ESTA PALESTRA NÃO PODERÁ SER REPRODUZIDA SEM A REFERÊNCIA DO AUTOR.

DOENÇA FALCIFORME

10 ANOS DE DIAGNÓSTICO

RECURSOS TERAPÊUTICOS EM DOENÇA FALCIFORME: HIDROXIURÉIA, QUELAÇÃO DE FERRO E TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

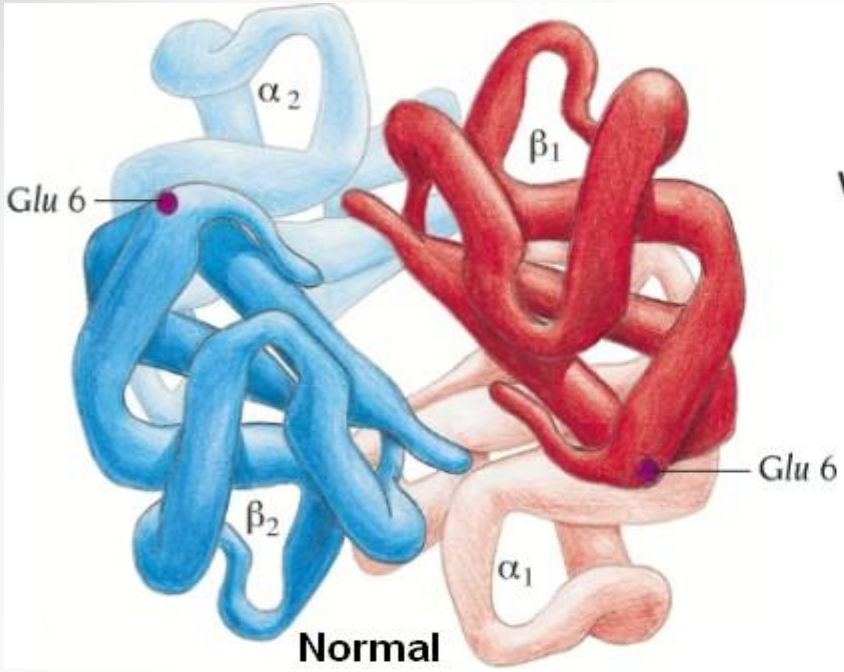
BEATRIZ STELA PITOMBEIRA ARAUJO
MÉDICA HEMATOLOGISTA
HEMOCE-FORTALEZA

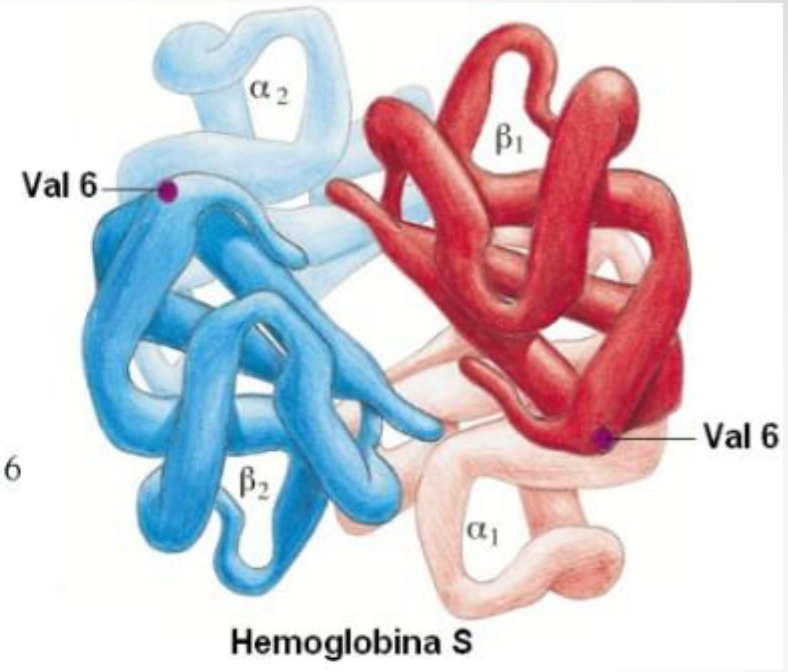
DOENÇA FALCIFORME

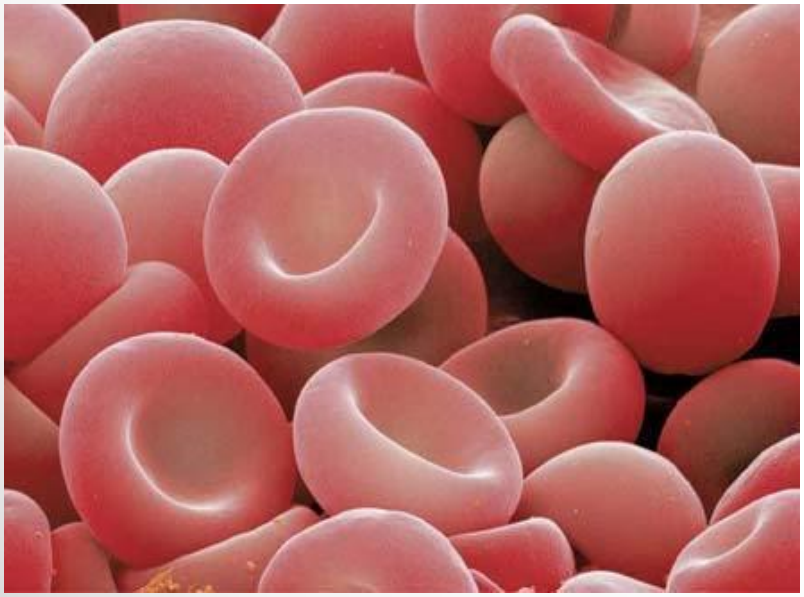
- Grupo de desordens hereditárias caracterizadas pela presença da Hemoglobina S, em Homozigose ou em combinação com outras Hemoglobinas anormais, gerando condições sintomáticas.

- A substituição de um nucleotídeo no códon 6 do gene da cadeia β globina leva à substituição do ácido glutâmico pela valina e resulta na Hb S.

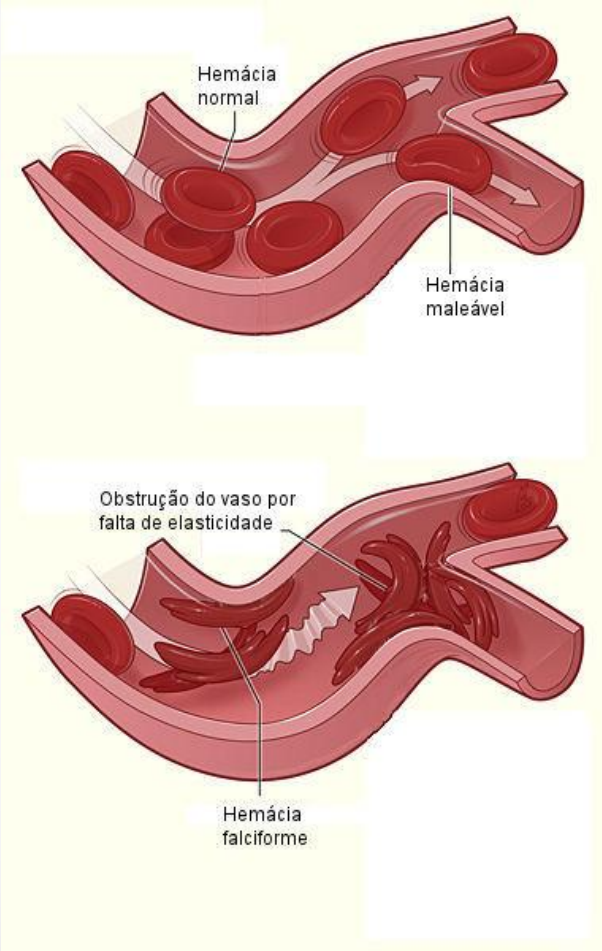
- A Hb S sob desoxigenação sofre polimerização, tornando-se insolúvel e ocasionando as anormalidades na membrana das hemácias, que se tornam rígidas e com anormalidades de membrana que reduzem sua sobrevida (hemólise intra e extra-vascular) e as tornam responsáveis pelos fenômenos vaso-oclusivos característicos da DF.


α 2
β1
Glu 6
Glu 6
β2
α1
Normal


α 2
β1
Val 6
Val 6
β2
α1
Hemoglobina S



DOENÇA FALCIFORME - FISIOPATOLOGIA



- Hemácias perdem deformabilidade
  - obstrução vascular e isquemia tecidual
  - Sd Torácica Aguda, Crises Álgicas, Asplenia funcional, AVC ...
- Hemólise intra e extra-vascular
  - redução da disponibilidade de NO, com aumento do tônus vascular
- Anormalidades da interação das hemácias com o endotélio vascular, com aumento da adesão e dano endotelial
  - quadro proliferativo/inflamatório vascular, envolvendo leucócitos e citocinas inflamatórias
  - Vasculopatia proliferativa

USO DE HIDROXIURÉIA EM DOENÇA FALCIFORME

DOENÇA FALCIFORME

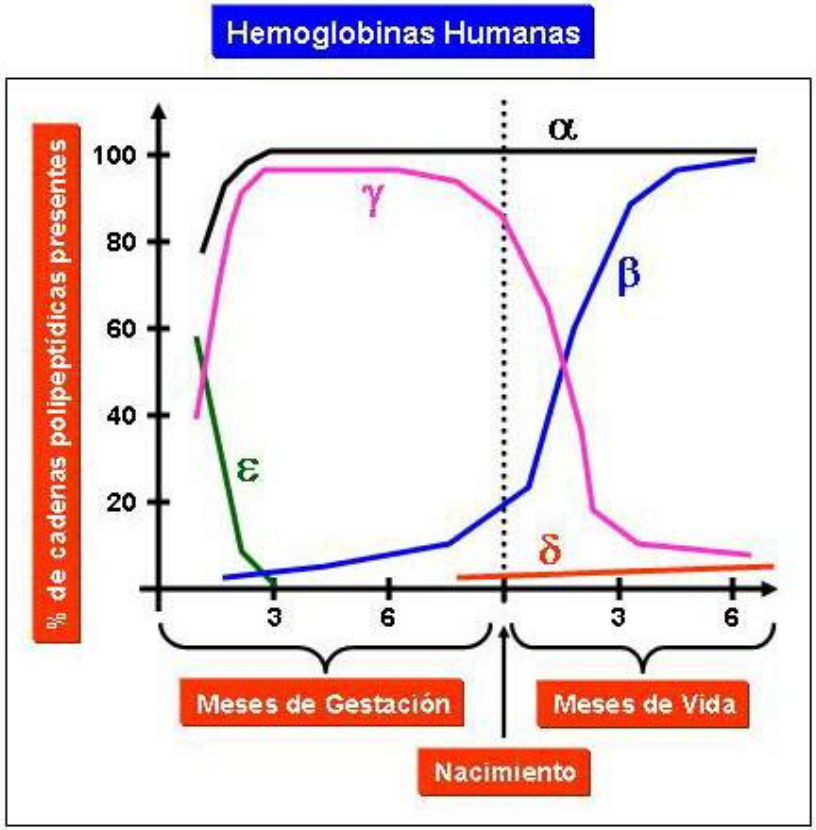
- Bases genéticas semelhantes, mas grande variabilidade fenotípica.

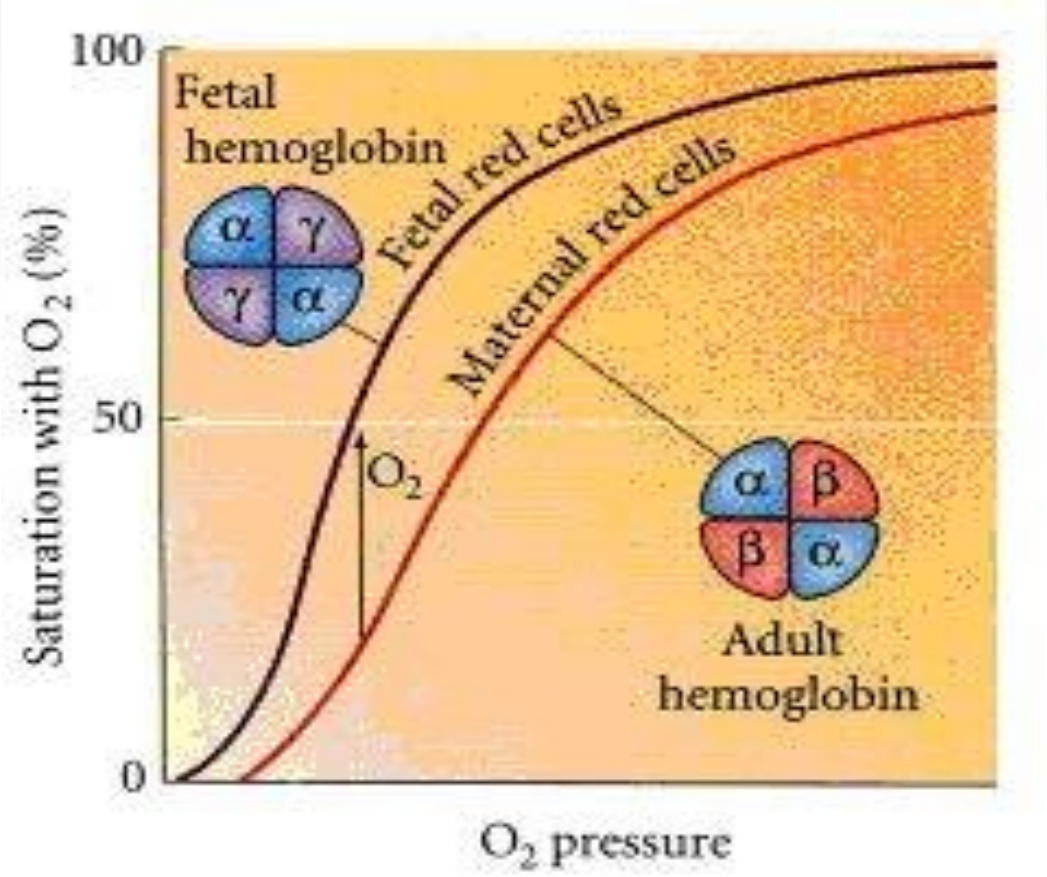
- Preditores de severidade
  - Haplótipos
  - Níves de HbF – níveis baixos associam-se a maiores complicações vaso-oclusivas e morte precoce
  - Contagem de leucócitos
  - Nível de desidrogenase láctica – LDH

- Lesão orgânica insidiosa que inicia-se nos primeiros anos de vida – Dor é "somente" reflexo do fenômeno vaso-oclusivo

Tabela 1. Concentração normal das hemoglobinas no recém-nascido e adulto

Hemoglobina	% no RN	% no adulto
Hb A ($\alpha_2\beta_2$)	0 a 20	96 a 98
Hb A2 ($\alpha_2\delta_2$)	0 a 1	2,0 a 3,7
Hb F ($\alpha_2\gamma_2$)	80 a 100	0,2 a 1,5





HEMOGLOBINA FETAL

Presente em pequena parcela dos eritrócitos originados de progenitores eritróides imaturos, quiescentes após a vida fetal (Células F).

É a Hb predominante no feto e como prescinde das cadeias β globina, não tem sua estrutura afetada pela mutação nos genes das mesmas

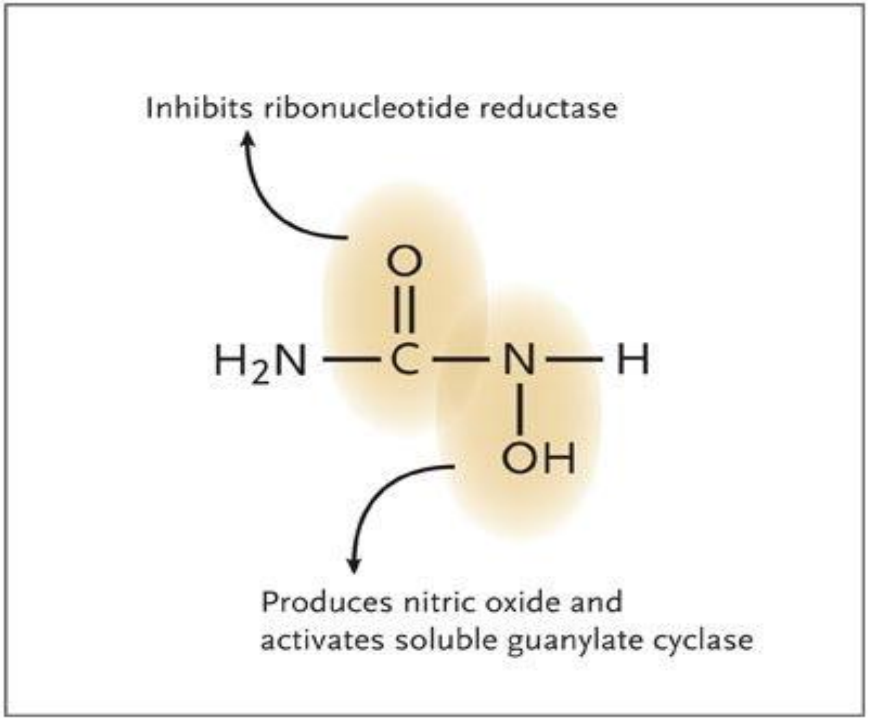
DOENÇA FALCIFORME – ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

- Não modificam o curso do processo patológico...
  - Diagnóstico precoce
  - Profilaxia de infecções (imunização, penicilina profilática)
  - Regimes de transfusão
  - Quelação de ferro para situações de sobrecarga
  - Auto-cuidado, etc...

- Indução farmacológica de Hb fetal – modificação da cinética medular com "shift" da produção de Hb em favor de Hb F (Células F), com menor suscetibilidade à inibição da síntese de DNA
  - HIDROXIURÉIA
  - 5-azacitidina, ARA-C ...

HIDROXIURÉIA

- Droga citotóxica e antineoplásica, com ação anti-metabólica; inibidora da síntese de DNA
- Usada habitualmente no controle de doenças mieloproliferativas



HIDROXIURÉIA

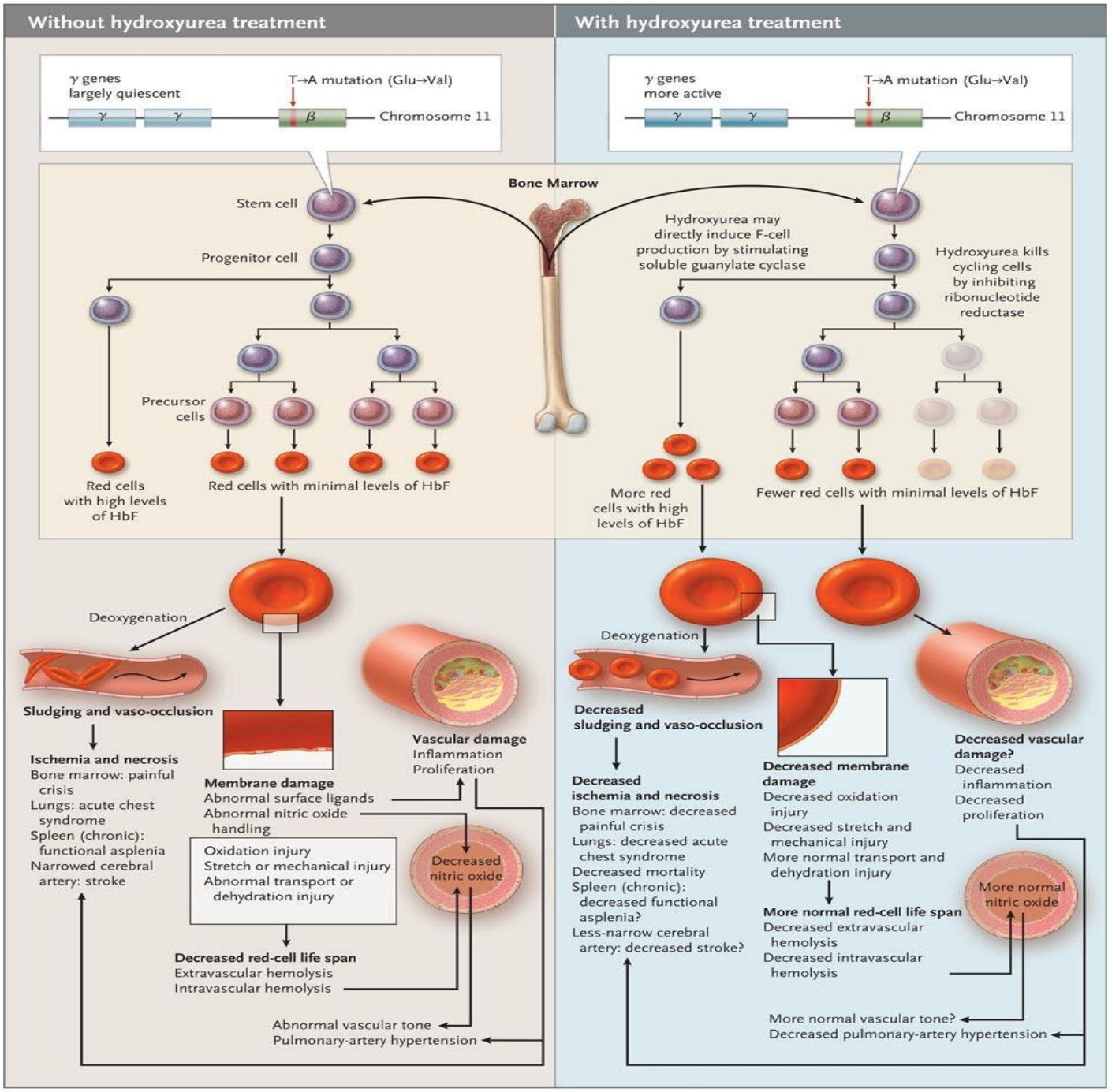
- MECANISMOS DE AÇÃO POSTULADOS EM DF
  - **Inibição da Ribonucleotídeo Redutase**
    - Supressão dos precussores eritróides com ciclagem mais rápida, e favorecimento dos precussores mais primitivos e de ciclagem mais lenta, quiescentes e contendo HbF (Células F)
    - Redução da leucocitose e reticulocitose – reduz vasculopatia proliferativa
  - **Seu metabolismo resulta na produção de NO** - o NO produzido compensa a redução do mesmo no processo de hemólise crônica
  - O NO estimula a guanilato ciclase, que estimula diretamente a **produção de células F e aumenta a Hb fetal**
  - Com a **diminuição percentual da HbS**, a hemólise crônica diminui

Rapid Publication

Hydroxyurea Enhances Fetal Hemoglobin Production in Sickle Cell Anemia

Orah S. Platt, Stuart H. Orkin, George Dover, G. Peter Beardsley, Barbara Miller, and David G. Nathan
Division of Hematology and Oncology, Children's Hospital, Division of Pediatric Oncology, Dana Farber Cancer Institute, Department of Pediatrics of the Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02115, and Department of Pediatrics, Johns Hopkins University and Hospital, Baltimore, Maryland 21205

J. Clin. Invest.
© The American Society for Clinical Investigation, Inc.
0021-9738/84/08/0652/05 $ 1.00
Volume 74, August 1984, 652-656


Without hydroxyurea treatment
With hydroxyurea treatment
γ genes largely quiescent
T→A mutation (Glu→Val)
γ γ β Chromosome 11
γ genes more active
T→A mutation (Glu→Val)
γ γ β Chromosome 11
Bone Marrow
Stem cell
Progenitor cell
Precursor cells
Red cells with high levels of HbF
Red cells with minimal levels of HbF
Hydroxyurea may directly induce F-cell production by stimulating soluble guanylate cyclase
Hydroxyurea kills cycling cells by inhibiting ribonucleotide reductase
More red cells with high levels of HbF
Fewer red cells with minimal levels of HbF
Deoxygenation
Sludging and vaso-occlusion
Ischemia and necrosis
Bone marrow: painful crisis
Lungs: acute chest syndrome
Spleen (chronic): functional asplenia
Narrowed cerebral artery: stroke
Membrane damage
Abnormal surface ligands
Abnormal nitric oxide handling
Oxidation injury
Stretch or mechanical injury
Abnormal transport or dehydration injury
Decreased red-cell life span
Extravascular hemolysis
Intravascular hemolysis
Vascular damage
Inflammation
Proliferation
Decreased nitric oxide
Abnormal vascular tone
Pulmonary-artery hypertension
Deoxygenation
Decreased sludging and vaso-occlusion
Decreased ischemia and necrosis
Bone marrow: decreased painful crisis
Lungs: decreased acute chest syndrome
Decreased mortality
Spleen (chronic): decreased functional asplenia?
Less-narrow cerebral artery: decreased stroke?
Decreased membrane damage
Decreased oxidation injury
Decreased stretch and mechanical injury
More normal transport and dehydration injury
More normal red-cell life span
Decreased extravascular hemolysis
Decreased intravascular hemolysis
Decreased vascular damage?
Decreased inflammation
Decreased proliferation
More normal nitric oxide
More normal vascular tone?
Decreased pulmonary-artery hypertension

HIDROXIURÉIA EM DF HOJE

- MELHORA DOS PARÂMETROS LABORATORIAIS
  - Elevação da Hb F, redução da leucometria e reticulocitose, elevação da Hb, elevação do VCM, melhora da deformabilidade das hemácias, redução do LDH...

- EFICÁCIA CLÍNICA
  - Melhora da qualidade de vida e redução dos fenômenos vaso-oclusivos, STA, hospitalizações

- PREVENÇÃO DE LESÃO ORGÂNICA CRÔNICA
  - Eficácia em prevenir, diminuir ou reverter lesões orgânicas e seu impacto na mortalidade não estão provados
  - Experiência em crianças (redução de AVC, hiperfiltração glomerular, preservação da função esplênica) → **Estudos não randomizados**
  - Seguimento das crianças por longos períodos, até adolescência

HIDROXIURÉIA EM DF HOJE

- REDUÇÃO DA MORTALIDADE
  - Pacientes de ensaio clínico randomizado para avaliação de segurança e eficácia de HU a curto prazo (**MSH**) – seguimento a longo prazo
  - Por questões éticas randomização suspensa, HU utilizada de acordo com demanda clínica
  - 9 ANOS
    - Mortalidade relacionada com baixos níveis de HbF e maior frequência de crises álgicas e STA.
    - Uso de HU reduziu de 4,5 para 2,5/ano o número de crises álgicas e reduziu em 50% as necessidades transfusionais.
    - DADOS SUGESTIVOS DE QUE PACIENTES QUE UTILIZARAM HU POR PELO MENOS 1 ANO TINHAM REDUÇÃO DE 40% NA MORTALIDADE

HIDROXIURÉIA EM DF HOJE

- REDUÇÃO DA MORTALIDADE
  - 17 ANOS
    - Avaliação de complicações do tratamento, disfunção orgânica, mortalidade e causas de morte.
    - POSSÍVEL REDUÇÃO DE MORTALIDADE EM PACIENTES LONGAMENTE EXPOSTOS A HU.
    - Ausência de toxicidades significativas a longo prazo atribuíveis ao tratamento s (inclusive incidência de neoplasias)

HIDROXIURÉIA EM DF HOJE

- SEGURANÇA
  - TOXICIDADES A CURTO PRAZO
    - Citopenias leves e reversíveis (seguimento !)
    - Sintomas TGI leves
    - Hiperpigmentaão cutânea e de unhas
    - Ùlceras de MMII (descritas em Doenças Mieloproliferativas), não há dados de associação à exposição à HU ...
  - TOXICIDADES A LONGO PRAZO
    - Estudos – LaSHS (adultos) e HUSTLE (crianças)
    - Carcinogênese?
      - Estudos de reparo do DNA
      - Dados de neoplasias em pac com DF em uso de HU → Não há risco aumentado (inclusive de SMD e Leucemias agudas), mas a preocupação permanece...
    - Em crianças as evidências são menores, mas dados sugerem que o perfil de segurança é semelhante ao dos adultos.

USO DE HU EM DOENÇA FALCIFORME – MS/BRASIL

❑ CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

1- PREENCHER TODOS OS CRITÉRIOS ABAIXO RELACIONADOS:

- Idade superior a 3 anos;
- Condições de comparecer às consultas e de realizar exames laboratoriais periódicos;
- Teste de gravidez (beta-HCG sérico) negativo para mulheres em idade reprodutiva;
- Mulheres em idade reprodutiva devem se comprometer a usar método anticoncepcional com eficácia confirmada durante a terapia com HU.

USO DE HU EM DOENÇA FALCIFORME – MS/BRASIL

❑ CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

2- PREENCHER PELO MENOS 1 DOS CRITÉRIOS ABAIXO, NOS ÚLTIMOS 12 MESES:

- Três ou mais episódios álgicos agudos com necessidade de atendimento médico hospitalar ou comprovada incapacidade produtiva (escola/trabalho);
- Mais de um evento de síndrome torácica aguda (STA) ou
- Um episódio de STA que necessitou de O2 ou transfusão sanguínea ou
- Um episódio de STA que necessitou de internação em unidade de tratamento intensivo
- Hipoxemia crônica: SO2 < 94% em duas visitas clínicas consecutivas, fora de um evento agudo ***

USO DE HU EM DOENÇA FALCIFORME – MS/BRASIL

- CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

2- PREENCHER PELO MENOS 1 DOS CRITÉRIOS ABAIXO, NOS ÚLTIMOS 12 MESES:

- Outras situações em que haja comprovação de lesão crônica de órgão (priapismo, necrose óssea, retinopatia proliferativa, entre outras);
- Concentração de Hb < 7g/dL (média de 3 valores fora de evento agudo);
- Concentração de Hb F < 8% após 2 anos de idade;
- Leucocitose > 20.000/mm3 (média de 3 valores medianos fora de evento agudo);
- Desidrogenase lática (DHL): 2 vezes acima do valor de referência para a idade
- Alterações no ecodoppler transcraniano (>200cm/s com impossibilidade de regime transfusional crônico).

USO DE HU EM DOENÇA FALCIFORME – MS/BRASIL

- CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

  - Hipersensibilidade à HU;

  - Contagem de neutrófilos inferior a 2.500mm3,; plaquetas inferior a 95.000mm3; reticulócitos inferior a 95.000mm3 e hemoglobina menor que 4,5g/dL;

  - Gestação: o uso de hidroxiuréia deve ser descontinuado três a seis meses antes da gestação devido aos possíveis efeitos teratogênicos do fármaco;

  - Aleitamento materno: considerar a importância do tratamento para a mãe (Hu é excretada no leite materno);

  - Sorologia positiva para HIV (risco de associação de HU com TARV)

USO DE HU EM DOENÇA FALCIFORME – MS/BRASIL

- CASOS ESPECIAIS

  - Devido aos possíveis efeitos teratogênicos e carcinogênicos da HU, a instituição terapêutica em crianças menores de 3 anos de idade deve ser criteriosamente analisada, levando-se em consideração o risco de morbi-mortalidade da doença.

  - Pelo menos um dos seguintes fatores devem estar presentes:

    - dactilite (antes do primeiro ano de vida);

    - concentração de Hb menor que 7g/dL (média de 3 valores fora de evento agudo);

    - contagem de leucócitos maior que 20.000/mm3 (média de 3 valores fora de evento agudo).

USO DE HU EM DOENÇA FALCIFORME – MS/BRASIL

- ADMINISTRAÇÃO DA HU
  - Cápsulas em gel sólido com 500mg princípio ativo

  - DOSE INICIAL: 15mg/Kg/dia, dose única. Para o cálculo da dose utiliza-se o peso real ou o ideal, aquele que for menor.

  - DOSE MÁXIMA TOLERADA (DMT): A DMT não deve ser superior 35mg/Kg/dia. Ela é definida como a maior dose capaz de promover a melhora mais proeminente no curso clinico e laboratorial da doença, sem a ocorrência de toxicidade hematológica

USO DE HU EM DOENÇA FALCIFORME – MS/BRASIL

Tabela 1. Ajuste da dose diária de hidroxiuréia*, de acordo com a contagem de neutrófilos, contagem de plaquetas, nível da hemoglobina e contagem de reticulócitos.

	CONTAGENS CELULARES E NÍVEL DA HEMOGLOBINA		
	MUITO BAIXOS (Toxicidade hematológica) (suspender o tratamento até que contagens celulares aceitáveis sejam atingidos)	BAIXOS (Manutenção da dose utilizada no momento)	ACEITÁVEIS (ponto de corte para o ajuste da dose) (Início, Re-início, ou aumento da dose até DMT **)
Neutrófilos (mm³)	< 2000	2.000 - 2.500	> 2.500
Plaquetas (mm³)	< 80.000	80.000 - 95.000	> 95.000
Hemoglobina (g/dL)	< 4,5	4,5 - 5,3	4,5 - 5,3
Reiticulócitos (mm³) ***	< 80.000	80.000 - 95.000	> 95.000

* adaptada de Platt OS. NEJM 2008; 358: 1362-9, ** DMT = dose máxima tolerada *** a contagem de reticulócitos se faz necessária até que a Hb atinja um valor maior que 9 g/dL

USO DE HU EM DOENÇA FALCIFORME – MS/BRASIL

CONDUTA DURANTE A OCORRÊNCIA DE TOXICIDADE

- Descontinuar a HU até a recuperação hematológica, renal, hepática ou gastrointestinal.

- A dose de reinício da terapêutica é de 5mg/Kg menor que a dose que em utilização anteriormente à suspensão. Prosseguir com aumento progressivo

TEMPO DE TRATAMENTO (CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO)

- O tratamento deve ser de pelo menos 2 anos e mantido por tempo indeterminado de acordo com a resposta clinica e laboratorial.
- Cerca de 25% das pessoas não respondem à HU – suspender !

USO DE HU EM DOENÇA FALCIFORME – MS/BRASIL

BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Abolição ou diminuição dos episódios de dor;
- Aumento da produção de HbF;
- Aumento, mesmo que discreto, da concentração total da Hb;
- Diminuição dos episódios de síndrome torácica aguda;
- Diminuição do número de hospitalizações;
- Diminuição do número de transfusões sangüíneas;
- Regressão ou estabilização de danos em órgãos ou tecidos;
- Melhora do bem-estar e da qualidade de vida e maior sobrevida.

USO DE HU EM DOENÇA FALCIFORME – MS/BRASIL

❑ MONITORIZAÇÃO

1- EXAMES BASAIS (ANTES DO INÍCIO DO TRATAMENTO):

- Hemograma com contagem de plaquetas e reticulócitos ;
- Eletroforese de Hb com dosagem de HbF ;
- Sorologias para hepatite B, hepatite C e HIV;
- AST, ALT e creatinina;
- Ácido úrico;
- Beta-HCG sérico.

USO DE HU EM DOENÇA FALCIFORME – MS/BRASIL

- MONITORIZAÇÃO

2- EXAMES DE SEGUIMENTO

- Hemograma completo e reticulócitos;
  - até dose de manutenção: a cada 2 semanas;
  - após dose de manutenção: a cada 4 semanas.

- Creatinina : toxicidade renal se creatinina superior a 50% ao valor basal

- AST e ALT: toxicidade hepática se ALT maior que duas vezes o limite superior.
  - até dose de manutenção: a cada 4 semanas;
  - após dose de manutenção: a cada 12 semanas.

- Hemoglobina Fetal:
  - até dose de manutenção: a cada 8 semanas;
  - após dose de manutenção: a cada 24 semanas.

USO DE HU EM DOENÇA FALCIFORME – MS/BRASIL

ASPECTOS PRÁTICOS

1. HU está incluida como medicamento do Componente Especializado
2. Instituições habilitadas
3. A dispensação de HU para DF tem fluxo específico e diversa daquela utilizada para as Doenças Mieloproliferativas (códigos de APAC de Oncologia, Instituições habilitadas como UNACOM e CACOM)
4. Há formalidades imprescindíveis:

CNS, e comprovante de endereço do paciente,

Prescrição médica de acordo com o preconizado pelo PCDT; CID,dados clínicos;

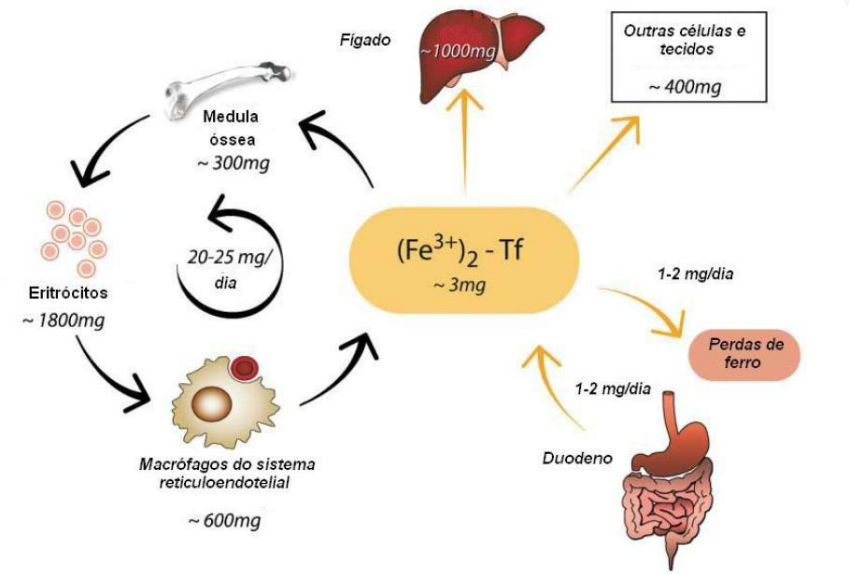
Preenchimento do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;

Preenchimento da Ficha Farmacoterapêutica (farmacêutico), incluindo exames laboratoriais e relato de eventos adversos;

Cadastro no Hórus

QUELAÇÃO DO FERRO EM DOENÇA FALCIFORME

QUELAÇÃO DO FERRO EM DOENÇA FALCIFORME



Homeostase sistêmica de ferro. Tf, transferrina. Adaptado de Hentze *et al.*, 2004.

- O ferro participa de inúmeros processos metabólicos essenciais, incluindo transporte de oxigênio e elétrons e síntese de DNA

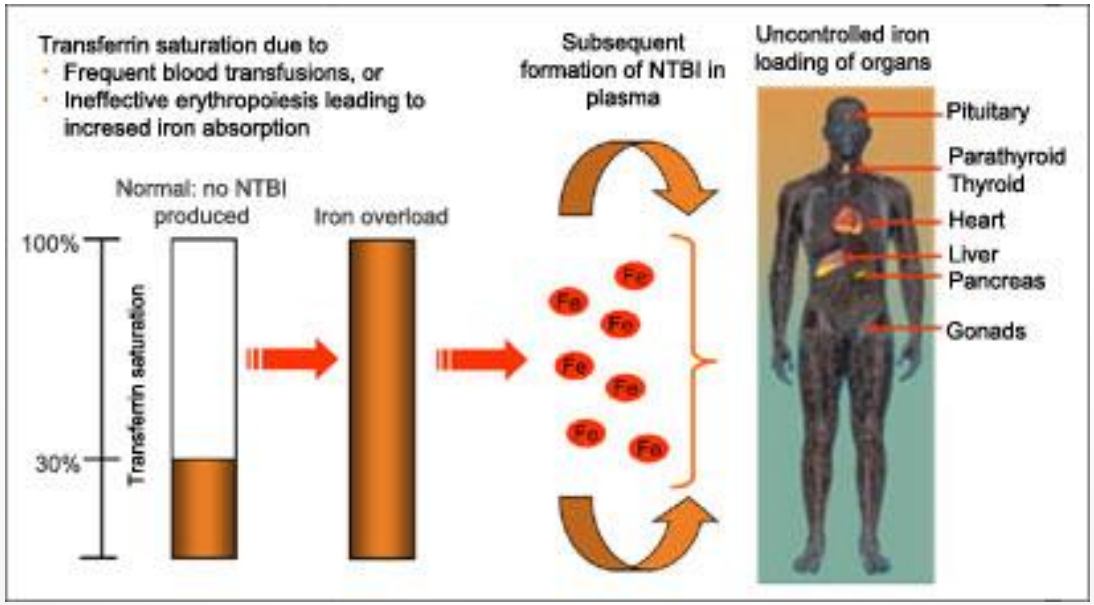
- FISIOLOGIA
  - As necessidades diárias de ferro são pequenas (cerca de 1mg/dia)
  - As perdas diárias fisiológicas são pela descamação epitelial, secreções intestinais e menstruação (cerca de 1mg/dia, podendo ser 1,5 a 2,0mg/dia em mulheres)

- SOBRECARGA DE FERRO
  - Os "estoques" de ferro superam as necessidades e a capacidade orgânicas de excreção e armazenamento fisiológico

QUELAÇÃO DO FERRO EM DOENÇA FALCIFORME

- Todo aumento do aporte de ferro pode portanto resultar em acúmulo tecidual de ferro

- Quando o acúmulo de ferro supera a capacidade celular de estocagem "segura", pode ocorrer dano tecidual



SOBRECARGA DE FERRO NA DOENÇA FALCIFORME - TRANSFUSÕES

- Tratamento da anemia sintomática
  - Sequestro esplênico
  - Crises aplásticas
  - Algumas cirurgias
  - Quadros infecciosos graves com repercussão sistêmica
- Redução dos níveis de Hemoglobina S
  - AVC – profilaxia de recorrência ou se DTC alterado
  - ICC
  - Hipertensão pulmonar crônica
  - Crises vaso-oclusivas recorrentes

- **Transfusão de troca ou eritrocitoaférese são alternativas**

SOBRECARGA DE FERRO NA DOENÇA FALCIFORME

- MAS OS REGIMES DE TRANSFUSÃO CRÔNICA, OU AS TRANSFUSÕES AGUDAS RECORRENTES, GERAM UMA SEGUNDA DOENÇA ...
- Cada concentrado de hemácias tem cerca de 200-250mg de ferro
- O acúmulo de ferro do paciente pode chegar a 8-16mg/dia
- Armazenamento inicial nos macrófagos hepáticos, e a seguir no parênquima hepático, miocárdio e órgãos endócrinos

DIAGNÓSTICO DA SOBRECARGA DE FERRO

- CLÍNICO E LABORATORIAL
  - O paciente costuma ser assintomático até que estoques de ferro sejam superiores a 60g
  - Coloração escura da pele, dor articular, adinamia, fadiga, perda ponderal, estigmas de hepatopatia crônica, sinais e sintomas de ICC, arritmias, diabetes melitus, hipogonadismo, etc...

  - Ferritina – limitações ...
  - Saturação da Transferrina – mais específico, menos sensível

  - Biópsia Hepática é o "padrão ouro". Conteúdo de ferro descrito em mg/g de tecido hepático seco – invasivo; limitações d ordem prática.
  - RMN T2 – maior acurácia para aferição da concentração de ferro hepático . Custo elevado; pouco disponível.

QUANDO INICIAR TERAPIA QUELANTE ?

Guideline NIH 2002 [1] recomenda iniciar terapia quelante quando:

- Pacientes tenham recebido mais de 120 ml/kg de concentrados de hemácia
- Ferritina sérica basal >1000ng/dl;
- LIC ≥ 7 mg Fe/g peso seco;

Guideline UK 2008 [2] recomenda iniciar terapia quelante (DFO ou DFX) quando :

- Pacientes tenham recebido mais de 20 transfusões de concentrados de hemácia
- LIC ≥ 7 mg Fe/g peso seco;

Variável	Normal	Sobrecarga de Ferro		
		Leve	Moderada	Grave
Ferritina (ng/mL)	< 300	≥ 300 a < 1000	≥ 1000 a < 2500	≥ 2500
CHF (mg Fe/g ps)	< 3	3 a 7	>7 a <15	≥ 15
T2* (ms)	≥ 20	≥ 14 a < 20	≥ 8 a < 14	< 8

CHF=concentração hepática de ferro

Fibrose, Cirrose Hepática, Diabetis Mellitus,

Doença Cardíaca e Morte Precoce

QUELAÇÃO DE FERRO

- PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS EM SOBRECARGA DE FERRO – Portaria SAS 853, 05/12/2011

- CRITÉRIOS DE INCLUSÃO
  - Anemia Crônica não ferropriva, em regime de transfusão (> 6 transfusões/ano) e:
    - Ferritina > 1000ng/ml OU
    - Bx Hépática com concentração de ferro > 3,2mg/g de fígado seco OU
    - RMN T2 com sobrecarga cardíaca ou hepática de ferro

- CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO
  - Doença de base considerada curada – flebotomia
  - Hipersensibilidade ao medicamento
  - Disfunções orgânicas que impeçam o uso do quelante (de acordo com o prescrito)
  - Idade – de acordo com o quelante (deferiprona > 6 anos)

QUELAÇÃO DE FERRO

❑FÁRMACOS

❑ DESFEROXAMINA

- ❑ Frasco-ampola de 500mg
- ❑ Dose 20-50 mg/Kg/dia em infusao de 8 a 12 horas SC;
- ❑ Difícil adesão : infusão SC prolongada, edema e dor no local de aplicacão
- ❑ Alternativa: 2000mg EV durante a transfusão
- ❑ **Eventos adversos:**
  - ❑ Toxicidade Oftalmológica e auditiva;
  - ❑ Hipotensão, anafilaxia, efeitos TGI
  - ❑ Retardo de crescimento, com displasia da cartilagem de ossos longos.
  - ❑ Não fazer se ClCr < 30ml/min, exceto de diálise

❑ ÚNICO QUELANTE COM REDUÇÃO DA MORBI-MORTALIDADE A LONGO PRAZO !!

QUELAÇÃO DE FERRO

❑FÁRMACOS

❑ DEFERIPRONA

- ❑ Comprimidos de 500mg
- ❑ Dose varia de 75-100mg/Kg/dia 3x ao dia
- ❑ Na ANVISA não tem registro para uso em DF
- ❑ Não usar em < 6 anos e gestantes ou nutrizes
- ❑ **Eventos adversos**:
  - ❑Neutropenia,agranulocitose,
  - ❑Náuseas, vômitos, artropatias

QUELAÇÃO DE FERRO

❑FÁRMACOS

❑ DEFERASIROX

- ❑ Comprimidos de 125mg, 250mg e 500mg
- ❑ DOSE: 20mg/Kg/dia até 40mg/Kg/dia
- ❑ Não usar em crianças < 2 anos, e gestantes ou nutrizes
- ❑ Não usar se Hepatite C ou B em atividade, BAV Grau II ou III, alargamento de QT, uso de cardiotônicos, ClCr < 40ml/min ou cretinina 2x limite superior da normalidade
- ❑ **Eventos adversos:**
  - ❑ Elevação da creatinina
  - ❑ Elevação das transaminases
  - ❑ Perda auditiva e visual, efeitos TGI, eritema de pele,

QUELAÇÃO DE FERRO

- PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS EM SOBRECARGA DE FERRO – Portaria SAS 853, 05/12/2011

- MONITORIZAÇÃO
  - Hemograma trimestral (deferiprona – hemogramas mais frequentes no início)
  - Creatinina, transaminases, gama-GT, FA, bilirrubinas e ferritina trimestral
  - Avaliação oftalmológica e auditiva inicial e 1 vez ao ano

MONITORIZAÇÃO EM USO DE DEFERASIROX

Exame	Frequência
Creatinina Sérica	2 Vezes Antes de Iniciar o Tratamento Semanalmente no 1º Mês de TTO 1 Vez ao Mês Após o 1º Mês de TTO
Exame Oftalmológico / Auditivo	1 Vez ao Início do Tratamento 1 Vez ao Ano
Ferritina Sérica	1 Vez ao Mês
Função Hepática	1 Vez ao Mês
Hemograma	1 Vez ao Mês
Proteinúria	1 Vez ao Mês

* Obs.: Recomendar hidratação adequada para os pacientes, principalmente em vigência de diarréia ou vômitos.

QUELAÇÃO DE FERRO

- OBJETIVOS DO TRATAMENTO
  - Reduzir os estoque de ferro no organismo
  - Minimizar o risco de aparecimento de efeitos adversos e diminuir a ocorrência das complicações associadas à sobrecarga de ferro
  - Tentar manter ferro corporal em níveis normais pode ser impossível, mas tentar conc. hepática de 3,2 a 7,0 mg/g (com desferoxamina, as toxicidades são mínimas para este objetivo)
  - Redução da mortalidade relacionada à sobrecarga de ferro

  - NA PRÁTICA:
  - Redução da ferritina idealmente para < 1000ng/ml (manter se transfusões continuam)
  - Redução das complicações orgânicas – hepatopatia e ICC

QUELAÇÃO DE FERRO

❑ CONSIDERAÇÕES

- ❑ O metabolismo e a cinética do ferro são diferentes na DF e estudos são necessários para avaliar qual o impacto da sobrecarga de ferro na morbidade e sobrevida destes pacientes;

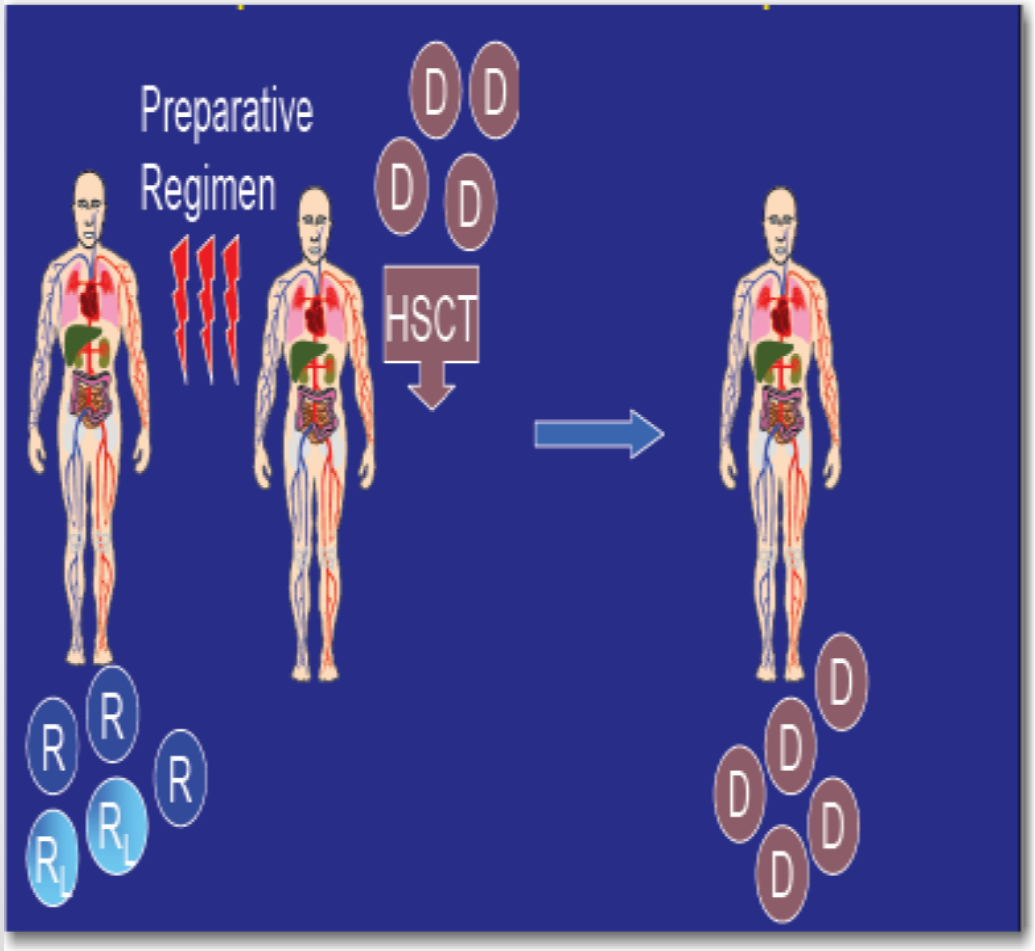
- ❑ Sobrecarga de Ferro é uma complicação mais tardia na DF e algumas evidências sugerem um menor impacto da sobrecarga de ferro na DF em relação aos pacientes com talassemia

- ❑ Fisiopatologia da Doença Falciforme e seu estado inflamatório crônico pode ser fator protetor (liberação mais restrita do ferro)

- ❑ A terapia quelante de ferro está disponível aos pacientes com DF e deve ser instituída de forma individualizada e oportuna, de acordo com o PCDT do MS

Transplante de Células-tronco Hematopoéticas na Anemia Falciforme

Transplante na anemia falciforme



- Única estratégia terapêutica curativa
- Recurso ainda não regulamentado por portaria do Ministério da Saúde no Brasil

Primeiro transplante em Anemia Falciforme

BONE-MARROW TRANSPLANTATION IN A PATIENT WITH SICKLE-CELL ANEMIA

F. Leonard Johnson, M.B.B.S.,
A. Thomas Look, M.D., Jon Gockerman, M.D.,
Mary R. Ruggiero, P.N.P.,
Luciano Dalla-Pozza, M.B.B.S.,
and Frederic T. Billings III, M.D.

SICKLE-CELL anemia affects 1 in 600 of the U.S. black population and accounts for 80,000 deaths annually throughout the world.[1,2] Current therapy is

From the Division of Marrow Transplantation, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tenn.; the University of Alabama Hospital, Birmingham, Ala.; and Our Lady of the Lake Regional Medical Center, Baton Rouge, La. Address reprint requests to Dr. Johnson at St. Jude Children's Research Hospital, 332 North Lauderdale, P.O. Box 318, Memphis, TN 38101.

Supported in part by a Cancer Center Support (CORE) Grant (CA 21765), a Leukemia Program Project Grant (CA 20180), and the American Lebanese Syrian Associated Charities.

Presented in part at the 25th Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Francisco, 1983.

- 1983
- 8 anos de idade
- LMA + anemia falciforme
- Doador aparentado: irmão com traço falciforme

Primeiro transplante em Anemia Falciforme

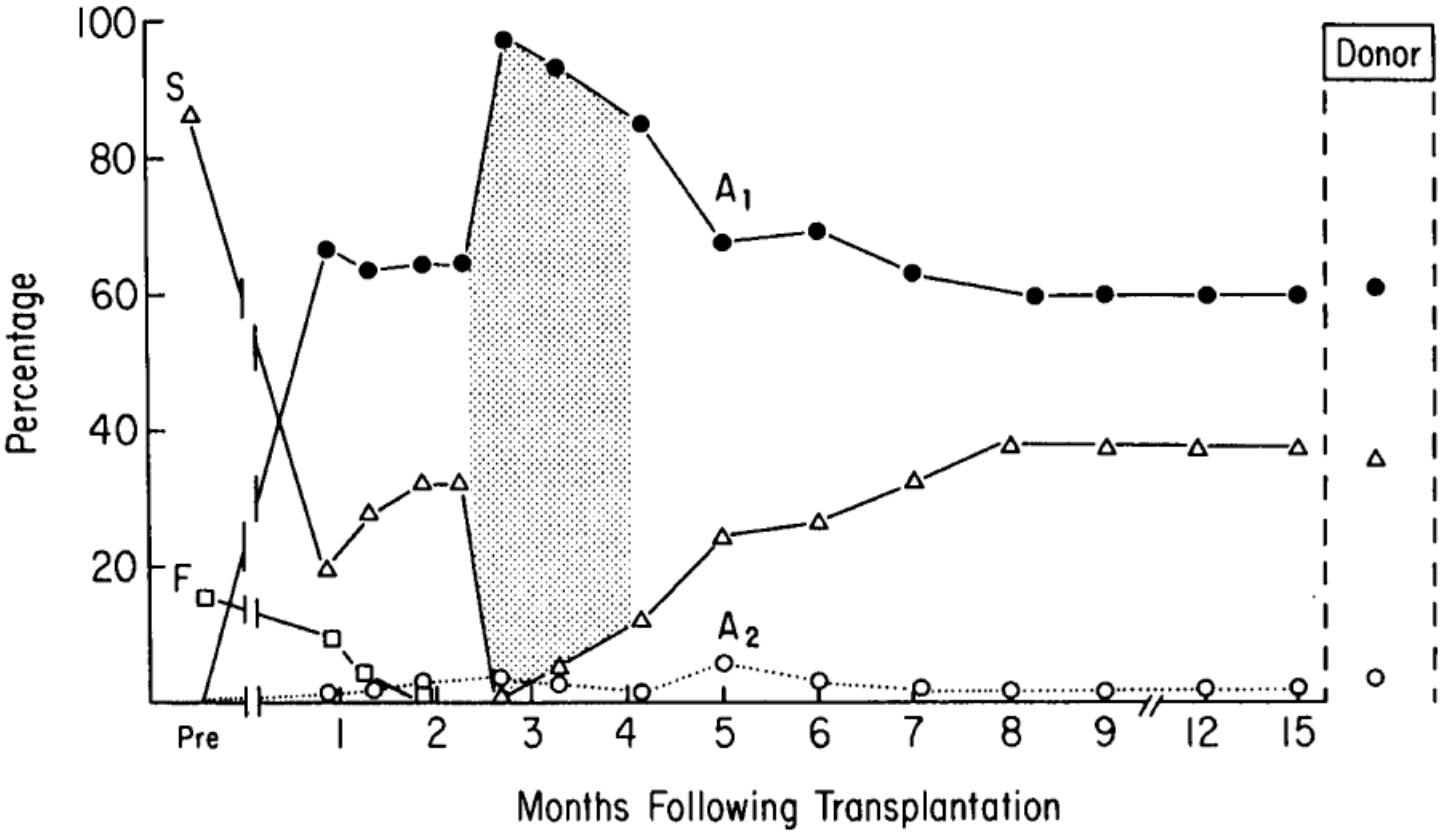


Figure 3. Hemoglobin Electrophoretic Pattern before and after Transplantation.

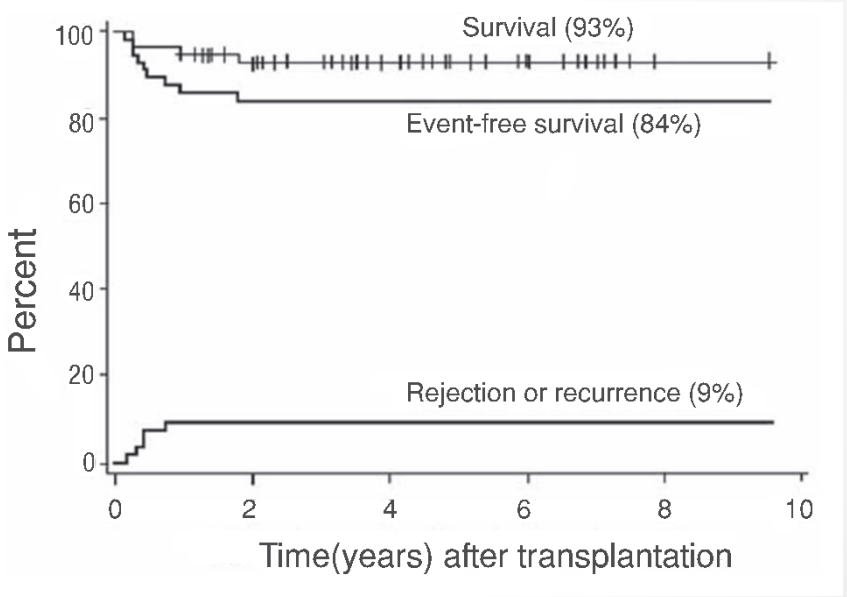
Transplante na anemia falciforme

Tabela 4. Transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico mieloablativo para anemia falciforme

	EUA	França	Bélgica	CIBMTR	Brasil
Número	59	87	50	67	8 casos
Idade (mediana)	9,9	9,5	7,5	10	
Condicionamento	BuCy/ATG BuCy/Campath	BuCy BuCy/ATG	BuCy BuCy/TLI BuCy/ATG	BuCy	BuCy/ATG FluBu Mel ATG
Fonte CTH	MO	MO Cordão Cordão MO CTHP	MO Cordão	MO CTHP Cordão	MO
Quimerismo misto?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Rejeição/ recidiva doença	5 (8,5%)	7 (8%)	5 (10%)	9 (13%)	1/8 casos
Nº com DECH	Aguda 25% Crônica 12%	Aguda 20% Crônica 12,6%	Aguda 40% Crônica 20%	Aguda 10% Crônica 22%	Aguda zero Crônica zero
Nº de óbitos	4 (7%)	6 (7%)	2 (4%)	3 (4,5%)	zero
Sobrevida livre de eventos	50 (85%)	74 (85%)	43 (86%)	55 (82%)	100%
Sobrevida Global	93%	93%	96%	95,5%	100%

Transplante na anemia falciforme

- Estudos clínicos
  - 2-16 anos
  - AVC, STA ou crises álgicas intensas e recorrentes
- Condicionamentos mieloablativos
- Fonte de células-tronco: MO
- Doador aparentado



Indicações de transplante

Table 2: **Indications for BMT in sickle cell disease (SCD)**

1. Definite indication for HSCT:

- One or more of the following clinical complications:
  - SCD-related neurological deficit, stroke or subarachnoid haemorrhage
  - Recurrent acute sickle chest syndrome (>2 episodes) which has failed to respond to a trial of hydroxycarbamide of at least 6 months or where hydroxycarbamide is contraindicated
  - Recurrent, severe debilitating pain due to vaso-occlusive crises which has failed to respond to a trial of hydroxycarbamide of at least 6 months or where hydroxycarbamide is contraindicated
- Age ≤16 years
- HLA-matched family donor

2. Candidates who may be considered for HSCT in special circumstances:

- Problems relating to future medical care e.g. unavailability of adequately screened blood products
- SCD relapsing after previous HSCT
- Transfusion-dependent S-β^0 thalassaemia
- Adults aged 17–35 years (as part of clinical trial)

Modified from the British Paediatric Haematology Forum Criteria (Amrolia et al., 2003a)

Transplante na anemia falciforme

- Procedimento ainda aguardando regulamentação pelo Ministério da Saúde

TMO em anemia falciforme

23/05/2013

FOLHA DE S.PAULO

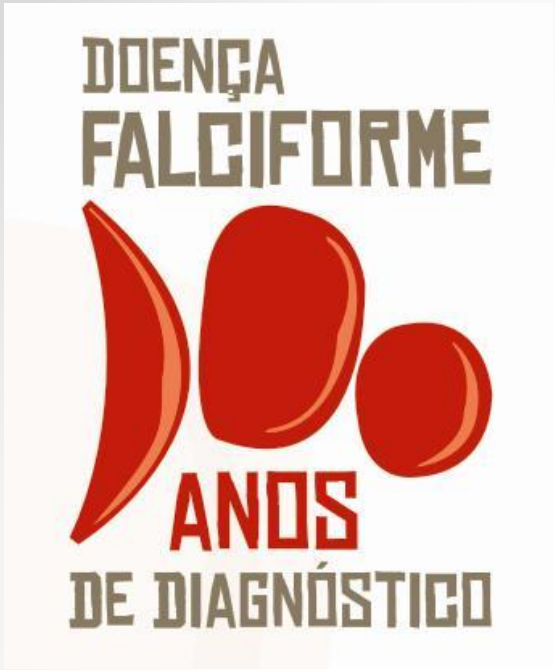
★ ★ ★ UM JORNAL A SERVIÇO DO BRASIL

Jornal Folha de S. Paulo repercute defesa de especialistas quanto a incorporação do TMO como opção terapêutica à doença falciforme. Diretor da SBTMO e do CEMO (Inca), Luis Fernando Bouzas, explica que revisão do regulamento técnico do TMO ocorrerá ainda neste ano.

Na matéria "Médicos pedem aval para técnica que pode curar anemia falciforme", publicada pelo jornal Folha de S. Paulo, de 18 de maio, especialistas defendem incorporação do TMO como opção terapêutica à doença falciforme.

Procurado pela reportagem da Folha, o diretor do Centro de Transplante de Medula Óssea do Inca (Instituto Nacional de Câncer), Luis Fernando Bouzas, relatou que está prevista revisão do regulamento técnico do TMO ainda para este ano. Segundo ele, o procedimento será permitido com base em critérios rígidos. Também falaram ao jornal, os membros da SBTMO, Belinda P. Simões (FMUSP-RP) e Carmem Vergueiro (UFPR).

Confira a reportagem na íntegra



OBRIGADA !