

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

LAYSA MIRELLE SOARES DE SOUZA

TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS NA ANEMIA
FALCIFORME

Trabalho de conclusão de curso,
apresentado no formato de revisão de
literatura ao UniCEUB como requisito
parcial para a conclusão do Curso de
Bacharelado em Biomedicina.

Orientador: Prof. Msc. Milton Rego de
Paula Jr.

BRASÍLIA
2016

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Msc. Milton Rego de Paula Jr, pela inspiração e ensinamentos das aulas de hematologia e hemoterapia que foram responsáveis pela minha escolha, pela atenção e orientação.

À minha mãe, que soube despertar em mim o desejo de aprender, por todo seu esforço para me manter motivada e estudando, por estar sempre ao meu lado nessa caminhada.

À Ketrin Balduino, a minha companheira de todas as horas, pelo amor, apoio e incentivo.

Transplante de células-tronco hematopoéticas na anemia falciforme.

LAYSA MIRELLE SOARES DE SOUZA*

MILTON REGO DE PAULA JUNIOR**

Resumo

A anemia falciforme ou drepanocitose é uma hemoglobinopatia de causa genética autossômica recessiva, em que o indivíduo sofre uma mutação na sexta posição da cadeia beta da hemoglobina gerada pela troca da uma glutamina por uma valina levando à substituição de uma base nitrogenada nesse códon, o que provoca uma hemoglobina alterada. Os pacientes com essa doença atravessam dolorosas crises e complicações decorrentes da vaso-oclusão e o transplante de células-tronco hematopoéticas atualmente é a única alternativa para o tratamento curativo desses casos, por ter a capacidade de produção das células progenitoras necessárias para reestabelecer a hematopoese. Ao analisar a compatibilidade e realizar a seleção, as células-tronco são retiradas da medula óssea, sangue periférico ou cordão umbilical e é executada a infusão através da via intravenosa, com o objetivo de inserir a célula progenitora normal e obter o funcionamento adequado da hematopoese.

Palavras-chave: Transplante. Células-tronco. Anemia falciforme.

Abstract

The sickle cell anemia is a hemoglobinopathy of recessive autosomal genetic cause that causes a mutation in the sixth hemaglobin beta chain position, generated by the exchange of a glutamine for a valine, leading to the replacement of a nitrogenous base in this codon and changing the hemoglobin. Patients with this disease go through painful crisis and vaso-occlusion complications, and the hematopietic stem cell transplantation is currently the only alternative curative treatment of these cases, assisting in the production of the necessary stem cells to restore the hematopoiesis. When analyzing the compatibility and performing the selection, the stem cells are collected from the bone marrow, the peripheral blood or from the umbilical cord blood, and the infusion is performed intravenously, in order to introduce the normal progenitor cell and achieve proper operation of hematopoiesis.

Keywords: Transplant. Stem cells. Sickle cell anemia.

*Graduanda do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília - UniCEUB

**Prof. Msc. do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília- UniCEUB

1. INTRODUÇÃO

A anemia falciforme (AF), também denominada drepanocitose, é um tipo de anemia que está incluída nos distúrbios hereditários das hemoglobinas, sendo estes, distúrbios de grande frequência no homem e os mais disseminados no mundo, onde anualmente, nascem aproximadamente 250 mil crianças com anemia falciforme. A hemoglobina S existente na AF aparece também em outras hemoglobinopatias, como a doença da hemoglobina C (SC), doença da hemoglobina D (SD) ou pode estar associada à talassemia alfa ou beta. Esses grupo de doenças, incluindo a AF são denominadas de doenças falciformes (SIMÕES et al. 2010).

O perfil do paciente com AF é de anemia, hepatoesplenomegalia e icterícia, que são alterações derivadas da crise vaso-oclusiva (decorrente de obstrução). Normalmente, a anemia é bem tolerada se comparada à série de agravos intensamente dolorosos. São consideradas manifestações de grande relevância clínica as crises aplásicas, síndrome torácica aguda, acidente vascular encefálico, úlcera de perna, priapismo, dactilite, retinopatia, complicações cardíacas e renais. Evidenciando que o quadro clínico apresentado, se diversifica de acordo com o grau de acometimento genético exclusivo de cada paciente e também com a rotina referente à profilaxia daquilo que provoca as manifestações da doença (ROCHA; CIOFF; OLIVEIRA, 2014).

A importância de detectar a AF na primeira infância é a chance de introdução rápida ao tratamento, que irá refletir no controle de crises e sintomas da doença, podendo trazer melhor qualidade de vida para esse paciente. O teste do pezinho possibilita detectar a presença da hemoglobina S, através de eletroforese. (FIGUEIREDO et al. 2014).

Dentre as alternativas terapêuticas para a anemia falciforme, as mais estudadas e disponíveis atualmente para o tratamento, são a hidroxiuréia (HU), utilizada para aliviar os sintomas e o transplante de células-tronco hematopoéticas. A cura para a AF está restrita ao transplante de células-tronco hematopoéticas, que possuem a capacidade única de produzir progenitores celulares distinguidos e também células filhas com capacidade de autorrenovação. Porém, o processo de indicação ao transplante ocorre de maneira criteriosa, com base na falha do tratamento com HU e nas complicações de maior relevância clínica. (BRASIL, 2012).

Nesse contexto, o presente trabalho tem como objetivo demonstrar a importância do transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) como alternativa para pacientes portadores da AF.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura no formato narrativa. A revisão narrativa, segundo Rother (2007) é aquela que demonstra de maneira ampla os temas abordados, de forma que seja possível descrever os tópicos e discursar sobre eles.

Para o levantamento bibliográfico utilizou-se como palavras-chave: stem cell transplantation, sickle cell anemia, células-tronco, TCTH, anemia falciforme, transplante de células-tronco. A busca foi executada nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PubMed Central (PMC) para encontrar artigos publicados entre os anos 2007 e 2015, tanto no idioma português como no inglês. Após a busca inicial foram selecionados os trabalhos que abordavam o tratamento da AF, o transplante de células-tronco hematopoéticas e os tipos de transplante.

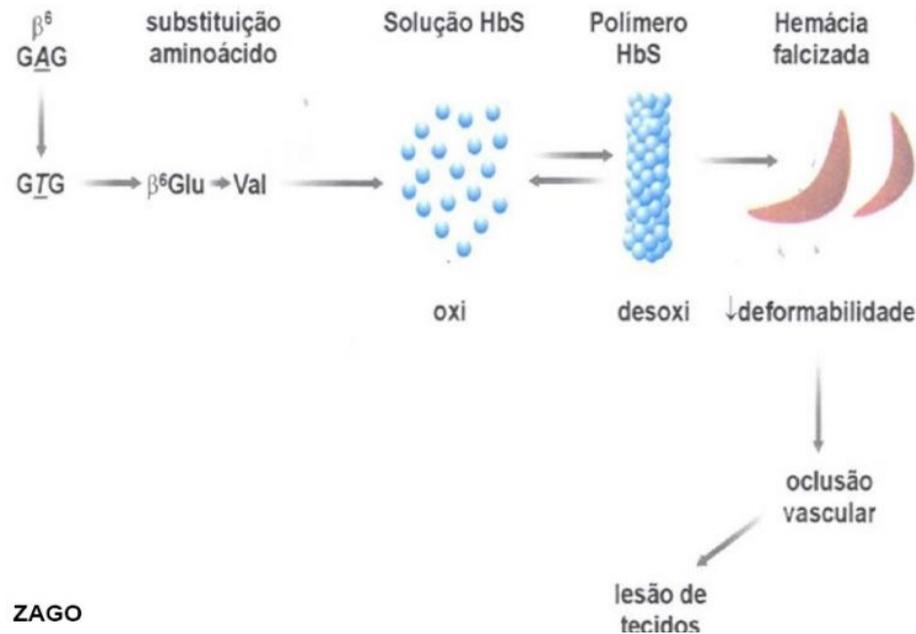
3. DESENVOLVIMENTO

3.1. O processo de falcização

A falcização dos eritrócitos é um processo de intensa dependência das características da polimerização da hemoglobina S (origem à formação de macromoléculas, denominadas polímero). Na falcização ocorre o constante crescimento desses polímeros e a transformação do eritrócito com o formato de foice (drepanócito). Quando esses polímeros assumem um aspecto definido, ocorre a modificação interna do eritrócito de solúvel para insolúvel, e isso gera uma alteração na viscosidade do interior dessa célula introduzindo à formação de cristais de hemoglobina S (Hb S) (VIEIRA; ALMEIDA, 2013).

Os eritrócitos com predominância de hemoglobina S, iniciam a deformação da célula tornando-a alongada e de diâmetro achatado, isso devido à polimerização e desoxigenação da Hb S, porém, no início é um processo que se pode reverter caso ocorra uma reoxigenação, contudo, a repetição dessa alteração estimula lesões naqueles eritrócitos que estiverem mais suscetíveis e assim a estrutura rígida e o formato de foice permanecem irreversíveis, inclusive se houver a reoxigenação, ver figura 1 (RODRIGUES; NASCIMENTO; CASTELO, 2012).

Figura 1: Mutação na posição $\beta 6$ provocando a falcização do eritrócito.



Fonte: Zago, Falcão e Pasquini (2004)

Dentre as consequências das lesões causadas ao citoesqueleto e à membrana do eritrócito, evidencia-se a desidratação celular que ocorre devido à disfunção da permeabilidade do eritrócito ocasionada pela perda de potássio, que é a principal causa dessa desidratação. Essas alterações que acometem a célula, tem seu princípio na desoxigenação de Hb S e na polimerização, levando à essas lesões que promovem toda a densidade e rigidez eritrocitária (FERRAZ, 2012).

3.2. Fisiopatologia da doença

Os eritrócitos em indivíduos normais são células bicôncavas e flexíveis, dessa forma percorrem a corrente sanguínea com facilidade, tendo um ciclo de vida de 120 dias. Os eritrócitos de um portador de AF são células que tem sua circulação prejudicada devido à falcização e rigidez, isso torna essas células mais suscetíveis à sofrerem hemólise, promovendo um ciclo de vida inferior que dura em torno de 10 a 20 dias (RAMOS et al.2015).

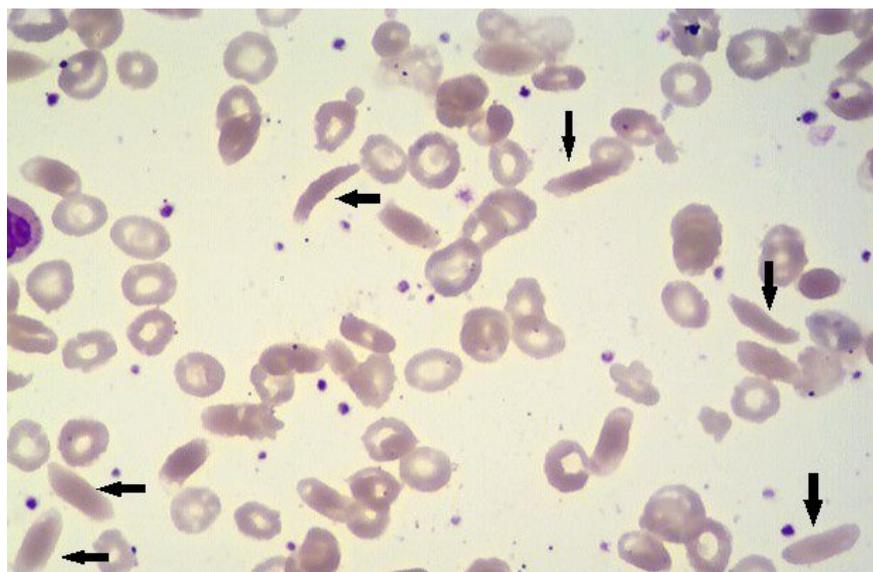
A AF é uma doença de cunho autossômico recessivo e se manifesta exclusivamente em indivíduos homozigotos (SS). Ela é provocada por um erro na sexta posição da cadeia beta (β) globínica, através da substituição única do ácido glutâmico por uma valina ($\beta 6$ Glu \rightarrow Val), alterando assim o códon GAG para GTG, saindo a base

nitrogenada adenina (A) e entrando a timina (T). No momento em que a valina é inserida nessa posição, isso faz com que esse eritrócito sofra a alteração na sua morfologia, iniciando pela cristalização e agrupamento que dão origem aos chamados tactóides, que são alterações decorrentes da formação de um polímero de Hb S (FERRAZ; WEILER, 2012).

A alteração estrutural é pequena, porém, responsável pelos vastos problemas nas propriedades da hemoglobina, quando desoxigenada. Devido à carga negativa que o ácido glutâmico exerce, com a inserção da valina no lugar da ácido glutâmico, a Hb S se torna menos negativa. Em decorrência disso, mais lenta fica a mobilidade da Hb S se comparada à Hb A (FEISTAUER et al. 2014).

O ácido glutâmico, é também responsável pelo afastamento de hemoglobinas desoxigenadas. Porém, com a valina ocupando seu lugar, é propício para que ocorra a polimerização em condições de baixo oxigênio. Com a desoxigenação, a Hb S passa a ter uma forma mais alongada e diferente do estado de oxigenação, ficam mais próximas umas das outras, acarretando na junção de tetrâmeros de Hb S que formam extensos polímeros, provocando a alteração na configuração do eritrócito e resultando no formato de foice (drepanócito), ver figura 2 (BENFATO et al. 2007).

Figura 2: Distendido sanguíneo com a presença de drepanócitos.



Fonte: UFG (2014)

Nessa fase, é provocada a insolubilidade e solidez, o que facilita a modificação da viscosidade e o desenvolvimento os cristais de Hb S. A alteração de solúvel para insolúvel é a característica de estrutura mais significativa, quando se diz respeito à presença da Hb S na AF. A polimerização da Hb S, nesse caso, tem grande influência da concentração intracelular, oxigênio e temperatura. Esse processo prejudica a funcionalidade da bomba de sódio e potássio, levando à um diminuição de água e potássio, o que faz com que essas células se tornem densas e auxiliem no aumento da formação de polímeros de Hb S. Além disso, a concentração intracelular de cálcio eleva-se, devido à falha da bomba de cálcio/ATPase e gera o aumento da concentração de Hb S desoxigenada (CORDOVIL et al. 2015).

Toda a alteração que acomete o eritrócito em decorrência do processo de falcização influi fortemente no fluxo sanguíneo. Devido sobretudo ao aumento da viscosidade, essas células passam a ter maior adesão ao endotélio dos vasos. E conforme aumenta o número de células falcizadas na superfície do endotélio menor é a luz dos vasos, provocando a incapacidade de agir, que pode ser reforçada pela diminuição de temperatura (ZAGO; PINTO, 2007).

Em consequência dessa estagnação de drepanócitos, inicia-se a alteração clínica do paciente com AF, ocasionando o baixo teor de oxigênio, aumentando a concentração de Hb S em seu estado desoxigenado, agravando a circulação sanguínea e provocando obstruções e lesões aos tecidos desses vasos. Os tecidos mal perfundidos chegam à isquemia que pode levar à necrose e essa ocorrência dar origem às crises dolorosas e crônicas (LORENZON; NARDIN; PESENTI, 2015).

3.3. Tratamento

A AF pode ser detectada na infância, com a detecção precoce é possível que logo após seja iniciado o tratamento, promovendo maiores chances de apresentar o controle de sintomas e maior qualidade de vida para esse paciente. O portador da doença tem a necessidade de um tratamento preventivo que envolva métodos tanto para os sintomas agudos ou crônicos da AF. Esse tratamento abrange o aconselhamento genético, a educação dos familiares e do portador, o acompanhamento da evolução da doença, suplementação com o ácido fólico (vitamina do complexo B), exames regulares que detecte as complicações decorrentes de vaso-oclusão, análise frequente da acentuação da anemia, transfusão de sangue, a introdução à hidroxiuréia (HU), e como alternativa curativa o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) (FERRAZ; WEILER, 2012).

3.3.1. Tratamento com a HU

A HU é o medicamento mais estudado atualmente, e apesar do seu mecanismo de ação não ser completamente conhecido, ele auxilia no controle das crises, devido à sua atuação no aumento da síntese de hemoglobina fetal (Hb F) que eleva o oxigênio e contribui diretamente na redução de hospitalizações e da taxa de mortalidade. A administração da HU através da via oral leva à uma rápida absorção do fármaco e dessa forma atinge o mais alto nível plasmático em torno de 20 a 30 minutos para aqueles respondedores rápidos e 60 minutos para respondedores lentos. Posterior a essa administração e também à meia vida do fármaco, ele passa pelo processo de metabolização e excreção (PELIZARRO et al. 2012).

A participação da Hb F está relacionada com a alteração dos sítios de contato entre cada molécula de Hb S, de forma que, o desenvolvimento dos polímeros sejam prejudicados. Através desse mecanismo a falcização dos eritrócitos é reduzida e conseqüentemente as dores diminuem. A indicação da HU está ligada aos sintomas e comprometimento dos pacientes com AF que sofrem com crises decorrentes de obstrução, onde ocorre a diminuição do oxigênio (GUALANDRO, 2009).

3.4. O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH)

3.4.1. O que é o TCTH

O TCTH é um procedimento que consiste na exclusão dos elementos hematológicos e imunológicos do paciente através de quimioterapia, irradiação e substituição pelas células-tronco hematopoéticas de um doador ou do próprio paciente, que são infundidas pela via intravenosa. O transplante é atualmente indicado para diversas doenças genéticas e hematológicas, porém, o papel que ele desenvolve irá depender dos fatores envolvidos em cada uma delas. (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

O TCTH é um procedimento extenso, que se divide principalmente em três etapas, sendo elas a de pré-transplante, a efetivação e o pós-transplante. A primeira etapa antecede o transplante e é a fase de preparo do paciente (condicionamento), onde ocorre a contagem regressiva indo de D-7 até o D-1. Após finalizar essa contagem, entra a segunda etapa, que é a efetivação do procedimento, onde é realizada a infusão das células doadas no receptor, e essa etapa é chamada de dia zero (D0). A terceira etapa inicia no dia seguinte à realização do procedimento, e então inicia-se a contagem progressiva (D+1) para obter um controle de prognóstico. (GARBIN, 2014).

3.4.2. Tipos de transplante

3.4.2.1. Autólogo

O TCTH autólogo possibilita a aplicação de doses altas de quimioterapia, caso ocorra ou não o emprego da radioterapia que, de uma outra maneira, ocasionaria em deficiência no funcionamento medular (aplasia). As células-tronco utilizadas nesse tipo de transplante são coletadas e levadas para o armazenamento antes da realização do tratamento, após essa etapa é executada a reinfusão dessas células com a finalidade de resgate do paciente contra os efeitos da mieloablação (ISSI et al. 2013).

Uma característica limitante desse tipo de procedimento é a possibilidade de haver uma reintrodução de células anormais no paciente. Entretanto, o autoenxerto exerce uma importante função no tratamento hematológico de algumas doenças. E a questão mais problemática dos transplantes autólogos é o reaparecimento da doença de origem, pois a doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) não aparece nesse caso e a taxa de mortalidade é, de uma forma geral, abaixo de 5% (SANTOS et al. 2015).

3.4.2.2. Alogênico ou heterólogo

O TCTH alogênico é realizado através da coleta de células-tronco de outros indivíduos e da infusão no paciente. Esse é um procedimento que apresenta uma significativa morbimortalidade, que decorre principalmente da incompatibilidade nas questões imunológicas, embora haja identidade HLA entre o doador e o paciente, e pode apresentar imunodeficiência, DECH e também a falha de enxertia. Esse tipo de transplante não haveria possibilidade sem a existência da tecnologia que identifica os tipos de HLA (BALMAN et al. 2009).

3.4.3. Tipos de doadores e criopreservação

Os doadores de células-tronco podem ser do tipo singênico (irmão gêmeo) onde apresentam compatibilidade ideal, porém, não se utiliza em todos os casos, podem ser do tipo alogênico aparentado (família) ou não aparentado (doador voluntário) ou autólogo, onde as células-tronco são originárias do próprio paciente a ser transplantado. O aumento de complicações é proporcional à diferença de compatibilidade dos indivíduos. Isso inclui a DECH, o risco de rejeições e a deficiência do desenvolvimento do enxerto (INCA, 2012).

A seleção de doadores requer um grau apropriado de compatibilidade entre doador e receptor para um transplante de sucesso. As chances de identificar um doador voluntário aumentam se ele tem a mesma etnia do paciente e também se esse paciente possui dois haplótipos e genótipo de HLA iguais ao do voluntário. Nos casos em que não houver disponibilidade de doador compatível, o processo de identificação passa a analisar aqueles que são parcialmente idênticos. Os antígenos secundários de histocompatibilidade (H-Y e ABO) também estão relacionados com o êxito ou não do TCTH. E essa questão de compatibilidade é relevante devido ao risco de complicações após o transplante e favorece a evolução clínica obtida pelos pacientes. (HAMERSCHLAK, 2012).

As células-tronco passam por um processo denominado criopreservação. Este é um procedimento comumente satisfatório aplicado aos casos de transplantes autólogos, devido à capacidade de transportar as células para o local da administração sem que haja danificação desse material. O resfriamento aplicado ocorre de maneira progressiva abaixo de zero e a metodologia da criopreservação é baseada em coletar as células-tronco do doador, adicionar o agente crioprotetor, selecionar o método para congelamento, observar a situação das células após três dias de congelamento, descongelar, realizar a lavagem e fazer o preparo para a administração no receptor (SOUSA et al. 2014).

3.4.4. Fontes de células-tronco

3.4.4.1. Medula óssea (MO)

É realizada a coleta em torno de 500 a 1.200 ml de MO através da bacia do doador. Essa medula é heparinizada para evitar a coagulação e após esse procedimento as células mononucleadas são contadas com o objetivo de determinar o rendimento das mesmas (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

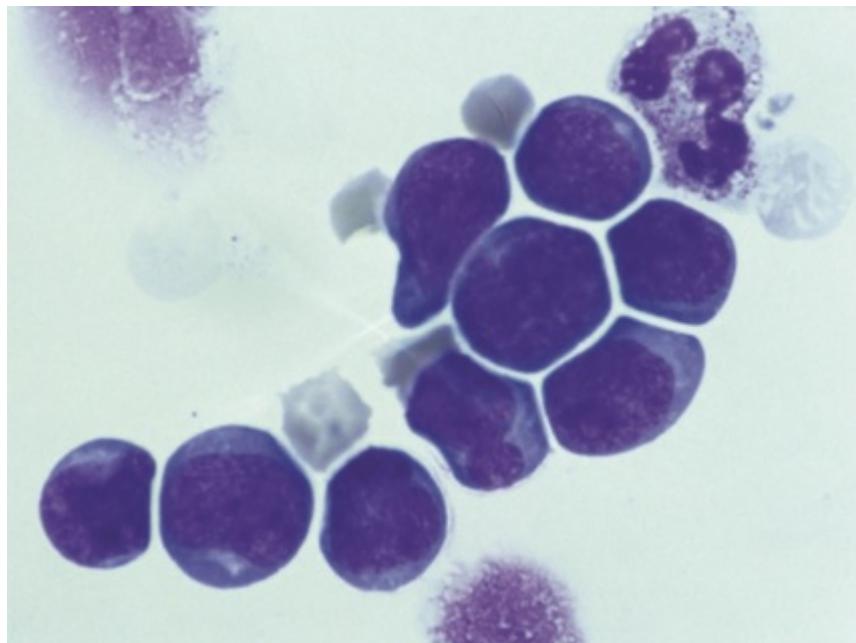
3.4.4.2. Cordão umbilical

Uma abundante fonte das células-tronco é o sangue presente no cordão umbilical, de onde elas são retiradas. Essas células são úteis para crianças a serem transplantadas que não possuem um irmão ou outro doador que tenha compatibilidade completa. É possível que o processo de compatibilidade do sistema HLA seja menos rigoroso com as células coletadas do cordão e para alcançar a quantidade suficiente para o transplante de um adulto é necessária a coleta de dois cordões (JUNIOR; ODONGO; DULLEY, 2009).

3.4.4.3. Sangue periférico

Nesta fonte normalmente encontra-se uma quantidade menor de células-tronco hematopoéticas e com a utilização de fatores de crescimento e a aplicação da quimioterapia é possível que ocorra um aumento de até 100 vezes. É administrado o fator que estimula as colônias granulocíticas por meio de injeção até que aumente o número de leucócitos, e então é realizada a coleta das células-tronco. Após o procedimento avalia-se a quantidade das colônias e das células CD34+, ver figura 3 (ABDELHAY et al. 2009).

Figura 3: Células-tronco CD3+ circulantes no sangue periférico.



Fonte: Hoffbrand e Moss (2013)

3.4.5. TCTH como alternativa para anemia falciforme

A única alternativa para obter a cura da AF está no transplante de células-tronco hematopoéticas, capaz de reestabelecer a hematopoese normal desses pacientes. O crescimento prático do TCTH se deu no final dos anos 60, por meio das áreas de histocompatibilidade (sistema de antígenos leucocitários humanos - HLA) e imunologia. Inicialmente, o procedimento foi utilizado como medida desesperada naqueles pacientes que não apresentavam resposta ao tratamento convencional (INCA, 2012).

O TCTH possui uma capacidade única de produzir progenitores celulares, distinguidos e também células filhas com capacidade de auto-replicação. Para a realização do transplante são utilizadas células hematopoiéticas, tanto maduras quanto imaturas, incluindo as células-tronco. O TCTH atualmente tem se tornado a alternativa mais utilizada para cura de doenças genéticas e hematológicas e é um procedimento que evolui cada vez mais em seus resultados. Devido à essa evolução os estudos e o próprio procedimento estão em crescimento para esses pacientes portadores da AF que buscam a cura da doença. (NASCIMENTO et al. 2014).

3.5.6. Indicações

Creriosamente, não são todos os portadores de AF que possuem acesso ao TCTH. Para que haja a indicação, são observados pacientes que apresentaram falhas na resposta ao tratamento com HU dentro de seis meses, com a presença das seguintes manifestações clínicas, apresentadas na tabela 1.

Tabela 1: Indicações para o TCTH

Crises derivadas de obstrução e priapismo
Acidente vascular encefálico
Síndrome torácica aguda
Doença pulmonar
Presença de estenose e oclusões
Cardiomiopatia
Exame anormal de Doppler das artérias cerebrais

A seleção para o TCTH ainda é realizada de maneira rigorosa, apesar da idade do paciente com AF não ser limitada, e portanto, estabelecida de acordo com cada caso. O Comitê de Hemoglobinopatias do Consenso Brasileiro de TCTH recomenda que sejam considerados todos os fatores que oferecem riscos ao paciente, tanto clínicos e laboratoriais quanto sociais e econômicos (SIMÕES et al. 2010).

3.5.7. Regime de condicionamento (pré-transplante: preparo do paciente)

3.5.7.1. Condicionamento mieloablativo

Nesse regime, a MO é eliminada de forma irreversível através de altas doses de quimioterapia ou de radioterapia. O fármaco mais comumente utilizado é a ciclofosfamida. Após a última administração, é necessário que passem ao menos 36 horas, o tempo para que ocorra a eliminação do fármaco e seja permitida então a infusão das células-tronco (MERCÊS, 2009).

3.5.7.2. Condicionamento não mieloablativo

O desenvolvimento desse regime de condicionamento tem o objetivo de redução da morbimortalidade e de não eliminar completamente a MO em casos de transplantes alogênicos. O fármaco utilizado é a fludarabina, além de baixas doses de irradiação e anticorpos que removem as células T. O propósito nesse caso é, a utilização da imunossupressão necessária para possibilitar que as células doadas se proliferem no paciente sem que ocorra a eliminação total das células-tronco da medula. São infundidos no receptor, em outras etapas, os leucócitos com o intuito de estimular a completa instalação das células oriundas do doador (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

3.5.8. A regeneração da hematopoese

Na medula óssea, as células apresentam um rápido aumento após duas semanas de execução do TCTH e torna-se evidente a morfologia de todos os elementos que compõem a linhagem mielóide. Porém, ainda é possível que haja necessidade de um período maior, de 1 ano, até que atinja a proporção normal de células na hematopoese. Aqueles pacientes que desenvolveram a DECH crônica tendem à precisar de um tempo maior, por apresentarem maior lentidão nesse processo (VIGORITO; SOUZA, 2009).

Salvo a variação na recuperação individual, maior parte dos pacientes que realizaram o TCTH apresentam inicialmente uma contagem normal de eritrócitos, leucócitos e plaquetas. Posteriormente ao TCTH, também podem ser encontradas células do receptor e do doador (quimerismo misto), embora normalmente as células presentes sejam originadas apenas do doador (quimerismo completo). Nestes pacientes onde é observado o quimerismo completo, em algum momento após o TCTH também pode ser presenciada a condição de quimerismo misto (EWALD et al. 2014).

A investigação do quimerismo tornou-se importante devido ao auxílio na intervenção terapêutica, evitando as rejeições ao transplante, mantendo o enxerto e introduzindo a imunoterapia. É fundamental que essa análise ocorra, para determinar quais são os pacientes com maiores riscos de reincidência (SIMÕES et al. 2007).

Não é comum que os pacientes transplantados apresentem a falência do enxerto. Falência essa, que estabelece a incapacidade da hematopoese normal de se sustentar no paciente. Entretanto, é observado ainda a presença reduzida de progenitores com capacidade de proliferação quando comparada à quantidade de células presentes no sangue periférico e na medula normal. É visto que, a MO desses pacientes que receberam o transplante é capaz de funcionar com baixa reserva de células progenitoras, obtendo assim, uma quantidade menor de clones na participação da hematopoese após a efetivação do TCTH (NARAHASHI, 2014).

3.5.9 O TCTH para pacientes com anemia falciforme

O primeiro Fórum Nacional do Sistema Nacional de Transplantes foi realizado em 2004 e deu início à discussão sobre a indicação do TCTH para portadores que apresentavam duas ou mais complicações graves decorrentes da AF, prejudicando de forma significativa a vida desses pacientes e também podendo levar à óbito. Nesse ano ainda havia muito para se percorrer à respeito de eficácia e segurança do TCTH para esses casos. Atualmente o Sistema Nacional de Transplantes orienta a inclusão da AF no regulamento, de modo que assegure o acesso dos portadores à realização do transplante, sendo esses, pacientes que se enquadram no critérios estabelecidos para liberação do procedimento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

A qualidade de vida dos pacientes transplantados não está limitada somente em definir a medida dos sintomas referentes à doença do indivíduo quando tratada, neste caso a AF, ela abrange também o seu bem-estar físico, emocional e funcional, que é a capacidade para desempenhar suas atividades rotineiras (SANTOS; SAWADA; SANTOS, 2011).

4. Resultados da utilização do TCTH

No estudo de Maeda et al. (2008), foi avaliada a histopatologia da regeneração da MO após ser realizado o TCTH utilizando o sangue da medula em um paciente e do cordão umbilical em outro. Após o transplante foi observado o aumento de células com megacariócitos presentes, no tempo de 29 dias depois do procedimento. Com o transplante a partir de sangue do cordão umbilical, no mesmo período de 29 dias, as biópsias apresentaram acentuada redução celular e quase ausência dos megacariócitos. As células CD34+ foram

pouco vistas depois do TCTH de sangue do cordão quando comparadas ao TCTH de MO. Ocorreu um aumento de modo progressivo na recuperação da MO após 30 dias da execução do transplante de sangue do cordão umbilical, entretanto, depois de 100 dias não foram observadas diferenças significativas comparando os transplantes das duas fontes de células-tronco.

Em Lucarelli et al. (2012), é apresentado um estudo que selecionou 11 pacientes jovens entre 2 e 16 anos de idade, e doadores de em uma média de 10 anos. 5 dos pacientes selecionados tinham uma esplenectomia antes do transplante. 6 dos 11 pacientes estavam em indicação de transfusão crônica devido à anemia, nos outros 5 ocorreu indicação de transfusão a um acidente vascular cerebral, constantes crises de vaso-oclusão e a síndrome torácica aguda. 7 dos 11 pacientes apresentavam a ocorrência de dolorosas crises vaso-oclusivas, 4 apresentavam síndrome torácica aguda e cada um dos pacientes selecionados tinham a necrose óssea avascular ou apresentavam acidente vascular cerebral hemorrágico antes da realização do transplante. Após o TCTH, 10 dos 11 pacientes sobreviveram e o outro faleceu com pneumonia depois de 12 meses transplantado. 8 pacientes desenvolveram a DECH, que foi tratada com sucesso em todos os casos por meio de esteroides e nenhum dos pacientes apresentaram complicações características de doença falciforme.

Atualmente, é grande o número de crianças e adolescentes que atingem a fase adulta devido ao melhor tratamento para pacientes com doenças falciformes, porém, carregam o risco da precoce falência dos órgãos e deficiências crônicas. O trabalho de Dedeken et al. (2014) analisou 50 TCTH alogênicos mieloablativos em crianças com doença falciforme grave, sendo 27 do sexo masculino e 23 do sexo feminino. Antes do transplante 9 pacientes necessitaram de transfusão crônica, 5 pacientes tiveram acidente vascular cerebral, 3 desencadearam velocidade de fluxo cerebral energético e 1 para a ocorrência de falência múltipla de órgãos. Dos 6 primeiros pacientes 4 apresentaram o enxerto estável, 1 teve rejeição depois de 31 dias e 1 teve rejeição depois de 14 meses. Outros 6 pacientes não fizeram uso de HU antes do transplante, 4 deles apresentaram o enxerto estável e 2 tiveram rejeição depois de 21 e 60 dias, respectivamente. Os últimos 38 pacientes fizeram tratamento com HU antes do transplante e nenhum sofreu rejeição da enxertia após a realização do procedimento. Um paciente que apresentava uma severa doença vascular cerebral foi à óbito devido a uma hemorragia que ocorreu 18 dias após o transplante.

Foi relatado no estudo de Bernaudin et al. (2007) a maior série de TCTH seguidos que foram realizados em pacientes sintomáticos com doença falciforme onde a maioria desses pacientes foram tratados. O estudo apresenta 87 pacientes, sendo 40 do sexo feminino e 47 do sexo masculino e a idade teve uma variação de 2 a 22 anos. A indicação ao TCTH ocorreu para pacientes de alto risco devido às graves complicações manifestadas em doenças falciformes, como o acidente vascular cerebral, estenoses, persistente anormalidade na velocidade arterial, anemia grave e síndrome torácica aguda e crises vaso-oclusivas. Em 83 casos os doadores eram HLA-idênticos, em 4 casos um antígeno era HLA-incompatível com o receptor e a incompatibilidade ABO estava presente em 24 duplas de doador-receptor. A fonte de células-tronco em 74 casos foi a MO, em 10 casos o sangue do cordão umbilical, em 2 a MO e sangue do cordão e 1 paciente com células do sangue periférico. Após o transplante os enxertos foram bem sucedidos, exceto em uma paciente que recebeu células de sangue do cordão umbilical. Na fase em que é analisada a sobrevivência, ocorreram 6 mortes, a primeira devido a sepse e hemorragia cerebral, a segunda decorrente da doença Moya-Moya (doença cerebrovascular oclusiva crônica) e as outras 4 em pacientes com DECH. Não foi observada nenhuma morte após o TCTH de número 40, mas ocorreram 6 rejeições e 2 desses pacientes receberam um novo transplante com sucesso, os outros 4 pacientes tiveram a proteção da Hb F durante meses e anos, 2 dois apresentaram a recidiva dos sintomas e realizaram tratamento com HU. Com 81 pacientes vivos, o que se observou também de grande importância nesse estudo foi como os resultados tiveram uma melhora significativa em relação à realização desse procedimento, pois 75 dos pacientes tiveram um bom prognóstico.

Majumar et al. (2010) realizou um estudo demonstrando um total de 10 pacientes, 6 homens e 4 mulheres, com doença falciforme que receberam o TCTH utilizando um regime de condicionamento mieloablativo de doadores irmãos HLA-idênticos, 8 desses pacientes tinham anemia falciforme (Hb SS). Nenhum dos pacientes passou pelo tratamento com HU ou realizou esplenectomia antes dos transplante. Após o TCTH, 4 pacientes tiveram DECH crônica, 3 tiveram uma convulsão, no entanto, nenhum destes apresentou qualquer sequela após ocorrido. O paciente de número 6 teve uma hemorragia intracraniana com devastação neurológica e morreu no dia 270 (contagem progressiva da fase pós-transplante) após o procedimento devido a sepse com falência de múltiplos órgãos, e 9 dos 10 pacientes viveram com uma sobrevida livre de eventos da doença.

5. Vantagens

Dentre as vantagens do procedimento, o TCTH pode representar a cura modificando de forma significativa o prognóstico desses pacientes. O índice que representa a sobrevida aumenta progressivamente devido à evolução dos recursos médicos e tecnológicos. É consolidada uma sobrevida mundial acima de 80% nos pacientes com AF que foram submetidos ao TCTH. E através de um resultado de sucesso, o paciente poderá estar livre de frequentes transfusões sanguíneas e especialmente das crises oclusivas dolorosas e também das demais complicações que a doença apresenta (SIMÕES, 2007).

6. Desvantagens

O TCTH como um método agressivo, pode apresentar recidiva da doença. Após o procedimento pode ocorrer a depressão do sistema imunológico e a modificação da fisiologia de alguns órgãos, o que provoca complicadas manifestações clínicas. Em relação à pega da enxertia o paciente pode desenvolver a DECH. Ao receber essas novas células que estão em processo de crescimento, elas podem fazer o reconhecimento de alguns tecidos do receptor como tecidos estranhos, por serem diferentes do doador, e assim podendo gerar problemas no trato gastrointestinal, na pele ou no fígado, problemas esses que envolvem as lesões na pele, diarreia, dor abdominal, lesões na pele, icterícia, náuseas e vômitos. Além disso, é necessário que cuidados sejam tomados, como os regulares exames para o monitoramento da recuperação e evitar a proximidade com pessoas que estejam doentes de fato (TOMASSINI, 2013).

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A elaboração do presente trabalho possibilitou observar amplitude daquilo que o TCTH abrange. As células-tronco atualmente, vivem um momento de grande visibilidade devido às doenças que necessitam dessa terapia alternativa como uma esperança maior de redução da morbidade e da mortalidade. E esse tipo de células não devem ser enxergadas apenas como o agente que realiza a terapia, mas também como uma importante amostra para análises em que seja possível entender os mecanismos envolvidos no desenvolvimento humano, na proliferação das células, suas diferenciações por meio de um maior conhecimento buscar por uma completa qualidade de vida para aqueles que necessitarem. Entretanto, mais estudos devem ser realizados, e também uma maior capacitação para desempenhar as técnicas juntamente com o entendimento sobre a célula-tronco hematopoética como alternativa curativa de doenças.

O que podemos concluir é que o TCTH na AF representa de fato a esperança de cura mais próxima para esses pacientes, além de ser a única alternativa atualmente. E apesar disso, os estudos sobre o tema ainda estão no início e atravessam discussões sobre os prós e os contras do procedimento para ser possível chegar em melhores resultados. O crescimento do transplante para esses casos vem acontecendo aos poucos e gerando perspectivas mais otimistas.

Em 2015, esse processo deu mais um passo ao ser incluso o TCTH no Sistema Único de Saúde (SUS) com o objetivo de curar portadores da AF. Até então o procedimento era realizado no Brasil apenas em caráter experimental por meio de pesquisas. Muitos desses pacientes apresentam crises dolorosas repetidamente com complicações ou reações em que não há o que ser feito e então, essa inclusão a fim de proporcionar uma vida melhor para o paciente se torna de grande importância porque a doença não somente influencia no estado físico, mas também nos aspectos sociais e psicológicos desse indivíduo.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

ABDELHAY, E. S. F. et al. Células-tronco hematopoética: expansão e perspectivas de uso terapêutico. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, v. 31, supl. 1, p. 2-8. mai. 2009.

BALMAN, F. F. et al. Transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico e doença do enxerto contra o hospedeiro aduda (DECHA): uma revisão da profilaxia e tratamento. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, Curitiba, Paraná, v. 32, n. 6, jan. 2009.

BENFATO, M. S. et al. A fisiopatologia da anemia falciforme. **Infarma Ciências Farmacêuticas**, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, v.19, n. 1/2, 2007.

BERNAUDIN F. et al. Long-term results of related myeloablative stem-cell transplantation to cure sickle cell disease. **Blood Journal**, New York, v. 110, n. 7. p. 27-49, oct. 2007.

BRASIL. **Secretaria de Atenção à Saúde. Doença falciforme: condutas básicas para tratamento.** Brasília, 2012. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doenca_falciforme_condutas_basicas.pdf>. Acesso em: 20 mar 2016.

BRASIL. **Transplante de células-tronco hematopoéticas para doença falciforme.** Brasília, 2015. Disponível em: <http://formsus.datasus.gov.br/novoimgarq/19909/3113763_109700.pdf>. Acesso em: 19 abr 2016.

CORDOVIL, K. et al. Revisão das propriedade medicinais de Cajanus Cajan na doença falciforme. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**. Campinas, São Paulo, v. 17, n. 4, supl. III, p. 1199-1207. abr. 2015.

DEDEKEN, L. et al. Haematopoietic stem cell transplantation for severe sickle cell disease in childhood: a single centre experience of 50 patients. **British Journal of Haematology**, v. 165, n. 3, p. 402-408, nov. 2014.

EWALD, G. M. et al. Pesquisa de quimerismo pós-transplante de células tronco-hematopoiéticas em pacientes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre no ano de 2013. **Clinical and Biomedical Research**, Porto Alegre, v. 34, p.01-05, set. 2014.

FEISTAUER, M. et al. **Anemia falciforme: da etiologia à cura**. In: CONGRESSO DE PESQUISA E EXTENSÃO DA FSG, n. 2, 2014, Caxias do Sul. Rio Grande do Sul, 2014.

FERRAZ, F. N.; WEILER, E. B. Uma abordagem sobre o uso a hidroxiuréia e do transplante de células-tronco hematopoiéticas no tratamento da anemia falciforme. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**. Umuarama, Paraná, v. 16, n.1, p.51-58, jan/abr. 2012.

FERRAZ, S. T. Acompanhamento clínico de crianças portadoras de anemia falciforme em serviços de atenção primária em saúde. **Revista Médica de Minas Gerais**. v. 22, n. 3, p. 315-320. out. 2012.

FIGUEIREDO, A. K. B. et al. Anemia falciforme: abordagem diagnóstica laboratorial. **Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança**. João Pessoa, Paraíba, v. 12, n. 1, p. 96-103, jun. 2014.

GARBIN, M. G. **Nível sérico de ciclosporina no transplante de células-tronco hematopoiéticas: influência do intervalo de tempo entre a interrupção da infusão e a obtenção das amostras de sangue considerando a via de coleta e o volume de descarte – ensaio clínico randomizado**. Ribeirão Preto, São Paulo, 2014. Tese (Doutorado) do Programa de Enfermagem Fundamental da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. 2014.

GUALANDRO, S. F. M. A associação da anemia falciforme e hemoglobina fetal. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, São Paulo, v. 31, n. 6, p. 403-404. nov. 2009.

HAMERSCHLAK, N. et al. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea**. Rio de Janeiro: Palavra Impressa Editora, 2012.

HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H. **Fundamentos em hematologia**. 6 ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

INCA; MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Tópicos em transplante de células-tronco hematopoiéticas**. Rio de Janeiro, 2012. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/topicos_transplantes.pdf>. Acesso em: 16 mar 2016.

ISSI, H. B. et al. Transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas: orientações para pacientes e familiares. **Hospital de Clínicas**, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, v. 36. 2013.

JUNIOR F. C.; ODONGO, F. C. A.; DULLEY, F. L. Células-tronco hematopoiéticas de cordão umbilical: uma nova alternativa terapêutica. **Revista Médica**, São Paulo, v. 88, n. 1, p. 45-57, jan/mar, 2009.

LORENZON B. F.; NARDIN, J. M.; PESENTI, E. C. Mecanismos fisiopatológicos pulmonares em pacientes acometidos de anemia falciforme. **Cadernos da Escola de Saúde**, Curitiba, Paraná, v. 2, n. 14, p. 71-86. ago. 2015.

LUCARELLI, G. et al. Allogeneic cellular gene therapy in hemoglobinopathies—evaluation of hematopoietic SCT in sickle cell anemia. **Bone marrow transplantation**, London, v. 47, n. 2, p. 227-230, feb. 2012.

MAEDA, T. et al. Histopathology of bone marrow reconstitution after umbilical cord blood transplantation for hematological diseases. **Pathology International**, Australia, v. 58, n. 2, p. 126-130. feb. 2008.

MAJUMDAR, S. et al. Outcome of hematopoietic cell transplantation in children with sickle cell disease, a single center's experience. **Bone marrow transplantation**, London, v. 45, n. 5, p. 895-900, may. 2010.

MERCES, Nen Nalu Alves das . **Representações sociais sobre o transplante de células-tronco hematopoiéticas e do cuidado de enfermagem**. 2009. Tese (Pós-Graduação) do Programa de Enfermagem da Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2009.

NARAHASHI, Luciana et al. **Terapias com células-tronco humanas: avaliação dos aspectos regulatórios**. 2014. Dissertação (Pós-Graduação) do Programa de Vigilância Sanitária do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2014.

NASCIMENTO, J. D. et al A pesquisa no transplante de células-tronco hematopoiéticas. **Revista Baiana de Enfermagem**, Salvador, Bahia, v. 28, n. 1, p. 107-113, jan./abr. 2014.

PELIZARO, B. I. et al. Hydroxyurea in the sickle cell anemia: toxicity and effectiveness. **Journal Nurs UFPE**, Mato Grosso do Sul, v. 6, n. 8, p.1864-1870, ago. 2012.

RAMOS, J. T. et al. Mortalidade por doença falciforme em estado do nordeste brasileiro. **Revista de Enfermagem do Centro Oeste Mineiro**, Bahia, v. 5, n. 2, p. 1604-1612, maio/ago. 2015.

ROCHA, L. P. O. Assistência de enfermagem frente à problemática clínica de pacientes portadores de anemia falciforme. **Revista Eletrônica UNIVAR**. Barra do Garças, Mato Grosso, v. 2, n. 12, p. 44-48, 2014.

RODRIGUES, A. S. N.; NASCIMENTO, R. E.; CASTELO, N. M. Traço falciforme: o impacto na saúde pública. *Ciência Equatorial*. Macapá, Amapá, v. 2, n. 2, jun/dez. 2012.

ROTHER, E. T. Revisão sistemática x revisão narrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**. São Paulo, v. 20, n. 2, abr/jun. 2007.

SANTOS, C. L. T.; SAWADA, N. O.; SANTOS, J. L. F. Avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes submetidos ao transplante de células-trono hematopoéticas. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, Ribeirão Preto, São Paulo, v. 19, n. 6, nov/dez. 2011.

SANTOS, K. B. S. et al. Qualidade de vida pós-transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas. **Revista de Enfermagem da Universidade Federal de Juiz de Fora**. Juiz de Fora, Minas Gerais, v. 1, n. 1, p. 113-121, jan./jun. 2015.

SIMÕES, B. P. et al. Consenso brasileiro de transplante de células-tronco hematopoéticas: comitê de hemoglobinopatias. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, Ribeirão Preto, São Paulo, v. 32, n. 1, p. 46-53, nov. 2010.

SIMÕES, B. P. et al. Transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) em doenças falciformes. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. Ribeirão Preto, São Paulo, v. 29, n. 3, p. 327-330, ago. 2007.

SOUSA, W. B. et al. Criopreservação de células tronco e suas aplicações. **Revista Brasileira de Ciência, Tecnologia e Inovação**, Minas Gerais, v. 1, n. 1, p. 45-56, 2014.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS. **Atlas de Hematologia**. Goiânia, 2014. Disponível em: <<https://hematologia.farmacia.ufg.br/p/7041-drepanocitos>>. Acesso em: 20 mar 2016.

VIEIRA, A. P. R.; ALMEIDA, L. N. R. Doenças falciformes: do diagnóstico ao tratamento. **Revista Saúde**, Juiz de Fora, Minas Gerais, v. 4, n. 1-2, p. 05-12, jan./dez. 2013.

VIGORITO, A.; SOUZA, C. A. Transplante de células-tronco hematopoéticas e a regeneração da hematopoese. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. Campinas, São Paulo, v. 31, n. 4, p. 280-284, abr. 2009.

ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. **Hematologia: Fundamentos e prática**. 1 ed. São Paulo: Atheneu, 2004.

ZAGO, M. A.; PINTO, A. C. S. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. Ribeirão Preto, São Paulo, v.29, n. 3, p. 207-214, jul. 2007.