

TECNOLOGIA DE REDUÇÃO DE PATÓGENOS (INTERCEPT™ BLOOD SYSTEM)

Autora: Ana Carolina Evaristo Faria

Resumo

Hemocentros e bancos de sangue ao redor do mundo têm o objetivo de garantir o mais alto nível de segurança para pacientes receptores de transfusões sanguíneas. Atualmente, o risco de contaminações infecciosas transmitidas por transfusões é consideravelmente menor do que há três décadas, mas apesar dos avanços tecnológicos e a disponibilidade de sorologias e NAT, doenças emergentes, reemergentes e contaminação bacteriana relacionada a transfusões, permanecem os maiores preocupantes em relação a segurança do sangue. Com a manifestação de cada novo patógeno, torna-se inviável a produção de testes para cada um deles, fazendo com que esse processo de desenvolvimento vire uma constante corrida contra o tempo. Com isso em mente, o processo de tratamento fotoquímico que utiliza o amotosaleno e luz UVA (Sistema Sanguíneo INTERCEPT™), o único com registro no Brasil até o momento, foi desenvolvido para a inativação de patógenos contendo DNA e RNA, entre eles, vírus, bactérias, parasitas e leucócitos, que têm o potencial de contaminação de componentes sanguíneos destinados à transfusão. Essa tecnologia estabelece uma mudança de paradigma na hemoterapia, cessando o comportamento reativo em relação a eliminação de riscos nas transfusões.

Palavras-Chave: Inativação de patógenos, amotosaleno, INTERCEPT, segurança.

Abstract

Blood centers around the world aim to ensure the highest level of safety for patients receiving blood transfusions. Currently, the risk of transfusion-transmitted contamination is considerably lower than three decades ago, but despite technological advances and the availability of serologies and NAT, emerging and reemerging diseases as well as bacterial contamination related to transfusions, remain the biggest concerns regarding blood safety. With the appearance of each new pathogen, the manufacturing of new tests becomes unfeasible. Their development would be a constant race against time. With that in mind, the photochemical treatment process using amotosalen and UVA light (INTERCEPT™ Blood System), the only one registered in Brazil to date, was developed to inactivate pathogens containing DNA and RNA, which include, viruses, bacteria, parasites and leukocytes, which have the potential to contaminate blood components intended for transfusions. This technology establishes a paradigm shift in hemotherapy, ceasing the reactive behavior in eliminating the risks of transfusion-transmitted diseases.

Keywords: Pathogen inactivation, amotosalen, INTERCEPT, safety.

Abreviaturas: NAT (Teste de Ácido Nucleico); UVA (Raio Ultravioleta); DNA (ácido desoxirribonucleico); RNA (ácido ribonucleico); ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária); GVHD (Doença do enxerto contra hospedeiro).

Materiais e Métodos: O método de pesquisa do presente estudo será uma revisão sistemática da literatura, que se baseia em busca, seleção e análise crítica de estudos experimentais e não experimentais relacionados ao tema abordado neste trabalho. Para compor a revisão, serão aplicados os seguintes critérios de inclusão: idioma português e inglês. Os artigos serão selecionados nas bases de dados eletrônicas PubMed (*National Center for Biotechnology Information/U.S. National Library of Medicine*), SciELO (*Scientific Electronic Library*), Wiley Open Library e site internacional oficial da Cerus™.

INTRODUÇÃO

No ano de 1982, houve uma epidemia de HIV (*vírus da imunodeficiência humana*) em São Francisco, Califórnia. Até então, o vírus não havia sido identificado como o agente causador da síndrome de imunodeficiência, e também não havia testes de diagnóstico para a doença. Naquela época, o cofundador e atual vice-presidente sênior da Corporação Cerus™, *Laurence M. Corash, MD.*, teve 300 pacientes que contraíram infecções pelo HIV a partir de transfusões de sangue que ele pessoalmente havia receitado. Quando contou aos pacientes o ocorrido e que ele e sua equipe eram os responsáveis, eles não os culpavam, apenas pediram que fizessem algo para mudar a situação de precariedade das transfusões sanguíneas [1].

O pedido de seus pacientes foi o que o motivou a tomar providências para a melhoria da segurança de transfusões sanguíneas fundando, em razão disso, a empresa Cerus™ e a tecnologia de redução de patógenos (Sistema Sanguíneo INTERCEPT™). Essa tecnologia é capaz de inativar uma gama de patógenos constituídos de DNA e RNA, incluindo vírus (envelopados e não-envelopados), bactérias (gram-positivas, negativas e espiroquetas), protozoários e leucócitos.

Desde então, hemocentros e bancos de sangue fazem uso de uma série de técnicas para minimizar os riscos de transmissão de doenças e reações adversas, criando uma proteção multifatorial para seus pacientes. Embora as infecções transmitidas por transfusões tenham sido reduzidas, ainda é necessário o desenvolvimento contínuo de melhorias em relação à qualidade e segurança transfusional. Contudo, a implementação de novas metodologias de avaliação em consequência do surgimento de novos patógenos ou reemergentes como dengue, chikungunya, zika, febre amarela e o novo coronavírus (*SARS-Cov-2*), não apenas apresenta contratempos logísticos e econômicos, mas também representa uma abordagem reativa ao problema, que possui seus limites. A possível limitação da sensibilidade de tais testes, bem como o período de janela imunológica, apresentam riscos contínuos aos pacientes receptores de hemocomponentes [2].

Por outro lado, a inativação de patógenos representa uma abordagem pró-ativa, bem como uma medida de segurança adicional, pois a eficácia de seu mecanismo de ação é independente da natureza do patógeno [2].

O Sistema Sanguíneo INTERCEPT™, é no momento o único que tem o registro da ANVISA para ser utilizado no Brasil. Em março de 2017, o Banco de Sangue do Hospital Sírio-Libanês, concluiu a sua fase de testes e se tornou a primeira instituição brasileira a utilizar esse sistema de forma rotineira, para o fornecimento de plaquetas e logo depois de plasma [3]. Esse sistema já tem uso rotineiro na Europa há 10 anos e nos EUA há cinco.

Mediante estudo de artigos, o presente trabalho tem o objetivo de destacar as características da tecnologia de redução de patógenos disponível no Brasil e suas aplicações para a garantia da segurança nas transfusões de plasma e plaquetas.

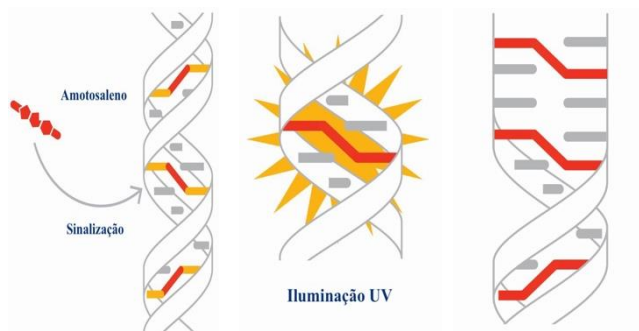
O que é o INTERCEPT™?

O Sistema Sanguíneo INTERCEPT™ usa o amotosaleno HCl (cloridato de amotosaleno), um composto fotoativo que reconhece a diferença biológica entre os componentes terapêuticos do sangue e os patógenos prejudiciais que ele carrega. Selecionando especificamente o DNA e RNA, com junção da

iluminação UVA, a técnica intercala irreversivelmente ácidos nucleicos, impedindo que os genomas dos patógenos exerçam suas funções de replicação, inativando-os.

Com isso, o sistema fornece uma inativação robusta, reduzindo o risco de contaminação de bactérias frequentemente envolvidas em reações transfusionais sépticas, patógenos emergentes, os já caracterizados e células (linfócitos T) implicadas na doença do enxerto contra hospedeiro (GVHD), eliminando a necessidade do tratamento com radiação gama [4].

Mecanismo de ação



1. O amotosaleno tem como alvo ácido nucleicos e intercala ou “doca” entre os pares de base.
2. A iluminação UV ativa o amotosaleno, causando ligações cruzadas permanentes entre as estruturas helicoidais.
3. A ligação cruzada impede futuras replicações e inativa o patógeno/leucócito [5].

Fig. 1: O mecanismo de ação INTERCEPT, adaptado [5].

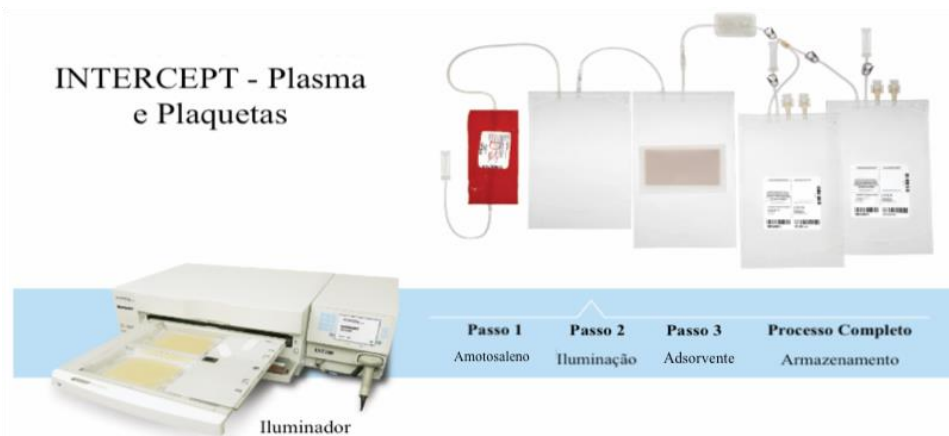


Fig. 2: Equipamento de processamento e iluminador INTERCEPT™, adaptado [6].

Hemácias

O Sistema Sanguíneo INTERCEPT™ ainda não é validado para eritrócitos. A inativação de patógenos em bolsas de hemácias requer um mecanismo diferente, pois a luz UVA não consegue penetrá-los para ativar o amotosaleno.

A Cerus™ desenvolveu uma tecnologia para alcançar o mesmo efeito de bloqueio da replicação de DNA e RNA usando uma substância química, a amustalina (S-303), em combinação com a glutatona (antioxidante hidrossolúvel) para causar uma reação ácida [7].

O INTERCEPT™ para hemácias encontra-se atualmente em desenvolvimento clínico. Não está disponível comercialmente e não possui aprovações regulatórias [8].

Aprovação em corpos regulatórios pelo mundo

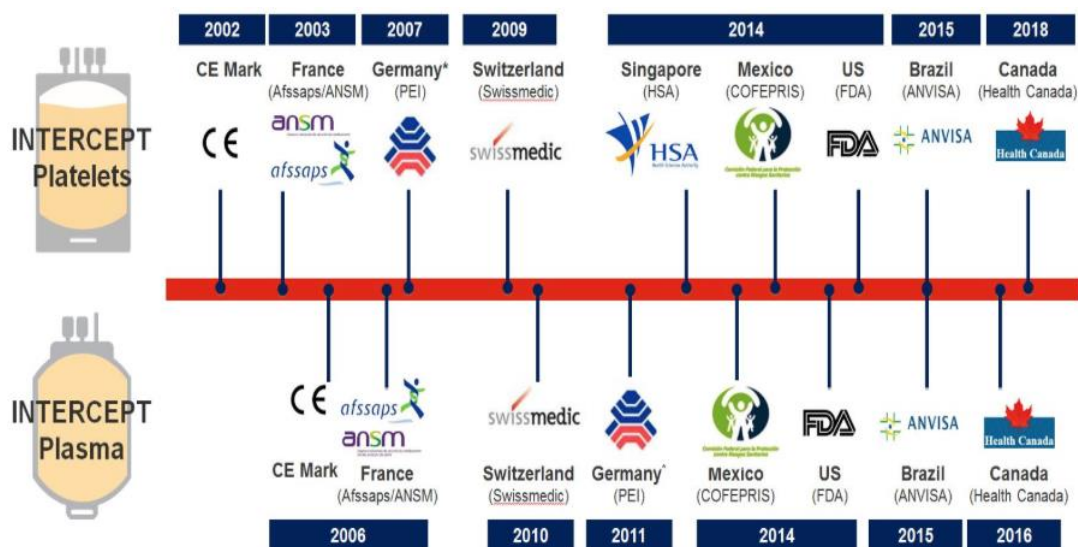


Fig.3: Aprovação de mercado. Dados de out. 2019 [9].

Uso ao redor do mundo

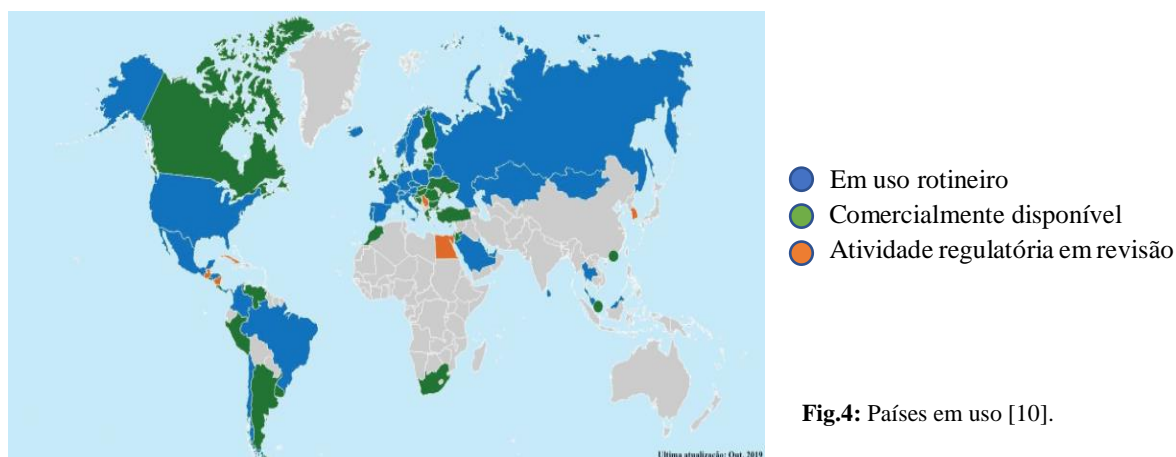


Fig.4: Países em uso [10].

Estudos e Evidências

Desde a criação do Sistema Sanguíneo INTERCEPT™, estudos toxicológicos mostraram amplas margens de segurança para o uso do amotosaleno HCl e seus fotoprodutos. A incubação do hemocomponente com o adsorvente para a retirada do excesso do composto no final do procedimento diminui ainda mais seus níveis residuais na bolsa, tornando-a ainda mais segura para a transfusão.

Em estudo, *McCullough* demonstrou que, plaquetas tratadas com amotosaleno foram submetidas a extensos estudos de toxicidade, mutagenicidade, fototoxicidade e farmacologia, todos com resultados satisfatórios [11].

Seguindo a mesma linha, em um estudo de hemovigilância que durou sete anos, 4.067 pacientes receberam 19.175 transfusões de plaquetas tratadas pelo Sistema Sanguíneo INTERCEPT™. Ficou constatado que efeitos adversos foram infrequentes e que não ocorreram casos de lesão pulmonar aguda,

doença do enxerto versus hospedeiro, infecção ou morte como consequência das transfusões de plaquetas tratadas com amotosaleno e UVA [12].

Além disso, programas de hemovigilância que monitoraram o uso rotineiro de mais de 200.000 unidades de plasma tratadas com INTERCEPT™, demonstraram eficácia terapêutica consistente com as de bolsas de plasma não tratadas com a técnica supracitada, ambas promovendo efeitos adversos semelhantes [13].

A Corporação Cerus™ afirma que, apesar do alto nível de eficácia da tecnologia INTERCEPT™, não existe um processo de inativação de patógenos que os elimine totalmente. Certos vírus não-envelopados (hepatite A/E, parvovírus B19, poliovírus) e esporos de *Bacillus cereus* demonstraram resistência ao processo de tratamento. Como também os príons, que são agentes infecciosos compostos de proteínas com forma aberrante e não DNA/RNA.

CONCLUSÃO

A tecnologia de redução de patógenos é um novo divisor de águas na hemoterapia. Esta técnica garante a segurança transfusional pelo tratamento do sangue doado, e não apenas pela testagem das bolsas de hemocomponentes. A redução de patógenos não foi criada para excluir testes como a sorologia e o NAT, mas sim como um nível a mais de segurança para os pacientes.

O fato da técnica ainda não ser validada para hemácias, somente sendo aplicada para a metade dos hemocomponentes é um dos fatores para sua falta de difusão no Brasil, sendo empregada somente pelo Hospital-Sírio Libanês em São Paulo e não em rede nacional.

O Sistema Sanguíneo INTERCEPT™ nem sempre é financeiramente viável, apresentando impacto de custo. Em algum momento no Brasil, em nível de rede nacional, será necessária a ponderação de quanto vale a pena ou não, a implementação da técnica de redução de patógenos, em relação ao custo e como minimizá-lo.

Já ficou comprovado pelo INTERCEPT™, que existe redução de gastos associada a rotina de hemocultura e ao desperdício de plaquetas devido a resultados falso-positivos. Em caso de implementação da técnica, alguns pesquisadores sugerem retirar o teste para chagas (por ser regional), e manter sorologias e NAT para as doenças que tem grande impacto se transmitidas, pois são doenças crônicas e requerem tratamento contínuo (ex.: hepatite B, C, HIV etc.).

Com a implementação da técnica em rede nacional, os serviços de hemoterapia que conseguirem viabilizar o uso da redução de patógenos, fornecerão um tratamento mais seguro para seus pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 Cerus Corporation™. Cerus Corporate Video. 2020. Disponível em: <https://www.interceptbloodsystem.com/en/about>. Acesso em: 13 jun. 2020.

2 Irsch J, Seghatchian J. Update on pathogen inactivation treatment of plasma, with the INTERCEPT Blood System: Current position on methodological, clinical and regulatory aspects. *Transfusion and Apherisis Science* 2015; **52**:240-244.

3 Sírio-Libanês. Banco de Sangue do Hospital Sírio-Libanês passa a utilizar sistema que reduz a presença de patógenos em plaquetas. 2017. Disponível em: <https://www.hospitalsiriolibanes.org.br/imprensa/press-releases/Paginas/Banco-de-Sangue-do-Hospital-S%C3%ADrio-Liban%C3%AAs-passa-a-utilizar-sistema-que-reduz-a-presen%C3%A7a-de-pat%C3%B3genos-em-plaquetas.aspx>. Acesso em: 13 jun. 2020.

- 4 Cerus Corporation™. Plasma Ficha Técnica Sistema INTERCEPT. 2017. Disponível em: https://www.interceptbloodsystem.com/sites/default/files/resources/prd-tds_00120-po_v3.0_secured.pdf. Acesso em: 17 jun. 2020.
- 5 Cerus Corporation™. A Proactive Approach to Blood Safety. 2020. Disponível em: <https://intercept-usa.com/what-is-intercept/how-intercept-works>. Acesso em: 14 jun. 2020.
- 6 Cerus Corporation™. INTERCEPT Blood System for Platelets – Large Volume (LV) Processing Set. SPC 00698-AW, V4.0, 2019.
- 7 Laughunn A, Huang Y-J S, Vanlandingham DL. Inactivation of chikungunya virus in blood components treated with amotosalen/ultraviolet A light or amustaline/glutathione. *Transfusion* 2018; **00**:00-00.
- 8 Cerus Corporation™. Red Blood Cells. 2020. Disponível em: <https://www.interceptbloodsystem.com/en/blood-center/economics/red-blood-cells>. Acesso em: 16 jun. 2020.
- 9 Cerus Corporation™. Regulatory Approvals. 2019. Disponível em: <https://www.interceptbloodsystem.com/en/healthcare-professional/intercept/platelets/regulatory-approvals>. Acesso em: 16 jun. 2020.
- 10 Cerus Corporation™. Broad routine use. 2019. Disponível em: <https://interceptbloodsystem.com/en/healthcare-professional/intercept/platelets/broad-routine-use>. Acesso em: 14 jun. 2020.
- 11 McCullough J. Pathogen inactivation of platelets. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine* 2006; **2**:121-126.
- 12 Knutson F, Osselaer, J, Pierelli L, *et.al.* A prospective, active haemovigilance study with combined cohort analysis of 19 175 transfusions of platelet components prepares with amotosalen-UVA photochemical treatment. *Vox Sanguinis* 2015; **109**:343-352.
- 13 Cerus Corporation™. What makes INTERCEPT unique? Disponível em: <https://www.interceptbloodsystem.com/en/general-blood-safety/intercept/what-makes-intercept-unique>. Acesso em: 16 jun. 2020.