

**Hemoadsorção: Potencialidades e Uso
Terapêutico
Versão Final Após Defesa**

Maria Teresa Cabral Rico de Melo Araújo

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Dr. Pedro Filipe Roque Martins Lito
agosto de 2024

Declaração de Integridade

Eu, Maria Teresa Cabral Rico de Melo Araújo, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 41212 do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o Código de Integridades da Universidade da Beira Interior.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 2 de agosto de 2024

MARIA TERESA Cabral Rico de Melo ARAÚJO

Maria Teresa Cabral Rico de Melo Araújo

(41212)

Agradecimentos

A presente dissertação de mestrado simboliza o culminar de um ciclo que só foi possível de encerrar graças ao apoio e cooperação das pessoas que me rodeiam.

Em primeiro lugar, como não poderia deixar de ser, agradeço aos meus pais, que foram desde o início, a minha principal fonte de inspiração e os pilares da minha vida. Ao ser a mais pequena da casa, sei que a minha jornada académica também deve ter sido uma experiência desafiante para eles. No entanto, em momento algum cortaram as minhas asas. Pelo contrário, sempre me incentivaram a voar mais alto, partilhando todo o apoio e acompanhando de perto, mesmo que longe, todas as conquistas.

De igual forma, agradeço aos meus irmãos, Mariana, Filipe e Catarina, que tornam diariamente a minha vida mais feliz e completa, dando-me a motivação certa para o estudo e para a escrita desta dissertação, e que me ajudam sempre a relativizar os problemas e a focar no mais importante. Estendo ainda este agradecimento aos meus cunhados e sobrinhos, que perdoam as minhas ausências a inúmeros aniversários e celebrações e que reservam um momento do fim de semana para estarem comigo e acompanharem cada passo que vou atingindo no curso.

Gostaria de expressar o meu agradecimento também ao Tiago, que vivenciou o meu percurso académico como se fosse dele, mesmo a 300kms de distância. Deu-me todo o apoio possível nestes seis anos, fazendo-me nunca duvidar do meu potencial, e celebrou comigo todas as conquistas, permitindo que a distância nunca fosse um problema. Muito obrigada por todo o amor, compreensão e paciência.

Agradeço ainda a todos os amigos que fiz na Covilhã e que tornaram estes seis anos infinitamente mais felizes. Graças a todos, afastar-me de casa tornou-se menos difícil, inclusivamente fizeram com que considerasse a Covilhã já um bocadinho minha. Obrigada por terem sido um ombro amigo, os melhores conselheiros e parceiros desta aventura. Muito grata por me ter aproximado das pessoas certas, que atualmente já considero família.

Expresso também um agradecimento especial ao meu orientador, Dr. Pedro Lito, que me introduziu ao presente tema, e que se disponibilizou sempre para me apoiar ao longo da execução desta dissertação, esclarecendo todas as dúvidas que foram surgindo. Foi um verdadeiro privilégio ter tido a oportunidade de aprender com o Dr. Pedro.

Por último, agradeço à Faculdade de Ciências da Saúde por tornar possível a realização de um sonho e por apostar na inovação, e num curso de medicina cada vez mais prático.

Resumo

Introdução: A hemoadsorção é uma técnica de circulação extracorporeal (TCE) que permite a passagem de sangue através de um cartucho contendo materiais adsorventes por um período suficiente para possibilitar a remoção de solutos alvo com a menor ativação do sistema imunitário. Desta forma, torna-se possível a remoção da corrente sanguínea de substâncias tóxicas específicas, sem alteração dos restantes componentes hemáticos necessários e protetores.

Objetivos: O objetivo primário deste trabalho é avaliar as potencialidades terapêuticas da técnica de hemoadsorção, bem como os riscos associados à sua utilização. Pretende-se, neste sentido, descrever sucintamente a técnica e as patologias que potencialmente beneficiariam desta depuração.

Materiais e métodos: A informação utilizada na presente revisão da literatura foi recolhida de livros e artigos obtidos por pesquisa na PubMed®, em inglês. Apenas foram incluídos artigos publicados na última década, cujo conteúdo fosse correspondido a indivíduos adultos.

Resultados: A hemoadsorção tem uma história longa e imperfeita, no entanto, recentes avanços tecnológicos relacionados com a produção e revestimento aumentaram a biocompatibilidade dos materiais adsorventes e reacenderam o interesse na sua utilização. Atualmente, apesar de não existirem indicações formais para a instituição da técnica de hemoadsorção, tem surgido a sua aplicação perante quadros de: intoxicação, insuficiência hepática severa, sépsis e doença renal crónica.

Conclusão: Existe um novo interesse na hemoadsorção, serão precisos mais estudos que demonstrem a eficácia desta técnica depurativa nas diferentes patologias, a segurança da mesma e a forma de utilização e prescrição.

Palavras-chave

Hemoperfusão;Hemoadsorção;Circulação

Extracorporeal;Sepsis;Endotoxinas;Intoxicação;Doença Renal;Insuficiência Hepática.

Abstract

Introduction: Haemoadsorption is an extracorporeal circulation (ECT) technique in which blood is passed through a cartridge containing adsorbent materials for a period of time sufficient to enable the removal of target solutes with minimal activation of the immune system. In this way, it is possible to remove specific toxic substances from the bloodstream without altering the other necessary and protective haematological components.

Objectives: The primary objective of this study is to evaluate the therapeutic potential of the haemoadsorption technique, and the risks associated with its use. The aim is to briefly describe the technique and the pathologies that could potentially benefit from this purification.

Methodology: The information used in this review was obtained from books and articles by searching PubMed® in English. Only articles published in the last ten years and with content relevant to adults were included.

Development: Haemoadsorption has a long and imperfect history, but recent technological advances in production and coating have improved the biocompatibility of adsorbent materials and revived interest in their use. Although there are currently no formal indications for the use of haemoperfusion, it has been used in cases of poisoning, severe liver failure, sepsis and chronic kidney disease.

Conclusion: There is renewed interest in haemoadsorption, but more studies are needed to demonstrate the efficacy of this purification technique in different pathologies, its safety and how it should be used and prescribed.

Keywords

Hemoperfusion;Hemosorption;Extracorporeal Circulation;Sepsis;Endotoxin Shock;Intoxification;Chronic Kidney Disease;Hepatic Disfunction

Índice

Introdução	1
Métodos	3
Apresentação de Resultados	5
Técnica de Hemoadsorção	5
Tipos de Materiais Adsorventes	6
Características dos Materiais Adsorventes	8
Potencialidades Terapêuticas	8
Hemoadsorção no Contexto de Sepsis	8
Hemoadsorção em Intoxicações	14
Hemoadsorção na Doença Renal Crônica Terminal	16
Hemoadsorção na Insuficiência Hepática	17
Hemoadsorção no COVID-19	18
Prescrição e Posologia	19
Conclusão	23
Referências Bibliográficas	25

Lista de Figuras

Figura 1: Esquema ilustrativo de Circuito Extracorporal demonstrando a aplicação de Hemodiálise com Hemoadsorção ou Hemoadsorção Isolada Adaptado de Hemodialysis-Review Article A New Series of Sorbent Devices for Multiple Clinical Purposes: Current Evidence and Future Directions. (6)

Lista de Tabelas

Tabela 1: Adaptada de “Clinical Applications of Adsorption: The New Era of Jafron Sorbents” (12)

Lista de Acrónimos

GRP	Gabinete de Relações Públicas
UBI	Universidade da Beira Interior
HA	Hemoadsorção
HD	Hemodiálise
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos
PMX-HP	Hemoperfusão com Polimixina B
EAA	Endotoxin activity assay
LPS	Lipopolissacarídeos
FDA	Food And Drink Administration

Introdução

A hemoadsorção (HA), também definida no passado como hemoperfusão, é uma técnica em que o material adsorvente é colocado em contacto direto com o sangue numa circulação extracorporal, para a purificação do mesmo com remoção direta de solutos plasmáticos alvo. (1,2) Esta técnica tem um circuito simples, em que a purificação sanguínea é então conseguida através da circulação do sangue mediante uma bomba que permite a passagem em contato direto com materiais adsorventes por um período suficiente para permitir a remoção dos solutos alvo com a menor ativação do sistema imunitário. (1–3) No entanto, requer frequentemente anticoagulação adequada e partículas adsorventes com elevada biocompatibilidade, devido ao contacto direto entre o sangue e este material.(1)

Esta técnica tem uma história longa e imperfeita, no entanto, avanços na produção e revestimento da mesma aumentaram a biocompatibilidade dos materiais adsorventes e reacenderam o seu interesse. Estes avanços tentaram colmatar alguns efeitos adversos que surgiram associados à HA tais como trombocitopenia, leucopenia, hipoglicemia e hipocalcemia. (1) Neste sentido, o estudo desta técnica torna-se cada vez mais pertinente. No início do surgimento da hemoadsorção, a sua aplicabilidade clínica era restrita a casos de intoxicação e envenenamento, no entanto, o mesmo já não se verifica na atualidade. (2)

Neste sentido, apesar de não existirem indicações formais para a instituição da HA, há um potencial terapêutico perante quadros de: intoxicação, insuficiência hepática aguda severa, sépsis e doença renal crónica.(1) Ainda assim, com a evolução crescente dos materiais adsorventes, também a sua aplicabilidade na prática clínica tem vindo a registar um crescimento notável. (1,3)

No entanto, a análise aprofundada das vantagens e desvantagens da mesma é crucial, de forma a conseguir perceber quais as situações em que o benefício supera o risco, de forma a minimizar a iatrogenia. Esta problemática tem sido crescente nas Unidades de Cuidados Intensivos, na medida em que a utilização extensiva de novas tecnologias, medicamentos, tratamentos médicos e cuidados multidisciplinares conduz a uma complexidade crescente do sistema de saúde, exigindo uma comunicação estruturada entre os prestadores de cuidados. (4)

Assim, os tratamentos de purificação sanguínea são potenciais fontes de risco clínico, devido à sua complexidade e necessidade de uma abordagem multidisciplinar em doentes críticos e neste sentido, é necessário analisar quais os benefícios de aplicar estas técnicas depurativas. (4)

Por conseguinte, o objetivo desta dissertação é compreender melhor qual a evidência científica que apoia esta prática, bem como avaliar a sua eficácia perante quadros de intoxicação, sépsis, insuficiência hepática, doença renal crónica e, mais recentemente, COVID-19, através de uma revisão da literatura baseada na evidência.

Métodos

A abordagem metodológica aplicada na realização do presente conteúdo baseou-se numa revisão da literatura efetuada através da base de dados *PubMed* utilizando as seguintes palavras-chave: “Hemoperfusion”, “Hemosorption”, “Extracorporeal Circulation”, “Sepsis”, “Endotoxin Shock”, “Intoxification” “Chronic Kidney Disease” e “Hepatic Dysfunction”. Esta pesquisa limitou-se a artigos escritos em inglês, na última década, que se referissem a indivíduos adultos. Todos os artigos foram selecionados de acordo com a análise dos títulos, resumos e relevância apresentada, tendo sido escolhidos de acordo com a adequação dos resultados ao tema. Integraram-se, também, alguns artigos presentes na lista de referências bibliográficas dos artigos incluídos, pelo mesmo processo de escolha. O objetivo desta seleção foi realizar uma revisão baseada nos dados mais atuais e pertinentes acerca da temática selecionada.

Apresentação de Resultados

Técnica de Hemoadsorção

As técnicas de depuração sanguínea permitem a remoção de moléculas tóxicas circulantes no plasma. Nestas incluem-se a hemodiálise (difusão), a hemofiltração (convecção), hemodiafiltração (difusão e convecção), hemoperfusão/ hemoadsorção (adsorção) e plasmaferese. (5,6)

A adsorção define-se então como um mecanismo de transferência de massa em que um soluto alvo interage quimicamente com a superfície de uma estrutura sólida (adsorvente) e é removido do seu solvente (sangue ou plasma).(7)

Nesta técnica, a ligação do soluto que se pretende depurar com o material adsorvente, é então influenciada pela densidade e pelo diâmetro dos poros da estrutura do adsorvente (o diâmetro dos poros varia geralmente entre 20 e 500 Å). Esta ligação ocorre principalmente através de forças hidrofóbicas, no entanto, há a possibilidade de ocorrer através de outras forças, como as de *van der Waals* e ligações iónicas. Não obstante, uma vez estabelecida a ligação, essa parte do cartucho fica saturada e permanece indisponível para uma nova purificação, sendo este o motivo pelo qual os materiais adsorventes têm um tempo de vida limitado e devem ser substituídos aquando da sua saturação total. Apesar disso, as ligações *van der Waals* e iónicas não são tão fortes quanto as ligações hidrofóbicas, e, em virtude disso, podem ser reversíveis, possibilitando a passagem de parte do soluto adsorvido de regresso ao plasma (se o equilíbrio de difusão e os gradientes químicos favorecerem este processo). No entanto, isto tem impacto biológico limitado, e os locais tornam-se saturados imediatamente de novo. (8)

Para a realização da hemoadsorção deve ter-se em conta não só as características dos adsorventes, mas também as suas interações com as substâncias que se pretendem depurar, ou seja, a decisão da via está dependente da biocompatibilidade das partículas adsorventes e, por conseguinte, da possibilidade de as colocar em contacto direto com as células sanguíneas sem causar dano celular. (8,9)

Isto tem especial importância já que este contacto íntimo entre o material adsorvente e o sangue pode resultar em bioincompatibilidade mediada pela ativação do sistema do complemento. Clinicamente, a bioincompatibilidade pode apresentar-se como pirexia, *rash* cutâneo e trombocitopenia/leucopenia, sendo, por este motivo, alguns efeitos indesejáveis associados à prática da HA. (10) A biocompatibilidade das partículas adsorventes é uma área que tem registado melhorias significativas ao longo dos anos. Uma abordagem para evitar estas reações de incompatibilidade biológica é a separação

das partículas celulares, do sangue antes de circular nos cartuchos. Após a circulação através da unidade de hemoadsorção, o sangue é então reconstituído. Desta forma, o contacto dos componentes celulares com o leito adsorvente é evitado. Outra estratégia para minimizar a bioincompatibilidade da técnica é o revestimento dos materiais absorventes, o que tem sido amplamente investigado nos últimos anos. (6)

Neste seguimento, existem diferentes opções disponíveis para a aplicação da HA na prática clínica, já que esta técnica pode ser executada nas seguintes modalidades: Hemoperfusão direta, Hemoperfusão combinada com Diálise / Terapia de Substituição Renal Contínua e Plasmafiltração- Adsorção. (9)

Na Hemoperfusão direta, o sangue do paciente circula desde uma veia central, através de um cateter de duplo lúmen, diretamente até ao cartucho, permitindo que este contacte com o material adsorvente. O fluxo sanguíneo varia em função do tipo e tamanho do cartucho, tipicamente entre 100 e 250 ml/min. (1,9)

Por sua vez, na Hemoperfusão combinada com hemodiálise ou com a Terapia de Substituição Renal Contínua, os materiais adsorventes podem estar integrados antes ou depois do filtro de diálise, sendo que se forem colocados posteriormente ao filtro consegue-se evitar a saturação precoce do cartucho de adsorção. Esta combinação está especialmente indicada para conseguir a remoção adicional de toxinas urémicas de peso molecular intermédio, como a beta-2 microglobulina, mas este tópico será abordado em detalhe mais adiante. (2,9)

Por fim, com a Plasmafiltração- Adsorção, ocorre primeiramente a separação do plasma do sangue com o posterior transporte do mesmo até aos adsorventes e, por fim, devolução ao circuito. Esta combinação é especialmente pertinente nos casos em que as partículas adsorventes não podem entrar em contacto com o sangue, havendo deste modo, primeiramente, a separação do plasma e só depois o contacto deste com o cartucho de hemoadsorção. Após este processo, o plasma depurado volta a entrar no circuito e o sangue do paciente é restituído previamente à sua relocação na pessoa. (2,9)

Uma característica importante da hemoadsorção, quando comparada com as restantes técnicas acima descritas, é que permite minimizar a perda de moléculas indesejadas (tais como nutrientes e antibióticos) o que é uma vantagem encontrada em comparação com outras técnicas de purificação do sangue extracorporal (tais como a hemofiltração de grande volume). (6)

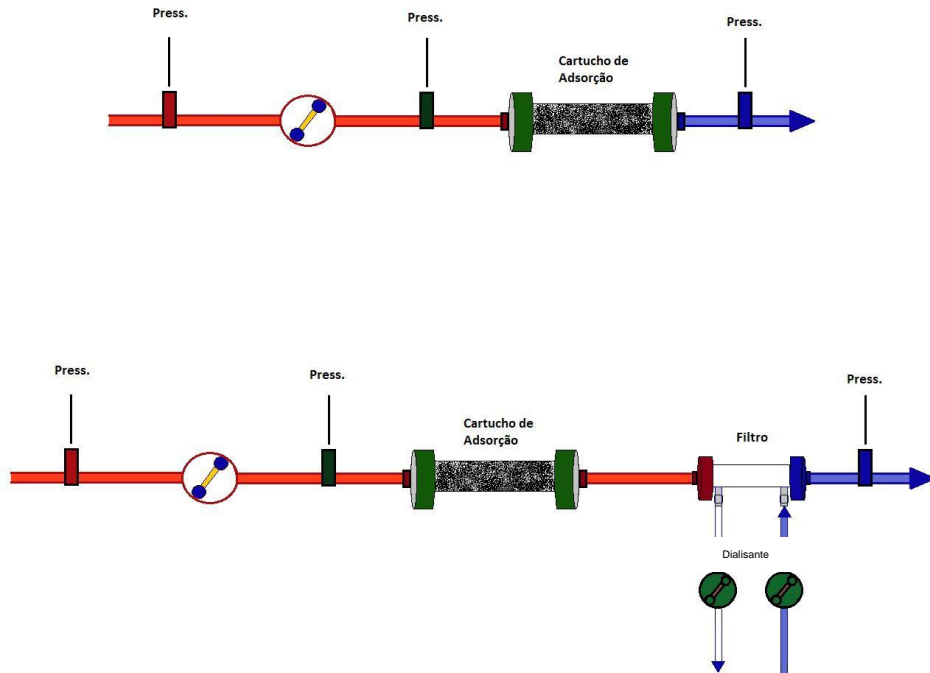


Figura 1: Esquema ilustrativo de Circuito Extracorporeal demonstrando a aplicação de Hemoadsorção Isolada e de Hemodiálise com Hemoadsorção. Press. Simboliza o sensor de pressão acomplado ao circuito. Adaptado Hemodialysis-Review Article A New Series of Sorbent Devices for Multiple Clinical Purposes: Current Evidence and Future Directions (6)

Tipos de materiais adsorventes

Desde a década de 70, que os materiais adsorventes têm sido alvo de estudo de forma a melhorarem a sua biocompatibilidade e potencial de eficácia, para se tornarem aplicáveis em técnicas de purificação do sangue, como a hemoadsorção. (10) Estes podem apresentar distintas composições, orgânicas e sintéticas e ter várias formulações, tais como contas, grânulos, fibras e esferas com diâmetros que variam tipicamente de 50 μm a 1,2 cm. Estes materiais adsorventes apresentam uma elevada relação superfície-área-volume (S/V) desde 300 a 1.200 m^2/g , o que potencia a sua capacidade de adsorção. (8,10) Adicionalmente, também podem ser definidas como macroporosas, quando têm um tamanho de poros superior a 50 nm, mesoporosas, se os poros tiverem um tamanho entre 2-50 nm, ou ainda microporosas, quando os poros são de um tamanho inferior a 2 nm. A seleção do tamanho dos poros torna-se pertinente, já que a separação das moléculas alvos pode ser conseguida através do seu tamanho e geometria. (10)

Vários fatores, incluindo o tipo de polímero, a formulação do material, o acondicionamento, as características do fluxo e os níveis de saturação contribuem coletivamente para a variedade de partículas adsorventes disponíveis, cada um com efeitos e indicações clínicas distintas, sendo que a HA através dos dispositivos pode ser realizada através de materiais hemoadsorventes seletivos (por exemplo a endotoxinas) ou não seletivos (nomeadamente a mediadores inflamatórios não específicos) (8,9)

Atualmente existem vários dispositivos comercializados para utilizar nesta técnica. Destacam-se o CytoSorb®, um dispositivo concebido com contas de um polímero poroso biocompatível que permite a adsorção de várias substâncias hidrofóbicas, lipofílicas e hidrofílicas, o cartucho Jafron, que é um sistema de purificação do sangue semelhante ao CytoSorb®, constituído por resinas macroporosas feitas de copolímero de estireno-divinilbenzeno e que são denominados de HA130, HA230 e HA330, e o Seraph-100®, constituído por contas de polietileno de peso molecular ultra-elevado e cujo o objetivo da sua criação centra-se na remoção direta de agentes patogénicos da corrente sanguínea através da adsorção com heparina, sendo esta imobilizada covalentemente às contas de polietileno. (8,11,12)

Relativamente aos cartuchos da Jafron, o HA130 é maioritariamente utilizado em doenças crónicas (como doença renal crónica) em combinação com hemodiálise e o HA230 é principalmente indicado em intoxicações agudas, especialmente em casos de *overdose* de drogas, pesticidas e intoxicação por toxinas industriais. Já os cartuchos HA330 e HA380 são principalmente indicados em condições inflamatórias agudas, como a sépsis e a COVID-19, e são os mais amplamente usados em unidades de cuidados intensivos (UCI). (8,11,12) Mas será feita uma descrição mais detalhada quando se fizer referência às potencialidades terapêuticas destes dispositivos.

Características dos materiais adsorventes

Existem requisitos específicos para que os materiais sejam considerados adequados para a purificação sanguínea através de hemoadsorção. (10)

Estes materiais devem ter uma elevada afinidade com as substâncias que se pretendem depurar, de forma a permitirem uma separação nítida das partículas, minimizarem a quantidade de adsorvente utilizada nos cartuchos, e ainda evitarem a separação do plasma das restantes substâncias, como hormonas, proteínas, fármacos... (10)

Adicionalmente, o adsorvente deve apresentar cinética e propriedades de transporte que permitam uma rápida adsorção dos solutos-alvo. Esta característica é essencial para conseguir a adsorção dos mesmos no menor tempo possível, de forma a evitar a ativação do sistema imunitário. (10)

As contas, fibras ou flocos de adsorvente devem ter também uma elevada estabilidade química/térmica e baixa solubilidade no sangue, de forma a evitar a sua alteração neste contacto. (10) Para além disso, o material deve apresentar uma excelente biocompatibilidade, para diminuir a propensão a reações químicas adversas ou efeitos secundários, como a ativação do complemento ou a cascata de coagulação. (9,10)

Por fim, de forma a possibilitar a sua utilização, os materiais adsorventes devem ser custo-efetivos. (10)

Potencialidades Terapêuticas

Atualmente, não existem indicações formais no que toca à utilização da hemoperfusão em UCI devido à disponibilidade limitada de evidências fortes que o justifiquem. No entanto, existem potenciais indicações para a sua aplicabilidade na prática clínica, nomeadamente perante quadros de intoxicações (que foi outrora a indicação clássica para a utilização desta técnica (6)), sépsis grave, insuficiência hepática, doença renal crónica terminal e, mais recentemente, COVID-19.(1,9,13)

Hemoadsorção no contexto de Sépsis

A sépsis é uma disfunção multiorgânica potencialmente fatal causada por uma resposta desregulada do hospedeiro a uma infeção. A sépsis e o choque séptico são grandes problemas de saúde pública, afetando milhões de pessoas em todo o mundo todos os anos e matam entre uma em cada três e uma em cada seis das pessoas afetadas. (14) Neste estado patológico, surge então uma circulação excessiva de mediadores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios, surgindo uma "tempestade de citocinas" com lesão tecidual associada. Adicionalmente, as cascatas de coagulação são também ativadas de forma inadequada conduzindo a um maior dano nos órgãos e, em alguns casos, culminam com a morte. (5)

Apesar de grandes esforços no reconhecimento e tratamento precoce, a sépsis continua a ser a principal causa de morte em doentes admitidos em UCI. (15)

A abordagem primária para o tratamento desta patologia tem sido tradicionalmente centrada na administração precoce e eficaz de antibióticos com reposição volémica adequada e possível suporte circulatório com recurso a agentes vasoativos (para além do restante suporte orgânico). No entanto, apesar destas medidas terapêuticas adequadas, este quadro clínico tem ainda considerável taxa de mortalidade, sendo que um dos principais fatores que contribui para este *outcome* é a acumulação de citocinas inflamatórias no plasma. (9)

Neste sentido, terapias de purificação sanguínea extracorporeal têm sido propostas como uma terapia adjuvante para modular a resposta inflamatória desregulada. Nestes casos, o objetivo principal é remover mediadores inflamatórios (citocinas) e endotoxinas do sangue, e restituir o equilíbrio. (16)

A relação das endotoxinas, especificamente lipopolissacarídeos (LPS) com a sépsis já está bem estabelecida com mais de 10000 publicações na literatura médica, podendo provocar efeitos citotóxicos diretos que contribuem para a falência multiorgânica. (9)

Os LPS são um componente da membrana de bactérias Gram-negativas, comumente denominados de endotoxinas bacterianas, e ao entrarem na circulação sanguínea tanto de animais como de humanos, estimulam a produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-6 e IL-8) conduzindo ao aparecimento de sinais e sintomas como pirexia, hipotensão, calafrios, promovendo o desenvolvimento de choque séptico. (3,7,17)

Diversos estudos têm constatado que níveis elevados de LPS circulantes são encontrados em doentes com sépsis não só de origem em infecções por bactérias Gram-negativas, mas também em doentes com infecções por Gram-positivas, e naqueles em que as culturas não identificam o microorganismo responsável pelo quadro clínico. (17)

Uma estratégia terapêutica inovadora surge com a imobilização da polimixina B, numa fibra de poliestireno, num dispositivo de HA, conhecido como cartucho PMX. Este dispositivo tem como objetivo a remoção das endotoxinas circulantes, aproveitando a capacidade da polimixina B, um antibiótico polipeptídeo derivado do *Bacillus polymyxa*, se ligar e neutralizar estas endotoxinas. (17)

Esta terapia surgiu no Japão no início da década de 1990 e tem vindo a ser comercializada na Europa desde 2002 para remover endotoxinas em quadros de sepsis e choque séptico. (17,18)

Este cartucho PMX permite então filtrar o sangue externamente, usando um circuito extracorporeal, e remover assim os LPS circulantes através da sua adsorção ao cartucho. A área de superfície do cartucho é extremamente elevada permitindo que até 90% das endotoxinas circulantes no plasma sejam eliminadas num curto período de tempo. (17)

Este tratamento requer sessões de 2h de hemoperfusão e anticoagulação com heparina, para efetuar um tratamento completo sem coagulação do circuito, com uma taxa de fluxo sanguíneo variável entre 80 e 120 mL/min. (8)

Desde a criação desta técnica que têm surgido diversos estudos e ensaios clínicos. O primeiro (EUPHAS- Early Use of Polymyxin B Hemoperfusion in Abdominal Sepsis) envolveu 64 pacientes em choque séptico com infecções intra-abdominais por Gram-negativos e mostrou melhorias na hemodinâmica (medidas através da pressão arterial média e dose de catecolaminas), função respiratória, scores de falência de órgãos

relacionados à sepsis e mortalidade nos pacientes tratados. (1,8,13) O segundo estudo (ABDOMIX- Effects of Hemoperfusion with Polymyxin B in Peritonitis-induced Septic Shock) incluiu 243 pacientes em choque séptico por peritonite. (13) Durante este estudo, os pacientes foram randomizados com base na presença de uma infecção abdominal não sendo obrigatório estarem infetados com bactérias Gram-negativas. Este estudo relatou uma diferença não significativa na melhoria hemodinâmica nem na taxa de mortalidade, sendo esta de 27% no grupo que realizou PMX HP e 19,5% no grupo controle. Um terceiro grande ensaio aleatório, em dupla ocultação (EUPHRATES- Evaluating the Use of Polymyxin B Hemoperfusion in a Randomized Controlled Trial of Adults Treated for Endotoxemia and Septic Shock) não encontrou benefícios de mortalidade com esta terapia. Este estudo aplicou, como critério de inclusão de pacientes, a estimativa dos níveis de endotoxina circulante através de um teste (endotoxin activity assay [EAA]). Esta medição pode ser mais importante do que o tipo de bactéria na determinação da resposta à terapia. Por exemplo, no estudo EUPHRATES, 20% dos doentes tinham uma infecção por bactérias Gram-positivas e, mesmo assim, apresentavam endotoxinas no sangue e muitos doentes sem isolamento de bactérias tiveram um EAA positivo e algumas melhorias clínicas com a terapia. (8)

Estes resultados são pertinentes já que níveis elevados de EAA em doentes com sépsis em UCI estão correlacionados com piores *outcomes*, incluindo maior disfunção de órgãos, risco de morte e internamento hospitalar mais prolongado. (17)

Neste sentido, a medição das endotoxinas na corrente sanguínea destes pacientes é da maior importância, sendo imperativo diferenciar os estudos menos fiáveis (que não tiverem em conta esta medição) e dar prioridade aos que consideram o EAA, visto que torna o estudo mais preciso e fiável. Assim, desde 2023 que se pretende adotar o EAA como ensaio padrão para a medição de endotoxinas, medição esta de extrema importância enquanto critério para o início da instituição da técnica. (11)

Atualmente, está em curso um novo estudo denominado TIGRIS, com doentes com choque séptico endotoxémico (atividade da endotoxina $\geq 0,60$ e $< 0,90$). Trata-se de um estudo prospetivo, multicêntrico, randomizado com 150 pacientes, sendo que se compara o tratamento com cuidados médicos tradicionais e hemoadsorção com PMX, e, cuidados médicos tradicionais isoladamente. Como o estudo ainda está a decorrer, não se consegue, naturalmente, retirar conclusões acerca do mesmo. No entanto, o objetivo deste prende-se com replicar o EUPHRATES mas com modificação nos critérios de inclusão e exclusão dos participantes. Neste sentido, o estudo TIGRIS é muito promissor no que diz respeito ao potencial da terapia com polimixina B, podendo proporcionar a melhor hipótese de sucesso na abordagem desta técnica. (1,8,11)

No que concerne aos efeitos adversos da hemoadsorção com Polimixina B, apenas alguns clinicamente significativos foram registados, nomeadamente a coagulação do cartucho, hipotensão e reações de hipersensibilidade. (18)

Concluindo, O PMX-HP surge como uma possibilidade de tratamento em quadros de sepsis grave e choque séptico. Tanto os dados clínicos como a ciência básica têm suportado a sua eficácia no que toca à remoção de endotoxinas circulantes, sugerindo-se ainda a relação entre a eficácia da técnica com o tempo entre o início do choque e a administração PMX-HP.

No entanto, esta abordagem deve ser personalizada e direcionada para uma melhoria dos cuidados prestados a estes doentes, pois a generalidade dos estudos até a atualidade não consegue demonstrar uma redução significativa da mortalidade associada ao uso da hemoadsorção com PMX B em pacientes com choque séptico. (13,16,17) Por este motivo, para adultos com sépsis ou choque séptico, as guidelines sugerem que não se utilize hemoperfusão com polimixina B. (14)

No futuro, um fator crucial é então a necessidade de restringir a população de doentes com níveis de endotoxina entre 0,6 e 0,9, conforme já foi referido em investigações anteriores. (11)

Para além da hemoperfusão PMX-B, uma possibilidade terapêutica mais recente para a sépsis é a hemoperfusão "CytoSorb®", uma coluna sintética que tem como alvo, na purificação sanguínea, mediadores inflamatórios. Os resultados de estudos realizados que avaliaram a eficácia da técnica, mostraram que esta atenua eficazmente as concentrações das citocinas, sem comprometer a função imunitária a longo prazo e também possibilita a melhoria hemodinâmica destes pacientes. (5,8,11,18)

O primeiro ensaio clínico multicêntrico, randomizado, controlado e aberto mostrou que, embora a hemoadsorção CytoSorb® diminuísse a concentração sanguínea de várias citocinas (IL-6, IL-8 e MCP-1), não conseguiu diminuir a mortalidade aos 28 dias em doentes com este quadro, e por esse motivo, não se mostrou ser uma técnica efetiva. (5)

Assim, apesar de resultados experimentais promissores, apenas um ensaio controlado e aleatório avaliou a eficácia do CytoSorb®, em doentes críticos com sépsis, pelo que esta técnica ainda não tem indicação para se utilizar. Neste sentido, os efeitos deste dispositivo devem então ser testados em ensaios clínicos com amostras significativas, já que tais atualmente não existem. (3,8)

No entanto, a evidência atual parece demonstrar que um fator que influencia o *outcome* da técnica, é o momento em que se inicia o tratamento, tendo-se verificado um maior sucesso terapêutico quando se inicia a hemoadsorção com CytoSorb® nas primeiras 24h

(sendo o ideal nas primeiras 12h) desde o início do choque séptico. (19) Para além disso, o sucesso terapêutico também é influenciado pela severidade da doença, sendo que são os casos mais graves os que mais beneficiam da realização da hemoadsorção, tendo sido constatado a reversão do choque séptico em dois terços destes doentes mais graves, submetidos a esta técnica. Para a medição da severidade da doença, o critério utilizado foi a concentração da Il-6, que deve ser superior a 500-1,000 pg/mL. (19) Em contrapartida, recentemente tem sido demonstrado que níveis de lactato superiores a 6 mmol/L e/ou contagem de plaquetas inferior a 100 GPT/L parecem relacionar-se com uma evolução clínica desfavorável, sendo considerados fatores de risco acrescido. (19) Outra possibilidade terapêutica surge com um grupo de cartuchos da JAFRON HA (Jafron Biomedical, Guangdong, China), constituídos por resinas neutro-macroporosas do copolímero de estireno-divinilbenzeno, denominados HA130, HA230, e HA330, que também têm sido utilizadas perante quadros de sepsis, especialmente o HA330, sendo que os restantes são mais relevantes para outras patologias, como será descrito posteriormente. (1,8)

Para analisar a aplicabilidade do HA330 surgiu, então, um ensaio randomizado com 24 pacientes tratados com este dispositivo e 20 controlos. O estudo relatou benefícios hemodinâmicos, diminuição dos níveis de interleucina 8 e 6, e um menor tempo de internamento em UCI, mas nenhum efeito significativo no que toca à diminuição da taxa de mortalidade. (1,8) Posteriormente surgiu outro estudo, randomizado, com 46 pacientes com sepsis em contexto de lesão pulmonar aguda, cujo objetivo foi a comparação do tratamento diário com o cartucho Jafron HA330 durante três dias versus cuidados habituais. Analisando os resultados, concluiu-se que o HA330 diminuiu os níveis de TNF e IL-1, melhorou os marcadores de lesão pulmonar, a duração da ventilação mecânica, e até a mortalidade aos 28 dias (67% nos doentes tratados vs. 28% nos doentes de controlo). Realizou-se ainda um terceiro ensaio com 30 participantes, onde se estudou a hemoperfusão com este mesmo cartucho uma vez por dia aliada a hemofiltração de pulso de alto volume, e, constatou-se que com o cartucho surgiram resultados semelhantes aos do estudo anterior, mas sem efeito na taxa de mortalidade. (1,8)

Por fim, outra opção emerge com o cartucho Seraph-100® (ExThera, Martinez, CA), que foi criado com o objetivo de remover diretamente agentes patogénicos da corrente sanguínea através da adsorção com heparina, sendo esta imobilizada covalentemente a contas de polietileno. Este cartucho obteve, desde 2019, aprovação para a sua utilização na União Europeia, com este mesmo objetivo de remover diretamente agentes patogénicos. (7,8,13)

Com este dispositivo, as taxas de fluxo sanguíneo variam entre 150 e 350 ml/min e o tempo de tratamento pode ser prolongado até 24 horas, conforme a clínica do paciente. Este pode ainda ser colocado num circuito de terapia de substituição renal (TSR), entre a bomba de sangue e o hemofiltro, ou ser utilizado como tratamento de hemoperfusão autônomo. (8,16)

A possibilidade terapêutica do Seraph-100® surge na medida em que muitos agentes patogênicos utilizam o sulfato de heparina como um recetor para invasão da superfície celular humana. E, como a heparina e o sulfato de heparina partilham uma estrutura semelhante, também a heparina é capaz de ligar a estes microorganismos, adsorvendo-os. (16,20)

Estudos in vitro confirmaram que os grânulos heparinizados como os do Seraph-100® são capazes de se ligar a vários agentes patogênicos, tais como vírus (vírus Zika, citomegalovírus, adenovírus) e bactérias, Gram-negativas e Gram-positivas, incluindo as bactérias multirresistentes. (16)

O primeiro ensaio clínico, prospetivo, multicêntrico e não aleatório desta técnica, incluiu doentes com bacteriemia e culturas positivas, com necessidade de terapia de substituição renal como tratamento adjuvante. Efetuou-se um único tratamento de hemoperfusão de quatro horas com o Seraph-100® em conjunto com um procedimento de diálise e concluiu-se que o tratamento com Seraph-100® foi bem tolerado e que a sua adição ao tratamento convencional, com antibióticos, numa fase inicial do curso da bacteriemia pode permitir uma resolução mais rápida das infeções, mas tal ainda beneficia de ser avaliado em estudos adicionais. (20)

Assim, conclui-se que embora alguns estudos in vitro tenham confirmado a capacidade de ligação do Seraph-100® a diversos microorganismos, o nível de evidência para a sua utilização é baixo. As características e a gravidade dos doentes que poderiam beneficiar desta terapia ainda não estão claramente estabelecidas, sendo premente mais investigação neste sentido. (13)

Hemoadsorção em intoxicações

A HA pode ser utilizada em doentes expostos a intoxicações por diversas substâncias, incluindo químicos como valproato, carbamazepina, benzodiazepinas e metformina, compostos tóxicos, como o paraquat ou os organofosforados, ou produtos naturais tóxicos, como as toxinas relacionadas com cogumelos. (9)

Atualmente, os dispositivos mais utilizados perante este quadro são sistemas não específicos à base de resina de poliestireno divinilbenzeno como o CytoSorb® ou os cartuchos HA230. Estes dispositivos demonstraram mais benefícios do que outras

técnicas de purificação do sangue perante intoxicações agudas com o Paraquat, a Isoniazida, a Digoxina, o Metotrexato, toxinas industriais, entre outras. (8,9)

No que concerne ao cartucho HA230 o seu uso tem sido amplamente estudado em casos de envenenamento por paraquat. (12)

Perante um estudo com 85 pacientes, verificou-se uma eficaz diminuição da concentração plasmática de paraquat, especialmente durante a primeira hora do tratamento. (6,12) Adicionalmente comprovou-se que níveis iniciais mais elevados aumentaram a probabilidade de sucesso. Além disso, uma terapia com mais sessões demonstrou ser mais eficaz do que uma única sessão de hemoadsorção prolongada. (6) Concluiu-se ainda que a combinação da Hemoperfusão com a Terapia de substituição renal contínua demonstra um benefício ainda maior, sendo a taxa de mortalidade aos 28 dias e 90 dias, significativamente menor, comparando com os casos que foram sujeitos a terapia de hemoadsorção isolada. (12) De salientar que mesmo estes casos, apresentam uma taxa de mortalidade inferior quando comparados com os pacientes sujeitos às terapias tradicionais, sem recurso a técnicas depurativas. (12)

Relativamente à intoxicação aguda por pesticidas organofosforados, esta é uma condição nociva que pode causar morte, e, segundo a Organização Mundial de Saúde, aproximadamente três milhões de pessoas por ano estão em risco de envenenamento por estes tóxicos. Por este motivo, a exploração de terapias para estas intoxicações é uma área que tem crescido, de forma a combater esta problemática. (21)

A investigação tem demonstrado que o principal problema dos pesticidas organofosforados é que atuam inibindo o fósforo orgânico que, por sua vez, inibe a colinesterase. Esta inibição leva a uma grande acumulação de acetilcolina no espaço tecidual, o que resulta numa série de disfunções tanto a nível do sistema nervoso como do sistema cardiorrespiratório. (21)

As terapias tradicionais da intoxicação aguda por estes pesticidas são baseadas na injeção de fármacos anticolinérgicos, especialmente atropina. No entanto, devido à sua curta semivida, e ao alto risco de ter efeitos adversos associados, desde 1970 que se tem investigado alternativas terapêuticas, nomeadamente através da hemoadsorção. Neste contexto, foi demonstrado que a HA não só reduz a taxa de mortalidade destes doentes como diminui significativamente as complicações e o tempo de internamento, o que está associado a menores custos de gestão pós-operatória e tratamento de complicações. (6,21) É, portanto, uma estratégia simples, económica e eficaz cuja implementação se torna bastante benéfica neste contexto clínico. (21)

Por outro lado, a remoção de medicamentos antiplaquetários como o ticagrelor e anticoagulantes como inibidores do fator Xa (apixabano e rivaroxabano) é de extrema

relevância no domínio da cirurgia cardíaca e aplica-se mesmo a qualquer outra intervenção cirúrgica *major* efetuada em doentes medicados com qualquer um destes fármacos. Uma análise retrospectiva demonstrou que a HA com o dispositivo CytoSorb® pode reduzir a duração do tempo operatório, menor volume de dreno torácico, menos transfusões de concentrados eritrocitários e plaquetas e menor tempo de permanência na unidade de cuidados intensivos, revelando-se, por este motivo, também benéfica a sua utilização. (7)

Outro quadro de intoxicação aguda, no qual a HA já se provou útil foi com a clozapina. Este fármaco é um antipsicótico frequentemente utilizado que, em caso de *overdose* pode causar efeitos severos, nomeadamente complicações hematológicas, cardiovasculares e neurológicas. (22)

Perante uma intoxicação por este fármaco, os tratamentos habituais incidem em cuidados de suporte, já que não há nenhum antídoto disponível. Isto realça a necessidade urgente de contramedidas alternativas. Devido à sua capacidade de eliminar substâncias lipofílicas, o cartucho de hemoadsorção CytoSorb® pode representar essa opção, tendo o seu sucesso terapêutico já sido comprovado em pacientes com esta intoxicação medicamentosa (22).

A utilização deste cartucho CytoSorb® já foi estudada para dezassete fármacos diferentes, incluindo clindamicina, fluconazol, linezolida, meropenem, piperacilina, ganciclovir, claritromicina, ceftriaxona, ciprofloxacina, no circuito tendo sido calculada a depuração total e específica do adsorvente, onde se verificou que a hemoadsorção foi associada a um aumento da depuração de todos os fármacos estudados, com exceção do ganciclovir. (8,19)

O efeito de CytoSorb® na depuração total foi classificado como moderado para o fluconazol e a linezolida, baixo para anfotericina B lipossómica e insignificante para todos os outros fármacos estudados que são comercializados em Portugal. Em conclusão, a influência do CytoSorb® na depuração total dos dezassete fármacos estudados diferentes demonstrou-se pouco significativa.(19)

Apesar disso, é notável o papel da hemoadsorção perante quadros de intoxicações, tendo o sucesso terapêutico já sido comprovado nas situações acima descritas.

Hemoadsorção na Doença Renal Crónica Terminal

A doença renal crónica define-se como uma anormalidade na estrutura ou função renal, com duração superior a três meses e com implicações para a saúde de quem a possui. (23)

Quando esta patologia evolui para o seu estadió terminal, as principais opções terapêuticas incluem transplante renal, a hemodiálise (HD) e a diálise peritoneal, sendo que a HD é a opção mais amplamente utilizada. (24).

A prevalência da doença renal em fase terminal poderá aumentar acentuadamente nas próximas décadas, devido não só ao envelhecimento populacional, como também ao aumento da prevalência da diabetes e da hipertensão (fatores de risco para o estabelecimento e evolução desta patologia). Por este motivo, é premente procurar estratégias de otimização da terapêutica destes doentes, de forma a assegurar uma maior qualidade de vida e uma menor taxa de mortalidade para os mesmos. (24)

Esta patologia está associada à acumulação de uma variedade de toxinas solúveis no sangue, sendo necessário recorrer a técnicas depurativas como a hemodialise. No entanto, há substâncias que não são passíveis de serem adequadamente removidas durante esta depuração, devido à sua dimensão e, por este motivo, justifica-se a utilização combinada com técnicas mais seletivas, como a hemoadsorção, de forma a conseguir-se eliminar toxinas como a beta-2 microglobulina e resolver questões como o prurido urémico refratário. (1,2,25)

Nos últimos anos, alguns estudos concluíram que a HA combinada com a HD, no tratamento de pacientes com doença renal crónica em fase terminal, pode alcançar a eliminação completa dos metabolitos, prevenir e tratar eficazmente as complicações causadas pela diálise a longo prazo, prolongar a esperança média de vida, com aumento da qualidade de vida associada, e melhorar a qualidade da diálise. (24)

Uma possibilidade terapêutica neste contexto clínico assenta no cartucho HA130, que é utilizado principalmente em combinação com HD durante uma ou mais sessões da semana. Este cartucho contém microesferas, designadas por contas, com mesoporos (2-50 nm). (7)

Assim, nestas condições, o papel adicional da adsorção parece induzir um benefício significativo em sintomas como prurido, fraqueza muscular e anemia. (6,8,12)

Este cartucho também pode ser utilizado cronicamente, aliado à hemodiálise, durante período de dois anos, visto que nestes casos se constatou uma diminuição da necessidade de fármacos anti-hipertensores, um aumento da eritropoietina doseada, um aumento dos níveis de hemoglobina e um aumento dos níveis de beta-2microglobulina, tendo, por isso, a qualidade de vida destes pacientes aumentado com a adição desta técnica. (12)

Hemoadsorção na insuficiência hepática

A insuficiência hepática representa um desafio clínico com elevada mortalidade a curto e longo prazo e é caracterizada por um compromisso da desintoxicação hepática e da

síntese proteica. Neste contexto, o fígado perde a capacidade de eliminar as toxinas endógenas e exógenas e excretar a bÍlis nos canalÍculos biliares, e, por conseguinte, um largo espectro de toxinas acumulam-se na corrente sanguínea, culminando com disfunção multiorgânica. (26)

A principal toxina que se acumula nesta patologia é a amónia, principalmente na insuficiência hepática aguda. Esta tem peso molecular de apenas 0,017 kDa e é classificada como uma molécula pequena (<0,5 kDa), pelo que a sua remoção não requer a técnica de hemoadsorção, uma vez que pode ser removida através da terapia de substituição renal contínua (CRRT). (7)

No entanto, a depuração hepática de compostos ligados a proteínas como a bilirrubina e os ácidos biliares pode ser prejudicada na insuficiência hepática, pelo que há também a acumulação destas substâncias, mesmo tendo estas reduzido tamanho. (7)

Por este motivo, algumas técnicas de HA têm tentado colmatar esta acumulação na corrente sanguínea. CytoSorb® tem sido utilizado para reduzir de forma significativa e eficaz as concentrações séricas de bilirrubina e de mioglobina, tendo-se verificado ser uma ferramenta potencial para pacientes com diferentes formas de insuficiência hepática com hiperbilirrubinemia e rãbdomiólise. (8)

Outra estratégia terapêutica surge com a associação de dois cartuchos diferentes (HA330 para a remoção de mediadores inflamatórios e BS330 para a remoção de bilirrubina e ácidos biliares) num tratamento denominado DPMAS (sistema de adsorção molecular por dupla filtração plasmática), que tem sido utilizado na insuficiência hepática aguda.(8,9,12) Adicionalmente, DPMAS também pode ser uma excelente ponte para o transplante hepático. (12)

Em estudos mais recentes avaliou-se ainda a combinação do DPMAS com a plasmaferése, onde se constatou uma diminuição da ocorrência de reações adversas, aumento da eficácia do tratamento e melhoria da taxa de sobrevivência a 90 dias, neste quadro clínico de insuficiência hepática aguda. (9,12)

Neste sentido, a técnica de hemoadsorção torna-se pertinente e justificável em pacientes com insuficiência hepática aguda que tenham uma grande acumulação de mioglobina e hiperbilirrubinemia.

Hemoadsorção no COVID-19

A progressão da infeção por SARS-CoV-2 para pneumonia grave, síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA) e, em última análise, disfunção multiorgânica, está associada a um prolongamento do tempo de internamento em UCI, resultando num

maior risco de desenvolvimento de infecções secundárias e oportunistas, culminando numa maior taxa de mortalidade. (8)

Os métodos de purificação extracorporeal sanguínea têm surgido como terapias adjuvantes promissoras para atenuar a inflamação excessiva em pacientes com COVID-19 com alto risco de disfunção orgânica. No entanto, devido às diversas apresentações clínicas da COVID-19, é importante reconhecer que a hemoadsorção pode não ser adequada para todos os pacientes com COVID-19, devendo esta decisão assentar numa avaliação individualizada. (9)

Neste sentido, a possibilidade de tratamento de doentes infetados com COVID-19 através purificação extracorporeal sanguínea com hemoadsorção CytoSorb® foi recentemente investigado. (8)

Apesar de várias séries de casos terem mostrado resultados promissores pelo menos quatro ensaios não mostraram qualquer benefício em termos de mortalidade, e dois estudos prospetivos descreveram potenciais danos. De acordo com os estudos acima, o CytoSorb® não parece afetar significativamente a necessidade de vasopressores, níveis de citocinas medidos, disfunção orgânica e mortalidade de adultos em estado crítico com sinais de hiperinflamação a COVID-19. (8)

Mais recentemente, a hemoperfusão Seraph-100® foi aprovada pela FDA para Autorização de Utilização de Emergência no tratamento da COVID-19 grave. (1)

Uma vez que a viremia da COVID-19 está relacionada com a gravidade e mortalidade da doença, a remoção do SARS- CoV-2 utilizando a hemoperfusão com Seraph-100® foi útil para os doentes mais graves. (16)

Durante o tratamento destes casos, não foram observados eventos adversos (exceto hipotensão transitória no início do tratamento), e os resultados sugerem uma melhoria dos parâmetros de oxigenação e das disfunções orgânicas. Após análise preliminar de um registo internacional de dados de doentes com COVID-19 tratados com Seraph-100®, houve uma menor mortalidade em doentes tratados precocemente após a admissão na UCI. (16)

Num estudo retrospectivo, os resultados de eficácia foram comparados entre os doentes com COVID-19 em estado crítico, com cinquenta e três pacientes tratados com Seraph-100® e cinquenta e três doentes que não receberam qualquer tratamento. O estudo indicou inicialmente que o Seraph-100® levou a melhorias nos dias sem vasopressores e uma redução da mortalidade intra-hospitalar. No entanto, ao efetuar uma análise mais aprofundada constatou-se que a diferença significativa na sobrevivência livre de vasopressor não foi alcançada, e o benefício de mortalidade observado não persistiu quando comparado com um grupo de controlo externo em análise. (9)

Concluindo, para esta patologia as experiências clínicas são limitadas e resultam principalmente de relatos de casos e de pequenos estudos de observação, não conseguindo, portanto, surgir indicações formais para a utilização das técnicas de hemoperfusão, neste contexto clínico. (9)

Prescrição e Posologia

Para garantir a melhor eficácia da HA, vários parâmetros devem ser considerados, sendo necessário estabelecer a duração total do tratamento e o fluxo de sangue prescrito, para se definir a dose de tratamento a ser prescrita. (13)

Já que cada adsorvente tem propriedades diferentes, a duração de uma sessão difere com base na escolha do material. Assim, a técnica depurativa pode ser efetuada de forma intermitente, aplicando sessões de tratamento curtas de algumas horas, ou continuamente. Finalmente, a seleção adequada dos doentes é um elemento chave para garantir a eficácia da HA. Os níveis de biomarcadores sanguíneos podem ajudar a orientar o início da terapia e a determinar a dose prescrita. Em geral, a dose ótima depende de todas estas variáveis. De realçar ainda que é importante determinar se uma dose ótima pode ser definida para todos os doentes ou se esta necessita de ser adaptada individualmente. (13)

Relativamente ao CytoSorb®, que é um dos aparelhos de HA mais estudado, a sua principal indicação é perante quadros graves de sépsis, como já foi referido. E, após análise dos estudos realizados, os resultados sugerem a necessidade de efetuar sessões de tratamento prolongadas para evitar fenómenos de *rebound* de citocinas e a importância de se concentrar em doentes que apresentem uma resposta inflamatória. (13) No entanto, o momento ideal para administrar a terapia permanece incerto, enfatizando a necessidade de estabelecer janelas de tratamento adequadas para obter a máxima eficácia.(11) Porém, no que toca à identificação da população de doentes adequada para a instituição da técnica, apesar de ainda ser um obstáculo, estudos mais recentes apontam para aqueles cujos níveis de IL-6 se encontram superiores a 5000 pg/ml ou níveis de procalcitonina superiores a 3 ng/ml. (11)

Em suma, as sessões de CytoSorb® duram geralmente 24 horas e podem ser repetidas até 7 dias, enquanto as sessões de HA330/380, polimixina B e Seraph-100® duram geralmente entre 2 e 4 horas e são repetidas até 3 dias. Reconhece-se, no entanto, a falta de dados clínicos atuais para estabelecer as condições ótimas de funcionamento da HA e os estudos centrados na definição do momento, da dose e da duração ótimos destas terapêuticas poderão ajudar a definir as futuras aplicações clínicas. (13)

Tab. 1 : Adaptada de “Clinical Applications of Adsorption: The New Era of Jafron Sorbents”.

Dispositivo	Indicações	Dose	Prescrição
CytoSorb®	Sepsis, Intoxicações e Falência Hepática	Abordagem isolada: 150-700 ml/min Associação com TSR: 150- 300ml/min	Sessões de 24h Até sete sessões consecutivas
HA330	Sépsis e Intoxicações	Abordagem isolada: 100- 200mL / m i n Associação com hemofiltração de alto volume ou TSR: 150-300 mL/min	Sessões de 2h-3h Até três sessões consecutivas
Polymyxina B	Sépsis (principalmente com origem em bactérias gram negativas)	Pacientes adultos: Fluxo sanguíneo: 100 mL/min Anticoagulação: heparina 3.000 U em bolus e 20 U/kg/h	Sessão: 2 h, pode ser prolongada até 24 h uma sessão por dia durante dois dias
Seraph-100®	Sépsis	Apenas pacientes adultos: Fluxo sanguíneo: 400 ml/min (capacidade do cartucho: 50- 500mL/min) Anticoagulação: heparina em bolus e administração contínua monitorizada	Sessões de 4h Critérios para a repetição do tratamento ainda não foram estabelecidos.

Conclusão

Nas últimas décadas tem-se constatado um grande investimento na área de investigação e inovação de técnicas de purificação sanguínea como tratamento adjuvante em inúmeras situações clínicas, como tem sido aqui descrito. Entre estas técnicas destaca-se a HA, pela sua remoção direta de toxinas que se acumulam no corpo humano em diversas patologias, sem influenciar substâncias protetoras presentes na corrente sanguínea. (11)

No entanto, apesar destes esforços na área, os resultados clínicos têm-se mantido maioritariamente insatisfatórios, havendo vários fatores a contribuírem para este sucesso limitado. (11)

Um aspeto que se tem revelado crucial nas últimas investigações prende-se com a necessidade de uma melhor seleção dos doentes, utilizando medições dos níveis de interleucina e de endotoxinas, especialmente através do EAA, para a sua aplicabilidade no choque séptico. Adicionalmente, a calendarização tem também representado um desafio significativo, uma vez que um *timing* incorreto pode potencialmente alterar os efeitos terapêuticos da HA.(11)

Adicionalmente, ao existirem diferentes opções disponíveis para a aplicação da hemoadsorção na prática clínica, há uma necessidade das equipas médicas se manterem atualizadas, de forma a efetuarem uma prescrição adequada e apropriada, tendo sempre a consciência da carência de estudos para a generalidade dos dispositivos, o que obriga os clínicos a tratarem os doentes com conhecimentos limitados. (2,3,11,13)

No que concerne especificamente à doença renal crónica, os resultados de estudos recentes, sugerem que há efetivamente benefício em adicionar a hemoadsorção à hemodialise nestes doentes com doença renal crónica em estadio terminal, já que os resultados desta combinação foram melhores do que os dos doentes tratados apenas com hemodiálise.(6) Observou-se uma maior eficiência da diálise, níveis mais baixos de toxinas urémicas de tamanho médio e grande, melhoria do estado inflamatório, melhoria da anemia renal, melhoria da hipertrofia ventricular esquerda, melhor proteção da função cardíaca, menos eventos cardiovasculares, melhoria da qualidade de vida e melhoria significativa da mortalidade relacionada ao sistema cardiovascular. Por este motivo, esta associação terapêutica é bastante benéfica para os doentes com doença renal crónica em estadio terminal e deve então ser uma estratégia utilizada.(6,24)

Relativamente às intoxicações medicamentosas é notável o papel da hemoadsorção tendo o sucesso terapêutico já sido comprovado nas situações acima descritas, nomeadamente por paraquat, pesticidas organofosforados, antiplaquetários e clozapina.

Em suma, é imperativo estabelecer critérios terapêuticos claros, definir a duração adequada do tratamento e explorar potenciais novas aplicações, sendo por este motivo imperativo mais investigação na área. (1,6,8) A evolução do conhecimento sobre os processos de produção resultou na criação de novos materiais hemoadsorventes, com biocompatibilidade aprimorada e maior eficiência. (8) Atualmente, observa-se um amplo espectro de possibilidades para a utilização da HA em contextos clínicos. Contudo, é essencial dedicar mais esforços à pesquisa, aprofundando o conhecimento científico nessa área, de forma a aprimorá-la. Assim, o interesse renovado na hemoadsorção é evidente, mas carece de estudos mais abrangentes para demonstrar a sua eficácia em diversas patologias, garantir a sua segurança e estabelecer diretrizes claras para a sua utilização e prescrição. Os dados preliminares de estudos *ex vivo*, pesquisas em animais e pilotos em humanos oferecem uma perspectiva promissora, justificando a sua pesquisa de forma a avaliar a sua eficácia a fim de ser considerada a sua aplicação seletiva como parte de investigações e/ou terapia de resgate. (12) Apesar dos significativos avanços na purificação sanguínea extracorpórea, a falta de evidências conclusivas sustentando a utilização rotineira destas modalidades, destaca a importância de considerar as necessidades específicas do paciente e os recursos disponíveis ao decidir sobre a sua aplicação, de forma individualizada. (7)

Referências Bibliográficas

1. Ronco C, Bellomo R. Hemoperfusion: technical aspects and state of the art. *Crit Care*. 2022 Dec 1;26.
2. Ronco C, Bellomo R. Extracorporeal Techniques Based on Adsorption: Nomenclature, Hardware, and Circuit Design. In 2023. p. 66–73. Available from: [https://doi : 10.1159/000529313](https://doi.org/10.1159/000529313)
3. Moriyama K, Nishida O. Targeting cytokines, pathogen-associated molecular patterns, and damage-associated molecular patterns in sepsis via blood purification. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2021. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms22168882>
4. Nalesso F, Garzotto F, Martello T, Contessa C, Cattarin L, Protti M, et al. The patient safety in extracorporeal blood purification treatments of critical patients. *Frontiers in Nephrology*. 2022 Jul 22;2.
5. Xu XF, Dai HP, Jia CE, Wang C. Extracorporeal blood therapy in sepsis and acute respiratory distress syndrome: The “purifying dream.” Vol. 127, *Chinese Medical Journal*. Chinese Medical Association; 2014. p. 4263–70.
6. Ankawi G, Fan W, Pomarè Montin D, Lorenzin A, Neri M, Caprara C, et al. A New Series of Sorbent Devices for Multiple Clinical Purposes: Current Evidence and Future Directions. Vol. 47, *Blood Purification*. S. Karger AG; 2019. p. 94–100.
7. Reis Thiago, Reis Fábio, Fagundes AJr, Passos R da Hora, Neves F de AR. Rationale for Adsorption in Extracorporeal Blood Purification. In: Ronco C, Bellomo R, editors. *Adsorption: The New Frontier in Extracorporeal Blood Purification*. 2023. p. 107–17.
8. Ricci Z, Romagnoli S, Reis T, Bellomo R, Ronco C. Hemoperfusion in the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2022 Oct 1;48(10):1397–408.
9. Surasit K. Practical points of hemoperfusion in the intensive care unit. *Clinical Critical Care*. 2023;31.
10. Ronco C, Bellomo R. History and Development of Sorbents and Requirements for Sorbent Materials. In: Ronco C, Bellomo R, editors. *Adsorption: The New Frontier in Extracorporeal Blood Purification*. 2023. p. 2–7.
11. Honore PM, Blackman S, Perriens E, Oueslati I, Haddad C, Al-Sammour C, et al. Adsorptive therapies in sepsis and inflammation: description of the various adsorptive

techniques and their failure to improve outcomes. *Revista de investigacion clinica*. 2023 Dec 18;75(6):359–76.

12. Bellomo Rinaldo, Ronco Claudio. Clinical Applications of Adsorption: The New Era of Jafron Sorbents. In: *Adsorption: The New Frontier in Extracorporeal Blood Purification*. 2023. p. 25–31.

13. Bidar Frank, Abrard Stanislas, Lamblin Antoine, Rimmelé T. Hemoperfusion: Indications, Dose, Prescription. In: Ronco C, Bellomo R, editors. *Adsorption: The New Frontier in Extracorporeal Blood Purification*. 2023. p. 88–97.

14. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021 Nov 1;47(11):1181–247.

15. Berg D, Gerlach H. Recent advances in understanding and managing sepsis. Vol. 7, F1000Research. F1000 Research Ltd; 2018. p. 1–8.

16. Monard C, Abraham P, Schneider A, Rimmelé T. New Targets for Extracorporeal Blood Purification Therapies in Sepsis. Vol. 52, *Blood Purification*. S. Karger AG; 2023. p. 1–7.

17. Ronco C, Klein DJ. Polymyxin B hemoperfusion: a mechanistic perspective. *Crit Care* [Internet]. 2014;18(3):309–15. Available from: <http://ccforum.com/content/18/3/309>

18. Shum HP, Yan WW, Chan TM. Extracorporeal blood purification for sepsis. *Hong Kong Medical Journal*. 2016 Oct 1;22(5):478–85.

19. Klinkmann Gerd, Koball Sebastian, Reuter DA, Mitzner Steffen. Hemoperfusion with CytoSorb®: Current Knowledge on Patient Selection, Timing, and Dosing. In: Ronco C, Bellomo R, editors. *Adsorption: The New Frontier in Extracorporeal Blood Purification*. 2023. p. 17–24.

20. Eden G, Schmidt JJ, Büttner S, Kämpers P, Hafer C, Rovas A, et al. Safety and efficacy of the Seraph® 100 Microbind® Affinity Blood Filter to remove bacteria from the blood stream: results of the first in human study. *Crit Care*. 2022 Dec 1;26(1):1–11.

21. Li Z, Wang G, Zhen G, Zhang Y, Liu J, Liu S. Application of hemoperfusion in severe acute organophosphorus pesticide poisoning. *Turk J Med Sci*. 2017;47(4):1277–81.

22. Hartjes A, MacHnik M, Kubasta C, Schratlbauer K. Severe Clozapine Poisoning Treated by Extracorporeal Blood Purification Therapy. *Case Rep Nephrol Dial*. 2023 Jul 27;13(1):84–9.

23. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022 Nov 1;102(5):S1–127.
24. Cheng W, Luo Y, Wang H, Qin X, Liu X, Fu Y, et al. Survival Outcomes of Hemoperfusion and Hemodialysis versus Hemodialysis in Patients with End-Stage Renal Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Blood Purif.* 2022;51(3):213–25
25. Copelli S, Lorenzin A, Ronco C. Chemical-Physical Mechanisms of Adsorption for Blood Purification. In: Ronco C, Bellomo R, editors. *Adsorption: The New Frontier in Extracorporeal Blood Purification.* 2023. p. 8–16.
26. Dominik A, Stange J. Similarities, Differences, and Potential Synergies in the Mechanism of Action of Albumin Dialysis Using the MARS Albumin Dialysis Device and the CytoSorb Hemoperfusion Device in the Treatment of Liver Failure. *Blood Purif.* 2021 Jan 1;50(1):119–28.