênicos, a não ser quando considerada como tratamento experimental, ou como parte de protocolo investigativo.

3.4. Transfusão de granulócitos em neonatos

As principais causas de neutropenia, em neonatos são:

- hipertensão arterial materna;
- neutropenia aloimune;
- síndrome de kostmann;
- sepse bacteriana.

Cairo et al. demonstraram, em dois estudos prospectivos, vantagens com a TG. No primeiro estudo, neonatos com sepse foram divididos em dois grupos, o primeiro recebeu TG (dose de 0,5-1,0 x 10⁹), enquanto o segundo, apenas tratamento convencional, com antibióticos. A sobrevida do grupo transfundido foi de 95%, enquanto que, no grupo-controle, a sobrevida foi de 64%.⁽¹⁶⁾ No segundo estudo, a comparação foi feita entre um grupo de neonatos transfundidos e um grupo que recebeu imunoglobulina intravenosa. Os resultados mostraram diferença significativa da sobrevida em favor do grupo transfundido (100% e 64%, respectivamente)⁽¹⁷⁾.

A dose de granulócitos recomendada para neonatos é de 1-2x10⁹/kg por transfusão.

3.5. Desordens da função dos granulócitos

Pacientes com doença granulomatosa crônica (DGC) são mais susceptíveis a infecção causada por bactérias e fungos. Nos casos de maior gravidade e na vigência de septicemia, pode haver benefícios com a TG. Entretanto, de maneira geral, em pacientes com DGC, não é recomendada a TG profilática, uma vez que a meia-vida dos neutrófilos é curta e não se pode esperar a normalização de sua função. Além do mais, é elevado o risco de aloimunização a antígenos granulocitários, o que poderia tornar inefetivas transfusões posteriores.

3.6. SIDA

Pacientes com SIDA estão propensos a apresentar neutropenia, tanto em decorrência da ação direta do HIV, como secundária ao tratamento com antibióticos ou anti-retrovirais. Contudo, a neutropenia, geralmente, não é severa e o risco de infecção não parece ser muito maior, quando comparado com os períodos em que não há neutropenia. Portanto, as TG não estão indicadas nesses pacientes, a não ser como parte de um protocolo experimental.

4. PLANEJAMENTO DAS TG E DOSE DE GRANULÓCITOS RECOMENDADA

O momento de iniciar as TG ainda não é bem definido. O início precoce das transfusões poderia ser a abordagem mais atraente, entretanto, a maioria dos pacientes neutropênicos responde bem, ou, pelo menos, tem seu quadro clínico estabilizado, com o uso de antibióticos. Vogler & Winton, iniciavam as transfusões apenas após setenta e duas (72) horas de antibioticoterapia e em pacientes que apresentavam deterioração do quadro clínico. A sobrevida no grupo transfundido foi significativamente superior à do grupo-controle (58% e 15%, respectivamente)⁽⁶⁾. Em contrapartida, Alavi et al. iniciavam as TG assim que os pacientes se tornavam febris. No entanto, não conseguiram demonstrar diferença significativa da sobrevida entre os grupos experimental (transfundidos) e controle (não-transfundidos)⁽⁸⁾. Em conclusão, parece ser mais conveniente aguardar as primeiras 72-96 horas até decidir-se ou não pela TG.

A dose de granulócitos recomendada, para um indivíduo adulto, é de $2-3 \times 10^{10}$ por transfusão. Não são aceitáveis, pelas normas da AABB (American Association of Blood Banks), doses inferiores a 1×10^{10} . Em geral, as TG devem ser diárias e sua suspensão deve ocorrer apenas com o controle da infecção ou quando o número de granulócitos do receptor superar $500/\text{mm}^3$.

5. COLETA DE GRANULÓCITOS POR AFÉRESE

5.1. Seleção dos doadores

A seleção dos doadores para a granulocitaférese obedece às regras gerais da seleção para a doação convencional. Portanto, a sorologia deve ser negativa, inclusive para o citomegalovírus, se o receptor foi anti-CMV negativo. Além disso, o estado de saúde do doador

deve permitir a administração de corticosteróides, fatores de crescimento e do amido hidroxietílico durante o procedimento de coleta. A rede venosa do doador deve ser adequada, permitindo um fluxo de retirada de sangue de aproximadamente 50 ml/minuto.

5.2. Cuidados com o doador

Recomenda-se que o intervalo mínimo entre as doações de granulócitos não seja menor que quarenta e oito (48) horas. O volume de plasma removido por semana deve ser inferior a 1000ml e o volume de hemácias removido em oito (08) semanas não ser superior 200ml. Deve-se, também, monitorizar as contagens de células no sangue periférico do doador, e suspender os procedimentos assim que forem detectadas citopenias.

5.3. Técnicas de coleta

A granulocitaférese é feita com o uso de equipamentos de aférese. Para isso, torna-se necessária a cateterização de duas veias periféricas. De uma delas, o sangue é aspirado para o interior de uma centrífuga, onde é realizada a separação dos componentes celulares. Os granulócitos são desviados para uma bolsa de coleta e o restante do sangue é retornado ao doador, pelo outro acesso venoso. Há diversos modelos de equipamentos atualmente em uso. A maioria deles permite um rendimento médio de 20-40% dos granulócitos que passam pelo seu interior. Recomenda-se que o volume processado seja de sete (07) a doze (12) litros e, portanto, a duração de cada procedimento é de três (03) a cinco (05) horas.

Os granulócitos, submetidos à ação da força centrífuga, não se separam muito bem das hemácias. Por essa razão, utilizam-se agentes sedimentantes, que promovem a aceleração da velocidade de sedimentação das hemácias, proporcionando uma melhor separação entre essas células e os granulócitos. A substância mais utilizada é o amido hidroxietílico (AHE), que consiste em unidades compostas de glicose e grupos hidroxietílicos, que conferem maior estabilidade à molécula. No mercado, encontram-se dois tipos de amido hidroxietílico, um de maior peso molecular (>400 KD) e outro de menor peso molecular (aproximadamente 200 KD). Ambos são usados para a coleta de granulócitos. Aparentemente, o produto de maior peso molecular proporciona maior rendimento por coleta. A maneira mais prática de introduzi-lo no circuito é posicionar o frasco de amido hidroxietílico no lugar do frasco do anticoagulante (citrato de sódio), de modo a que seja misturado, continuamente, com o sangue total aspirado para o interior da centrífuga. Recomen-

da-se não infundir volumes superiores a 1000 mililitros por procedimento, a fim de se evitar a sobrecarga volêmica. A anticoagulação é feita com a adição de solução concentrada de citrato de sódio ao frasco de amido hidroxietílico.

5.4. Incremento do número de granulócitos do doador

O número de granulócitos coletados é proporcional ao seu número no sangue periférico do doador e ao volume de sangue processado por aférese. Para aumentar o número de granulócitos em circulação, há métodos fisiológicos e métodos farmacológicos. O uso de adrenalina, ou submeter a doador a exercícios físicos promovem a demarginação de parte dos neutrófilos, aumentando, assim, sua contagem no sangue periférico. Contudo, seu efeito é de curta duração, não proporcionando aumento significativo do rendimento da coleta por aférese. A administração de corticosteróides (prednisona ou dexametasona), por via oral, aos doadores, proporciona aumento consistente e duradouro do número de granulócitos no sangue periférico, o suficiente para dobrar ou mesmo triplicar o rendimento da coleta. A neutrofilia máxima ocorre cerca de seis horas após a administração da droga e persiste por várias horas⁽¹⁸⁾. As doses mais comumente empregadas são 60mg e 8mg de prednisona e dexametasona, respectivamente, e sua administração é feita seis a doze (6-12) horas antes do início da coleta.

A utilização dos fatores de crescimento recombinantes, na década de 90, tem proporcionado aumento ainda maior do número de granulócitos circulantes. O fator estimulador da formação de colônias de granulócitos (G-CSF) é o mais empregado. A dose recomendada é de 5-10 ug/Kg. Essa dose induz ao aumento da contagem de neutrófilos para 15-20.000/mm³ dentro de algumas horas e para 30-40.000/mm³ quando administrada durante quatro a cinco (4-5) dias. Portanto, o emprego de G-CSF pode levar a um aumento de cinco a dez (5-10) vezes do número de neutrófilos, enquanto os corticosteróides proporcionam aumento de duas a três (2-3) vezes apenas. Caspar et al., administraram 300ug de G-CSF a vinte e dois (22) doadores, doze a dezesseis (12-16) horas antes do início da granulocitaférese. O volume de sangue processado foi de 5-7 L e o rendimento médio das coletas foi de $4,4 \pm 1,5 \times 10^{10}$ granulócitos, número considerado adequado para realizar as TG⁽¹⁹⁾. Outro estudo importante foi publicado por Liles et al., no qual ficou demonstrado que a dexametasona, combinada com o

G-CSF, aumentava significativamente a contagem de neutrófilos em doadores normais, quando comparado com o seu uso isolado⁽²⁰⁾. Além disso, Jendiroba et al. mostraram que o fator de crescimento G-CSF poderia ser administrado em dias alternados, proporcionando aumento do número de granulócitos no sangue periférico, semelhante ao que ocorria com sua administração diária, o que poderia diminuir a incidência e a gravidade dos efeitos adversos ao seu uso⁽²¹⁾.

Em conclusão, o uso combinado de corticosteróides e fatores de crescimento promove aumento significativo do número de granulócitos algumas horas após sua administração, proporcionando melhor rendimento das coletas e, conseqüentemente, maior dose transfundida.

5.5. Função dos granulócitos coletados

A capacidade funcional dos granulócitos coletados por aférese foi objeto de várias publicações. Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que sua função era normal, ou seja, suas capacidades migratória e fagocitária encontravam-se preservadas^(22,23).

5.6. Cuidados com o do concentrado de granulócitos

A doença do enxerto contra o hospedeiro é uma das complicações mais graves das transfusões de granulócitos. É atribuída à "contaminação" do concentrado com linfócitos imunocompetentes⁽²⁴⁾. Como a maioria dos receptores de TG é constituída por pacientes imunodeprimidos, é conveniente submeter os concentrados de granulócitos a irradiação. Não foi demonstrada perda da atividade dos neutrófilos com a irradiação⁽²⁵⁾.

Os granulócitos mantêm sua capacidade funcional apenas por pouco tempo (oito horas) após a coleta⁽²⁶⁾. Também foi demonstrado que o armazenamento superior a vinte e quatro horas pode comprometer irreversivelmente a sua função⁽²³⁾. Portanto, é recomendado transfundir os concentrados de granulócitos nas primeiras doze horas após a coleta, e de não transfundi-los após vinte e quatro horas de armazenamento. Os concentrados de granulócitos devem ser mantidos a temperatura ambiente até o momento da transfusão.

6. TRANSFUÇÃO DOS CONCENTRADOS DE GRANULÓCITOS

6.1. Papel do sistema ABO

Os granulócitos não contêm as substâncias do sistema ABO em sua membrana. A transfusão de gra-

nulócitos ABO incompatíveis não levou a comprometimento de sua função in vivo, nem reduziu sua recuperação em sangue periférico⁽²⁷⁾. Contudo, devido à grande contaminação de eritrócitos no concentrado de granulócitos, recomenda-se respeitar a compatibilidade ABO. Futuramente, o emprego de novas técnicas de separação entre os eritrócitos e os granulócitos, poderiam tornar desnecessária a compatibilidade ABO entre doador e receptor.

6.2. Testes de compatibilidade

Os granulócitos expressam, em sua membrana, antígenos específicos e antígenos do sistema HLA. Sua transfusão pode induzir a formação de anticorpos aloimunes, que poderiam, em transfusões subsequentes, comprometer a recuperação dos granulócitos em sangue periférico, assim como sua capacidade migratória⁽²⁸⁾.

Uma abordagem prática a esse problema seria selecionar, para as primeiras transfusões, um membro da família do receptor, ABO compatível. Caso haja desenvolvimento de aloanticorpos e ocorra refratariedade às transfusões, pode-se selecionar doadores com base na tipagem HLA, ou, então, doadores nos quais não tenha sido detectada refratariedade a eventual transfusão de plaquetas. Uma outra alternativa é a realização de prova cruzada entre o soro do receptor e os granulócitos do doador, e selecionar, para a doação, os indivíduos cujos granulócitos não tenham sido sensibilizados pelos anticorpos do receptor⁽²⁹⁾.

6.3. Avaliação da efetividade das TG

Os métodos disponíveis para avaliar a efetividade das TG são:

- aumento da contagem de granulócitos no sangue periférico do receptor;
- melhora clínica do paciente;
- aparecimento dos granulócitos em secreção de orofaringe e no escarro;
- detecção dos granulócitos marcados por radioisótopos nos locais de infecção.

Quando a dose de granulócitos transfundidos é de apenas 1×10^{10} , seu incremento em sangue periférico é mínimo (aproximadamente 200 granulócitos/mm³ em receptor de 70Kg). Doses maiores podem promover incremento mais significativo. Entretanto, fatores clínicos (ex: sepse, esplenomegalia) podem comprometer sua recuperação em sangue periférico, sem significar inefetividade das TG.

A melhora ou a estabilização do quadro clínico é um bom indicador da eficácia das TG. Contudo, frequentemente, é difícil discernir qual tenha sido o papel exato das TG em pacientes que também estão recebendo tratamento de suporte (antibioticoterapia).

A identificação dos granulócitos em tecidos ou em secreções é um bom indicador da sua capacidade funcional (migração), mas envolve o emprego de técnicas trabalhosas e de difícil aplicação na rotina.

7. REAÇÕES ADVERSAS À TRANSFUÇÃO DE GRANULÓCITOS

7.1. Transmissão de doenças infecciosas

As TG podem transmitir aos receptores uma série de doenças infecciosas, como ocorre com a transfusão de qualquer componente celular. É de particular interesse a transmissão do citomegalovírus (CMV), pois a maioria dos receptores consiste de indivíduos imunodeprimidos, nos quais essa infecção é potencialmente grave. A maneira de diminuir o risco de transmissão dessas doenças é por meio da realização de testes sorológicos específicos. Evidentemente, o emprego de filtros para a remoção de leucócitos não pode ser usado nas TG.

7.2. Doença do enxerto contra o hospedeiro

Como os concentrados de granulócitos contêm número significativo de linfócitos viáveis, e os receptores são, em geral, pacientes imunodeprimidos, a doença do enxerto contra o hospedeiro pós-transfusional é uma possibilidade que não pode ser descartada. Essa complicação pode ser evitada, submetendo-se todos os concentrados de granulócitos a irradiação. A dose mais comumente empregada é de 25 Gy.

7.3. Reações transfusionais agudas

As reações adversas agudas são frequentes e potencialmente graves. A mais comum caracteriza-se pela elevação da temperatura do receptor durante, ou logo após, as transfusões, principalmente quando a velocidade de infusão é superior a $>2 \times 10^{10}$ /hora. Para diminuir a incidência dessa complicação, os concentrados de granulócitos devem ser infundidos em uma a duas horas.

Outra complicação possível é a hemólise das hemácias do doador, ou mesmo do receptor, se não for respeitada a compatibilidade ABO.

Um tipo mais grave de reação adversa aguda é caracterizado por dispnéia, infiltrados pulmonares e

hipoxemia, principalmente nos pacientes aloimunizados. Essa complicação se deve, possivelmente, à concentração dos granulócitos em leito vascular pulmonar, como ficou demonstrado, experimentalmente, com a infusão de granulócitos marcados com radioisótopo⁽³⁰⁾. No entanto, é difícil fazer o diagnóstico diferencial entre esta complicação, a sobrecarga volêmica e a exacerbação do infiltrado pulmonar em pacientes com pneumonia.

Ainda não está claro se os receptores devem ser premedicados a fim de evitar as complicações mais comuns. No entanto, os pacientes que apresentaram febre ou calafrio, nas transfusões anteriores, podem ser premedicados com paracetamol e corticosteróides.

Wright et al. descreveram o desenvolvimento de reações graves, às vezes fatais, em pacientes que receberam TG concomitantemente à infusão de anfotericina B⁽³¹⁾. Esses pacientes apresentaram insuficiência respiratória e as radiografias de tórax revelaram infiltrado pulmonar difuso. Em contrapartida, duas outras pu-

blicações não confirmaram esses achados^(32,33). Mesmo assim, recomenda-se que as TG e a infusão de anfotericina B não sejam feitas simultaneamente. A maioria dos serviços infunde o antifúngico pela manhã e os granulócitos no período da tarde.

8. CONCLUSÃO

A transfusão de granulócitos é uma modalidade terapêutica que ressurgiu na década de 1990. Suas indicações clínicas principais relacionam-se ao controle de infecções bacterianas ou fúngicas em pacientes neutropênicos, que não obtiveram melhora clínica com a antibioticoterapia. No entanto, ainda não existem estudos bem controlados, publicados recentemente. A experiência acumulada pelo Hemocentro de Ribeirão Preto, apesar de limitada, sugere benefícios inequívocos para uma parcela de pacientes com neutropenia febril. As indicações da transfusão de granulócitos para outras patologias é ainda mais controversa⁽³⁴⁾.

DE SANTIS GC. Granulocyte transfusion. *Medicina, Ribeirão Preto*, 32: 470-477, oct./dec. 1999.

ABSTRACT: Neutropenic patients are susceptible to severe bacterial and fungal infections. Besides the antibiotic therapy it is possible to transfuse granulocyte to these patients to control septicemia. The granulocytes are collected from normal donors submitted to corticosteroids and/or cytokines (G-CSF) administration in order to increase the number of the granulocytes in peripheral blood. The minimal recommended dose is 1×10^{10} granulocytes per transfusion.

UNITERMS: Granulocytes. Neutropenia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - BODEY GP; BUCKLEY M; SATHE YS & FREIREICH EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 64: 328-340, 1966.
- 2 - GURWITH MJ; BRUNTON JL; LANK BA; RONALD AR & HARDING GK. Granulocytopenia in hospitalized patients. I. Prognostic factors and etiology of fever. *Am J Med* 64: 121-126, 1978.
- 3 - FREIREICH EJ. White cell transfusion born again. *Leuk Lymphoma* 11: 161-165, 1993. Suppl 2.
- 4 - DANCEY JT; DEUBELBEISS KA; HARKER LA & FINCH CA. Neutrophil Kinetics in man. *J Clin Invest* 58: 705-715, 1976.
- 5 - HIGBY DJ; YATES JW; HENDERSON ES & HOLLAND JF. Filtration leukapheresis for granulocytic transfusion therapy. *N Engl J Med* 292: 761-766, 1975.
- 6 - VOGLER WR & WINTON EF. A controlled study of the efficacy of granulocyte transfusions in patients with neutropenia. *Am J Med* 63: 548-555, 1977.
- 7 - HERZIG RH; HERZIG GP; GRAW Jr. RG; BULL MI & RAY KK. Successful granulocyte transfusion therapy for gram-negative septicemia. A prospective randomized controlled study. *N Engl J Med* 296: 701-705, 1977.
- 8 - ALAVI JB; ROOT RK; DJERASSI I; EVANS AE; GLUKMAN SJ; MACGREGOR RR; GUERRY D; SCHREIBER AD; SHAW JM; KOCH P & COOPER RA. A randomized trial of granulocyte transfusions for infection in acute leukemia. *N Engl J Med* 296: 706-711, 1977.
- 9 - GRAW Jr. RG; HERZIG G; PIERRY S & HENDERSON ES. Normal granulocyte transfusion therapy: treatment of septicemia due to gram-negative bacteria. *N Engl J Med* 287: 367-371, 1972.
- 10 - WINSTON DJ; HOW G & GALE RP. Therapeutic granulocyte transfusions for documented infections: a controlled trial in 95 infectious granulocytopenic episodes. *Ann Intern Med* 97: 509-515, 1982.
- 11 - FORTUNY IE; BLOOMFIELD CD; HADLOCK DC; GOLDMAN A; KENNEDY BJ & MC CULLOUGH JJ. Granulocyte transfusion: a controlled study in patients with acute non-leukocytic leukemia. *Transfusion* 15: 548-558, 1975.

- 12 - SWERDLOW B & DERESINSKI S. Development of Aspergillus sinusitis in a patient receiving amphotericin B. Treatment with granulocyte transfusions. **Am J Med** **76**: 162-166, 1984.
- 13 - BHATIA S; MC CULLOUGH J; PERRY EH; CLAY M; RAMSAY NK & NEGLIA JP. Granulocyte Transfusions: efficacy in treating fungal infections in neutropenic patients following bone marrow transplantation. **Transfusion** **34**: 226-232, 1994.
- 14 - STRAUSS RG; CONNETT JE; GALE RP; BLOOMFIELD CD; HERZIG GP; MC GULLOUGH J; MAGUIRE LC; WINSTON DJ; HO W; STUMP DC; MILLER WV & KOEPKE JA. A controlled trial of prophylactic granulocyte transfusions during initial induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia. **N Engl J Med** **305**: 597-603, 1981.
- 15 - CLIFT RA; SANDERS JE; THOMAS ED; WILLIAMS B & BUCHNER CD. Granulocyte transfusions for the prevention of infection in patients receiving bone marrow transplants. **N Engl J Med** **298**: 1052-1057, 1978.
- 16 - CAIRO MS. Granulocyte transfusions in neonates with presumed sepsis. **Pediatrics** **80**: 738-740, 1987.
- 17 - CAIRO MS; WORCESTER CC; RUCKER RW; HANTEN S; AMLIE RN; SENDER L & HICKS DA. Randomized trial of granulocyte transfusions versus intravenous immune globulin therapy for neonatal neutropenia and sepsis. **J Pediatr** **120**: 281-285, 1992.
- 18 - HINCKLEY ME & HUESTIS DW. Premedication for optimal granulocyte collection. **Plasma Ther** **2**: 149-152, 1981.
- 19 - CASPAR CB; SEGER RA; BURGER J & GMUR J. Effective stimulation of donors for granulocyte transfusions with recombinant methionyl granulocyte colony-stimulating factor. **Blood** **81**: 2866-2871, 1993.
- 20 - LILES WC; HUANG JE; LLEWELLYN C; SENGUPTA D; PRICE TH & DALE DC. A comparative trial of granulocyte colony stimulating factor and dexametasonone, separately and in combination, for the mobilization of neutrophils in the peripheral blood of normal volunteers. **Transfusion** **37**: 182-187, 1997.
- 21 - JENDIROBA DB; LICHTIGER B; ANAISSIE E; REDDY V; O'BRIEN S; KANTARJIAN H & FREIREICH EJ. Evaluation and comparison of three mobilization methods for the collection of granulocytes. **Transfusion** **38**: 722-728, 1998.
- 22 - GLASSER L; HUESTIS DW & JONES JF. Functional capabilities of steroid-recruited neutrophils harvested for clinical transfusion. **N Engl J Med** **297**: 1033-1036, 1977.
- 23 - PRICE TH & DALE DC. Blood Kinetics and in vivo chemotaxis of transfused neutrophils: Effects of collection method, donor corticosteroid treatment and short-term storage. **Blood**: **54**: 977-986, 1979.
- 24 - ANDERSON KC & WEINSTEIN HJ. Transfusion-associated graft-versus-host disease. **N Engl J Med** **323**: 315-321, 1990.
- 25 - EASTLUND DT & CHARBONNEAU TT. Superoxide generation and cytotoxic response of irradiated neutrophils. **Transfusion** **28**: 368-370, 1988.
- 26 - MCCULLOUGH J; WEIBLEN BJ & FINE D. Effects of storage of granulocytes on their fate in vivo. **Transfusion** **23**: 20-24, 1983.
- 27 - MCCULLOUGH J; CLAY M; LOKEN M & HURD D. Effect of ABO incompatibility on fate in vivo of 111 Indium granulocytes. **Transfusion** **28**: 358-361, 1988.
- 28 - MCCULLOUGH J; WEIBLEN BJ; CLAY ME & FORSTROM L. Effect of leukocyte antibodies on the fate in vivo of Indium-111 labeled granulocytes. **Blood** **58**: 164-170, 1981.
- 29 - MCCULLOUGH J; CLAY ME; PRIEST JR; JENSEN NJ; LAU S; NOREEN HJ; KRIVIT W & LALEZARI P. A comparison of methods for detecting leukocyte antibodies in autoimmune neutropenia. **Transfusion** **21**: 483-492, 1981.
- 30 - DUTCHER JP; RIGGS JR; FOX JJ; JOHNSTON GS; NORRIS D; WIERNIK PH & SCHIFFER CA. Effect of histocompatibility factors on pulmonary retention of Indium 111-labeled granulocytes. **Am J Hematol** **33**: 238-243, 1990.
- 31 - WRIGHT DG; ROBICHAUD KJ; PIZZO PA & DEISSEROTH AB. Lethal pulmonary reactions associated with combined use of amphotericin B and leukocyte transfusions. **N Engl J Med** **304**: 1185-1189, 1981.
- 32 - DANA BW; DURIE BG; WHITE RF & HUESTIS DW. Concomitant administration of granulocyte transfusions and amphotericin B in neutropenic patients: Absence of significant pulmonary toxicity. **Blood** **57**: 90-94, 1981.
- 33 - DUTCHER JP; KENDALL J; NORRIS D; SCHIFFER C; AISNER J & WIERNIK PH. Granulocyte transfusion therapy and amphotericin B: Adverse reactions? **Am J Hematol** **31**: 102-108, 1989.
- 34 - SCHIFFER CA. Granulocyte transfusion therapy. **Curr Opin Hematol** **6**: 3-7, 1999.

Recebido para publicação em 24/05/99

Aprovado para publicação em 30/11/99