

THAINARA PEREIRA DA SILVA SAMPAIO

**TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS COMO
TRATAMENTO PARA CURA DA ANEMIA FALCIFORME**

São José do Rio Preto – SP

2023

THAINARA PEREIRA DA SILVA SAMPAIO

**TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS COMO
TRATAMENTO PARA CURA DA ANEMIA FALCIFORME**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial à obtenção do título de Especialista no curso de pós-graduação de Hematologia Clínica e Laboratorial, da Academia de Ciências e Tecnologia.

São José do Rio Preto - SP

2023

RESUMO

A anemia falciforme é considerada uma hemoglobinopatia hereditária, causada pela troca do ácido glutâmico pela valina na posição 6 da cadeia beta da hemoglobina, provocando assim deformidade na estrutura do eritrócito, podendo passar a ser chamado de drepanócito pela morfologia característica em forma de foice. Dessa forma, se torna necessário abordar a terapêutica de suporte que visa tratar ou minimizar as complicações proporcionadas pela doença, podendo ser feito uso de analgésicos, prevenção de crises vaso oclusivas, transfusão sanguínea, entre outros. Sendo assim, o presente artigo visa demonstrar a modalidade terapêutica de transplante de células-tronco hematopoiéticas como tratamento para possibilitar a cura da anemia falciforme. Pelo fato da realização do procedimento apresentar riscos, deve ser realizada uma análise para a escolha do tratamento da doença, assim, existem critérios a serem considerados para a indicação do transplante, visando que o benefício a ser oferecido ao paciente através do procedimento seja maior que os malefícios ocasionados pela doença. Portanto, o transplante de células-tronco hematopoiéticas é considerada a única opção de tratamento curativo para a doença, contudo, não é indicado para todos os pacientes.

Palavras-chave: Anemia Falciforme. Transplante de células tronco hematopoiéticas. Tratamento.

1 INTRODUÇÃO

A anemia falciforme pode ser compreendida como uma doença genética homocigota (SS) decorrente de uma mutação no gene da globina beta localizado na molécula de hemoglobina, onde ocorre a troca da base nitrogenada timina (T) pela adenina (A), ocorrendo assim a substituição do ácido glutâmico pela valina na posição 6 da cadeia beta no cromossomo 11. Consequentemente, há alteração da morfologia dos eritrócitos lesando a membrana, assim ele não consegue realizar sua travessia principalmente em vasos de pequeno calibre da forma adequada, já que essa alteração prejudica sua deformabilidade. Para realizar o diagnóstico dessa doença, pode ser usada a eletroforese de hemoglobina em conjunto com as alterações hematimétricas e citológicas ¹².

A morfologia das hemácias presentes na anemia falciforme, denominadas drepanócitos, podem acarretar complicações, e alguns exemplos são: dor em músculos e articulações, lesões em tecidos e órgãos, complicações oftalmológicas e cardiovasculares, acidente vascular cerebral e até mesmo o risco de óbito ¹⁰.

O tratamento aderido pelo SUS envolve imunobiológicos especiais, uso de analgésicos, prevenção de crises vaso oclusivas, transfusão sanguínea, antiinflamatórios, entre outros⁵. Contudo, o transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea, popularmente chamado de transplante de medula óssea, é o único capaz de curar o paciente da anemia falciforme, sendo considerado como opção de tratamento para os pacientes que desenvolvem comorbidades importantes que comprometem sua qualidade de vida e podem evoluir para o óbito ¹¹.

Nesse contexto, o transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico passou a ser incentivado pela comunidade científica e médica para os pacientes que expressavam maior necessidade, considerando o comprometimento da qualidade de vida e risco de óbito, sendo realizado em casos selecionados, já que esse é o tratamento citado até o momento como o que apresenta a possibilidade de cura da doença.

2 OBJETIVOS

Expor a modalidade do transplante de células-tronco hematopoiética como tratamento para a cura da anemia falciforme no Brasil.

3 METODOLOGIA

Foi realizado um levantamento bibliográfico sobre o tema abordado, para a seleção dos artigos foram utilizados as bases de dado do Scielo, PubMed e Google Acadêmico, utilizando como limitadores “transplante de medula óssea”, “anemia falciforme”, “tratamento”, “transplante de células”.

4 RESULTADOS

A anemia falciforme é uma doença genética causada por uma mutação no gene da globina beta da hemoglobina, onde ocorre a substituição do ácido glutâmico pela valina na posição 6, assim, conseqüentemente se tem uma modificação da molécula da hemoglobina considerada como normal e seria denominada hemoglobina A, para a hemoglobina considerada anormal denominada hemoglobina S. São portadores de anemia falciforme aqueles que possuem a forma homozigota da doença (SS) ².

Tendo essa mutação presente, ocorrem alterações na molécula de hemoglobina quando encontrada em estado desoxigenado pela polimerização reversível da HbS dentro da célula, pois a modificação que ocorre na estrutura da mesma acarreta alterações nas propriedades físico-químicas, contribuindo para que ocorra o evento chamado falcização, onde se tem a mudança da forma normal da hemácia para uma forma semelhante de uma foice, a qual é chamada drepanócito, sendo assim, ocorre alterações dos glóbulos vermelhos e da membrana eritrocitária. Portanto, quando há a desoxigenação pela presença da valina na posição 6, ocorrem contatos intermoleculares que dão origem a um agregado de hemoglobina polimerizada, tendo sua progressão com adição de moléculas sucessivas de HbS conforme a porcentagem de saturação de oxigênio da hemoglobina diminui. Ademais, esses agregados se alinham em fibras paralelas formando um gel de cristais líquidos chamados tactóides ².

Essa alteração é o que contribui para que ocorram as complicações da doença, pois o eritrócito não consegue se deformar para realizar seu trajeto em vasos de pequenos calibres, ocorrendo o favorecimento de episódios vaso-oclusivos que com a anemia é o que contribui para as principais complicações desses pacientes, podendo destacar as crises dolorosas, acidente vascular cerebral, síndrome torácica aguda, asplenia funcional e síndrome torácica aguda ¹².

O tratamento geralmente se baseia nas manifestações clínicas com medidas terapêuticas de suporte tratando os sintomas nas manifestações agudas da doença. São usados analgésicos, anti-inflamatórios não esteroidais, inalação de O₂, espirometria incentivada, transfusão sanguínea, levando em conta que nas manifestações crônicas também são tratados os sintomas, então podem ser usados penicilina, algumas vacinas podem ser recomendadas e transfusão sanguínea crônica. Ainda assim, um medicamento aprovado para tratar a anemia falciforme é a hidroxiureia, que auxilia na melhoria das manifestações clínicas da doença, diminuindo crises em geral ⁸.

Contudo, o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é considerado o único tratamento curativo para os pacientes com anemia falciforme. O Ministério da Saúde publicou no dia 01 de julho de 2015 no Diário Oficial da União a portaria nº30, que incorporou ao Sistema Único de Saúde, o transplante de células-tronco hematopoiéticas entre parentes, podendo ser a partir da medula óssea, sangue periférico ou de sangue de cordão umbilical ¹⁸. Esse é um tratamento onde ocorre a substituição de uma medula óssea doente ou deficitária, por células normais de medula óssea, para que assim se reconstitua a hematopoese considerada normal. Além disso, ele pode ser autogênico quando a medula ou as células precursoras da medula óssea são do próprio indivíduo transplantado, denominado também como receptor, ou alogênico quando as células são provenientes de outro indivíduo, que também pode ser chamado doador ¹⁰.

Em concordância com a Escola Europeia de Hematologia, existem alguns critérios para que o TCTH seja uma possibilidade para o paciente com doença falciforme, como: crises vaso-oclusivas recorrentes e/ou priapismo apesar do uso da hidroxiureia sendo dois ou mais episódios por ano, vasculopatia cerebral em ressonância magnética, qualquer anormalidade em exame angiográfico, osteonecrose em mais de uma articulação, AVE sem alteração cognitiva grave, aloimunização com dois ou mais anticorpos, fluxo sanguíneo na artéria cerebral média aumentado constantemente ao ultrassom doppler transcraniano e ocorrência de síndrome torácica aguda precoce ⁷. Portanto, o TCTH em doença falciforme é considerado para os pacientes que desenvolvem comorbidades importantes e que comprometem a qualidade de vida destes, podendo evoluir para o óbito, sendo assim, o TCTH alogênico que é o comumente realizado em casos de anemia falciforme, é considerado apenas em casos selecionados, onde o benefício do transplante seja maior que o risco do procedimento, e que a eficácia seja maior em relação as terapêuticas conservadoras utilizadas em relação a manutenção da qualidade de vida ¹¹.

Para que o procedimento possa ser realizado, é realizado um preparo onde são feitos testes simultâneos para verificar o estado do receptor para receber a medula e também do doador na fase antecedente ao transplante, portanto, são feitos exames laboratoriais e de imagem para avaliar funções cardiológica, renal, neurológica, hepática, renal, imunológica e pulmonar. Alguns exames realizados pelo receptor são: tipagem HLA, hemograma, tipagem ABO Rh, sorologias, eletrocardiograma, ecocardiograma, raio X de tórax, espirometria, ureia, creatinina, coagulograma, entre outros que também são realizados no doador ³. Entre os exames citados, é importante que os alelos HLA-DR,

HLA-B e HLA-A sejam o mais semelhante possível, já que são alelos polimórficos que, quando incompatíveis, podem causar complicações ⁶.

Antes da realização do TCTH, deve ser realizado um regime de condicionamento que pode ser mieloablativo ou não mieloablativo. O condicionamento mieloablativo consiste em a medula óssea ser eliminada de forma irreversível por meio de altas doses de quimioterapia ou radioterapia para depois da eliminação do fármaco do organismo, ser permitida a infusão das células tronco, enquanto o condicionamento não mieloablativo tem como objetivo reduzir a morbimortalidade e não eliminar completamente a medula óssea nos casos de transplante alogênicos, assim, se usa a imunossupressão para que as células doadas se proliferem no paciente sem que se tenha eliminação total das células-tronco da medula ⁹.

Após a execução do TCTH, em aproximadamente duas semanas pode ser observado o aumento das células, todavia, pode variar o período de acordo com a variação na recuperação individual dos pacientes. Ainda assim, pacientes que desenvolvem doença do enxerto contra hospedeiro crônica apresentam maior lentidão no processo e precisam de um tempo maior ¹⁹.

Grande parte dos pacientes apresentam de início uma contagem normal de leucócitos, eritrócitos e plaquetas, posteriormente, se pode ter quimerismo misto quando se encontra células do receptor e do doador, apesar das células presentes serem originadas apenas do doador, o que é denominado quimerismo completo ⁵. A avaliação da ocorrência do quimerismo é importante para auxiliar na intervenção terapêutica e consequentemente evitar rejeições ao transplante, mantendo o enxerto e introduzindo imunoterapia, além de determinar quais pacientes possuem maior risco de reincidência ¹⁷.

É importante que se faça um monitoramento do paciente também pelo risco de infecções, pois o paciente necessita de cuidados contra os agentes infecciosos além de apoio nutricional ¹. Além disso, nas primeiras semanas são realizadas reposições de hemácias e plaquetas, sendo que esses concentrados passam por um processo de irradiação para retirar a quantidade máxima possível de linfócitos presentes na bolsa, para que em consequência, diminua a frequência do quadro febril e melhore a recuperação vascular ¹³. Ademais, a doença do enxerto contra o hospedeiro pode atingir cerca de 50% no TCTH alogênico quando está na fase aguda ou crônica, ademais, infecções, crise hemorrágica, complicações cardiopulmonares e neurológicas também podem ocorrer nesse processo ¹⁵.

Os pontos positivos a serem ressaltados após a realização do procedimento nesses pacientes, é que a cura possibilitada pode contribuir significativamente para o prognóstico, tendo a sobrevida aumentada, não precisar mais ser submetido a frequentes transfusões sanguíneas, não sofrer mais com crises oclusivas dolorosas e as demais complicações causadas pela doença ¹⁷. Portanto, os benefícios que podem ser alcançados através do TCTH seria o estabelecimento da eritropoiese do receptor, estabilizar ou restaurar as funções de órgãos que possam ter sido afetados e evitar a morbimortalidade, já que o objetivo do TCTH é reestabelecer a hematopoese normal, conseqüentemente eliminando obstruções vasculares que são ocasionadas pelas hemácias falcizadas, além da lesão crônica e recorrente do endotélio vascular ¹⁶.

5 CONCLUSÃO

A anemia falciforme é uma doença que pode trazer graves complicações para a vida do indivíduo, tendo possibilidade do paciente chegar ao óbito. Portanto, levando em conta os malefícios que a doença traz para o paciente, devem ser considerados os benefícios que o TCTH pode proporcionar para ele e que excedem os riscos, já que essa opção de tratamento que é a única até o momento capaz de trazer a cura, dessa forma, a realização do procedimento contribui para um bom prognóstico aumentando a sobrevida do paciente e o possibilitando ter uma melhor qualidade de vida sem sofrer com as dores e demais tratamentos usados para amenizar os sintomas da doença, alcançando consequentemente o objetivo do procedimento em reestabelecer a hematopoese normal, eliminar obstruções vasculares e lesões crônicas do endotélio vascular.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anders, J. C., Soler, V. M., Brandão, E. M., Vendramini, E. C., Bertagnolli, C. L., Giovani, P. G. & Voltarelli, J. C. Aspectos de enfermagem, nutrição, fisioterapia e serviço social no transplante de medula óssea. *Medicina (Ribeirao Preto. Online)*, 2000, 33(4):463-485.
2. ANVISA. Manual de diagnósticos e tratamento de doenças falciformes. ANVISA, Brasília, 2001. Disponível em: <<https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/anvisa/diagnostico.pdf>>. Acesso em 25 de junho de 2023.
3. Ashorobi D, Bhatt R. Bone Marrow Transplantation In Sickle Cell Disease. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.
4. Castro JR CG, et al. Transplante de medula óssea e transplante de sangue de cordão umbilical em pediatria. *Jornal de Pediatria*, 2001; 77(5): 345-360.
5. Edwald, G. M. et al. Pesquisa de quimerismo pós-transplante de células troncohematopoiéticas em pacientes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre no ano de 2013. *Clinical and Biomedical Research, Porto Alegre*, 2014, 34:01-05.
6. Ferraz, M. H. C., Murao, M. Diagnóstico laboratorial da doença falciforme em neonatos e após o sexto mês de vida. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2007, 29(3): 218-22.
7. Gluckman E, Bernaudin F. Hematopoietic stem cell transplantation in patients with sickle cell disease. *European School of Haematology*, Carole Beaumont, Photis Beris, Yves Beuzard, Carlo Brugnara. 2006, 324-332.
8. Gouvêa CMCP, Ferreira R. Recentes avanços no tratamento da anemia falciforme. *Revista Médica de Minas Gerais*, 2018, 28:e-1984.
9. Hoffbrand AV, Moss PAH. Fundamentos em hematologia. Artmed, Porto Alegre, 2013.

10. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. Doença falciforme: diretrizes básicas da linha de cuidado. Ministério da Saúde, Brasília, 2015.

11. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas para a Doença Falciforme: Relatório de Recomendação. Ministério da Saúde, Brasília, 2015.

12. Naoum FA. Doenças que alteram os exames hematológicos. Atheneu, Rio de Janeiro, 2021.

13. Paula GGD, Novaretti MC, Pozzi DH, Chamone DA. Estudo da refratariedade plaquetária do dia 0 ao 50, em pacientes submetidos a transplante de medula óssea. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2004, 26:3-12.

14. Saboya R, Dulley FL, Ferreira E, Simões B. Transplante de medula óssea com doador familiar parcialmente compatível. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2010, 32:13-15.

15. Silva MDM, Bouzas LFS, Filgueira AL. Manifestações tegumentares da doença enxerto contra hospedeiro em pacientes transplantados de medula óssea. An. bras. dermatol, 2005, 80:69-80.

16. Silva IPM, Salim TR. Transplante de medula óssea alogênico para tratamento curativo de anemia falciforme em adolescente. Revista Eletrônica Acervo Saúde, 2022, 15:e10433.

17. Simões, BP. et al. Transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) em doenças falciformes. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. 2007, 29:327-330.

18. TOLEDO, K. SUS passa a oferecer transplante de medula óssea para tratar anemia falciforme. Agência FAPESP, julho. 2015. Disponível em:
<http://www.agencia.fapesp.br/sus_passa_a_oferecer_transplante_de_medula_ossea_pa_pa_tratar_anemia_falciforme/21453/>. Acesso em 25 de junho de 2023.

19. Vigorito A, Souza CA. Transplante de células-tronco hematopoéticas e a regeneração da hematopoese. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2009, 31:280-284.