



SINTOMA²⁶

14 A 16 DE MAIO | HOTEL INTERCONTINENTAL | SÃO PAULO

PARCERIA **soho**
society of hematologic oncology

APOIO INSTITUCIONAL Faculdade **bp**

GERENCIAMENTO
E PRODUÇÃO

RV+
EVENTOS

Bloco II — Tratamento da Anemia nas Doenças da Medula: Da História às Terapias Modernas




Evolução do manejo da anemia nas doenças da medula

Ricardo Helman






Hematologista BP/ Einstein
r_helman@hotmail.com

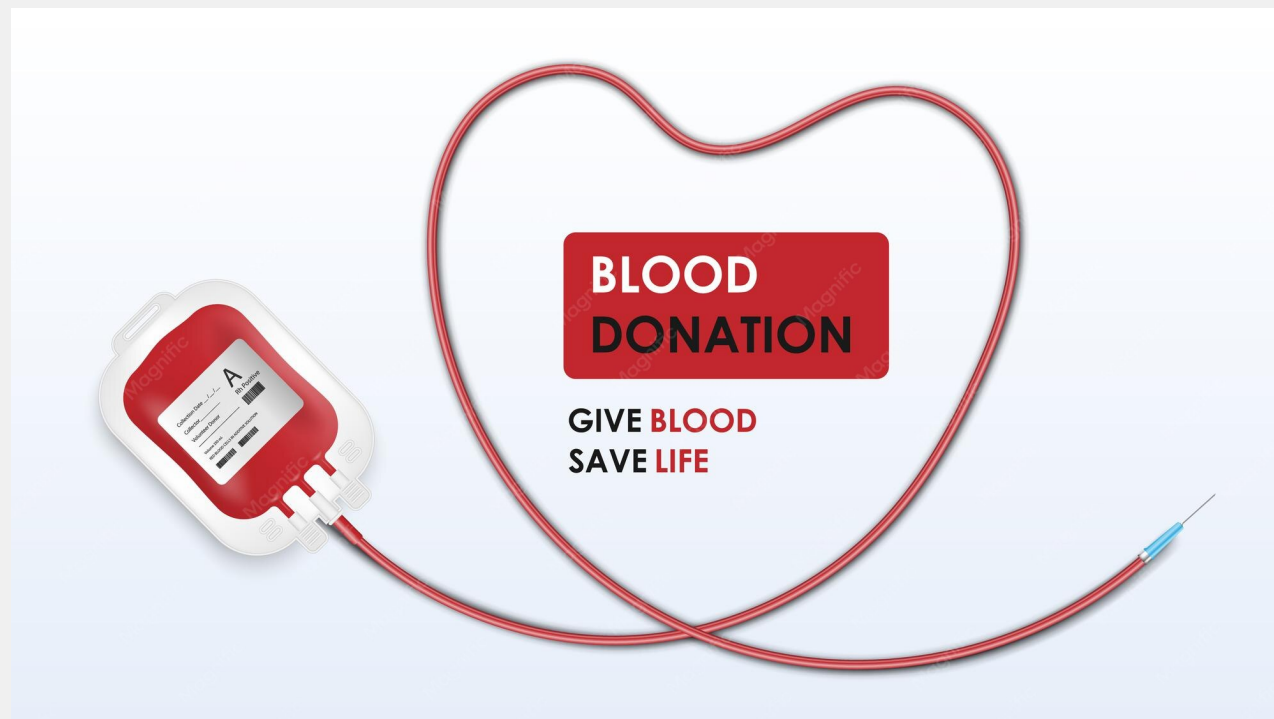



MS, sexo Feminino, aposentada , 68 ANOS – SMD – Anemia Refratária DIAGNOSTICADA EM 2001

- "Antes eu cuidava dos netos, viajava, cozinhava para a família inteira..."
-  2001: Hb 9.2 → Observação
-  2010: Hb 7.8 → Início transfusões
-  2014: Dependente (a cada 3 semanas)
- ? Como sua vida mudou em 4 anos?







- O QUE TÍNHAMOS:
 - • Transfusões
 - • Quelantes IM/SC (1960+)
 - • Esperança limitada
-  Sobrevida mediana:
 - SMD baixo risco: 2-3 anos
- A VIDA DO PACIENTE:
 -  Fadiga incapacitante
 -  Hospital a cada 2-3 semanas
 -  Cardiomiopatia (sobrecarga ferro)
 -  Morte precoce







- A Era do Desamparo Terapêutico (1950-1985)
 1.  Dependência Transfusional Quase Exclusiva
 2. O Cenário Sombrio
 3. Única opção disponível: transfusões de concentrado de hemácias
 4. Abordagem puramente paliativa: sem modificação da história natural
 5. Ciclo vicioso: transfusão → sobrecarga de ferro → complicações → mais transfusões

1. Consequências Devastadoras Transfusões

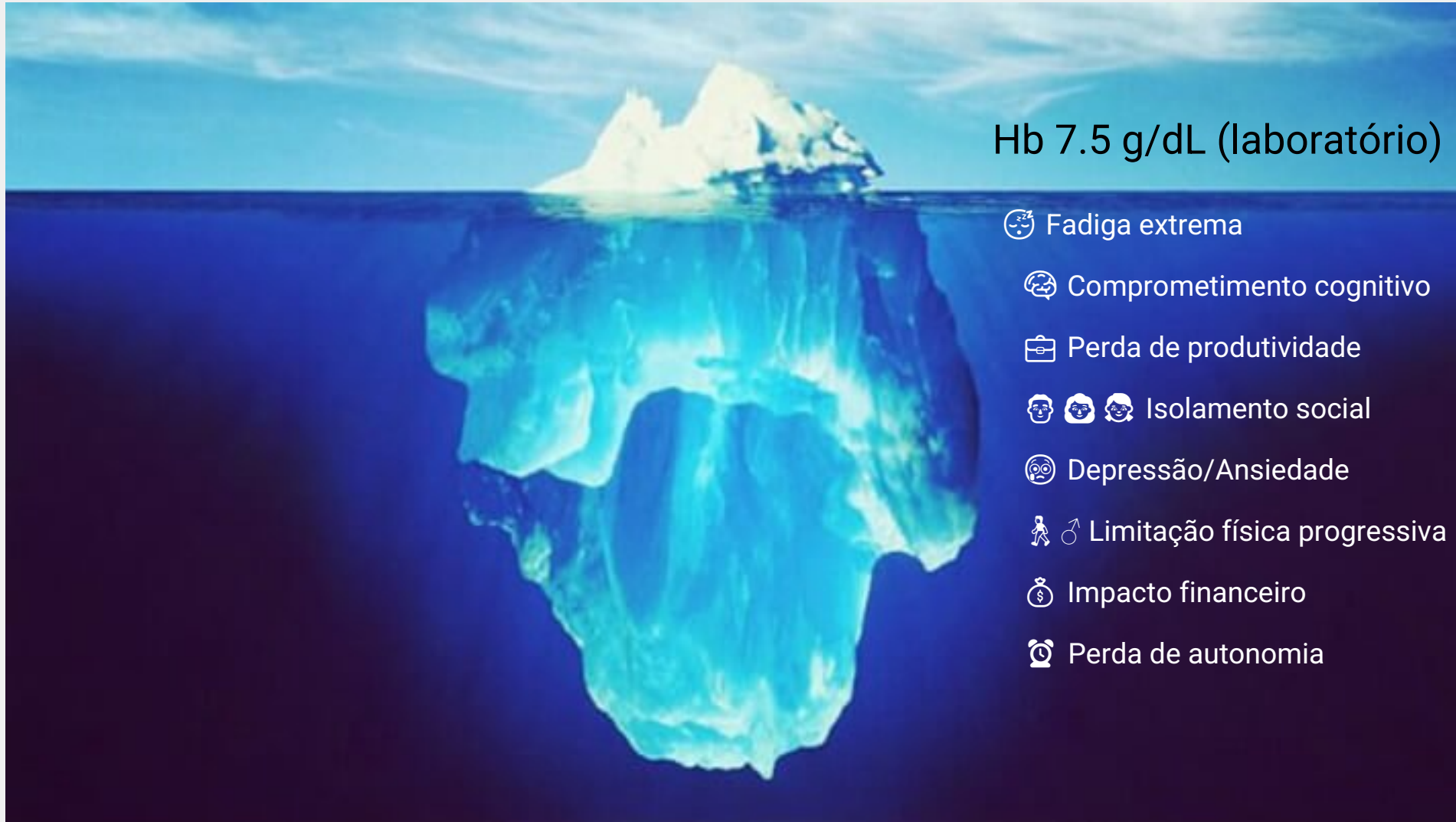
- **Sobrecarga de Ferro**
-  Cardiomiopatia
-  Arritmias fatais
-  Disfunção hepática
-  Disfunção endócrina

1. Complicações Imunológicas

-  Aloimunização (dificuldade progressiva de compatibilização)
-  Risco infeccioso (cada exposição = risco)
-  Reações transfusionais

-  "Naquela época, diagnosticar SMD era quase uma sentença de aprisionamento ao banco de sangue"

O ICEBERG DA ANEMIA



Hb 7.5 g/dL (laboratório)

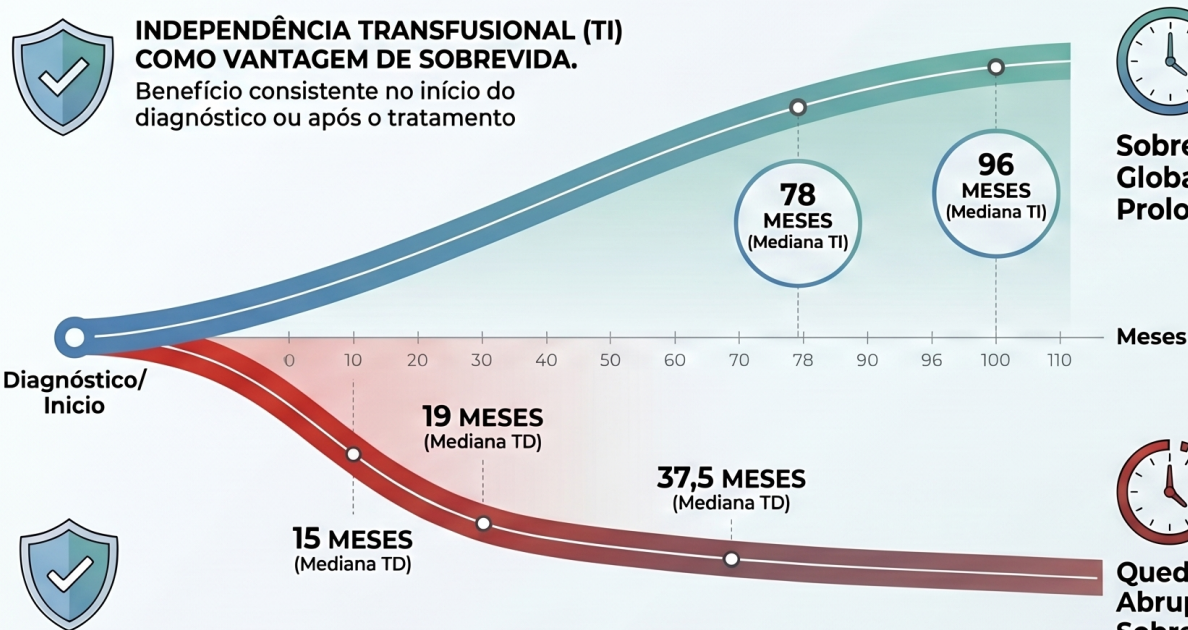
- 🤯 Fadiga extrema
- 🧠 Comprometimento cognitivo
- 📁 Perda de produtividade
- 👤👤👤 Isolamento social
- 🌀 Depressão/Ansiedade
- ♂️ Limitação física progressiva
- 💰 Impacto financeiro
- 🕒 Perda de autonomia

Impacto da Dependência Transfusional na Sobrevida Global da Síndrome Mielodisplásica (SMD)



INDEPENDÊNCIA TRANSFUSIONAL (TI) COMO VANTAGEM DE SOBREVIDA.

Benefício consistente no início do diagnóstico ou após o tratamento



Sobrevida Global Prolongada



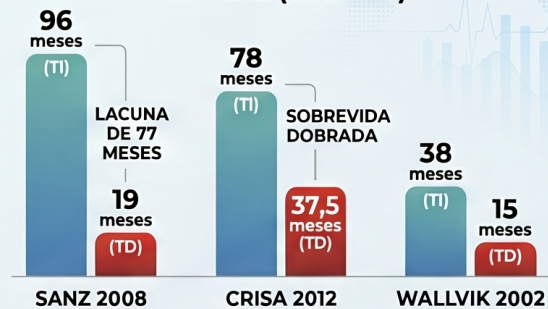
Queda Abrupta na Sobrevida

Benefício consistente no início do diagnóstico ou após o tratamento

59% REDUÇÃO DE 59% NO RISCO DE MORTE

Meta-análise de 55 estudos: Pacientes com TI apresentam mortalidade reduzida comparada aos dependentes (TD)

Comparação Direta de Sobrevida Mediana (TI vs. TD)



SOBRECARGA DE FERRO E TOXICIDADE

Transfusões repetidas > Acúmulo de ferro (ferritina sérica > 1000 ng/mL) > Disfunção orgânica e morte não leucêmica



CARGA TRANSFUSIONAL E GRAVIDADE

Marcador de doença agressiva e anemia severa (Hb < 9 g/dL homens, < 8 g/dL mulheres)



CRITÉRIO WPSS DE RISCO

Exigência de transfusão regular: +1 ponto de risco, reduzindo drasticamente a expectativa de vida

Impacto na qualidade de vida: "Anemia rouba VIDA"

O Peso das Transfusões: Sobrecarga de Ferro e Qualidade de Vida na SMD



O CUSTO NA QUALIDADE DE VIDA (QV)



DESGASTE FÍSICO E MENTAL

Fadiga, dor e diminuição das capacidades cognitivas (memória e concentração).

PERDA DE INDEPENDÊNCIA

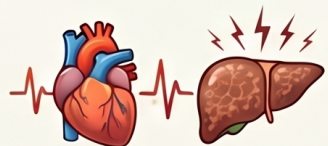
Perda de autonomia; tempo excessivo em deslocamentos, exames e transfusões.



IMPACTO EMOCIONAL E SOCIAL

Sofrimento psicológico, ansiedade, dificuldade em atividades produtivas, aposentadorias precoces.

O IMPACTO SISTÊMICO (TOXICIDADE)



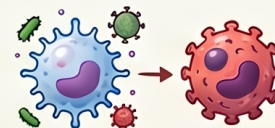
DISFUNÇÃO CARDÍACA E HEPÁTICA

Estresse oxidativo causa arritmias, insuficiência cardíaca e fibrose hepática (pode progredir para cirrose).



COMPROMETIMENTO ENDÓCRINO

Afeta produção de insulina (intolerância à glicose) e reservas hipofisárias.



MAIOR RISCO DE INFECÇÃO E LEUCEMIA

Associada a taxas mais altas de infecção e pode favorecer transformação em leucemia.

O VALOR DA INDEPENDÊNCIA TRANSFUSIONAL

DEPENDENTE DE TRANSFUÇÃO (TD)



Malor risco de falência orgânica, menor tempo de sobrevida mediana.

INDEPENDENTE DE TRANSFUÇÃO (IT)

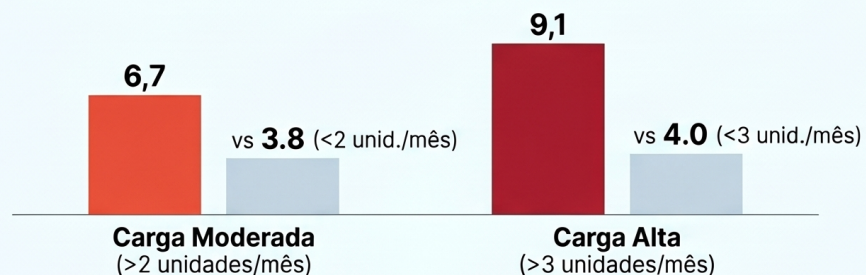
59%
DE REDUÇÃO NA MORTALIDADE

Drástica redução no risco de morte (Pool de todos os riscos).

O Peso Invisível: O Impacto da Carga Transfusional na Mielodisplasia (SMD)

Impacto na Mortalidade (SMR)

Aumento drástico na Razão de Mortalidade Padronizada (SMR)



ALERTA DE RISCO PROGRESSIVO



+10%

Risco de Morte por Unidade Extra

Cada unidade de sangue adicional por mês aumenta o risco de mortalidade em 10% (Hazard Ratio de 1,1).

O Custo na Qualidade de Vida (QV)



Redução das Capacidades Físicas e Mentais

Fadiga crônica e sintomas da SMD limitam drasticamente o desempenho de atividades cotidianas e o vigor mental.



Perda de Independência e Desgaste Emocional

Dependência de cuidados e o impacto nas relações familiares geram um fardo emocional significativo.

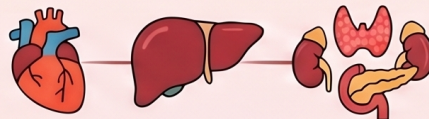


Tempo Excessivo em Hospitais

Rotina constante de procedimentos hospitalares compromete a dinâmica social e a vida produtiva.



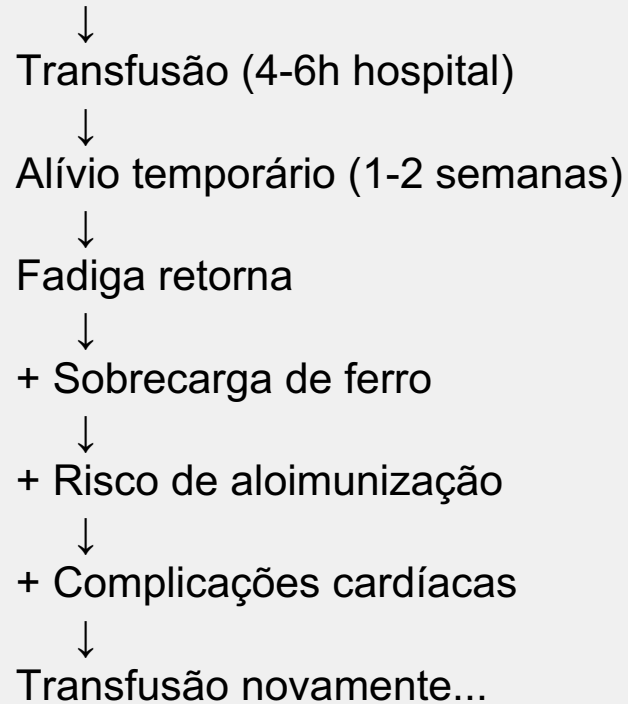
CONSEQUÊNCIA OCULTA: SOBRECARGA DE FERRO





Disfunção de Órgãos Vitais e Endócrinos

O acúmulo de ferro causado pelas transfusões causa danos severos ao coração, fígado e glândulas como a tireoide, pâncreas e suprarrenais.


Anemia severa



 Média: 20-30 visitas/ano ao hospital

 Total: 100-150 horas/ano

IMPACTO ECONÔMICO (além do humano)

 CUSTOS DIRETOS (por paciente/ano):

- Transfusões: R\$ 15.000-25.000
- Quelação de ferro: R\$ 30.000-60.000
- Manejo complicações: R\$ 10.000-50.000
- Total: R\$ 55.000-135.000

 CUSTOS INDIRETOS:

- Perda produtividade: R\$ 20.000-40.000
- Cuidador: R\$ 15.000-30.000
- Transporte: R\$ 3.000-6.000

Manejo da Anemia em SMD e Mielofibrose: O Papel dos ESAs

Terapia de Primeira Linha e Objetivos ESAs como Padrão de Cuidado



i A **alfaepoetina** e a **darbepoetina** são os principais tratamentos iniciais para Síndromes Mielodisplásicas (SMD) e Mielofibrose.



Foco na Qualidade de Vida

O objetivo principal é a melhora dos sintomas e a redução da dependência de transfusões sanguíneas.



Limitações Terapêuticas

Esta terapia visa o suporte e controle clínico, não possuindo intuito curativo para a patologia de base.

Fatores Preditivos (O Modelo Nórdico) Variáveis de Sucesso



A eficácia dos ESAs é determinada pela carga transfusional prévia e pelos níveis de eritropoetina sérica (sEPO).



Alta Probabilidade de Resposta

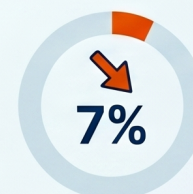
Pacientes com baixa necessidade transfusional e níveis de sEPO reduzidos apresentam até **74%** de resposta positiva.



< 2 unidades / mês



< 500 UI/L



Baixa Probabilidade de Resposta

Pacientes com alta necessidade transfusional e níveis de sEPO elevados apresentam apenas **7%** de resposta positiva.



≥ 2 unidades / mês



≥ 500 UI/L

Tratamento com ESAs na Síndrome Mielodisplásica: Benefícios, Desafios e Riscos

Benefícios Potenciais

Independência e Redução Transfusional



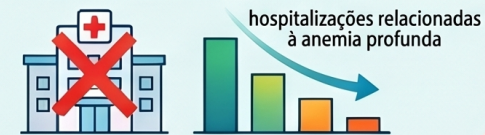
O tratamento visa atingir a independência transfusional ou uma redução significativa na necessidade de concentrado de hemácias em até 6 meses.

Melhora da Qualidade de Vida (QV)



A resposta eritroide bem-sucedida está associada à melhora de sintomas como fadiga e dispneia, elevando o bem-estar funcional do paciente.

Redução de Complicações Clínicas

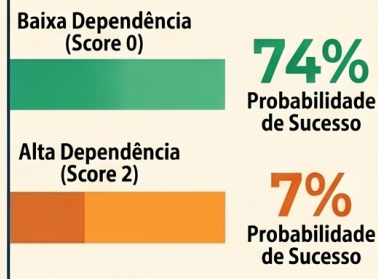


Ao estabilizar os níveis de hemoglobina, observa-se uma diminuição no número de hospitalizações relacionadas à anemia profunda.

O Desafio da Dependência (Modelo Nórdico)



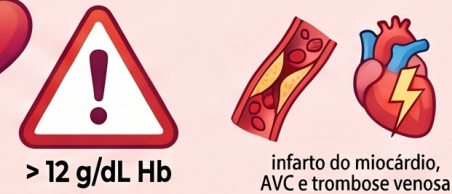
Predição de Resposta
< 10% Efetividade
em Alta Dependência
(≥ 2 unidades de hemácias por mês e EPO sérica > 500 U/L)



A probabilidade de sucesso cai drasticamente de 74% (score 0) para apenas 7% (score 2) dependendo da necessidade transfusional e níveis de EPO.

Riscos e Efeitos Adversos

Perigo do Alvo de Hemoglobina > 12 g/dL



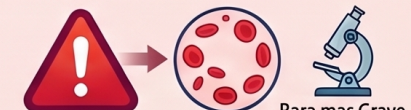
Superar o limite de 12 g/dL de Hb aumenta significativamente o risco de eventos cardiovasculares graves, como infarto do miocárdio, AVC e trombose venosa.

Hipertensão e Eventos Comuns



Os efeitos adversos mais frequentes incluem aumento da pressão arterial, cefaleia, náuseas, edema e reações no local da injeção.

Aplasia Pura de Células Vermelhas (APCV)



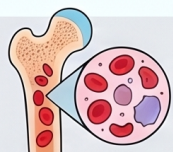
Um risco raro e grave caracterizado por anemia de início súbito e reticulócitos < 10.000/mm³, causada por anticorpos neutralizantes anti-EPO que bloqueiam a produção de hemácias.



Importância do Diagnóstico Precoce: Recomenda-se iniciar o ESA antes que a dependência transfusional esteja plenamente estabelecida para maximizar as chances de resposta completa.

Manejo de Agentes Estimuladores da Eritropoese (ESAs) na Síndrome Mielodisplásica (SMD) no Brasil

Guia para Profissionais de Saúde: Opções, Dosagem e Monitoramento no Contexto Clínico Brasileiro



CONTEXTO E VISÃO GERAL

A SMD é uma patologia medular com anemia como citopenia comum. O uso de ESAs visa a independência transfusional em pacientes de baixo risco com anemia sintomática, exigindo acompanhamento rigoroso para ajuste de doses e identificação precoce de falha, fortemente influenciado pela disponibilidade do SUS.



1. OPÇÕES DE ACESSO NO BRASIL



PADRÃO NO SUS: ALFAEPOETINA

Principal ESA de acesso regular e gratuito via Componente Especializado da Assistência Farmacêutica para pacientes com SMD.

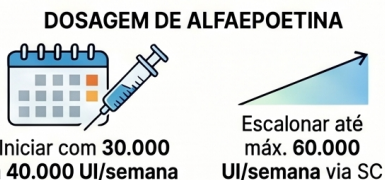


ALTERNATIVA DE LONGA DURAÇÃO: DARBEPOETINA

Opção terapêutica que permite intervalos maiores entre as aplicações devido à sua meia-vida prolongada, embora menos comum no sistema público.



2. PROTOCOLOS DE DOSAGEM (VIA SUBCUTÂNEA)



3. MONITORAMENTO E CRITÉRIOS DE FALHA



JANELA DE AVALIAÇÃO INICIAL

Ausência de resposta eritroide após este período caracteriza falha terapêutica inicial.



PERDA DE RESPOSTA TERAPÊUTICA

Retorno da necessidade transfusional em pacientes que anteriormente haviam atingido a independência.

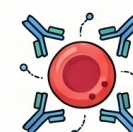


AVALIAÇÃO DE RESPOSTA COMPLETA

Nível de Hb > 11,5 g/L com TOTAL independência de transfusões.

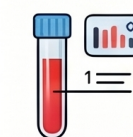


4. ALERTA DE SEGURANÇA: APCV (Aplasia Pura de Células Vermelhas)



DEFINIÇÃO

Condição rara e grave causada pela formação de anticorpos anti-EPO que neutralizam a eritropoetina exógena e endógena.



INDICADOR DE SUSPEITA

Suspeita diagnóstica diante de anemia súbita e profunda com Reticulócitos < 1% (ou < 10.000/mm²).



CONDUTA EM CASO DE ANTICORPOS POSITIVOS

SUSPENDER imediatamente o uso de qualquer tipo de EPO. **NÃO SUBSTITUIR** por outro ESA.

- 5 ANOS DEPOIS
- "Minha vida virou hospital.
- Não visito minha filha.
- Sem energia pro mercado.
- Sou fardo pra família..."
- STATUS:
- Hb: 6.8 g/dL
- 2U cada 2 semanas
- Ferritina: 2.800
- ECOG: 2
- QoV: 38/100
- ESA → sem resposta (2013-14)
- ? O que mais oferecemos?



ESAs falhou! Acabou?

Manejo da Falha Terapêutica em SMD: O que fazer após a perda de resposta à Darbepoetina?

SINAIS DE ALERTA (O GATILHO PARA REAVALIAÇÃO)



Queda Sustentada da Hemoglobina (Hb)

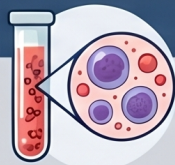
Observar reduções nos níveis de Hb (geralmente < 10 g/dL) em pacientes que anteriormente estavam estáveis ou que não apresentam incremento de 1,5 g/dL após o ajuste de dose.



Retorno da Dependência Transfusional

Necessidade recorrente de transfusão de concentrado de hemácias (ex: > 1 unidade por semana ou retorno à carga transfusional basal) para manter níveis seguros de Hb.

INVESTIGAÇÃO DAS CAUSAS (DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL)



Progressão da Doença (Mielodisplasia)

Avaliar o aumento da porcentagem de blastos na medula óssea (ex: evolução para AREB ou LMA) e o surgimento de novas citopenias ou evolução clonal.



EXAMES ESSENCIAIS

Realizar novo aspirado e biópsia de medula óssea, citogenética (Cariótipo/FISH).



Aplasia Pura de Células Vermelhas (APCV)

Condição rara induzida por anticorpos anti-EPO; caracteriza-se por queda súbita de Hb, reticulócitos < 1% (< 10.000/mm³) e ausência quase total de precursores eritroides na medula.



Pesquisa de anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina.

OPÇÕES DE MANEJO E SEGUNDA LINHA



Adição de G-CSF (Filgrastim)

Indicado para potencializar a ação da EPO em pacientes com resposta insatisfatória após 16 semanas, especialmente se os níveis de EPO sérica forem < 500 UI/L.



Transição para Luspatercept

Primeira linha de escolha para pacientes com Sideroblastos em Anel (MDE-R5) que falharam aos ESAs, visando a maturação tardia dos eritroblastos.



Lenalidomida (Foco em del5q)

Terapia de escolha para pacientes com a deleção isolada do braço longo do cromossomo 5 (del5q), apresentando altas taxas de resposta eritroide.



Agentes Hipometilantes (Azacitidina/Decitabina)

Considerados em casos de progressão para maior risco ou quando outras terapias de segunda linha não são viáveis ou eficazes.

DA ESCURIDÃO À LUZ: 70 ANOS DE EVOLUÇÃO NO TRATAMENTO DA SMD

Ilustrar a evolução histórica do tratamento da Síndrome Mielodisplásica (SMD), destacando o progresso na qualidade de vida e na sobrevida dos pacientes ao longo de cinco eras distintas.



1950-1985: Era do Desamparo

A fase inicial focada exclusivamente em medidas paliativas e suporte transfusional básico.

Avaliação de Impacto

Qualidade de Vida (QoV) ★

Sobrevida ★★



1985-2005: Era da Esperança Parcial

Introdução dos Agentes Estimuladores de Eritropoese (ESAs), apresentando taxas de resposta entre 20% e 40%.

Avaliação de Impacto

QoV ★★

Sobrevida ★★★



2005-2019: Era da Modificação

Surgimento dos agentes hipometilantes, permitindo a alteração do curso biológico da doença.

Avaliação de Impacto

QoV ★★★

Sobrevida ★★★★



2019-2024: Era da Precisão

Uso de terapias-alvo específicas, como o Luspatercept, focadas em mutações e subtipos moleculares.

Avaliação de Impacto

QoV ★★★★★

Sobrevida ★★★★★
(Em evolução)



2025+: Era da Cura?

Fronteira da terapia gênica, combinações racionais de drogas e medicina totalmente personalizada.

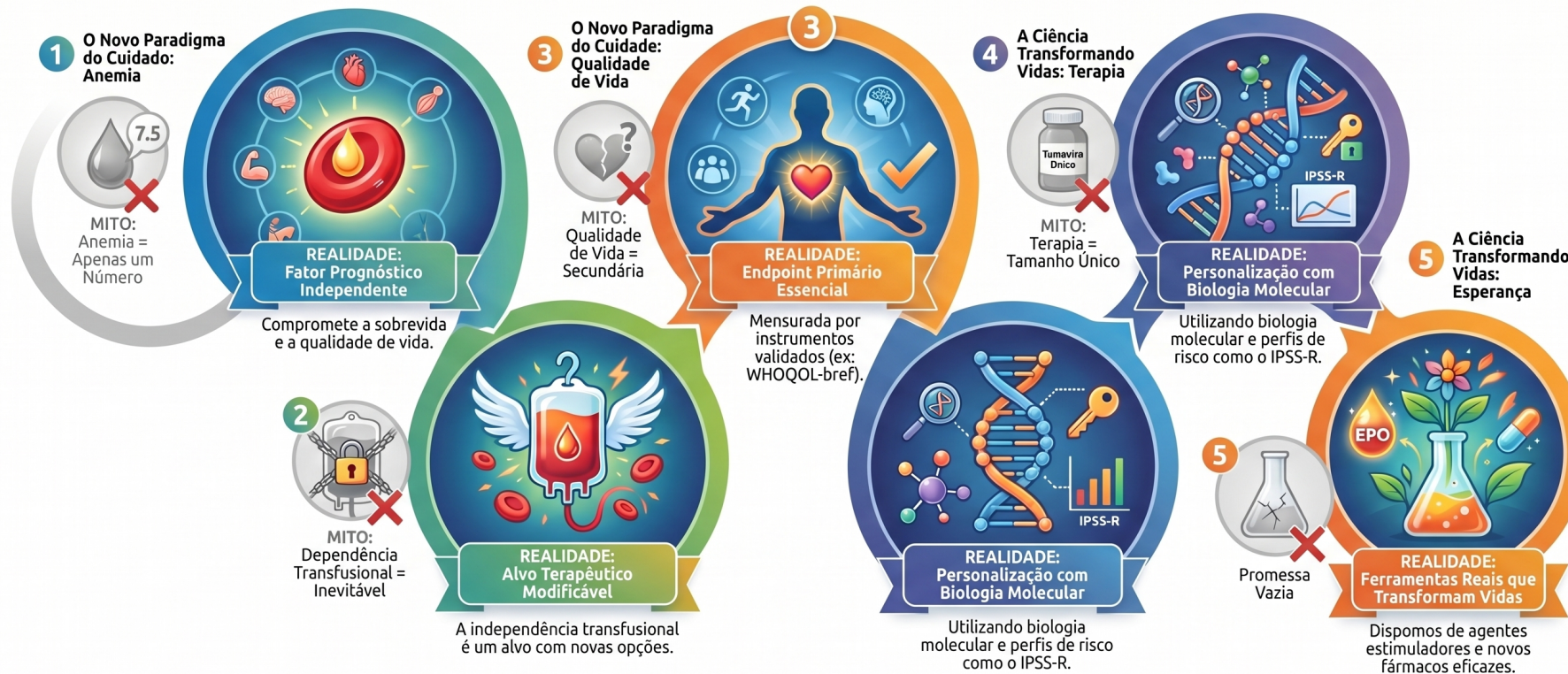
Avaliação de Impacto

QoV ★★★★★

Sobrevida ★★★★★

LIÇÕES TRANSFORMADORAS

Resumindo os principais aprendizados para uma abordagem moderna e centrada no paciente e na biologia molecular.



Contexto: A anemia em condições crônicas evoluiu de cuidados paliativos para intervenções personalizadas visando a independência e restauração da qualidade de vida.

- "Em 1950, tínhamos apenas sangue para oferecer.
- Em 1985, aprendemos a estimular.
- Em 2004, começamos a modificar.
- Em 2019, corrigimos a biologia.
- Em 2024, RESTAURAMOS VIDAS."

-  A PERGUNTA QUE FICA:

- "Em 2030, poderemos falar em CURA da anemia nas doenças medulares?"



Obrigado!

Ricardo Helman

Hematologista BP

(11) 98202-5132

r_helman@hotmail.com

