



ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA
PÓS GRADUAÇÃO LATU-SENSU EM HEMATOLOGIA E BANCO DE SANGUE

MARIANA A. OLIVEIRA DA SILVA

**INTERFERÊNCIA DO DARATUMUMAB NOS TESTES PRÉ TRANSFUSIONAIS EM
PACIENTES PORTADORES DE MIELOMA MÚLTIPLO**

Resumo: O Daratumumab é um dos principais medicamentos utilizado no tratamento de pacientes com diagnóstico de Mieloma Múltiplo, sendo um medicamento de linha de frente e de grande importância para a melhora da qualidade de vida dos pacientes. No decorrer do tratamento, por ser uma doença que atinge a medula óssea, a necessidade de transfusão é comum como terapia. A interferência causada pelo medicamento nos testes pré transfusionais, causa transtornos em relação de tempo e custo se fazendo a necessidade de algumas técnicas complementares. A não identificação do fenótipo eritrocitário previamente realizado, resulta em perda de tempo e a necessidade de realizar testes adicionais como a técnica de Ditiotretol (DTT) aos testes pré transfusionais. Pacientes com fenótipo eritrocitário já estabelecidos, tendem a não ter problemas com os testes pré transfusionais, resultando na liberação dos hemocomponentes mais rápido e seguro.

Introdução

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia maligna de origem hematopoética, causada pela proliferação de clones de plasmócitos na medula óssea, prejudicando a maturação de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas. É uma doença que acomete mais homens e idosos, com idade média acima de 60 anos, com ocorrência de 2% em pessoas com idade inferior a 40 anos (MONTEROSSO, 2018). O MM é investigado em pacientes que apresentam dor nas costas, dores nos ossos (acompanhadas ou não de fraturas patológicas), anemia inexplicada, insuficiência renal e/ou hipercalcemia, infecções recorrentes, entre outras (SILVA, 2015). É uma doença heterogênea em termos de prognóstico, pois pode evoluir muito rápido em alguns pacientes e outros podem ter a doença latente por anos (SPENCER et al., 2018). Com os avanços no tratamento, como na quimioterapia antineoplásica e no transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) melhoraram as taxas de sobrevivência, mas o MM permanece incurável. Os objetivos dos tratamentos são controlar a doença, assegurar a remissão e aumentar a duração e a qualidade de vida (MONTEROSSO, 2018; CORMICAN, 2016).

Recentemente, foi aprovada uma nova imunoterapia direcionada contra antígeno CD38 para o tratamento de mieloma múltiplo recém-diagnosticado ou mieloma múltiplo recidivado/refratário. O Daratumumab é um anticorpo monoclonal humano IgG1 kappa que se liga à proteína CD38 expressa em nível alto na superfície de células em diversas doenças hematológicas malignas, incluindo células tumorais de mieloma múltiplo, assim como outros tipos de células e tecidos em vários níveis (DIMOPOULOS et al., 2022)

Essa ligação pode causar interferências nos testes pré transfusionais, sendo detectado no teste de Pesquisa de Anticorpos Irregulares (PAI) e de Prova de Compatibilidade (PC). Podendo assim mascarar anticorpos irregulares presentes no soro dos pacientes que necessitam de transfusões de hemocomponentes, principalmente de concentrado de hemácias durante o tratamento do mieloma múltiplo (SULLIVAN, 2017).

Objetivo

O presente estudo teve como objetivo descrever a interferência do Daratumumab nos testes pré transfusionais de pacientes com diagnóstico de Mieloma Múltiplo que necessitam do suporte transfusional por meio de pesquisa bibliográfica de revisão de literatura.

Materiais e Métodos

Este estudo trata-se de uma revisão de literatura, realizada por meio de pesquisas nas bases de dados bibliográficos Scielo e PubMed, utilizando os termos “mieloma múltiplo” E “daratumumab” E “anticorpo monoclonal” E “transfusões”. A revisão bibliográfica procedeu-se para buscar artigos relacionados à interferência do Daratumumab nos testes pré transfusionais em pacientes portadores de Mieloma Múltiplo. Este estudo incluiu estudos publicados em inglês e português entre os anos 2004 e 2022.

O Mieloma Múltiplo (MM) é uma doença maligna rara, amplamente incurável, caracterizada pela proliferação descontrolada de células plasmáticas clonais que produzem uma proteína monoclonal CD38, causando uma grande variedade de complicações que levam à disfunção orgânica e eventualmente, morte (TALAMO 2010). Este acúmulo acarreta lesões ósseas, frequentemente localizadas na coluna, costelas, crânio, além de causar efeitos sistêmicos como anemia, infecções, insuficiência renal, entre outras. Após diagnóstico inicial os pacientes são classificados por risco de acordo com as alterações citogenéticas. O tratamento depende do estágio da doença, e há protocolos específicos para recém diagnosticados elegíveis/não-elegíveis ao transplante autólogo de células hematopoiéticas (TCTH), e linhas de tratamento após recidiva/progressão da doença (HAUKSDOTTIR et al., 2017). Pacientes com diagnóstico de MM fazem utilização de alguns medicamentos, como o Daratumumab que mostrou ser um inibidor potente do crescimento in vitro de células tumorais que expressam CD38, porém pode afetar a contagem dos glóbulos vermelhos no sangue com isso podendo causar anemia, conseqüentemente esse paciente faz o tratamento com transfusão de concentrado de hemácias. A transfusão é um procedimento comum entre esses pacientes, devido uma melhora rápida e eficiente, porém toda transfusão tem seus riscos (FAN, Liping et al. 2017).

O Daratumumab é um anticorpo monoclonal imunoglobulina G1 contra CD38, que tem ação inibitória no crescimento celular e promove a indução de apoptose em múltiplas vias. Teve seu registro aprovado na Anvisa em janeiro de 2017. O Daratumumab é um anticorpo monoclonal Anti-CD38, que tem como ligação os receptores CD38 presentes nas células tumorais e em pequena quantidade nos glóbulos vermelhos do sangue, essa ligação causa a destruição dessas células, esse é o mecanismo esperado pelo tratamento do Daratumumab em paciente com MM, porém sua atividade pode causar interferências nos testes pré transfusionais dos pacientes que precisam do suporte transfusional (SULLIVAN, 2017).

Os testes pré transfusionais são indispensáveis na rotina de um banco de sangue, onde frequentemente realizam-se diversas transfusões. E é com base nos resultados desses testes que podem definir a liberação segura de uma transfusão ou não para o receptor do hemocomponente. As intervenções nesses testes causadas pela interferência de

medicamentos são comuns devido uma grande quantidade dos pacientes que fazem tratamento com fármacos à base de anticorpos monoclonais, ou interações com medicamentos usados para tratar câncer e outras síndromes que causam displasias, porém, sempre que houver deve ser solucionado antes da transfusão (NEDUMCHERIL, 2021; LANCMAN, 2018).

De acordo com a portaria 158 de 04 de fevereiro 2016 do Ministério da Saúde que regula os procedimentos do técnico de hemoterapia os testes pré transfusionais para sangue total ou Concentrado de Hemácias (CH) incluirão: tipagem ABO (direta e reversa) e RhD; Pesquisa de Anticorpos Irregulares (PAI) no receptor e Prova de Compatibilidade (PC) onde se usa uma amostra das hemácias do doador e o soro ou plasma do receptor (CARRAZZONE, 2004).

O ABO é indiscutivelmente o sistema mais importante, não somente por ser o primeiro descoberto, mas também por atribuir a primeira identidade para transfusão sanguínea do paciente (CHRISTINE, 2007). O PAI é aquele com o qual podemos identificar anticorpos fortemente imunogênicos que tem a capacidade de promover uma hemólise no paciente que irá receber a transfusão, essa identificação é importante para poder selecionar bolsas com os antígenos ausentes, para não haver a ligação de antígeno do doador e anticorpo do receptor. O teste de PC tem como objetivo simular uma junção das hemácias do doador que contém os antígenos na superfície das hemácias, e o soro do receptor, onde contém os anticorpos, caso haja uma aglutinação no teste demonstra que ocorreu essa junção de antígeno x anticorpo e que a bolsa não é compatível com o paciente, podendo causar uma hemólise (FREIRE, 2016).

Existem algumas formas de eliminar essa interferência causada pelo Dara, mas com o objetivo de poupar tempo e custo, a fenotipagem em pacientes que estão relacionados a plano de tratamento com o Dara, é a mais eficaz. Assim pode-se realizar uma transfusão com fenótipos compatíveis com o receptor. Porém possivelmente, por falhas na comunicação entre o médico assistente e o banco de sangue o paciente inicia o tratamento sem realizar a fenotipagem estendida, e o banco de sangue, por sua vez, deve entrar com técnicas para desassociar essa ligação antígeno x anticorpo (CHAPUY, Claudia I. et al 2016).

Ditiotreitol (DTT) até o presente momento é o método mais utilizado pelo banco de sangue em caso de interferências causadas por anticorpos monoclonais em pacientes com diagnóstico de MM. O DTT é um composto redutor, ou seja, ele desnatura in vitro os antígenos CD38 impedindo que a ligação de antígeno e anticorpos ocorra, podendo assim identificar possíveis anticorpos de importância clínica. Até então essa é a reação desejada, porém o DTT não destrói apenas os antígenos CD38, mas também alguns outros antígenos de sistemas importantes como Kell, Luterano, JMH, LW, Cromer, Indian, Knops, Dombrock, Cartwright e Raph (REID; MARION 2012). O DTT é bastante eficaz, porém deve-se colocar em questão que podemos perder a identificação de alguns aloanticorpos importantes como o

K (Kell) que tem importância clínica, e que há também um tempo para que o teste seja realizado. De acordo com American Association of Blood Banks (AABB) estima-se a necessidade de 2 horas para concluir os testes e obter um resultado, levando um tempo maior para iniciar a transfusão e podendo colocar em risco a hemodinâmica do paciente (IZAGUIRRE et al., 2020).

Conclusão

A partir de estudos da literatura pode-se concluir que é de grande importância a fenotipagem eritrocitária do paciente com diagnóstico de Mieloma Múltiplo, que fará o uso de anticorpo monoclonal em seu tratamento, para assim assegurar uma transfusão de hemocomponentes segura, respeitando seus fenótipos e anticorpos, prevenindo assim, o risco de aloimunização e/ou hemólise.

Referências

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2014. [citado 2018 Jun 14]. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf

Monterosso L, Taylor K, Platt V, Lobb E, Musiello T, Bulsara C, et al. Living with multiple myeloma: a focus group study of unmet needs and preferences for survivorship care. *J Patient Exp*. 2018;5(1):6–15.

Hauksdóttir B, Klinke ME, Gunnarsdóttir S, Björnsdóttir K. Patients' experiences with multiple myeloma: a meta-aggregation of qualitative studies. *Oncol Nurs Forum*. 2017;44(2):E64–81.

Cormican O, Dowling M. Managing relapsed myeloma: the views of patients, nurses and doctors. *Eur J Oncol Nurs*. 2016;23:51–8.

Dimopoulos et. al. Subcutaneous daratumumab (DARA SC) versus active monitoring in patients (pts) with high-risk smoldering multiple myeloma (SMM): Randomized, open-label, phase 3 AQUILA study. American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting: June 3-7, 2022.

Talamo G, Farooq U, Zangari M, Liao J, Dolloff NG, Loughran TP, et al. Beyond the CRAB symptoms: a study representing clinical manifestations of multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2010;10:464-8.

Silva WPP, Wastner BF, Bohn JC, Jung JE, Schussel JL, Sassi LM. Unusual presentation of oral amyloidosis. *Contemp Clin Dent*. 2015;6:S282-4.

MC Rocha, C Nucci, MA Brito, R Achkar, R Fontão-Wendel, R Fachini, S Wendel Instituto de Hemoterapia Sírio-Libanês, São Paulo, SP, Brasil. Vol. 44. Núm. S2. páginas s468 (Outubro 2022).

SILVA, Karla FN; SOARES, Sheila; IWAMOTO, Helena H. A prática transfusional e a formação dos profissionais de saúde. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 31, p. 421-426, 2009.

SPENCER, Andrew et al. Daratumumabe mais bortezomibe e dexametasona versus bortezomibe e dexametasona em mieloma múltiplo recidivante ou refratário: análise atualizada do CASTOR. *Haematologica*, v. 103, n. 12, pág. 2079, 2018.

SULLIVAN, Harold C. et al. Daratumumab (anti-CD38) induz a perda de CD38 nos glóbulosvermelhos. *Sangue, The Journal of the American Society of Hematology*, v. 129, n. 22, pág. 3033-3037, 2017.

MARTINS, M. L.; CRUZ, K. V.D.; SILVA, M. C. F.; VIEIRA, Z. M. Uso da genotipagem de grupos sanguíneos na elucidação de casos inconclusivos na fenotipagem eritrocitária de

pacientes atendidos na Fundação Hemominas. Rev. Bras. Hematol. Hemoter., v. 31, n. 4, p. 252-259, ago. 2009.

LANCMAN, Guido et al. Gerenciamento de transfusão de sangue para pacientes tratados com anticorpos monoclonais Anti-CD38. *Frontiers in immunology*, v. 9, p. 2616, 2018.

FREIRE, Mara Régina Lucena Cabral; CUNHA, Marcela Carmo; ANDRADE, Simone Possas. Importância dos testes imuno-hematológicos em receptores de sangue e a ocorrência das reações transfusionais. *Revista Eletrônica de Farmácia*, v. 13, n. 1.1, 2016.

Christine M. Cserti, Walter H. Dzik; O sistema de grupo sanguíneo ABO e a malária por *Plasmodium falciparum*. *Blood* 2007; 110 (7): 2250–2258. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2007-03-077602> Daratumumab. [Bula]. Cilag A.G. - Schaffhausen - Suíça: Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

CANÇADO, Rodolfo D. Mieloma múltiplo e anemia. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 29, n. 1, p. 67-76, 2007.

CARRAZZONE, Cristina FV; BRITO, Ana Maria de; GOMES, Yara M. Importância da avaliação sorológica pré-transfusional em receptores de sangue. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 26, p. 9398, 2004.