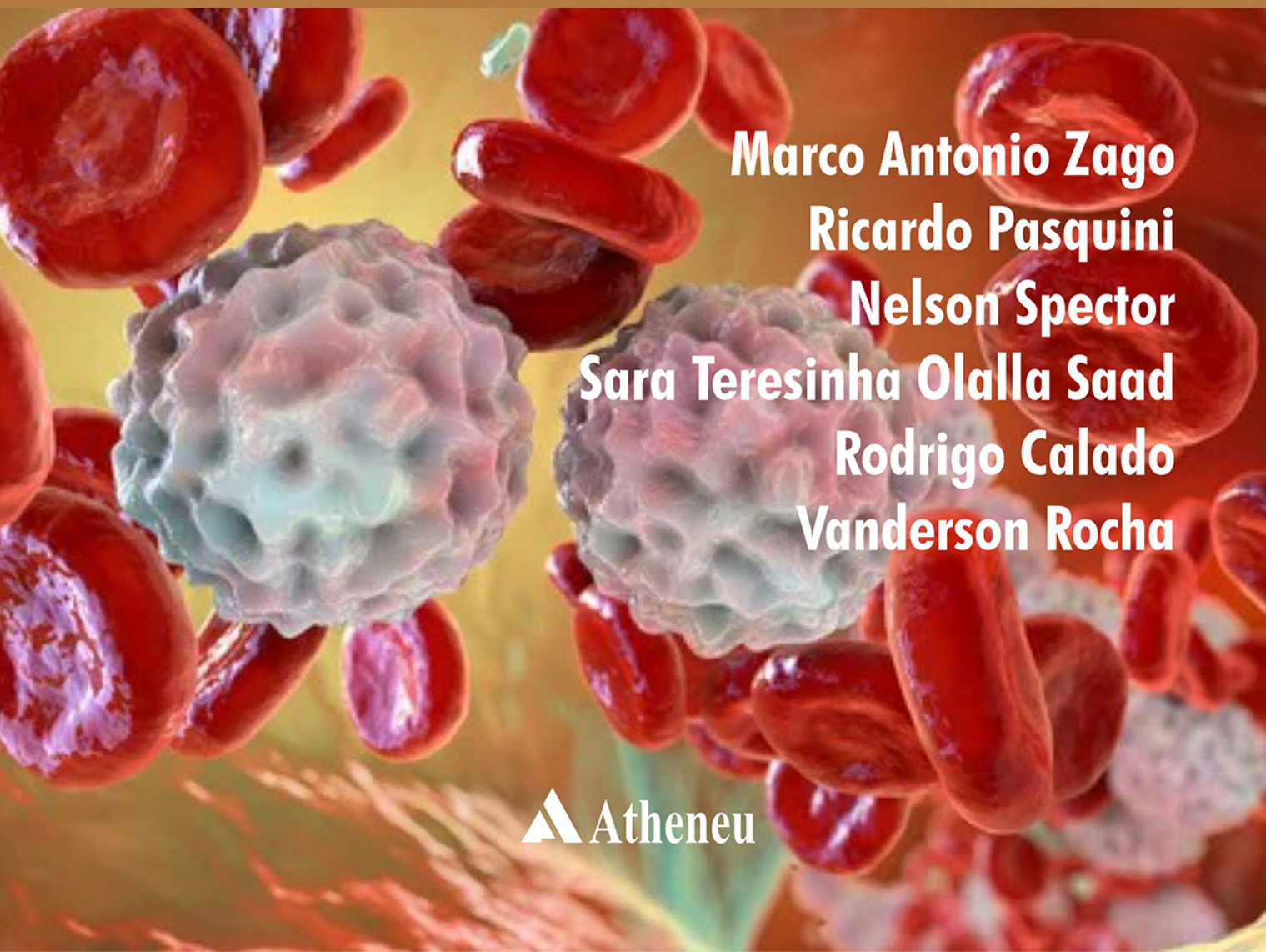
2ª edição

TRATADO DE HEMATOLOGIA



Marco Antonio Zago
Ricardo Pasquini
Nelson Spector
Sara Teresinha Olalla Saad
Rodrigo Calado
Vanderson Rocha

Atheneu



TRATADO DE HEMATOLOGIA

2ª Edição

TRATADO DE HEMATOLOGIA

2ª Edição

Editores

Marco Antonio Zago

Ricardo Pasquini

Nelson Spector

Sara Teresinha Olalla Saad

Rodrigo Calado

Vanderson Rocha

Atheneu



Seção • 4

Distúrbios das Hemácias e do Metabolismo do Ferro, da Vitamina B12 e dos Folatos

Resumo dos capítulos

capítulo 21. Metabolismo do ferro e sobrecarga de ferro

capítulo 22. Deficiência de ferro

capítulo 23. Anemia megaloblástica

capítulo 24. Aplasia pura de série vermelha adquirida

capítulo 25. Síndromes hemolíticas

capítulo 26. Anemias hemolíticas imunes

capítulo 27. Anemias por defeitos do metabolismo e da membrana das hemácias

capítulo 28. Estrutura e genética das globinas e do heme, hemoglobinopatias e porfirias

capítulo 29. Anemia falciforme

capítulo 30. Talassemias

capítulo 31. Outras anemias congênitas

capítulo 32. Anemia da inflamação, da insuficiência renal e das doenças endócrinas

capítulo • 29

Anemia Falciforme

Fernando Ferreira Costa • Nicola Conran • Kleber Yotsumoto Fertrin

INTRODUÇÃO

O eritrócito tem estrutura e propriedades metabólicas extremamente complexas, as quais, ainda hoje, são objeto de investigações. O perfeito equilíbrio entre seus diversos constituintes, como a membrana celular, as enzimas e a hemoglobina, é extremamente complexo e, na opinião de vários investigadores, um verdadeiro "convite ao desastre". A hemoglobina representa importante fator de controle da integridade do eritrócito. Sua elevada concentração, perto de 30 g/dL, possibilita à hemácia operar com máxima eficiência, mas implica, em contrapartida, problema secundário potencial ou pequenas alterações. A anemia falciforme é um exemplo clássico de uma alteração mínima na estrutura de hemoglobina, capaz de provocar, sob determinadas circunstâncias, uma interação molecular singular e uma drástica redução na sua solubilidade.

Eritrócitos "peculiarmente alongados e em forma de foice" foram descritos pela primeira vez por Herrick, em 1910, no sangue de um indivíduo anêmico de origem africana. No Brasil, a primeira referência a um paciente com anemia falciforme se deve a Castro, em 1933. Pauling *et al*. demonstraram, em 1949, que indivíduos que sofriam de anemia falciforme possuíam hemoglobina que diferia da normal pela ausência de duas cargas negativas, inaugurando, assim, um novo capítulo na Medicina – o das Moléstias Moleculares.

FISIOPATOLOGIA

A alteração molecular primária na anemia falciforme é representada pela substituição de uma única base no códon 6 do gene da globina β: uma adenina (A) é substituída por uma timina (T) (GAG→GTC). Essa mutação resulta na substituição do resíduo glutamil na posição β6 por um resíduo valil (β6Glu→Val) e tem por consequência a polimerização das moléculas dessa hemoglobina anormal (HbS) quando desoxigenadas.

A substituição do ácido glutâmico por valina na posição β6 ocorre na superfície da molécula, sem provocar alterações significativas em sua conformação global. A hemoglobina S na conformação oxi é isomorfa à hemoglobina normal, sugerindo que a estrutura das duas moléculas (exceto pela substituição do aminoácido) é similar. As solubilidades das hemoglobinas oxigenadas A e S são semelhantes, embora pequenas diferenças tenham sido detectadas em tampão fosfato concentrado. Em soluções diluídas, as propriedades físicas das hemoglobinas desoxigenadas A e S também são parecidas. No entanto, soluções concentradas de desoxi-hemoglobina S e desoxi-hemoglobina A diferem grandemente, fato que fornece as bases físico-químicas da gelificação e da falcização. A hemoglobina S, quando desoxigenada *in vitro*, torna-se relativamente insolúvel e agrega-se em longos polímeros, os quais polímeros resultam do alinhamento de moléculas de hemoglobina S, unidas por ligações não covalentes. Na descrição desse fenômeno, os termos polimerização, agregação e gelificação são usados como sinônimos. A polimerização da desoxi-hemoglobina S depende de numerosas variáveis, como concentração de oxigênio, pH, concentração de hemoglobina S, temperatura, pressão, força iônica e presença de hemoglobinas normais (**Figura 29.1**).

Somente a forma desoxigenada de hemoglobina S sofre polimerização. O fenômeno não ocorre, normalmente, com nenhuma das formas cuja conformação se assemelha à oxi-HbS, como meta-HbS, carboxi-HbS ou cianometa-HbS. A polimerização da hemoglobina S é o evento fundamental na patogenia da anemia falciforme, resultando na alteração da forma do eritrócito e na acentuada redução de sua deformabilidade.

A hemoglobina fetal (HbF) inibe a polimerização, fenômeno responsável pela redução de sintomatologia clínica nos pacientes com elevados níveis de Hb fetal. Da mesma forma, a HbA participa pouco do polímero , razão para a quase ausência de anormalidades clínicas nos heterozigotos para o gene da hemoglobina S.

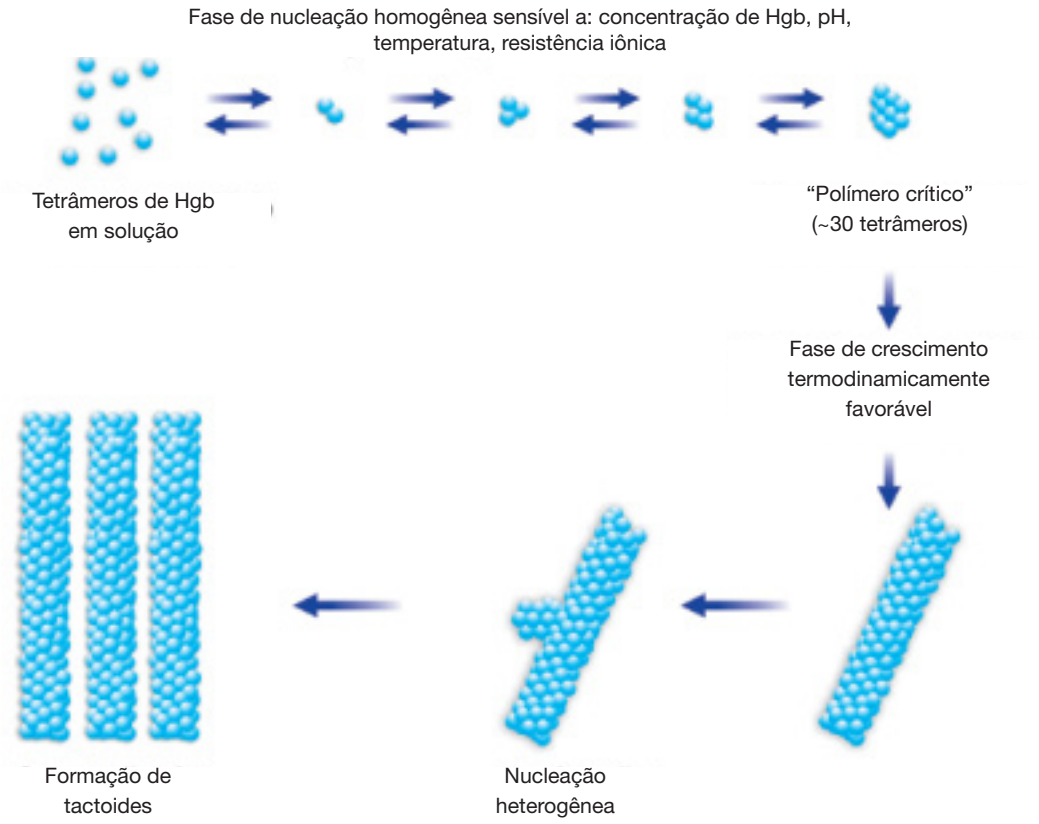


Figura 29.1. A polimerização das moléculas de HbS envolve várias fases e o retardo do processo depende de vários fatores, como concentração intracelular de HbS, temperatura, pH e concentração de íons.

CINÉTICA DA FALCIZAÇÃO

Todas as hemácias que contêm, predominantemente, hemoglobina S podem adquirir a forma falciforme clássica após desoxigenação, em decorrência da polimerização intracelular da desoxi-HbS, processo normalmente reversível após a reoxigenação. No entanto, a repetição frequente desse fenômeno provoca lesão de membrana em algumas células, fazendo com que a rigidez e a configuração em forma de foice persistam mesmo após a reoxigenação.

Assim, esses eritrócitos, denominados genericamente "células irreversivelmente falcizadas" ou células densas, retêm permanentemente a forma anormal, mesmo na ausência de polimerização intracelular de hemoglobina.

Em decorrência de sua acentuada rigidez, as células irreversivelmente falcizadas têm vida-média reduzida e contribuem significativamente para a anemia hemolítica dos pacientes. No entanto, o quadro clínico da anemia falciforme, contrastando com as demais formas de anemia hemolítica, não dependem substancialmente dos sintomas causados pela anemia propriamente, mas da ocorrência de lesões orgânicas causadas pela inflamação e pela obstrução vascular, bem como das chamadas "crises de falcização".

Nos períodos entre as crises, a "fase estável", os pacientes evoluem praticamente assintomáticos, a despeito da anemia persistente, com níveis de hemoglobina variáveis, mas, em geral, ao redor de 8 g/dL.

O PROCESSO VASO-OCLUSIVO

O fenômeno de vaso-oclusão ocorre, geralmente, na microcirculação. No entanto, grandes artérias, principalmente nos pulmões e no cérebro, também podem ser afetadas. Atualmente, acredita-se que o fenômeno vaso-oclusivo compreende um processo com várias etapas, envolvendo interações de hemácias, leucócitos ativados, células endoteliais, plaquetas e proteínas do plasma (**Figura 29.2**). A liberação intravascular de hemoglobina pelas hemácias fragilizadas, além da vaso-oclusão recorrente e dos processos de isquemia e reperfusão, leva a dano e ativação das células endoteliais da parede do vaso. Como consequência, há indução de uma resposta inflamatória vascular e a adesão de células brancas e vermelhas à parede dos vasos sanguíneos. Tal fato, associado a uma redução na biodisponibilidade de Óxido Nítrico (NO) no interior do vaso e ao estresse oxidativo, pode ocasionar, em alguns casos, uma redução no fluxo sanguíneo e, finalmente, a vaso-oclusão.

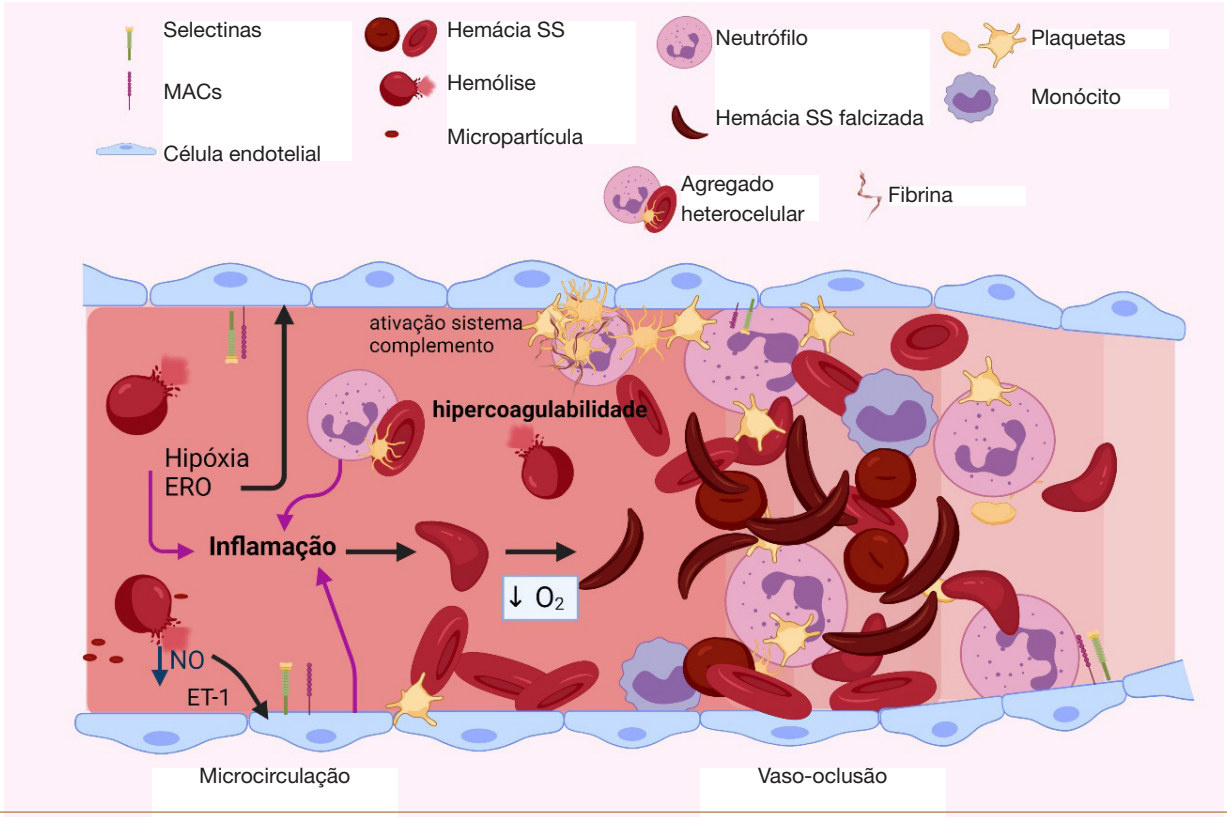


Figura 29.2. Mecanismo de vaso-oclusão na anemia falciforme. O contato direto das hemácias SS e a presença de hemólise intravascular levam à ativação das células endoteliais que revestem o vaso. A presença da heme livre na circulação tem efeito deletério no vaso e ainda consome o óxido nítrico (NO) sintetizado pelas células endoteliais. Com a presença de espécies reativas de oxigênio (ERO), a hipóxia e os vasoconstritores, como endotelina-1 (ET-1), contribuem para a ativação das células endoteliais. O estado de hipercoagulabilidade leva a níveis aumentados de fator tecidual (FT), fator ativador de plaquetas (FAP), fator de von Willebrand (FvW) e ativação plaquetária. A ativação do endotélio também conta com a presença das plaquetas ativadas no vaso sanguíneo e sua adesão à parede vascular. A hemólise intravascular também pode contribuir para a ativação da via alternativa do complemento, com a ativação das moléculas C3b e C5b9. Após sua ativação, as células endoteliais aumentam a expressão das moléculas de adesão celular (MAC) e das selectinas (como ICAM-1, VCAM-1 e E-selectina) na superfície do vaso. Junto aos leucócitos e às plaquetas, essas células endoteliais liberam citocinas e quimiocinas como IL-8, IL-6, IL-1β e TNF-β, que contribuem para a inflamação vascular e a ativação das células sanguíneas. Os leucócitos, as plaquetas e as hemácias aderem à parede vascular devido à sua ativação e à expressão de moléculas de adesão, também podendo haver interações heterotípicas entre leucócitos, plaquetas e hemácias. A vasoconstrição elevada e a obstrução física do vaso ocasionam uma redução no fluxo sanguíneo, com consequentes redução na oxigenação da HbS e falcização das hemácias, dificultando a passagem do sangue e, finalmente, resultando em vaso-oclusão.

- **A vaso-oclusão e o endotélio:** a falcização repetida de hemácias SS pode levar a dano da membrana dos eritrócitos, com a exposição de proteínas na superfície celular e a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO). As células falcizadas e a própria hemoglobina liberada no vaso pelo processo de hemólise podem ocasionar danos às células endoteliais que revestem a parede vascular. A subsequente ativação das células endoteliais tem consequências significativas, que incluem a expressão de moléculas de adesão, como VCAM-1 (molécula de adesão vascular-1), ICAM-1 (molécula de adesão intercelular-1) e e-selectina na superfície celular e a produção de citocinas e quimiocinas como IL-8, IL-6 e GM-CSF (fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos). O endotélio ativado ainda libera fatores procoagulantes e fatores vasoconstritores potentes, como as endotelinas 1 e 2 (ET-1, ET-2).

- **A vaso-oclusão e a hemólise:** alterações nas propriedades físico-químicas das hemácias SS e ciclos repetidos de falcização tornam essas células extremamente frágeis. A destruição das hemácias (ou hemólise) pode ocorrer tanto extravascularmente, em órgãos, quanto intravascularmente. A hemólise intravascular é um evento extremamente inflamatório, durante o qual a liberação de hemoglobina, a molécula heme e outros padrões moleculares associados a danos (DAMPS) potentes (como ATP) na circulação podem desencadear respostas imunes inatas e ativação pan-celular. Além dos processos inflamatórios que são induzidos pela hemólise, a hemólise intravascular resulta em redução importante na biodisponibilidade do NO na circulação, principalmente devido a seu consumo pela hemoglobina livre. Como o NO (produzido

constitutivamente pelas células endoteliais) é responsável pela regulação do tônus vasomotor, o resultado principal da redução de sua disponibilidade é a inibição da vasodilatação dependente de NO na vasculatura, contribuindo para a vasoconstrição e, portanto, favorecendo potencialmente a vaso-oclusão e participando da fisopatogenia de algumas manifestações da AF, como hipertensão pulmonar e priapismo. A diminuição em NO vascular pode contribuir para ativação endotelial e plaquetária nos vasos.

- **A vaso-oclusão, os processos de isquemia-reperfusão e a lesão dos órgãos:** os processos vaso-oclusivos são extremamente inflamatórios. A isquemia dos vasos sanguíneos, seguida por sua reperfusão quando o fluxo sanguíneo é restaurado, leva à liberação de múltiplos DAMP, como proteínas extracelulares de choque térmico, DNA circulante, proteína HMGB1 e IL-1α, bem como à geração de espécies reativas de oxigênio (ERO). A resultante ativação das células imunes inatas causa geração adicional de moléculas inflamatórias. Processos ininterruptos de vaso-oclusão, isquemia e inflamação, além de acúmulo de ferro e geração de ERO em órgãos como pulmão, rim, fígado e cérebro, podem ocasionar lesão dos tecidos e, eventualmente, fibrose.
- **A vaso-oclusão e a inflamação:** os processos contínuos de isquemia/reperfusão e hemólise intravascular já descritos na anemia falciforme, além das alterações nas hemácias, geram um estado inflamatório crônico, que exerce papel fundamental na ativação das células endoteliais e das células sanguíneas, especialmente dos leucócitos. Diversas moléculas inflamatórias se apresentam em níveis elevados na anemia falciforme, incluindo TNF-α (fator de necrose tumoral-α), IL-1β e proteína C reativa (potentes ativadores do endotélio), além de M-CSF (fator estimulador de colônia de macrófagos), IL-3, GM-CSF, IL-8 e IL-6. Além disso, algumas proteínas anti-inflamatórias como a heme-oxigenase-1 (HO-1) e a IL 10, também estão aumentadas na anemia falciforme, possivelmente tentando limitar a produção de moléculas inflamatórias e a ativação endotelial na doença.
- **A vaso-oclusão e a adesão celular:** a vaso-oclusão é o resultado de um mecanismo complexo, que, aparentemente, culmina na adesão de células vermelhas, leucócitos e plaquetas ao endotélio e à parede vascular, podendo causar diminuição no fluxo sanguíneo. Essas alterações hemorreológicas induzem à falcização das hemácias SS, que ficam presas às aglomerações de células, causando a vaso-oclusão. A expressão de moléculas como VCAM-1, ICAM-1, selectinas e CD36 na superfície das células endoteliais ativadas levam à captura de células brancas e vermelhas, as quais, por sua vez, também apresentam propriedades adesivas aumentadas. As células vermelhas e, em especial, os reticulócitos de indivíduos com doenças falciformes apresentam maior capacidade adesiva, devido ao grande número de moléculas de adesão celular (MAC), como integrina VLA-4 (integrina α4β1), CD36, ICAM-4 e BCAM/Lu, que estão altamente expressas nessas células e interagem com as moléculas subendoteliais da parede vascular (laminina, trombospondina, fibronectina etc.) ou com as moléculas das células endoteliais. Os leucócitos, geralmente encontrados em estado ativado na circulação de indivíduos com AF, também aderem com mais facilidade ao endotélio vascular, particularmente na presença de um estímulo inflamatório. Acredita-se, atualmente, que o processo vaso-oclusivo é desencadeado pela adesão de leucócitos, especialmente os neutrófilos (já que são células grandes, com 12 μm a 15 μm, e relativamente rígidas), à parede da microvasculatura. Adicionalmente, os leucócitos aderidos podem intermediar a adesão secundária de hemácias à parede vascular e a combinação desses episódios inicia o processo vaso-oclusivo, uma vez que ocorre obstrução física dos pequenos vasos da microcirculação. A interação dos leucócitos com o endotélio é intermediada, na maior parte, pelas integrinas MAC-1 e LFA-1, além de algumas moléculas, como a L-selectina, e de ligantes da E-selectina na superfície dos leucócitos, os quais, por sua vez, interagem com as moléculas ICAM-1, P-selectina e E-selectina presentes na superfície das células endoteliais. Ademais, há indícios de que um número elevado de granulócitos circulantes está associado à maior incidência de complicações na anemia falciforme. As plaquetas, também encontradas em estado ativado na AF, podem intermediar a formação de agregados heterocelulares com leucócitos e hemácias e podem aderir ao endotélio vascular, exacerbando a inflamação local pela liberação de mediadores inflamatórios potentes. Assim, as plaquetas também apresentam papel importante no mecanismo de vaso-oclusão. Um medicamento desenvolvido usando a agregação celular como alvo terapêutico na AF é o crizanlizumabe.
- **A vaso-oclusão, a coagulação e o sistema complemento:** a fisiopatologia da AF está associada a um estado de hipercoagulabilidade. Indivíduos com AF apresentam níveis elevados de marcadores de ativação de trombina, plaquetas e células endoteliais, como dímero-D, trombina-antitrombina (TAT), ligante de CD40 solúvel (CD40L), fator tecidual (FT), fator ativador de plaquetas (FAP), fator de von Willebrand (FvW), entre outras moléculas. Há dados que indicam uma associação entre a hemólise

e a ativação da coagulação na anemia falciforme, bem como uma possível contribuição da ativação plaquetária para o AVC na doença. Contudo, é provável que a vaso-oclusão recorrente contribua para a hipercoagulabilidade, por aumentar a ativação do endotélio e das plaquetas. De forma interessante, a hemólise intravascular e a liberação da molécula heme na AF também podem contribuir para a ativação da via alternativa do complemento e a ativação das moléculas C3b e C5b9, o que pode causar danos aos vasos sanguíneos.

- **A vaso-oclusão e o estresse oxidativo:** a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) é neutralizada, sob condições fisiológicas normais, pela presença de antioxidantes que previnem os danos causados pelas ERO. Na anemia falciforme, múltiplos mecanismos são responsáveis por aumentar a produção de ERO na vasculatura, como lesões por isquemia-reperfusão, que ocorrem nos vasos sanguíneos devido à interrupção do fluxo sanguíneo e a seu subsequente restabelecimento. A presença de ERO no vaso sanguíneo e a baixa concentração de oxigênio apresentam papel importante na ativação das células endoteliais, sendo a produção de ERO amplificada pela presença da enzima xantina oxidase ativada e pelo desacoplamento (ou inativação) da enzima sintase de óxido nítrico, a qual pode produzir ânions superóxidos. A atividade aumentada da NADPH oxidase (devido à leucocitose), a formação de dimetilarginina assimétrica (DMAA) e a auto-oxidação da hemoglobina S na presença de oxigênio também contribuem para a produção de ERO. Por outro lado, importantes mecanismos de defesa antioxidantes, como os níveis das vitaminas A, C ou E e a atividade das enzimas glutationa peroxidase e superóxido dismutase, estão diminuídos na anemia falciforme. O estresse oxidativo provavelmente apresenta papel importante em vários mecanismos fisiopatológicos da anemia falciforme. Além da ativação do endotélio, facilitando a hemólise, aumentando as propriedades adesivas de células brancas ou vermelhas e elevando a oxidação dos lipídios presentes na membrana celular, o estresse oxidativo também participa do consumo intravascular de NO. Um medicamento desenvolvido para reduzir o estresse oxidativo na AF é a L-glutamina, ainda não aprovada no Brasil.
- **A hidroxiureia (HU) e a vaso-oclusão:** a terapia com hidroxiureia está geralmente associada a um aumento nos níveis de hemoglobina fetal (HbF) nos pacientes com anemia falciforme, diminuindo, por sua vez, a falcização das hemácias e promovendo melhora significativa nos níveis de hemólise. Uma taxa menor de hemólise pode reduzir o consumo de NO intravascular, além de diminuir a ativação do endotélio. Evidências apontam que a HU pode agir como um doador de NO *in vivo*, possivelmente melhorando a biodisponibilidade desse vasodilatador na anemia falciforme. Outro efeito importante da terapia com HU é a redução na contagem de leucócitos, já que os leucócitos participam de forma significativa na inflamação e na oclusão física dos vasos. A terapia com HU está associada a uma diminuição na geração de moléculas proinflamatórias e na expressão das moléculas de adesão à superfície das células brancas e vermelhas, além de melhorar parcialmente o estado de hipercoagulabilidade dos pacientes.

PADRÕES DA HERANÇA NA ANEMIA FALCIFORME

Síndrome, doença e anemia falciforme

O termo "síndromes falciformes" identifica as condições em que o eritrócito sofre falcização após redução na tensão de oxigênio, enquanto a designação "doenças falciformes" é reservada às situações em que a falcização das hemácias conduz a manifestações clínicas evidentes. Assim, as doenças falciformes incluem a anemia falciforme, que representa o estado homozigoto para a hemoglobina S (SS), e as interações hemoglobina S-βtalassemia (S/β tal), hemoglobinopatia SC (SC), hemoglobinopatia SD (SD) e hemoglobina S-persistência hereditária de hemoglobina fetal (S/PHHF). É importante observar que, nessa definição, o estado heterozigótico para hemoglobina S ("traço falciforme") é classificado como síndrome falciforme, não como doença falciforme.

Genética populacional das síndromes falciformes

A distribuição geográfica do gene da hemoglobina S na África é expressivamente semelhante àquela do *Plasmodium falciparum*. Indivíduos com HbS em heterozigose, quando infectados por *Plasmodium falciparum*, apresentam vantagem seletiva em relação a indivíduos que não carregam esse gene anômalo. A vantagem seletiva das células AS sobre as AA foi demonstrada *in vitro*, embora seu mecanismo exato ainda não tenha sido completamente elucidado. É interessante observar que propriedades semelhantes de resistência à malária também são relatadas em heterozigotos para hemoglobina E, talassemia, deficiência de G6PD e algumas alterações hereditárias da membrana do eritrócito, como a ovalocitose hereditária. Desse modo, a vantagem seletiva do heterozigoto teve como consequência o aumento da frequência do gene da HbS em áreas do mundo em que a malária foi endêmica.

A doença falciforme provavelmente representa a doença hereditária grave mais frequente no mundo, com maior incidência na África e na Índia, embora seja também encontrada em países mediterrâneos, principalmente Grécia, Itália e Israel, assim como na Arábia Saudita e no continente americano. Nos Estados Unidos, a forma heterozigota afeta aproximadamente 8% da população descendente de

africanos e o número de recém-nascidos portadores da forma grave homozigótica nessa população está estimado em 1/625. Em nosso país, frequências variáveis de 5% a 10% de heterozigotos AS foram descritas em afrodescendentes. Na população geral do estado de São Paulo, essa porcentagem é ligeiramente menor que 2%. No estado de Minas Gerais, onde é realizado o maior programa de triagem neonatal do país, o estudo de cerca de 260 mil crianças mostrou um caso de doença falciforme para cada 1 591 nascimentos (1:1 591). Merecem menção os valores em alguns estados brasileiros: Bahia, 1:650; Rio de Janeiro, 1:1 100; Rio Grande do Sul, 1 10.000. Isso mostra a diversidade na origem da população brasileira.

Os dados epidemiológicos a respeito do número de pacientes com doenças falciforme em todo o mundo não são precisos, mas existe a estimativa de 7 milhões a 8 milhões de indivíduos com essa doença. A falta de dados precisos é mais notada na região da África Subsaariana e na Índia, onde se concentra o maior número de pacientes. É estimado que 95% desses pacientes vivam em países com renda baixa a média. Em contraste com outras doenças que levam à morte, o número de mortes por doenças falciformes está aumentando quando se analisa o mundo todo, devido ao aumento do número de casos globalmente e à grande dificuldade de implantação dos procedimentos necessários, já conhecidos ou inovadores, sobretudo em países de baixa renda a média renda, onde é encontrada a maioria desses pacientes.

No Brasil, são estimados cerca de 50 000 a 80 000 pacientes com doenças falciformes, 5 milhões a 6 milhões de heterozigotos e aproximadamente 1 400 recém-nascidos com doença falciforme a cada ano. No mundo todo, são estimados 300 000 recém-nascidos com doenças falciformes (existe certa controvérsia quanto a esse número e alguns levantamentos estimam até 600 000 nascimentos, mas esse quantitativo parece superestimado), embora muitos deles não sejam identificados até que tenham algum tipo de complicação da doença, a qual, muitas vezes, leva à morte antes que o diagnóstico correto seja feito. É por esse motivo que o rastreamento neonatal deve obrigatoriamente ser feito em todas as regiões onde a prevalência de HbS seja elevada. Essa é a única maneira de se realizar o diagnóstico da doença logo após o nascimento, o que possibilita iniciar o tratamento nos primeiros meses de vida, incluindo a profilaxia contra infecções. O programa de rastreamento neonatal no Brasil, denominado Programa de Triagem Neonatal (PTNN) é universal, com cobertura em todos os estados, e é realizado com recursos do Ministério da Saúde. O programa teve início com um decreto do Governo Federal, de 2001, que prevê o rastreamento neonatal das doenças falciformes, além de 13 outras doenças. Em relação às DF, o programa tem por objetivos a identificação do recém-nascido com a doença, a procura ativa de casos suspeitos, a confirmação diagnóstica, o tratamento e o seguimento por equipes especializadas.

Pacientes com doenças falciformes apresentam qualidade de vida e sobrevida reduzidas, quando comparados à população geral. Os dados referentes à qualidade de vida apontam que os pacientes com doenças falciformes apresentam números similares aos de pacientes submetidos a hemodiálise. Estimativas de sobrevida de pacientes com doenças falciformes são escassas e quase exclusivamente restritas a países de elevada renda (HIC). Mesmo nos Estados Unidos, onde a sobrevida desses pacientes é elevada em comparação com outros países de renda baixa a média, vários estudos mostram significativa redução na sobrevida desses pacientes, quando comparada às populações-controle. A expectativa de vida de pacientes com doenças falciformes foi de 54 anos, comparada a 76 anos para a população-controle. No Brasil, um estudo derivado de dados do "Data SUS", envolvendo 6 553 132 dados de falecimento entre 2015 e 2019, estima que a idade mediana de morte dos pacientes com doenças falciformes foi de 32 anos, comparada com 69 anos entre a população geral. Além disso, a estimativa é que, entre pacientes com doenças falciformes com idade entre 1 ano a 9 anos e 10 anos a 39 anos, o risco de morte é 32 vezes e 13 vezes, respectivamente, mais elevado do que entre a população geral.

Anemia falciforme

A homozigose para o gene βS, geralmente resultante da herança de um gene anormal do pai e de um gene anormal da mãe, corresponde à forma mais grave das síndromes falciformes. Há ausência de HbA, predominando a produção de HbS acompanhada da produção de quantidades normais de HbA2 (em geral, ao redor de 2,5%), e aumento variável de HbF (em geral, inferior a 8%, mas atingindo até 25% em algumas formas especiais).

Heterozigose para hemoglobina S

Os heterozigotos AS não apresentam nenhuma anormalidade hematológica significativa, embora muito raramente possa ser observado algum eritrócito falcizado no esfregaço de sangue periférico. O nível de hemoglobina é normal, assim como os números de leucócitos e plaquetas. No mundo todo, estima-se que existam 30 milhões de heterozigotos AS. No Brasil, esse número provavelmente se situa próximo de 2 milhões.

As complicações clínicas relacionadas à heterozigose de HbS são extremamente raras, porque a concentração de HbS nas hemácias desses indivíduos é inferior a 50%, tornando-os resistentes à polimerização da desoxi-HbS nas condições fisiológicas normais. Por outro lado, o ambiente metabólico dos rins é bastante propício à polimerização, sendo onde ocorrem as mais frequentes complicações no indivíduo AS. Hematúria é a anormalidade mais frequente, seguida da redução da capacidade de concentrar urina (hipostenúria) e aumento na frequência de infecções urinárias na gravidez.

A literatura científica enumera outras possíveis situações de risco para heterozigotos AS, incluindo falcização

durante grandes cirurgias, glaucoma agudo em caso de sangramento intraocular, infartos esplênicos em situação de hipóxia grave (como viagens aéreas em cabine não pressurizada e mergulho submarino), aumento do risco de trombose venosa profunda, maior incidência de carcinoma medular renal e casos anedóticos de priapismo e morte súbita após exercícios exaustivos. No entanto, convém enfatizar a raridade dessas complicações.

Os heterozigotos para hemoglobina S não necessitam de tratamento médico e essa alteração, aparentemente, não altera sua expectativa de vida. Os indivíduos AS devem sempre ser encaminhados para aconselhamento genético, uma vez que têm possibilidade de ter filhos com formas mais graves de doenças falciformes.

Hemoglobinopatia SC

A hemoglobina C é uma variante estrutural de cadeia β da globina, resultante de mutação no mesmo códon β6 que a hemoglobina S. No caso da HbC, a substituição é GAG→AAG, com consequente inserção do aminoácido lisina, substituindo o ácido glutâmico (β6 Glu→Lys).

A HbC não participa de maneira efetiva do polímero de desoxi-HbS e, por esse motivo, os pacientes com hemoglobinopatia SC têm evolução clínica mais benigna que pacientes SS. No entanto, é necessário lembrar que esses pacientes também apresentam quase todas as complicações da anemia falciforme: maior suscetibilidade a infecções e fenômenos vaso-oclusivos. Em razão de níveis de hemoglobina mais elevados e maior viscosidade sanguínea, algumas complicações, como as oftalmológicas e as osteonecroses de cabeça femoral e umeral, são mais frequentes na hemoglobinopatia SC do que na anemia falciforme.

S/β talassemia

Em algumas regiões do Brasil em que houve grande aporte concomitante de imigrantes originários da Itália e imigrantes forçados com origem na África devido à escravização, como o estado de São Paulo, são frequentes filhos de portadores de HbS e de β-talassemia, originando uma forma de doença derivada da herança concomitante dos dois genes anormais, chegando a corresponder a aproximadamente 1/3 do total de pacientes com doenças falciformes. No entanto, é necessário ressaltar que essa associação pode ser observada em todas as regiões do Brasil e em muitos países do mundo.

Existem dois tipos de associação: S/β^0 talassemia, com ausência total de produção de HbA, e S/β^+ talassemia, em que ocorre produção predominante de HbS e quantidades reduzidas de HbA. Do ponto de vista clínico, os pacientes com S/β0 talassemia têm evolução mais grave, semelhante à de homozigotos SS. Apesar de a eletroforese de hemoglobina mostrar HbS sem HbA (como na homozigose SS), três achados contribuem para o diagnóstico diferencial: microcitose, hipocromia e níveis elevados de HbA2. Além disso, o estudo familiar é fundamental para o diagnóstico correto e mostrará que um dos pais é heterozigoto AS e o outro, heterozigoto para β-talassemia (microcitose, hipocromia, elevação de HbA2 e ausência de HbS na eletroforese). No Brasil, a associação mais comum é com a mutação βo do códon 39 (C→T) .

Os pacientes com S/β^+ talassemia podem apresentar evolução clínica grave ou moderada, dependendo da mutação de β-talassemia envolvida. Em geral, a mutação IVS 1-110 (G→A) está associada a evolução mais grave, enquanto a mutação IVS-1-6 (T→C) é acompanhada de evolução clínica mais benigna. Essas duas mutações são, após a mutação β^0 do códon 39, as mutações talassêmicas mais frequentes no estado de São Paulo.

É importante lembrar que a frequência de talassemia β em negros é reduzida, geralmente abaixo de 1%. Assim, a associação entre HbS e talassemia β em negros não é frequente. Nesses casos, a mutação mais comum é na região promotora do gene β-globina (-88 C→T), também caracterizada por evolução clínica benigna.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico das síndromes falciformes depende fundamentalmente da comprovação da hemoglobina S pela eletroforese de hemoglobinas, utilizando conjuntos complementares de suportes e tampões que permitam a distinção das diferentes hemoglobinas anormais. As técnicas mais utilizadas incluem a eletroforese de hemoglobina em acetato de celulose com pH 8.4 ou em gel de ágar com pH 6.2 e teste de solubilidade da hemoglobina em tampão fosfato concentrado.

A detecção da HbS também pode ser feita com base em cromatografia líquida de alta *performance* (HPLC) ou eletroforese com focalização isoelétrica (FIE). A alteração molecular pode ser facilmente identificada pela reação em cadeia da polimerase (PCR), seguida de sequenciamento do DNA ou digestão com uma enzima de restrição apropriada. Atualmente, recomenda-se a confirmação diagnóstica pelo sequenciamento do DNA. É muito importante para o diagnóstico correto das síndromes falciformes o estudo de todos os familiares disponíveis. Os resultados da eletroforese de hemoglobina são sintetizados no **Quadro 29.1**. Todos os recém-nascidos de grupos populacionais cuja frequência da mutação para HbS é elevada devem ser submetidos à triagem neonatal para detecção de doença falciforme. Atualmente, são bem conhecidos os benefícios de diagnóstico precoce, introdução de antibioticoterapia profilática e programa adequado de vacinação. Alguns estudos bem controlados mostram que a introdução de triagem neonatal, antibioticoterapia profilática, vacinação adequada e, pela confirmação diagnóstica, segmento do paciente por equipe técnica experiente, além de existência de infraestrutura hospitalar e disponibilidade de sangue para transfusão corretamente preparada, permitem reduzir a mortalidade nos cinco primeiros anos de vida de 25% para, aproximadamente, 3%.

quadro **29.1** **Sumário dos resultados da eletroforese de hemoglobinas nas síndromes falciformes**

Condição	HbS	HbC	HbA	HbF	HbA2	Comentário
SS	Predominante	–	–	↑	N	Elevação moderada de HbF
SC	Presente	Presente	–		–	HbS ≈ HbC HbA2 migra na mesa posição de HbC
S/β0 talassemia	Predominante	–	–		↑	Elevação moderada de HbF
S/β+ talassemia	Predominante	–	Presente		↑	Elevação moderada de HbF Quantidade de HbS > HbA
AS	Presente	–	Presente			HbS ≈ HbA

Hb = hemoglobina; HbF = hemoglobina fetal; SS = homozigose para HbS; SC = heterozigose composta para HbS e HbC , SB = heterozigose composta para HbS e talassemia; AS = traço falciforme.

Os procedimentos laboratoriais para o diagnóstico em amostras de recém-nascidos devem separar com segurança a HbF das outras hemoglobinas. O teste pode ser realizado em sangue de cordão umbilical ou em amostras de sangue venoso coletado em papel de filtro, podendo ser utilizada a mesma estratégia de coleta de amostras para outros testes neonatais, como o de fenilcetonúria e o de hipotireoidismo congênito ("testes do pezinho"). As técnicas comumente utilizadas são focalização isoelétrica ou cromatografia líquida de alta *performance*. Novamente, deve ser enfatizada a necessidade de confirmação do resultado pelo sequenciamento do DNA.

Os níveis de hemoglobina em pacientes na fase estável da anemia falciforme variam entre 6 g/dL e 10 g/dL. Em geral, a anemia é normocrônica e normocítica, embora os níveis de reticulócitos sejam elevados (entre 5% e 20%). Ocasionalmente, podem ser observados eritroblastos circulantes. É sempre importante estabelecer os valores hematológicos basais de cada paciente, pois esses valores permanecem relativamente estáveis em alguns deles, mas variam grandemente em diferentes pacientes. Valores reduzidos de VCM indicam S/β talassemia ou associação com α-talassemia. Ocasionalmente, pode ocorrer deficiência de ferro em pacientes com doenças falciformes, o que também pode levar à hipocromia e à microcitose.

As clássicas hemácias em forma de foice são caracteristicamente observadas nas doenças falciformes, embora outras formas aberrantes também possam ser visualizadas. Em recém-nascidos, poucas células falcizadas podem ser observadas, devido à elevada porcentagem de HbF. Após o primeiro ano de vida, as células falcizadas tornam-se mais evidentes. Hemácias em alvo também podem aparecer, principalmente na S/β talassemia e na hemoglobinopatia SC. Com a redução na função esplênica, podem ser identificados corpos de Howel-Jolly. A hipofunção esplênica pode ser avaliada também pela contagem de inclusões intracelulares observadas por microscopia de contraste de interferência (quantificação de hemácias com *pits*). Os clássicos dados laboratoriais de hemólise estão presentes: elevação de bilirrubina indireta, redução de haptoglobina sérica, elevação de urobilinogênio urinário e hiperplasia eritroide na medula óssea.

Frequentemente, há leucocitose, às vezes com desvio à esquerda, alteração que nem sempre está relacionada a processo infeccioso, podendo ser observada mesmo na fase estável. Em geral, a contagem de plaquetas está elevada, podendo atingir até 1 000 000/μL. Provavelmente, tanto a leucocitose quanto a trombocitose estão associadas à hiperplasia de medula óssea em pacientes com hipofunção esplênica, além do estado inflamatório crônico.

As provas de coagulação são, em geral, normais durante a fase estável, mas, durante os episódios vaso-oclusivos, alguns testes podem apresentar alterações características de hipercoagulabilidade. A velocidade de hemossedimentação está, geralmente, baixa, não sendo parâmetro útil nas doenças falciformes, pois as hemácias falcizadas dificilmente formam os grupamentos que facilitam a sedimentação.

Nos pacientes não submetidos a transfusões crônicas, não existe acúmulo de ferro hepático significativo, ao contrário do que acontece nos pacientes submetidos a transfusões regulares, nos quais ocorre acúmulo de ferro. Deve ser mencionado que o emprego de eritrocitoferese limita a intensidade do acúmulo de ferro em pacientes multitransfundidos. O acúmulo de ferro nas doenças falciformes apresenta aspectos peculiares e, ao contrário das talassemias, o coração não é gravemente afetado, embora lesões hepáticas possam ser muito graves. A dosagem de ferritina não deve ser utilizada como padrão na avaliação do acúmulo de ferro, pois a inflamação crônica dos pacientes com doenças falciformes tem por consequência valores elevados, mesmo na ausência de excesso de ferro. Os protocolos existentes sugerem que pacientes que estão em regime de transfusão regular devem ter as quantidades de ferro hepático e cardíaco avaliadas por ressonância magnética a cada

ano. O emprego de quelantes de ferro deve ser iniciado caso exista acúmulo de ferro hepático (em geral, após 10 transfusões e LIC – *liver iron concentration* – de 3 mg/g de peso seco). Quelantes de ferro não devem ser utilizados em pacientes antes dos 2 anos de idade.

FATORES GENÉTICOS MODULADORES DA GRAVIDADE DA ANEMIA FALCIFORME

Apesar de a alteração molecular ser a mesma, diferentes pacientes com anemia falciforme podem apresentar evoluções clínicas significativamente distintas. O mais conhecido – e, talvez, o mais importante modulador fenotípico da anemia falciforme – é o nível de HbF. Outros possíveis indicadores da variação fenotípica da anemia falciforme são os haplótipos do gene da β-globina, a região controladora da expressão do complexo do gene da β-globina (LCR, *locus control region*), as mutações que causam persistência hereditária de hemoglobina fetal e a talassemia α.

A origem da mutação no gene β^s é controversa, havendo duas hipóteses sobre esse fato: a hipótese multicêntrica e a hipótese unicêntrica. A hipótese tradicional, a multicêntrica, apresenta evidências de que a mutação ocorreu de modo independente em quatro ou cinco grupos populacionais distintos (três ou quatro na África e um na Índia ou na Arábia Saudita). Os diferentes polimorfismos genéticos na proximidade do gene β^s são distintos nesses grupos populacionais em que a mesma mutação ocorreu, dando origem a vários haplótipos: Benin, Bantu, Senegal/Camarões e Árabe-Indiano. Esses haplótipos podem ser utilizados como marcadores de características genéticas em cis herdadas do gene β^s e podem influenciar a expressão dos genes γ-globina e, consequentemente, os níveis de HbF. Os haplótipos Senegal e Árabe-Indiano estão associados a níveis elevados de HbF, ao passo que os haplótipos Benin e Bantu estão relacionados a níveis menores de HbF. No Brasil, existe certa heterogeneidade na frequência dos diversos haplótipos entre as diferentes regiões geográficas, mas predominam os haplótipos Bantu e Benin.

Por outro lado, a teoria mais recente, a unicêntrica, teve como base a utilização de técnicas modernas de sequenciamento completo do genoma e análise por bioinformática, apontando que houve uma origem única de gene β^s provavelmente na África Ocidental, especificamente em Camarões. Dessa forma, todos os haplótipos teriam surgido a partir dessa mutação única. Essa hipótese é considerada mais provável, hoje, embora necessite de mais estudos populacionais confirmatórios.

A talassemia α em negros deriva quase exclusivamente da deleção de um dos genes α. No Brasil, cerca de 20% dos negros são portadores da heterozigose para talassemia α, consequente à deficiência de um gene (α-3.7). Assim, é frequente a associação entre anemia falciforme e talassemia α. Essa associação tem como consequências a redução do VCM e do HCM, o menor número de reticulócitos, o menor grau de hemólise e a maior concentração de hemoglobina, quando comparadas com pacientes que apresentam genótipo normal para os genes da globina α.

Os benefícios na evolução clínica que essas alterações podem produzir, principalmente a redução na concentração da hemoglobina intracelular, ainda não estão completamente estabelecidos. Aparentemente, úlceras de perna, acidente vascular cerebral e anormalidades da retina são menos frequentes em pacientes com herança concomitante de talassemia α, embora alguns estudos apontem que esses pacientes poderiam apresentar mais episódios dolorosos devido ao aumento de viscosidade sanguínea correspondente ao aumento da hemoglobina total circulante.

Os níveis de HbF representa, sem dúvida, o mais importante fator modulador de gravidade nas doenças falciformes. Esse fato é exemplarmente representado nos pacientes heterozigotos compostos por HbS e PHHF do tipo delecional, que apresentam mais de 30% de HbF com distribuição pancelular. Esses pacientes são praticamente assintomáticos, mostrando a grande capacidade da HbF em inibir a polimerização da desoxi-HbS. Estima-se que níveis de HbF maiores que 25% e uma distribuição na maioria das hemácias pode reduzir muito a gravidade clínica nas doenças falciformes. O mecanismo envolvido na mudança de hemoglobina fetal para hemoglobina do adulto no homem ("*switch*") é extremamente complexo e ainda não foi completamente entendido. Basicamente, após o nascimento, a síntese de cadeias gama é silenciada por um complexo de proteínas e fatores diversos, em que têm papel preponderante os genes BCL11A e ZBTB7A, os quais se ligam, respectivamente, às regiões –115 e –200 do promotor dos genes gama. Vários polimorfismos nesses genes e em regiões promotoras dos genes gama são marcadores (QTL) de elevada produção de HbF, como Xmnl-HBG-2 (RS7482144), região intragênica HBS1L-MYB e polimorfismos no gene BCL11A.

Polimorfismos em vários genes já foram estudados, sendo associados ao aumento de incidência de complicações nas doenças falciformes, e ajudam a explicar a heterogeneidade das apresentações clínicas nesses pacientes, apesar de todos apresentarem a mesma mutação genética. Grande parte dessas associações necessitam de confirmação por estudos populacionais com maior número de pacientes. Por esse motivo, essas associações devem sempre ser observadas com cautela. O **Quadro 29.2** mostra uma lista de genes, agrupados em função de sua importância biológica, cujos polimorfismos já foram associados a manifestações clínicas dessas enfermidades.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas das doenças falciformes são extremamente variáveis, mas são derivadas, primariamente, da oclusão vascular e, em menor grau, da anemia. Praticamente, todos os órgãos podem ser afetados pela oclusão vascular (**Quadro 29.3**). Os recém-nascidos por-

quadro **29.2** **Genes associados a complicações nas doenças falciformes e sua importância biológica**

Importância	Gene	Dor	STA	Infecção	AVC	Úlcera de perna	Priapismo	NACF	HP	Bil	IRC
Adesão celular	SELP				X						
	ITGAV										
	NRCAM		X								
	PIK3CG		X								
	VCAM1				X						
Angiogênese	TEK					X	X				
Crescimento celular	ANXA2							X			
	IGF1R			X							
Inflamação	IL4R				X						
	TNFA				X						
	CCL5			X							
Metabolismo do colesterol	LDLR				X						
Coagulação	F13A1						X				
	HPA3	X									
	ITGA2		X		X		X	X			
	MTHFR							X[&]			
Imunidade	HLA (vários)			X							
	MBL2	X		X							
	MPO			X							
Metabolismo do óxido nítrico	GCH1	X									
	NOS3		X								
	KL		X			X	X	X	X		
VIA TGF-β/ SMAD	ACVRL1								X		
	BMP6			X	X	X		X	X		
	BMPR1A			X							
	BMPR1B					X					
	BMPR2								X		
	MAP2K1					X					
	MAP3K7					X					
	SMAD1		X								
	SMAD3		X	X							
	SMAD6			X							
	SMAD7		X			X					
	SMAD9					X					
	SMURF1					X					
	TGFBR1										X
	TGFBR2				X	X		X			
	TGFBR3		X	X	X	X	X	X			
Metabolismo da bilirrubina	UGT1A									X	
Desconhecido	STARD13		X								

Fonte: adaptado de Fertrin KY, Costa FF. Genomic polymorphisms in sickle cell disease: implications for clinical diversity and treatment. Expert Rev Hematol. 2010;3(4):443-58.

STA: síndrome torácica aguda; AVC: acidente vascular cerebral; NACF: necrose avascular da cabeça femoral; HP: hipertensão pulmonar; Bil: doença biliar e hiperbilirrubinemia; IRC: insuficiência renal crônica. &Relatos controversos.

tadores de doenças falciformes possuem níveis elevados de HbF e, por essa razão, não apresentam manifestações clínicas significativas. De fato, apenas quando os níveis de HbF declinam significativamente aparecem os primeiros sinais e sintomas da doença, geralmente após os seis meses de idade.

Crises de falcização

Os pacientes com doença falciforme apresentam períodos sem manifestações clínicas, correspondentes à fase estável da doença, que pode ser interrompida por manifestações agudas, denominadas crises de falcização e classificadas em crises vaso-oclusivas ou episódios dolorosos, crises aplásticas, crises hemolíticas e crises de sequestro esplênico.

Crises vaso-oclusivas

Os episódios dolorosos agudos representam as manifestações clínicas mais comuns e características das doenças falciformes. A frequência e a gravidade das crises variam consideravelmente de paciente para paciente e, em um mesmo paciente, modificam-se bastante em diferentes períodos da vida. Os fatores desencadeantes são variados e incluem infecção, desidratação e tensão emocional de qualquer natureza. As crises dolorosas são mais frequentes na terceira década e na quarta década de vida, sendo a taxa de mortalidade mais alta em adultos que apresentam crises vaso-oclusivas com maior frequência.

A oclusão microvascular, sobretudo na medula óssea, é provavelmente o fator inicial do episódio doloroso. Essa oclusão, secundária aos mecanismos anteriormente descritos, causa isquemia dos tecidos, o que, por sua vez, provoca uma resposta inflamatória aguda. As crises dolorosas típicas atingem principalmente ossos longos, articulações e região lombar. Outras regiões também podem ser afetadas, como couro cabeludo, face, tórax e pelve.

Episódios agudos de dor e inchaço de mãos e pés (síndrome mão-pé ou dactilite) são frequentes em crianças entre 6 meses e 2 anos de idade, mas extremamente raras após os 7 anos de idade. Essas crises vaso-oclusivas são autolimitadas e, em geral, desaparecem após uma semana, embora possam ocorrer ataques recorrentes. O tratamento é sintomático e, se os sinais persistirem, é importante afastar o diagnóstico de osteomielite.

Uma crise dolorosa grave é definida como aquela que exige tratamento hospitalar com analgésico parenteral por mais de quatro horas. A ocorrência de mais de três

quadro 29.3 **Principais manifestações clínicas e complicações das doenças falciformes**

Sistema linfo-hematopoiético	Sistema nervoso central
Anemia	Acidente isquêmico transitório
Hipofunção esplênica	Acidente vascular cerebral
Esplenomegalia crônica (rara)	Hemorragia intraparenquimatosa
Sequestro esplênico agudo	Hemorragia subaracnóidea
Pele	**Cardiopulmonar**
Palidez	Cardiomegalia
Icterícia	Insuficiência cardíaca
Úlceras de perna	Hipertensão pulmonar
	Infarto pulmonar
	Pneumonia
Osteoarticular	**Geniturinário**
Síndrome mão-pé	Priapismo
Dores osteoarticulares	Hipostenúria, proteinúria
Osteomielite	Insuficiência renal crônica
Necrose asséptica da cabeça do fêmur e do úmero	**Gastrointestinal e abdominal**
Osteoporose	Crises de dor abdominal
Compressão vertebral	Cálculos biliares
Gnatopatia	Icterícia obstrutiva
Olho	Hepatopatia crônica
Retinopatia proliferativa	Colestase intra-hepática
Glaucoma	**Geral**
Hemorragia retiniana ou vítrea	Hipodesenvolvimento somático
	Retardo da maturação sexual
	Maior suscetibilidade a infecções

episódios graves em um mesmo ano caracteriza doença falciforme com evolução clínica grave.

Crises aplásticas

São caracterizadas por queda acentuada nos níveis de hemoglobina, acompanhada de níveis de reticulócitos reduzidos, caracterizando insuficiência transitória da eritropoiese. Em geral, esse tipo de crise é desencadeado pela infecção por parvovírus B19 e ocorre, principalmente (68% dos casos), em crianças. No entanto, em adultos, a imunização natural por exposição prévia ao vírus torna mais frequentes as infecções pela bactéria *Streptococcus pneumoniae*, por salmonelas e pelo vírus Epstein-Barr, além de necrose medular óssea extensa, com febre, dor óssea, reticulocitopenia e reação leucoeritroblástica. Outra causa de queda na contagem de reticulócitos é o uso iatrogênico de tensões supramáximas de oxigênio inalatório, que podem suprimir a produção endógena de eritropoeitina após dois dias de uso. Essa complicação é autolimitada e, no período de cinco a dez dias, a eritropoiese volta ao normal. No entanto, no período agudo de anemia, pode ser necessária a terapêutica com transfusões de concentrado de hemácias. A insuficiência medular também pode resultar da deficiência de ácido fólico, especialmente durante a gravidez (também conhecida como crise megaloblástica).

Crises hemolíticas

Também denominadas crises hiper-hemolíticas, derivam de um incremento brusco na taxa de hemólise. Esse tipo de crise é raro e, aparentemente, está relacionado a infecções por Mycoplasma, à deficiência de G6PD ou à esferocitose hereditárias associadas. As manifestações clínicas podem incluir agravamento da anemia e acentuação da icterícia. No entanto, antes de fazer o diagnóstico de crise hemolítica, devem ser afastadas outras causas mais frequentes de elevação dos níveis de bilirrubinas, como obstrução por cálculo de vesícula, hepatite ou falcização com colestase intra-hepática.

No entanto, deve ser mencionado um importante evento em que ocorre hiper-hemólise como reação a transfusões sanguíneas, denominado síndrome hiper-hemolítica tardia. É um evento raro, mas potencialmente fatal, que, em geral, apresenta as seguintes características:

- Ocorre, aproximadamente, sete dias após a última transfusão.
- Há significativa queda do nível de hemoglobina, atingindo níveis pré-transfusionais.
- Existe hemólise de hemácias transfundidas e autólogas por um mecanismo ainda não bem compreendido.
- Pode estar associado ou não à reticulocitopenia.
- Outras evidências de hemólise, como bilirrubina indireta elevada, haptoglobina reduzida e LDH elevado estão presentes, sendo TAD e PHI positivos.
- Os sinais e os sintomas principais são hemoglobinúria, dor, febre e anemia.

Essa síndrome requer terapêutica urgente e cuidados que, em geral, incluem:

- Suspender as transfusões sanguíneas: quantidades pequenas de sangue (200 mL a 500 mL de concentrado de hemácias) podem ser utilizadas quando a anemia for grave, a ponto de ser incompatível com a vida (em geral, Hb < 4.0 g/dL, com choque e hiperlactatemia).
- Administrar rituximab (1 000 mg) e metilprednisolona (10 mg).
- Administrar imunoglobulina endovenosa (0,4 g/mg/dia, por três dias a cinco dias), se função renal for normal.
- Realizar EPO no caso de reticulocitopenia.
- Administrar anticoagulantes (discutível).
- Realizar terapêutica de suporte.
- Administrar eculizumab, 900 mg, no dia 1 e no dia 7.

Crises de sequestro esplênico

Esse tipo de crise representa, em geral, um episódio agudo, caracterizado pelo acúmulo rápido de sangue no baço. A crise de sequestro esplênico é definida pela queda nos níveis basais de hemoglobina em, pelo menos, 2 g/dL, hiperplasia compensatória de medula óssea e aumento rápido do baço. Essa complicação ocorre, em geral, após o sexto mês de vida e torna-se menos frequente após os 3 anos de idade. No entanto, pode ocorrer mesmo em adultos portadores de esplenomegalia, especialmente portadores de S/β-talassemia ou hemoglobinopatia SC. As crises de sequestro esplênico são responsáveis por elevado percentual de morte nos primeiros 10 anos de vida (10% a 15%, em alguns estudos).

Infecções

São a principal causa de morbidade e mortalidade na anemia falciforme. Barrett-Connor observou, em interessante e clássico estudo em que 116 pacientes com doenças falciformes foram acompanhados durante 11 anos, vários dados importantes, como o de que a infecção bacteriana é a maior causa de morte na anemia falciforme, particularmente na infância, além de constituir a principal causa de hospitalização. O risco de infecções graves, entre as quais se destaca a meningite bacteriana, causada em 78% dos casos por pneumococos, é maior em pacientes com menos de 4 anos de idade. Outros tipos de infecções frequentes são pneumonia, osteomielite, septicemia e infecção urinária. As bactérias envolvidas são mais comumente (embora não exclusivamente) aquelas que caracteristicamente possuem envoltório de polissacarídeos, como: *Streptococcus pneumonia*, *Haemophilus influenzae* tipo b, *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, *Enterobac-*

ter sp., *Klebsiella* sp. e *Staphylococcus aureus*, além de *Mycoplasma* sp.

As razões da maior suscetibilidade à infecção apresentada pelos pacientes com doenças falciformes ainda não são totalmente conhecidas. Aparentemente, as múltiplas lesões orgânicas e a asplenia (orgânica ou funcional) têm papel preponderante. Além disso, deficiências de opsoninas séricas, defeitos na via alternativa do complemento, faltas de tuftsina, alterações na atividade da via hexose-monofosfato dos leucócitos e defeitos imunes são descritos.

É relevante ressaltar que intervenções diagnósticas e terapêuticas rápidas nos casos com suspeitas de infecção bacteriana podem ser cruciais para salvar a vida do paciente. As alterações histopatológicas no baço de pacientes com anemia falciforme são conhecidas. Inicialmente, há uma esplenomegalia consequente à congestão da polpa esplênica, em virtude da obstrução por grandes quantidades de células falcizadas, acompanhada de hemorragias ao redor dos corpúsculos de Malpighi. A oclusão vascular provoca repetidos microinfartos, tornando o órgão fibrótico e atrófico. Esses fenômenos são coincidentes com os achados clínicos observados à palpação do baço nos pacientes com anemia falciforme. Comumente, há esplenomegalia nos primeiros anos de vida, seguida de ausência do órgão após os 6 anos de idade, o que resulta da autoesplenectomia acompanhada de fibrose. As repercussões da hipofunção esplênica nas doenças falciformes concentram-se principalmente na maior suscetibilidade a infecções. O grau de comprometimento da função esplênica é mais acentuado em pacientes com anemia falciforme e S/β^0 talassemia, quando comparados aos pacientes com hemoglobinopatia SC ou HbS/β^+ talassemia. No entanto, mesmo em pacientes que conservam o baço ou têm esplenomegalia, a função do órgão pode estar comprometida, caracterizando a "asplenia funcional".

quadro 29.4 Infecções comuns em pacientes com doença falciforme

Septicemia **fulminante**

Os agentes mais comuns são Streptococcus pneumoniae e Haemophilus influenzae. O curso é rapidamente letal, ocorrendo morte em menos de 24 horas; algumas vezes a progressão é mais lenta e insidiosa. A taxa de mortalidade é de cerca de 50%, mas o diagnóstico precoce e o tratamento vigoroso reduzem drasticamente a mortalidade. A maioria dos episódios ocorre em crianças, em geral menores de dois anos de idade. Febre é o primeiro e mais importante sintoma, e em crianças pode ser a única indicação de processo infeccioso. De modo geral, aumento de temperatura, da velocidade de hemossedimentação, do número de leucócitos e da proporção de bastonetes são sinais de infecção bacteriana grave. Outros sinais ou sintomas são convulsões, coma, choque circulatório, coagulação intravascular disseminada, síndrome de Waterhouse-Friedrichsen (insuficiência adrenal aguda). Embora ocorra envolvimento meníngeo, geralmente não há sinais no exame físico, nem no líquido cefalorraquidiano. As infecções pneumocócicas são menos frequentes após a primeira década de vida, e outros agentes encontrados na população normal tornam-se comuns, sugerindo, pois, a necessidade de avaliação bacteriológica previamente à administração de antibióticos. No entanto, também nessa faixa etária, a febre persistente e maior que 38,5 oC não deve ser interpretada como resultante da vaso-oclusão. O tratamento envolve: a) altas doses de penicilina cristalina endovenosa ou outra classe de antibióticos (p.ex.: cefalosporinas) a depender da sensibilidade dos pneumococos em cada região; b) corticosteroides, quando há sinais de choque; c) tratamento da coagulação intravascular disseminada, quando presente.

Meningite pneumocócica

Meningite bacteriana acomete 6-8% dos pacientes com anemia falciforme, e em 70% dos casos são causadas por *Streptococcus pneumoniae*, e 70-80% dos casos ocorrem antes dos dois anos de idade, muitas vezes antes que se tenha feito o diagnóstico da hemoglobinopatia subjacente. Além disso, são comuns os ataques recorrentes. A mortalidade está entre 18 e 38%, sendo as principais sequelas o retardo mental, a surdez, a cegueira, plegias e hemiparesia. O tratamento inclui ceftriaxone em doses adequadas para tratar meningites (após coleta de material para cultura e antibiograma).

Pneumonias

A associação de febre com leucocitose e infiltrado pulmonar (muitas vezes com dor torácica e tosse) é descrita sob a denominação de "síndrome torácica aguda". A síndrome torácica aguda pode ser causada por infarto pulmonar ou por pneumonia ou, ainda, por um infarto posteriormente infectado; a distinção entre eles é difícil ou mesmo impossível. Em crianças, a síndrome torácica é geralmente devida a pneumonia; em adolescentes e adultos, a frequência de infartos e embolia gordurosa é maior. Quando há infecção, os agentes etiológicos mais comuns são *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Mycoplasma pneumoniae.* Como a distinção entre infarto e infecção é geralmente difícil, e como, com frequência, há sobreposição de ambos, o tratamento sempre inclui o uso de antibióticos para o tratamento da pneumonia (preferencialmente após coleta de hemocultura e escarro para cultura e antibiograma), em esquemas que ofereçam cobertura para os patógenos mais frequentes (p.ex.: cefalosporina de terceira geração em combinação com macrolídeo, como ceftriaxone com azitromicina, ou fluoroquinolonas como levofloxacina).

Osteomielite

Osteomielites são muito mais comuns em pacientes com doenças falciformes do que na população normal. Esta ocorrência aumentada deve-se a áreas de infartos ósseos ou de medula óssea que constituem locais apropriados para se assestarem germes absorvidos do tubo gastrointestinal. O agente infeccioso mais comum é a *Salmonella*, em 50-75% dos casos, enquanto na população normal (sem doença falciforme), *Salmonella* é uma causa rara de osteomielite (o agente mais comum é o *Staphylococcus*). Além do mais, múltiplos focos podem ser afetados simultaneamente

Em pacientes com doenças falciformes, não é rara a observação de osteomielite secundária a *Salmonella typhimurium*, embora esse tipo de infecção também possa ocorrer por germes mais comuns, como *Staphylococcus aureus*. Infecções do trato urinário são, em geral, associadas a bactérias gram-negativas, principalmente *Escherichia coli*.

Complicações cardíacas

As manifestações cardíacas são relacionadas à circulação hiperdinâmica secundária aos mecanismos compensatórios da anemia. A radiografia de tórax mostra cardiomegalia global mesmo em pacientes jovens. Também são observadas, comumente, artérias pulmonares proeminentes e aumento no padrão vascular pulmonar. Dados convincentes mostram que isquemia miocárdica pode ocorrer mesmo em pacientes jovens, embora não seja um evento comum. As hipóteses para explicar a baixa frequência de oclusão importante de artérias coronárias são a circulação hiperdinâmica e os baixos níveis de colesterol observados nos pacientes com doenças falciformes. Alguns pacientes podem evoluir para insuficiência cardíaca, principalmente depois da segunda década de vida. A pressão arterial em pacientes com doenças falciformes é, em geral, inferior à observada em populações-controle.

As complicações cardíacas graves nesses pacientes não são facilmente diagnosticadas precocemente e existem dados que mostram que complicações cardiovasculares representam uma das principais causas de morte prematura em pacientes com anemia falciforme. Provavelmente, a intolerância ao exercício é o primeiro sinal importante a ser notado, mas a ocorrência de múltiplos fatores concomitantes, como anemia, dificulta a detecção desse evento.

As alterações fisiopatológicas são provavelmente multifatoriais e ainda não completamente entendidas. Certamente, as lesões de células endoteliais, a inflamação crônica e os repetidos episódios de isquemia microvascular seguida de reperfusão contribuem para a ocorrência de fibrose miocárdica difusa e para a remodelação do miocárdio observadas na anemia falciforme. Os achados da fibrose difusa foram recentemente descritos com o emprego de imagens cardíacas por ressonância magnética. A redução dessa fibrose difusa com o uso de hidroxiureia ainda não é conclusiva, tendo resultados conflitantes na literatura.

quadro **29.5** **Hidroxiureia nas doenças falciformes**

Indicação para tratamento

- Pacientes com SS, S/β^0-tal ou S/β^+-tal que apresentam episódios dolorosos graves frequentes (três (três internações ou mais, em 12 meses), história de síndrome torácica aguda, anemia grave (Hb abaixo de 6 g/dL) ou outra complicação vaso-oclusiva grave (priapismo, hipertensão pulmonar.
- O uso em hemoglobinopatia SC é discutível.

Avaliação de valores basais

- Hemograma, HbF, exames bioquímicos, teste de gravidez, na ausência de programa de transfusão crônica.

Início do tratamento

- Hidroxiureia 10 mg/kg/dia a 15 mg/kg/dia em dose única diária por seis semanas a oito semanas. Hemograma a cada duas semanas, níveis de HbF a cada seis a oito semanas, exames bioquímicos a cada duas a quatro semanas.

Tratamento contínuo

- Se as contagens permanecem em faixa aceitável, aumentar progressivamente as doses a cada seis a oito semanas até atingir os objetivos do tratamento.

Objetivos do tratamento

- Diminuição de crises de dor.
- Aumento de HbF para > 15% a 20%.
- Incremento nos níveis de Hb, se a anemia for grave.
- Melhora do estado geral.
- Mielotoxicidade aceitável (granulócitos ≥ 2 500/μL, reticulócitos ≥ 75 000/μL e plaquetas ≥ 5 000/μL).

Na ausência de aumento de HbF (ou do VCM)

- Excluir má adesão ao tratamento.
- Provável ausência de resposta biológico.
- Aumentar dose cuidadosamente até 2 g/dia a 2,5 g/dia (dose máxima: 35 mg/kg/dia). O período de tratamento deve ser de seis meses a 12 meses para considerar ausência de resposta.

Cuidados especiais

- Pacientes com insuficiência renal ou hepática.
- Homens e mulheres devem tomar medidas anticoncepcionais durante o tratamento, pois a hidroxiuréia é teratogênica. Após atingir nível estável e não tóxico de hidroxiuréia, o hemograma pode ser realizado a cada quatro a oito semanas, para verificar mielotoxicidade aceitável (granulócitos ≥ 2 500/μL, reticulócitos ≥ 75 000/μL e plaquetas ≥ 5 000/μL).

Fonte: adaptado de Steinberg MH. Sickle cell anemia, the first molecular disease: overview of molecular etiology, pathophysiology, and therapeutic approaches. Scientific World Journal. 2008;8:1295-324.

Complicações pulmonares

As alterações pulmonares nas doenças falciformes são provocadas por fenômenos que ocasionam redução do óxido nítrico e lesão endotelial, vaso-oclusão e infecções. Com frequência, ambas ocorrem simultaneamente.

Os episódios agudos são denominados síndrome torácica aguda (STA) e são caracterizados por dor torácica, febre, dispneia, opacidade nova na radiografia de tórax e queda no nível de hemoglobina, podendo evoluir com hipóxia grave. Esse tipo de complicação é uma das mais comuns causas de morte, sendo a segunda causa mais comum de hospitalização em pacientes com doenças falciformes nos Estados Unidos. É três vezes mais frequente em crianças do que em adultos, sendo mais comum nos homozigotos SS, seguidos por S/β^0 talassemia, hemoglobinopatias SC e S/β^+ talassemia, em ordem decrescente de frequência. A STA pode ser causada por infarto de costela ou esterno, pneumonia, embolia pulmonar após necrose de medula óssea ou infarto pulmonar devido à vaso-oclusão *in* vivo. A investigação diagnóstica de STA deve incluir radiografias de tórax seriadas, cultura de secreção pulmonar, quando possível, hemoculturas, monitoramento da gasometria, acompanhamento dos níveis de hemoglobina, estudo de ventilação-perfusão ou angiotomografia, quando indicada a pesquisa de tromboembolismo. Aqueles pacientes com relatos de muitas crises vaso-oclusivas ou episódio prévio de STA devem ser sempre tratados com HU, que pode reduzir significativamente a incidência dessa complicação.

A função pulmonar pode ser anormal mesmo em pacientes que não apresentem antecedentes prévios de doença pulmonar. A hipertensão pulmonar na doença falciforme pode ser de origem arterial, venosa ou mista. Até 20% dos pacientes terão hipertensão pulmonar leve ou limítrofe (pressão sistólica de artéria pulmonar [PSAP] estimada acima de 35 mmHg) e 10% terão hipertensão pulmonar moderada ou grave (PSAP acima de 45 mmHg). Um valor de PSAP de 35 mmHg equivale aproximadamente a uma velocidade de fluxo regurgitante da válvula tricúspide de 2,5 m/s, enquanto valores de entre 2,5 m/s e 2,9 m/s se associam a um risco relativo de óbito de 4,4 e, acima de 3,0 m/s, o risco é de 10,6 vezes. Assim, recomenda-se rastreamento anual com ecocardiograma transtorácico, com medida da PSAP e do fluxo regurgitante da válvula tricúspide. Se o fluxo regurgitante for > 2,5 m/s ou PSAP estiver elevada, considerar cateterismo cardíaco direito para confirmação. Se o fluxo for > 3,0 m/s ou houver sinais de disfunção cardíaca direita, deve-se realizar cateterismo cardíaco direito e considerar programa regular de transfusão ou hidroxiureia. O uso crônico do inibidor de fosfodiesterase-5 sildenafil não foi bem-sucedido em um estudo e aumentou a incidência de crises dolorosas.

Complicações neurológicas

Algum tipo de comprometimento neurológico acomete cerca de 25% dos pacientes com doenças falciformes. Essas alterações são mais comuns em pacientes SS do que em pacientes com hemoglobinopatias SC ou S/β talassemia. As complicações clínicas no sistema nervoso central incluem acidente vascular cerebral, hemorragia cerebral e ataques isquêmicos transitórios. Infartos cerebrais são mais frequentes em crianças, com pico de incidência até os 6 anos de idade, e em adultos, após os 30 anos de idade, ao passo que hemorragia intracerebral é mais frequente em adultos entre a segunda década e a terceira década de vida. Aparentemente, novelos vasculares (conhecidos como "Moyamoya") envolvendo vasos frágeis e dilatados, que se desenvolvem como circulação colateral ao redor de áreas de infarto e aneurismas, são os fatores causais das hemorragias em adultos.

No sistema nervoso, ao contrário de outras regiões, vasos maiores parecem ser os locais preferencialmente acometidos por vaso-oclusão. As complicações neurológicas são graves e podem ser fatais em até 15% dos casos.

A terapêutica básica nas alterações vaso-oclusivas no sistema nervoso central é a transfusão de concentrado de hemácias. O diagnóstico preciso e o início rápido da terapêutica transfusional impedem a progressão da doença e podem reverter as manifestações clínicas. A hemoglobina S deve ser mantida abaixo de 30% durante a terapêutica transfusional, cuja duração não deve ser inferior a cinco anos. Alguns dados indicam que essa terapêutica, provavelmente, deve ser mantida indefinidamente. O exame com Doppler ultrassonográfico transcraniano detecta precocemente as lesões, com base na medida das velocidades do fluxo sanguíneo nos principais vasos que irrigam o encéfalo. Altas velocidades identificam as crianças potencialmente suscetíveis a AVC, que pode ser evitado por um esquema de transfusão crônica, seguido por terapêutica com hidroxiureia.

Complicações hepatobiliares

A excreção contínua e elevada de bilirrubinas leva à formação de cálculos biliares. Embora tenham sido relatados cálculos em crianças de 3 anos ou 4 anos de idade, essa complicação é a mais comum em pacientes adultos. A colecistectomia era anteriormente reservada para pacientes que apresentavam sintomas significativos (dois episódios ou três de dor no período de seis meses), mas pode ser indicada mesmo a pacientes assintomáticos, pelo alto risco de complicações com crises vaso-oclusivas graves e síndrome torácica aguda no caso de colecistite aguda. As alterações na função hepática podem ser relacionadas à vaso-oclusão intra-hepática, às infecções adquiridas na transfusão ou ao acúmulo de ferro hepático secundário a múltiplas transfusões.

A denominação síndrome do quadrante superior direito designa episódio agudo caracterizado por hiperbilirrubinemia extrema, aumento rápido do fígado, febre e dor acentuada. O diagnóstico diferencial desta condição inclui colecistite aguda, pancreatite, hepatite aguda, crise dolorosa e um possível sequestro hepático. Os níveis

de enzimas hepáticas são anormais e os níveis de bilirrubina podem chegar até a 100 mg/dL. A etiologia dessa complicação não está ainda bem elucidada. O tratamento recomendado é a transfusão de substituição, mantendo níveis de HbS menores que 10%. Em crianças, a evolução é, em geral, favorável, mas em adultos o quadro pode ser de difícil resolução.

Complicações geniturinárias

O rim é extremamente suscetível a complicações em pacientes com doenças falciformes, devido às características peculiares de seu microambiente, que incluem reduzidas tensões de oxigênio, pH ácido e alta tensão osmótica. Esse tipo de ambiente facilita a ocorrência de falcização e infarto na medula renal, com consequentes hematúria e inabilidade de concentrar urina (hipostenúria). É importante lembrar que essas complicações podem ocorrer não somente em pacientes com doenças falciformes, mas também em heterozigotos para hemoglobina S (traço falciforme, AS). O tratamento da hematúria é conservador e, em geral, repouso no leito e hidratação adequada levam à remissão espontânea. No entanto, algumas vezes a hematúria é de tal intensidade que é necessária transfusão de sangue.

A excreção de potássio também está reduzida, tendo sido descritos episódios de hipercalemia. Ocasionalmente, podem ser observados níveis elevados de ácido úrico, devido à hiperplasia de medula óssea e ao consequente aumento na produção de urato em razão do metabolismo das purinas, além da redução na depuração de urato pelos túbulos renais.

- Proteinúria ocorre em 26% dos pacientes com doença falciforme e creatinina sérica elevada, em 7%. A lesão anatomopatológica é representada por aumento glomerular e glomeruloesclerose periférica focal segmentar. O tratamento com enalapril, um inibidor da enzima conversora de angiotensina, parece reduzir a proteinúria, sugerindo que a hipertensão capilar pode ser um fator patogênico na nefropatia da anemia falciforme. Em pacientes com insuficiência renal crônica, deve ser iniciado programa de hemodiálise e, se possível, indicado transplante renal.
- Priapismo é uma complicação relativamente frequente, que ocorre quando as células falcizadas obliteram os corpos cavernoso e esponjoso, impedindo o esvaziamento do sangue do pênis. Existem duas apresentações clínicas: priapismo agudo e priapismo recorrente ou "intermitente" (do inglês, *stuttering*). A apresentação aguda corresponde à ereção dolorosa, prolongada, que persiste por várias horas, ao passo que o priapismo recorrente é caracterizado por episódios reversíveis da ereção, que podem ocorrer em períodos variáveis, com duração de minutos, e em múltiplos episódios no mesmo dia. A fisiopatologia do priapismo é complexa e ainda não foi inteiramente elucidada, mas deriva das alterações secundárias à redução na concentração de óxido nítrico (ON) e às alterações endoteliais existentes nas doenças falciformes.

O priapismo de baixo fluxo (isquêmico ou vaso-oclusivo) é responsável por 95% dos casos de priapismo nas doenças falciformes. A hipótese mais aceita para esse fenômeno deriva das consequências observadas no metabolismo do óxido nítrico, cuja concentração é muito reduzida nas doenças falciformes. Deve-se ter em mente que muitos desses dados foram obtidos em modelos animais de anemia falciforme e que ainda não foram confirmados em pacientes.

A ereção normal ocorre por aumento do ON, que causa o relaxamento do músculo esponjoso do pênis e a consequente ereção. O ON é produzido nas células endoteliais e neuronais pela enzima óxido nítrico síntase (NOS), com anginina e oxigênio como precursores. O ON ativa a guanilato clicase, levando a aumento da guanosina monofosfato (cGMP). A interrupção da ereção ocorre com a presença do fosfodiesterase-5 (PDE-5), que inativa a cGMP.

No paciente com DF, a redução continuada de ON leva também a uma grande redução de PDE-5. Desse modo, temos uma situação em que a pequena produção de ON, provavelmente por células neuronais, leva a ereção que não pode ser revertida, porque a quantidade de PDE-5 é muito reduzida, caracterizando o priapismo nesses doentes. Esse mecanismo fornece uma explicação plausível para a administração continuada de inibidores da PDE-5 (sildenafil), os quais poderiam aumentar a quantidade de PDE-5 e ter um efeito paradoxal, mas benéfico, reduzindo a ocorrência do priapismo.

O tratamento deve ser feito com repouso, hidratação, analgésicos e, nos casos mais graves, transfusão de substituição para manter níveis de HbS abaixo de 30%. Em alguns casos, aparentemente, a hidroxiureia parece ser útil. Quando não houver resposta aos tratamentos clínicos e o priapismo for de duração maior do que 2h, é urgente o auxílio de urologista com experiência no tratamento de priapismo em doenças falciformes, pois a intervenção cirúrgica pode ser necessária. Uma complicação frequente é a disfunção erétil. Em relação ao tratamento medicamentoso, um único pequeno estudo randomizado com 11 pacientes mostrou evidência de que o dietilestilbestrol pode ajudar a abortar a crise de priapismo e de que doses menores (1 mg a 5 mg por dia) poderiam funcionar como profiláticas de novas crises. Há relato anedótico de melhora de priapismo com hidralazina e com leuprolide, um análogo de hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), como forma de profilaxia, mas também provoca "castração química". Houve relatos de sucesso com etilefrina oral ou injetável intracavernosa e de profilaxia dos casos "intermitentes". Inibidores de fosfodiesterase-5, como o sildenafil e a tadalafila, podem ser utilizados. Pe-

quenos estudos demonstraram benefício em pacientes em uso crônico de tadalafila para reduzir a frequência de priapismo. No entanto, há relato de um caso de priapismo desencadeado por uso de sildenafil em portador de traço falciforme. Por fim, há evidências recentes que sugerem que o uso de crizanlizumabe pode ser eficaz para reduzir a frequência de crises.

Complicações oftalmológicas

São frequentes nas doenças falciformes e incluem anormalidades na conjuntiva, infartos orbitários, hemorragia retiniana e retinopatia proliferativa. A retinopatia resulta de lesões oclusivas arteriolares, que levam a microaneurismas e proliferação neovascular colateral. Essa alteração é mais frequente em pacientes com hemoglobinopatia SC do que naqueles com outras doenças falciformes. Seguimento regular com oftalmologista deve fazer parte do tratamento de pacientes com doenças falciformes, porque o tratamento precoce com fotocoagulação pode prevenir a progressão de retinopatia e cegueira. Deve-se lembrar, também, que mesmo o paciente com traço falciforme inspira cuidados quando ocorre trauma ocular com hifema (sangramento intraocular na câmara anterior), pelo risco de glaucoma agudo e cegueira, devido à obstrução da drenagem ocular por hemácias falcizadas. Todo paciente deve ser examinado por oftalmologista, pelo menos uma vez por ano.

Complicações osteoarticulares

A complicação mais comum é a necrose asséptica da cabeça do fêmur, que afeta cerca de 10% dos pacientes, podendo chegar a mais de 50% dos portadores de hemoglobinopatia SC. Outras regiões ósseas podem também ser afetadas pela necrose vascular, como corpos vertebrais e cabeça do úmero. A necrose asséptica da cabeça do fêmur aparenta estar associada positivamente com idade, frequência de episódios dolorosos, deleção do gene da α-globina e níveis de hemoglobina. O diagnóstico, algumas vezes, pode requerer imagens de ressonância nuclear magnética. O tratamento é sintomático: inclui analgésicos, repouso e redução de carga naquele membro. Em muitos casos, é necessária a realização de cirurgia e substituição óssea, mas não há evidência de superioridade da descompressão cirúrgica sobre a fisioterapia na prevenção da progressão da doença. Na maioria dos pacientes sintomáticos, a via cirúrgica com colocação de prótese feita por equipe ortopédica experiente é a solução.

A osteoporose precoce é uma complicação que vem sendo progressivamente mais diagnosticada na doença falciforme, sendo recomendado rastreamento anual com densitometria mineral óssea a partir dos 18 anos de idade. Ingestão aumentada de cálcio e banhos de sol, além de diagnóstico e controle de hipomagnesemia, podem ser condutas adequadas para a prevenção de osteoporose. Apenas um estudo com 14 pacientes avaliou o tratamento da osteopenia na doença falciforme com reposição de carbonato de cálcio e vitamina D, com melhora da densidade óssea. O tratamento com alendronato é extrapolado com base nos estudos de osteoporose em mulheres pós-menopausa, pois não há estudos prospectivos em pacientes com doença falciforme.

Manifestações cutâneas

Além das manifestações comuns às demais anemias hemolíticas, como icterícia e palidez, as doenças falciformes caracterizam-se pela presença de úlceras no terço inferior das pernas, especialmente na região maleolar. A prevalência de úlcera de perna na anemia falciforme é estimada em 5% a 10% dos pacientes. É mais comum em homens e em pacientes mais velhos, sendo raras em crianças e em pacientes com doenças falciformes heterozigóticas duplas. É uma complicação altamente incapacitante, principalmente para jovens. O tratamento é quase sempre insatisfatório e inclui cuidados locais da ferida: higiene, antibiótico e repouso. O repouso prolongado é fundamental, mas quase sempre é difícil de ser realizado por pacientes com atividade física normal.

Nos casos crônicos, de difícil tratamento, já foram utilizados bota de Unna, transfusões regulares, enxertos de pele, sulfato de zinco e fatores de crescimento de granulócitos. Não há evidências de que há melhora das úlceras com programa regular de transfusão crônica, embora respostas ocasionais sejam descritas. O tratamento com hidroxiureia parece não ser efetivo, mas não há aumento da incidência de úlceras com o uso de hidroxiureia em pacientes com anemia falciforme. A reposição oral de sulfato de zinco não demonstrou melhora estatisticamente significativa em outro estudo. Uma complicação que deve sempre ser pesquisada é a osteomielite.

Gravidez

Com os cuidados terapêuticos atuais, a morte materna é complicação rara nas doenças falciformes. Estudos realizados nos últimos trinta anos revelaram redução progressiva nos índices dessas complicações. Os primeiros relatos descreviam problemas em cerca de um terço das gestações, ao passo que, atualmente, essa porcentagem foi reduzida a 1,6%, que é equivalente à de populações-controle normais. Algumas das principais complicações durante a gravidez e o puerpério incluem abortos espontâneos, crescimento intrauterino retardado, infecções, insuficiência cardíaca congestiva, fenômenos tromboembólicos e pré-eclâmpsia.

- **Abortos espontâneos:** complicação de etiologia desconhecida, que parece ter menor frequência nas portadoras de hemoglobinopatia SC em relação às SS, mas tem incidência desconhecida nas S/β talassêmicas. Aumento de aneuploidia ou outras anormalidades cromossômicas e malformações fetais significativas não têm sido descritas

com maior incidência nessa população de doentes. Especula-se que lesões microvasculares na placenta causadas pelas hemácias falcizadas tenham papel mais importante na fisiopatologia das perdas gestacionais do primeiro trimestre do que o próprio grau de anemia das doentes acometidas.

- **Retardo de crescimento intrauterino:** ocorre com frequência elevada em pacientes com anemia falciforme e com menor frequência em portadoras de hemoglobinopatia SC ou S/β talassemia. Numerosas causas contribuem para esse quadro, mas dois fatores que agem desfavoravelmente no crescimento fetal intrauterino são a hipóxia e a desnutrição. A placenta de portadoras de anemia falciforme é anormal em tamanho, localização, inserção na parede uterina e histologia. Anemia materna promove diminuição do fluxo sanguíneo na região placentária, causando déficit de crescimento da membrana placentária. Episódios frequentes de vaso-oclusão podem contribuir para o retardo do crescimento intrauterino, sendo possível que arteríolas deciduais sejam obstruídas por agrupamentos de hemácias falcizadas, promovendo hipoperfusão e hipóxia da membrana placentária. Provavelmente, essas lesões ocorrem precocemente no período gestacional, explicando por que programas profiláticos de transfusões sanguíneas realizadas em período ulterior não modificam significativamente a evolução desse processo.
- **Infecções:** são, provavelmente, as complicações mais comuns das doenças falciformes, com frequência estimada em 28% a 67% dos casos. A infecção urinária é encontrada em 28% dos casos, superando o grupo controle normal, com apenas 15%. Inicialmente, a infecção urinária é assintomática, mas, com o transcorrer da gravidez, há possibilidade de exacerbação da bacteriúria, com aumento na frequência de prematuridade e de recém-nascido pequeno para a idade gestacional. As pacientes devem, pois, ser investigadas e tratadas precocemente durante o acompanhamento pré-natal.
- **Dores ósseas:** episódios de dores ósseas são frequentemente observados nas doenças falciformes. Durante a gravidez, principalmente no terceiro trimestre, pode haver maior incidência dessa complicação.
- **Anemia:** durante o terceiro trimestre, principalmente ao redor de 32 semanas a 34 semanas de gravidez, há redução nos níveis de hemoglobina, tanto em mulheres normais como em mulheres com doenças falciformes. Essa redução é de aproximadamente 30%, sendo agravada por deficiência de folato, quadros infecciosos ou inflamatórios, crises aplásticas ou acentuação da hemólise.
- **Pré-eclâmpsia:** a frequência de pré-eclâmpsia é elevada em mulheres com doenças falciformes, podendo agravar as doenças renais preexistentes. Por outro lado, a presença de proteinúria e hipertensão arterial em pacientes com lesão renal prévia pode ser confundida com o diagnóstico de pré-eclâmpsia. O diagnóstico deve ser sugerido quando há hipertensão arterial associada a edema e proteinúria após a 20ª semana de gravidez. Essa afirmação é consequência do fato de que, habitualmente, na doença falciforme, os níveis pressóricos são inferiores aos de indivíduos normais e, durante a gestação, observa-se pressão arterial mantida em níveis inferiores aos de mulheres grávidas normais até a 20ª semana. Dessa forma, níveis pressóricos iguais ou superiores a 125 mmHg × 75 mmHg devem ser rigorosamente monitorizados, pois a existência de pré-eclâmpsia é acompanhada de alta taxa de mortalidade.

Morbidade e mortalidade perinatal

O desenvolvimento de centros especializados para tratamento multidisciplinar de pacientes com doenças falciformes nos Estados Unidos influenciou substancialmente a redução na incidência de natimortos e prematuros. Estudos anteriores à implantação desses centros de atendimento apresentavam taxas de 24% a 32% dessas complicações. Atualmente, esses valores são de 5% no país. Não existem dados a esse respeito no Brasil.

Recém-nascidos de baixo peso são comumente observados, com incidência de 31%. As razões para esse fato provavelmente estão relacionadas à anemia e ao comprometimento de vasos placentários, como descrito anteriormente.

Infertilidade e contracepção

Não existem dados convincentes na literatura que estabeleçam diferenças quanto à capacidade reprodutiva de portadoras de doenças falciformes em relação a mulheres normais. No entanto, existe atraso puberal significativo nessas pacientes, o que, em parte, pode explicar os dados conflitantes concernentes à fertilidade dessa população. Entre os métodos contraceptivos mais amplamente empregados em portadoras de doenças falciformes, encontram-se os de barreira, os géis espermicidas, os dispositivos intrauterinos, o acetato de medroxiprogesterona e os anticoncepcionais orais. Aparentemente, não há aumento da incidência de infecções ginecológicas com os métodos utilizados.

A enorme importância das doenças falciformes na redução da sobrevida dos pacientes é reconhecida desde o início do século XX. Uma estimativa nos Estados Unidos é de que a média de vida dos pacientes era de 14,3 anos nessa época, com 1/3 dessas mortes ocorrendo antes da idade de 5 anos.

Duas medidas foram fundamentais para aumentar significativamente a sobrevida desses pacientes, de acordo com dados que se referem aos Estados Unidos e à Jamaica:

- Teste de rastreamento neonatal acoplado a uma política de atenção global ao paciente identificado;
- Introdução de penicilina profilática à vacinação contra pneumococos.

Na Jamaica, com essas medidas, a porcentagem de pacientes que sobreviviam após os 18 anos aumentou muito, incluindo mais de 90% dos pacientes. Esses dados foram reproduzidos nos Estados Unidos, onde também houve grande decréscimo de mortes antes dos 18 anos, mas aumento na mortalidade de adultos. É provável que a utilização mais abrangente de HU possa reduzir a mortalidade entre adultos e entre crianças. É fundamental ressaltar que esses efeitos benéficos na sobrevida somente foram observados em países de alta renda ou com excelente serviço de saúde pública. Nos países com renda média ou baixa, ainda existe elevada mortalidade na infância. Um estudo conduzido na Nigéria em 1974 sugere que 98% das crianças com doenças falciformes morriam antes dos 5 anos. A estimativa da ONU de mortalidade entre crianças com doenças falciformes nascidas na África é de 50% a 90%. Fica evidente que medidas básicas disponíveis para o tratamento das doenças falciformes devem ser instituídas nos países de média e baixa renda, especialmente na África, com a maior rapidez possível, para salvar milhares de crianças: rastreamento neonatal, atenção médica integrada, vacinação e profilaxia com penicilina, transfusões adequadas, hidroxiureia sem custo ou com baixo custo, Doppler cerebral e tratamento adequado de suporte.

Poucos dados de mortalidade em crianças são disponíveis no Brasil. Em um estudo realizado em Minas Gerais, após o início do rastreamento entre 2005 e 2012, foram seguidos 1 192 pacientes, com 61 mortes (5,12%), número praticamente igual ao observado entre 1998 e 2005, de 5,43%. Em ambos os períodos, havia rastreamento neonatal, não sendo descritos dados anteriores à sua implantação. Esses dados mostram que, apesar do teste neonatal, a mortalidade ainda é elevada. Provavelmente, é necessário melhorar ainda mais a assistência global aos recém-nascidos identificados com a doença e iniciar hidroxiureia precocemente nessas crianças.

Como anteriormente mencionado, uma análise de mais de 6 milhões de mortes no Brasil identificou 3 320 registros de mortes por prováveis doenças falciformes, com a mediana da idade da morte aos 32 anos, se comparada à média da população-controle, de 69 anos. Crianças de 1 ano a 9 anos apresentaram risco de morte 32 vezes maior que a população-controle. Estudos desse tipo nos Estados Unidos e na Inglaterra mostraram, respectivamente, sobrevida de 54 anos e 67 anos para pacientes, comparada a 76 anos e 83 anos para população-controle.

TRATAMENTO

Pacientes com doenças falciformes devem, sempre que possível, ser acompanhadas regularmente em serviços especializados (Centros de Atenção a Doenças Falciformes) com a presença de equipes multidisciplinares (médicos, psicólogos, enfermeiros, assistentes sociais e fisioterapeutas). Desse modo, os objetivos básicos da terapêutica consistem no tratamento das complicações específicas e em cuidados gerais da saúde. Além dos cuidados gerais para acompanhamento do crescimento e do desenvolvimento somático e psicológico, bem como do tratamento específico para lesões orgânicas (como colecistopatia, úlceras de pernas, osteomielite etc.), a terapêutica se divide em:

- **Terapias de suporte:** incluem a) suplementação com ácido fólico (5 mg/dia), que deve ser sempre realizada, devido à hiperplasia eritropoiética; b) tratamento das crises dolorosas vaso-oclusivas; c) profilaxia e tratamento de infecções; d) terapêutica transfusional para tratamento das demais crises agudas (aplásticas, sequestro esplênico, neurológicas, síndrome torácica aguda).
- **Terapias modificadoras da doença falciforme:** incluem o uso de medicamentos que a) promovem aumento da síntese de hemoglobina fetal; b) reduzem agregação celular e frequência de crises vaso-oclusivas; c) reduzem estresse oxidativo; ou d) reduzem a polimerização da hemoglobina S.
- **Terapias celulares:** incluem a) transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas; e b) transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas geneticamente modificadas (“terapia gênica”).

Tratamento das crises vaso-oclusivas

As crises agudas dolorosas são de difícil tratamento e a conduta adequada depende da gravidade da dor e da presença ou não de outras complicações concomitantes. As regras básicas para o tratamento dessas complicações são: a) busca pelo fator desencadeante e tratamento agressivo, principalmente infecções; b) hidratação adequada por via oral ou endovenosa; c) utilização adequada de analgésico para aliviar a dor. Nos casos de dor leve a moderada, o tratamento pode ser ambulatorial, mas muitos casos necessitam de internação devido à gravidade do episódio doloroso. Os analgésicos mais utilizados incluem paracetamol, ácido acetilsalicílico, dipirona e ibuprofeno. Frequentemente, são necessários opioides, que incluem codeína, tramadol e morfina.

O tipo de analgésico utilizado depende da gravidade do episódio doloroso: para crises leves, podem ser utilizados paracetamol, ácido acetilsalicílico, dipirona e ibuprofeno; nos casos moderados, sem resposta à medicação

inicial, pode então ser associada codeína ou tramadol; nas crises dolorosas graves, deve ser administrada morfina. Há contraindicação relativa do uso de meperidina, pois doses repetidas podem levar a acúmulo de metabólitos que reduzem o limiar convulsivo em alguns pacientes, predispondo o paciente à convulsão.

A ingestão hídrica diminui durante as crises dolorosas, particularmente com o uso de opioides, que frequentemente induzem náusea, dificultando a ingesta de líquidos. Como a capacidade de concentrar urina está prejudicada (hipostenúria) em grande parte dos pacientes, perda de líquidos e desidratação podem ocorrer rapidamente. A hipovolemia leva a aumento da viscosidade sanguínea, o que pode contribuir para mais falcização de hemácias, maior agregação celular e piora ou persistência da dor. Desse modo, é fundamental identificar rapidamente os pacientes que se apresentam hipovolêmicos e restabelecer euvolemia com uma hidratação adequada que, nesses casos, deve ser endovenosa. Nos casos menos graves, em tratamento ambulatorial, a hidratação pode ser via oral. O objetivo básico da hidratação é a correção da deficiência hídrica e da deficiência de eletrólitos. Estudos *in vitro* demostraram que, em meio hipotônico, as hemácias se tornam mais hidratadas, reduzindo polimerização da hemoglobina S e adesão ao endotélio, mas esses efeitos não foram comprovados em estudos clínicos. Assim, não há evidência da superioridade do uso de soluções hipotônicas (p. ex., salina normal e glicose 5% em partes iguais) no manejo de crises dolorosas, embora essa seja a preferência de muitos centros ao redor do mundo. De forma geral, para pacientes adultos, a quantidade utilizada para manutenção da euvolemia é de 3 L/dia (incluindo ingesta oral) se a função cardíaca for normal, ao passo que, em crianças, isso depende do peso do paciente. Embora também não haja evidência para definir um volume ideal de hidratação, há estudos alertando para os riscos de sobrecarga volêmica. O uso excessivo de hidratação parenteral deve ser evitado em pacientes euvolêmicos, pois resultou em complicações devido a edema pulmonar, com prolongamento do tempo de internação e sem benefício no manejo de dor.

Profilaxia e tratamento das infecções

A conduta global relacionada às infecções em pacientes com doenças falciformes inclui: a) imunização para prevenir infecção; b) penicilina profilática; e c) tratamento adequado do paciente com febre.

Crianças com doenças falciformes apresentam produção normal de anticorpos após vacinação e devem receber todas as imunizações recomendadas para uma criança normal. Além disso, devem ser imunizadas contra pneumococo, pela asplenia funcional. Todas as crianças com doenças falciformes devem receber penicilina profilática com início aos 2 meses ou 3 meses de idade, mantida continuamente até pelo menos os 5 anos. Adicionalmente, em locais onde a disponibilidade de acesso a serviços médicos seja limitada, a profilaxia com penicilina após os 5 anos pode ser benéfica. A profilaxia pode ser feita com penicilina oral ou com penicilina benzatina a cada 21 dias. Os benefícios desse tratamento são tão significativos que, em todas as populações em que a frequência do gene βs for elevada, devem ser realizados programas de rastreamento neonatal para identificação precoce de afetados e início do tratamento profilático o mais cedo possível.

Febre em pacientes com doenças falciformes deve sempre ser considerada um problema grave e potencialmente fatal. Nunca deve ser presumido que o paciente tem uma doença viral. A avaliação de episódios febris inclui anamnese e exame físico cuidadosos, exame hematológico com contagens diferenciais, estudos bacteriológicos conforme a suspeita clínica, incluindo culturas de sangue, de urina e de secreção de orofaringe, radiografia ou tomografia computadorizada de tórax e punção liquórica, se houver suspeita de meningite ou encefalite. Antibioticoterapia sistêmica empírica deve ser instituída rapidamente com fármacos que sejam efetivos contra *S. pneumoniae* e *H. influenzae*. A escolha do antibiótico apropriado para prosseguir o tratamento pode ser modificada após identificação de organismo envolvido na infecção de acordo com antibiograma. Se os exames laboratoriais não revelarem infecção bacteriana e o exame clínico também não conduzir à detecção de infecção, a antibioticoterapia pode ser suspensa após três dias. No entanto, o paciente deve ser cuidadosamente observado por, pelo menos, mais 24h a 48h antes da decisão de suspender antibioticoterapia empírica.

O tratamento da síndrome torácica aguda inclui antibioticoterapia agressiva com drogas de atividade ampla contra germes gram-negativos e gram-positivos (associação de penicilinas e macrolídeos ou fluoroquinolonas, por exemplo), oxigênio inalatório para pacientes com saturação de oxigênio abaixo de 92%, transfusões simples nos casos moderados ou transfusão de substituição nos casos graves caracterizados por hipoxemia grave e/ou necessidade de ventilação mecânica.

Terapêutica transfusional

Pacientes com anemia falciforme toleram bem a anemia crônica e necessitam de transfusões somente em circunstâncias especiais, como crise de sequestro, AVC, crise aplástica, preparação para cirurgia, gravidez, hipóxia com síndrome torácica aguda e priapismo (**Quadro 29.6**). No entanto, esses pacientes têm risco alto de aloimunização e devem ser sempre transfundidos com concentrados de hemácias fenotipadas, recomendando-se minimamente respeitar tipagem ABO, RhD, C, c, E, e ou Kell. Idealmente, todo paciente com doença falciforme deve ter seu genótipo eritrocitário conhecido, para evitar exposição à transfusão com antígenos que possam causar a formação de aloanticorpos.

quadro **29.6** **Indicações de transfusão em doenças falciformes**

Transfusão simples

- Hemoglobinas < 5 g/dL e sinais ou sintomas de anemia significativos
- Angina ou insuficiência cardíaca
- Hemorragia aguda
- Sequestro esplênico ou hepático
- Crise aplástica
- Preparação para cirurgia (pré-operatório)

Transfusão de substituição

- Acidente vascular cerebral
- Síndrome torácica aguda
- Insuficiência de múltiplos órgãos, incluindo embolia gordurosa
- Priapismo agudo
- Cirurgia do sistema nervoso central
- Prevenção de AVC recorrente em crianças com acidente vascular cerebral agudo

Indicações controversas

- Úlceras de perna
- Gravidez
- Episódio doloroso que não responde a tratamento
- Adultos com história prévia de AVC
- Antes da injeção de meio de contraste hipertônico

Nos casos de crises de sequestro e crise aplástica, transfusões simples são necessárias para restaurar a massa sanguínea circulante e garantir uma oferta adequada de oxigênio aos tecidos. Nas outras situações, transfusão de substituição é provavelmente mais adequada que transfusão simples, pois reduz a concentração de hemoglobina S sem aumentar a viscosidade que poderia ser causada por elevação simples do hematócrito. No entanto, esse ainda é um assunto controverso. Um estudo randomizado mostrou que, em situações pré-cirúrgicas de procedimentos com risco baixo (p. ex., adenoidectomia ou herniorrafia) a moderado (p. ex., colecistectomia ou prótese articular) de crise vaso-oclusiva, transfusões simples apresentam resultados favoráveis quando comparadas a manejo conservador. Porém, recomenda-se considerar transfusão de substituição antes de procedimentos de alta complexidade, como neurocirurgia e cirurgia cardíaca.

Na indicação de regime transfusional na anemia falciforme, em geral, o objetivo deve ser manter o nível de HbS abaixo de 30%. Nesses casos, deve ser lembrado que o acúmulo de ferro é inevitável e pode ser tratado com quelantes de ferro, por via parenteral com desferoxamina ou via oral com deferiprone ou deferasirox. Além disso, devem ser avaliados todos os riscos inerentes às transfusões sanguíneas, como reações transfusionais, transmissão de patógenos e, especialmente, aloimunização.

Redução de 60% a 80% nas células falciformes circulantes pode ser atingida em crianças com anemia falciforme em 6h a 12h, pela troca de duas vezes a massa de hemácias (2 × volume sanguíneo × hematócrito). Nos centros em que for disponível separador automático de células, a transfusão de substituição (2 volumes) pode ser feita em 90 minutos.

Um estudo demonstrou inequivocadamente que um regime de transfusão sanguínea que mantenha o nível de HbS abaixo de 30% reduz enormemente o risco do primeiro episódio de AVC em crianças com Doppler ultrassonográfico transcraniano (DTC) alterado. Esse procedimento deve ser aplicado rotineiramente para todos os pacientes com doença falciforme.

Condutas na gestante com doenças falciformes

- **Pré-natal:** acompanhamento pré-natal cuidadoso deve ser realizado com visitas médicas frequentes, principalmente após a 26ª semana de gestação. É essencial realizar o controle dos níveis de hemoglobina, do ganho de peso corporal, da detecção de proteinúria e dos níveis de pressão arterial.
- **Trabalho de parto:** deve ser conduzido de forma a haver o menor esforço físico possível pela paciente, equivalente àqueles cuidados levados a efeito para pacientes com doenças cardiovasculares. O tempo de trabalho de parto é fundamental na prevenção de complicações e deve ser o mais breve possível. As medidas que habitualmente devem ser tomadas incluem: diminuir o trabalho cardíaco, evitar crises vaso-oclusivas com hidratação e realizar monitorização fetal cuidadosa. A indicação de via de parto é obstétrica, não sendo indicado parto cesáreo rotineiramente.
- **Terapêutica na gravidez:** o seguimento clínico de gestantes com doença falciforme baseia-se no acompanhamento obstétrico e hematológico, com o objetivo de reconhecer precocemente as complicações relacionadas à gravidez e à doença falciforme. Até o presente momento, no entanto, não há dados suficientes sobre a segurança do uso de drogas como hidroxiureia na gestação, principalmente quanto à possibilidade de teratogênese e neoplasias secundárias. O tratamento preconizado visa à prevenção dos fatores capazes de desencadear crises vaso-oclusivas e terapêutica rápida e agressiva durante quadros infecciosos, desequilíbrios hidroeletrolíticos e hipóxia. O uso profilático

de ácido fólico é fundamental em quadros hemolíticos crônicos, além de a suplementação de folato no período periconcepcional e nas primeiras semanas de gestação ser altamente recomendável como medida eficaz na redução da incidência de defeitos de fechamento do tubo neural. Transfusões podem ser empregadas de forma profilática ou apenas durante intercorrências que necessitem de transfusão. Estudos iniciais de Ricks recomendavam o uso profilático de transfusão durante a gravidez de pacientes com anemia falciforme, com base na melhora substancial daquelas submetidas à transfusão quando comparadas a grupos-controle. No entanto, os riscos de transmissão de doenças infecciosas e a aloimunização estimularam o desenvolvimento de programas que pudessem comparar os resultados das gestações entre dois grupos equivalentes de pacientes com anemia falciforme submetidas ou não à terapêutica transfusional. Esses resultados mostraram que não há benefício definitivo da terapêutica profilática quando comparada aos esquemas de transfusão somente durante emergências ou aos dados relativos à morbidade materno-fetal. Não existe consenso na literatura sobre as eventualidades em que deva ser levada a efeito a transfusão de substituição crônica na gravidez. As indicações para transfusões de emergência incluem queda dos níveis de hemoglobina de cerca de 30% ou mais dos valores pré-gravidez (frequentemente atingindo níveis absolutos de hemoglobina menores do que 5 g/dL ou hematócrito abaixo de 15%), síndrome torácica aguda, insuficiência renal aguda, septicemia e pré-eclâmpsia.

Prevenção, diagnóstico pré-natal e pré-implantação

Uma importante estratégia para informar aos pais o nascimento de crianças afetadas pela doença é a detecção de heterozigotos e o aconselhamento genético. Todos os heterozigotos em idade reprodutiva devem ser encaminhados para centros especializados, onde possam ter acesso ao aconselhamento genético. As tecnologias de DNA recombinante e manipulação celular permitem diagnóstico das doenças falciformes pré-natal ou pré-implantação.

Medicamentos que promovem aumento na síntese de hemoglobina fetal

Vários agentes farmacológicos são capazes de aumentar a produção de hemoglobina fetal ou atuar na seleção de precursores eritrocitários que mantêm a habilidade de produzir HbF. Entre essas drogas, podem ser incluídas a 5-azacitidina, a hidroxiureia (HU) e os derivados do butirato. Na prática clínica, apenas a hidroxiureia está aprovada para uso no tratamento da doença falciforme.

A hidroxiureia é uma droga que ainda é utilizada como quimioterápico no tratamento de neoplasias hematológicas, agindo por meio do bloqueio da síntese de ácidos nucleicos pela inibição da ribonucleotídeo redutase. O mecanismo exato pelo qual a HU aumenta a produção de HbF ainda não é completamente conhecido. Os efeitos benéficos da hidroxiureia na anemia falciforme, tanto clínicos como hematológicos, foram demonstrados de forma inequívoca no estudo multicêntrico MSH, envolvendo 299 pacientes adultos. Os pacientes tratados com a droga mostraram redução de 50% na frequência de hospitalização e incidência de crises dolorosas, na frequência de síndrome torácica aguda e na necessidade transfusional. Outro estudo, com pacientes portadores de S/β-talassemia, demonstrou que a frequência e a duração das internações foram reduzidas. A segurança de seu uso em crianças a partir de seis meses de idade foi demonstrada em alguns estudos, como o HUG-KIDS e o BABY-HUG.

quadro **29.7** **Profilaxia de septicemia nas doenças falciformes**

A profilaxia de septicemia deve ser iniciada aos 3 meses de idade para todas as crianças com doenças falciformes (SS, SC ou Sβ-talassemia) e deve continuar, pelo menos, até os 5 anos de idade. No entanto, como as complicações infecciosas podem ocorrer mais tardiamente, o uso de penicilina até a adolescência é uma medida razoável. Pode-se utilizar a forma oral (penicilina V) ou parenteral (penicilina benzatina, sendo a segunda alternativa mais barata e confiável em famílias de menor nível socioeconômico e educacional.

- Penicilina V
  - 125 mg VO, 2× ao dia, para crianças até 3 anos de idade ou 15 kg.
  - 250 mg VO, 2× ao dia, para crianças de 3 anos a 6 anos de idade com 15 kg a 25 kg.
  - 500 mg VO, 2× ao dia, para crianças com mais de 25 kg.
- Penicilina benzatina administrada por via IM a cada 21 dias
  - 300 000 U para crianças até 10 kg.
  - 600 000 U para crianças com 10 kg a 25 kg.
  - 1 200 000 U para crianças com mais de 25 kg.

Fonte: Gaston MH, Verter JI, Woods G, Pegelow C, Kelleher J, Presbury G et al. Prophylaxis with oral penicilin in children with sickle cell anemia: a randomized trial. N Engl J Med. 1986;314(25):1593-9.

Para que o paciente tenha o melhor benefício com o uso de hidroxiureia, é importante que a dose seja ajustada até a "dose máxima tolerada" (DMT), definida como a dose de HU que o paciente é capaz de tolerar sem efeitos colaterais significativos e que mantém os níveis de neutrófilos entre 2 mil e 4 mil por µL. Isso não gera imunossupressão e maximiza a capacidade de indução de hemoglobina fetal, colaborando para redução da frequência dos eventos vaso-oclusivos e melhora dos níveis de hemoglobina.

Medicamentos que reduzem a agregação celular e a frequência de crises vaso-oclusivas

O crizanlizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado cujo alvo é a P-selectina, expressa tanto em plaquetas quanto nas células endoteliais e envolvida na adesão celular e na formação de agregados heterocelulares. O bloqueio da P-selectina reduziu a vaso-oclusão em modelos animais de doença falciforme, o que levou à realização de estudos clínicos. Em um estudo de fase 2, o crizanlizumabe reduziu a frequência de crises vaso-oclusivas, o que o levou a ser aprovado para uso em pacientes com crises recorrentes. Ainda há alguma controvérsia sobre sua eficácia, pois dados preliminares de um estudo de fase 3 parecem não replicar o mesmo efeito benéfico sobre crises de dor. Em outro estudo, o crizanlizumabe reduziu a frequência de crises de priapismo agudo.

Medicamentos que reduzem estresse oxidativo

L-glutamina é um aminoácido condicionalmente essencial em situações de estresse metabólico e um precursor de NAD (nicotinamida adenina dinucleotídeo), bem como de sua forma reduzida, NADH. Na doença falciforme, a razão NADH/NAD está diminuída e a suplementação de L-glutamina pode melhorar o potencial redox nas hemácias, aumentando a biodisponibilidade de glutationa reduzida. Estudos clínicos demonstraram que o uso de L-glutamina oral reduziu a frequência de crises vaso-oclusivas e síndrome torácica aguda, bem como a frequência de internação e sua duração.

Medicamentos que reduzem a polimerização da hemoglobina S

O voxelotor é uma molécula que estabiliza a forma oxigenada da hemoglobina S, reduz a capacidade das moléculas de se ligarem umas às outras, inibe a polimerização de hemoglobina S e leva a menos falcização das hemácias. Estudos clínicos demonstraram que o uso de voxelotor causa aumento dos níveis de hemoglobina e redução de marcadores de hemólise, tais como bilirrubina indireta, LDH e contagem de reticulócitos. No entanto, até o momento, não há evidência de que reduza a incidência de crises vaso-oclusivas. Portanto, trata-se de um medicamento mais apropriado para pacientes em quem a anemia grave é a principal manifestação clínica.

Um resumo dos medicamentos utilizados especificamente no tratamento das doenças falciformes se encontra no **Quadro 29.8**.

Transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas

O único tratamento curativo para as doenças falciformes atualmente é o transplante alogênico de células-tron-

quadro **29.8** Resumo dos medicamentos para tratamento das doenças falciformes

	Hidroxiureia	Crizanlizumabe	L-glutamina*	Voxelotor*
Mecanismo de ação	Indutor de hemoglobina fetal	Inibidor de P-selectina	Antioxidante	Inibidor de polimerização da hemoglobina S
Via de administração	Oral	Intravenosa	Oral	Oral
Dose usual	15 mg/kg/dia a 35mg/kg/dia	5 mg/kg/dia a cada 4 semanas	5 g a 15 g, 2× ao dia	1 500 mg/dia
Redução de frequência das crises vaso-oclusivas	Sim	Sim	Sim**	Não
Aumento de hemoglobina total	Sim	Não	Não	Sim
Eventos adversos mais comuns (> 10%)	Neutropenia e náusea	Náusea, artralgia, dorsalgia e febre	Constipação, náusea, cefaleia, dor abdominal e tosse	Cefaleia, diarreia, dor abdominal, náusea, fadiga, *rash* e febre

*Ainda não disponíveis no Brasil. **A redução da frequência de crises vaso-oclusivas foi observada em estudo de fase 2, mas não foi confirmada nos resultados preliminares de estudo fase 3.

co hematopoiéticas aparentado, indicado a pacientes com casos graves (como ocorrência de acidente vascular cerebral na infância) e com doador compatível na família. Infelizmente, apenas 17% dos pacientes têm um irmão ou irmã 100% compatíveis para doação nesse tipo de transplante. Com os avanços na área de transplantes, tem crescido o uso de doadores alternativos, como doador não aparentado e doador haploidêntico, com resultados progressivamente melhores, que permitem expandir o número de pacientes que pode considerar esse tipo de transplante. O advento de novos regimes de condicionamento tem reduzido a incidência de complicações graves, como rejeição primária do enxerto e doença do enxerto contra o hospedeiro, mas os resultados ainda não são tão bons quanto os do transplante alogênico aparentado.

Transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas geneticamente modificadas ("terapia gênica")

Com a limitação biológica na disponibilidade de doadores aparentados 100% compatíveis, a terapia gênica surgiu como uma estratégia promissora. Esse tipo de terapia celular permite utilizar células-tronco do próprio paciente como base para o transplante. Em 2023, dois produtos com diferentes técnicas de modificação genética foram aprovados para uso clínico nos Estados Unidos: o lovobetiglogene autotemcel (lovo-cel) e o exagamglogene autotemcel (exa-cel).

O lovo-cel é produzido a partir da transdução das células-tronco com um vetor lentiviral que introduz uma cópia de um gene HBB, o qual codifica uma betaglobina de função antifalcizante, contendo uma troca de aminoácido na posição 83 (T83Q), que impede polimerização das moléculas de hemoglobina. O exa-cel utiliza o sistema de edição gênica com CRISPR-Cas9 para reativar a produção de hemoglobina fetal ao inativar a produção de uma proteína chamada BCL11A, fundamental para o silenciamento da produção de hemoglobina fetal no período pós-natal. Existem outras técnicas sendo testadas para uso em terapia gênica, incluindo tentativas de edição gênica para correção da mutação causadora da produção de hemoglobina S.

Ambas as terapias gênicas necessitam de mobilização de células-tronco posterior à modificação genética *ex vivo*. Também é necessário que o paciente seja submetido a transfusões de substituição e condicionamento com quimioterapia mieloablativa antes de receber o transplante. Os resultados publicados são animadores, mas ainda é cedo para chamar terapias gênicas de terapias curativas. Elas são consideradas terapias transformativas, por sua capacidade de reduzir a ocorrência de crises vaso-oclusivas e a necessidade de transfusão, mas ainda não há resultados de longo prazo. As vantagens desse tipo de abordagem são ausência da necessidade de doador e ausência de rejeição do enxerto ou de doença do enxerto contra hospedeiro. Infelizmente, o acesso a essas terapias é restrito, devido ao custo muito elevado, e persistem os riscos associados a uso de quimioterapia mieloablativa, como risco de infecções na fase de recuperação, de infertilidade e de neoplasias secundárias a longo prazo.

Perspectivas futuras de tratamento

Há perspectiva de grandes avanços nos próximos anos para o tratamento das doenças falciformes, com estudos em andamento de outros indutores de hemoglobina fetal, de inibidores de agregação celular e de novas classes de fármacos, como os ativadores da piruvato quinase. Também estão em desenvolvimento novas técnicas de modificação genética para terapia gênica, inovações nos regimes de condicionamento para transplante sem o uso de quimioterapia e tecnologias para modificação genética *in vivo* das células-tronco hematopoiéticas.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

1. Ballas SK. Sickle cell disease: clinical management. Baillieres Clin Haematol. 1998;11(1):185-214.
2. Benz EJ Jr., Silberstein LE, Panepinto J. "Treatment with curative intent": the emergence of genetic therapies for sickle cell anemia. Blood. 2024;143(11):967-70.
3. Bunn HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. N Engl J Med. 1997;337(11):762-9.
4. Conran N, Costa FF. Hemoglobin disorders and endothelial cell interactions. Clin Biochem. 2009;42(18):1824-38.
5. Conran N, Franco-Penteado CF, Costa FF. Newer aspects of the pathophysiology of sickle cell disease vaso-occlusion. Hemoglobin. 2009;33(1):1-16.
6. da Silva Araújo A, Silva Pinto AC, de Castro Lobo CL, Figueiredo MS, Menosi Gualandro SF, Olalla Saad ST et al. Sickle Cell Disease in Brazil: Current Management. Hemoglobin. 2024;1-13.
7. Embury SH, Hebbel RP, Mohandas N, Steinberg M (Ed.). Sickle cell disease: principles and clinical practice. New York: Raven Press; 1994.
8. Fertrin KY, Costa FF. Genomic polymorphisms in sickle cell disease: implications for clinical diversity and treatment. Expert Rev Hematol. 2010;3(4):443-58.
9. Figueira CO, Guida JPS, Surita FG, Antolini-Tavares A, Saad ST, Costa FF et al. Sickle cell disease and increased adverse maternal and perinatal outcomes in different

genotypes. Hematol Transfus Cell Ther. 2024;S2531-1379(24)00056-7.

10. Gaston MH, Verter JI, Woods G, Pegelow C, Kelleher J, Presbury G et al. Prophylaxis with oral penicilin in children with sickle cell anemia: a randomized trial. N Engl J Med. 1986;314(25):1593-9.
11. Howard J, Malfroy M, Llewelyn C, Choo L, Hodge R, Johnson T et al. The Transfusion Alternatives Preoperatively in Sickle Cell Disease (TAPS) study: a randomised, controlled, multicentre clinical trial. Lancet. 2013;381(9870):930-8.
12. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L et al. Sickle cell disease. Nat Rev Dis Primers. 2018;4:18010.
13. Kavanagh PL, Fasipe TA, Wun T. Sickle Cell Disease: A Review. JAMA. 2022;328(1):57-68.
14. Locatelli F, Cavazzana M, Frangoul H, Fuente J, Algeri M, Meisel R. Autologous gene therapy for hemoglobinopathies: from bench to patient's bedside. Mol Ther. 2024;32(5):1202-18.
15. Lubin B, Vichinsky E. Sickle cell disease. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen H (ed.). Haematology: basic principles and practice. New York: Churchill Livingstone; 1991.
16. National Institutes of Health. The management of sickle cell disease. NIH Publication nº 02-2117 [Internet]. Available at: http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/blood/sickle/sc_mngt.pdf [accessed in: 2013 aug. 09].
17. Osunkwo I, O'Connor HF, Saah E. Optimizing the management of chronic pain in sickle cell disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2020;2020(1):562-9.
18. Pereira DA, Calmasini FB, Costa FF, Burnett AL, Silva FH. Nitric Oxide Resistance in Priapism Associated with Sickle Cell Disease: Mechanisms, Therapeutic Challenges, and Future Directions. J Pharmacol Exp Ther. 2024;390(2):203-12.
19. Piel FB, Rees DC, DeBaun MR, Nnodu O, Ranque B, Thompson AA et al. Defining global strategies to improve outcomes in sickle cell disease: a Lancet Haematology Commission. Lancet Haematol. 2023;10(8):e633-86.
20. Powars DR. Management of cerebral vasculopathy in children with sickle cell anaemia. Br J Haemat. 2000;108(4):666-78.
21. Ricks P Jr. Further experience with exchange transfusion in sickle cell anemia and pregnancy. Am J Obstet Gynecol.1968;100(8):1087-91.
22. Sesti-Costa R, Costa FF, Conran N. Role of Macrophages in Sickle Cell Disease Erythrophagocytosis and Erythropoiesis. Int J Mol Sci. 2023;24(7):6333.
23. Steinberg MH. Pathophysiology of sickle cell disease. Baillieres Clin Haematol. 1998;11(1):163-84.
24. Steinberg MH. Sickle cell anemia, the first molecular disease: overview of molecular etiology, pathophysiology, and therapeutic approaches. Scientific World Journal. 2008;8:1295-324.
25. Tang MS, Shan H. Current state of gene therapy in sickle cell disease. Vox Sang. 2024;119(6):521-8.
26. Wang WC, Ware RE, Miller ST, Iyer RV, Casella JF, Minniti CP, Rana S, Thornburg CD, Rogers ZR, Kalpatthi RV, Barredo JC, Brown RC, Sarnaik SA, Howard TH, Wynn LW, Kutlar A, Armstrong FD, Files BA, Goldsmith JC, Waclawiw MA, Huang X, Thompson BW; BABY HUG investigators. Hydroxycarbamide in very young children with sickle cell anaemia: a multicentre, randomised, controlled trial (BABY HUG). Lancet. 2011;377(9778):1663-72.

capítulo • 43

Princípios e práticas da anticoagulação

Joyce M. Annichino-Bizzacchi

INTRODUÇÃO

As doenças tromboembólicas são a primeira causa de morbimortalidade mundial, havendo algumas variações, de acordo com o nível socioeconômico de cada país. Estão incluídos como doenças tromboembólicas o infarto do miocárdio, o acidente vascular cerebral isquêmico, a doença arterial periférica e o tromboembolismo venoso (TEV). O tratamento e a profilaxia primária ou secundária dessas doenças incluem o uso de medicamentos antiplaquetários, anticoagulantes e trombolíticos. Neste capítulo, abordaremos apenas os anticoagulantes, incluindo conduta em situações especiais e complicações. A discussão detalhada sobre indicações terapêuticas em cada uma dessas situações será discutida em capítulos específicos.

Quando ocorre a decisão de indicar um anticoagulante, temos sempre de ter em mente o risco hemorrágico e o risco trombótico do paciente. Não há como evitar o aumento do risco de sangramento sob o uso de um anticoagulante, mas esse risco deve ser inferior ao da trombose. Apesar de o risco absoluto de sangramento ser baixo, devemos sempre estar atentos para sua prevenção. As indicações devem ser reavaliadas, individualmente, ao longo do tempo, com a escolha da melhor opção terapêutica, que promova a melhor eficácia com a maior segurança. Existem condições a serem avaliadas para contraindicação ou redução da dose do anticoagulante, mas também há situações em que o elevado risco trombótico, como os pacientes com válvulas mecânicas em posição mitral, pode indicar o uso de um anticoagulante, mesmo sob elevado risco hemorrágico.

De forma geral, é importante salientar que, diante de um paciente sob uso de anticoagulante que apresente uma complicação hemorrágica, é necessária a definição da gravidade: se há risco de vida, se há um fator local e se a dose utilizada do medicamento é a indicada. Sempre é preciso avaliar fatores concomitantes, que interfiram na ação do anticoagulante ou aumentem o risco hemorrágico, mesmo sem um efeito sobre a coagulação, como os antiagregantes plaquetários, bem como lembrar que os pacientes podem ter sangramento mesmo com o anticoagulante na faixa terapêutica.

O advento dos anticoagulantes orais diretos (DOAC) mudou totalmente o cenário dos medicamentos utilizados para a anticoagulação. A indicação de antivitamina K (AVK) é mais restrita, hoje, a pacientes com contraindicação ao uso dos DOAC. Os DOAC mostraram que são tão eficazes quanto AVK, com a vantagem de serem mais seguros para complicações hemorrágicas graves com risco de vida ou não graves, mas clinicamente relevantes. Além disso, o manuseio dos DOAC na prática clínica é muito mais fácil, pois não há necessidade de controle laboratorial.

HEPARINAS

As heparinas são anticoagulantes parenterais indiretos, cuja ação depende da interação com cofatores presentes no plasma, principalmente a antitrombina (AT). Podem ser classificadas como não fracionadas (HNF) ou de baixo peso molecular (HBPM), de acordo com seu peso molecular e com sua estrutura, o que lhes confere diferenças na farmacocinética e na farmacodinâmica.

As heparinas não são absorvidas por via oral, sendo administradas por via parenteral. A via subcutânea requer doses mais elevadas, pela menor biodisponibilidade. As HBPM são administradas somente por via subcutânea. Quando há necessidade de efeito rápido ou quando o risco hemorrágico é muito elevado, a HNF via endovenosa deve ser escolhida. Na corrente sanguínea, as heparinas ligam-se às proteínas plasmáticas, o que contribui para a redução de sua ação anticoagulante e de sua variação interindividual. Além disso, ocorre ligação às células endoteliais, aos macrófagos e ao fator de von Willebrand, o que interfere na farmacocinética do medicamento.

O metabolismo e a excreção das heparinas dependem de um mecanismo rápido, desempenhado pelas células endoteliais e pelo sistema reticuloendotelial, bem como de um mecanismo mais lento, dependente dos rins. Na insuficiência renal grave, ajustes da dose podem ser necessários.

A HNF apresenta ampla variação do peso molecular, tendo em média 15 000 dáltons. A presença de um pentassacarídeo em sua sequência possibilita o efeito anticoagulante, ao promover sua ligação à AT, formando um complexo que inativa a trombina (fator IIa) e os fatores Xa, IXa, XIa e XIIa. m concentrações mais elevadas, outra via de inativação da trombina ocorre pela ligação da HNF ao cofator II da heparina. A meia-vida da HNF é de aproximadamente 60 minutos a 90 minutos, quando administrada por via endovenosa.

O tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA) é utilizado para ajuste da dose da HNF e é calculado pelo tempo em segundos para formação do coágulo de fibrina no plasma citratado, após a adição de cálcio, fosfolípidio (p. ex., cefalina) e de um ativador (p. ex., sílica). Há variações importantes no TTPA, dependendo do reagente e do coagulômetro utilizado, e o ideal é a validação em cada laboratório, por meio do TTPA obtido em amostras com níveis de heparina que tenham atividade anti-Xa conhecida.

A dose inicial da HNF é de 80 U/kg *in bolus,* seguida de 18 UI/kg/h ou 5 000 UI/kg *in bolus*, seguida de infusão de, no mínimo, 32 000 UI/dia. TTPA 1,5 a 2,5 vezes maior do que o controle é considerado terapêutico. A **Tabela 43.1** mostra um nomograma para ajuste de dose. Por via subcutânea, administrar 5 000 UI endovenosa *in bolus*, seguida de 250 UI/kg, duas vezes ao dia. Por essa via, não há necessidade de controle laboratorial.

As HBPM têm em média um peso molecular de 4 000 a 5 000 dáltons, sendo produzidas por diversos métodos de despolimerização, o que leva a moléculas com diferentes comprimentos e variadas propriedades farmacocinéticas e anticoagulantes. No Brasil, temos disponíveis a enoxaparina, a dalteparina e a nadroparina. O efeito sobre a trombina é menor do que o da HNF, uma vez que cerca de 50% a 75% das cadeias têm tamanho menor e não têm capacidade de ligação simultânea com trombina e AT. Já o efeito sobre o fator Xa se mantém, pois não depende da ligação com a AT. A HBPM liga-se menos às proteínas plasmáticas, aos macrófagos e às células endoteliais, o que lhes confere uma resposta anticoagulante mais previsível e meia-vida mais longa, respectivamente.

Para a HBPM, geralmente não se indica a monitorização laboratorial, pela maior previsibilidade de ação. A HBPM mais utilizada no Brasil é a enoxaparina, cuja dose indicada é de 1 mg/kg, por via subcutânea, duas vezes ao dia, ou 1,5 mg/kg, uma vez ao dia. Para pacientes com pesos extremos, com insuficiência renal grave (ClCr < 30 mL/min) ou pediátricos, torna-se importante a indicação do controle laboratorial. Se não estiver disponível, utilizar a HNF.

Resistência à heparina deve ser cogitada em pacientes que necessitem de doses de heparina superiores a 35 000 UI/dia, para atingir a dose terapêutica, avaliada pelo TTPA. A resistência pode ser decorrente da deficiência de AT, do aumento de proteínas de fase aguda que se ligam à heparina e do aumento da depuração da heparina. Pacientes que tenham aumento de fibrinogênio ou de fator VIII podem apresentar uma falsa resistência, pelo achado do TTPA normal. Nesses casos, a indicação seria o controle por meio do Anti-Xa.

Como todo anticoagulante, a complicação mais frequente é o sangramento. Nas situações de maior risco, pode ser indicado o sulfato de protamina endovenoso, que promove rápida reversão do efeito anticoagulante, mas neutraliza apenas parcialmente a atividade Anti-Xa desencadeada pela HBPM. Para a HNF, cada 1 mg de protamina neutraliza 100 UI, devendo ser considerada a dose infundida nas últimas duas horas e podendo haver necessidade de mais de uma dose. O TTPA é utilizado para controle da reversão. Para a HBPM, utiliza-se a dose de 1 mg para cada 100 unidades Anti-Xa nas últimas 8h, considerando-se que 1 mg de enoxaparina equivale a 100 unidades anti-Xa.

Além das complicações hemorrágicas, a osteoporose pode ocorrer pela ligação da heparina aos osteoblastos, com a liberação de fatores ativadores de osteoclastos, favorecendo a lise óssea. A osteoporose é menos frequente com a HBPM, pela menor interação celular. Raramente, podemos observar reações cutâneas, alopecia, hipersensibilidade e elevação das transaminases hepáticas.

A trombocitopenia induzida pela heparina (TIH) é uma reação adversa grave, mais frequente com a HNF, e decorre de anticorpos IgG ativados pelas plaquetas que reconhecem os complexos formados de fator plaquetário 4 (FP4) e de heparina (FP4/heparina). A TIH é menos

Tabela 43.1

◆ Nomograma para cálculo de dose de HNF

Dose Inicial	80 U/kg *in bolus* 18 U/kg/h
TTPA < 35 s (< 1,2× controle)	80 U/kg *in bolus* 22 U/kg/h
TTPA 35 s a 45 s (1,2× a 1,5× controle)	40 U/kg *in bolus* 24 U/kg/h
TTPA 46 s a 70 s (1,5× a 2,3× controle)	Manter
TTPA 71 s a 90 s (2,3× a 3,0× controle)	22 U/kg/h
TTPA > 90 s (3× controle)	Suspender 1 hora 21 U/kg/h

TTPA: tempo de tromboplastina parcial ativada, exame realizado 6 horas após início ou modificação da dose.

frequente com a HBPM, devido à menor ligação às plaquetas e ao FP4. O diagnóstico de TIH requer um ou mais critérios clínicos (**Quadro 43.1**) e a positividade para o anticorpo anti-FP4/heparina.

O tratamento se baseia em suspender heparina, substituí-la por um anticoagulante não derivado de heparina, não utilizar AVK ou reverter seu efeito com vitamina K, não transfundir plaquetas, exceto em situações de sangramento com risco de vida, e pesquisar ativamente TVP em membros inferiores. Apesar da aprovação do danaparoide, da lepirudina e do argatroban como anticoagulantes alternativos, há uma disponibilidade restrita em nosso país. O fondaparinux, embora não aprovado para esse uso, é uma alternativ e, nos últimos anos, também têm sido usado os DOAC.

ANTI-VITAMINA K

Até recentemente, os AVK (warfarina, femprocumona e acenocumarol) eram os anticoagulantes orais mais empregados, sendo a warfarina a mais utilizada no Brasil. Apresentam excelente eficácia, mas muitas limitações na prática clínica, como estreita janela terapêutica, ampla variabilidade intraindividual e interindividual, dependente de fatores genéticos, interferência de outras drogas e dieta, bem como necessidade de monitorização laboratorial. Contudo, há situações em que os AVK são os medicamentos de escolha, como na síndrome antifosfolipídio (SAF), particularmente os triplo-positivos ou aqueles com antecedente de eventos trombóticos arteriais, nos pacientes com prótese metálica em posição mitral, nos pacientes com insuficiência renal (*clearance* de creatinina abaixo de 30 mL/min) ou hepática grave e nos pacientes com recorrência de eventos trombóticos com uso dos DOAC.

Os AVK são absorvidos na porção proximal do intestino delgado, onde se ligam quase totalmente a proteínas, principalmente a albumina, e atingem um pico de concentração plasmática entre 2h e 8h. Os AVK são metabolizados no fígado e excretados pela via renal e pela bile. A meia-vida é de três dias a cinco dias.

Os AVK apresentam efeito anticoagulante, por interferirem indiretamente na γ-carboxilação dos fatores de coagulação II, VII, IX e X, bloqueando a conversão da vitamina K oxidada em reduzida, a forma atuante como coenzima nessa reação. Os fatores sintetizados e não γ-carboxilados são inativos, pois não podem se ligar aos fosfolipídios de membrana na presença do cálcio.

O tempo para atingir o efeito anticoagulante depende da meia-vida dos fatores dependentes da vitamina K. O efeito máximo é obtido em três dias a cinco dias e depende do fator II, que tem a meia-vida mais longa. Portanto, na fase aguda de tratamento, especialmente na TVP, os AVK são utilizados em concomitância com a heparina, que tem um efeito anticoagulante quase imediato. A heparina somente é suspensa quando se obtém um efeito estável dos AVK.

A monitorização da anticoagulação com os AVK é feita pelo tempo de protrombina (TP), que é o tempo de coagulação em segundos do plasma pobre em plaquetas coletado com citrato de sódio, após a adição de tromboplastina e cálcio. Como há ampla variação na

quadro 43.1 Classificação 4-T – Teste de probabilidade frente à suspeita de trombocitopenia induzida pela heparina Trombocitopenia

- Queda do número de plaquetas > 50% e nadir ≥ 20 000/μL (2 pontos)
- Queda do número de plaquetas de 30% a 50% ou nadir de 10 000/μL a 19 000/μL (1 ponto)
- Queda do número de plaquetas < 30% ou nadir < 10 000/μL (0 ponto)

Tempo de queda das plaquetas

- Início entre o dia 5 e o dia 10 de exposição à heparina ou queda de contagem de plaquetas no dia 1, se a exposição à heparina ocorreu nos últimos 30 dias (2 pontos)
- Queda não evidente de plaquetas entre o dia 5 e o dia 10 (p. ex., sem exames) ou início > dia 10 ou queda no dia 1 com exposição prévia de heparina entre 30 dias e 100 dias (1 ponto)
- Queda de contagem de plaquetas < 4 dias, sem exposição recente à heparina (0 ponto)

Trombose ou outra sequela

- Nova trombose confirmada, necrose cutânea ou reação sistêmica aguda depois de *bolus* de heparina EV não fracionada (2 pontos)
- Trombose recorrente ou progressiva, lesões cutâneas (eritematosas) sem necrose ou com supeita de necrose não comprovada (1 ponto)
- Nenhuma (0 ponto)

Outras causas de trombocitopenia

- Nenhuma aparente (2 pontos)
- Possível (1 ponto)
- Definitiva (0 ponto)
- 0–3 pontos: baixa probabilidade de TIH.
- 4–5 pontos: probabilidade intermediária.
- 6–8 pontos: alta probabilidade.

Na prática, esse teste de probabilidade é bastante útil para seleção dos pacientes que devem ser analisados para confirmar ou não esse diagnóstico. Um dos pontos mais limitantes é que poucos são os serviços que têm o teste de detecção do anticorpo anti-FP4/heparina.

sensibilidade da tromboplastina à deficiência dos fatores dependentes da vitamina K, utiliza-se o índice de sensibilidade internacional (ISI, *International Sensitivity Index*), calculado a partir da referência dada pela Organização Mundial de Saúde. O TP é obtido por uma razão normatizada internacional (RNI, *International Normalized Ratio*) entre o TP do paciente (numerador), o TP de controle do laboratório (denominador), elevada ao valor do ISI, ou seja, RNI = (TP paciente/TP controle)^{ISI}.

O uso dos AVK já é bem estabelecido há mais de 50 anos, com diretrizes, determinações das doses, monitoramentos de seu efeito anticoagulante, do alvo terapêutico, do *time in the therapeutic range* (TTR, tempo dentro da faixa terapêutica), e de protocolos de tratamento das complicações hemorrágicas.

A faixa terapêutica da RNI geralmente varia de 2,0 a 3,0, mas há situações especiais em que esse alvo é maior, como na prótese mecânica em posição mitral, em que a RNI deve estar entre 2,5 e 3,5. Para os pacientes que, para atingir o alvo terapêutico, necessitam de doses mais elevadas de AVK, é sempre importante avaliar a aderência ao tratamento, o aporte de vitamina K pela dieta, a função hepática, a absorção intestinal e o estado nutricional. Deve-se aguardar um período mínimo de dois dias para ajuste da dose do AVK. Geralmente, a dose inicial recomendada é de 5 mg por dia para a maioria dos pacientes.

Os algoritmos que levam em consideração dados epidemiológicos (idade, sexo, raça, peso, altura, tabagismo ou uso de determinados medicamentos) e dados genéticos (polimorfismos nos genes das enzimas CYP2C9 e VKORC1) para cálculo da dose inicial ainda são discutíveis, por sua baixa precisão. Há ferramentas úteis que auxiliam no cálculo da dose dos AVK, a partir de dois dias de seu início, como a apresentada na **Tabela 43.2**. Atualmente, há aplicativos para cálculo da dose da warfarina durante a anticoagulação e, recentemente, foi lançado no Brasil o VARFARINApp, para manejo da anticoagulação.

O efeito máximo do AVK ocorre em cinco dias e, após a obtenção do nível terapêutico, o controle do RNI pode ser feito mensalmente. Estudos mostram que pacientes que têm um controle adequado do RNI, mantendo o tempo dentro da faixa terapêutica (TTR) acima de 65%, podem ser monitorados com RNI a cada três meses sem prejuízo clínico e com menores chances de eventos adversos, como sangramento ou trombose.

Apesar de todas as dificuldades reais no controle do RNI, incluindo o acesso à realização do exame por dificuldades geográficas, a implantação de um programa de controle de anticoagulação permite um seguimento adequado. Há monitores portáteis *point-of-care,* que permitem o controle domiciliar, por meio de programas de autocontrole e automonitoramento, após um treinamento adequado. Isso já foi testado no Brasil, com bastante sucesso. No entanto, as maiores limitações são a aquisição do equipamento portátil e o custo das tiras utilizadas para medida do RNI. Há diversos medicamentos que podem

Tabela 43.2

◆ Cálculo da dose de AVK ao início do tratamento

DIA	RNI	DOSE (mg)
1	–	5
2	< 1,5 1,5–1,9 2,0–2,5 > 2,5	5 2,5 1,0–2,5 0
3	< 1,5 1,5–1,9 2,0–3,0 > 3,0	5–10 2,5–5 0–2,5 0
4	< 1,5 1,5–1,9 2,0–3,0 > 3,0	10 5 0–3 0
5	< 1,5 1,5–1,9 2,0–3,0 > 3,0	10 7,5–10 0–5 0

interagir com os AVK, inibindo ou potencializando seu efeito. Contudo, a orientação adequada ao paciente que utiliza um AVK e que fará sua suspensão ou que introduzirá um novo medicamento é que seja feita uma avaliação do RNI, para adequação da dose, sempre que houver mudança.

Alertar o paciente que vai iniciar o uso de um AVK sobre a interação com a dieta é imprescindível, ressaltando que mantenha uma dieta equilibrada e constante quanto aos tipos e à quantidade de alimentos ingeridos no dia a dia, sem que haja necessidade de proibições específicas.

Durante a monitorização do RNI, resultados fora da faixa terapêutica podem ser transitórios, principalmente se próximos do alvo desejável. Nesses casos, além de avaliação de algum fator que possa estar interferindo, por meio de um questionário, repetir o exame em até 10 dias é uma conduta adequada, podendo a dose ser alterada somente se o RNI ainda estiver alterado.O que norteia as condutas frente a um RNI acima do nível terapêutico é a presença ou não de sangramento relevante, complicação mais frequente do uso do AVK, variando de 0,4% a 12%. A classificação do sangramento maior, que é uma das mais utilizadas, é a proposta pela Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH): sangramento fatal, sangramento em órgão crítico, queda de hemoglobina acima de 2 g/dL, necessidade de transfusão ≥ 2 concentrados de hemácias.

O **Quadro 43.2** apresenta orientações frente a um RNI supraterapêutico, com e sem sangramento. As condutas incluem desde a suspensão do AVK à administração de vitamina K reduzida por via oral ou endovenosa, incluindo transfusão de plasma fresco congelado (PFC) e

complexo protrombínico (CPP). Maiores detalhes diante do sangramento serão descritos na seção intitulada "Conduta em complicações hemorrágicas sob uso de anticoagulantes".

A ação da vitamina K reduzida (fitomenadiona) é obtida 1h a 3h após administração endovenosa ou 4h a 6h por via oral. É importante lembrar que pode ocorrer anafilaxia com o uso da vitamina K, principalmente pela via endovenosa. Doses elevadas de vitamina K podem ocasionar dificuldade posterior para atingir o nível terapêutico do AVK, o que deve ser considerado na decisão da dose utilizada, principalmente nos pacientes sem sangramento relevante.

Outras complicações com os AVK incluem necrose cutânea e subcutânea, reações de hipersensibilidade, icterícia colestática, hepatite, vasculites, náuseas, vômitos, diarreia e alopecia.

ANTICOAGULANTES ORAIS DIRETOS (DOAC)

Os DOAC foram desenvolvidos recentemente, na busca por um tratamento com vantagens em relação aos AVK, com eficácia semelhante, de fácil uso na prática clínica, pela mínima interação com medicamentos e dieta, ampla janela terapêutica e sem necessidade de controle laboratorial ou de ajuste de dose. Por outro lado, pela curta meia-vida, a adesão ao tratamento é muito importante. Hoje, dispomos dos inibidores de trombina (dabigatrana) e do fator Xa (rivaroxabana, apixabana ou edoxabana). Uma das grandes vantagens dos DOAC em comparação com os AVK reside no menor risco de sangramento grave ou clinicamente relevante.

O uso combinado de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes aumenta o risco hemorrágico, mas estudos clínicos randomizados demonstraram que os DOAC são mais seguros que os AVK quando em associação com o AAS, tanto na doença coronariana na fibrilação atrial, como na insuficiência arterial periférica. No Brasil, o custo desses medicamentos foi uma dificuldade para sua indicação, principalmente no SUS. Nos últimos meses, contudo, com a queda das patentes da rivaroxabana e da apixabana, esse cenário mudou radicalmente.

A dabigatrana inibe seletivamente a trombina, através de uma ligação reversível com o sítio ativo de moléculas livres circulantes ou ligadas ao trombo. Sua metabolização envolve o sistema de transporte da glicoproteína P. A eliminação da droga é praticamente feita pela via renal (95%), sendo o restante eliminado pela bile. O pico de ação ocorre duas horas depois da ingestão e a meia-vida é de aproximadamente 12h. Há algumas restrições ao uso da dabigatrana: na fibrilação atrial, deve ser indicada a dose de 110 mg, duas vezes ao dia, aos pacientes com idade superior a 80 anos, sob uso de verapamil, com baixo peso, disfunção renal leve ou outros fatores que aumentem o risco de sangramento.

A rivaroxabana, a apixabana e a edoxabana são inibidores seletivos reversíveis do fator Xa, metabolizados pelo sistema do citocromo P450, e são substrato para a glicoproteína P. A ação anticoagulante ocorre pela diminuição da atividade do complexo protrombinase, com consequente diminuição da geração de trombina e do desenvolvimento do coágulo de fibrina.

A rivaroxabana apresenta concentração plasmática máxima em até três horas e uma meia-vida de 3h a 9h. A eliminação é renal (70%) e fecal (30%). A rivaroxabana, na dose de 15 mg e 20 mg, sempre deve ser ingerida com alimentos. A dose da rivaroxabana deve ser reduzida de 20 mg para 15 mg quando o *clearance* de creatinina for inferior a 50 mL/min. Na dose de 10 mg, não há necessidade de redução.

A apixabana atinge o pico de concentração plasmática em trêshoras, com uma meia-vida de 8h a 15h. Tem um efeito seletivo para o fator Xa ligado ao trombo. A eliminação é fecal (70%) e renal (30%). A apixabana é o DOAC com menor risco de sangramento gastrintestinal, quando

quadro **43.2** **Condutas com RNI acima do nível terapêutico**

RNI	Orientações
Até 5,0; sem sangramento; sangramento não significativo	Suspender uma dose de AVK; não alterar a dose Repetir RNI em 1 semana
Até 9,0; sem sangramento; sangramento não significativo	Suspender uma dose de AVK; vitamina K 1,0 mg a 2,5 mg oral; reduzir 5% a 20% da dose semanal
≥ 9,0; sem sangramento; sangramento não significativo	Suspender AVK; vitamina K 1,0 mg a 2,5 mg oral; repetir RNI e repetir vitamina K S/N; reduzir 5% a 20% da dose semanal
Sangramento maior ou sangramento com risco de vida	Suspender AVK temporariamente; vitamina K 10 mg endovenosa; repetir vitamina K em 12h, a depender do RNI; PFC ou CPP, pelo quadro clínico

PFC: plasma fresco congelado; CPP: complexo protrombínico.

comparado à dabigatrana e à rivaroxabana, e há preferência por sua indicação a pacientes com maior chance dessa complicação. A redução da dose da apixabana em 50% deve ser feita quando o paciente apresenta pelo menos duas das seguintes características: idade ≥ 80 anos, peso corporal ≤ 60 kg ou creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dL (133 μ/L).

A edoxabana atinge a concentração plasmática máxima em uma hora a duas horas e apresenta uma meia-vida de 10h a 14h. A eliminação é renal (50%) e fecal (50%). A dose de 60 mg deve ser reduzida para 30 mg quando o *clearance* de creatinina estiver entre 15 mL/min e 50 mL/min ou o peso corporal for ≤ 60 kg.

Os DOAC podem ser utilizados em pacientes com alteração da função renal, sendo indicada a correção da dose quando a taxa de filtração glomerular (TFG) estiver abaixo de 50 mL/min. Naqueles com insuficiência renal avançada (TFG entre 15 mL/min e 30 mL/min), a recomendação é a apixabana ou o AVK. A maioria das diretrizes considera o uso da apixabana aceitável até a TFG de 15 mL/min e há estudos com seu uso em pacientes sob diálise.

Em relação à insuficiência hepática avançada e/ou descompensada (escore de Child-Pugh C), os DOAC não devem ser utilizados, sendo o AVK a opção, apesar da grande dificuldade frente a um paciente com aumento tanto do risco hemorrágico como trombótico, às vezes na presença de hipertensão portal e varizes de esôfago.

O **Quadro 43.3** resume as recomendações dos DOAC em pacientes com alteração da função renal ou hepática.

O uso dos DOAC está bem estabelecido por estudos clínicos randomizados na profilaxia do AVC e da embolia sistêmica em pacientes com fibrilação atrial não valvar; no tratamento e na profilaxia primária ou secundária de TEV, na profilaxia em artroplastia de joelho e quadril, em pós-angioplastia associada à antiagregação e em coronariopatas com doença arterial periférica. O **Quadro 43.4** descreve os estudos, pontuando particularidades em relação à dose e àqueles que mostraram superioridade.

O único DOAC avaliado quanto a benefícios adicionais na doença aterosclerótica estável em associação com o AAS, apesar do aumento de sangramentos não fatais, foi a rivaroxabana. Portanto, é uma indicação a ser considerada individualmente, tendo em conta o custo-benefício.

Nos pacientes com fibrilação atrial submetidos à angioplastia, com ou sem a implantação de um *stent*, normalmente há preferência pelo uso combinado de inibidores de P2Y12 (p. ex., clopidogrel) e dabigatrana, rivaroxabana, edoxabana e, em especial, a apixabana. No tratamento da TVP de membros inferiores, a rivaroxabana mostrou menor incidência de trombo venoso residual, provavelmente relacionada a seu efeito pró-fibrinolítico, que contribui para menor ocorrência de síndrome pós-trombótica.

Os DOAC também podem levar a outros eventos adversos, como alteração das transaminases, g-GT, dispepsia, náuseas, vômito, diarreia, cefaleia, prurido e reações alérgicas. Particularmente, a dispepsia e a gastrite ocorrem em mais de 10% dos casos sob uso de rivaroxabana e dabigatrana. O uso de inibidores de bomba de prótons não tem contraindicação.

Em relação à interação medicamentosa, poucos são os medicamentos que levam à contraindicação de um DOAC ou à alteração de dose. Para a rivaroxabana, o cetoconazol, o ritonavir e a dronedarona devem ser evitados. Semelhantemente, antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina, verapamil, claritromicina, amiodarona, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, erva-de-são-joão e rifampicina devem ser usados com maior cuidado. Para a apixabana, não há proibição do uso de nenhum medicamento concomitante, apenas com maior atenção quando do uso de cetoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ritonavir, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital ou erva-de-são-joão. A edoxabana deve ser reduzida em 50% quando o paciente estiver utilizando ciclosporina, dronedarona, eritromicina ou cetoconazol.

No **Quadro 43.5**, listamos os medicamentos que exigem atenção em relação a cada um dos DOAC.

quadro **43.3** **Recomendações para uso dos DOAC em pacientes com alteração da função renal e hepática**

	Dabigatrana	Rivaroxabana	Apixabana	Edoxabana
Insuficiência renal	Não utilizar ClCr < 30 mL/min Ajustar dose ClCr 30 mL/min a 50 mL/min	Não utilizar ClCr < 15 mL/min Ajustar dose ClCr 15 mL/min a 50 mL/min	Considerar ClCr < 15 mL/min Ajustar dose ClCr < 30 mL/min	Não utilizar ClCr < 15 mL/min Ajustar dose ClCr 15 mL/min a 50 mL/min
Insuficiência hepática	Child-Pugh C Não utilizar	Child-Pugh B ou C Não utilizar	Child-Pugh C Não utilizar	Child-Pugh C Não utilizar

quadro 43.4 Recomendações para uso dos DOAC em pacientes com alteração da função renal e hepática

Estudos clínicos de indicação dos DOAC

	Dabigatrana	Rivaroxabana	Apixabana	Edoxabana
Fibrilação atrial não valvar	RELY Dose 150 mg Superioridade	ROCKET-AF	ARISTOTLE Superioridade	ENGAGE AF
Angioplastia com FA	REDUAL PCI Dose 150 mg + clopidogrel	PIONNER-AF Dose 15 mg + clopidogrel	AUGUSTUS Superioridade	ENTRUST-AF
TVP	RECOVER RECOVER II DIVERSITY	EINSTEIN PE EINSTEIN TVP EISTEIN JR	AMPLIFY	HOKUSAI-VTE
Tratamento estendido TVP	REMEDY	EINSTEIN CHOICE EINSTEIN EXTENTION	AMPLIFY-EXT	
Câncer e TVP		SELECT-D CASSINI	CARAVAGGIO AVERT	HOKUSAI-CANCER
Covid e TVP		MICHELLE		
Doença arterial periférica		COMPASS Aumento sangramento VOYAGER PAD Sem diminuição de desfechos		ePAD
Artroplastia de joelho e quadril	RENOVATE REMODEL	RECORD 1 RECORD 2 RECORD 3 Superioridade	ADVANCE 1 ADVANCE 2 ADVANCE 3 Superioridade	STARS-E STARS-JV Superioridade
Prótese biológica + AF		RIVER		ENAVLE

quadro 43.5 Medicamentos contraindicados ou em alerta para uso com os DOAC

Medicamentos	Dabigatrana	Rivaroxabana	Apixabana	Edoxabana
Contraindicados	Dronedarona Cetoconazol sistêmico	Dronedarona		
Atenção para uso concomitante	IRS Ritonavir Ciclosporina Itraconazol Tacrolimo Tipranavir Nelfinavir Saquinavir	IRS Cetoconazol Ritonavir Verapamil Claritromicina Amiodarona Fenitoína Carbamazepina Fenobarbital Erva-de-são-joão Rifampicina	Cetoconazol Ritonavir Itraconazol Voriconazol Posaconazol Fenitoína Carbamazepina Fenobarbital Erva-de-são-joão Rifampicina	Cetoconazol Ciclosporina Dronedarona Eritromicina

IRS: inibidores de recaptação de serotonina.

AVALIAÇÃO DE RISCO DE SANGRAMENTO

Existem situações em que há contraindicação absoluta para a anticoagulação, como sangramento ativo significativo, sangramento em sistema nervoso central recente, alteração grave da hemostasia não passível de correção, trauma grave, hipertensão arterial grave não controlada, plaquetopenia abaixo de 30 000/mm^2, cirurgias ou partos emergenciais.

Alguns fatores que conferem aumento do risco hemorrágico no início e no transcorrer da anticoagulação já estão bem definidos, estando incluídos em escores de risco de sangramento, que são ferramentas que podem auxiliar, principalmente, na conduta frente a fatores modificáveis. Contudo, quando considerados individualmente, têm grau importante de imprecisão e não têm capacidade de precisar variações na gravidade das comorbidades. Além disso, nem todos os fatores foram incluídos em todos os escores e, inclusive, alguns fatores importantes não estão presentes em nenhum escore, como a presença de microssangramentos cerebrais em exames de imagem, câncer metastático, entre outros. Vale ressaltar que não há indicação de pesquisa rotineira de microssangramentos cerebrais ou de sangramento gastrintestinal oculto antes do início da anticoagulação.

O VTE-BLED foi definido em pacientes com TEV sob uso de warfarina ou dabigatrana e pontua: câncer ativo (2 pontos); anemia (1,5 ponto); antecedente de sangramento (1,5 ponto); *clearance* de creatinina de 30 mL/min a 60 mL/min (1,5 ponto); idade superior a 60 anos (1,5 ponto); hipertensão arterial não controlada (1 ponto). Um escore ≥ 2 foi associado a alto risco hemorrágico (13%); enquanto um escore de 0 a 1,5 ponto foi associado a baixo risco hemorrágico. Esse escore, apesar de específico para TEV, ainda não foi validado para pacientes que vão começar a anticoagulação.

O HEMORR2HAGES foi desenvolvido a partir de uma combinação de outros escores e pontua: doença **h**epática ou renal; uso de **e**tanol; **m**alignidade; idade > 75 anos (***o**lder*); **r**edução do número ou da função plaquetária; antecedente de sangramento (***re**-bleeding*); **h**ipertensão arterial; **a**nemia; fatores **g**enéticos; risco **e**xcessivo de queda; antecedente de AVC (***s**troke*). Cada fator é pontuado com 1, exceto o antecedente de sangramento, que pontua com 2. O risco de sangramento maior a cada 100 pacientes/ano é de 1.9 (0 ponto), 2.5 (1 ponto), 5.3 (2 pontos), 8.4 (3 pontos), 10.4 (4 pontos) e 12.3 (≥ 5 pontos).O registro RIETE indica um escore para avaliação do risco de sangramento nos primeiros três meses de anticoagulação: sangramento recente (2 pontos); níveis anormais de creatinina (1,5 ponto); anemia (1,5 ponto); idade ≥ 75 anos (1 ponto); embolia de pulmão (1 ponto); câncer (1 ponto). Os pacientes são classificados em baixo risco (0 ponto), risco intermediário (1 ponto a 4 pontos) ou alto risco (> 4 pontos).

O HAS-BLED foi um escore definido e validado em pacientes com fibrilação atrial sob uso de warfarina, mas também foi validado para estimar o risco hemorrágico durante os seis primeiros meses de tratamento do TEV. Esse escore pontua **h**ipertensão arterial; função hepática ou renal anormal; antecedente de AVC (***s**troke*); tendência a sangramento (***b**leeding*); RNI **l**ábil; idade superior a 65 anos (***e**lderly*); AAS, antiinflamatórios não esteroidais ou álcool (***d**rugs*). Valores de escore de 0, 1, 2, 3 e 4 estiveram associados a risco de sangramento por 100 pacientes/ano, respectivamente, de 1.13, 1.02, 1.88, 3.74 e 8.70.

O **Quadro 43.6** apresenta os fatores de risco considerados pelo ACCP (*American College of Chest Physicians*), sendo uma das mais utilizadas; de acordo com o número de fatores de risco, calcula-se o risco absoluto de sangramento em 3 meses ou após esse período.

O período inicial da anticoagulação, isto é, os três primeiros meses, são os de maior risco de sangramento, o que independe do tipo de anticoagulante. Assim, todo paciente que vai iniciar a anticoagulação deverá ser avaliado individualmente quanto ao risco de sangramento. Com base em estudos populacionais, nos primeiros três meses, os pacientes considerados de baixo risco (nenhum fator de risco) tem até 2% de risco absoluto de sangramento grave e podem ser anticoagulados. Os pacientes considerados de risco moderado (um fator de risco) têm 3,2%, enquanto os pacientes de risco alto (≥ 2 fatores de risco) têm 12,8%. Os de alto risco de sangramento não devem iniciar a anticoagulação. Para os pacientes classificados como risco moderado, a decisão é individualizada, de acordo com as preferências do paciente e a avaliação do médico.

Após os primeiros três meses, os riscos diminuem. Para os de baixo risco, há 0,8% de risco absoluto de sangramento grave; para os de risco moderado, 1,6% e, para os de risco alto, é ≥ 6,5%.

MANUSEIO NO PERIOPERATÓRIO E EM PROCEDIMENTOS

Sempre que um paciente sob uso de anticoagulante precisa ser submetido a um procedimento, devemos avaliar tipo e urgência, risco hemorrágico do procedimento e do paciente, risco trombótico do paciente, motivo da indicação da anticoagulação e tipo de anticoagulante.

Em cirurgias de urgência, deve-se avaliar a reversão da anticoagulação, com vitamina K endovenosa e PFC ou CPP nos usuários de AVK. Para os DOAC, podem-se indicar os antídotos específicos ou CPP, quando não estão disponíveis. Para HBPM e HNF, o uso do sulfato de protamina. O **Quadro 43.7** apresenta a classificação do risco de sangramento de procedimentos e cirurgias.

Uma vez definido o risco hemorrágico do procedimento, deve-se classificar o risco trombótico do paciente em alto ou baixo e o tipo de anticoagulante, para definir a necessidade de ponte (do inglês, *bridging*), utilizando-se anticoagulante de ação rápida, especialmente no caso dos usuários de AVK.

quadro 43.6 Fatores de risco avaliados quando da indicação de anticoagulação

Sangramento prévio, especialmente intracraniano	Tempo de intervalo, causa, e tipo de sangramento
Trombocitopenia ≤ 50 000/mm3	Diagnóstico etiológico, função plaquetária, possibilidade de reversão
Câncer	Sítio e tipo de tumor
Câncer metastático	Sítio de metástase
AVC prévio	
Cirurgia recente	
Comorbidades e redução da capacidade funcional	
Idade	Acima de 65 anos
Idade	Acima de 75 anos
Insuficiência renal	Abaixo de 30 mL/min# ou 15 mL/min*
Insuficiência hepática	Classificação Child-Pug B ou C
Diabetes	
Abuso de álcool	
Quedas frequentes	
Anemia	
Controle inadequado da anticoagulação	
Antiplaquetários	

* Não usar apixabana. # Não usar dabigatrana, rivaroxabana e edoxabana.

quadro 43.7 Risco de sangramento de acordo com procedimento ou cirurgia

Alto risco (sangramento por mais de dois dias: ≥ 2%)	Risco médio/baixo (sangramento por mais de dois dias < 2%)	Risco muito baixo
■ Maior (lesão tecidual extensa ou duração > 45 minutos) ■ Câncer ■ Ortopédica maior ■ Plástica reconstrutora ■ Urológica, ressecção transuretral de próstata e ressecção de bexiga ■ Gastrointestinal ■ Nefrectomia ■ Biópsia renal ■ Gastrostomia percutânea ■ Esfinterectomia por colangiopancreatografia endoscópica ■ Cardíaca ■ Espinal ■ Polipectomia > 1 cm ■ Ligadura de varizes de esôfago ■ Dilatação esofágica	■ Artroscopia ■ Ressecção de linfonodo superficial ■ Ombro, pé ou mão ■ Angiografia coronariana ■ Endoscopia digestiva ■ Colonoscopia sem polipectomia ■ Histerectomia ■ Colecistectomia laparoscópica ■ Herniorrafia abdominal ■ Hemorroidectomia ■ Broncoscopia	■ Cirurgia dermatológica menor (ressecção de tumores de pele, incluindo carcinomas basocelular ou espinocelular e nevus pré-maligno ou não) ■ Cirurgias odontológicas menores (extração dentária única ou múltipla e tratamento endodôntico) ■ Catarata ■ Implante de desfibrilador ou marca-passo

O **Quadro 43.8** apresenta a classificação do risco trombótico, ressaltando-se que não se trata de classificação de risco trombótico absoluto.

É importante ressaltar que a interrupção da anticoagulação aumenta o risco trombótico, venoso ou arterial, daí a necessidade de se avaliar o risco trombótico do paciente. O risco de mortalidade decorrente de um evento tromboembólico arterial é de 20%, contra 3% para o hemorrágico. A **Figura 43.1** apresenta o fluxograma de condutas indicadas em pacientes submetidos a cirurgias ou procedimentos sob uso de AVK.

Para a ponte, devido à meia-vida da warfarina, de 36h a 42h, será necessária a interrupção de, no mínimo, cinco dias, para que os efeitos anticoagulantes sejam eliminados, podendo esse período ser maior em pacientes idosos, com insuficiência cardíaca congestiva ou com alvo do RNI de 3.0. Pode ser indicada a HBPM ou a HNF, terapêutica ou profilática, com início dois dias após a interrupção do AVK, ou, preferencialmente, quando o RNI estiver abaixo do limite mínimo da faixa terapêutica (< 2,0 ou < 2,5, dependendo da indicação clínica). A HBPM subcutânea é a mais indicada. No caso da enoxaparina, a dose é de 1 mg/kg a cada 12 e deve ser suspensa 24h antes do procedimento. A HNF endovenosa deve ser suspensa 4h antes do procedimento.

Após o procedimento, o AVK pode ser reiniciado em 12h a 24h e a HBPM em 24h, caso a hemostasia esteja assegurada. No caso de cirurgias maiores ou de pacientes que apresentam maior risco de sangramento pós-cirúrgico (neurocirurgia, prostatectomia, cirurgia vesical,

quadro **43.8** **Risco trombótico do paciente submetido a procedimento cirúrgico**

Alto risco	Baixo risco
■ Prótese valvar mecânica em posição mitral	■ Prótese valvar mecânica aórtica, folheto moderno *SEM* fatores de risco cardiovasculares adicionais
■ Prótese valvar mecânica aórtica, folheto moderno E idade > 75 anos, diabetes, hipertensão, fibrilação atrial ou ICC	■ Fibrilação atrial não valvular com escore CHA2DS2Vasc < 6
■ Prótese valvar mecânica aórtica antiga (> 25 anos)	■ SAF sem trombose venosa ou arterial
■ Embolia arterial incluindo AVC e trombo ventricular esquerdo	
■ Fibrilação atrial não valvular com escore CHA2DS2Vasc ≥ 6	
■ SAF com trombose venosa ou arterial	

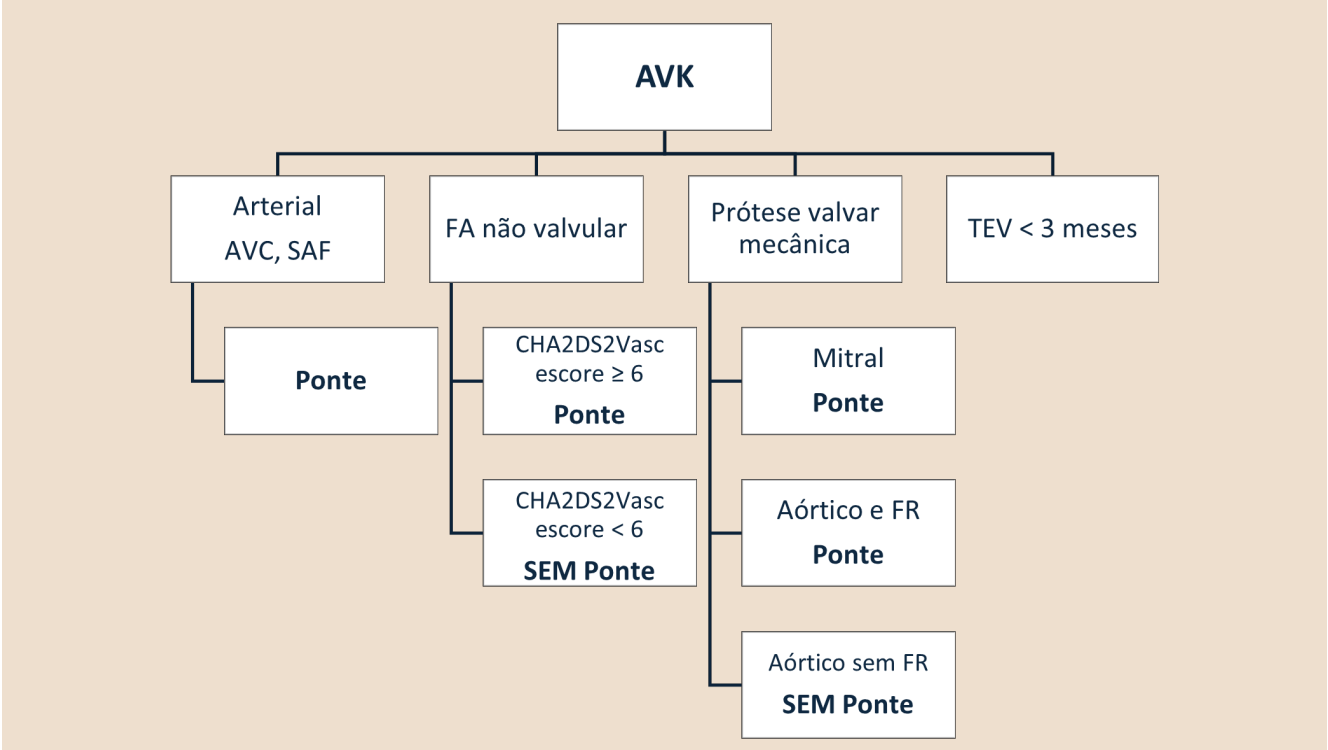


Figura 43.1. Fluxograma das condutas indicadas em pacientes submetidos a cirurgias ou procedimentos sob uso de AVK. Ponte refere-se ao uso inicialmente de HBPM

revascularização miocárdica, biópsia renal, polipectomia intestinal), a HBPM ou a HNF podem ser reiniciadas 48h a 72h após o procedimento. Nos casos de elevado risco trombótico, pode ser indicada uma dose profilática de HNF ou HBPM em 12h do procedimento.

Há situações de baixo risco trombótico, mas elevado risco hemorrágico, em que não é necessária a ponte, e o AVK é suspenso cinco dias ou seis dias antes e iniciado na dose de manutenção no pós-operatório, indicando-se usar HBPM profilática em 12h a 24h, até que o RNI alcance a faixa terapêutica.

O AVK geralmente é interrompido para realização de colonoscopia ou endoscopia digestiva, porque muitas vezes há necessidade de biópsia ou remoção de pólipos. É importante citar que pólipos com mais de 1 cm de diâmetro podem acarretar sangramento tardio, dois dias ou três dias após a remoção, sendo indicada a colocação de *clips*. Nos pacientes com risco trombótico baixo a moderado submetidos a procedimentos endoscópicos com elevado risco hemorrágico, o AVK pode ser suspenso por três dias a cinco dias, sendo reintroduzido no mesmo dia do procedimento. Caso o paciente esteja utilizando um DOAC, suspendê-lo por 48h e reintroduzi-lo em 24h a 48h, dependendo da evolução pós-procedimento e do tipo de intervenção. Especificamente para esfinterectomia, que é associada a um risco de sangramento muito elevado, o AVK deve ser iniciado após três dias e o DOAC, em cinco dias. A indicação de ponte com HBPM deve ficar restrita aos casos com risco trombótico muito elevado, pois, se levar a sangramento, o tempo sem anticoagulação será prolongado.O hematoma que pode se formar devido a sangramento (epidural, subdural ou subaracnóide) associado com anestesia neuroaxial ou retirada de um cateter epidural em pacientes anticoagulados pode ter consequências sérias, incluindo sequelas neurológicas, até paraplegia. A anestesia com uma dose espinal é sempre preferível à epidural, tendo todo o cuidado com anestesias epidurais traumáticas, pois aumentam o risco de sangramento. O tipo de anticoagulante e a hora da última administração são fatores a se considerar para a segurança do procedimento. O cateter pode ser removido 4h a 6h após a última dose de HNF endovenosa e a readministração de heparina não deve ser feita até 1h depois da retirada do cateter. No caso da HBPM em dose profilática, recomenda-se que a anestesia seja realizada após 12h da última dose e, em dose de tratamento, após 24h. A administração da HBPM deve ser realizada somente após 4h da retirada do cateter. No caso dos DOAC indicam-se 72h de intervalo em relação à última dose e reintrodução 6h após a retirada do cateter. Em todos os casos, não se indica utilizar qualquer anticoagulante com a presença de um cateter epidural.

Não há necessidade de interrupção do AVK para realização de cirurgias odontológicas menores (extração dentária única ou múltipla e tratamento endodôntico), dermatológicas menores (ressecção de tumores de pele, incluindo carcinomas basocelular ou espinocelular e *nevus* pré-maligno ou não), catarata, colocação de marcapasso, injeções intra-articulares. A hemostasia e o uso de antifibrinolíticos locais também são medidas importantes nos procedimentos odontológicos.

Em cardiologia, muitos pacientes fazem uso concomitante de anticoagulante oral e antiagregante plaquetário, o que pode aumentar o risco de sangramento, principalmente durante procedimentos cirúrgicos.

A **Figura 43.2** e a **Figura 43.3** apresentam os fluxogramas das condutas indicadas para pacientes sob uso de DOAC anti-Xa e anti-IIa submetidos a procedimentos ou cirurgias e classificados em alto ou baixo risco hemorrágico.

COMPLICAÇÕES HEMORRÁGICAS SOB USO DE ANTICOAGULANTES

A decisão de reverter a anticoagulação tem como premissa a avaliação do risco de restabelecer a hemostasia e da ocorrência de uma complicação trombótica. Não podemos desconsiderar que, além do efeito protrombótico do agente reversor, a demora em reassumir a anticoagulação também contribui para a ocorrência de eventos tromboembólicos.

A avaliação inicial de um paciente com sangramento deve considerar inúmeros itens, como a gravidade, a localização, a atividade do sangramento, o tipo de anti-

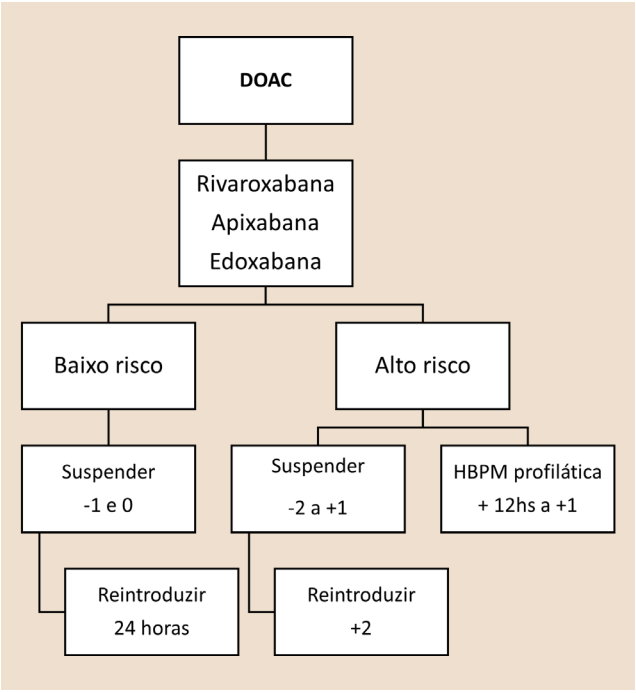


Figura 43.2. Fluxograma das condutas indicadas em pacientes submetidos a cirurgias ou procedimentos sob uso de DOAC anti-Xa.

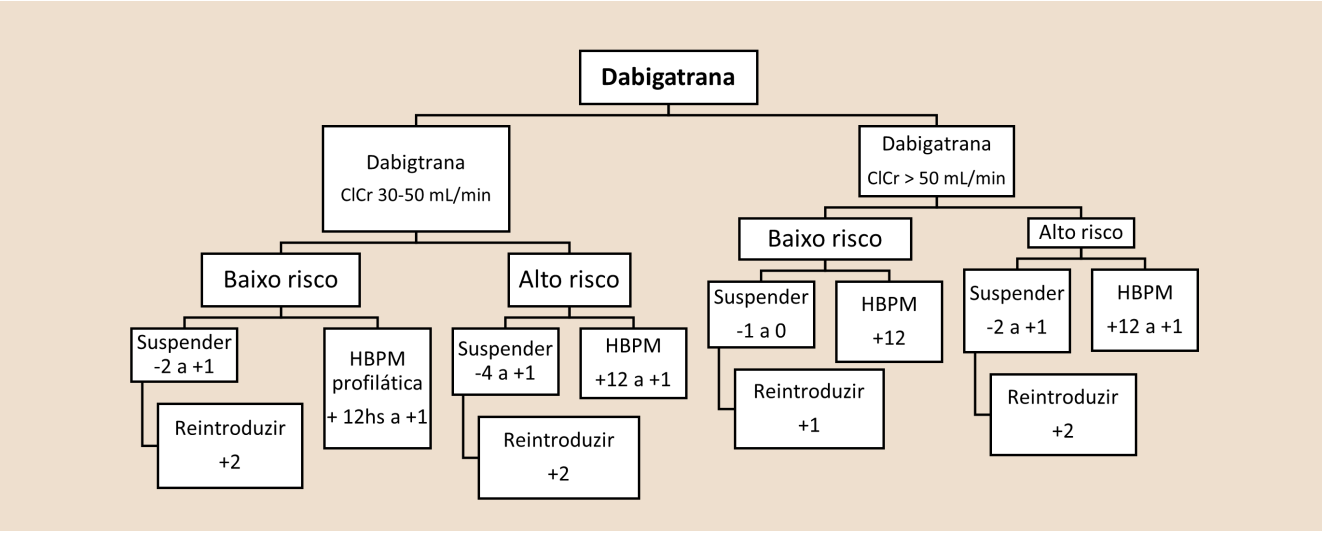


Figura 43.3. Fluxograma das condutas indicadas em pacientes submetidos a cirurgias ou procedimentos sob uso de DOAC anti-IIa.

coagulante e a última dose administrada, o uso de outros medicamentos, a presença ou a ausência de alteração das funções renal ou hepática e a presença de plaquetopenia.

Nessa situação, a avaliação laboratorial da coagulação quando o paciente está sob uso de AVK é a RNI. Para a dabigatrana, são indicados o TT diluído e o *Ecarin Clotting Time* (ECT), que são correlacionados linearmente com a concentração plasmática do medicamento. O tempo de trombina (TT) em pacientes sob uso de dabigatrana pode auxiliar na avaliação, pois pode mostrar-se alargado. O reversor da dabigatrana não deve ser administrado a pacientes com TT normal. Para os inibidores de Xa, utiliza-se a atividade anti-Xa, que somente tem valor se padronizada para cada um dos DOAC e mostrando níveis superiores a 30 ng/mL. TP, TTPa e TT normais sob uso de um DOAC não exclui efeito anticoagulante. Ainda não há estudos validando os testes *point-of-care* ou a tromboelastometria para orientação quanto à conduta em pacientes sob uso de DOAC com quadro hemorrágico.

É importante ressaltar que os testes específicos para avaliação do efeito ou da concentração dos DOAC em situações emergenciais devem estar disponíveis em curto prazo. Nos hospitais nos quais não há essa disponibilidade, a reversão do anticoagulante vai depender da hora da última tomada do medicamento e das funções renal e hepática.

Podemos considerar que não há mais efeito anticoagulante após um período de cinco meias-vidas, o que corresponde a 2,5 a 3,5 dias para dabigatrana, 1 a 2 dias para rivaroxabana, 1,5 a 3 dias para apixabana e 1,3 a 2 dias para edoxabana. Caso haja alteração da função renal ou hepática, esses períodos se prolongam.

Apesar de os testes laboratoriais poderem mostrar um efeito anticoagulante residual, valores normais não excluem totalmente um efeito anticoagulante ou a necessidade de um tratamento agressivo.

Também é importante salientar que o sangramento pode não ter qualquer relação com o anticoagulante. Muitos sangramentos graves são observados em pacientes sob uso de warfarina com RNI dentro ou até abaixo da faixa terapêutica.

Com a definição do local de sangramento, se possível, deve-se resolver o problema, inclusive com medidas cirúrgicas ou endoscópicas, para que o tratamento hemoterápico ou medicamentoso seja efetivo. Tratamentos por procedimentos endoscópicos não devem ser postergados com valores de RNI até 3,0 e não há dados robustos para valores de RNI acima de 4,0. Quando se trata de um sangramento gastrintestinal em que houve a reversão dos DOAC ou o uso do CPP, a endoscopia pode ser realizada imediatamente.

As opções para o tratamento de um sangramento grave incluem observação, administração de antifibrinolíticos, sulfato de protamina endovenoso para a HNF (apresenta menor efeito para HBPM), CPP, PFC, vitamina K por via endovenosa no caso dos AVK e reversores específicos para os DOAC. Sempre que necessário, instituir a transfusão de concentrado de hemácias e de plaquetas, quando estas estiverem abaixo de 100 000/mm^3.

As diretrizes atuais são congruentes no sentido de recomendar a administração de vitamina K (10 mg endovenosa) e CPP de 4 fatores (4F-CPP), em vez de PFC, nas situações de sangramento intracraniano ou com risco de vida associado ao uso do AVK, porque o PFC tem um tempo de 12h a 32h para reversão da warfarina e o volume de infusão é relevante.

Os sangramentos que acometem o sistema nervoso central, assim como os sangramentos intracerebral, intraventricular, subaracnóideo, subdural e epidural, podem

ser devastadores e exigem medidas emergenciais. Um exame de imagem é importante para o diagnóstico diferencial, principalmente em relação a eventos isquêmicos. É importante citar que nem todos os sangramentos intracranianos deverão indicar a reversão do anticoagulante, exceto se forem extensos ou mostrarem sinais de aumento, pois a reversão coloca o paciente em risco trombótico. Quando ocorrer, a reversão deve ser mantida por, no mínimo, três dias, prevenindo o aumento do sangramento. O aumento do hematoma nas primeiras 24h tem relação com pior evolução e óbito.

A dose do CPP é de 30 UI/kg a 50 UI/kg. O CPP tem a vantagem, em relação ao PFC, de menor volume e menor tempo de infusão, com impacto mais rápido sobre a RNI. Os estudos não mostram maior incidência de eventos trombóticos com o CPP em comparação ao uso do PFC. Como o CPPa está associado mais frequentemente a complicações tromboembólicas, não é indicado nessa situação. No SUS, não temos disponibilidade de CPP para o tratamento de complicações hemorrágicas em pacientes sob uso de AVK, podendo o PFC, na dose de 10 mL/kg a 20 mL/kg, com uma dose de ataque e depois reposição a cada 6h, ser indicado. Contudo, estudos prospectivos randomizados mostraram claramente a desvantagem com o uso do PFC. Apesar de o rFVIIa reverter rapidamente a RNI, não há restabelecimento da geração de trombina, pois não há reposição de todos os fatores dependentes da vitamina K, além de apresentar risco protrombótico, não sendo recomendado seu uso.

Como os DOAC têm uma meia-vida muito menor que os AVK, sempre que possível, podem-se utilizar apenas medidas de suporte e transfusão de hemocomponentes. É importante ressaltar que o PFC não é considerado um reversor dos DOAC.

Há concordância entre os *guidelines* sobre reversores específicos quando o paciente está sob o uso de um DOAC e necessita de reversão urgente. Há recomendação *off-label* de CPP quando os reversores específicos não estiverem disponíveis, na dose de 30 UI/kg a 50 UI/kg. Os efeitos clínicos são semelhantes aos observados no sangramento pelo uso do AVK, sem aumento de complicações trombóticas em comparação a outros tratamentos.

Apesar de a hemodiálise proporcionar a retirada da dabigatrana da circulação sanguínea, sua execução, na prática, é muito complicada, devendo ficar restrita aos casos em que o reversor não estiver disponível.

O carvão ativado pode ser utilizado nos casos em que a última tomada do medicamento ocorreu em até 2h.

O idarucizumabe (Praxbind) é o antídoto para a dabigatrana. Trata-se de um anticorpo monoclonal com alta afinidade pela dabigatrana livre ou ligada à trombina. A dose indicada é de 2,5 g por via endovenosa em 2 doses com intervalo de 15 minutos, avaliando a necessidade de uma nova dose se o sangramento ainda se mantiver. No Brasil, a Boheringer Ingelhein® dispõe de um programa com informação à equipe médica do local mais próximo para disponibilização desse antídoto.

O andexanet-α é o antidoto para os inibidores de Xa e sua dose se baseia na dose e no tempo transcorrido desde a última administração do inibidor de Xa. Trata-se de um FXa recombinante sem atividade anticoagulante, com alta afinidade pelos inibidores de Xa. Sua administração é feita em *bolus* de 800 mg (rivaroxabana > 10 mg ou apixabana > 5 mg, nas últimas 8h) em 30 minutos, seguido de 960 mg em 2h, ou 400 mg em 30 minutos (rivaroxabana < 10 mg ou apixabana < 5 mg, após 8h), seguido de 480 mg em 2h. Não há estudos sobre seu uso para cirurgias de urgência e ainda há pouca experiência com a reversão da edoxabana.

Vale a pena citar que os reversores também podem ser indicados nos casos de AVCi sob uso de DOAC, que têm indicação de trombólise.

A indicação de um antifibrinolítico pode ser apropriada na maior parte dos casos, exceto nos sangramentos urinários. O ácido tranexâmico, na dose oral de 1,0 g a 1,5 g, a cada 8h a 12h, ou endovenoso em *bolus* de 10 mg/kg a 20 mg/kg, seguido de 10 mg/kg a cada 6h ou 8h, e o ácido épsilon aminocaproico na dose endovenosa de 2 g a cada 6h ou oral de 3 g cada 6h a 8h. Os dados de literatura não indicam aumento do risco trombótico com os antifibrinolíticos.

A desmopressina (DDAVP) pode ser indicada nos casos em que a função plaquetária está alterada, como na uremia ou no uso concomitante de antiplaquetários. A dose de 0,3 μg/kg subcutânea ou endovenosa pode ser utilizada, em até 2 doses.

RETOMADA DA ANTICOAGULAÇÃO APÓS O SANGRAMENTO

O antecedente de um evento hemorrágico aumenta o risco de um novo sangramento, mas, mesmo nos sangramentos mais graves, não há contraindicação absoluta para reiniciar a anticoagulação, tendo-se o cuidado do controle dos fatores de risco. Quando o sítio ou a causa do sangramento forem eliminados, há baixo risco de novo sangramento. Como exemplo, podemos citar o sangramento decorrente de hipertensão arterial que foi controlada, plaquetopenia que se normalizou ou está acima de 100 000/mm^3 ou RNI supraterapêutica corrigida.

Uma vez que se opte pela reintrodução do anticoagulante, uma questão importante é quando o reiniciar, principalmente após um episódio hemorrágico grave, pois o ideal é que a retomada ocorra o mais brevemente possível. Para essa decisão, é muito importante dentificar os pacientes que têm risco muito elevado de sangramento associado a óbitoou de tromboembolismo, bem como os que não necessitam manter a anticoagulação. Em média, até duas semanas após um episódio hemorrágico grave, com sua resolução, pode-se reintroduzir a anticoagulação.

Para os sangramentos cerebrais, além da definição do grau e da localização do sangramento, é importante identificar fatores de base, que possam contribuir para a recorrência, como hipertensão arterial, angiopatia amiloide, microssangramentos ou hemossiderose cerebral, malformações arteriovenosas, síndrome de Moyamoya e tumores. A anticoagulação pode ser reiniciada nos casos em que as causas secundárias que levaram ao sangramento tiverem sido resolvidas. Nos pacientes com risco trombótico muito elevado, como nas próteses mecânicas valvares, a anticoagulação deve ser reiniciada alguns dias após a estabilidade do sangramento.

Naqueles com trombofilia grave (deficiência de antitrombina, síndrome antifosfolipídio) ou com fibrilação atrial, geralmente há indicação de reintrodução da anticoagulação em 4 a 8 semanas, mas há controvérsias sobre a retomada da anticoagulação em pacientes com sangramento lobar e angiopatia amiloide. Para os pacientes que estavam sob uso de warfarina, geralmente é indicada a troca por um DOAC, pelo perfil de segurança, exceto naqueles em que há contraindicação para seu uso.

Os antiagregantes devem ser reiniciados logo após a estabilização do quadro hemorrágico, especialmente para os pacientes com doença aterosclerótica e antecedentes arteriais importantes.

O antecedente de evento tromboembólico arterial está associado a elevado risco de recorrência e, geralmente, há benefício em reiniciar a anticoagulação tão brevemente quanto possível.

Para o paciente com sangramento gastrintestinal e baixo risco de novo episódio hemorrágico, o AVK pode ser reiniciado no mesmo dia em que foi realizado o procedimento para resolução do sangramento. Pacientes com elevado risco trombótico podem usar HNF ou HBPM 48h após o procedimento. Os DOAC devem ser reiniciados 48h após o procedimento. Para as situações de lesões com elevado risco de novo sangramento, a reintrodução do anticoagulante deve considerar a extensão do procedimento e a necessidade de ponte, podendo a anticoagulação ser retomada em 7 dias a 14 dias, exceto em situações com lesões ainda com grande risco hemorrágico.

Sangramentos em sítios de baixo risco hemorrágico, como epistaxe, sangramento dentário, entre outros, indicam baixo risco para o reinício da anticoagulação.

Torna-se importante discutir com o paciente os riscos e os benefícios da situação, para definir suas preferências, dentro de uma situação minimamente segura.

USO DE DOSE REDUZIDA DE ANTICOAGULANTES

Em busca de maior segurança, na procura pela menor dose de anticoagulante que fosse eficaz, os estudos clínicos não mostraram que doses reduzidas de warfarina reduziram os eventos hemorrágicos, às vezes às custas de aumento do risco trombótico.

Quanto à dose reduzida dos DOAC, os estudos clínicos mostraram que, na prevenção secundária da TVP, após o tratamento da fase aguda/subaguda, alguns pacientes podem ser selecionados, mantendo a eficácia com redução do risco hemorrágico. Na prática, todo paciente que teve um episódio de TEV e que deve permanecer anticoagulado por um período prolongado ou contínuo deve ser avaliado para a possibilidade de dose reduzida de DOAC.

Quando existe algum fator que tenha influência na farmacocinética dos DOAC, como uso de alguns medicamentos, diminuição da função renal, pesos extremos ou idade avançada, a necessidade de redução da dose deve ser avaliada.

PLAQUETOPENIA

A plaquetopenia não é um fator de proteção para eventos tromboembólicos e, muitas vezes, há indicação de anticoagulação, mesmo diante de contagens muito baixas. É muito importante a definição da etiologia da plaquetopenia, para que medidas que possam aumentar a contagem plaquetária sejam tentadas, principalmente nos casos em que houver necessidade de uso prolongado ou contínuo da anticoagulação. Nos casos em que a anticoagulação é imperativa, deve ser avaliada a transfusão de plaquetas e, particularmente nos casos de trombocitopenia imune à imunoglobulina, devem-se considerar os agonistas de receptor de trombopoietina, lembrando que não tem um efeito imediato.

Quando a contagem plaquetária estiver acima de 50 000/mm^3, não há contraindicação para a anticoagulação plena. Entretanto, deve-se avaliar cada caso, na presença de outros fatores de risco importantes para o sangramento, como episódio hemorrágico maior recente, transplante hematológico, alteração de coagulação, incluindo as associadas à hepatopatia, disfunção plaquetária incluindo aquelas secundárias à doença renal, idade acima de 75 anos e risco de quedas. Quando a contagem plaquetária for inferior a 50 000/mm^3, a decisão geralmente será individualizada, considerando-se a progressão da doença, o tempo do evento tromboembólico e outros fatores de risco.

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA OU RENAL

Apesar de aumentar o risco de sangramento, a doença hepática também aumenta o risco trombótico e não é uma contraindicação absoluta para a anticoagulação. A causa da hepatopatia tem diferenças quanto às alterações na hemostasia. A doença colestática primária e a esteatose não alcoólica induzem um perfil protrombótico. O maior cuidado deve ser naqueles pacientes com doença avançada ou cirrose descompensada, devendo a anticoagulação geralmente ser evitada naqueles com cirrose Child-Pugh classe C.

O paciente com hepatopatia já pode ter uma alteração basal do tempo de protrombina e RNI, o que pode dificultar a determinação da dose inicial e o controle quando do uso da warfarina, sendo preferencialmente indicado outro anticoagulante. Quanto aos DOAC, a rivaroxabana e a edoxabana são indicadas apenas nos pacientes classificados como Child-Pugh A, enquanto a dabigatrana e a apixabana são indicadas para os Child-Pugh A e B. A heparina pode ter a ação diminuída, pela redução na concentração de antitrombina, e o controle da heparina fracionada torna-se mais complicado.

Um dos grandes problemas no hepatopata é a presença de varizes de esôfago, que favorece sangramentos graves. É importante ressaltar que os fatores locais e as alterações hemodinâmicas são mais importantes para o risco hemorrágico e que seu controle por meio da diminuição da hipertensão portal e da ligadura de varizes é essencial na prevenção do sangramento. Uma conduta importante no paciente com hepatopatia que tem indicação de anticoagulação é a realização de endoscopia para verificar a presença de varizes de esôfago.

A insuficiência renal é um fator de risco para trombose e sangramento. Particularmente com os DOAC, deve-se avaliar o *clearance* de creatinina, pois pode ser necessária a redução da dose ou sua contraindicação, quando estiver abaixo de 30 mL/min, exceto para a apixabana, que pode ser utilizada com *clearance* acima de 15 mL/min. A dabigatrana é o DOAC que mais depende da excreção renal.

EXTREMOS DE PESO

Apesar de estudos de farmacocinética e farmacodinâmica, principalmente com a rivaroxabana e a apixabana, mostrarem diferenças em relação aos extremos de peso, particularmente nos obesos, isso não parece se refletir na eficácia ou na segurança. Um dos grandes desafios são os pacientes com peso abaixo de 35 kg ou acima de 150 kg. Os dados para esses pacientes são praticamente inexistentes.

É importante ressaltar que pacientes com baixo peso têm maior risco trombótico que os com peso elevado. Também, paradoxalmente, pacientes com fibrilação atrial e pesos extremos têm redução do risco de TEV.

A falta de estudos randomizados que analisem o uso dos DOAC em pacientes com pesos extremos é um problema prático. De qualquer forma, a dabigatrana e a edoxabana devem ser evitadas, pelo perfil farmacocinético desfavorável e pelos poucos dados clínicos individualizados disponíveis. Mesmo com dados limitados, quando comparadas, a rivaroxabana é semelhante à warfarina e a apixabana tem um perfil de segurança mais apropriado.

As metanálises normalmente agregam todos os DOAC, mas, no tratamento do TEV, pacientes sob uso de dabigatrana, rivaroxabana ou apixabana, separados pelo IMC maior ou menor que 30 kg/m² e peso acima ou abaixo de 120 kg, não mostraram diferença quanto ao sangramento ou recorrência. Isso foi observado, também, em relação à warfarina.

A análise *post hoc* do estudo EINSTEIN DVT e PE não mostrou diferença na eficácia e na segurança da rivaroxabana em relação à warfarina quando os pacientes foram separados pelo IMC ≥ 35 kg/m² ou pelo peso acima e abaixo de 120 kg ou 140 kg, respectivamente. Outros estudos mostraram superioridade ou semelhança da rivaroxabana em relação à warfarina quando os pacientes foram separados pelo IMC ≥ 30 kg/m² ou IMC ≥ 40 kg/m², sem diferença em relação ao sangramento.

Não há análise *post hoc* dos estudos de fase 3 da apixabana. Um pequeno estudo considerando o IMC acima ou abaixo de 40 kg/m² não mostrou diferença na eficácia e na segurança em comparação à warfarina. Outro estudo mostrou eficácia e segurança melhores da apixabana em comparação à warfarina quando os pacientes tinham IMC acima de 50 kg/m².

O Comitê de Padronização da ISTH recomenda que se evite o uso de DOAC nos pacientes com IMC superior a 40 kg/m² ou peso acima de 120 kg.

Quando houver preferência pelo uso do DOAC para o tratamento do TEV em pacientes com IMC superior a 40 kg/m² ou peso acima de 120 kg, uma sugestão é o uso da rivaroxabana ou da apixabana em dose usual. Geralmente, não se indica a dosagem da atividade anti-Xa, mas, excepcionalmente, pode ser considerada nesses pacientes com instabilidade, com quadro inesperado de trombose ou sangramento.

A profilaxia no paciente obeso varia da dose de 40 mg de enoxaparina ao dia, HNF 5 000 UI a cada 8h ou 12h, dose aumentada de enoxaparina 40 mg a cada 12h ou HNF 7 500 UI a cada 8h. Não foi observada diferença na eficácia nos obesos abaixo de 40 kg/m², mas naqueles com IMC superior a 40 kg/m², doses elevadas foram superiores em eficácia, sem aumento de sangramento. A dose que tem sido discutida para pacientes com obesidade extrema, com IMC acima de 60 kg/m², é de 0,5 mg/kg ao dia.

A atividade anti-Xa em pacientes sob uso profilático de 40 mg de enoxaparina é inversamente proporcional ao peso. Consequentemente, pacientes de baixo peso, ao receberem uma dose profilática, podem alcançar níveis anti-Xa de anticoagulação plena, com aumento no risco de sangramento. Há autores que sugerem a redução da dose diária de enoxaparina para 30 mg em pacientes com IMC inferior a 18 kg/m² ou peso total inferior a 55 kg. Alguns serviços indicam empiricamente enoxaparina na dose de 20 mg ao dia para baixo peso.

Não há dados robustos de uso de dabigatrana para pacientes com baixo peso, inferior a 50 kg, e alguns dados mostram aumento do risco hemorrágico. Portanto, deve ser evitado nesse grupo de pacientes.

Quando comparada à warfarina, a rivaroxabana mostrou um perfil de segurança superior nos pacientes com peso inferior a 50 kg.

A apixabana tem um perfil de eficácia adequado para pacientes com baixo peso, mas ainda não há dados robustos sobre segurança. Pode ser uma opção para esses pacientes, sem a necessidade de redução da dose.

Os estudos com edoxabana têm uma casuística de pacientes com baixo peso que não permitem sua indicação nesse grupo de pacientes.

CIRURGIA BARIÁTRICA

A cirurgia bariátrica pode alterar a absorção dos DOAC, por interferir na biodisponibilidade do medicamento. A rivaroxabana é absorvida principalmente no estômago e pouco no duodeno. A apixabana é absorvida no estômago, no intestino delgado e no cólon proximal, enquanto a edoxabana é absorvida no intestino delgado proximal e a dabigatrana, na transição estômago-duodeno. Portanto, o tipo de cirurgia bariátrica (banda gástrica, gastrectomia vertical, *bypass* gástrico ou *Roux-en-Y*) tem impacto na biodisponibilidade, sendo a apixabana a que tem menos comprometimento na absorção, em decorrência das cirurgias que envolvem apenas o estômago. Contudo, não há estudos sobre os efeitos na eficácia e na segurança.

Deve-se evitar o uso de DOAC para tratamento ou prevenção de TEV logo após a cirurgia e, caso se decida pela indicação do DOAC, deve-se usar, inicialmente, quatro semanas da HBPM. Naqueles pacientes com alteração importante do estômago, dar preferência à apixabana.

CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Apesar de a ocorrência de TEV em crianças e adolescentes ser muito menor do que a observada em adultos, esse número vem crescendo nas últimas décadas. Fenômenos trombóticos na infância geralmente são observados em pacientes hospitalizados, com vários fatores de risco, principalmente com a inserção de um cateter venoso central (CVC) e de câncer. O tratamento cada vez mais avançado também prolonga a sobrevida de pacientes com doenças graves, favorecendo o aparecimento de TEV. Até recentemente, o tratamento desses pacientes se baseava no uso de HBPM e/ou warfarina, com esquemas extrapolados dos tratamentos em adultos, uma vez que não se realizaram estudos clínicos randomizados na faixa pediátrica. A dabigatrana e a rivaroxabana foram avaliadas em estudos clínicos randomizados e demonstraram eficácia e segurança semelhantes às do tratamento com heparina/warfarina, sendo aprovadas com doses e formulações específicas. Esse é um avanço, pela facilidade da administração oral quando comparada à subcutânea, principalmente em longo prazo.

GESTAÇÃO E PUERPÉRIO

Gestantes ou puérperas podem ter indicação do uso de anticoagulantes, como no tratamento ou na profilaxia de TEV, fibrilação e outras arritmias, prótese valvar e antecedente de perdas fetais.

Caso as pacientes já estejam sob anticoagulação e pretendam engravidar, é muito importante orientá-las sobre os efeitos teratogênicos da warfarina e sobre os poucos dados em relação aos DOAC, bem como sobre a forma de proceder para a mudança do anticoagulante. A heparina, por não ultrapassar a placenta, é o anticoagulante de escolha, particularmente a HBPM. Uma medida é realizar o b-HCG toda vez que houver atraso menstrual e, em caso positivo, trocar imediatamente para a heparina. Alguns serviços indicam a troca antes de se confirmar a gravidez, mas isso é discutível, pois, se houver um tempo muito longo para que a mulher engravide, serão somados mais nove meses de heparina, o que, além de uma via de administração desconfortável, também tem o risco de causar osteopenia e osteoporose irreversíveis.

Um alerta se faz em relação à prótese valvar mecânica, que exige controle rígido do efeito anticoagulante. O uso de HBPM por via subcutânea é bastante questionado por estudos que mostraram elevado risco de trombose da prótese com esse esquema terapêutico. Caso a gestante apresente outros fatores de risco, como fibrilação atrial ou *flutter*, antecedente de complicações tromboembólicas valvares ou múltiplas próteses, pode-se indicar a continuidade de warfarina (maior proteção à gestante) com 100 mg de AAS ou dose ajustada de HBPM, mantendo a atividade anti-Xa entre 0,8 U/mL e 1,2 U/mL (proteção de gestante e feto) com 100 mg de AAS até 12 semanas. A partir daí, até a 36ª semana ou 10 dias antes de um parto planejado, pode-se continuar com HBPM ou substituí-la pela warfarina com 100 mg de AAS. O parto em uma gestante anticoagulada, se possível, deve ser planejado, com preferência para a via vaginal, exceto em casos urgentes, em que a cesárea é indicada. Nos raros casos em que a paciente estiver utilizando warfarina, deve-se substituí-la pela dose ajustada de HBPM. A HBPM, quando em dose plena, deve ser suspensa 24h antes do parto e, quando em dose profilática, 12h antes. Somente 12h após a colocação de um cateter epidural é que uma primeira dose de HBPM em dose profilática pode ser administrada.

Nos casos de urgência, a maioria dos partos pode ser realizada sem a reversão da heparina, mas, se necessário, pode-se indicar o sulfato de protamina. Com a warfarina, o uso de complexo protrombínico ou plasma e baixas doses de vitamina K (2 mg) oral ou endovenosa são indicados, além do parto cesariana para redução do risco de sangramento do feto.

Após o parto, nas pacientes com elevado risco trombótico, pode-se instituir a anticoagulação com HBPM em

6h, em dose profilática, e em 12h a 24h, em dose terapêutica, iniciando-se a warfarina após três dias, para evitar complicações hemorrágicas. Os DOAC podem ser utilizados no puerpério somente se a paciente não estiver em amamentação.

CÂNCER E TROMBOSE

Os pacientes com câncer têm risco aumentado de sangramento e trombose, relacionados ao tumor, ao tipo de tratamento e à presença de plaquetopenia. O número de pacientes com câncer e risco de TEV vem aumentando nos últimos 10 a 15 anos, pela instituição de terapias antineoplásicas mais específicas, pela maior sobrevida dos pacientes e pelo diagnóstico mais frequente de trombose incidental. Apesar do diagnóstico mais frequente, trata-se de uma situação terapêutica bastante complicada na prática clínica, pelo risco hemorrágico elevado e pela interação medicamentosa. O impacto do risco de trombose é maior na faixa etária pediátrica e em adultos jovens. O tipo tumoral é um fator relevante, pois alguns apresentam risco muito mais elevado, como pâncreas, gástrico, pulmonar, sistema nervoso central e ovário.

Diante de um paciente com o diagnóstico de TEV, a escolha da anticoagulação mais adequada requer a avaliação do tipo de tumor, do risco de sangramento, da tolerabilidade gástrica e da presença de interação medicamentosa. Outra questão reside na intensidade de anticoagulação frente ao diagnóstico de um TEV incidental.

Os DOAC foram recentemente indicados nos *guidelines* como primeira opção para o tratamento do TEV em pacientes com câncer, exceto a rivaroxabana e a edoxabana para aqueles com tumores de trato gastrintestinal ou geniturinário, bem como para aqueles que vão utilizar medicamentos com forte interação com os DOAC. Pacientes com tumor cerebral primário, com metástases cerebrais, plaquetopenia grave ou neoplasia hematológica e insuficiência renal ou hepática foram pouco representados nos estudos clínicos de DOAC, o que limita sua indicação. Não há estudos que avaliaram o uso dos DOAC em relação ao CVC e ao TEV em sítios não usuais.

A prevenção primária do TEV já é bem estabelecida para pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos e para pacientes clínicos hospitalizados, havendo, nesses últimos, a falta de estudos que avaliem a profilaxia estendida após a alta hospitalar. Um dos grandes desafios é a identificação do paciente ambulatorial sob risco elevado de TEV. Estudos clínicos randomizados mostraram vantagens na profilaxia dos pacientes classificados como risco elevado (≥ 3) pelo escore de Khorana e os *guidelines* atuais recomendam seu uso nessa situação. Outro ponto que tem sido muito discutido é quanto à instituição da profilaxia o mais cedo possível nos pacientes com essa indicação, o que pode contribuir para que a mortalidade diminua.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

1. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e44S-e88S.
2. Barnes GD, Lucas E, Alexander GC, Goldberger ZD. National Trends in Ambulatory Oral Anticoagulant Use. Am J Med. 2015;128(12):1300-5.
3. Boriani G, Ruff C, Kuder JF, Shi M, Lanz HJ, Antman EM et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation at the Extremes of Body Weight: an Analysis from the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. Thromb Haemost. 2021;121(2):140-9.
4. Chen A, Stecker E, Warden BA. Direct Oral Anticoagulant Use: a Practical Guide to Common Clinical Challenges. J Am Heart Assoc. 2020;9(13):e017559.
5. Chokesuwattanaskul R, Thongprayoon C, Bathini T, Torres-Ortiz A, O'Corragain OA, Watthanasuntorn K et al. Efficacy and safety of anticoagulation for atrial fibrillation in patients with cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. Dig Liver Dis. 2019;51(4):489-95.
6. Covert K, Branam DL. Direct-acting oral anticoagulant use at extremes of body weight: Literature review and recommendations. Am J Health Syst Pharm. 2020;77(11):865-76.
7. Dentali F, Marchesi C, Pierfranceschi MG, Crowther M, Garcia M, Hylek E et al. Safety of prothrombin complex concentrates for rapid anticoagulation reversal of vitamin K antagonists. Thromb Haemost. 2011;106(3):429-38.
8. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. J Am Coll Cardiol. 2011;58(4):395-401.
9. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). Am Heart J. 2006;151(3):713-9.
10. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Guttrman DD, Schuünemann HJ, American College of Chest Physician Antithrombotic Therapy and Prevention of

Thrombosis Panel. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):7S-47S.

11. Ingason AB, Hreinsson JP, Ágústsson AS, Lund SH, Rumba E, Pálsson DA et al. Rivaroxaban is associated with higher rates of gastrointestinal bleeding than other direct oral anticoagulants: A nationwide propensity score-weighted study. Ann Intern Med. 2021;174(11):1493-502.
12. Jamula E, Anderson J, Douketis JD. Safety of continuing warfarin therapy during cataract surgery: a systematic review and meta-analysis. Thromb Res. 2009;124(3):292-9.
13. Jamula E, Schwalm JD, Douketis JD. Periprocedural anticoagulation practices in warfarin-treated patients who require elective angiography with or without percutaneous coronary intervention: a retrospective chart review. Thromb Res. 2010;125(4):351-2.
14. Kido K, Lee JC, Hellwig T, Gulseth MP. Use of direct oral anticoagulants in morbidly obese patients. Pharmacotherapy. 2020;40(1):72-83.
15. Klok FA, Hösel V, Clemens A, Yollo WD, Tilke C, Schulman S et al. Prediction of bleeding events in patients with venous thromboembolism on stable anticoagulation treatment. Eur Respir J. 2016;48(5):1369-76.
16. Khorana AA, Mackman N, Falanga A, Pabinger I, Noble S, Ageno W et al. Cancer-associated venous thromboembolism. Nat Rev Dis Primers. 2022;8(1):11.
17. Li A, Garcia DA, Lyman GH, Carrier M. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): a systematic review and meta-analysis. Thromb Res. 2019;173:158-63.
18. Lind M, Fahlen M, Kosiborod M, Eliasson B, Odén A. Variability of INR and its relationship with mortality, stroke, bleeding and hospitalisations in patients with atrial fibrillation. Thromb Res. 2012;129(1):32-5.
19. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS, Eichler P, Greinacher A. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. J Thromb Haemost. 2006;4(4):759-65.
20. Loffredo L, Pastori D, Farcomeni A, Violi F. Effects of Anticoagulants in Patients with Cirrhosis and Portal Vein Thrombosis: a Systematic Review and meta-analysis. Gastroenterology. 2017;153(2):480-7.
21. Martin AC, Thomas W, Mahir Z, Crowley MP, Dowling T, Breen K et al. Direct oral anticoagulant concentrations in obese and high body weight patients: a cohort study. Thromb Haemost. 2021;121(2):224-33.
22. Martin KA, Beyer□ Westendorf J, Davidson BL, Huisman MV, Sandset PM, Moll S. Use of direct oral anticoagulants in patients with obesity for treatment and prevention of venous thromboembolism: Updated communication from the ISTH SSC Subcommittee on Control of Anticoagulation. J Thromb Haemost. 2021;19(8):1874-82.
23. Milling TJ, Pollack CV. A review of guidelines on anticoagulation reversal across different clinical scenarios – Is there a general consensus? Am J Emerg Med. 2020;38(9):1890-903.
24. Milling TJ Jr., Ziebell CM. A review of reversal of oral anticoagulants, old and new, in major bleeding and the need for urgent surgery. Trends Cardiovasc Med. 2020;30(2):86-90.
25. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijins HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS--BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. Chest. 2010;138(5):1093-100.
26. Radadiya D, Devani K, Brahmbhatt B, Reddy C. Major gastrointestinal bleeding risk with direct oral anticoagulants: Does type and dose matter? – A systematic review and network meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2021;33(1S Suppl 1):e50-e58.
27. Rubboli A, Becattini C, Verheugt FW. Incidence, clinical impact and risk of bleeding during oral anticoagulation therapy. World J Cardiol. 2011;3(11):351-8.
28. Ruíz-Giménez N, Suárez C, González R, Antonio J Nieto, Todolí JA, Samperiz AL, Monreal M, RIETE Investigators. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. Thromb Haemost. 2008;100(1):26-31.
29. Sanghai S, Wong C, Wang Z, Clive P, Tran W, Waring M et al. Rates of Potentially Inappropriate Dosing of Direct-Acting Oral Anticoagulations and Associations with Geriatric Conditions among Older Patients with Atrial Fibrillation: The SAGE-AF Study. J Am Heart Assoc. 2020;9(6):e014108.
30. She AYJ, Yao JF, Brar SS, Jorgensen MB, Chen W. Racial/ethnic differences in the risk of intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2007;50(4):309-15.
31. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. J Thromb Haemost. 2005;3(4):692-4.
32. Schulman S, Bijsterveld NR. Anticoagulants and their reversal. Transfus Med Rev. 2007;21(1):37-48.
33. Schulman S, Parpia S, Stewart C, Rudd-Scott L, Julian JA, Levine M. Warfarin dose assessment every 4 weeks versus every 12 weeks in patients with stable international normalized ratios: a randomized trial. Ann Intern Med. 2011;155(10):653-9.
34. Wang TF, Carrier M. How I treat obese patients with oral anticoagulants. Blood. 2020;135(12):904-11.
35. Witt DM. What to do after the bleed: resuming anticoagulation after major bleeding. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016;2016(1):620-4.
36. Wenger N, Sebastian T, Engelberger RP, Kucher N, Spirk D. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis: Similar but different. Thromb Res. 2021;206:88-98.

capítulo • 64

Mieloma múltiplo, gamopatia monoclonal de significado indeterminado e doenças relacionadas

Angelo Maiolino
Edvan de Queiroz Crusoé
Vânia Tietsche de Moraes Hungria

INTRODUÇÃO ÀS GAMOPATIAS MONOCLONAIS

As gamopatias monoclonais são um grupo de doenças caracterizadas pela proliferação de um clone de plasmócitos que produz uma proteína monoclonal (M) homogênea. Cada proteína M consiste em duas cadeias pesadas de polipeptídios da mesma classe e da mesma subclasse, além de duas cadeias leves de polipeptídios do mesmo tipo. Imunoglobulinas policlonais são produzidas por vários clones de plasmócitos. Os vários tipos de imunoglobulinas são designados pelas letras que correspondem ao isotipo de suas cadeias pesadas, as quais são designadas por letras gregas: gama (γ) corresponde à imunoglobulina G (IgG); alpha (α), à imunoglobulina A (IgA); mu (μ), à imunoglobulina M (IgM); delta (δ), à imunoglobulina D (IgD); e épsilon (ε), à imunoglobulina E (IgE). Kappa (κ) e lambda (λ) são dois tipos de cadeia leve.

É importante distinguir o aumento de imunoglobulinas policlonal e monoclonal, porque o aumento monoclonal resulta de um processo clonal, que é maligno ou potencialmente maligno, enquanto o aumento policlonal das imunoglobulinas é causado por um processo reacional ou inflamatório.

Em uma série de pacientes da Mayo Clinic, dos 1 056 casos de gamopatia monoclonal, 59% correspondiam à gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS), 15% ao mieloma múltiplo sintomático, 12% à amiloidose sistêmica primária (AL), 5% ao mieloma múltiplo assintomático, 3% às doenças linfoproliferativas, 2% à macroglobulinemia de Waldenström, 1% ao plasmocitoma solitário ou extramedular e 3% a outros diagnósticos.

MIELOMA MÚLTIPLO

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação clonal de plasmócitos malignos no microambiente da medula óssea. Os critérios definidores de mieloma múltiplo sintomático e assintomático estabelecidos pelo International Myeloma Working Group (IMWG) estão detalhados no **Quadro 64.1** e no **Quadro 64.2**.

Etiologia

A causa do mieloma múltiplo ainda não é bem estabelecida. Numerosos vírus e outros agentes infecciosos têm sido relacionados à patogênese do MM, mas os mecanismos ainda não foram totalmente elucidados. Vários estudos associam o risco de MM à exposição a pesticidas, como as dioxinas. A taxa de mortalidade por MM aumentou em países industrializados nas décadas de 1960 e 1970. Dados da American Cancer Society mostram um aumento de 82% na incidência da doença entre 1950 e 1980, período que coincidiu com o momento em que vários fatores de risco, como produtos químicos, foram

quadro **64.1** **Critérios diagnósticos para mieloma múltiplo sintomático (IMWG, 2014)**

Eventos definidores de MM
Plasmócitos clonais na medula óssea ≥ 10% ou biópsia identificando plasmocitoma* ósseo ou extramedular e presença de um ou mais dos eventos seguintes, definidores de mieloma
■ Evidência de lesão orgânica que deve ser atribuída a desordem proliferativa de células plasmocitárias, especialmente:
■ hipercalcemia: *cálcio sérico* > 0,25 mmol/L (> 1 mg/dL) acima do limite superior da normalidade ou > 2,75 mmol/L (> 11 mg/dL);
■ insuficiência renal: *clearance* de creatinina 40 mL/min** ou creatinina sérica > 177 µmol/L (> 2 mg/dL);
■ anemia: hemoglobina > 20 g/L abaixo do limite inferior da normalidade ou < 100 g/L;
■ lesões ósseas: ≥ 1 lesão lítica no RX, na TC ou no exame de PET/CT†.
Um ou mais dos seguintes biomarcadores de malignidade:
■ Porcentagem de plasmócitos monoclonais na medula óssea ≥ 60%*;
■ relação da cadeia leve envolvida *versus não envolvida*‡ ≥ 100;
■ mais de uma lesão focal ≥ 5 mm na ressonância¶.

Fonte: Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade, J, Merlini G, Mateos MV et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014;15(12):e538-e548.

* Clonalidade deve ser estabelecida pela identificação da restrição de cadeia leve κ/κ por citometria de fluxo, imuno-histoquímica ou imunofluorescência. A porcentagem de plasmócitos na medula óssea deve, preferencialmente, ser estipulada por biópsia de medula e, no caso de disparidade entre o aspirado e a biópsia, o maior valor deve ser usado.

** Mensurada ou estimada por equações validadas.

† Caso a medula óssea apresente menos de 10% de plasmócitos clonais, mais do que uma lesão óssea é necessária para distinguir de plasmocitoma solitário com envolvimento mínimo de medula óssea.

‡ A cadeia leve envolvida deve ser ≥ 100 mg/L.

¶ Cada lesão focal deve ter tamanho ≥ 5 mm.

quadro **64.2** **Critérios diagnósticos para mieloma múltiplo assintomático (IMWG, 2014)**

Ambos os critérios devem estar presentes:
■ [Proteína monoclonal sérica (IgG ou IgA) ≥ 30 g/L ou proteína monoclonal urinária ≥ 500 mg em 24h e/ou plasmócitos monoclonais na medula óssea entre 10% e 60%.
■ Ausência de eventos definidores de mieloma ou amiloidose.

Fonte: Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade, J, Merlini G, Mateos MV et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014;15(12):e538-e548.

lançados ao meio ambiente. É relatada a ocorrência de MM em grupos familiares de dois ou mais parentes de primeiro grau e em gêmeos idênticos.

Epidemiologia

O MM representa 1% de todos os tipos de câncer, sendo a segunda neoplasia hematológica mais frequente (13%). A incidência é de 4 por 100 000, aproximadamente, com predomínio discreto do sexo masculino. A idade mediana ao diagnóstico é de aproximadamente 70 anos, assim distribuídos: 37% dos pacientes são diagnosticados com mais de 75 anos, 26% entre 65 anos e 74 anos, 37% abaixo dos 65 anos. Raramente o MM é diagnosticado abaixo dos 35 anos (0,6% de todos os casos).

Em estudo epidemiológico realizado em 21 centros da América Latina, Hungria *et al.* (2011) relataram que os pacientes com MM apresentavam idade mediana de 65 anos ao diagnóstico, com discreta prevalência do sexo masculino (53%). Em 1 112 pacientes com MM de instituições brasileiras, a idade mediana ao diagnóstico foi de 60,5 anos, a maioria dos pacientes apresentando doença avançada.

Patogênese

O desenvolvimento do MM é um processo com várias etapas. Alterações genéticas dos plasmócitos e mudanças no microambiente da medula óssea favorecem o desenvolvimento tumoral.

O plasmócito neoplásico apresenta uma combinação complexa de alterações genéticas. Podem ser observadas alterações cromossômicas múltiplas, com ganho e perda de vários cromossomos e anormalidades estruturais. Translocação cromossômica primariamente precoce ocorre na região *switch* do cromossomo 14 (q32.33), que é mais comumente justaposicionada ao oncogene MAF t(14;16) e ao MMSET (Multiple Myeloma SET, histona metiltransferase e fator de transcrição) no cromossomo 4p16.3, t(4;14). Translocações tardias secundárias e mutações gênicas implicadas na progressão da doença incluem anormalidades cariotípicas no MYC, ativação do NRAS e KRAS, mutações no FGFR3 e do TP53 ou inativação dos inibidores de ciclina dependentes de cinases CDKN2A e CDKN2C. Outras anormalidades genéticas envolvem a desregulação epigenética, com alterações na expressão do microRNA e modificações na metilação gênica. Os ganhos cromossômicos acontecem em mais de 30% dos casos e geralmente são encontrados no 1q, 3q, 9q, 11q e 15q.

A complexidade cariotípica aumenta durante a progressão do tumor. Hipodiploidia está associada a pior prognóstico em comparação à hiperdiploidia. Anormalidades genéticas alteram a expressão das moléculas de adesão nos plasmócitos malignos, assim como a resposta aos estímulos de crescimento do microambiente medular. As interações entre as células do MM e as células do microambiente medular ou as proteínas da matriz extracelular, que são mediadas por receptores de superfície celular (como integrinas, caderinas, selectinas e moléculas de adesão celular), estimulam crescimento do tumor, sobrevida, migração e resistência a drogas. A adesão das células do MM às células hematopoiéticas e do estroma induz a secreção de citocinas e fatores de crescimento, incluindo IL-6, VEGF, IGF-1, membros da superfamília dos fatores de necrose tumoral, TGFbeta1 e IL-10. A indução de moléculas pro-angiogênicas (p. ex., VEGF) aumenta a densidade microvascular da medula óssea e colabora para a estrutura anormal dos vasos tumorais no MM.

A IL-6 é o fator de crescimento mais potente do MM. Quando secretada pelas células da medula óssea, potencializa a produção e a secreção de VEGF pelas células do MM e vice-versa. A proliferação de células do MM pode ser inibida por anticorpos monoclonais específicos para IL-6. A angiogênese, estimulada por fatores de crescimento do endotélio vascular, também tem um papel importante na patogênese do MM. As lesões ósseas ocorrem devido ao desequilíbrio na função dos osteoblastos e dos osteoclastos. A inibição da via Wnt suprime os osteoblastos, enquanto a amplificação na via do RANK (aumento do RANKL e redução da osteoprotegerina) e a ação do MIP1alfa ativam os osteoclastos.

Aspectos clínicos

Anemia, fadiga e dores ósseas constituem a tríade que sugere o diagnóstico de mieloma múltiplo, embora outros achados também sugiram a doença, como fraturas patológicas, hipercalcemia, insuficiência renal, hiperglobulinemia e proteinúria de Bence-Jones.

Dor óssea é o sintoma mais frequente. Ocorre em 50% a 90% dos pacientes, geralmente localizada na região dorsal e no tórax ou, com menos frequência, nos membros. A dor é induzida pelo movimento. Dores persistentes podem indicar fratura ou compressão de raiz nervosa. A dor é devida à proliferação de plasmócitos, que produzem fatores ativadores do osteoclasto, levando à intensa reabsorção óssea, com perda óssea difusa, lesões líticas e fraturas. O principal local de acometimento é o esqueleto axial. Pode haver redução da altura do paciente de até vários centímetros devido ao colapso vertebral. A compressão da medula espinhal ocorre em até 10% dos pacientes. Em decorrência da reabsorção óssea, 20% a 30% dos pacientes apresentam hipercalcemia ao diagnóstico. Os sintomas são polidipsia, náusea, irritabilidade, confusão mental e pré-coma.

A anemia ocorre em 60% dos pacientes ao diagnóstico, sendo uma característica típica do mieloma, e tem como causa, além do deslocamento físico dos precursores de eritrócitos da medula óssea, a inibição da eritropoiese pelas citocinas do microambiente. O comprometimento renal é mais um fator que pode contribuir para a anemia.

O comprometimento renal no mieloma múltiplo é comum, com incidência relatada de 20% a 60% ao diagnóstico. A alteração renal ocorre devido às cadeias leves monoclonais filtradas, que se precipitam e provocam disfunção tubular, formando cilindros intratubulares com sua consequente obstrução. Hipercalcemia, desidratação e infecção são os fatores que precipitam a insuficiência renal em 50% a 95% dos pacientes. Outro fator que pode contribuir é o uso de drogas anti-inflamatórias não esteroides, frequentemente utilizadas para aliviar a dor. Ocorre amiloidose em 10% a 15% dos pacientes, podendo produzir síndrome nefrótica e/ou insuficiência renal.

A complicação neurológica mais frequente é a radiculopatia, atingindo geralmente a coluna torácica, a lombar e a coluna sacra, e resulta da compressão de raiz nervosa decorrente do colapso da vértebra ou por plasmocitoma extramedular, causando dores intensas, com possibilidade de paresia ou até plegia. Neuropatia periférica pode ocorrer em decorrência de um processo inflamatório secundário à própria condição ou com maior frequência em função do tratamento, particularmente quando da utilização de talidomida e/ou bortezomibe.

Infecção é causa frequente de morbidade e mortalidade em pacientes com mieloma, ao diagnóstico e durante a evolução. Cerca de 25% dos pacientes morrem de infecção nos primeiros seis meses após o diagnóstico. A incidência de infecções em pacientes com MM é 15 vezes maior do que em indivíduos normais. *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* ainda são causas frequentes de infecção, mas, na atualidade, os microrganismos Gram-negativos são responsáveis por mais de 50% dos casos.

A propensão à infecção resulta do comprometimento da resposta humoral, à deficiência de imunoglobulinas normais e à neutropenia.

A síndrome da hiperviscosidade ocorre em 6% dos pacientes. Os sinais mais frequentes são decorrentes de alterações da coagulação, principalmente sangramentos de mucosas. Alterações neurológicas como cefaleia, tonturas e coma são comuns. Sintomas de insuficiência cardíaca podem se manifestar.

Diagnóstico laboratorial

A anemia normocítica normocrômica é o achado mais frequente em pacientes com MM, ocorrendo em 2/3 dos pacientes ao diagnóstico. A maioria dos pacientes apresenta uma imunoglobulina monoclonal (proteína M), sendo mais frequentes a IgG, em 60% dos casos, a IgA, em 20%, e a cadeia leve, em 17%. IgD, IgE, biclonal e não secretores são raros.

A análise do soro ou da urina exige um método sensível e rápido para detectar a proteína M, além de específico, para identificar o tipo da cadeia pesada e leve. A eletroforese por zona de capilar é a técnica mais utilizada, apresentando superioridade quando comparada à técnica por gel em agarose, uma vez que, além de identificar a banda monoclonal, permite quantificar a proteína M. Após reconhecer a banda localizada na eletroforese, deve ser realizada a imunofixação de proteínas, para confirmar a presença de uma proteína M e determinar os tipos de cadeia pesada e leve envolvidos. Para a quantificação das imunoglobulinas, o melhor método é a nefelometria. A análise urinária deve ser realizada por eletroforese e imunofixação de alíquota concentrada da coleta de urina de 24 horas. A dosagem de cadeias leves e livres no sangue é um método ainda mais sensível que a imunofixação, sendo de fundamental importância para o diagnóstico nos casos de mieloma não secretor. Gamopatias monoclonais oligossecretoras como a amiloidose sistêmica primária (AL) são mais bem avaliadas utilizando essa técnica.

A avaliação da medula óssea é um componente essencial para o diagnóstico de mieloma múltiplo. A porcentagem de plasmócitos clonais deve ser estimada com base em um aspirado e/ou em biópsia de medula óssea. Caso a porcentagem de plasmócitos no aspirado e na biópsia difiram, o valor mais alto deve ser usado. A clonalidade pode ser estabelecida por demonstração da restrição de cadeia leve kappa/lambda em citometria de fluxo, imuno-histoquímica ou imunofluorescência. A medula óssea da grande maioria dos pacientes contém 10% ou mais de células plasmocitárias clonais.

Diagnóstico por imagem

Novas técnicas de imagem aumentaram a sensibilidade para a detecção de lesões ósseas quando comparadas aos estudos radiográficos convencionais. A tomografia computadorizada de corpo inteiro com baixa dose tem alta sensibilidade para a detecção de lesões ósseas. Ressonância magnética de corpo inteiro apresenta alta sensibilidade para avaliação de tecidos moles e infiltração da medula óssea, mas é inferior para a avaliação da doença óssea. Finalmente, o PET/CT permite a avaliação do metabolismo do tumor e da atividade da doença, além de identificar doença óssea.

Critérios diagnósticos

Os critérios definidores de mieloma múltiplo foram estabelecidos em 2014 e estão detalhados no **Quadro 64.1** e no **Quadro 64.2**, apresentados anteriormente.

Prognóstico

A sobrevida de um paciente com mieloma múltiplo varia de poucos meses a mais de 10 anos. Essa heterogeneidade está relacionada às características do próprio mieloma e do hospedeiro. A identificação de fatores que influenciam o prognóstico é muito importante para predizer o resultado, auxiliar na escolha do tratamento e estratificar adequadamente os pacientes em estudos clínicos.

O estadiamento desenvolvido por Durie e Salmon em 1975 foi um dos mais utilizados e foi substituído pelo International Staging System (ISS) (**Quadro 64.3**). Um estudo com 1 112 pacientes de 16 centros brasileiros confirmou que o ISS é fator prognóstico útil em pacientes brasileiros com mieloma múltiplo.

As anormalidades genéticas no mieloma estão relacionadas a diferentes desfechos. Pacientes com del17p, t(4;14), t(14;16) e t(14;20) apresentam resultados inferiores se comparados a outros pacientes, sendo considerados pacientes de alto risco, enquanto aqueles com trissomias apresentam melhores resultados. Estudos recentes sugerem que as anormalidades do cromossomo 1, como amplificação do 1q e deleção do 1p, podem indicar pior prognóstico.

Considerando a importância das anormalidades cromossômicas e o impacto na sobrevida global dos pacientes com MM, o estadiamento ISS foi recentemente revisado, com a publicação do R-ISS, detalhado no **Quadro 64.4**.

Tratamento

O tratamento do mieloma múltiplo está evoluindo rapidamente e **várias novas drogas e combinações estão sendo testadas.** Apesar de o MM ainda ser uma doença incurável, o grande progresso no conhecimento de sua patogênese está auxiliando o desenvolvimento de novos agentes dirigidos ao alvo, com potente atividade antimieloma. Essas novas drogas estão alterando a história natural do MM, trazendo resultados melhores ao tratamento e aumentando significativamente a sobrevida dos pacientes.

quadro **64.3** Sistema de estadiamento internacional do MM ao diagnóstico – ISS

Estádio	Dosagem sérica de β2microglobulina e albumina	Sobrevida mediana (meses)
I	$\beta_2$microglobulina ≤ 3,5 mg/L e albumina ≥ 3,5 g/dL	62
II	$\beta_2$microglobulina ≤ 3,5 mg/L e albumina ≤ 3,5 g/dL ou $\beta_2$microglobulina entre 3,5 mg/L e 5,5 mg/L	44
III	$\beta_2$microglobulina ≥ 5,5 mg/L	29

Fonte: Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J et al. International Staging System for Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 2005;23(15):3412-20.

quadro **64.4** Sistema de estadiamento internacional do MM ao diagnóstico – R-ISS

Estádio	Definições	Sobrevida mediana (meses)
I	$\beta_2$microglobulina ≤ 3,5 mg/L e albumina ≥ 3,5 g/dL DHL Normal Sem t(4;14), t(14;16) ou del(17p)	NR
II	Não tendo critérios para estádio I ou III	83
III	$\beta_2$microglobulina ≥ 5,5 mg/L mais DHL Normal Com t(4;14), t(14;16) ou del(17p)	43

Fonte: Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: a Report from International Myeloma Working Group. J Clin Oncol. 2015;33(26):2863-9.

As principais classes de medicamentos disponíveis para uso clínico incluem: agentes alquilantes (melfalano, ciclofosfamida), corticosteroides (dexametasona, prednisona), drogas imunomoduladoras (talidomida, lenalidomida, pomalidomida), inibidores de proteassoma (bortezomibe, carfilzomibe, ixazomibe) e anticorpos monoclonais (daratumumabe, isatuximabe e elotuzumabe).

Para estabelecer a melhor estratégia terapêutica, é importante considerar a idade, o *performance status* e a presença de comorbidades. Pacientes com idade inferior a 65 anos e boas condições clínicas devem ser considerados elegíveis para altas doses de quimioterapia, seguida de transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). Os objetivos do tratamento incluem: reverter as complicações relacionadas à doença, assim como atingir respostas profundas e duradouras. Infelizmente, a grande maioria dos pacientes apresentará recidiva do mieloma e necessitará de várias linhas de terapia.

A avaliação de resposta ao tratamento se baseia na quantificação das proteínas monoclonais no sangue e na urina por eletroforese e imunofixação, bem como de dosagem das cadeias leves e livres no sangue e enumeração de plasmócitos clonais na medula óssea. Com a utilização das combinações mais eficazes de tratamento, tem sido possível obter respostas cada vez mais profundas, que podem ser mensuradas por meio de técnicas de avaliação de doença residual mínima, como sequenciamento de nova geração (NGS) e citometria de fluxo de nova geração (NGF). Os critérios de resposta ao tratamento foram estabelecidos pelo International Myeloma Working Group.

Estratégias de tratamento para pacientes elegíveis a TCTH

Indução e altas doses de quimioterapia

Os pacientes candidatos ao transplante recebem, geralmente, três a seis ciclos de terapia de indução para controle da doença e redução da carga tumoral. Até a introdução dos novos fármacos, a combinação de vincristina, doxorrubicina e dexametasona (VAD) era o esquema-padrão para a preparação para o transplante. Atualmente, os regimes que se baseiam em bortezomibe e dexametasona, associados a uma terceira droga como

ciclofosfamida (VCd), talidomida (VTd) e lenalidomida (VRd), são os esquemas mais utilizados.

Em uma metanálise de quatro estudos randomizados europeus (IFM, HOVON/GMMG, PETHEMA/GEM e GIMEMA), incluindo 1 572 pacientes, as combinações que se baseavam em bortezomibe foram superiores em termos de taxa de resposta, sobrevida livre de eventos e sobrevida global, se comparadas aos esquemas que não incluíram bortezomibe. Dessa forma, a taxa de remissão completa pré-transplante foi de 14% para os regimes que se baseavam em bortezomibe *versus* 4% para aqueles que não incluíram bortezomibe, enquanto a taxa de resposta completa pós-transplante foi de 26% *versus* 14%, respectivamente. A sobrevida livre de progressão foi de 35,9 meses *versus* 28,6 meses ($p < 0,001$) e a sobrevida global foi 79% aos três anos *versus* 74% ($p = 0,04$), favorecendo as combinações que incluíram bortezomibe.

A combinação de bortezomibe e imunomoduladores tem demonstrado bons resultados. O grupo espanhol demonstrou não apenas altas taxas de resposta com a combinação VTd, como também um aumento da sobrevida livre de progressão mediana de 56 meses.

O regime VRd é muito utilizado e está associado a altas taxas de resposta global e completa. Em um ensaio randomizado do Southwest Oncology Group (SWOG), o tratamento com VRd levou a PFS e OS superiores em comparação com lenalidomida mais dexametasona. O Intergroupe Francophone du Myelome (IFM) demonstrou que a taxa de sobrevida global com VRd aos 4 anos foi acima de 80% com ou sem transplante precoce.

A inclusão do daratumumabe, anticorpo monoclonal anti-CD38, ao esquema de indução mostrou resultados ainda mais promissores. No estudo CASSIOPEIA, foi feita uma comparação entre quatro ciclos de indução com Daratumumabe + VTD (Dara-VTD) *versus* VTD, seguido de transplante autólogo com melfalano 200 mg/m^2, seguido por mais dois ciclos de consolidação. A profundidade de resposta, a maior taxa de obtenção de doença residual mínima negativa e a superioridade em termos de sobrevida livre de progressão favoreceram a combinação Dara-VTD.

O Estudo Griffin está avaliando a combinação de Dara-VRD *versus* VRD no cenário dos pacientes elegíveis ao transplante. Assim como no estudo CASSIOPEIA, os resultados demonstram superioridade para a utilização do Dara-VRD.

O melfalano na dose de 200 mg/m^2 é considerado o padrão ouro como regime de condicionamento para o transplante. Pode ser recomendado a redução da dose para 100 a 140 mg/m^2 em pacientes acima dos 70 anos ou com insuficiência renal. Estudos que adicionaram bussulfano ao melfalano (BU-MEL) mostraram uma maior taxa de resposta, porém sem vantagem em termos de sobrevida global e as custas de uma maior toxicidade.

[TIT4] *Transplante precoce ou tardio*

O transplante imediato após a indução *versus* o transplante tardio, isto é, na primeira recaída, têm sido avaliados em estudos clínicos. O estudo IFM 2009 demonstrou que os pacientes que receberam três ciclos de VRd, seguidos de altas doses de melfalano, de consolidação com dois ciclos de VRd e de manutenção com lenalidomida por um ano, apresentaram maior sobrevida livre de progressão, com uma mediana de 50 meses, enquanto os pacientes que receberam oito ciclos de VRd, seguidos de manutenção, e que transplantaram na recaída obtiveram 36 meses de sobrevida livre de progressão ($p < 0,0010$). Por outro lado, a sobrevida global foi igual nos dois braços do estudo.

O estudo DETERMINATION utilizou o mesmo desenho do IFM 2009, alterando apenas a duração do esquema de manutenção com lenalidomida – neste caso, até progressão de doença ou toxicidade inaceitável. Aqui, mais uma vez, ficou demonstrada a diferença na sobrevida livre de progressão, favorecendo o transplante imediato, sem diferença na sobrevida global. Diante desses resultados, a maioria dos centros defendem o transplante precoce, por apresentar maior duração da remissão. No entanto, há especialistas que apoiam o transplante tardio, baseando-se no fato de não haver diferença na sobrevida global.

Duplo transplante

Refere-se a um segundo transplante, planejado após a recuperação do primeiro transplante. O papel do duplo transplante é limitado. No estudo clínico STAMINA, realizado nos Estados Unidos, não foi demonstrado nenhum benefício com o duplo transplante. No entanto, um aumento na sobrevida foi encontrado em um ensaio clínico conduzido pelo European Myeloma Network. É provável que os resultados contraditórios nesses estudos reflitam o acesso e a disponibilidade de novas opções de tratamento no cenário de resgate. Nos Estados Unidos, onde várias opções de terapia de resgate estão disponíveis, parece não haver benefício do duplo transplante.

Consolidação

É Definida como um curto tratamento realizado após o transplante, com o objetivo de aprofundar e melhorar a resposta ao tratamento. Embora discutível, há muitos estudos clínicos em andamento que incluem a fase de consolidação nos dois braços.

Da mesma forma que com o duplo transplante, o estudo STAMINA não demonstrou vantagem para os pacientes que realizaram a consolidação, enquanto o estudo do European Myeloma Network foi favorável **à** consolidação.

Manutenção

Inicialmente, a talidomida foi testada como manutenção pós-TACTH em vários estudos randomizados, incluindo um estudo do Grupo Brasileiro de Mieloma Múltiplo. Apesar de ficar demonstrada uma vantagem

em termos de sobrevida livre de progressão, não foi evidenciada vantagem em termos de sobrevida global, o que possivelmente está relacionado a uma limitação na duração do tratamento em razão da alta incidência de neuropatia periférica.

A lenalidomida foi comparada incialmente a placebo em três estudos randomizados que foram posteriormente agrupados em uma metanálise. Foi demonstrada superioridade em termos de sobrevida livre de progressão e de sobrevida global após o transplante para o grupo tratado com lenalidomida, sendo recomendada como terapia de manutenção após o transplante. Ainda é controversa a recomendação para o tempo de duração de manutenção com lenalidomida.

Um estudo do Grupo Britânico que comparou lenalidomida de manutenção até a progressão *versus* placebo confirmou vantagem de sobrevida global para o uso da lenalidomida, salientando que esse benefício se encontrava mais evidente até três anos de seu uso.

Ixazomibe, um inibidor do proteassoma de uso oral, demonstrou benefício em estudo clínico quando comparado ao placebo, sendo uma alternativa para terapia de manutenção.

Outros fármacos, tanto como monoterapia, como combinados de duas classes de drogas, têm sido testados como terapia de manutenção em estudos clínicos. Entre eles estão também os anticorpos monoclonais, particularmente o daratumumabe.

Transplante alogênico

O transplante alogênico permanece experimental em mieloma múltiplo. Deve ser restrito a ensaios clínicos e a pacientes jovens, abaixo de 60 anos. Poderia ser considerado em pacientes de alto risco em primeira recidiva. Há alta taxa de mortalidade relacionada ao tratamento. O benefício desse procedimento ainda não é comprovado.

Estratégias de tratamento para pacientes não elegíveis a TCTH

A combinação de melfalano e prednisona (MP) foi extensivamente utilizada desde a década de 1960 e foi a terapia-padrão até o advento das novas drogas. Ao associar a talidomida a esse esquema (MPT), houve vantagem na sobrevida livre de progressão e na sobrevida global.

O estudo VISTA, que comparou MP a MP e bortezomibe (VMP), demonstrou vantagem para a combinação com bortezomibe em termos de sobrevida livre de progressão (21 meses *versus* 17 meses), também com benefício de 13,3 meses na sobrevida global.

O estudo FIRST, que comparou o esquema lenalidomida e dexametasona (Rd) contínuo, Rd por 18 meses e MPT, demonstrou vantagem do Rd contínuo no que se refere à sobrevida livre de progressão (26 meses) e à sobrevida global de 56 meses.

Ao acrescentar o bortezomibe a lenalidomida e dexametasona (VRd), o grupo SWOG demonstrou que, para pacientes sem intenção de transplante imediato, no subgrupo com idade acima de 65 anos, a sobrevida livre de progressão foi de 34 meses e a sobrevida global foi de 65 meses para os pacientes que receberam VRd, enquanto, para os pacientes que receberam Rd, foi de 24 meses e 56 meses, respectivamente.

Após os excelentes resultados dos anticorpos monoclonais em pacientes recaídos, iniciaram-se os estudos de primeira linha. Daratumumabe, um anticorpo anti-CD38, foi associado ao VMP no estudo ALCYONE, sendo a sobrevida livre de progressão para os pacientes que receberam a combinação com daratumumabe de 36,4 meses *versus* 19,3 meses para os que receberam apenas VMP. A sobrevida global aos 42 meses foi de 75% e 62%, respectivamente.

Ao combinar daratumumabe a lenalidomida e dexametasona (DRd), os resultados demonstrados no estudo MAIA foram excelentes, com sobrevida livre de progressão de 34,4 meses no braço do Rd e de 61,9 no braço do DRd (*HR* 0,50). A sobrevida global em uma mediana de acompanhamento de 73,6 meses é superior para o grupo de pacientes tratados com DRd (66,7%) quando comparado a Rd (53,7%) Esses são os resultados mais significativos para pacientes inelegíveis ao transplante apresentados até o momento.

Estudos clínicos com a combinação de daratumumabe ao esquema VRd estão em andamento.

Tratamento para pacientes recidivados/refratários

A escolha do tratamento durante a recaída é influenciada por diversos fatores relacionados ao paciente e à doença, como idade, comorbidades, toxicidades preexistentes, agressividade da recidiva, tratamento realizado como primeira linha, resposta e duração.

Primeira recidiva

Para os pacientes que são elegíveis ao transplante e que não o receberam na primeira linha de tratamento, o transplante deve ser considerado uma alternativa. Caso a duração da remissão seja de mais de três anos após o primeiro transplante, um segundo transplante também pode ser considerado.

Em geral, o tratamento da recaída compreende a combinação de três drogas e é contínuo, mas, em pacientes frágeis, os esquemas duplos podem ser considerados. Atualmente, o ponto mais relevante na maioria dos casos é se o paciente é refratário à lenalidomida ou não. Outro cenário que está se tornando cada vez mais importante é se o paciente recebeu tratamento inicial que inclua daratumumabe.

Como já foi descrito neste capítulo, a lenalidomida faz parte da terapia de primeira linha para pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado. Na pri-

meira recaída, para pacientes que não são refratários a lenalidomida, vários regimes triplos podem ser considerados, como: daratumumabe, lenalidomida e dexametasona (DRd); carfilzomibe, lenalidomida e dexametasona (KRd); ixazomibe, lenalidomida e dexametasona (IRd); elotuzumabe, lenalidomida e dexametasona (ERd). Cada um desses regimes mostrou superioridade sobre Rd em estudos randomizados. Contudo, nenhuma dessas combinações foram comparadas entre elas para determinar a mais eficaz para a prática clínica.

As duas combinações mais eficazes disponíveis até o momento no cenário de primeira recidiva não refratária à lenalidomida são DRd e KRd. No estudo POLLUX, DRd demonstrou prolongar significativamente a sobrevida livre de progressão na população com intenção de tratar em comparação com Rd (mediana de 44,5 *versus* 17,5 meses; $p < 0,0001$), após uma mediana de 44,3 meses de acompanhamento, e no subgrupo de pacientes que receberam uma linha de terapia anterior, DRd ($n = 149$), também prolongou significativamente a sobrevida livre de progressão *versus* Rd ($n = 146$, mediana de 53,3 meses *versus* 19,6 meses; $p < 0,0001$). No estudo clínico ASPIRE, a sobrevida global mediana foi de 11,4 meses a mais para KRd ($n = 184$) *versus* Rd ($n = 157$) em pacientes que receberam uma linha de terapia anterior (47,3 meses *versus* 35,9 meses). Elo-Rd e IRd são bem tolerados, porém menos eficazes.

Para um paciente que progride com lenalidomida como terapia de primeira linha, a abordagem lógica é uma mudança na classe de agente, de imunomodulador para inibidor de proteassoma. Vários estudos de fase 3 avaliaram combinações que incluíram inibidores de proteassoma utilizando bortezomibe e dexametasona (Vd) como braço controle de pacientes recidivados, mas apenas alguns pacientes verdadeiramente refratários à lenalidomida foram incluídos.

No estudo ENDEAVOR, randomizado de fase 3, bortezomibe-dexametasona (Vd) foi prospectivamente comparado ao carfilzomibe-dexametasona (Kd) até a progressão no cenário de recidiva em pacientes com uma linha a três linhas de terapia anteriores. Esse estudo, comparação direta de dois inibidores de proteassoma, demonstrou que tanto a sobrevida livre de progressão (mediana 18,7 meses *versus* 9,4 meses) como sobrevida global (mediana 47,6 meses *versus* 40 meses) foram superiores com Kd em todo o grupo de pacientes. Neste estudo, o número de pacientes refratários à lenalidomida, independentemente do número de linhas de terapia anteriores, foi de 113 para o braço Kd e 122 para o braço Vd. A mediana de sobrevida livre de progressão para o grupo de pacientes refratários à lenalidomida foi bastante curto, 8,6 meses com Kd e 6,6 meses com Vd. Esses achados sugerem que os pacientes com doença refratária à lenalidomida podem não se beneficiar tanto com o Kd quanto os pacientes cuja doença responde bem à lenalidomida anterior.

Em outro estudo, Vd foi comparado a Vd mais daratumumabe (DVd) em pacientes com MM recidivado que receberam pelo menos uma linha de terapia anterior (estudo CASTOR). A combinação tripla foi associada à melhora significativa da sobrevida livre de progressão: após um acompanhamento mediano de 19,4 meses, a mediana para DVd foi 16,7 meses *versus* 7,1 meses para Vd. Como no estudo ENDEAVOR, o número de pacientes progredindo com lenalidomida de primeira linha é desconhecido.

Já no estudo de fase 3 OPTIMISMM, a combinação de pomalidomida mais Vd (PomVd, $n = 278$) foi comparada prospectivamente com Vd ($n = 270$) em pacientes com MM recaído que receberam uma linha a três linhas prévias de terapia que incluíam lenalidomida. Mais de 70% dos pacientes eram refratários à lenalidomida. Após um acompanhamento mediano de 16 meses, o PomVd demonstrou melhora da PFS mediana (11,2 meses *versus* 7,1 meses; $p < 0,0001$). A mediana de sobrevida livre de progressão também foi prolongada com PomVd em pacientes refratários à lenalidomida (9,5 meses *versus* 5,6 meses; $p = 0,0008$) e em pacientes com uma linha de tratamento anterior (20,7 meses *versus* 11,6 meses; $p = 0,0027$), sendo particularmente interessantes os resultados nos pacientes que haviam recebido uma linha anterior de tratamento e eram refratários à lenalidomida (17,8 meses *versus* 9,5 meses; $p = 0,03$).

Outro estudo que acrescentou daratumumabe é o estudo CANDOR, no qual o esquema Kd foi comparado a Kd associado ao daratumumabe (Dara-Kd) em pacientes com mieloma recidivado que receberam uma linha a três linhas de terapia anteriores. Esse estudo fase 3 incluiu 446 pacientes, 33% refratários à lenalidomida. A mediana de sobrevida livre de progressão não foi alcançada para o grupo Dara-Kd e foi de 15,8 meses para o grupo Kd ($p = 0,0014$). O Dara-Kd foi superior ao Kd em termos de sobrevida livre de progressão tanto entre os pacientes expostos à lenalidomida (*HR* 0,52) quanto entre os pacientes refratários à lenalidomida (*HR* 0,45).

Um estudo de fase 3 que acrescentou outro anti-CD38, o isatuximabe (estudo IKEMA), foi realizado confrontando isatuximabe + carfilzomibe + dexametasona (Isa-Kd) *versus* carfilzomibe + dexametasona (Kd). Foram incluídos 302 pacientes, com uma mediana de duas linhas e, pelo menos, uma linha a três linhas prévias. Eram refratários a lenalidomida, respectivamente, 32% e 34% dos pacientes dos grupos Isa-Kd e Kd. Após uma mediana de 20,9 meses, foi observada mediana de SLP não atingida para o grupo Isa-KD comparado a 19,5 meses para o grupo Kd ($p = 0,0007$).

A combinação de pomalidomida-dexametasona mais daratumumabe (Dara-Pd) foi investigada em um estudo de fase 3 (estudo Apollo) que incluiu 304 pacientes que haviam progredido após uma linha prévia baseada em lenalidomida e inibidor de proteassoma. Foram randomizados 1:1 para braço Dara-Pd ou Pd. Após um acom-

panhamento mediano de 16,9 meses, a taxa de sobrevida livre de progressão foi superior para o grupo Dara-Pd em comparação ao grupo Pd (12,4 meses *versus* 6,9 meses, respectivamente; $p = 0{,}0018$).

[Segunda recidiva e subsequentes

O tratamento de pacientes que receberam duas ou mais linhas de terapia anteriores é particularmente desafiador. Lenalidomida e bortezomibe são comumente usados como parte da terapia de primeira linha ou na primeira recaída. Os anticorpos monoclonais e o carfilzomibe também são cada vez mais usados durante as duas primeiras linhas de tratamento. Portanto, em cada recaída, qualquer um dos regimes que foram mencionados para uso na primeira recaída pode ser considerado, com o objetivo de ter pelo menos dois novos medicamentos a que o paciente não seja refratário, preferencialmente um com diferente classe de drogas. Um ensaio clínico, quando disponível, deve sempre ser considerado.

Existem vários tratamentos em investigação clínica para o MM. Uma das opções mais promissoras são os CAR-T (*chimeric antigen receptor T cells*), com alvo no antígeno de maturação de células B (BCMA). Nos estudos realizados, acima de 90% dos pacientes obtiveram resposta, com duração mediana da resposta de aproximadamente 12 meses. Outra opção que tem como alvo o BCMA é o anticorpo humanizado conjugado belantamabe-mafodontin, com diversos estudos em andamento. Uma terceira opção são os engajadores biespecíficos de células T, que estão sendo testados em monoterapia ou combinação. Esses anticorpos biespecíficos têm como alvo, além do BCMA, o GPRC5D e o FcRH5, que são outros marcadores de superfície dos plasmócitos malignos.

MIELOMA INDOLENTE (SMOLDERING)

Provavelmente, o mieloma indolente não representa uma entidade biológica única, mas uma fase de transição entre GMSI e MM, caracterizada por aumento da proteína M sérica ≥ 3 g/dL ou proteína M urinária ≥ 500 mg/24h, com aumento dos plasmócitos da medula óssea (10% a 60%). Nessa fase da doença, não há sinal de danos a órgãos (**Quado 64.2**).

Fatores prognósticos

O risco estimado de progressão para MM é de 10% ao ano nos primeiros cinco anos do diagnóstico, 4% ao ano nos cinco anos subsequentes e 1% ao ano nos próximos dez anos.

Por ser tratar de uma doença com desfechos muito heterogêneos, o grupo da Mayo Clinic propôs uma classificação para predizer o risco de progressão para MM. Foram avaliados três diferentes subgrupos de mieloma indolente: grupo 1, com proteína M sérica ≥ 3 g/dL e ≥ 10% de plasmócitos na medula óssea, no qual o tempo mediano para a progressão foi de dois anos; grupo 2, com < 3 g/dL de proteína M e ≥ 10% de plasmócitos, com mediana de progressão de oito anos; e grupo 3, com proteína M ≥ 3 g/dL e < 10% de plasmócitos, com tempo mediano para progressão de 19 anos.

O grupo espanhol propôs uma estratificação com base na percentagem de plasmócitos com fenótipo aberrante (alto risco se ≥ 95% do total são clonais), acrescentando a imunoparesia (diminuição de uma ou duas das imunoglobulinas não envolvidas), com mediana de tempo para progressão de 23 meses quando houver dois fatores de risco presentes, de 73 meses quando houver somente um fator de risco, não tendo sido atingida a mediana quando nenhum fator de risco foi identificado.

Um estudo retrospectivo multicêntrico avaliou uma coorte de 2 004 pacientes com mieloma indolente. O objetivo foi identificar alterações laboratoriais e clínicas dos pacientes que evoluíram para MM em dois anos. Plasmócitos na medula óssea > 20%, proteína M > 2 g/dL e relação da cadeia leve livre sérica envolvida e não envolvida > 20 foram os fatores independentes associados à progressão para MM. Com esse modelo de risco (20/2/20), os pacientes foram classificados como baixo risco (0), intermediário (1) e alto risco (≥ 2). O estudo mostrou que pacientes com dois riscos entre os três fatores foram considerados de alto risco, com 50% de possibilidade de progredir para MM em dois anos.

Até recentemente, a observação tem sido a opção para os pacientes com mieloma indolente até o surgimento de critérios para MM. Com a introdução de novas drogas, esse paradigma está mudando e muitos estudos clínicos estão sendo conduzidos em pacientes com mieloma indolente com alto risco de progressão para MM. Esses estudos podem ter dois tipos diferentes de abordagem: uma opção é utilizar esquemas terapêuticos de baixa intensidade, para controle clonal, e a outra é utilizar com esquemas intensivos, com o objetivo da erradicação do clone.

O grupo espanhol de mieloma (GEM) demonstrou aumento da sobrevida livre de progressão e da sobrevida global utilizando a combinação de lenalidomida e dexametasona (RD) para pacientes com mieloma indolente de alto risco.

Lonial *et al.* compararam lenalidomida *versus* observação para pacientes com mieloma indolente com risco intermediário e alto risco. A sobrevida livre de progressão aos três anos foi de 91% para os que receberam lenalidomida *versus* 66% para os que estavam em observação (*HR* 0,28; $p = 0{,}0005$), favorecendo a lenalidomida.

Há vários estudos com novas drogas em andamento para pacientes com mieloma indolente, alguns incluindo o transplante autólogo da medula óssea, com o objetivo de cura da doença. Embora ainda haja muita divergência com relação ao tratamento precoce dos pacientes com mieloma indolente, as evidências dos estudos clínicos são cada vez mais favoráveis ao tratamento de pacientes com alto risco de progressão para MM.

FORMAS VARIANTES DO MIELOMA

Plasmocitoma ósseo solitário

Trata-se de uma entidade rara, caracterizada por exames de imagem de todo o esqueleto que mostram uma lesão óssea única (localizada) e por biópsia que evidencia um tumor constituído por plasmócitos monoclonais idênticos àqueles observados no MM. O aspirado da medula óssea revela um número normal de plasmócitos e a imunofixação do soro e da urina geralmente não mostra proteína M. Alguns pacientes têm baixa quantidade de proteína M, mas ela tende a desaparecer após a terapia da lesão solitária. Aproximadamente 50% dos pacientes com plasmocitoma solitário encontram-se vivos 10 anos após o diagnóstico e a sobrevida livre de doença em 10 anos varia de 15% a 20%.

O tratamento consiste em radioterapia localizada. A cirurgia pode ser necessária em pacientes que apresentem algum grau de instabilidade óssea, risco de fratura ou suspeita de compressão do canal vertebral. É frequente a progressão para MM em três anos a quatro anos. Dependendo do fator prognóstico, poderá haver diferença na chance de progressão, sendo a não obtenção de resposta completa após tratamento um dos determinantes.

No **Quadro 64.5** estão os critérios do IMWG para o diagnóstico de plasmocitoma solitário ósseo.

Plasmocitoma extramedular

O plasmocitoma extramedular é um tumor de plasmócitos que surge fora da medula óssea. A localização mais frequente são as vias aéreas superiores (80% dos casos), principalmente na cavidade nasal, nos seios paranasais, na nasofaringe e na laringe. Podem surgir, também, plasmocitomas extramedulares no trato gastrintestinal, no sistema nervoso central, na bexiga, na tireoide, na mama, nos testículos, nas glândulas parótidas e nos linfonodos. O diagnóstico baseia-se na presença de tumor extramedular e na ausência de infiltrado plasmocitário na medula óssea, na ausência de proteína M no soro e na urina, em Rx convencional e RNM de esqueleto normais.

O tratamento consiste em radioterapia. Pacientes que tenham feito ressecção cirúrgica como parte da investigação diagnóstica podem ser submetidos à radioterapia adjuvante, caso tenham permanecido com lesão residual. O prognóstico é favorável, mas 10% a 20% dos pacientes podem evoluir para MM.

No **Quadro 64.5**, apresentado anteriormente, estão resumidos os critérios do IMWG para o diagnóstico de plasmocitoma solitário extramedular.

Leucemia plasmocitária

A leucemia plasmocitária pode ser primária ou secundária. A forma secundária é tipicamente observada em uma recaída do MM após várias linhas de tratamento e geralmente é um evento terminal. Pela definição clássica, os pacientes com leucemia plasmocitária primária e secundária apresentam mais de 20% de plasmócitos no sangue periférico, com contagem absoluta dos plasmócitos de pelo menos 2 000/μl. Recentemente, o IMWG demonstrou que a presença de células plasmocitárias ≥ 5% na circulação de indivíduos com novo diagnóstico de MM tem impacto prognóstico similar à definição prévia, sugerindo uma mudança, por ora ainda em debate, no valor da quantificação que determinará a leucemia plasmocitária primária.

Pacientes com leucemia plasmocitária primária são mais jovens e têm maior incidência de hepatoesplenomegalia e linfadenomegalia, menor contagem plaquetária e anemia, maior carga tumoral, menor número de lesões ósseas, menor quantidade de proteína M sérica e sobrevida mais prolongada do que os pacientes com leucemia plasmocitária secundária (mediana de 6,8 meses *versus* 1,3 mês). O prognóstico desses pacientes é ruim. A despeito da melhora das respostas com a utilização das novas classes de drogas como inibidores de proteassoma, imunomoduladores e anti-CD38, a duração de resposta ainda é curta. O TCTH associado à manutenção pode ser benéfico aos pacientes jovens e com boa *performance* clínica. Infelizmente, recaídas ainda são a realidade, incluindo em sítios atípicos, como envolvimento de meninge. Novas estratégias com múltiplas combinações de diferentes classes de novos fármacos estão sendo aplicadas, mas a leucemia plasmocitária secundária raramente responde ao tratamento.

quadro **64.5** Critérios diagnósticos para plasmocitoma ósseo solitário e extramedular (IMWG, 2003)Au

- Biópsia identificando lesão solitária do osso ou de tecido mole, evidenciando plasmócitos clonais;
- medula óssea normal, sem evidência de plasmócitos clonais;
- avaliação esquelética normal e RNM (ou TC) de coluna e bacia (exceto para a lesão solitária primária);
- Aausência de lesão de órgão, como hipercalcemia, insuficiência renal, anemia ou lesões ósseas (CRAB) que podem ser atribuídas à desordem proliferativa de células linfoplasmocitárias.

Fonte:

Mieloma osteoesclerótico (POEMS)

A síndrome de POEMS é uma forma rara de discrasia dos plasmócitos. O acrônimo, que foi cunhado por Bradwick em 1980, refere-se a alguns, mas não a todos os achados da síndrome: **p**olineuropatia, **o**rganomegalia, **e**ndocrinopatia, proteína **m**onoclonal e alterações cutâneas (***s**kin*). Achados clínicos adicionais foram descritos em associação aos clássicos, recebendo o acrônimo complementar PEST, e incluem: **p**apiledema, aumento de volume **e**xtravascular, derrame pleural, edema, ascite e lesões ósseas osteoescleróticas (***s**clecrotic*), doença de Castleman, eritrocitose e **t**rombocitose.

A causa da síndrome é desconhecida, mas pode estar relacionada a uma produção excessiva e crônica de citocinas pró-inflamatórias, particularmente do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), que, aparentemente, é o principal achado da condição e que provoca microangiopatia, aumento da permeabilidade vascular, polineuropatia, hipertensão pulmonar, leucocitose e trombocitose. Outros elementos não abarcados por ambos os acrônimos são hipertensão pulmonar, redução da capacidade de difusão do monóxido de carbono e tromboembolismo arterial ou venoso. Os pacientes com a síndrome frequentemente têm elevação da interleucina-1β, do fator de necrose tumoral α e da interleucina-6. O aspirado de medula óssea mostra plasmócitos clonais em número geralmente abaixo de 5%. Em uma minoria dos pacientes com doença osteoesclerótica mais intensa, pode-se identificar mais de 10% de plasmócitos na medula óssea.

POEMS é uma condição rara e corresponde a 1%-2% dos distúrbios dos plasmócitos, com prevalência de 3 a cada 1 milhão de indivíduos. Os homens são mais afetados do que as mulheres e a mediana de idade ao diagnóstico é de 50 anos. O diagnóstico da condição pode ser dado a partir dos achados clínicos e laboratoriais, utilizando os chamados critérios maiores e menores. O critério revisado de diagnóstico da Mayo Clinic está no **Quadro 64.6**.

POEMS: polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína M e mudanças na pele. [a] Existe uma variante da doença de Castleman na síndrome de POEMS que corre sem a evidência de desordem clonal de células plasmocitárias e deve ser considerada. [b] Devido à alta prevalência de diabetes *mellitus* e anormalidades tireoidianas, esse diagnóstico, isoladamente, não é suficiente para evidenciar o critério menor. [c] Aproximadamente 50% dos pacientes vão apresentar mudanças na medula óssea que distinguem POEMS da gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI) típica ou do mieloma. Anemia e/ou trombocitopenia são distintamente incomuns nesta síndrome, a menos que a doença de Castleman esteja presente.

O curso da síndrome é crônico e a sobrevida mediana é excelente, estando estimada em 10 anos para 79% dos casos. Entretanto, a qualidade de vida nesses pacientes muitas vezes é comprometida, devido **à** neuropatia periférica progressiva. Não existe um padrão de tratamento para POEMS, em razão da total ausência de estudos clínicos randomizados.

A escolha do tratamento se baseia na extensão da doença. Pacientes com lesões osteoescleróticas limitadas ao acometimento de uma área a três áreas, sem envolvimento da medula óssea, podem ser tratados com radiote-

quadro **64.6** Critérios para o diagnóstico da síndrome de POEMS

Critérios maiores (mandatório)	1. Polineuropatia (tipicamente desmielinizante 2. Desordem proliferativa de plasmócito monoclonal (quase sempre β)
Outros critérios maiores (requerido um)	3. Doença de Castleman[a] 4. Lesão óssea esclerótica 5. Elevação do fator de crescimento endotelial (VEGF)
Critérios menores	6. Organomegalia (esplenomegalia, hepatomegalia ou linfadenopatia) 7. Sobrecarca de volume extravascular (edema, derrame pleural ou ascite) 8. Endocrinopatia (adrenal, tireoide[b], pituiutária, gonadal, paratireoide ou pancreática[b]) 9. Mudança na pele (hiperpigmentação, hipertricose, hemangioma glomeruloide, pletora, acrocianose, *flushing*, unhas brancas) 10. Papiledema 11. Trombocitose/policitemia[c]
Outros sintomas e sinais	Baqueteamento digital, perda de peso, hiper-hidrose, hipertensão pulmonar, doença pulmonar restritiva, diátese trombótica, diarreia, baixos valores de vitamina B12

Fonte:

Nota: o diagnóstico da síndrome de POEMS é confirmado quando estão presentes ambos os critérios maiores mandatórios, um dos três critérios maiores e um dos seis critérios menores.

rapia isoladamente (40 Gy a 50 Gy). A tendência, nesses casos, é que ocorra melhora concomitante dos sintomas sistêmicos e das lesões cutâneas. Pacientes com lesões osteoescleróticas disseminadas (mais de três lesões ósseas ou envolvimento de medula óssea) e doença sistêmica mais grave devem receber quimioterapia. Em função do distúrbio de plasmócitos subjacente, são utilizadas, nessa situação, combinações de drogas em esquemas semelhantes aos do MM. Melfalano-prednisona, ciclofosfamida-prednisona e melfalano associado a dexametasona foram testados com taxas de resposta em torno de 50%. Mais recentemente, foram utilizadas em pacientes refratários às combinações convencionais as novas drogas imunomoduladoras, lenalidomida e talidomida, além do bortezomibe, os dois últimos de modo limitado, em função de potencialmente agravarem a polineuropatia. Outras terapias emergentes da combinação de daratumumabe e inibidores de proteassoma parecem promissoras. O TCTH pode ser considerado para pacientes jovens com doença avançada. As taxas de resposta são superiores às do tratamento convencional, mas o curso do TCTH é mais grave do que em pacientes com MM, particularmente em função de uma alta incidência de síndrome da pega.

GAMOPATIA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INDETERMINADO (GMSI)

O achado da proteína M na GMSI é um evento inesperado, surgido de um clone pré-maligno de uma célula plasmocitária ou linfoplasmacítica na avaliação laboratorial de uma doença não relacionada ou em um exame de rotina. A GMSI é caracterizada pela presença de uma proteína M < 3 g/dL, plasmócitos clonais < 10% na medula óssea e ausência de sintomas clínicos ou dano orgânico. O subtipo IgG corresponde a cerca de 70% dos casos, seguido por IgM que representa 15%, IgA em 12% e, finalmente, biclonal em 3% dos casos. Atualmente classificada com dois subtipos maiores, IgM e não IgM, com base na célula clonal envolvida e na diferença da progressão entre os dois subtipos.

No **Quadro 64.7**, estão resumidos os critérios do IMWG para o diagnóstico de gamopatia monoclonal de significado indeterminado.

Epidemiologia

A GMSI é uma das condições pré-malignas mais comuns, sendo diagnosticada em aproximadamente 3,2% de pessoas acima de 50 anos, 5,3% entre os indivíduos ≥ 70 anos, podendo chegar a 8,3% em homens ≥ 80 anos. A incidência de proteína M é mais alta em indivíduos afro-americanos do que em brancos. Em contraste, a incidência da GMSI é menor em pacientes japoneses mais velhos.

Diferenciação entre GMSI e MM

O paciente com GMSI é assintomático. É fundamental a correta identificação desse subgrupo de pacientes, pois não necessitam de tratamento e podem permanecer estáveis por muitos anos. A presença de cadeias leves monoclonais na urina de um paciente com GMSI sugere um processo neoplásico.

quadro **64.7** Critérios diagnósticos para gamopatia monoclonal de significado indeterminado (IMWG, 2014)

Gamopatia monoclonal de significado indeterminado não IgM	■ Proteína monoclonal sérica (isotipo não-IgM) < 30 g/L < 10%* plasmócitos clonais na medula óssea Ausência de lesões de órgão como hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e lesões ósseas (CRAB) ou amiloidose que possam ser atribuídas à desordem proliferativa de células plasmocitárias
Gamopatia monoclonal de significado indeterminado IgM	■ Proteína IgM monoclonal sérica < 30 g/L < 10% de infiltração da medula óssea por linfoplasmócitos Ausência de evidências de anemia, sintomas constitucionais, hiperviscosidade, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia ou outra lesão de órgão alvo que possa ser atribuída à desordem linfoproliferativa
Gamopatia monoclonal de significado indeterminado cadeias leves	■ Razão da cadeia leve livre alterada (< 0,26 ou > 1,65) Elevação da cadeia leve propriamente envolvida (aumento de FLC β em pacientes com razão > 1,65 e aumento de FLC β em pacientes com razão < 0,26) Nenhuma expressão de imunoglobulina de cadeia pesada na imunofixação Ausência de lesões de órgão como hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e lesões ósseas (CRAB) ou amiloidose que possam ser atribuídas à desordem proliferativa de células plasmocitárias 10%* plasmócitos clonais na medula óssea Proteína monoclonal urinária < 500 mg/24h

Fonte: Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade, J, Merlini G, Mateos MV et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014;15(12):e538-e548.

*Estudo da medula óssea pode ser postergado em pacientes com GMSI de baixo risco (isotipo IgG, proteína monoclonal < 15 g/L, razão de cadeias leves livres normal) nos quais não existem características clínicas relacionadas ao mieloma.

Evolução de GMSI para MM

O diagnóstico de GMSI não é difícil, mas nenhum achado ao diagnóstico permite distinguirmos com segurança os pacientes que se manterão estáveis e aqueles que desenvolverão uma doença maligna. O que impulsiona a progressão de GMSI para MM é pouco conhecido. Em vários estudos, o aumento do componente monoclonal inicial e a percentagem de plasmócitos na medula óssea não acrescentam um valor preditivo para transformação maligna. A GMSI constitui a fase precursora do MM, podendo persistir por mais de 20 anos. Kyle *et al*. relataram que, de 55 pacientes diagnosticados com mieloma em Olmsted County, Minnesota, 58% foram precedidos por GMSI, mieloma assintomático ou plasmocitoma. Quando ocorre a transformação maligna, a proteína M identificada é sempre do mesmo tipo observado anteriormente na GMSI.

Estudos moleculares com FISH ao diagnóstico e durante o acompanhamento dos pacientes com GMSI constataram a ocorrência de alterações cromossômicas numéricas ao longo do tempo, distribuídas entre vários subclones relacionados, mas não diretamente associadas à transformação em MM. Em relação às anormalidades cromossômicas estruturais, acredita-se que as translocações cromossômicas envolvendo 14q32 sejam eventos iniciais na patogênese das neoplasias de células B, incluindo MM.

Em um estudo, foram avaliadas as anormalidades cromossômicas em 855 pacientes com GMSI, MM assintomático e MM sintomático. A incidência de rearranjos no cromossomo 14q32 foi de aproximadamente 50% em GMSI e MM assintomático, sugerindo que esses eventos ocorram no início do desenvolvimento clonal. Ao contrário, a t(4;14) raramente foi encontrada em GMSI e MM assintomático, pois essa translocação, provavelmente, precipita diretamente plasmócitos clonais em plasmócitos completamente malignos, não passando por GMSI. A deleção do cromossomo 13 [del(13)] foi observada em todos os estágios, sendo encontrada em menor frequência em GMSI do que no MM (21% *versus* 43%). Porém, alguns autores encontraram uma incidência semelhante de 50% entre as duas situações. A del(13) é um evento precoce na oncogênese, mas sua importância na progressão de GMSI para MM permanece controversa. Acreditava-se que a análise por *microarray* poderia fornecer melhores conhecimentos sobre os mecanismos da progressão da doença e identificar genes importantes na transição de GMSI para MM para possíveis alvos terapêuticos. Porém, o número de genes separando GMSI e MM foi consideravelmente menor do que o número separando plasmócitos normais e MM. Até agora, essa abordagem fracassou ao tentar distinguir explicitamente o MM da GMSI, provavelmente devido à falta de diferenças suficientes entre as duas condições.

GMSI não IgM e de cadeia leve tem maior propensão de progredir para mieloma. Adicionalmente, GMSI de cadeia leve pode progredir para amiloidose de cadeia leve ou doença de depósito de cadeia leve. Por outro lado, GMSI IgM é mais propenso à progressão para outras desordens linfoproliferativas, mais notadamente a macroglobulinemia de Waldenstrom e o linfoma não Hodgkin.

Acompanhamento da proteína monoclonal

Devido à alta prevalência de proteína M na prática clínica, é importante observarmos se a doença se manterá estável e benigna ou, ao contrário, progredirá para um processo proliferativo monoclonal sintomático, necessitando de tratamento.

Em um levantamento de 1 384 pacientes com GMSI na Mayo Clinic, de 1960 até 1994, foram encontrados os seguintes dados: idade mediana de 72 anos ao diagnóstico (somente 2% dos pacientes abaixo de 40 anos); proteína M do subtipo IgG em 70% dos casos, IgA em 12% e IgM em 15%. O número de pacientes com progres-

Tabela 64.1

◆ Sistema de estadiamento na AL. (Kumar et al., 2012)

Marcadores* e limites	Estadio	Resultado-Sobrevida mediana
NT-proBNP >1800 ng/L cTnT >0.025 ng/mL dFLC >180 mg/L	I. 0 marcador acima do corte II. 1 marcador acima do corte III. 2 marcadores acima do corte IV. 3 marcadores acima do corte	I. Não atingida, 55% sobrevivem em 10 anos II. 57 meses III. 18 meses IV. 6 meses

*cTnT: Troponina T; NT-proBNP: peptídeo natriurético ; dFLC- diferença entre as cadeias leves livres (envolvida – não envolvida)

Tabela 64.2

◆ Critérios para elegibilidade a TCTH em AL*

- Idade < ou igual a 70 anos
- Troponina t < 0,06 ng/dl
- NT pro-BNP < 5000 ng/L
- Clearance de creatinina > ou igual a 30 mL/min
- Performance status (ECOG) < ou igual a 2
- Status funcional cardíaco (New York Heart Association) classe I ou II
- Máximo de dois comprometimentos orgânicos (fígado, rim, coração ou neurológico autonômico)
- Ausência de derrame pleural importante
- Ausência de necessidade de suporte de oxigênio

* São considerados potencialmente elegíveis para TCTH apenas os pacientes que atendam a todos os critérios.

são para qualquer doença dos plasmócitos foi 7,3 vezes o número esperado com base nas taxas de incidência para essas condições, tendo o risco de MM aumentado 25 vezes, o de macroglobulinemia de Waldenstrom, 46 vezes, e o de amiloidose sistêmica primária, 8,4 vezes. O risco de progressão para neoplasia foi de aproximadamente 1% ao ano. A quantidade de proteína M ao diagnóstico de GMSI foi o fator preditivo de progressão mais importante. O risco de progressão para MM ou doença relacionada em 20 anos foi de 14% para o nível inicial de proteína M de 0,5 g/dL e de 64% para níveis superiores a 3,0 g/dL. Pacientes com proteína M tipo IgM ou IgA apresentaram maior risco de progressão do que aqueles com tipo IgG. Uma cadeia leve monoclonal foi encontrada na urina em 31% dos pacientes, mas também não influenciou na progressão. Nesse estudo, concluiu-se que a probabilidade de os pacientes com GMSI morrerem de doença não relacionada foi maior do que o risco de progressão para neoplasia plasmocitária.

Não há indicação de tratamento para a GMSI, sendo importante o acompanhamento do paciente a longo prazo. Até o momento, não há nenhum fator que possa indicar com segurança uma progressão de GMSI para MM ou doenças relacionadas.

Seguimento da GMSI

O IMWG recomenda o monitoramento dos pacientes de baixo risco para progressão após seis meses do diagnóstico e, depois, a cada dois anos ou três anos, se a condição for estável. Por outro lado, pacientes de alto risco após o seguimento padrão de seis meses depois diagnóstico devem ser seguidos anualmente.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

1. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007. National Cancer Institute, Bethesda, MD [internet]. Available at: http://www.seer.cancer.gov/scr/1975_2007 [accessed in: May 21, 2011].
2. Attal M, Lawers-Cances V, Hullin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. N Engl J Med. 2017 ;376(14) :1311-20.
3. Broyl A, Jongen JLM, Sonneveld P. General aspects and mechanisms of peripheral neuropathy associated with bortezomib in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Semin Hematol. 2012;49(3):249-57.
4. Claveau JS, Buadi FK, Kumar S. Current Role of Allogeneic Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma. Oncol Ther. 2022;10(1):105-22.
5. Davies FE, Dring AM, Li C, Rawstron AC, Shammas MA, O'Connor SM et al. Insights into the multistep transformation of MGUS to myeloma using microarray expression analysis. Blood. 2003;102(13):4504-11.
6. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, Joshua D, Chng WJ, Oriol A et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017;18(10):1327-37.
7. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, Rabin N, Orlowski RZ, Komarnicki M, Suzuki K, Plesner T, Yoon SS, Ben Yehuda D, Richardson PG, Goldschmidt H, Reece D, Lisby S, Khokhar NZ, O'Rourke L, Chiu C, Qin X, Guckert M, Ahmadi T, Moreau P; POLLUX Investigators. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2016;375(14):1319-31.
8. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2021 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2021;96(7):872-88.
9. Durie BG. The epidemiology of multiple myeloma. Semin Hematol. 2011;38(2 Suppl 3):1-5.
10. Durie BG, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2017;389(10068):519-27.
11. Facon T, Kumar S, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, Basu S, Nahi H, Hulin C, Quach H, Goldschmidt H, O'Dwyer M, Perrot A, Venner CP, Weisel K, Mace JR, Raje N, Attal M, Tiab M, Macro M, Frenzel L, Leleu X, Ahmadi T, Chiu C, Wang J, Van Rampelbergh R, Uhlar CM, Kobos R, Qi M, Usmani SZ; MAIA Trial Investigators. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. N Engl Med. 2019;380(22):2104-115.
12. Fonseca R, Bailey RJ, Ahmann GJ, Rajkumar SV, Hoyer JD, Lust JA et al. Genomic abnormalities in monoclonal gammopathy of undetermined significance. Blood. 2002;100(4):1417-24.
13. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, Shaughnessy J, Gutierrez N, Stewart AK et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. Leukemia. 2009;23(12):2210-21.

14. Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J et al. International Staging System for Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 2005;23(15):3412-20.
15. Heher EC, Rennke HG, Laubach JP, Richardson PG. Kidney disease and multiple
16. myeloma. Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8(11):2007-17.
17. Hideshima T, Mitsiades C, Tonon G, Richardson PG, Anderson KC. Understanding multiple myeloma pathogenesis in the bone marrow to identify new therapeutic targets. Nat Rev Cancer. 2007;7(8):585-98.
18. Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, Durie BGM, Mateos MV, Lonial S et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. Lancet Oncol. 2019;20(6):e302-e312.
19. Hungria VTM, Maiolino A, Martinez G, Duarte GO, Bittencourt R, Peters L, Colleoni G, Oliveira LC, Crusoé E, Coelho ÉO, Pasquini R, Magalhães SM, Nunes R, Neto JV, Faria RM, Souza M, Hamerschlak N, Flantl D, Navarro JR, Conte G, Gomez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles G, Durie BG; International Myeloma Working Group Latin America. Observational study of multiple myeloma in Latin America. Ann Hematol. 2017;96(1):65-72.
20. Hungria VT, Maiolino A, Martinez G, Colleoni GW, Coelho EO, Rocha L, Nunes R, Bittencourt R, Oliveira LC, Faria RM, Pasquini R, Magalhães SM, Souza CA, Pinto Neto JV, Barreto L, Andrade E, Portella Mdo S, Bolejack V, Durie BG; International Myeloma Working Group Latin America. Confirmation of the utility of the International Staging System and identification of a unique pattern of disease in Brazilian patients with multiple myeloma. Haematologica. 2008;93(5):791-2.
21. Kaur J, Valisekka SS, Hameed M, Bandi Ps, Varma S, Onwughalu CJ et al. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: A Comprehensive Review. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2023;23(5):e195--e212.
22. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol. 2016;17(8):e328-e346.
23. Kumar S, Rajkumar SV. BiTEing the tumor. J Clin Oncol. 2020;38(18):2077-9.
24. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, Landgren O, Blade J, Merlini G, Kröger N, Einsele H, Vesole DH, Dimopoulos M, San Miguel J, Avet-Loiseau H, Hajek R, Chen WM, Anderson KC, Ludwig H, Sonneveld P, Pavlovsky S, Palumbo A, Richardson PG, Barlogie B, Greipp P, Vescio R, Turesson I, Westin J, Boccadoro M; International Myeloma Working Group. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. Leukemia. 2010;24(6):1121-7.
25. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF et al. A Long-Term Study of Prognosis in Monoclonal Gammopathy of Undertemined Significance. N Engl J Med. 2002;346(8):564-9.
26. Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S, Nooka AK, Chari A et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two--arm, randomised, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol. 2020;21(2):207-21.
27. Maiolino A, Hungria VT, Garnica M, Oliveira-Duarte G, Oliveira LC, Mercante DR, Miranda EC, Quero AA, Peres AL, Barros JC, Tanaka P, Magalhães RP, Rego EM, Lorand-Metze I, Lima CS, Renault IZ, Braggio E, Chiattone C, Nucci M, de Souza CA; Brazilian Multiple Myeloma Study Group (BMMSG/GEMOH). Thalidomide plus dexamethasone as a maintenance therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation improves progression-free survival in multiple myeloma. Am J Hematol. 2012;87(10):948-52.
28. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, Doyen C, Lucio P, Nagy Z, Kaplan P, Pour L, Cook M, Grosicki S, Crepaldi A, Liberati AM, Campbell P, Shelekhova T, Yoon SS, Iosava G, Fujisaki T, Garg M, Chiu C, Wang J, Carson R, Crist W, Deraedt W, Nguyen H, Qi M, San-Miguel J; ALCYONE Trial Investigators. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. N Engl J Med. 2018;378(6):518-28.
29. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. J Clin Oncol. 2017;35(29):3279-89.
30. McKenna RW, Kyle RA, Kuehl WM, Grogan TM, Harris NL, Coupland RW. Plasma cell neoplasms. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H et al. WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th. ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2008.
31. Miguel JS, Mateos MV, Gonzalez V, Dimopoulos MA, Kastritis E, Hajek R et al. Updated risk stratification model for smoldering multiple myeloma (SMM) incorporating the revised IMWG diagnostic criteria. J Clin Oncol. 2019;37(15):8000.
32. Moreau P. How I treat myeloma with new agents. Blood. 2017;130(13):1507-13.
33. Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA):

a randomized, open-label, phase 3 study. Lancet. 2019;394(10192):29-38.

34. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, Sandhu I, Ganly P, Baker BW, Jackson SR, Stoppa AM, Simpson DR, Gimsing P, Palumbo A, Garderet L, Cavo M, Kumar S, Touzeau C, Buadi FK, Laubach JP, Berg DT, Lin J, Di Bacco A, Hui AM, van de Velde H, Richardson PG; TOURMALINE-MM1 Study Group. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2016;374(17):1621-34.
35. Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2011;364(11):1046-60.
36. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: a Report from International Myeloma Working Group. J Clin Oncol. 2015;33(26):2863-9.
37. Pérez-Persona E, Vidriales MB, Mateo G, García--Sanz R, Mateos MV, de Coca AG et al. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. Blood. 2007;110(7):2586-92.
38. Raje NS, Anaissie E, Kumar SK, Lonial S, Martin T, Gertz MA et.al. Consensus guidelines and recommendations for infection prevention in multiple myeloma: a report from the International Myeloma Working Group. Lancet Haematol. 2022;9(2):e143-e161.
39. Raje NS, Berdeja J, Lin Y, Siegel D, Jagannath S, Madduri D et al. Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2019;380(18):1726-37.
40. Rajkumar SV. Multiple myeloma: Every year a new standard? Hematol Oncol. 2019;37(Suppl 1):62-65.
41. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade, J, Merlini G, Mateos MV et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014;15(12):e538--e548.
42. Rajkumar SV, Kumar S, Lonial S, Mateos MV. Smoldering multiple myeloma current treatment algorithms. Blood Cancer J. 2022;12(9):129.
43. Richardson PG, Jacobus SJ, Weller EA, Hassoun H, Lonial S, Raje NS, Medvedova E, McCarthy PL, Libby EN, Voorhees PM, Orlowski RZ, Anderson LD Jr, Zonder JA, Milner CP, Gasparetto C, Agha ME, Khan AM, Hurd DD, Gowin K, Kamble RT, Jagannath S, Nathwani N, Alsina M, Cornell RF, Hashmi H, Campagnaro EL, Andreescu AC, Gentile T, Liedtke M, Godby KN, Cohen AD, Openshaw TH, Pasquini MC, Giralt SA, Kaufman JL, Yee AJ, Scott E, Torka P, Foley A, Fulciniti M, Hebert K, Samur MK, Masone K, Maglio ME, Zeytoonjian AA, Nadeem O, Schlossman RL, Laubach JP, Paba-Prada C, Ghobrial IM, Perrot A, Moreau P, Avet-Loiseau H, Attal M, Anderson KC, Munshi NC; DETERMINATION Investigators. Triplet Therapy, Transplantation, and Maintenance until Progression in Myeloma. N Engl J Med. 2022;387(2):132-47.
44. Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosiñol L, Bladé J, Lahuerta JJ, Cavo M et al. Bortezomib-based versus nonbortezomib-based induction treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized, controlled trials. J Clin Oncol. 2013;31(26):3279-87.
45. Soutar R, Lucraft H, Jackson G, Reece A, Bird J, Low E, Samson D; Working Group of the UK Myeloma Forum; British Committee for Standards in Haematology; British Society for Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2004;16(6):405-13.
46. Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, Avet-Louiseau H, Mark TM, Spicka I et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone *versus* bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. Haematologica. 2018;103(12):2079-87.
47. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, Hájek R, Rosiñol L, Siegel DS, Mihaylov GG, Goranova-Marinova V, Rajnics P, Suvorov A, Niesvizky R, Jakubowiak AJ, San-Miguel JF, Ludwig H, Wang M, Maisnar V, Minarik J, Bensinger WI, Mateos MV, Ben-Yehuda D, Kukreti V, Zojwalla N, Tonda ME, Yang X, Xing B, Moreau P, Palumbo A; ASPIRE Investigators. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med. 2015;372(2):142-52.
48. Tuazon SA, Holmberg LA, Nadeem O, Richardson PG. A clinical perspective on plasma cell leukemia; current status and future directions. Blood Cancer J. 2021;11(2):23.
49. Usmani SZ, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, Siegel D et.al. Final analysis of carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab vs carfilzomib and dexamethasone in the CANDOR Study. Blood Adv. 2023;7(14):3739-48.
50. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, Sborov DW, Reeves B, Rodriguez C et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. Blood. 2020;1436(8):936-45.