

PLASMAFERESE EM NEUROLOGIA

ANÁLISE CRÍTICA DA INDICAÇÃO E PROTOCOLOS

JOSÉ CARLOS BRANT SEGGINA * — PAULO ABREU **

RESUMO — Por ser a plasmaferese método terapêutico moderno e seguro, ela é cada vez mais indicada em doenças ligadas etiopatogenicamente à imunologia. Propomos analisar suas indicações no âmbito da neurologia. Discutimos e analisamos sua indicação em miastenia grave, esclerose em placas, síndrome de Guillain-Barré, dermatomiosite, polimiosite, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica, paraproteinemias, paraplegia espástica tropical, neuropatia periférica e mielopatia por HIV. Sugerimos esquemas para a execução do método em algumas doenças e apresentamos, de maneira resumida, nossa casuística.

PALAVRAS-CHAVE: plasmaferese, doenças do sistema nervoso, avaliação, protocolo.

Plasmapheresis In neurology: a critical analysis of the indication and protocols

SUMMARY — Therapeutic plasmapheresis (plasma exchange) in neurology is a matter of discussion. We review the main articles on clinical trials, both controlled and uncontrolled, trying to establish the efficacy and safety of the procedure. Humoral aspects involved in the genesis of the disorder play an important role for its indication in the present time. In myasthenia gravis indications for plasmapheresis are established: in the preparation for thymectomy, in patients with respiratory insufficiency and requiring respiratory prothesis, after long immunosuppression therapy with rebound effect, when all other forms of therapy failed, and in neonatal myasthenia gravis with special technics. We discuss the indication of plasmapheresis in Guillain-Barré syndrome, multiple sclerosis, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, HTDV-1 myelopathy, HIV peripheral neuropathy and myelopathy, paraproteinemias, polymyositis, and dermatomyositis. Indications for other diseases are mentioned. Reference is made to the results we observed in 31 cases followed consecutively at Hospital dos Servidores, Rio de Janeiro, from June 1984 to June 1990. In our series 26 were myasthenic patients, 4 patients presented Guillain-Barré syndrome, and 1 multiple sclerosis. Therapeutic plasmapheresis protocols suggested by us are summarized.

KEY WORDS: plasmapheresis (plasma exchange), disorders of the nervous system, evaluation, protocol.

Desde o estudo de Abel, Rowntree e Turner¹, em 1914, a plasmaferese foi estudada em uma série de doenças, mas só há pouco mais de uma década foi usada pela primeira vez em neurologia⁴. O domínio progressivo da técnica de depuração extracorpórea do sangue, por nefrologistas, aliada ao desenvolvimento de membranas semipermeáveis com melhor biocompatibilidade, assim como a configuração tipo capilar dos modernos separadores de plasma, tornaram a plasmaferese método mais acessível, prático e seguro.^{2,5,12} Em 1986, uma conferência foi realizada no Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos da América para resolver dados conflitantes deste procedimento e traçar normas para sua utilização⁶. Com os estudos clínicos e os avanços na compreensão da etiopatogenia, ficou clara a importância de fatores humorais na patogenia de várias doenças⁷, o que sustenta a indicação da plasmaferese. Naquelas doenças em que há evidências de alterações imunológicas — como na polimiosite, miastenia grave^{8,9}, síndrome miastênica, síndrome de Guillain-Barré^{10,11}, polineuropatia inflamatória¹²

Hospital dos Servidores do Estado INAMPS-RJ: *Membro do Serviço de Neurologia; **Membro do Serviço de Clínica Médica, Setor de Nefrologia.

Dr. José Carlos Brant Seggina — Av. Almirante Ary Parreiras 659 - 2^o230 Niterói RJ - Brasil.

ria desmielinizante crônica e esclerose múltipla[^] — o uso da plasmáfereze é mais estudado e já podemos ter idéia da sua eficácia. Em todas elas a imunoglobulina envolvida é a IgG, exceto na síndrome de Guillain-Barré, imputada à IgM. A IgG patogênica é formada no tecido linfóide e para atingir o órgão alvo precisa passar pela circulação; neste momento, torna-se passível de ser removida pela plasmáfereze. A IgG é composta de duas frações: uma intravascular, que representa 55% do total, e a outra, extravascular com os 45% restantes. Após uma série de sessões de plasmáfereze, a fração intravascular é rapidamente retirada, criando condições para a passagem da IgG do compartimento extra para o intravascular. Segue-se redução progressiva da IgG sintetizada, daquela do compartimento extravascular e aquela do órgão alvo, possibilitando finalmente à melhoria clínica do paciente. No caso da IgM, que é dividida em intravascular (5%) e extravascular (95%), ainda persiste a regra acima, embora com modificações, sendo também passível de redução pela plasmáfereze.

Outro parâmetro a discutir é a maneira como a plasmáfereze é realizada, já que devemos adequá-la quanto ao volume retirado, quanto à frequência em que é realizada e quanto à síntese das imunoglobulinas. Para exemplificar, na síndrome de Guillain-Barré, em que ocorre síntese rápida e aguda, o benefício será maior se realizarmos plasmáfereze de volume maior e de maneira intensiva, enquanto numa doença em que a produção é crônica e é lenta a recuperação do órgão alvo, como na polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica, uma série de menor volume mas de duração mais longa mostra-se mais eficaz. O uso concomitante de terapêutica imunossupressiva deve ser considerado nos pacientes em que o benefício da plasmáfereze for evidente. Em nosso meio, onde a relação custo/benefício deve ser bem avaliada, utilizamos protocolo simplificado que inclui, em média, cinco sessões de plasmáfereze realizadas em dias alternados, utilizando separador de plasma tipo capilar com anticoagulação plena, tendo acesso à circulação com catéter de dupla luz em veia profunda, com o uso concomitante de imunossupressores e utilizando soluções variadas para reposição, tais como Ringer-Albumina, Ringer-Plasma, Soro-Albumina ou Soro-Plasma.

Em todo procedimento invasivo, complicações podem acontecer e é preciso reconhecê-las e promover sua imediata correção. As mais citadas são: reações febris, alérgicas e hemodinâmicas. As reações alérgicas e febris ocorrem mais frequentemente com a reposição de plasma, todas na ausência de corticosteróides. Reação ao citrato, com disestesias e náuseas, ocorre quando esta substância é usada como anticoagulante e é diretamente proporcional ao volume que o paciente recebe. A presença de calafrios e hipotermia deve ser imediatamente corrigida; pode ser causadora de arritmia cardíaca, sendo mais frequente na plasmáfereze por filtração que por centrifugação. Pela possibilidade de contaminação do paciente por plasma contendo vírus HIV, da hepatite B ou outros, devemos dar preferência à albumina ou soluções não derivadas de sangue como fluidos de reposição.

Indicações — Vamos tecer algumas considerações sobre as indicações de plasmáfereze em neurologia. Iniciaremos por aquelas em que existe pouca dúvida quanto à eficácia e terminaremos com casos isolados em que estudos mais detalhados são necessários.

Miastenia grave: A doença é causada por defeito funcional na transmissão neuromuscular que ocorre na superfície pós-sináptica da junção nervo-músculo, com redução do número de receptores de acetilcolina funcionantes, produzida pela ação de auto-anticorpos IgG contra aqueles receptores. A troca de dois volumes plasmáticos, por plasmáfereze, permite a retirada de aproximadamente 88% do anticorpo anti-receptor do setor intravascular. Ao fim de cerca de 36 horas estabelece-se novo equilíbrio entre os setores intra e extravascular. Passadas mais 48 horas, o título do anticorpo encontra-se de novo aumentado em cerca de 50%. Usando protocolo de três sessões em dias alternados, conseguimos manter eliminação de, em média, 83% do título do anticorpo anti-receptor. As indicações para a plasmáfereze em miastenia, a nosso ver, são: (1) como preparatória para timectomia; (2) pacientes em insuficiência respiratória com uso de próteses; (3) no efeito rebote após o uso prolongado de terapia imunossupressora; (4) naqueles em que outras formas de terapia falharam; (5) em miastenia neonatal, com técnica especial **25**.

Síndrome de Guillain-Barré: Após o estudo de Koski et al.¹⁷, a patogenia desta doença foi bem mais esclarecida. A diminuição do título de anticorpos antimielina de nervos periféricos, associada à redução da progressão da doença e à presença do anticorpo em níveis baixos por alguns meses, permite supor que a produção de anticorpos não ocorra de modo uniforme. A ligação da IgM anticorpo antimielina de nervo periférico ao nódulo de Ranvier, com desmielinização e dispersão dos canais de sódio, leva a bloqueio da condução nervosa. Em um dos estudos foi demonstrado que a plasmaferese é eficaz e segura, tendo sido observados quatro fatores que tornam o prognóstico menos otimista (1) amplitude média do potencial de ação muscular diminuída no máximo de 20% ou menos; (2) idade avançada; (3) intervalo inferior a 7 dias entre o início da doença e acentuada dificuldade à marcha; (4) presença de insuficiência ventilatória exigindo assistência com respiradores. Nesse estudo ficou também demonstrado que, respeitados esses fatores de agravamento prognóstico, a plasmaferese dobra as chances de melhora dos pacientes. Outra conclusão é a da necessidade de iniciar, nesta síndrome, a plasmaferese o mais breve possível, melhorando a deambulação. Outro detalhe importante é o da necessidade de realizá-la com fluxo contínuo, já que estudos controlados mostraram maior eficiência deste método em relação à intermitente. Os franceses⁷ demonstraram que, independentemente do fluido de reposição, a resposta do método foi a mesma, quer usando plasma quer a albumina.

Polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica: Nesta doença, os estudos ainda não são convincentes estatisticamente. Ainda que duvidosas, as indicações mais aceitas são: dificuldade de locomoção, da deglutição, da respiração e aqueles casos em que a doença progride quando se adota atitude expectante com ou sem uso de corticosteróides.

Esclerose múltipla: Novamente aqui a controvérsia é a regra. Os estudos de Khatri¹⁴, Tindall^{2^} e Gordon et al.⁸ demonstram que a plasmaferese, como medida terapêutica isolada, não é mais justificada.

Poli e dermatomiosite: Não existe qualquer estudo bem controlado, mas tendo em vista que em alguns deles **6,11** são registradas melhoras em certo número de pacientes, acreditamos que a plasmaferese constitui boa opção para aqueles casos que não responderam a altas doses de corticosteróides e imunossuppressores.

Paraproteinemia: As gamopatias monoclonais não-malignas IgG e IgA podem estar associadas a polineuropatia recorrente e a polineuropatia desmielinizante progressiva crônica. A remoção da paraproteína tem produzido melhora destas condições. Embora não exista consenso, a plasmaferese pode ser benéfica nestas afecções **23**.

Paraplegia espástica tropical: Também chamada de mielopatia por HTLV-I, é infecção persistente na qual a resposta imune é pouco eficaz contra o vírus. Anticorpos anti HTLV-I têm sido demonstrados no soro e líquido cefalorraquidiano (LCR) dos pacientes. A síntese de IgG específica contra o HTLV-I no LCR é elevada. O efeito da plasmaferese foi demonstrado por Matsue et al.¹⁹ e sua aplicação associada a corticosteróides deve ser atualmente considerada nos pacientes com dificuldade de ambulação, interferindo nas atividades do dia-a-dia. Devemos ressaltar que o acometimento do sistema nervoso central (SNC) pelo HTLV-I pode produzir quadros que simulam a esclerose múltipla. A presença de neurite óptica, hemiparesia, hemianopsia ou outros distúrbios visuais, hemi-hipoestesia e sinais de mielopatia crônica, bem como quaisquer outros que façam suspeitar de doença desmielinizante, justificam sempre investigar a presença do HTLV-I por teste sorológico.

Neuropatia periférica e mielopatia por HIV: Grande número de alterações do SNC e do sistema nervoso periférico é visto na infecção pelo HIV. Acometendo o SNC, temos a demência progressiva, a mielopatia progressiva e, no sistema nervoso periférico, a polineuropatia sensitivo-motora-distal, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica, mononeurite múltipla e uma polirradiculopatia progressiva. Dentre estas, a polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica é o alvo principal da plasmaferese, já que anticorpos circulantes contra o nervo periférico foram identificados. Kiproff et al.¹⁴ mostraram, em alguns de seus pacientes, melhora **clínica** subsequente à plasmaferese acompanhada ou não de imunossupressão. Os pacientes que exibem alterações na função imune com baixa das células

CD4, os portadores de AIDS ou do complexo relacionado à AIDS, podem também obter benefícios com a plasmáfereze is,**16**.

Miscelânea: Neste grupo vamos citar indicações publicadas, embora não confirmadas. Encontramos referências ao uso da plasmáfereze na síndrome de Miller Fisher, síndrome de Eaton-Lambert, mielite aguda, encefalomielite aguda, panencefalite esclerosante sub aguda, doença de Parkinson, meningococemia, síndrome de Gougerot-Sjögren, síndrome de Hunter, síndrome do homem rígido², polineuropatia na síndrome de Sjögren³. Na verdade, como são relatos isolados, acreditamos serem necessários outros estudos para melhor análise dos resultados.

CASUÍSTICA

Nossa casuística no campo da plasmáfereze em neurologia é limitada a miastenia grave, esclerose em placas e síndrome de Guillain-Barré. Realizamos o procedimento através de separadores de plasma tipo capilar e acreditamos que não caibam aqui maiores considerações sobre outros detalhes técnicos.

No período de junho-1984 a junho-1990 realizamos 231 sessões de plasmáfereze em 56 pacientes, com um reuso do plasmafiltro em 117 sessões. A variação de idades oscilou entre 7 e 76 anos com média de 41,5 anos. Cerca de 24 eram do sexo masculino e 32 do feminino. Dentro deste universo tivemos 26 casos de miastenia grave, 4 de síndrome de Guillain-Barré e 1 caso de esclerose em placas.

Analisando este grupo de pacientes como um todo, chegamos aos dados que se seguem. Número de casos: 31, sendo 12 do sexo masculino e 19 do feminino. Número de sessões: 124. Volume total retirado 247,76 litros. Média retirada por paciente de 8,84857 litros. Acesso vascular: 1 cateter subclávia, 1 cateter jugular e os demais por via femoral.

O estudo por patologia mostra: 26 pacientes com miastenia grave, 4 com síndrome de Guillain-Barré e 1 com esclerose em placas. Dos pacientes com miastenia grave, 22 tiveram resposta satisfatória (diminuição acentuada na medicação ou sua suspensão ou, ainda, retirada de prótese respiratória) e em 4 consideramos a resposta insatisfatória. Dos pacientes com Síndrome de Guillain-Barré, 3 tiveram resposta satisfatória (melhora de força muscular) e 1, insatisfatória. No único paciente com esclerose em placas, não observamos resposta.

As complicações observadas foram todas passíveis de correção e não tivemos qualquer morbidade adicionada à patologia prévia.

Estudo mais detalhado de nossa casuística será motivo de futura publicação.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora existam na literatura muitos protocolos, acreditamos que, através de análise crítica, podemos sugerir para a plasmáfereze:

Na polimiosite, polineuropatia inflamatória crônica, no HTLV-I e HIV-I a retirada de 4 vezes o volume plasmático por 3 semanas e, depois, de 15 vezes o volume plasmático por semana com gradual redução.

Na síndrome de Guillain-Barré, 6 vezes o volume plasmático dividido em 3 dias e, depois, 2 volumes plasmáticos a cada 5 dias.

Na miastenia grave, 6 vezes o volume plasmático durante 5 dias e, depois, 15 volume plasmático por semana com gradual redução.

Acreditamos que, com equipe bem treinada, o uso de equipamentos adequados e usando estudos controlados, chegaremos a determinar com maior segurança o papel deste avanço terapêutico nas doenças neurológicas.

REFERÊNCIAS

1. Abel JJ, Rowntree LG, Turner BB. Plasma removal with return of corpuscles (plasmapheresis). J Pharmacol Exp Ther 1914, 283-284.
2. Avangelista GM, Rowntree LG, Turner BB. Plasma removal with return of corpuscles (plasmapheresis). J Pharmacol Exp Ther 1987, 295:283-284.
3. Baeukchine S, Mas JL, Rottembourg R. Polyneuropathy as the first sign of a primary Sjogren's syndrome: treatment by plasmatic exchanges. Rev. Neurol (Paris) 1987, 143:839-840.

4. Behan PO, Behan WMH. Plasma exchange in neurological diseases. *Br Med J* 1987, 295:283-284.
5. Council on scientific affairs. Current status of therapeutic plasmapheresis and related techniques. *JAMA* 1985, 253:819-824.
6. Dau PC. Plasmapheresis in idiopathic inflammatory myopathy: experience with 35 patients. *Arch Neurol* 1981, 38:544-552.
7. Frenche Cooperative Group on plasma exchange and Guillain Barré syndrom*. Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barré Syndrome: role of replacement fluids. *Ann Neurol* 1987, 22:753-761.
8. Gordon PA, Carroll DJ, Etches WS, Jeffrey V, Marsh L, Morrice BL, Olmstead D, Warren K. A double-blind controlled pilot study of plasma exchange versus sham apheresis in chronic progressive multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1985, 12:30-44.
9. Guillain-Barré Syndrome Study Group. Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1985, 35:1096-1104.
10. Haas DC, Tatum AH. Plasmapheresis alleviates neuropathy accompanying IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraproteinemia. *Ann Neurol* 1988, 23:394-396.
11. Herson S, Lok C, Gerard A. Plasma exchange for dermatomyositis and polymyositis: retrospective study of 41 courses of plasma exchange. *Plasma Ther Transfers Technol* 1987, 8:127-130.
12. Hida M, Takamiya T, Kitamura M, Iida T, Kitajima N, Hiraga S, Satoh T. Clinical reports on plasma exchange in the Kidney Center, Tokai University School of Medicine. *Tokai J Exp Clin Med* 1987, 12:61-66.
13. Jauregui WO, Digressia C, Herrera ME, Muchanick S. Plasmaferesis en miastenia grave. *Medicina (Buenos Aires)* 1981, 41:511-519.
14. Khatri BO. Experience with use of plasmapheresis in chronic progressive multiple sclerosis. *Neurology* 1988, 38(Suppl 2):50-52.
15. Kiproff D, Pfaeffl W, Parry G, Lippert R, Lang W, Miller R. Antibody-mediated peripheral neuropathies associated with ARC and AIDS: successful treatment with plasmapheresis. *J Clin Apheresis* 1988, 4:3-7.
16. Kiproff DD, Simpson DM, Pfaeffl W, Romanick-Schmiedl S, Abrams P, Miller RG. AIDS and apheresis procedures: therapeutic and safety considerations. *Blood Purif* 1987, 8:23-29.
17. Koski C, Gratz E, Sutherland J, Mayer RJ. Clinical correlation with antiperipheral-nerve myelin antibodies in Guillain Barré syndrome. *Ann Neurol* 1986, 19:573-577.
18. Marchiori PE, Scaff M, Mello EP, Trindade VS, Assis SL. Plasmaferese sem imunossupressão concomitante em miastenia gravis: relato de caso. *Rev Hosp Clin Fac Med Univ S Paulo* 1981, 36:278-281.
19. Matsue H, Nakamura T, Tsugihata M, Satoh A, Tomita I, Shirabe S, Shibayama K, Nagataki S. Plasmapheresis in treatment of human T-lymphotropic virus type I associated myelopathy. *Lancet* 1988, 2:1100-1113.
20. McKhann GM, Griffin JW. Plasmapheresis and the Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1987, 22:762-763.
21. McKhann GM, Griffin JW, Cornblath DR. Plasmapheresis and Guillain-Barré syndrome: analysis of prognostic factors and the effect of plasmapheresis. *Ann Neurol* 1988, 23:347-353.
22. Morgan OS, Williams W. Plasmapheresis in the Guillain Barré syndrome: a preliminary report. *West Indian Med J* 1983, 32:248-250.
23. NIH Consensus Development Conference Consensus Statement. The utility of therapeutic plasmapheresis for neurological disorders. *JAMA* 1986, 256:333-337.
24. Osterman PO, Fagius J, Safwenberg J, Wikström B. Early relapse of acute inflammatory polyradiculoneuropathy after successful treatment with plasma exchange. *Acta Neurol Scand* 1988, 77:273-277.
25. Snead OC, Kohaut EC, Oh SJ, Bradley RJ. Clinical and laboratory observations: Plasmapheresis for myasthenic crisis in a young child. *J Pediatr* 1987, 110:740-742.
26. Tindall R. A closer look at plasmapheresis in multiple sclerosis. *Neurology* 1988, 38 (Suppl 2):53-56.
27. Tindall RSA. Humoral factors in inflammatory disorders of central and peripheral nervous system. *J Neuroimmunol* 1988, 20:283-296.
28. Vigari AM, Foil F, Pozza G, Coni GC, Comola M, Canal N, Besana C, Boni A, Tresoldi M, Solimena M. Plasmapheresis in the treatment of stiff-man syndrome. *N Engl J Med* 1989, 320:1499.
29. Wirguin I, Shinar E, Abramsky O. Relapse of multiple sclerosis following acute allergic reactions to plasma during plasmapheresis. *J Neurol* 1989, 236:62-63.