



# SINTOMA<sup>26</sup>

14 A 16 DE MAIO | HOTEL INTERCONTINENTAL | SÃO PAULO

PARCERIA **soho**  
society of hematologic oncology

APOIO INSTITUCIONAL Faculdade **bp**

GERENCIAMENTO  
E PRODUÇÃO

**RV+**  
EVENTOS

# Transfusão: manejo prático da anemia crônica

**Guilherme Henrique Hencklain Fonseca**

Grupo de Série Vermelha e da Homeostase do Ferro HCFMUSP  
Centro de Oncologia Hospital Sírio Libanês



- Consultoria: Não
- Financiamento de Pesquisa: Não
- Honorário: Não
- Patentes e Royalties: Não
- Afiliação na Diretoria de uma Entidade ou Conselho: Sim
- Discussão de uso de drogas *off-label*: Sim

Os cientistas já entendem o mecanismo dos megadesastres. Mas ainda não sabem quando vão ocorrer ou como evitá-los

# PREVISTOS, MAS IMPREVISÍVEIS

THOMAS FARARO

Seisenta e cinco milhões de anos atrás, um asteroide com 10 quilômetros de diâmetro caiu na superfície da Terra. O impacto subverteu o clima global e causou a extinção dos dinossauros, que tinham dominado o planeta por 150 milhões de anos. De todas as espécies que já existiram na Terra, 99,9% estão agora extintas. Muitas delas pereceram em cinco eventos cataclísmicos, dos quais o que matou os dinossauros é o mais conhecido. A própria espécie humana esteve à beira do aniquilamento há 100.000 anos,

quando uma seca prolongada na África reduziu a humanidade a não mais que 2.000 pessoas. A pergunta inevitável é a seguinte: isso pode ocorrer novamente? A única certeza a respeito desses eventos é que eles fatalmente ocorrerão de novo. A questão é: quando? Por mais que a ciência tenha avançado no conhecimento das forças envolvidas em terremotos, mudanças climáticas e movimentação dos corpos espaciais, a previsão precisa de megacatastrofes ainda está além da nossa capacidade.

O estado da Califórnia, nos Estados Unidos, cortado por uma falha geológica de 1.290 quilômetros que marca o

encontro entre duas placas tectônicas, registra cerca de 15.000 pequenos abalos sísmicos por ano. Os californianos vivem à espera do "Big One", o grande terremoto que vai devastar a região. Os riscos de ele ocorrer nos próximos trinta anos são de 99%, segundo estimativas do Serviço Geológico dos Estados Unidos. No início deste mês, o governo americano desinstituiu 5 milhões de dólares para pesquisas científicas que ajudem a prever terremotos. Outros 7 milhões serão investidos em 2010. Trata-se de um campo de estudo relativamente recente. Os terremotos só foram devidamente compreendidos há cinco déca-

das, quando surgiu a teoria das placas tectônicas. A ideia de que a crosta terrestre está dividida em grandes blocos que deslizam sobre o magma é para os geólogos o que a teoria da evolução representa para a biologia. Os abalos mais devastadores surgem a partir do choque entre as bordas das placas e por isso têm endereço certo. Até hoje, 81% deles foram registrados no Círculo de Fogo, uma faixa em forma de arco que circunda o Oceano Pacífico.

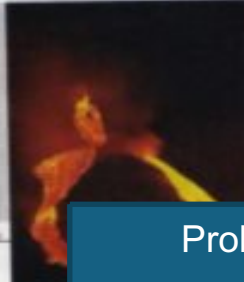
O problema é que ainda é impossível prever quando eles vão ocorrer. Oito em cada dez alertas de tsunami, a onda gigante provocada por terremotos no

## Catástrofes anunciadas

Alguns desastres são dados como certos, embora seja impossível saber com antecedência exatamente quando ocorrerão

### Aleus, Califórnia

A Falha de San Andreas, que marca o encontro de duas placas tectônicas, pode ser o epicentro de um terremoto que vai devastar o mais rico estado americano



### A fúria do Etna

O vulcão mais ativo da Europa, localizado na Sicília, perto da cidade de Catania, entra em erupção periodicamente e pode estar perto de explodir com toda a força

### Terra insegura

O Japão se prepara há três décadas para o terremoto em Tokai, a 150 quilômetros de Tóquio. Tremores devastadores na região ocorrem, em média, a cada 110 anos



### Ameaça que vem do céu

Wagatn nas proximidades da Terra pelo menos 19 asteroides com diâmetro maior que 1 quilômetro, cuja queda causaria extinções em massa no planeta. Mesmo que tenham sido identificados, não há como prevê

Casamento acabar em divórcio

1 em 2,5

leito dos oceanos, são alarmes falsos. Enquanto

PROBABILIDADE DE UMA PESSOA MORRER DE

entre as principais causas de morte (veja o quadro

## PESSOA MORRER DE UMA DAS CAUSAS ABAIXO

Câncer 1 em 7

Acidente de carro 1 em 100

Incêndio 1 em 1000

Acidente aéreo 1 em 20 000

Enchente 1 em 30 000

Furacão 1 em 60 000

Raio 1 em 80 000

Terremoto 1 em 130 000

Tsunami 1 em 500 000

Queda de asteroide 1 em 500 000

Probabilidade de contaminação por HIV transfusional

1 em 1.500.00

- Situação ambivalente

## Benefícios X Malefícios



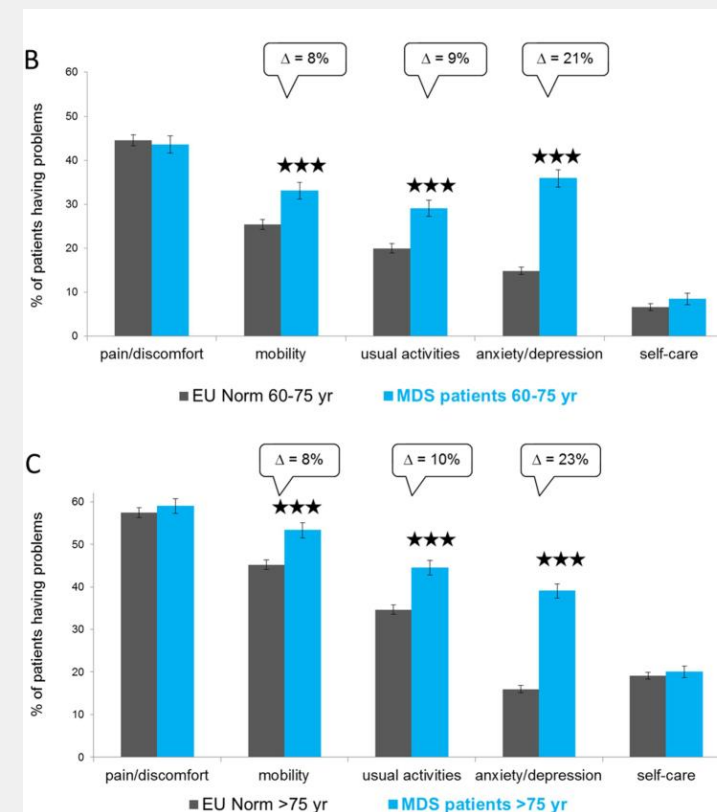
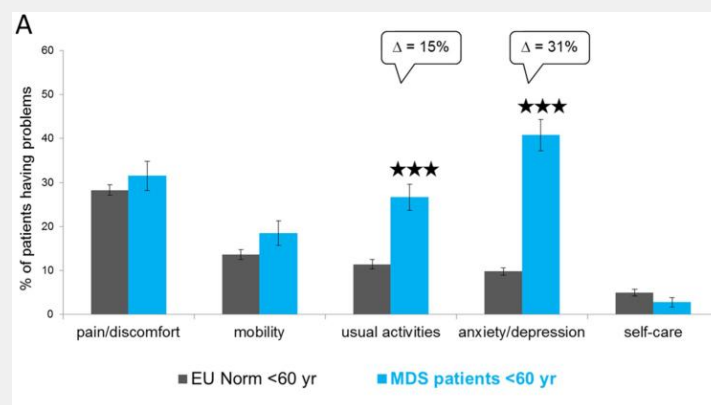
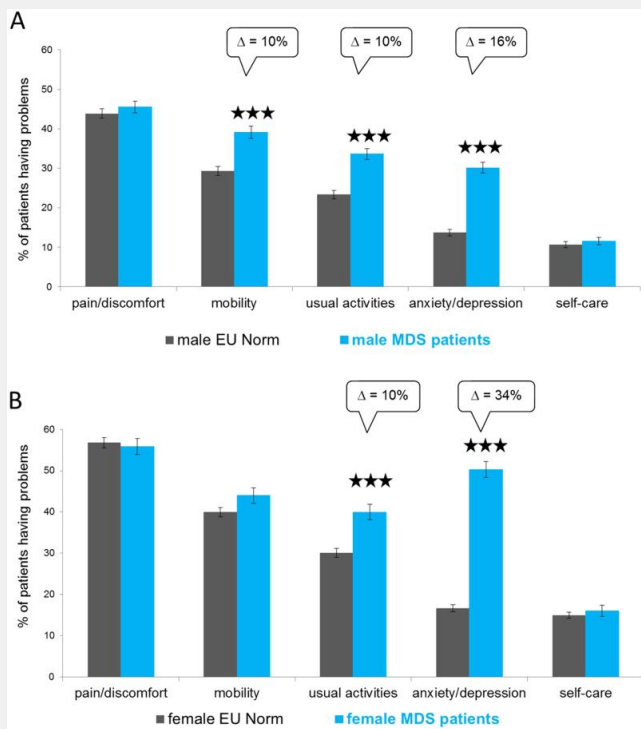
Melhora rápida de sintomas  
Frequentemente vital  
Rapidamente disponível  
Facilmente acessível  
Em geral segura  
Melhora de qualidade de vida  
Benefício transitório

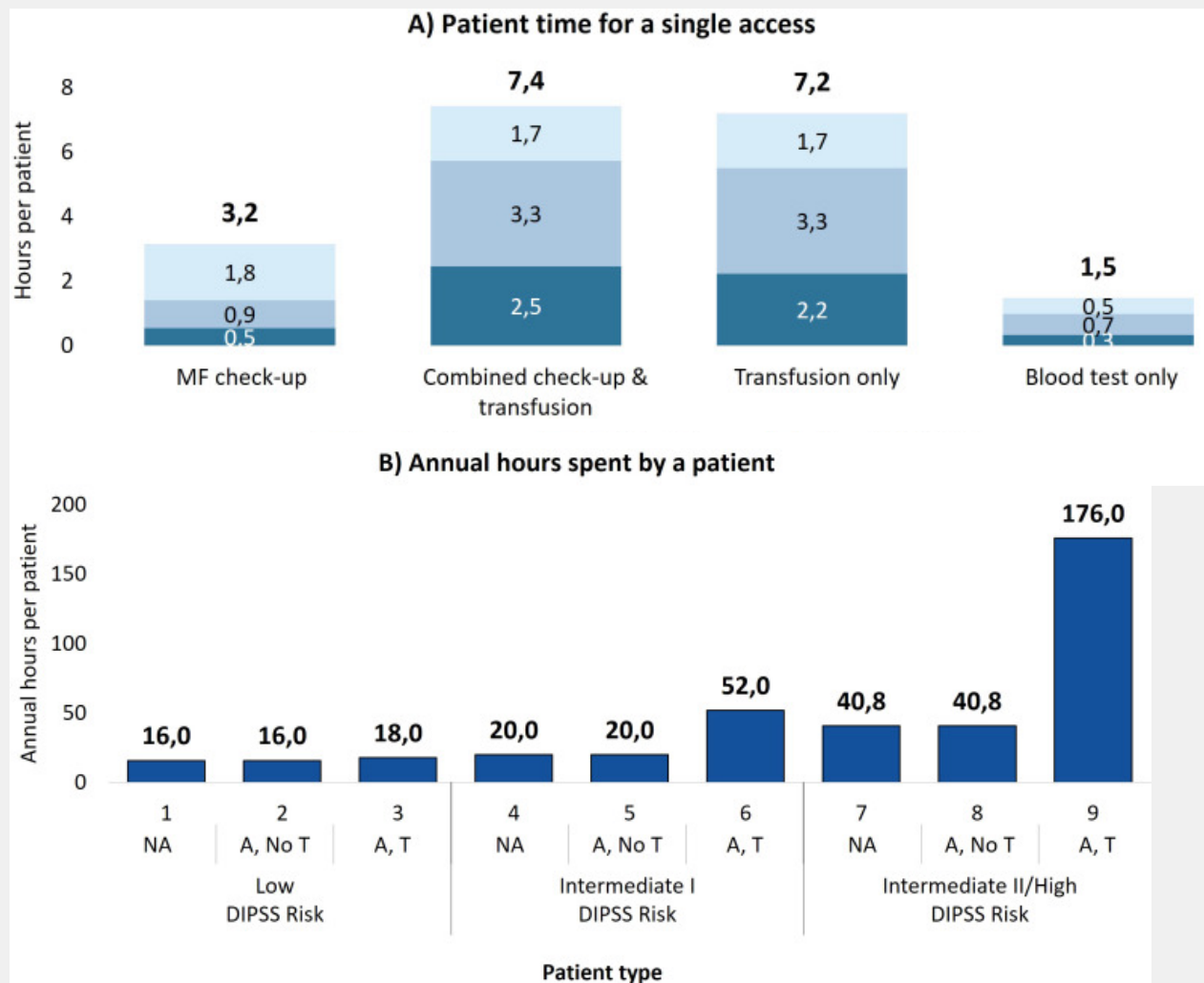
Dificuldades logísticas  
Custo/qualidade de vida  
Reações transfusionais  
Aloimunização eritrocitária  
Alterações imunes  
Piora ambiente medular  
Sobrecarga de ferro

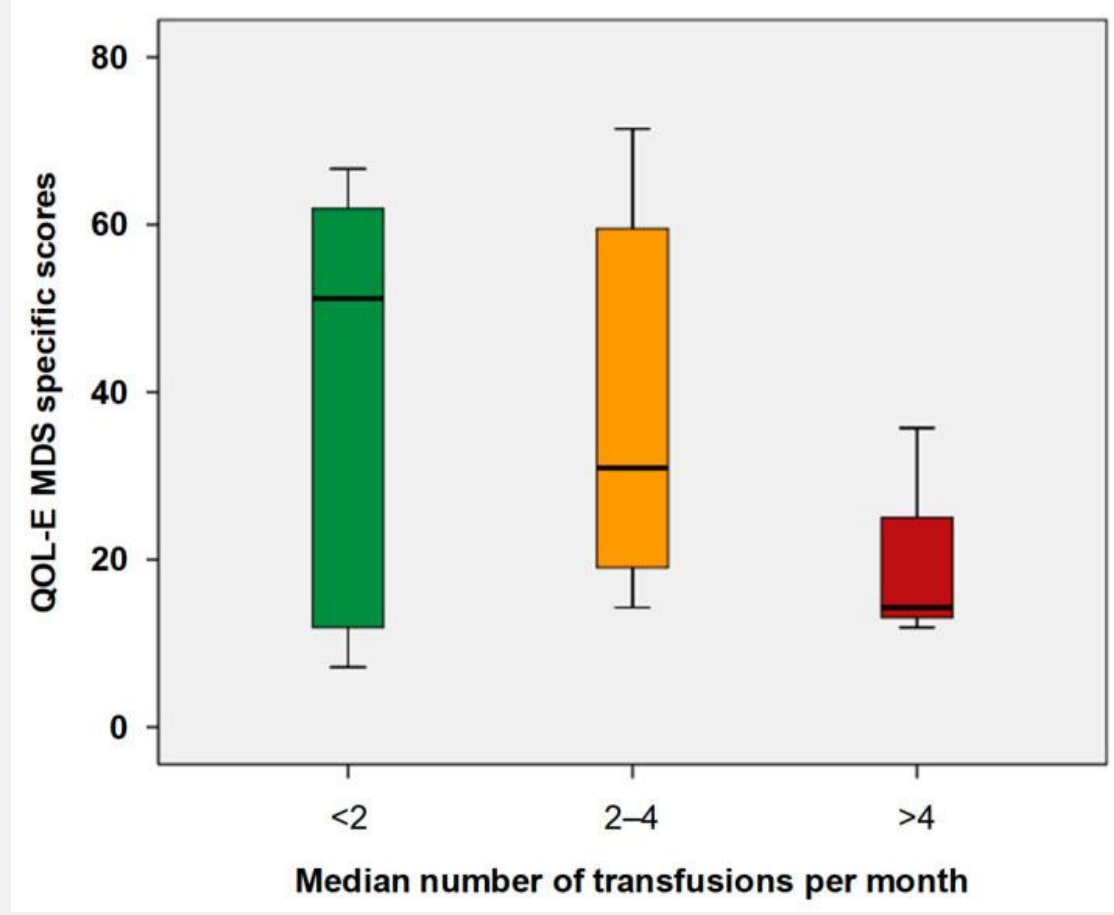
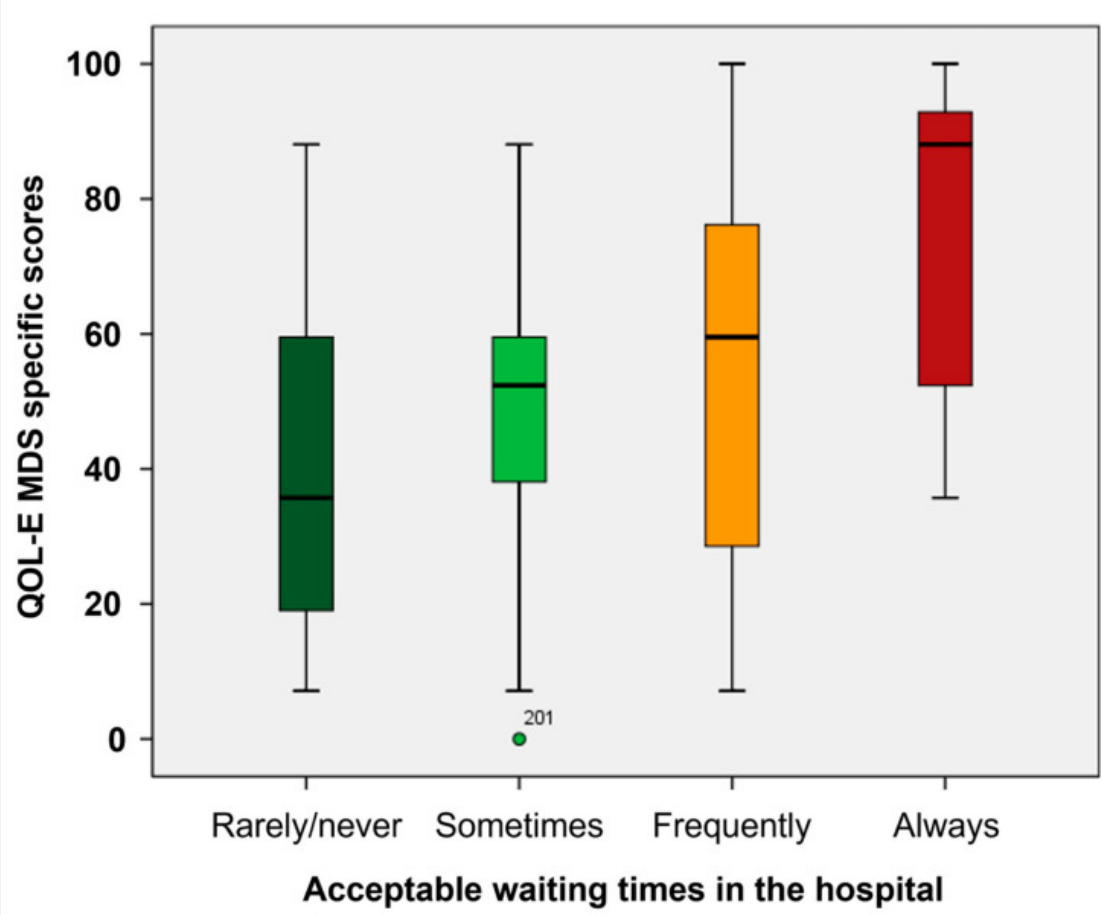
*Svanem* n 17– Hilma af Klint  
(1915)

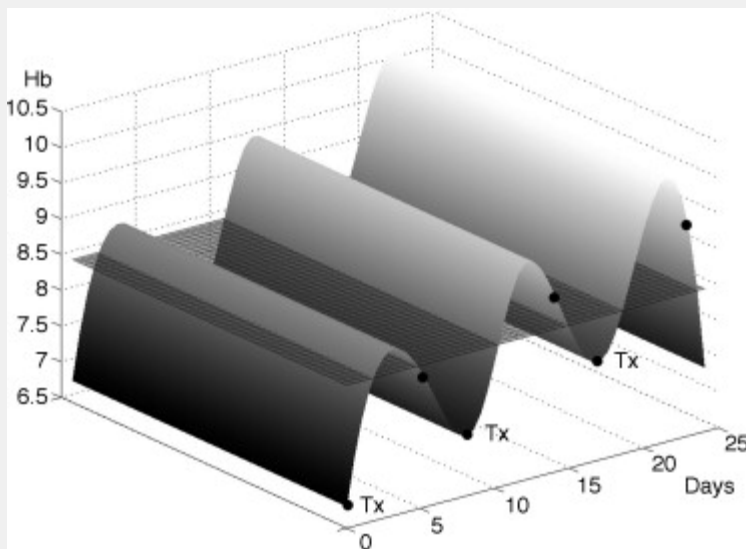
80% dos pacientes com SMD chegam com anemia  
50% dos pacientes com SMD precisam de transfusões crônicas  
Pacientes com mielofibrose - 40% < 10 g/dL, 25% transfusionais  
Incorporado aos escores prognósticos – tanto anemia quanto dependência transfusional

- **Dependência Transfusional na SMD**
  - Tradicionalmente:
    - $\geq 2$  unidades de CH a cada 28 dias → considerado dependente de transfusão
  - IWG:
    - Baixa intensidade transfusional: 3–7 unidades/16 semanas
    - Alta intensidade transfusional:  $\geq 8$  unidades/16 semanas
  - Registro Europeu de SMD:
    - Mesmo  $< 3$  unidades associaram-se a maior risco de progressão
- **Dependência transfusional na mielofibrose**
  - IWG-MRT /ELN
    - $\geq 2$  unidades de concentrado de hemácias em 30 dias
    - Hb  $< 8,5$  g/dL
    - Estudos clínicos  $\geq 4$  unidades em 8 semanas

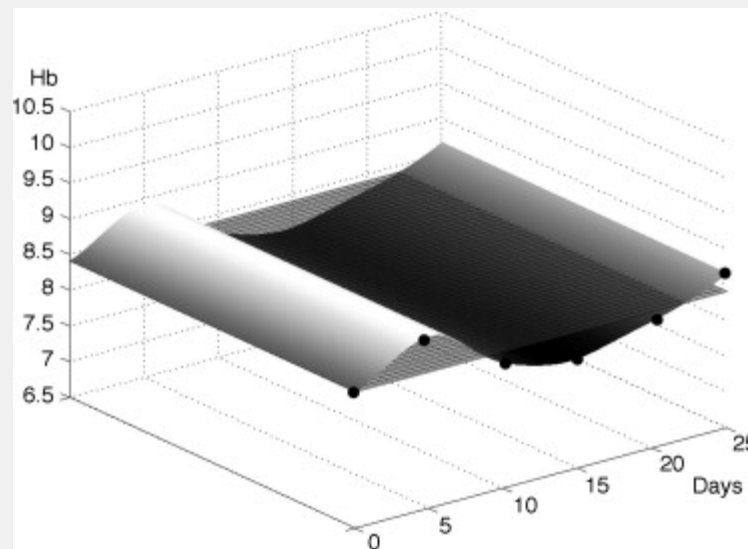








**Hb média 8,4 g/dL**  
**Índice de Variação 15,8**



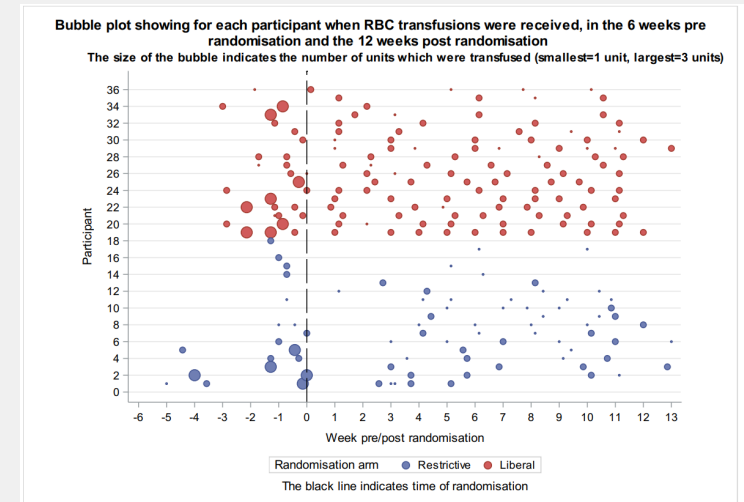
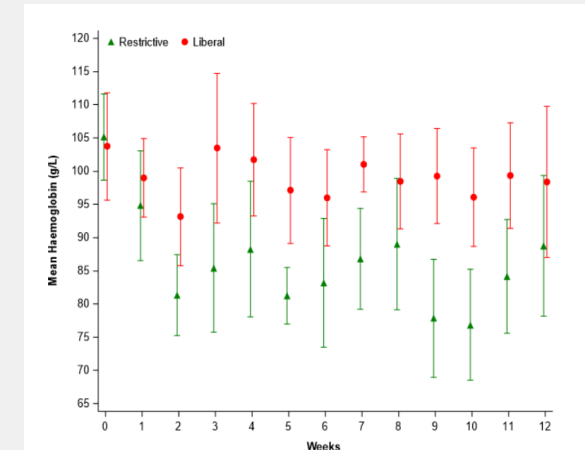
**Hb média 8,4 g/dL**  
**Índice de Variação 6,1**

- Maior índice correlaciona-se com pior fadiga e qualidade de vida.
- Estratégias com menor amplitude de flutuação podem melhorar sintomas.

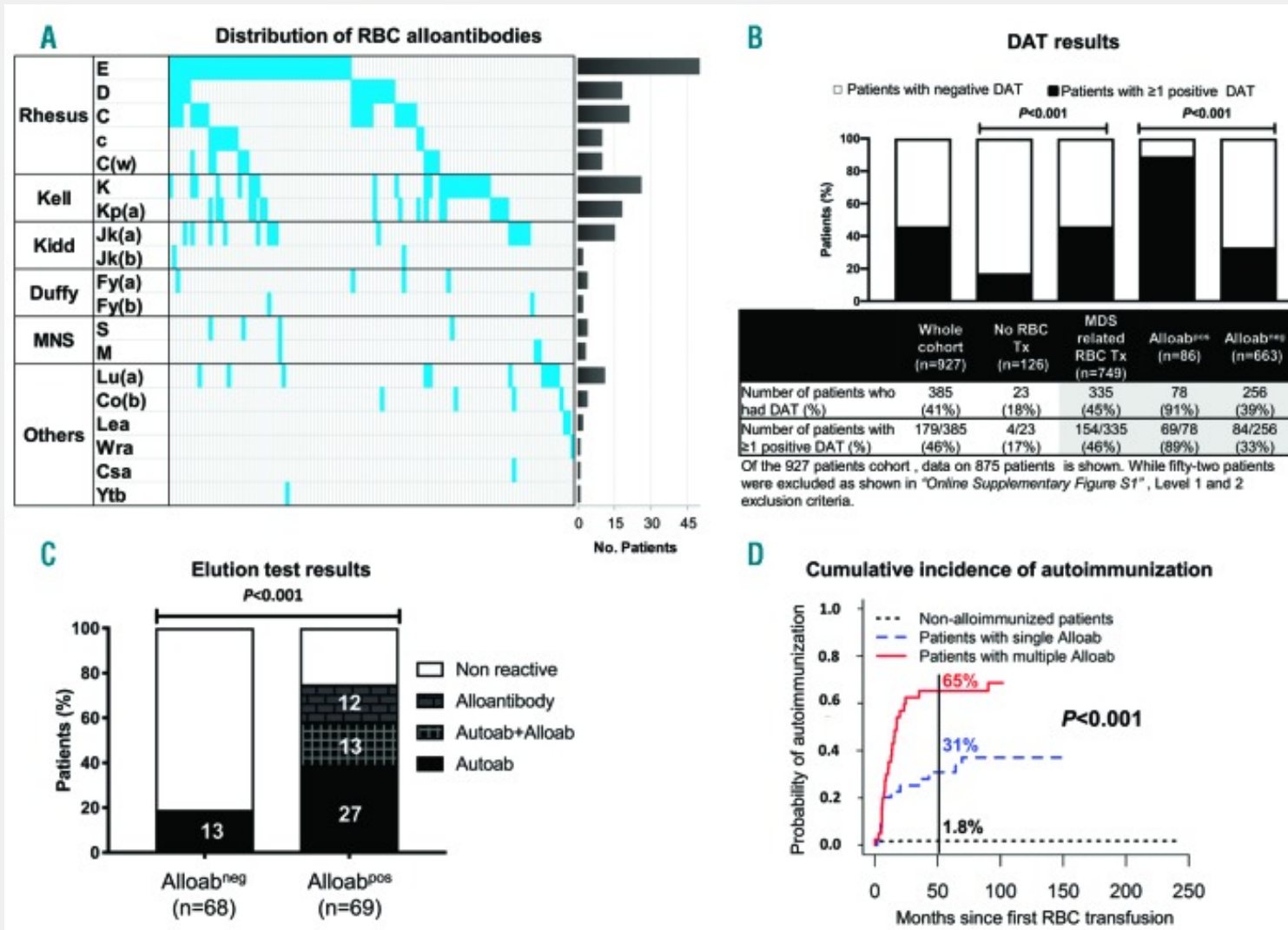
limiares transfusionais restritivos (80 g/L, para manter Hb 85–100 g/L)  
X  
limiares liberais (105 g/L, mantendo Hb 110–125 g/L)

**Table II: Standardized Area Under the Curve for the key quality of life outcomes. Data are median (interquartile range)**

	<b>Restrictive (n=20)</b>	<b>Liberal (n=18)</b>	<b>Overall (n=38)</b>
<b>EQ-5D-5L: Descriptive part</b> (Higher is better)	0.76 (0.51-0.81)	0.83 (0.69-0.86)	0.78 (0.68-0.86)
<b>EORTC QLQ-C30: Physical functioning</b> (Higher is better)	61 (50-86)	69 (48-94)	68 (50-86)
<b>EORTC QLQ-C30: Fatigue</b> (Lower is better)	38 (33-54)	34 (14-66)	37 (21-63)
<b>EORTC QLQ-C30: Dyspnoea</b> (Lower is better)	42 (31-64)	25 (1-77)	40 (12-67)
<b>EORTC QLQ-C30: Global health scores</b> (Higher is better)	63 (60-75)	70 (53-87)	68 (56-76)



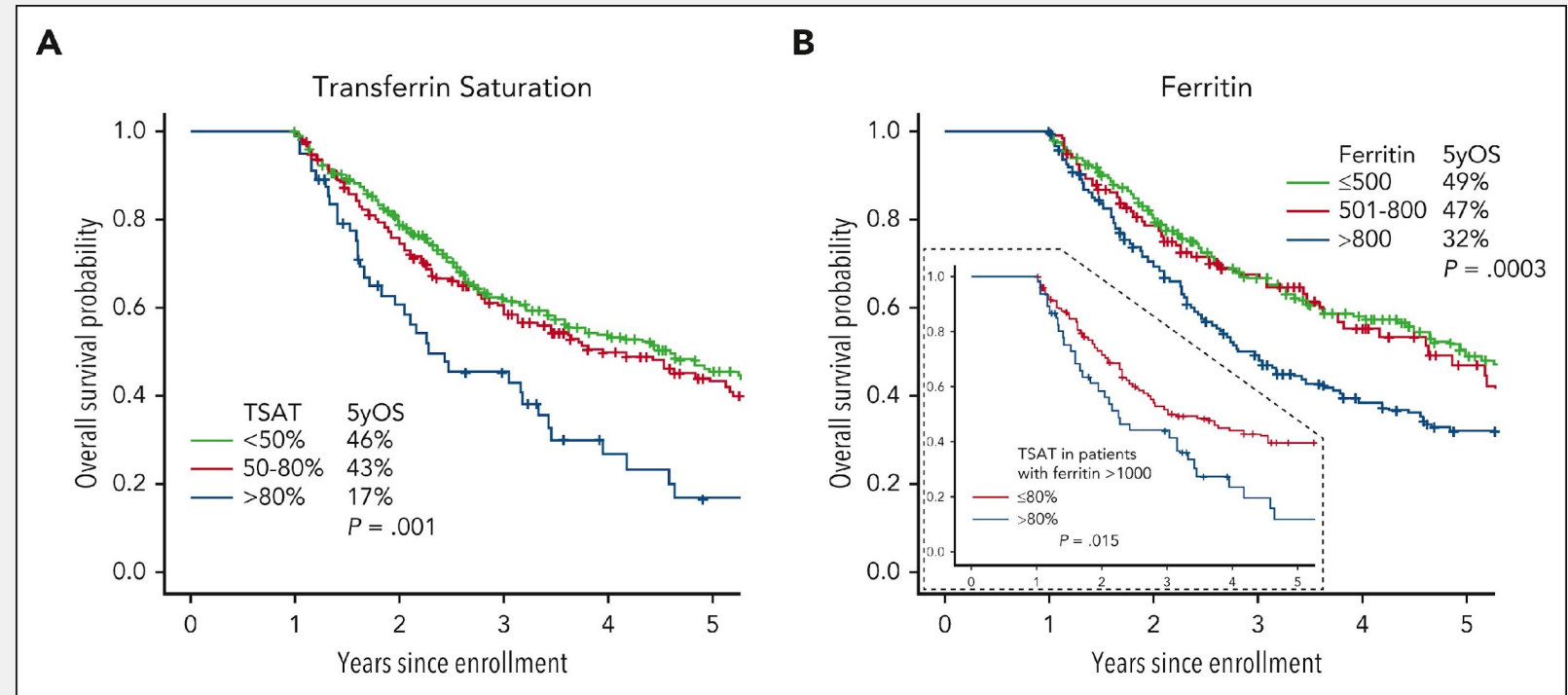
- Rotinas mais planejadas
  - Considerar alvos transfusionais com menor variação de valores
    - 40% dos pacientes “aspiram” por limiares transfusionais mais elevados
  - Integrar consulta com transfusão marcada
  - Considerar monitorização domiciliar (*point of care*)
  - Coleta de exames e de amostras pré-transfusionais sincronizadas
- Transfusão com menos internações
  - Transfusão ambulatorial
  - Transfusão domiciliar
  - Finais de semana ou fora de horário de trabalho

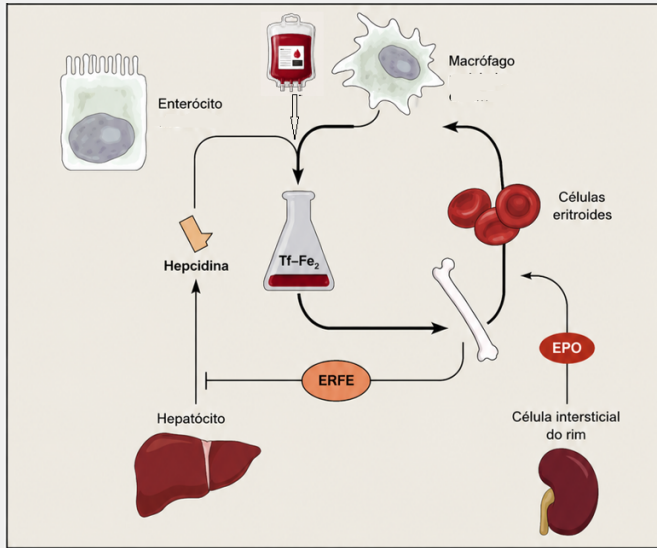


- Prevenção da aloimunização
  - Leucorredução
    - Não é universal no Brasil
    - Custos/Logística
  - Fenotipagem/Genotipagem eritrocitária
  - Experiência em grandes serviços com hemoglobinopatias/talassemias
- Riscos de auto-imunização
  - Considerar hiper-hemólise
    - Testes específicos

- Consequência de múltiplas transfusões
  - CH (420 mL) - 200-250 mg de ferro
- Fisiopatologia da doença
  - Eritropoese ineficaz
- $\geq 20$  bolsas de CH
- Ferritina  $\geq 1000$  ng/mL

- Ferritina como marcador de mortalidade
- Saturação da transferrina importante
- Ferritina como reagente de fase aguda





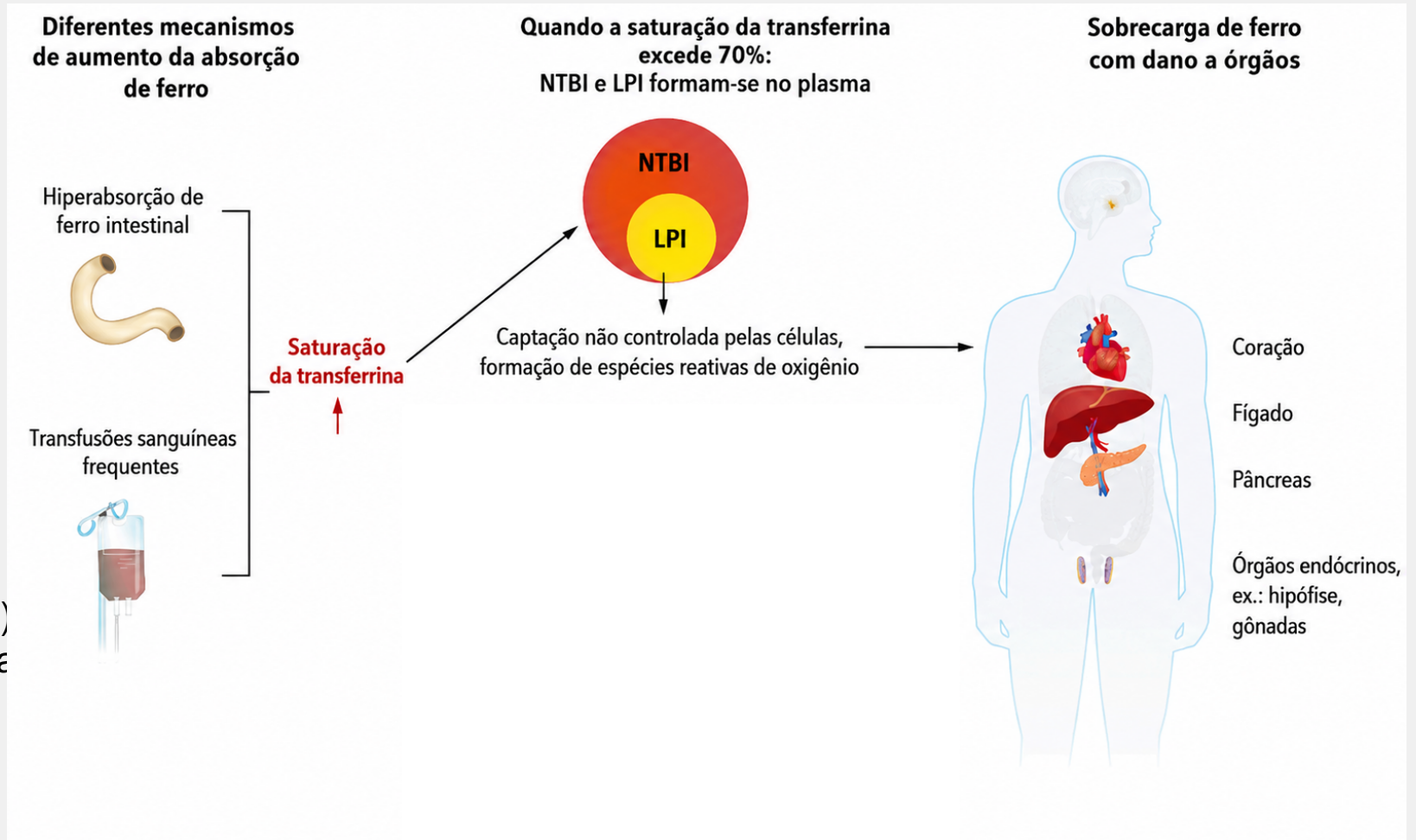
## Eritropoese ineficaz

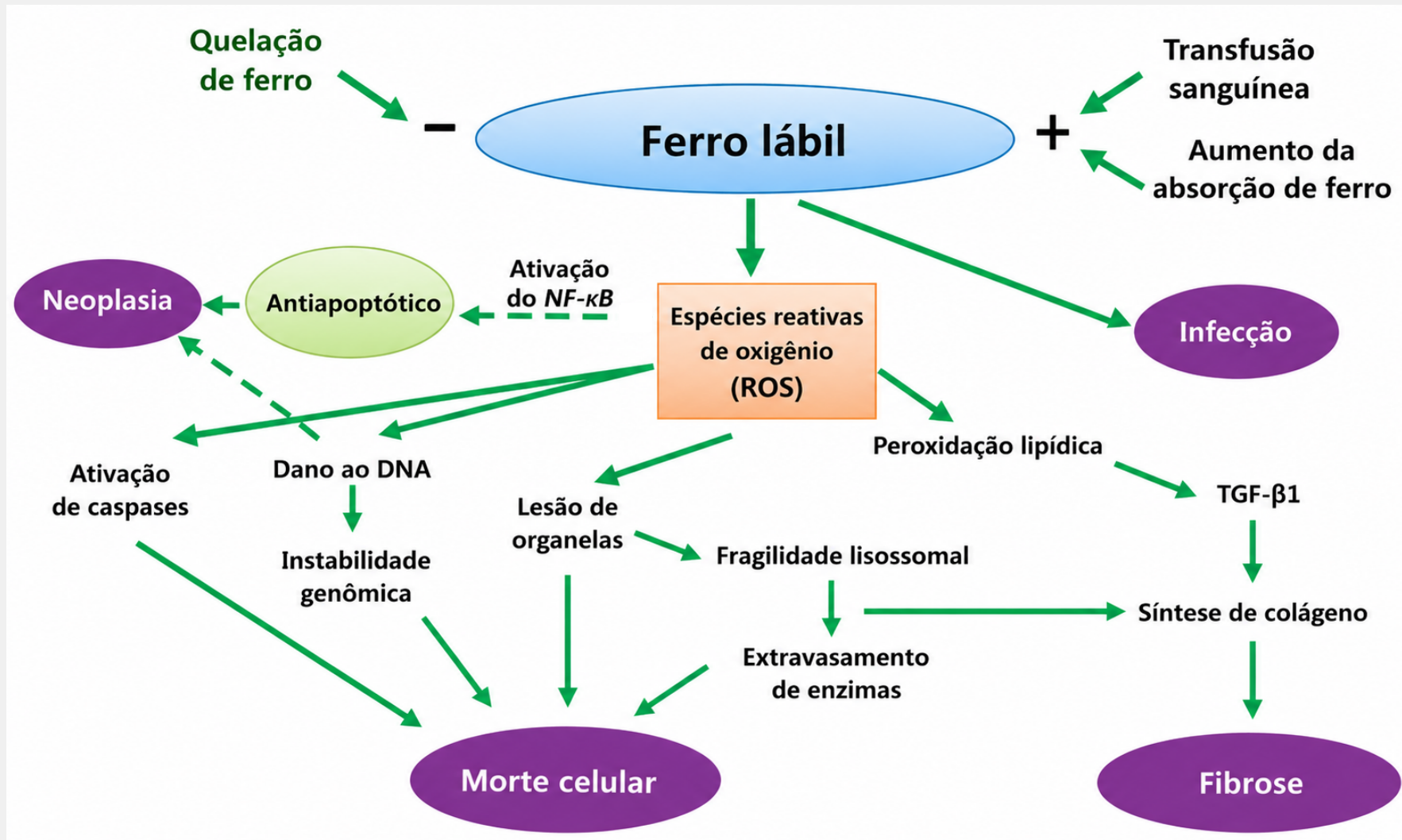
Elevação de eritroferrona (ERFE)  
Redução importante da hepcidina  
Mais significativo em SMD com mutação

## SF3B1

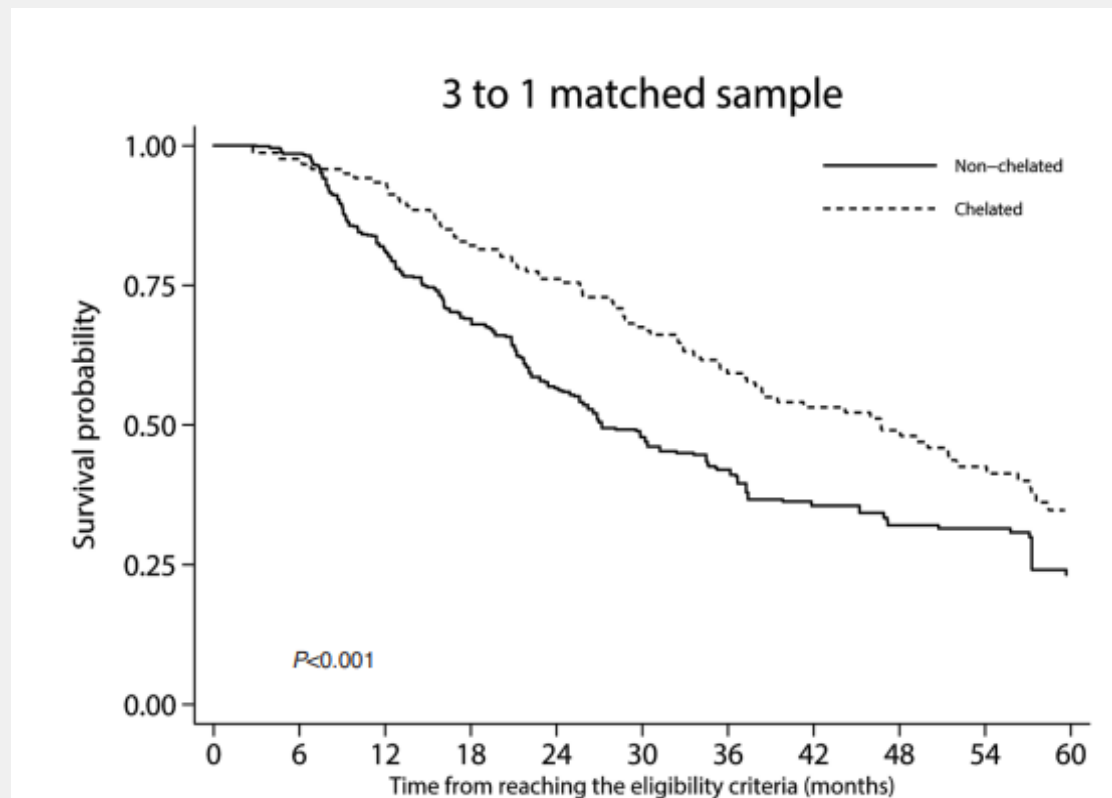
Transferência mais precoce de ferro SRE-

## parênquima

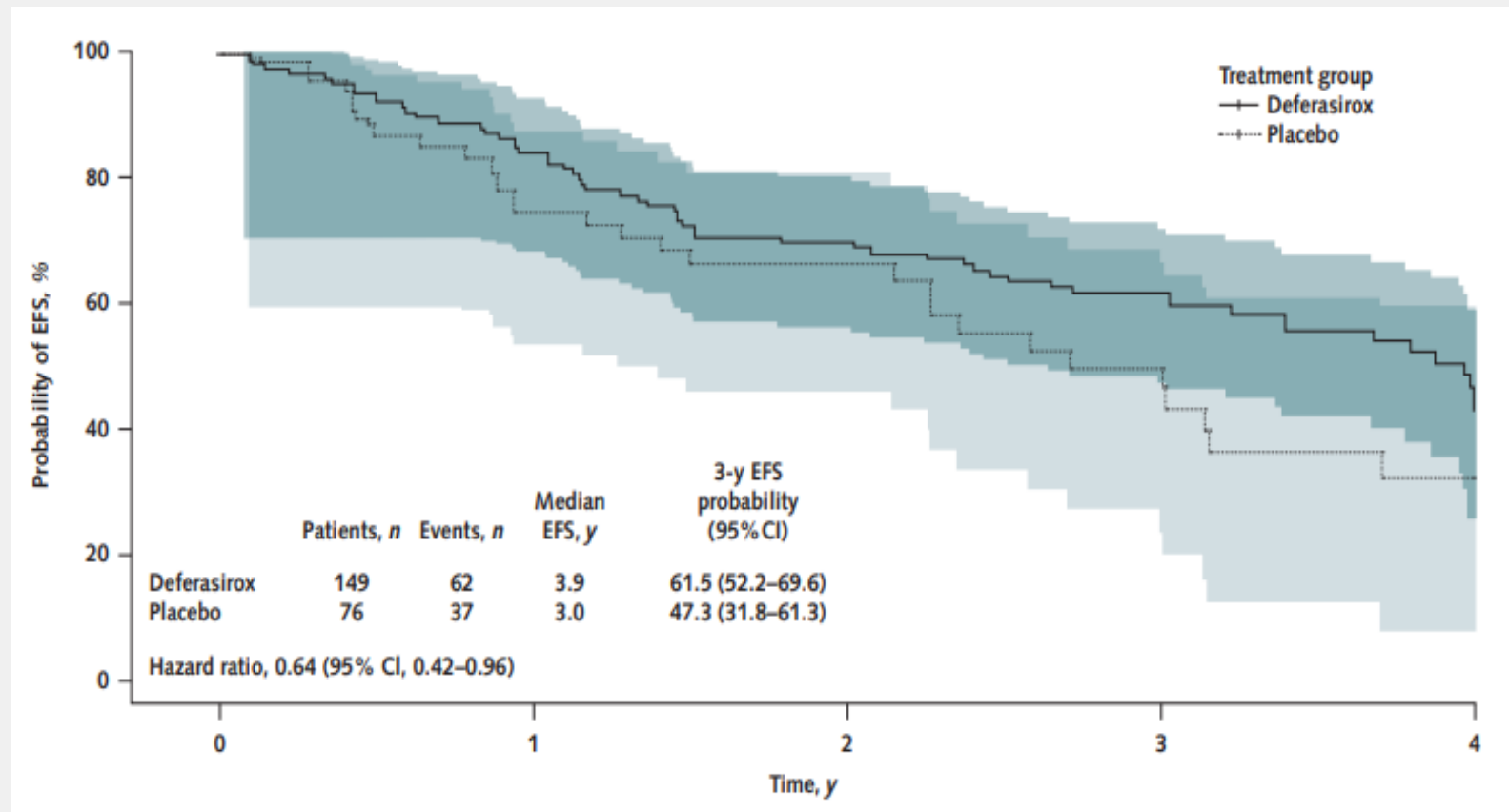


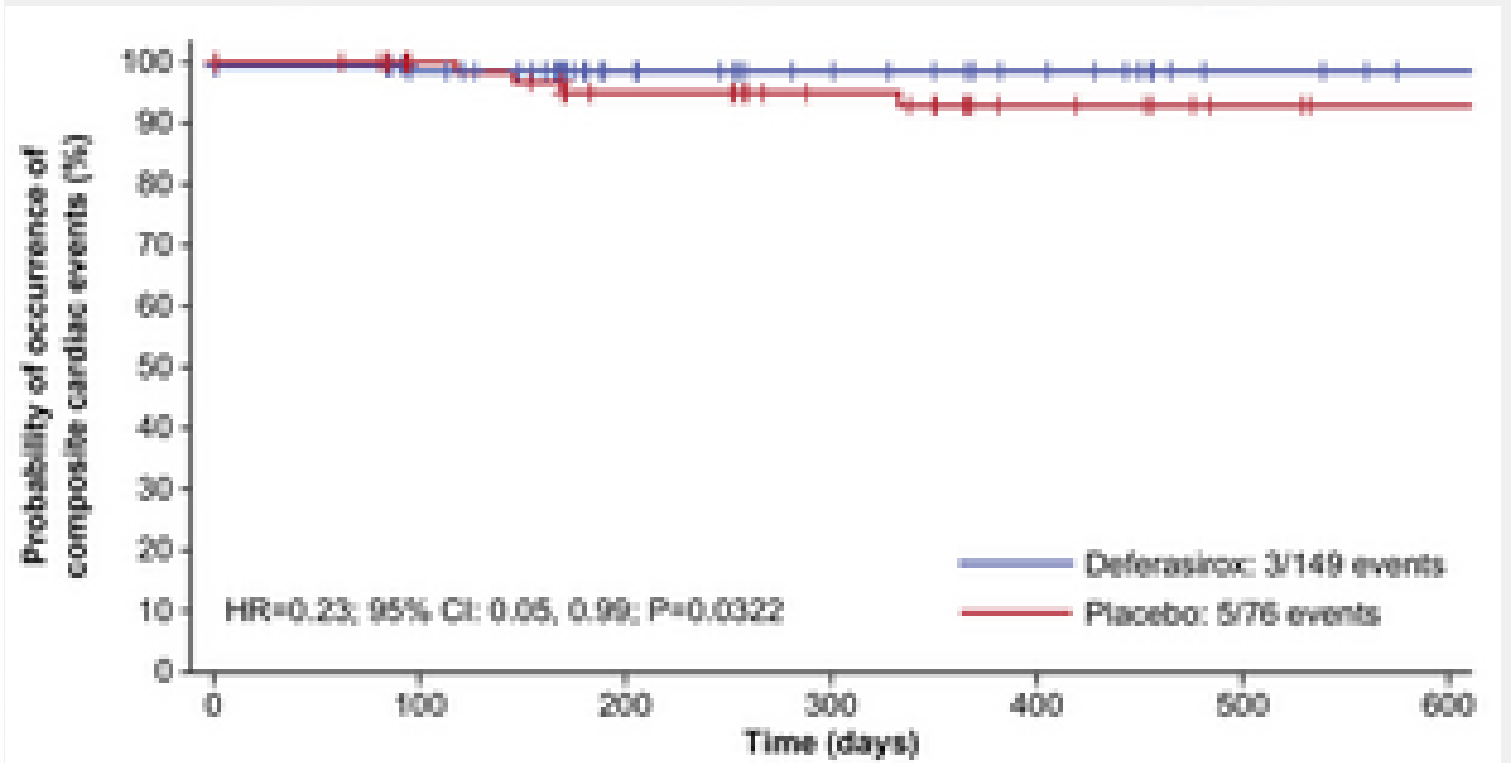
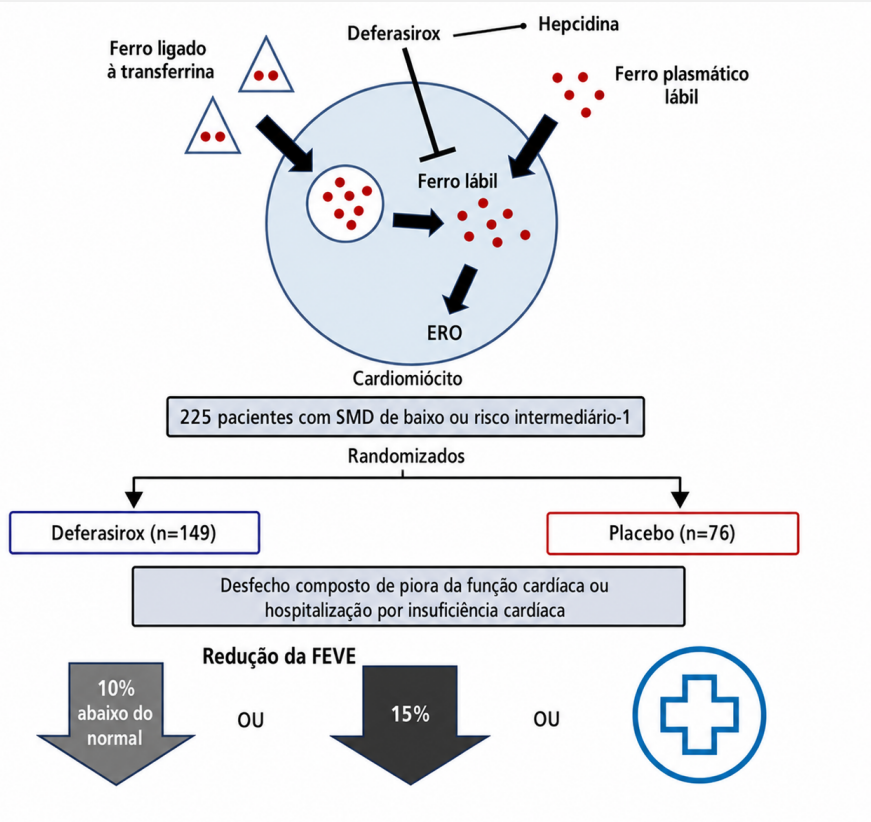


- EUMDS - European Myelodysplastic Syndromes Registry  
estudo observacional prospectivo de vida real  
SMD de baixo risco - 142 centros/16 países, recrutados até 100 dias do diagnóstico  
Desfecho: sobrevida global



Desfecho: tempo até morte, transformação para LMA ou eventos não fatais relacionados a função cardíaca e hepática





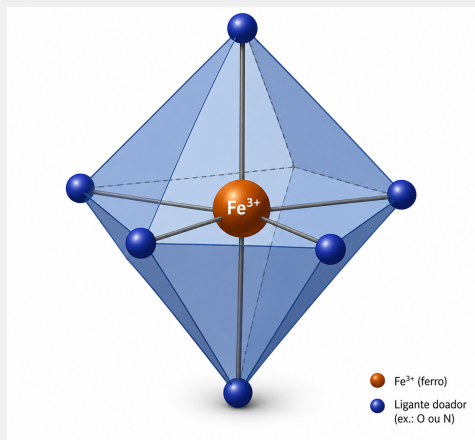
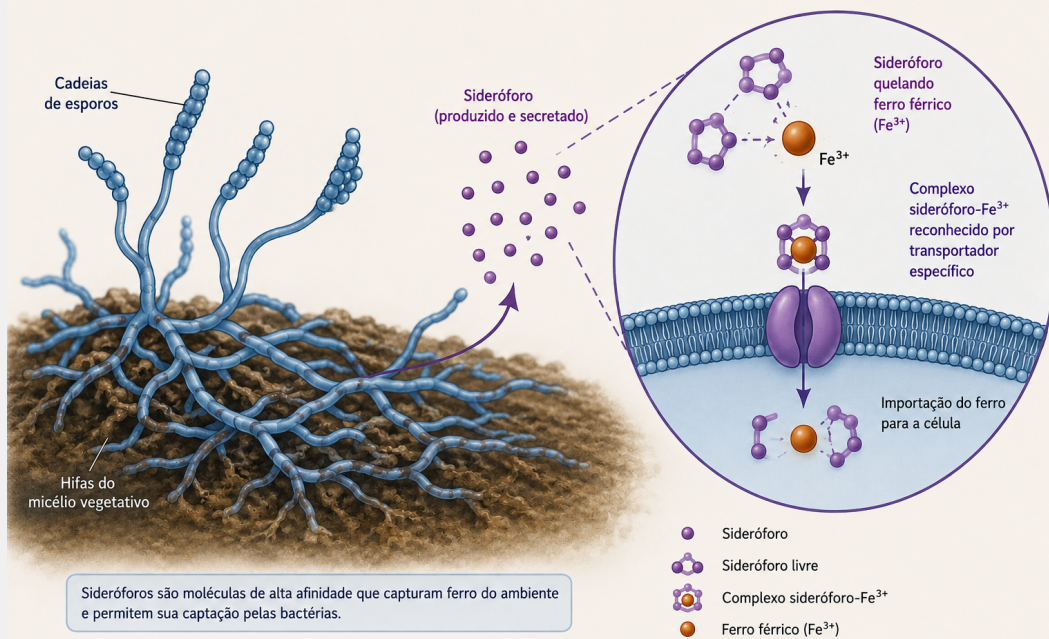


Gravidade	Ferritina (ng/mL)	SatTF/ LPI	Imagem Cardíaca T2* (ms)	Imagem Hepática LIC (g/mg )
Mínima	<500	Normal	>20	<3
Leve	501–1000	<50%/ ND	>20	<5
Moderada	1000–2500	50%–80% /ND	>20	5–7
Grave	>2500	>80% / DET	<20 <sup>#</sup>	>7 <sup>§</sup>

Abreviações: DET = detectável; LIC = concentração hepática de ferro em peso seco; LPI – *labile pool iron*; MS – milissegundos ; ND = indetectável; SatTF saturação da transferrina

<sup>#</sup> ou FEVE <50%. <sup>§</sup> ou AST/ALT >2× o limite superior da normalidade, fibrose ou cirrose.

**Estoque corporal total de ferro** em mg de ferro/kg de peso corporal = 10,6 × LIC (em mg/g de peso seco)



### Desferrioxamina (sideróforo) formando um complexo octaedral com Fe<sup>3+</sup>

1. Estrutura da desferrioxamina (DFO)

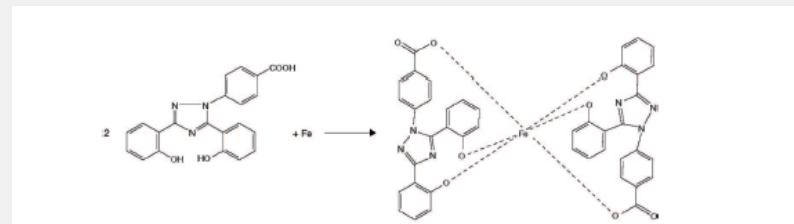
2. Coordenação dos grupos hidroxamato ao Fe<sup>3+</sup>

3. Complexo octaedral desferrioxamina-Fe<sup>3+</sup>

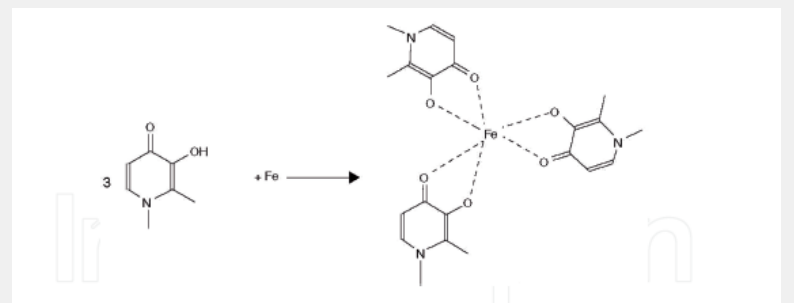
A desferrioxamina é um sideróforo hexadentado. Os três grupos hidroxamato fornecem 6 átomos doadores (3 O e 3 N), que coordenam o Fe<sup>3+</sup> em geometria octaedral.

- Ferro (Fe<sup>3+</sup>)
- Oxigênio (dos grupos hidroxamato)
- Nitrogênio (do grupo hidroxamato)
- Ligações de coordenação (Fe - O / Fe - N)

Desferrioxamina



Deferasirox



Deferiprone

Quelante	Denticidade /Peso molecular	Dose	Principal local de ação	Excreção	Principais toxicidades
Deferoxamina	Hexadentado 560 kd	20–40 mg/kg/dia SC/IV (5–7 dias/semana)	Extracelular/plasma Boa ação hepática	Renal + Hepatobiliar	Reações locais Ototoxicidade Retinopatia Yersinia/mucormicose
Deferiprona	Bidentado 139 kd	75-100 mg/kg/dia VO 3 tomadas	Predomínio intracelular Ferro miocárdico	Renal	Neutropenia Agranulocitose Artralgia Deficiência de zinco
Deferasirox	Tridentado 373 kd	20–40 mg/kg/dia VO 1x/dia	Plasma e tecidos Boa ação hepática Reduz NTBI/LPI	Hepatobiliar	Creatinina elevada Insuficiência renal Diarreia Exantema

# Monitorização da sobrecarga e dos quelantes de ferro

Observação	Frequência
<b>Em todo paciente com SMD de baixo e intermediário risco</b>	
Estimar carga transfusional	Basal e em cada consulta (número de transfusões)
Considerar outras causas de sobrecarga ou dano – hemocromatose hereditária, esteatose, abuso de álcool, infecções, medicações hepatotóxicas, doença hepática intrínseca	Basal, reavaliação especialmente do consumo de álcool
Ferritina / Saturação da transferrina	a cada 3 meses
Função cardíaca (eco, RM, ECG)	No basal e depois conforme indicação clínica
Ferro hepático (RM T2*)	No basal quando possível e depois conforme indicação clínica
Biópsia hepática	Casos altamente selecionados
Hemograma e diferencial	Avaliação basal e de acordo com a rotina
Ferro cardíaco (RM T2*)	Pacientes recebendo >50 U CH antes da quelação, com IC/arritmias, RNM de fígado com LIC > 7 mg/g

Observação	Frequência
<b>Para todos os quelantes</b>	
Dose e frequência do quelante	A cada 3 meses
Ferritina sérica sequencial, TSAT	A cada 3 meses
Exame com lâmpada de fenda, audiometria	Anual (mais frequente se basal alterado)
Função hepática	A cada 3 meses
HbA1c (preferivelmente fruttosamina), tireoide, metabolismo do cálcio (DMO)	Conforme indicado
<b>Deferasirox</b>	
Função renal	Mensal (considerar cistatina em sarcopênicos), proteinúria trimestral, eletrólitos para tubulopatias
<b>Deferiprone</b>	
Hemograma semanal no primeiro ano	
<b>Desferroxamina</b>	
Interrupção com FTI abaixo de 1000,	cuidado com doses elevadas

- Escolha de quelante de ferro oral sobre o parenteral
- Começar dose baixa (deferasirox)
- Monitorar função renal
  - Suspender caso TFG < 40 ml/min
  - Reduzir dose entre 40-60 ml/min
- Certificar como está usando
- Aderência ao tratamento
  - *Baseline shifting*
- Troca de tratamento – desferroxamina (bombas portáteis de infusão), deferiprone (preocupações com mielotoxicidade)
- Formulações novas
  - Deferasirox – film coated
  - Deferiprone – BID
- Futuro – novos quelantes ? Eltrombopag?

- Pensar em rotinas facilitadas na logística transfusional
  - Coletas em conjunto/transfusão acoplada a consulta
  - Transfusão ambulatorial
  - Transfusão domiciliar
- Prevenção de aloimunização
  - Fenotipagem/genotipagem eritrocitária estendida
  - Componentes leucoreduzidos
- Prevenção e tratamento adequado da sobrecarga de ferro



## **Equipe do Grupo de Série Vermelha e Doenças da Homeostase do Ferro**

Dra Sandra Fátima Menosi Gualandro

Dra Liliana Mitie Suganuma Otsuka

Dra Karina Tozatto Maio

Dr Felipe Melo Nogueira

Dr Afonso Celso Almeida Cardoso

Dr Paulo A Silveira

Dr Raphael Bandeira

Dra Luana Boone

Dra Maria Eduarda Lisbôa

**Obrigado!**

**Guilherme Henrique Hencklain Fonseca**

Grupo de Série Vermelha e da Hemostasia do Ferro HCFMUSP/  
Centrol de Oncologia HSL

**[guilherme.fonseca@hc.fm.usp.br](mailto:guilherme.fonseca@hc.fm.usp.br)**



14 A 16 DE MAIO HOTEL INTERCONTINENTAL | SÃO PAULO

