



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA
COMISSÃO DE INTERNATO**

**ELEGIBILIDADE PARA TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO
HEMATOPOIÉTICAS EM PACIENTES FALCÊMICOS DE UM HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO NO NORDESTE DO BRASIL**

ANA CAROLINA NEVES ARAÚJO

Dr. OSVALDO ALVES DE MENEZES NETO

**ARACAJU
01/10/2018**

ANA CAROLINA NEVES ARAÚJO

**ELEGIBILIDADE PARA TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO
HEMATOPOIÉTICAS EM PACIENTES FALCÊMICOS DE UM HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO NO NORDESTE DO BRASIL**

Monografia apresentada à Universidade Federal de
Sergipe como um dos pré-requisitos para a
conclusão do curso de Medicina
Orientador: Dr. Osvaldo Alves de Menezes Neto

Aracaju 2018

ANA CAROLINA NEVES ARAÚJO



**ELEGIBILIDADE PARA TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO
HEMATOPOIÉTICAS EM PACIENTES FALCÊMICOS DE UM HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO NO NORDESTE DO BRASIL**

Autor: Ana Carolina Neves Araújo

Orientador: Osvaldo Alves de Menezes Neto

ELEGIBILIDADE PARA TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO
HEMATOPOIÉTICAS EM PACIENTES FALCÊMICOS DE UM HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO NO NORDESTE DO BRASIL

Monografia apresentada ao departamento de
Medicina como requisito parcial à conclusão do
curso graduação de Medicina da Universidade
Federal de Sergipe.

BANCA EXAMINADORA

Universidade Federal de Sergipe

Universidade Federal de Sergipe

Universidade Federal de Sergipe

DEDICATÓRIA

Dedico inicialmente a Deus, por manter-se como presença constante em minha vida. À minha família e amigos, pelo carinho e apoio incondicional ofertado. Ao meu amigo Márcio, fiel escudeiro, que comigo dividiu os percalços da graduação. Ao meu orientador, Dr. Osvaldo pela disponibilidade e confiança atribuída.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Distribuição genotípica amostral da população assistida no Hospital Universitário 52

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Perfil de elegibilidade para o transplante na amostra em pacientes 52

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Distribuição genotípica amostral da população assistida no Hospital Universitário 53

Figura 2. Perfil de elegibilidade para o transplante na amostra em percentual 53

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Indicações a administração de hidroxiureia em pacientes falcêmicos no Brasil 54

LISTA DE SÍMBOLOS E SIGLAS

AF	Anemia Falciforme
AIT	Ataque Isquêmico Transitório
AVC	Acidente Vascular Cerebral
DCV	Doença Cerebrovascular
DECH	Doença enxerto versus hospedeiro
DECHa	Doença enxerto versus hospedeiro aguda
DECHc	Doença enxerto versus hospedeiro crônica
DF	Doença Falciforme
DTC	Doppler Transcraniano
Fe²⁺	Íon Ferroso
Hb	Hemoglobina
HbA	Hemoglobina A
HbA₂	Hemoglobina A ₂
HbF	Hemoglobina Fetal
HbS	Hemoglobina S
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Resolução
HU	Hidroxiuréia
IEF	Eletroforese de Foco Isoelétrico
LDH	Desidrogenase Láctica
MCH	Complexo Principal de Histocompatibilidade
NO	Óxido Nítrico
O₂	Oxigênio
PNTN	Programa Nacional de Triagem Neonatal
SC	Hemoglobinopatia SC
STA	Síndrome Torácica Aguda
SS	Homozigoto para Hemoglobina S
A	Alfa
β	Beta
γ	Gama
δ	Delta

SUMÁRIO

I. REVISÃO DE LITERATURA	10
1. Introdução	10
2. Doença Falciforme.....	11
3. Histórico	12
4. Epidemiologia.....	14
5. Fisiopatologia	15
6. Diagnóstico	17
7. Quadro Clínico.....	17
<u>a)</u> Acidente vascular encefálico (AVC)	18
<u>b)</u> Síndrome torácica aguda.....	18
<u>c)</u> Osteonecrose	19
<u>d)</u> Retinopatia.....	19
<u>e)</u> Asma	19
<u>f)</u> Úlceras de membros inferiores	20
<u>g)</u> Crises algícas	20
<u>h)</u> Priapismo	20
<u>i)</u> Litíase biliar	21
<u>j)</u> Auto-esplenectomia	21
<u>k)</u> Sequestro esplênico.....	21
<u>l)</u> Cardiopatia.....	22
<u>m)</u> Nefropatia	22
<u>n)</u> Óbito	22
8. Tratamento Medicamentoso	22
9. Terapia transfusional	23
10. Transplante	24
11. Transplante de Medula óssea.....	25
12. Critérios de Inclusão e Exclusão.....	27
13. Complicações.....	28

14.	Prognóstico	29
II.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
III.	NORMAS DE PUBLICAÇÃO.....	35
IV.	ARTIGO CIENTÍFICO	39
1.	Resumo	40
2.	Abstract.....	41
3.	Introdução	42
4.	Pacientes e métodos.....	42
5.	Resultados.....	43
6.	Discussão	44
7.	Conclusão	48
8.	Referências Bibliográficas.....	49
V.	ANEXO	52

I. REVISÃO DE LITERATURA

1. Introdução

Os organismos mais desenvolvidos ao longo da evolução necessitaram de um sistema que proporcionasse maior eficácia nas trocas gasosas com o meio, portanto não poderiam depender apenas das difusões simples para tal feito, constituíram um complexo e astuto sistema especializado para desempenhar a função almejada ¹.

Nos mamíferos, essa função fica a cargo dos sistemas respiratório e circulatório, como também a elementos que constituem o sangue.¹ O transporte de oxigênio(O²) dos pulmões até os tecidos, é realizado por meio da hemoglobina contida no interior dos eritrócitos.³ Os mesmos também podem ser denominados como hemácias ou glóbulos vermelhos, são produzidos na medula óssea, possuem o formato de disco bicôncavo, são células anucleadas, constituídas por moléculas de hemoglobina (Hb) e compõem o sangue ².

A hemoglobina é uma hemoproteína, tetramérica, formada por quatro subunidades, compostas de dois pares de cadeias globínicas, sendo um par denominado de cadeias do tipo alfa (alfa- α e zeta- ξ), compostas por uma sequência de 141 aminoácidos, e o outro de cadeias do tipo não-alfa (beta- β , delta- δ , gama- γ e epsilon- ϵ), formada por 146 aminoácidos. Unida quimicamente a um núcleo prostético de ferro, a protoporfirina IX (heme) é responsável pela logística do oxigênio nos tecidos e coloração característica da hemoglobina ³.

No desenvolvimento humano, desde o período embrionário até a fase adulta ocorre uma constante modificação na composição das hemoproteínas, em detrimento das diferentes combinações das cadeias globínicas, que proporcionam uma variedade distinta de hemoglobinas. Elas são determinadas pelos genes dos cromossomos 11 e 16 ³.

Iniciando o ciclo, temos a produção das hemoglobinas embrionárias, presentes nos eritroblastos localizados no saco vitelino, que promovem a produção das hemoglobinas Gower-1 ($\xi 2 \epsilon 2$); Portland ($\xi 2 \gamma 2$); Gower-2 ($\alpha 2 \epsilon 2$), estas persistem por um período de até três meses do início da evolução gestacional.³

Já hemoglobina fetal ($\alpha 2 \gamma 2$) prepondera no período embriológico em decorrência do incremento, decaindo logo após os primeiros seis meses de vida. A produção das cadeias delta (δ) surge por volta da 25ª semana da gestação, em concentrações reduzidas permanecendo até o nascimento, aumentando lentamente e estabilizando-se por volta do sexto mês de vida em diante. Estas cadeias, quando ligadas às cadeias alfa (α), darão origem à hemoglobina A₂ ($\alpha 2 \delta 2$). A hemoglobina A ($\alpha 2 \beta 2$) está presente nos eritrócitos desde o nascimento, aumenta gradativamente após os seis meses iniciais de vida e é composta por dois pares de cadeias polipeptídicas alfa e beta. (GALIZA NETO; PITOMBEIRA, 2003, p. 52-53)

2. Doença Falciforme

É a enfermidade monogênica mais comum no país, caracteriza-se por ser uma condição genética autossômica recessiva. O termo doença falciforme (DF) é utilizado para se referir a todos os genótipos que causam uma síndrome clínica, cuja etiologia básica é a alteração estrutural na cadeia beta-globina, resultando na produção de uma hemoglobina anômala denominada de hemoglobina S (HbS), derivado do inglês *sickle*, que significa foice, surgindo assim a denominação doença falciforme (DF).^{5,8,9.}

Dentro das doenças hematológicas é a mais prevalente em todo mundo. Oriunda na Ásia Menor e na África, chegou as Américas em virtude do trabalho escravo, com a imigração forçada dos nativos africanos, e é hoje também encontrada em toda a Europa e Ásia. No Brasil, concentram-se principalmente nas regiões Norte e Nordeste do país. Acometendo também os brancos, em virtude da miscigenação característica dessa população.^{11,19.}

De acordo com o tipo de alteração presente na hemoglobina, pode-se classificar essa hemoglobinopatia em formas clínicas distintas: em homozigose, temos a anemia falciforme (AF), com o genótipo HbSS, ocorrendo quando o gene da hemoglobina S (HbS), é herdado de ambos os pais. Já as outras síndromes falcêmicas acontecem em virtude da combinação da HbS com outras hemoglobinas anômalas, como as hemoglobinas D e C, formando os genótipos Hb SD ou Hb SC, que geram quadros clínicos mais brandos que AF. Como também interações com a talassemias, quando é herdado um alelo β -talassemia associado a outro HbS, causando S β -talassemia (α,β^o e $\beta+$).^{5,7,8.}

O traço falciforme se apresenta quando apenas um gene de HbS é herdado, ficando assim o genótipo Hb AS. O traço não costuma provocar algum sintoma clínico, visto que a quantidade de HbS é inferior ao de HbA, o que dificulta a alteração molecular.^{7.}

A hemoglobina S na forma desoxigenada perde sua complexa estrutura quaternária e adquire uma estrutura primária em decorrência da polimerização hemoglobínica, tornando-se insolúvel e alterando a forma para uma estrutura que remete a uma foice: fenômeno da eritrofalciformação. Os eritrócitos falcizados sofrem alterações na membrana, levando a ruptura da própria e consequente lise celular, resultando em hemólise intravascular e ocasionando anemia hemolítica crônica, de grande relevância. (BRASIL, 2018, p.3)

Hoje se sabe que a hemólise intravascular é reconhecidamente um dos fatores centrais da fisiopatogenia da DF, compromete o metabolismo do óxido nítrico levando a vasculopatia proliferativa. Ainda dentro da fisiopatogenia temos alterações endoteliais que originam um processo inflamatório crônico.^{4.}

Segundo Brasil (2018, p.3) o endotélio lesado a parti da exposição do fator tecidual desencadeia a cascata da coagulação liberando multímeros de Fator de von Willebrand. Cuja expressão anormal das moléculas de adesão acentua a interação entre os elementos celulares sanguíneos e o endotélio vascular.

Segundo Galiza Neto e Pitombeira (2003, p.54) a vaso-oclusão ocorre em sua maioria nos pequenos vasos, apresentando-se como um evento fisiopatológico decisivo na gênese de grande parte dos sinais e sintomas presentes no quadro clínico dos falcêmicos, como o acidente vascular cerebral (AVC), as crises algícas, insuficiência renal crônica, necrose asséptica do fêmur, priapismo, retinopatia, síndrome torácica aguda (STA), sequestro esplênico, úlceras de membros inferiores.

É uma doença crônica que dependendo da hemoglobinopatia originaria, resulta em maior ou menor gravidade. Representando um significativo grau de sofrimento biopsicosocial para os seus portadores, ocasionando no comprometimento da qualidade de vida. Pode se apresentar associada a outras doenças e levar à invalidez. Tendo no transplante de células hematopoiéticas o único tratamento curativo na atualidade. ^{4,9,11.}

3. Histórico

Apesar do primeiro relato no Brasil datar de 1934, realizado por Álvaro Serra de Castro, esta doença surgiu nos países do centro-oeste africano, da Índia e do leste da Ásia, há cerca de 50 a 100 mil anos, entre os períodos paleolítico e mesolítico, visto como um costume secular existente nas tribos africanas, distribuídas por todo continente de tatuar os portadores da patologia com intuito de identificar a doença. Embora ainda não exista uma explicação que elucide o que levou a mutação do gene da hemoglobina normal (HbA) para o gene da hemoglobina S (HbS). ^{3,7,12.}

Na literatura médica, a primeira descrição científica ocorreu em meados de 1910, por James Bryan Herrick, publicado no Archives of Internal Medicine, através de um caso clínico de anemia falciforme, onde se observou a microscopia a presença anômala de hemácias alongadas e em forma de foice no esfregaço sanguíneo de Walter Clement Noel, jovem negro, originário de Granada (Índias Ocidentais), estudante do primeiro ano do Chicago College of Dental Surgery, admitido no Presbyterian Hospital com anemia. ^{3,12.}

O hematologista Victor Emmel, em 1917, observou *in vitro*, a transformação da forma bicôncava da hemácia para a forma de foice, e em 1922, Manson utilizou pela primeira vez o

termo anemia falciforme. Hanh e Gillepsie, em 1927, descobriram que a eritrofalciformação ocorria em virtude de uma baixa tensão de O₂ intracelular.³

A primeira publicação brasileira foi realizada por Álvaro Serra de Castro publicado no *Jornal de Pediatria*, em 1934, trata-se de um artigo relatando cinco casos clínicos, provenientes de estudos empreendidos no Hospital São Francisco de Assis, no Rio de Janeiro. Apesar de não apresentar valores estatísticos em seus achados, esse trabalho pode ser considerado um dos estudos pioneiros sobre a incidência da doença no país, pois foram realizadas análises sistemáticas em oitenta crianças negras, buscando hemácias falciformes (CASTRO apud CAVALCANTI; MAIO, 2011, p.385).

Em 1935, o médico patologista do Instituto Oswaldo Cruz (IOC), Arcanjo Penna de Azevedo, publicou primeiro a exposição de uma autópsia, e após dois anos divulgou um estudo histológico realizado em um paciente falcêmico. (AZEVEDO apud CAVALCANTI; MAIO, 2011, p.385). Em 1939 e 1940, foi publicado um trabalho sobre anemias hereditárias, remetendo a casos de anemia falciforme, elaborado por internos do curso de medicina, participantes da mesma equipe de Castro. (AZEVEDO; SANTOS apud CAVALCANTI; MAIO, 2011, p.385).

Entretanto apenas em 1942, no Rio de Janeiro, foi publicado o primeiro trabalho brasileiro com valores estatísticos, por João Maia de Mendonça, capitão-médico hematologista do Instituto de Biologia do Exército (IBE). Utilizando-se da nomenclatura proposta por Edgard Roquette-Pinto, em 1928, “Notas sobre os tipos antropológicos do Brasil”, Mendonça classificou uma amostra de 1.045 pessoas, em grupos denominados de melanoderms (negros), faioderms (descendentes de negros e brancos), xantoderms (descendentes de brancos e índios) e leucoderms (brancos). E entre os melanoderms e os faioderms, os subdividiu em três grupos, graduando em leve, moderada ou acentuada, de acordo com a “distribuição pigmentar” dos indivíduos. (MENDONÇA apud CAVALCANTI; MAIO, 2011, p.386).

A contribuição nacional com definição de base genética ocorreu em meados de 1947, por Accioly, onde pela primeira vez foi sugerido que a falciformação ocorria como consequência de uma herança autossômica recessiva, mas só em 1949, através dos trabalhos de Neel e Beet, é que se definiu a anemia falciforme como estado de homozigose.^{3,12}

Em 1949, Linus Pauling e colaboradores evidenciaram que ocorria uma diferente migração eletroforética entre a hemoglobina S e a hemoglobina A e F. Já em 1956, Ingram, demonstrou por meio de um processo de *fingerprint* (eletroforese bidimensional associada com cromatografia), que a AF era ocasionada pela substituição do ácido glutâmico por valina na cadeia β da hemoglobina, surgindo assim o conceito de doença molecular. Em 1978, os estudos de Kan e Dozy incentivaram a introdução de técnicas de biologia molecular no estudo da HbS.³

Em 1987, foi publicado o estudo elaborado por Naoum e colaboradores com uma amostragem de 55.217 pessoas oriundas de quarenta cidades brasileiras, foi considerado um dos maiores trabalhos de triagem populacional do país.¹⁰

Um amplo estudo multicêntrico, na década de 80, demonstrou que a administração de penicilina precocemente, em recém-nascidos portadores de AF, impactava positivamente na sobrevivência dos mesmos, reduzindo a mortalidade nos primeiros cinco anos de vida. Elaborando um marco na história dessa patologia, pois refletiu nos programas de triagem neonatal em todo o mundo, visto que passaram a incluir a pesquisa da hemoglobina S, conforme sua distribuição populacional.¹⁰

No Brasil, em 1992, o Ministério da Saúde (MS) institucionalizou a Triagem Neonatal no Sistema Único de Saúde (SUS), na primeira fase abordou somente a fenilcetonúria e o hipotireoidismo congênito. A partir de 2001, através da Portaria 822/01 do MS foi criado o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), incluindo as hemoglobinopatias.^{19,20}

Com a adição das hemoglobinopatias no programa de triagem, notou-se a necessidade da elaboração de um sistema de acompanhamento desses pacientes de forma efetiva. O Ministério da Saúde, estabeleceu em 2005 por meio da portaria nº 1.391 GM/MS a criação da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme e outras Hemoglobinopatias, para atender as demandas desses pacientes e possibilitar uma melhor assistência.^{10,19,28}

4. Epidemiologia

A doença falciforme (DF) é relevante no contexto clínico, social e epidemiológico. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que 270 milhões de pessoas no mundo possuam genes que induzam a presença de hemoglobinas (Hb) anômalas, desses aproximadamente 80% são portadores de DF.^{9,33}

No Brasil, acredita-se que cerca de 25.000 a 30.000 pessoas tenham doença falciforme, e que o número anual de recém-nascido gire em torno de 3.500. A distribuição do gene da hemoglobina S, no país é bastante heterogênea, em detrimento da variabilidade étnica da populacional. Sendo assim, nas regiões Norte e Nordeste há uma prevalência em torno de 10%, enquanto nas regiões Sul e Sudeste a prevalência não ultrapassa 3% da população.^{9,19}

De acordo com os programas estaduais de triagem neonatal temos uma incidência na Bahia de 1:650, no Rio de Janeiro 1:1.300, e em Pernambuco, Maranhão, Minas Gerais, Goiás 1:1.400, já no Espírito Santo 1:1.800, São Paulo 1:4.000, Rio Grande do Sul 1:11.000, Santa Catarina e Paraná 1:13.500 de nascidos vivos.¹⁸ Em Minas Gerais (PTN-MG), cerca de 250

mil recém-nascidos por ano possuem o traço falciforme, representando uma incidência de 3,3%.^{8,9,13.} A prevalência do traço falcêmico, na população brasileira varia entre 2% a 8%, ultrapassando a casa dos sete milhões de indivíduos.^{14.}

Estima-se que no país, 25% das crianças portadoras de DF não cheguem aos cinco anos de vida. Além da elevada taxa de mortalidade perinatal que varia entre 20% a 50%. Foi observado ainda que 78,6% dos óbitos ocorreram antes dos 30 anos, desses 37,5% acometeram menores de nove anos.^{6,28.}

5. Fisiopatologia

A fisiopatologia da doença falciforme (DF) deriva diretamente da anormalidade molecular representada pela presença da hemoglobina S (HbS). A polimerização também denominada de gelificação, ocorre apenas na forma desoxigenada da HbS, poupando as outras conformações como a meta-HbS, carboxi-HbS ou cianometa-HbS. A presença da hemoglobina fetal (HbF) tende a inibir a polimerização, resultando na diminuição da sintomatologia clínica nos pacientes com elevados níveis de HbF. Caso semelhante ocorre com a hemoglobina A (HbA), já que a sua participação neste fenômeno é muito discreto, isso justifica a razão para quase ausência de manifestações clínicas nos heterozigotos para o gene da HbAS.^{3,15,22,33.}

Na anemia falciforme (AF) cujo genótipo é HbSS, temos a substituição de uma base nitrogenada, adenina por timina (GAT → GTT), no sexto códon do éxon 1 no DNA do cromossomo 11. Originando uma hemoglobina mutante, a hemoglobina S, a qual possui propriedades físico-químicas bastante diferentes da hemoglobina A e F, em decorrência da perda de cargas elétricas por molécula de hemoglobina, em virtude da produção de valina ao invés de ácido glutâmico, resultando na modificação da estrutura molecular da cadeia beta globina. As alterações não ficam somente a cargo da estrutura molecular, mas também afetam a estabilidade e solubilidade da mesma, quando desoxigenada, acarretando no possível aumento das polimerizações.^{3,15,33.}

A gravidade da AF está diretamente relacionada ao haplótipo, nome dado ao padrão de combinação dos sítios polimórficos de um cromossomo. Já que o mesmo, “influencia na regulação da síntese dos níveis de HbF e na relação entre as concentrações de HbS e HbF no indivíduo adulto” (GALIZA NETO; PITOMBEIRA, 2003, p.55). Os haplótipos do gene da β S- globina mais conhecidos são Benin, Bantu, Senegal, Camarões e Árabe-Indiano, surgiram em diferentes grupos populacionais com composição genética distintas apresentando mutação

semelhante. No Brasil, ocorre o predomínio do haplótipo Banto, seguido do Benin e por último o Senegal com raros casos. Esse último possui níveis mais elevados de HbF, como também o Árabe-Indiano, que não ocorre no país, correspondendo à forma menos sintomática da AF.^{3,15,22.}

Já na hemoglobinopatia SC (HbSC) ocorre a hemoglobina C (HbC), fruto de uma mutação, com a substituição do ácido glutâmico por lisina (GAG → AAG), no mesmo códon da HbS. Apesar da HbC não participar efetivamente do processo de gelificação, seus portadores, não estão isentos de complicações, em virtude dos níveis mais elevados de hemoglobina e maior viscosidade sanguínea, as retinopatias, osteonecroses, crises vaso-oclusivas e infecções são frequentes na HbSC.^{15,22,33.}

Os genótipos S/ β^0 talassemia e S/ β^+ talassemia decorrem da mutação do gene beta (β) no códon 39, como as mutações IVS- 1-110 (G→A) e IVS-1-6 (T→C), o primeiro geralmente associado a quadros com evolução mais grave. O gene β^0 talassemia corresponde a ausência na produção de HbA, já o S/ β^+ talassemia, produz quantidades reduzidas de HbA, clinicamente os pacientes com S/ β^0 talassemia têm evolução semelhante a AF.^{15,22,33.}

As moléculas de HbS modificam a sua conformação molecular, no estado de baixa tensão de oxigênio, devido à presença da valina interagido com o receptor fenilalanina (β -85) e leucina (β -88), na molécula de HbS mais próxima. Dando origem a formação de polímeros que se organizam em longos filamentos, compostos por 14 fibras de desoxiemoglobinas, progredindo com o alongamento e alinhamento de mais fibras, criando uma estrutura multipolimérica, dando a hemácia uma forma alongada, ou seja, em foice ou falcizadas.^{3,15,33.}

O fenômeno de falcização possui três variáveis independentes: “grau de desoxigenação, concentração intracelular de hemoglobina S e presença ou ausência de hemoglobina F.” (GALIZA NETO; PITOMBEIRA, 2003, p.54) “Para que as moléculas de HbS se agreguem é necessário que, além de desoxigenadas, estejam em elevadas concentrações, o que facilita sua associação” (ZAGO; PINTO, 2007, p.208).

A eritrofalciformação não ocorre de maneira instantânea, necessitando de um retardo na reoxigenação da hemoglobina e circulação das hemácias. Causando danos em todos os órgãos do paciente. Porém, alguns desses são mais acometidos dos que outros, por exemplo, no baço ocorre o predomínio de repetidos infartos, resultando em fibrose e destruição do órgão, denominando-se de auto-esplenectomia.^{3,15.}

A desidratação celular é uma das consequências da polimerização da HbS, que acontece em virtude das perdas de íons potássio (K^+) e o aumento da concentração dos íons cálcio (Ca^{++}). Outra alteração de caráter relevante refere-se à diminuição ou ausência da

elasticidade celular, que leva ao aumento da viscosidade intracelular, da gelificação da HbS e da rigidez da membrana, ocasionado pelas altas concentrações de HbS. A associação desses fatores com a maior adesão molecular, entre as hemácias e o endotélio, realizada pelas moléculas da membrana celular como fosfatidil-serina (PS) e CD36 e pelo complexo de integrina $\alpha 4\beta 1$, trombospondina, fator de von Willebrand e fibronectina, correspondendo aos mecanismos fisiopatológicos das isquemias teciduais em decorrência da presença de trombos na micro e na macrocirculação.^{3,15.}

As alterações físico-químicas na estrutura das hemácias e em sua membrana refletem nas modificações moleculares que acontece no meio intracelular que, por conseguinte gera uma cascata de eventos demonstrando a gênese da fisiopatologia da DF. Consequência da relação de três mecanismos: “a adesão de eritrócitos, granulócitos, monócitos e plaquetas ao endotélio vascular; produção de intermediários inflamatórios, como citocinas e alterações do metabolismo de óxido nítrico (NO)”(ZAGO; PINTO, 2007, p.208-209).

6. Diagnóstico

O diagnóstico da DF é estabelecido por meio da presença da HbS e suas alterações moleculares como fora exposto anteriormente, a comprovação se dá através da realização de exames laboratoriais como a eletroforese de hemoglobina em acetato de celulose com pH 8.4, em gel de ágar com pH 6.2, e teste de solubilidade da hemoglobina em tampão fosfato concentrado. Pode ser utilizado ainda, a cromatografia líquida de alta performance (HPLC) ou eletroforese com focalização isoeletrica (IEF), como também a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), seguida de sequenciamento do DNA ou digestão com uma enzima de restrição apropriada.^{4,22.}

A eletroforese em pH alcalino proporciona as análises qualitativas e quantitativas das frações de hemoglobina. Geralmente os métodos utilizados no programa de triagem neonatal (PTN) são a IEF ou a HPLC, que apresentam DF ao detectar bandas ou picos de hemoglobina S (SS, SC, SD ou S/ β talassemia). Se o método utilizado no PTN for o HPLC, somente nos casos onde ocorram alterações no exame, serão realizado o IEF para confirmação diagnóstica.^{4,18,23.}

7. Quadro Clínico

A DF resulta em dano a múltiplos órgãos, possui uma evolução imprevisível e as manifestações clínicas se apresentam ao longo do tempo. Geralmente a abertura do quadro se inicia a partir dos três meses de idade perdurando por toda vida, com gravidade variável entre

os indivíduos. Segundo a fisiopatologia podem ser classificados em dois eventos principais: a vaso-oclusão e a hemólise crônica, estes associados terminam por lesar progressivamente os diversos tecidos e órgãos como: pulmões, coração, ossos, rins, fígado, retina, pele, e incluindo ainda alterações no crescimento seguido de atraso puberal. O fenômeno da vaso-oclusão também leva à destruição progressiva do baço e consequentemente à autoesplenectomia, sendo responsável pela susceptibilidade a infecções graves. Outras intercorrências relevantes são a síndrome torácica aguda, e as infecções bacterianas, que com as crises álgicas levam a internações hospitalares, morbidade e mortalidade.^{6,9,20,23,31,33.}

a) Acidente vascular cerebral (AVC)

O AVC está relacionado com morbimortalidade elevada, apresentando manifestações focais podendo incluir hemiparesia, hemianestesia, deficiência do campo visual, afasia e paralisia de nervos cranianos, como também sinais mais generalizados, a exemplo do coma e das convulsões. Apesar da existência de recuperação completa, o dano intelectual e as sequelas neurológicas graves não são infrequentes. Repercutindo negativamente no desempenho acadêmico e consequentemente dificultando uma melhor inserção no mercado de trabalho.^{18,28,35.}

Dentre as complicações neurologias, os AVC isquêmicos ou hemorrágicos nos pacientes com AF e S/ β^0 talassemia possuem uma prevalência em torno de 5%, chegando a ocorrer em 10% dos pacientes com AF que possuem fatores de risco como ataque isquêmico transitório (AIT) prévio, níveis baixos de hemoglobina, o aumento do fluxo vascular em Doppler transcraniano.^{28,33.}

Estudos estimam que ao decorrer da vida as chances da ocorrência do primeiro evento só aumentam com a idade, 22% das crianças com AF já possuem anormalidades detectadas na ressonância magnética, e aos 45 anos um paciente com AF, possui uma probabilidade de 25% no desenvolvimento do primeiro AVC. Pacientes que não receberam a profilaxia e medidas secundárias, como transfusões crônicas e transplante, tem entre 60% a 90% de chance de desenvolver um novo evento isquêmico.^{28,33.}

a) Síndrome torácica aguda

Em sua sintomatologia tem-se dor torácica, tosse, dispneia, taquipneia e hipoxemia. É caracterizada pela presença de infiltrado pulmonar novo, em radiografia de tórax. A hipercapnia não é um achado incomum, e nas crianças pode haver febre em 85% dos casos. Possui como etiologia infecções, embolia de medula óssea necrótica, vaso-oclusão pulmonar e

sequestro pulmonar. Ocorre com maior frequência entre os pacientes portadores de AF seguido pelos S/ β^0 talassemia, e tem uma prevalência três vezes maior nas crianças do que nos adultos.^{18,22.}

Na gênese da fisiopatologia encontram-se as infecções primárias ou secundárias por *Mycoplasma*, *Legionella* e *Chlamidia*, porém um estudo americano demonstrou que em pacientes com idade inferior a 20 anos, os agentes etiológicos, causadores da STA não foram identificados em mais de 40% dos casos.^{15.}

b) Osteonecrose

É causada pela isquemia óssea crônica em territórios pouco vascularizados. Pode acometer a cabeça do úmero e do fêmur e os corpos vertebrais, sendo a necrose asséptica da cabeça do fêmur a complicação mais prevalente na população falciforme. A base do tratamento sintomático é a analgesia feita de modo contínuo, porém com controle pouco satisfatório na grande maioria dos casos. Como tratamento definitivo se tem a colocação de próteses ortopédicas, que apresentam uma meia vida curta em decorrência das altas taxas de infecções associadas ao procedimento, restringindo sua utilização para casos com comprometimento importante na deambulação. Já existem no mercado próteses mais modernas (*cementless arthroplasty*) proporcionando uma redução nas complicações intra-operatórias e pós-operatórias e consequentemente aumento na eficácia deste tratamento.^{15,22.}

c) Retinopatia

Na DF os genótipos SC, S/ β^0 talassemia, e AF apresentam maior risco para complicações oculares que cursam com infartos orbitários, e alterações conjuntivais, uveais, papilares, e principalmente hemorragias retinianas e retinopatia proliferativa. Esta última resultante de lesões oclusivas arteriolares que levam a microaneurismas e proliferação neovascular colateral, esse é um importante precursor no desenvolvimento de complicações amauróticas, precedendo o desenvolvimento de hemorragia vítrea ou descolamento de retina. A retina periférica e a macula parecem ser os locais mais suscetíveis à oclusão vascular, onde as lesões são mais evidentes e destrutivas, podendo ocasionar cegueira.^{22,24,35.}

d) Asma

É uma patologia que influencia negativamente no decorrer da DF causando maiores intercorrências, como o aumento no número de crises vaso-oclusivas e síndrome torácica

aguda (STA). Foi visto a existência de uma associação entre a asma e a hipertensão pulmonar em criança, sugerindo um mecanismo compartilhado por ambos e relacionado à hemólise crônica.^{13.}

e) Úlceras de membros inferiores

Acometem aproximadamente 10% das pessoas com DF, principalmente os adolescentes e os adultos jovens portadores de AF. Tem origem de forma espontânea, por hipóxia tissular (em decorrência das crises vaso-oclusivas crônicas), por lesões traumáticas, contusões ou picadas de insetos. Geralmente trata-se de lesões exsudativas, de tamanhos variáveis e com margens definidas. Costumam ser extremamente dolorosas, de difícil tratamento e com alto índice de recorrência. Localizadas em sua maioria no terço inferior da perna, sobre e ao redor do maléolo medial ou lateral e, em algumas ocasiões, sobre a tíbia ou o dorso do pé.^{18.}

f) Crises algicas

Trata-se do problema clínico mais frequente na DF e comumente o primeiro a se manifestar. Tendo como etiologia o dano tissular isquêmico em decorrência da obstrução do fluxo sanguíneo, tem duração de dias, mas pode se prolongar por semanas. As causas de precipitação são acidose, desidratação, exposição ao frio, febre, hipóxia e infecção. Nos idosos a depressão e exaustão física são os fatores mais relevantes.^{6,18.}

As manifestações clínicas se caracterizam pela presença de dor severa nas extremidades, no abdômen e nas costas, podendo ser simétrica ou não, de caráter migratório e com presença de sinais flogísticos. Nas crianças, uma grande parte ocorre como dactilite conhecida como síndrome mão-pé, que se limita aos primeiros anos de vida.^{15,18.}

Na maioria dos casos, se faz necessário à realização do diagnóstico diferencial com artrite séptica, febre reumática, sinovite e osteomielite, como também abdômen agudo cirúrgico ou infeccioso, ou processos ginecológicos já que a dor abdominal da crise pode mimetizar esses eventos. As pneumonias nas crianças, principalmente que acometem as bases pulmonares, costumam cursar com dor abdominal.^{18.}

g) Priapismo

É uma complicação frequente que consiste numa ereção dolorosa do pênis, incidindo com episódios breves e recorrentes ou episódios longos possibilitando o desenvolvimento de impotência sexual. Acomete homens em idades diversas, e está diretamente ligada aos níveis

reduzidos de hemoglobina e presença dos indicadores de hemólise como o reticulócitos, bilirrubina, desidrogenase láctica e aspartato e aminotransferase. Não tem demonstrado grande responsividade a HU, e fora observado em estudos uma correlação entre o priapismo e a hipertensão pulmonar, onde os que possuem história de priapismo têm cinco vezes mais chances de desenvolver hipertensão pulmonar em relação aos outros doentes.^{18,28.}

Como complicação além da hipertensão pulmonar se tem o edema escrotal, aumento da próstata, e disfunção sexual em 46% dos casos. Ainda pode ocorrer dor abdominal e perineal, disúria ou retenção urinária.^{18.}

h) Litíase biliar

Acomete a maioria dos genótipos da DF, pode ocorrer de forma assintomática ou sintomática, este último apresentando os sintomas clássicos como náuseas, vômitos, dor no quadrante superior direito e empachamento. Tendo como principal etiologia a hemólise crônica, as principais complicações são a colecistite, obstrução do ducto biliar e menos frequente a pancreatite aguda.^{18.}

i) Auto-esplenectomia

Comum entre os pacientes com AF, que não se submeteram ao regime de transfusões irregulares durante a infância. Ocorre em virtude de numerosos episódios de infartos esplênicos, que levam a fibrose e a destruição anatômica do órgão nos primeiros anos de vida. Podendo evoluir com perda de função e apresentando um alto risco para o desenvolvimento de infecções graves, causadas pelos agentes *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* e *Klebsiella* sp., que geram meningites ou septicemias graves associadas a mortalidade elevada na primeira infância. Como medida profilática tem-se a administração da vacina antipneumocócicas e a profilaxia com penicilina que resultaram na diminuição significativa da morte súbita nas crianças.^{15.}

j) Sequestro esplênico

É a segunda causa de morte entre as crianças com AF, caracteriza-se por um quadro de instalação rápida com palidez, aumento do volume do baço, dor abdominal e fraqueza súbita. Ocorre ainda uma queda súbita do nível de hemoglobina, com risco de choque hipovolêmico e morte, desencadeado ou não por processos infecciosos. Na AF pode ocorrer a partir dos dois meses de idade até por volta dos três anos de vida. Nos pacientes com outros

genótipos da DF, ocorre em uma faixa etária maior. A brevidade da identificação e tratamento é de fundamental, impactando na redução da mortalidade.^{18,20.}

k) Cardiopatia

As manifestações cardíacas cursão com isquemia miocárdica, menos frequente, e insuficiência cardíaca com disfunção diastólica e sistólica, podendo ocorrer doença valvar em 2% dos pacientes. Comumente se origina em virtude da circulação hiperdinâmica secundária a anemia. A presença dessas patologias aumenta o risco de mortalidade principalmente se associados a doenças pulmonares. Nos achados radiológicos encontra-se uma cardiomegalia global mesmo em pacientes jovens. Podendo ainda ser evidenciado as artérias pulmonares proeminentes e aumento no padrão da vascular pulmonar. Nas crises vaso-oclusivas e principalmente na STA notou-se um aumento das pressões pulmonares.^{4,22.}

l) Nefropatia

As alterações decorrem em virtude das características do próprio órgão, vistos que este propicia a ocorrência da gelificação. Já que possui baixas tensões de O₂, pH ácido e alta tensão osmótica, culminando na ocorrência de infartos na medula renal e consequente hematúria e hipostenúria. Além de hipercalemia, em virtude da redução de excreção de potássio. A proteinúria esta presente em 26% dos pacientes com DF, apresentando lesão com aumento glomerular ou glomeruloesclerose.^{22.}

m) Óbito

Os óbitos ocorrem comumente entre os adultos jovens, refletindo a gravidade da doença. Tem como causas mais frequentes a falência de órgãos especialmente a insuficiência renal, o acidente vascular cerebral (AVC) e as complicações das crises vaso-oclusivas agudas, como crises de dor e STA. Um estudo demonstrou que na década de 90, os portadores de AF não chegavam os 50 anos. Já na HbSC, foram registrados uma idade média de óbitos que giravam em torno dos 60 anos de vida, nos homens e nas mulheres um pouco mais alta chegando aos 68 anos.^{6,15,28,33.}

8. Tratamento Medicamentoso

No Brasil, a portaria de nº 872 do Ministério da Saúde, de 6 de novembro de 2002, aprovou o uso de hidroxiuréia (HU) para pacientes com DF criando um novo capítulo na

história da DF, no país. O uso da HU obteve um impacto significativo na melhora da qualidade de vida dos pacientes, na redução do número de crises vaso-oclusivas como também na diminuição de internações, tempo de internamento, ocorrência de STA e consequentemente número de eventos neurológicos agudos. Somente em 2013, o Ministério da Saúde regulamentou o uso de HU em crianças menores de 3 anos.^{4,19,21,28.}

O que se conhece sobre o mecanismo de ação da HU, é que ela atua na inibição da enzima ribonucleotídeo redutase, promovendo aumento na síntese da HbF, reduzindo a polimerização intraeritrocitária da HbS em condições de desoxigenação. Auxiliando no aumento da síntese e biodisponibilidade de óxido nítrico e hidratação eritrocitária. Atua ainda na redução da hemólise, da expressão de moléculas de adesão e de neutrófilos, proporcionando uma diminuição dos fenômenos inflamatórios e vaso-oclusivos com o objetivo de evitar danos irreversíveis aos órgãos.^{4,21,33.}

Com o advento da HU foram obtidos resultados expressivos no tratamento da DF, porém em algumas situações específicas demandam uma atenção especial, visto que uma parcela dos portadores de DF não apresentam respostas adequadas à medicação e podem desenvolver complicações graves ainda jovens. Portanto, atualmente o desafio maior tem sido identificar os preditores de gravidade buscando estabelecer uma classificação dos pacientes e indicar o tratamento mais adequado.^{28,33.}

9. Terapia transfusional

A terapia transfusional com concentrado de hemácias tem sido empregada com o objetivo diminuir as complicações graves. Demonstrado melhora do quadro clínico, com redução da taxa de internações, de crises-oclusivas e da STA. Aproximadamente cerca de 30% dos pacientes com DF são mantidos em regime crônico de transfusão.^{19.}

Pacientes com DF em regime hipertransfusão, após a infusão de 10 a 20 unidades de concentrados de hemácias desenvolve sobrecarga de ferro, e em poucos meses podem apresentar elevadas concentrações hepáticas de ferro, ocasionando em maiores complicações, como doenças cardíacas e morte precoce.^{19.}

Estudos demonstraram que a sobrecarga de ferro é um fator determinante de morbimortalidade em pacientes com AF, pois apresenta um maior risco para a ocorrência de crises vaso-oclusivas, insuficiência de órgãos e morte. Tornando, a quelação de ferro fundamental no tratamento desses pacientes. No país, desde 2006 pode-se fazer uso do deferasirox, um quelante ferro disponível no mercado brasileiro.^{19.}

Além da sobrecarga de ferro existem outras complicações inerentes ao regime hipertransfusional, como a hiperhemólise, aplasia transitória e aloimunização eritrocitária. Essa última se encontra como critério para modificação terapêutica, possibilitando a realização do transplante.^{40.}

A aloimunização eritrocitária relaciona-se com a idade, sexo, número de transfusões prévias e diferenças fenotípicas entre os doadores e receptores. A fisiopatologia ocorre a partir do reconhecimento dos antígenos eritrocitários, proteínas e glicoproteínas de membrana com a formação de anticorpos e células de memória, resultando na redução da disponibilidade de eritrócitos compatíveis para novas transfusões.^{40.}

10. Transplante

O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) atualmente é uma das modalidades terapêuticas utilizadas no tratamento das hemoglobinopatias, sendo o único tratamento curativo no momento para DF. É recomendado a partir de indicações precisas para sua realização. Este procedimento consiste na substituição da medula óssea doente do paciente por uma medula sadia, que não apresente células anormais, reconstituindo assim a hematopoese normal, eliminando as obstruções vasculares causadas pelas hemácias falcizadas e as lesões recorrentes ao endotélio vascular.^{26,27,31,33.}

As células-tronco hematopoiéticas originam-se da medula óssea, sangue periférico ou sangue do cordão umbilical, possibilitando o transplante nessas três modalidades. Denominamos o tipo de transplante conforme o doador das células-tronco, assim será alogênico quando as células de uma pessoa não doente forem infundidas em outra, sendo esta aparentada ou não. Autogênico quando as células enxertadas são provenientes do próprio indivíduo ou ainda no caso de irmãos gêmeos chamamos de singênico.^{25,29.}

Classifica-se ainda utilizando o método de preparação ou condicionamento para realização do procedimento, sendo assim temos o tipo mieloablativo onde se faz necessário à utilização de agentes quimioterápicos como a ciclofosfamida, bussulfano, etoposide, irradiação parcial ou corporal total e outros imunossupressores em doses maciças, comumente letais caso não haja a infusão posterior das células hematopoéticas. E os tipos não-mieloablativo e de intensidade reduzida que fazem uso principalmente de agentes imunossupressores ou doses reduzidas com baixa toxicidade.^{29,31,32.}

Para que se obtenha sucesso no procedimento é necessário que as células infundidas se proliferem de forma contínua no receptor evitando rejeição, de modo que o sistema

imunológico gerado pelo doador tolere os tecidos do receptor, reduzindo as chances do desenvolvimento tardio ou incompleto do enxerto e da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) grave e fatal.^{25,29.}

O complexo principal de histocompatibilidade (MHC), que no ser humano denomina-se de sistema do antígeno leucocitário humano (HLA), localizado no braço curto do sexto cromossomo, compostos por HLA Classe I (A, B e C) e Classe II (DR, DQ e DP), é considerado o sistema genético mais polimórfico do organismo. Onde foram identificados mais de 2.800 variantes alélicas e sua descoberta foi determinante para o sucesso do transplante e sua consolidação terapêutica, já que as moléculas do MHC desempenham um papel fundamental na ativação dos linfócitos T e a iniciação da resposta alogênica.^{25,30.}

A compatibilidade tornou-se fundamental para viabilidade do procedimento. Grande parte dos transplantes alogênicos são realizados por doadores familiares HLA idênticos, geralmente trata-se de irmãos com os três *loci* HLA-A, -B, -DR idênticos com o receptor. Os irmãos têm 25% de chance de compatibilidade enquanto os outros membros da família apenas 5%. As complicações do procedimento são proporcionais às quantidades de incompatibilidade.^{25.}

A DF é fenotipicamente bastante variável o que dificulta o estabelecimento de preditores de pior evolução clínica, excetuando duas situações consideradas de risco para evolução grave. A primeira a presença de um fluxo sanguíneo na artéria cerebral média persistentemente aumentada, ou seja, fluxo acima de 200 cm/s no Doppler transcraniano, representando um risco de 40% para o desenvolvimento de AVC. Já o segundo é a ocorrência do STA.^{28,30.}

A incorporação do TCHT alogênico ao SUS pode ofertar aos pacientes com complicações orgânicas e com evolução desfavorável, uma esperança real de cura. Ainda não foram estabelecidos com clareza, os preditores de prognóstico ao procedimento, porém todo paciente que apresente sinais de gravidade na evolução clínica deve ser aconselhado a procurar um possível doador na família.^{33.}

11. Transplante de Medula óssea

Em 1950, foi identificado o complexo maior de histocompatibilidade (MHC) decorrente da observação da aglutinação de leucócitos oriundos de doadores, demonstrado após junção destes com soro de pacientes pós-reações transfusionais febris. Posteriormente

foram realizados outros estudos que revelaram no soro de mulheres múltíparas, a presença de anticorpos contra proteínas leucocitárias de outros indivíduos.²⁵

No final da década de 60, após inúmeras tentativas surgiram os primeiros resultados positivos do procedimento, utilizando-se de receptores e doadores aparentados HLA- idênticos, o que possibilitou a elucidação da importância do sistema de antígenos leucocitários humanos (HLA), a partir dos conhecimentos conquistados na imunologia.²⁵

Em Minnesota, nos Estados Unidos no ano de 1968 foi realizado com sucesso o primeiro transplante de medula óssea (TMO) em uma criança portadora de imunodeficiência combinada, no ano seguinte, em Seattle um paciente portador de leucemia se submeteu ao TMO aparentado, após ter feito sessões de radioterapia em altas doses de irradiação difusa como medida de condicionamento.³⁰

No Brasil, somente em 1979 iniciou-se o transplante de medula óssea no país, a partir de um grupo pioneiro de hematologistas da Universidade Federal do Paraná. Após quatro anos, foi inaugurado o Instituto Nacional do Câncer (INCA), no Rio de Janeiro, e quase uma década depois o programa de TMO foi implantado na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.³⁰

Em 1984, foi descrito primeiro TMO alogênico realizado na a AF em uma paciente que também tinha leucemia mielóide aguda, o que levou a cura das duas patologias, revelando-se como uma opção terapêutica curativa para a DF. Posteriormente foram publicados estudos na década de 90, realizados por dois grupos, o primeiro belga e o segundo americano sobre o TMO alogênico, que demonstraram uma sobrevida global maior a 90% e sobrevida livre de eventos maior que 85%.^{33,34}

A European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), Asia Pacific Blood and Marrow Transplantation (APBMT) International Registry on Cord Blood Transplantation (EUROCORD) integram o Centro Internacional de Pesquisa em Transplante de Medula Óssea e Células-Tronco Hematopoiéticas, criado em 2004 onde são realizados pesquisa em saúde pública, ensaios clínicos, estudos observacionais, registros e estatísticas que fundamentam a prática dos transplantes pelo mundo.³⁰

O Ministério da Saúde através da Portaria Nº 2.600, em 2009 aprovou o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes buscando aprimorar o Sistema Nacional de Transplantes baseando-se na política Nacional de Transplantes de Órgãos e Tecidos, que tem como alicerces a gratuidade da doação, a beneficência em relação aos receptores e não maleficência em relação aos doadores vivos.³⁰

Notou-se no Brasil a necessidade de um banco de dados próprio representativo sobre os doadores, em virtude da característica miscigenação populacional. Surgiu assim o Registro Brasileiro de Doadores Voluntários de Medula Óssea (Redome) e a Rede Nacional de Bancos Públicos de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário para Transplantes de Células-tronco Hematopoéticas (BrasilCord). O INCA os mantém atualizados com informações dos doadores, junto com o Registro Brasileiro de Receptores de Medula Óssea (REREME), onde a situação clínica dos receptores é atualizada por meio do sistema informatizado alimentado pelos médicos assistentes.^{4,25,30.}

Em 2015, através da portaria nº 30 GM/MS de 30 de junho do ano citado em conjunto com Decreto N. 1.321 de 21 de dezembro, o Ministério da Saúde implantou no âmbito do SUS, o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) alogênico aparentado mieloablativo de sangue de cordão umbilical, de sangue periférico ou de medula óssea de doador familiar HLA idêntico para o tratamento da DF, no Brasil.^{27.}

12. Critérios de Inclusão e Exclusão

Segundo a Portaria conjunta nº 5/SAS/MS de 19 de fevereiro de 2018 os critérios de inclusão para transplante na doença falciforme requer que todos os potenciais receptores estejam inscritos no REREME, de acordo com o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes.^{4.} Ainda segundo a Portaria nº 298 GM/MS, de 09 de fevereiro de 2018, que garantiu a ampliação da faixa etária, para maiores de 16 anos. Segundo Brasil (2018,p.6) para indicação ao transplante, é necessário possuir o diagnóstico AF ou S/β talassemia em uso de hidroxiureia e apresentar ao menos uma das seguintes condições:

- Alteração neurológica em decorrência de acidente vascular encefálico (AVE), alteração neurológica que persista por mais de 24 horas ou alteração de exame de imagem;
- Doença cerebrovascular associada à doença falciforme;
- Mais de duas crises vaso-oclusivas graves no último ano, incluindo a síndrome torácica aguda (STA).
- Mais de um episódio de priapismo;
- Presença mais de dois anticorpos em pacientes sob hipertransfusão ou um anticorpo de alta frequência;
- Osteonecrose em mais de uma articulação.

A partir da realização do procedimento os receptores transplantados oriundos dos próprios hospitais transplantadores permaneceram assistidos no mesmo local. Já os demais

receptores após a efetivação da alta hospitalar, serão reencaminhados aos hospitais de origem, para o seguimento. Porém, a comunicação entre o hospital transplantador e o de origem se fará necessária para manutenção de informações atualizadas a respeito da evolução dos pacientes transplantados, visto que a mesma deverá ser registrada no REREME a cada três meses até completar pelo menos um ano da realização do transplante.⁴

Os critérios de exclusão para transplante são pacientes portadores de vasculopatia cerebral do tipo moya-moya ou outra comorbidade que comprometa o resultado do mesmo, segundo avaliação da equipe que realizará o procedimento⁴.

13. Complicações

As complicações mais frequentes no TCTH são questões relacionadas à compatibilidade e o desenvolvimento da doença excerto versus hospedeiro (DECH) aguda e crônica como também as complicações hepáticas.^{25,37}

A DECH acontece em virtude da transferência de linfócitos T alogênicos junto com as células-tronco do doador, que acabam por reagir contra os alvos antigênicos nas células do receptor. Inicialmente atacando as células epiteliais com destruição dos folículos pilosos e das membranas mucosas, no trato gastrointestinal (TGI) com destruição das criptas e ulceração da mucosa e os ductos biliares podem exibir ruptura segmentar. Podem ocorrer na forma aguda (DECHa) que se desenvolve no primeiros 3 meses ou na crônica (DECHc) que se desenvolve ou persiste por mais de 3 meses.^{25,37}

A DECHa manifesta-se comumente entre a segunda e quarta semana pós- transplante e apresenta-se com erupção maculopapulosa eritematosa, anorexia, diarreia persistentes, hepatopatia com níveis séricos elevados de bilirrubina, alanina e aspartato-aminotransferase bem como fosfatase alcalina. O diagnóstico se dá após realização de biópsias cutânea, hepática ou endoscópica para confirmação, evidenciando presença de lesão endotelial e infiltrada linfocitários nesses órgãos.³⁷

Pode ser classificada como graus I a IV, onde no grau I possui pouca relevância clínica não alterando a probabilidade de sobrevida como também não necessitado de tratamento. Já os graus II a IV estão associados a sintomas importantes impactando na redução da sobrevida, exigindo terapia agressiva. A ocorrência de DECHa é mais elevada nos receptores de células-tronco oriundas de doadores HLA não idênticos ou não aparentados, em pacientes idosos e naqueles que não receberam doses plenas dos imunossupressores como tratamento profilático.

O tratamento profilático consiste na administração de agentes imunossupressores pouco tempo após a realização do transplante, utilizando medicações como o metotrexato e ciclosporina ou tacrolimo, além da prednisona, dos anticorpos dirigidos contra células T, o micofenolato mofetila e outros agentes.^{25,37.}

Mesmo com a profilaxia, a DECHa acomete por volta de 30% dos receptores de células tronco HLA-identicos e 60% dos que receberam células-tronco de doadores não aparentados. O tratamento se dá através da administração de glicocorticoides, imunossupressores adicionais ou anticorpos monoclonais dirigidos contra as células T ou subgrupos dessas células.^{37.}

A DECHc é a principal causa de óbito não relacionada a recidiva da patologia de base, em um período superior a dois anos. Tem como gênese na fisiopatologia a imunidade celular e humoral, inflamação e fibrose. Caracteriza-se pela presença de líquen plano oral, ceratoconjutivite sicca, xerostomia, poliserosite, esofagite e estenose de esôfago, ulceração e estenose vaginal, esclerodermia, fasceíte, miosite, bronquiolite obliterante bem como degeneração dos ductos biliares e colestase. O tratamento da DECHc moderada ou grave utiliza medicações imunossupressoras sistêmicas que implicam em risco para o desenvolvimento de infecções oportunistas e consequentemente na elevação da morbidade e na mortalidade relacionadas à doença.^{25,37,38.}

14. Prognóstico

Estudos clínicos nos EUA e na Europa realizaram transplantes em uma amostragem superior a 250 pacientes portadores de DF, com o intuito de definir os riscos e benefícios da terapia, como também caracterizar a evolução pós-TCTH. Foram estabelecidos alguns critérios de elegibilidade como: idade entre 2-16 anos, presença de AVC, ou STA, ou dor intensa recorrente.^{28.}

Os regimes mieloablativos de condicionamento basearam-se no uso de bussulfano (BU) 14-16mg/kg e da ciclofosfamida(CY) 200mg/Kg, com ou sem globulina antitimócito (AGT) ou irradiação linfóide total (ILT). A grande parte recebeu enxerto de medula óssea assim como terapia profilática para DECHa com ciclosporina e metotrexato. Após cinco anos de seguimento foi visto uma sobrevida global de 90%-95% e uma sobrevida livre de doença de 80%-85%, para pacientes com doador HLA-idêntico. Porém, 5% a 10% desses morreram em decorrência de complicações relacionadas ao procedimento, sendo a DECH e o seu

tratamento as principais causas de morte neste subgrupo. A incidência de DECHa foi de 12% e de DECHc 25%.²⁸

Mais recente um estudo multicêntrico realizado, apresentou a maior amostra com pacientes DF transplantados existente no mundo. Onde mil casos de transplante HLA- idênticos aparentados foram revistos nos EUA, Europa e Brasil, entre os anos de 1986 e 2013, tendo uma média de idade de 9 anos, mas com pacientes entre 1- 54 anos, nos quais aproximadamente 85% tinham menos de 16 anos e 154 pacientes eram maiores de 16 anos. Desses 53% dos transplantes foram realizados após o ano de 2007. O regime mieloablativo foi realizado em 87%, utilizando-se de BU e CY. O enxerto com medula óssea representou 85% dos transplantes, tendo com indicação mais comum para o transplante, o AVC. Após três anos de seguimento foi visto uma sobrevida global de 94% e sobrevida livre de eventos de 90%. Os óbitos registraram cerca de 7% dos pacientes, em decorrência principalmente de infecções seguido de DECH.^{4,33,39}

Apenas um estudo relata o uso do transplante em pacientes com AF realizado de forma profilática, já que os próprios não possuíam complicações da patologia. Foi realizado em um grupo com 14 crianças africanas, menores de 14 anos, que moravam na Bélgica e regressariam a sua terra natal, não tendo como manter o suporte terapêutico adequado foram submetidos ao TCTH, obtendo uma sobrevida global de 100% e uma sobrevida livre de eventos em 96%, não foi registrado nenhum óbito e somente um caso de recidiva da doença.^{28,31}

II. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- ¹ MARZZOCO, Anita; TORRES Bayardo Baptista, **Bioquímica Básica**. – 4. ed. – [Reimpr.]. – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.
- ² SANTOS, Jean Leandro dos ; CHIN, Chung Man. **Anemia falciforme: desafios e avanços na busca de novos fármacos**. Quím. Nova [online]. 2012, vol.35, n.4, pp.783-790. ISSN 0100-4042. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422012000400025>.
- ³ GALIZA NETO, G. C. D.; PITOMBEIRA, M. D. S. **Aspectos moleculares da anemia falciforme**. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 39, p. 51-56, 2003. ISSN 1676-2444. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442003000100011&nrm=iso >.
- ⁴ BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria conjunta nº 05, de 19 de fevereiro de 2018. – **Protocolo Clínico E Diretrizes Terapêuticas – Doença Falciforme** / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. – Brasília : Ministério da Saúde, 2018.
- ⁵ REES, D. C; WILLIAMS, T. N; GLADWIN, M. T. **Sickle-cell disease**, 2010, Lancet 2010; v.376, p. 2018–2031, Published Online, December, 2010. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61029-X
- ⁶ LOUREIRO, M. M; ROZENFELD, S. **Epidemiologia de internações por doença falciforme no Brasil**. *Rev. Saúde Pública*[online]. 2005, vol.39, n.6, pp.943-949. ISSN 0034-8910. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102005000600012>.
- ⁷ CAVALCANTI, J. M; MAIO, M. C. **Entre negros e miscigenados: a anemia e o traço falciforme no Brasil nas décadas de 1930 e 1940**. *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*, Rio de Janeiro, v.18, n.2, abr.-jun. 2011, p.377-406.
- ⁸ FELIX, A.A; SOUZA, H. M.; RIBEIRO, S. B. F. **Aspectos epidemiológicos e sociais da doença falciforme**, *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 2010; 32 (3):203-208.
- ⁹ FERNANDES, A. P. P.C.; AVENDANHA, F. A.; VIANA, M. B. **Hospitalizations of children with sickle cell disease in the Brazilian Unified Health System in the state of Minas Gerais**. *Jornal de Pediatria*, Rio de Janeiro, 2017;93(3):287-293.
- ¹⁰ LOBO,C. **Doença falciforme – um grave problema de saúde pública mundial**, *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 2010;32(4):280-281.
- ¹¹ PEREIRA, S. A. S.; CARDOSO,C. S; BRENER, S.; PROIETTI, A. B. F. C. **Doença falciforme e qualidade de vida: um estudo da percepção subjetiva dos pacientes da Fundação Hemominas, Minas Gerais, Brasil**, *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2008;30(5):411-416.

- ¹² RUIZ, M.A. **Anemia falciforme. Objetivos e resultados no tratamento de uma doença de saúde pública no Brasil**, Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2007;29(3):203-206.
- ¹³ VIEIRA, A.K; ALVIM C.G; CARNEIRO M.C; IBIAPINA, C.C. **Função pulmonar em crianças e adolescentes com doença falciforme: temos dado atenção adequada a esse problema?** Jornal Brasileiro de Pneumologia.2016;42(6):409-415. <http://dx.doi.org/10.1590/s180637562016000000057>
- ¹⁴ MARTINS, M. M. F.; TEIXEIRA,M. C. P. **Análise dos gastos das internações hospitalares por anemia falciforme no estado da Bahia. Gastos das internações hospitalares por anemia falciforme.** Cad. Saúde Colet., 2017, Rio de Janeiro, 25 (1): 24-30.
- ¹⁵ 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, 29(3): p.207-214, 2007;
- ¹⁶ CANCADO, R. D. et al. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para uso de hidroxiureia na doença falciforme.** Rev. Bras. Hematol. Hemoter. [online]. 2009, vol.31, n.5, pp.361-366. Epub Oct 09, 2009. ISSN 1516-8484. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842009005000076>.
- ¹⁷ ZAGO MA. **Considerações gerais sobre as doenças falciformes.** In: Manual de Diagnóstico e Tratamento das Doenças Falciformes (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, org.), 2002; pp. 9-11, Brasília: Ministério da Saúde.
- ¹⁸ BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada/ **Doença falciforme : condutas básicas para tratamento /** Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. – 1. ed., 1. reimpr. – Brasília : Ministério da Saúde, 2013.
- ¹⁹ CANÇADO, R.D; JESUS, J..A. **A doença falciforme no Brasil**, Rev. bras. hematol. hemoter. 2007;29(3):203-206.
- ²⁰ BRAGA, J.A.P., **Medidas gerais no tratamento das doenças falciformes**, Rev. bras. hematol. hemoter. 2007;29(3):233-238.
- ²¹ CANCADO, R. D. et al. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para uso de hidroxiureia na doença falciforme.** Rev. Bras. Hematol. Hemoter. [online]. 2009, vol.31, n.5, pp.361-366. Epub Oct 09, 2009. ISSN 1516-8484. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842009005000076>.
- ²² COSTA, F. F.; CONRAN, N.; FERTRIN, K. Y. Anemia falciforme. In: ZAGO, M. A. (Ed.). **Tratado de hematologia**. 1 ed. São Paulo: Atheneu, 2013. p.205-223.
- ²³ FERRAZ, M. H. C.; MURAO, M. **Diagnóstico laboratorial da doença falciforme em neonatos e após o sexto mês de vida.** Rev. Bras. Hematol. Hemoter. [online].

- 2007, vol.29, n.3, pp.218-222. ISSN 1516-8484. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842007000300005>.
- 24 SANTOS, A.M.; FARO, G.B.A.; AMARAL, M.V.M; MENDONÇA, C.Q.; LEAL, B.C.; CIPOLOTTI, R. **Alterações retinianas em jovens portadores de anemia falciforme (hemoglobinopatias) em hospital universitário no nordeste do Brasil.** Arq. Bras. Oftalmol. vol.75 no.5 São Paulo Sept./Oct. 2012. ISSN 0004-2749. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27492012000500003>
- 25 INCA.Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva/ **Tópicos em transplante de células-tronco hematopoéticas/** Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – Rio de Janeiro: INCA, 2012. ISBN 978-85-7318-216-3
- 26 VIGORITO, A. C.; SOUZA, C. A.; **Transplante de células-tronco hematopoéticas e a regeneração da hematopoese.** Rev. Bras. Hematol. Hemoter.. 2009, vol.31, n.4, pp.280-284. Epub July 17, 2009. ISSN 1516-8484. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842009005000057>.
- 27 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos/ **Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas para a Doença Falciforme** / Ministério da Saúde, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias. Relatório de Recomendação, nº 151, Brasília; Julho,2015, pg 2 -19.
- 28 SIMOES, B. P. et al . **Consenso brasileiro em transplante de células-tronco hematopoéticas: comitê de hemoglobinopatias.** Rev. Bras. Hematol. Hemoter., São Paulo , v. 32, supl. 1, p. 46-53, May 2010 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S151684842010000700009&lng=en&nrm=iso>. access on 03 Aug. 2018. Epub Apr 02, 2010. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842010005000020>.
- 29 PASQUINI, R; COUTINHO, E. Fundamentos e Biologia do Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas In: ZAGO, M. A. (Ed.). **Tratado de hematologia.** 1 ed. São Paulo: Atheneu, 2013. Pg. 711-729.
- 30 CORGOZINHO ,M. M; GOMES, J. R.A.A.; GARRAFA, V. **Transplante de Medula Óssea no Brasil: dimensão bioética.** Rev.Latinoam.bioet., vol.12, nº 1, ed. 22, pg. 36-45, 2012. ISSN 1657-4702.
- 31 PIERONI, Fabiano et al . **Transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) em doenças falciformes.** Rev. Bras. Hematol. Hemoter., São José do Rio Preto, v.29, nº3, pg.327-330, Sept. 2007. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S151684842007000300026&lng=en&nrm=iso>.accesson 04 Aug. 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842007000300026>.
- 32 PROENCA, Fátima et al . **Qualidade de vida de pacientes pós-transplante de células-tronco hematopoéticas com doença do enxerto-hospedeiro.** Rev. esc. enferm. USP, São Paulo , v. 50, n. 6, p. 953-960, Dec. 2016 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-

- 62342016000600953&lng=en&nrm=iso>. access on 04 Aug. 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/s0080-623420160000700011>.
- ³³ SIMOES, Belinda Pinto et al . **Allogenic bone marrow transplantation in sickle-cell diseases**. Rev. Assoc. Med. Bras., São Paulo , v. 62, supl. 1, p. 16-22, Oct. 2016 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302016001200016&lng=en&nrm=iso>. access on 05 Aug. 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.62.suppl1.16>
- ³⁴ ROBINSON, T. M.; FUCHS, E. J. **Allogeneic Stem Cell Transplantation for Sickle Cell Disease**, Curr Opin Hematol. 2016 November ; 23(6): 524–529. doi:10.1097/MOH.0000000000000282.
- ³⁵ FERRAO, Thiago de Oliveira et al . **Dopplervelocimetria arterial das órbitas em portadores de anemia falciforme: relação com biomarcadores de hemólise**. Radiol Bras, São Paulo , v. 50, n. 2, p. 103-108, Apr. 2017 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-39842017000200103&lng=en&nrm=iso>. access on 06 Aug. 2018. Epub Feb 23, 2017. <http://dx.doi.org/10.1590/0100-3984.2015.0180>.
- ³⁶ NUNEST, Samantha et al . **Complicações neurológicas em anemia falciforme: avaliação neuropsicológica do desenvolvimento com o NEPSY**. Rev. Bras. Hematol. Hemoter., São Paulo , v. 32, n. 2, p. 181-185, 2010 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842010000200021&lng=en&nrm=iso>. access on 06 Aug. 2018. Epub May 14, 2010. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842010005000044>
- ³⁷ HARRISON. Hematologia e oncologia de Harrison [recurso eletrônico] / Organizador, Dan L. Longo ; Equipe de tradução **do Medicina Interna de Harrison** 18. ed.: Ademar Valadares Fonseca ... [et al.] ; [Equipe de revisão técnica do Medicina Interna de Harrison 18. ed.: Almir Lourenço da Fonseca ... et al.]. – 2. ed. – Dados eletrônicos. – Porto Alegre : AMGH, 2015.p. 316-322.
- ³⁸ BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Imunossupressão pós transplante de Medula Óssea**/Ministério da Saúde, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias/ Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relatório de Recomendação, Brasília; Dezembro, 2016, pg 1 -136.
- ³⁹ GLUCKMAN, E; CAPPELLI, B; BERNAUDIN, F et al. **Sickle cell disease: an international survey of results of HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation**. *Blood*. 2017;129(11):1548-1556. doi:10.1182/blood-2016-10-745711.
- ⁴⁰ GOMES, E. G. C.; MACHADO, L. A. F; OLIVEIRA, L. C.; Neto, J. F. N; **The erythrocyte alloimmunisation in patients with sickle cell anaemia: a systematic review**. British Blood Transfusion Society, 2018. doi: 10.1111/tme.12543

III. NORMAS DE PUBLICAÇÃO

The **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, ISSN 1516 8484, the official scientific publication of the Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea, Associazione Italo-Brasiliana di Ematologia and Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica aims to promote scientific development in Hematology, Transfusion Medicine and related areas. All manuscripts, after initial acceptance by the editors, will be sent for analysis by two peer reviewers. Anonymity is guaranteed throughout the evaluation process. When considered necessary, a list of modifications will be sent to authors to correct their work or justify their decision not to do so.

The responsibility for opinions expressed in articles is solely of the authors.

Manuscripts should not be submitted simultaneously to more than one journal. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. Reproduction, in full or in part, translated into other languages requires prior permission of the editors.

The journal publishes the following sessions: Original Article, Special Article, Review Article, Updates in the Specialty, Case report, Letter to the Editor, Images in Clinical Hematology, Editorial, Scientific Comment and What is the Evidence. Other types of publications of interest in the area will be published at the discretion of the editors. All manuscripts must be submitted in English.

PREPARATION OF THE MANUSCRIPT

General information

For any manuscript to be evaluated, it must be accompanied by the following documentation:

- Conflict of interest: Situations that may improperly influence the development or the conclusions of the work such as participation in drug- or equipment-producing companies cited or used in the work, as well as competitors of these companies should be mentioned.

Financial assistance, payments received for consultancies, relationships related to employment, etc. are also considered sources of conflict.

- Approval of the study by a Research Ethics Committee recognized by the National Research Ethics Committee (CONEP);

- Articles that deal with clinical research involving human beings must include a statement in the Methods Section that all study participants signed an informed consent form. Authors should also confirm that the study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration as revised in 2008;

- Experimental studies involving animals should be conducted according to the Ethical Principles for Animal Experimentation recommended by the National Council for the Control of Animal Experimentation (CONCEA, http://www.mct.gov.br/index.php/content/view/363950/E_book_CONCEA.html), Brazilian Law No. 11.794/2008; or equivalent international guidelines. Authors should obtain previous approval from their local Institutional Committee for Ethics in Animal Experimentation or equivalent ethics

committee. A statement of protocol approval from an Animal Ethics Committee (CEUA) or equivalent as well permit numbers must be included in the Methods section of the paper.

All randomized controlled trials and clinical trials submitted for publication must be registered in a clinical trials database. This is a guideline of the International Clinical Trial Registry Platform (ICTPR) of the World Health Organization (WHO) and

the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). The instructions for the registry are available at <http://www.icmje.org/clinicalup.htm> and registration can be attained in the Clinical Trials Database of the National Library of Medicine

available at <http://clinicaltrials.gov/ct/gui>.

Technical requirements

1. Article identification: a) A concise however informative title; b) Complete names of authors without abbreviations and their institutions; c) Department and official name of the institution(s) to which the work should be attributed; d) Name, full address including telephone and e-mail of corresponding author; e) financial support (if any).

2. Abstract and keywords: Abstract in English of not more than 250 words. For Original Articles this should be structured with background, method, main results and conclusion. For the other article types, the abstract need not be structured but

should contain information illustrating the importance of the work. Specify up to five keywords, which define the theme of the paper. The keywords should be based on MeSH (Medical Subject Headings) from the National Library of Medicine available at: <http://www.sgponline.com.br/rbhh/sgp/naveg/mesh.asp>. For clinical trials, indicate the International Clinical Trials Registry Number below the summary. Non-standard

or uncommon abbreviations should be avoided in the title, abstract, and keywords, but if essential they must be defined at their first mention in the abstract itself.

3. Manuscript content: **a) Original Article:** Used to publish the results of scientific research, it must be original and should comprise the following: Introduction, Objective, Method, Results, Discussion, Conclusion and References. The work should not exceed 4000 words (including references), up to 6 authors, up to 7 tables, illustrations and photos and up to 30 references; **b) Special Article:** With the same structure as original articles, Original Articles are reclassified by the Editor depending on their importance; **C) Review Articles:** narrative reviews addressing an important issue in the specialty. These articles should not exceed 5000 words (including references), a maximum of 7 tables, Figures and Photos and up to 60 references; **d) Update in the Specialty:** on a theme, method, treatment, etc. It must contain a brief history of the topic, its current state of knowledge and the reasons for the work; study methods (data sources, selection criteria), hypotheses, study lines, etc., criteria similar to review articles; **e) Case Report:** should have an introduction with a brief literature review, a description of the case showing significant results for the diagnosis and differential diagnoses (if any), discussion or comments and references. Case reports are not published with abstracts or keywords. It should not exceed 1800 words, two tables, illustrations and photographs, up to four authors and ten references; **f) Letters to the Editor:** a maximum of 1000 words (including references), three authors, and two illustrations; **g) Images in Clinical Hematology:** Maximum 100 words, two images, three authors and three references; **h)**

Scientific comments: will only be accepted by invitation of the editors.

4. Acknowledgements: Should be addressed to collaborators who deserve recognition, but whose participation does not justify their inclusion as an author such as technical assistants, as well as financial support received.

5. References: should always be numbered in the order they appear in the text. The format must be based on the “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to

Biomedical Journals” guidelines proposed by the International Committee of Medical Journal Editors and updated in 2009, as follows: the titles of journals should be abbreviated following the List of Journals Indexed in Index Medicus of the National Library of Medicine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>). Cite the first six authors after which add the words et al.

Examples of references: Printed documents

- **Journals:** Padley DJ, Dietz AB, Gastineau DA. Sterility testing of hematopoietic progenitor cell products: a single-institution series of culture-positive rates and successful infusion of culture-positive products. *Transfusion*. 2007;47(4):636-43.

- **Books:** Chalmers J. Clinician’s manual on blood pressure and stroke prevention. 3rd ed. London: Science Press; 2002. 70 p. Richardson MD, Warnock DW. Fungal Infection Diagnosis and Management. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science Ltd

Editorial Offices; 1997.249 p.

- **Book chapters:** F. Reyes. Lymphocyte differentiation. In P Solal-Céligny, N Brousse, F Reyes, C Gisselbrecht, B Coiffier. Non-Hodgkin’s Lymphomas. Paris: Éditions Frison-Roche; 1993. p.19-29.

- **Annals:** Souza AM, Vaz RS, Carvalho MB, Arai Y, Hamerschilak Prevalência de testes sorológicos relacionados á hepatitis B e não-A, não-B em doadores de sangue. In: 190 Congresso Brasileiro de Hematologia e Hemoterapia / 260 Congresso da Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia; 2003 Ago 6-9; São Paulo, 2003. Anais. p.103.

- **Theses:** Sandes AF. Caracterização imunofenotípica da diferenciação eritrocitária, granulocítica e megacariótica em pacientes com síndromes mielodisplásicas [thesis]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2009. 126p. **Electronic documents**

- **Articles in Periodicals:** Almeida ID, Coitinho AS, Juckowsky CA, Schmalfuss T, Balsan AM, Röhsig LM. Controle de esterilidade de produtos de células progenitoras hematopoéticas do sangue periférico. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet] 2010 [cited 2010 Jun 10]; 32(1):23-8. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v32n1/aop03010.pdf>

- **Books:** Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. Clinical methods. The history, physical, and laboratory examinations. 3rd ed. [Internet]. Boston: Butterworths; 1990. [cited 2010 Jun 10]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=cm>

- **Illustrations and photos:** Must have a resolution of at least 1000 dpi. Color figures should be in CMYK and will be published in color only if essential and must be in TIFF, JPEG or CDR format. Do not send the figures within the text.

- **Tables:** should be numbered consecutively using Arabic numerals and cited in the text in numerical order. If the table requires special symbols, it should be sent as a high resolution image (1000 dpi) in TIFF or JPG format.

SUBMISSION

The submission of the manuscript must be via the website of the Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, (Journal of Hematology and Hemoterapy) www.rbhh.org. Templates of copyright transfer, conflict of interest and animal rights forms are available on the site of the RBHH. All must be completed and uploaded to the submission site. Possible conflicts of interest of any author should be stated.

It is the responsibility of authors to obtain written permission to reproduce any previously published data included in the manuscript.

The editors can publish papers that do not exactly follow the instructions after careful evaluation always taking into account the interests of the readership. **Correspondence address:**

Fernando Ferreira Costa
Editor in Chief
Rua Carlos Chagas, 480
Campinas, SP, Brazil
CEP: 13083-970

IV. ARTIGO CIENTÍFICO

**ELEGIBILIDADE PARA TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO
HEMATOPOIÉTICAS EM PACIENTES FALCÊMICOS DE UM HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO NO NORDESTE DO BRASIL**

ELIGIBILITY FOR HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN SICKLE CELL PATIENTS AT A UNIVERSITY HOSPITAL IN NORTHEASTERN BRAZIL

Autores:

Ana Carolina Neves Araújo

Osvaldo Alves de Menezes Neto

Departamento de medicina da Universidade Federal de Sergipe

Autor responsável pela troca de correspondência:

Ana Carolina Neves Araújo

Endereço: Av. Heráclito Rollemberg, 4554, Bl 13 Aptº202 Bairro: São Conrado

Aracaju, Sergipe. CEP: 49042-190

Email: carolnevesaraujo@hotmail.com

1. Resumo

Introdução – A doença falciforme é a hemoglobinopatia mais prevalente no mundo. Há 108 anos vem sendo um desafio aos pesquisadores, na busca de um tratamento curativo, como o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), que reduza a morbidade da patologia e ofereça aos seus portadores expectativa e qualidade de vida próxima às dos não doentes. Este estudo objetiva analisar a elegibilidade para o TCTH nos pacientes com doença falciforme.

Métodos - Trata-se de um estudo de coorte histórica, descritivo. Foi realizada revisão de prontuário. A elegibilidade foi definida dentre os critérios para o TCTH, estabelecidos pela

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) em 2015 e a Portaria conjunta nº 5/SAS/MS de 19 de fevereiro de 2018, nos pacientes portadores de doença falciforme (genótipo SS, S/ β -talassemia, SC), atendidos no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe.

Resultados – A amostra é composta por 326 pacientes falcêmicos. Destes 270 (82,8%) são portadores de SS, 45 (13,8%) SC, 1 (0,3%) SD e 10 (3,1%) S β . Dentre os pacientes SS e S β , 125 (44,6%) pacientes apresentam indicação ao TCTH, sendo 124 (99,2%) são SS e 1 (0,8%) S β . A média de idade foi de 13,6 anos, 36% estão em uso da hidroxiureia e 8,8% em regime hipertransfusional. Os motivos para indicação do transplante na amostra são aloimunizações 5 (4%), acidente vascular cerebral (AVC) 18 (14,4%), crises vaso-oclusivas (CVO) 45 (36%), mais de uma indicação 40 (32%), osteonecrose 4 (3,2%), priapismo 7 (5,6%) e síndrome torácica aguda (STA) 6 (4,8%).

Conclusão – Em uma amostra de 280 pacientes com SS e S β , 44,6% possuem elegibilidade para o transplante, sendo que 32% desses possuem dois ou mais critérios para realização do procedimento.

Palavras-chave: doença falciforme; transplante, medula óssea.

2. Abstract

Background - Sickle cell disease is the most prevalent hemoglobinopathy in the world. For 108 years, researchers have been challenging the search for a curative treatment, such as hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), which reduces the morbidity of the pathology and offends its patients and life expectancy that is closer to those of non-hematopoietic stem cells patients. This study aims to analyze eligibility for HSCT in patients with sickle cell disease

Methods - It is a descriptive, historical cohort study. A chart review was performed. Eligibility was defined among the criteria for HSCT, established by the National Commission for the Incorporation of Technologies in SUS (CONITEC) in 2015 and Joint Ordinance No. 5 / SAS / MS of February 19, 2018, in patients with sickle cell disease (genotype SS, S / β -thalassemia, SC), attended at the University Hospital of the Federal University of Sergipe.

Results - The sample is composed of 326 sickle cell patients. Of these, 270 (82.8%) had SS, 45 (13.8%) SC, 1 (0.3%) SD and 10 (3.1%) S β . Among SS and S β patients, 125

(44.6%) patients had an indication for HSCT, of which 124 (99.2%) were SS and 1 (0.8%) were S β . The mean age was 13.6 years, 36% were in the use of hydroxyurea and 8.8% in the hypertransfusional regime. The reasons for indication of transplantation in the sample are alloimmunizations 5 (4%), cerebrovascular accident (CVA) 18 (14.4%), vaso-occlusive crises (CVO) 45 (36%), more than one indication 40 (%), osteonecrosis 4 (3.2%), priapism 7 (5.6%) and acute thoracic syndrome (STA) 6 (4.8%).

Conclusion – In a sample of 280 patients with SS and S β , 44.6% are eligible for transplantation, 32% of which have two or more criteria for performing the procedure.

Keywords: sickle cell disease; transplantation, bone marrow.

3. Introdução

A doença falciforme (DF) é a hemoglobinopatia mais prevalente no mundo. Trata-se de uma desordem monogênica, que se apresenta com os genótipos SS, SC, SD e S β afetando cerca de 270 milhões de pessoas no mundo. Estima-se que no Brasil, aproximadamente 30 mil pessoas sejam portadores da patologia.^{7,8,15,16.}

Possui elevados índices de morbimortalidade perinatal, infantil e entre os adultos jovens, geralmente associados a complicações como insuficiência renal, acidente vascular cerebral (AVC), crises algícas e síndrome torácica aguda (STA).^{15,19,23.}

Descoberta há 108 anos, atualmente apenas o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) mostra-se curativo para a patologia, que é indicado somente aos pacientes com anemia falciforme (SS) e β -talassemia (S β) em uso de hidroxiureia.^{3.} O presente estudo objetiva analisar a elegibilidade para o TCTH nos pacientes com doença falciforme acompanhados em um ambulatório de hematologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe.

4. Pacientes e métodos

Refere-se a um estudo de coorte histórica, descritivo. Foram incluídos na amostra, pacientes portadores de doença falciforme com os genótipos SS, S/ β -talassemia e SC, atendidos no Serviço de Hematologia Pediátrica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe.

Foi feita revisão dos prontuários dos pacientes para obter dados referentes à idade, sexo, presença de AVC, crises vaso-oclusivas incluindo STA, priapismos e osteonecrose, bem

como o uso de hidroxiureia. O TCTH está indicado quando há a presença das comorbidades descritas no Quadro 1. Assim como a terapia de quelação de ferro, atribuído aos pacientes em regime hipertransfusão, nas condições descritas no protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da DF.³

Foram utilizados dados do hemocentro de Sergipe (HEMOSE) referente à aloimunização por paciente. O banco de dados do HEMOSE foi iniciado em 2010. Dessa forma, dados anteriores há esse ano não puderam ser coletados.

Segundo o protocolo da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) de julho de 2015 e mais recentemente a Portaria conjunta nº 5/SAS/MS de 19 de fevereiro de 2018, estabeleceu os seguintes critérios de elegibilidade para o TCTH: presença de alterações neurológicas persistentes por mais de 24 horas ou no exame de imagem, como o AVC; mais de duas crises vaso-oclusivas em um ano, incluindo a STA; mais de um episódio de priapismo; mais de dois anticorpos em pacientes em regime de hipertransfusão ou um anticorpo de alta frequência; ou osteonecrose em mais de uma articulação.^{3,4}

Como método para análise das crises vaso-oclusivas recorrentes, foi utilizado a presença da hidroxiureia como terapêutica para CVO, visto que é um dos critérios para administração da medicação. Assim como também, a presença de STA, priapismo e osteonecrose associados a exames complementares registrados em prontuários. O regime hipertransfusional foi avaliado a partir do uso do deferasirox, já que seu uso é indicado após a vigésima hemotransfusão. A presença de AVC documentado em prontuário com registros de exames complementares que corroboram com as evidências clínicas da patologia.³

A aloimunização foi analisada a partir dos exames imunohematológicos realizados como rotina pré-transfusional no hemocentro local. O banco de dados foi organizado e tabulado no programa Microsoft Office Excel 2016, e a análise estatística foi realizada no programa Epi info versão 7.2.2.2.

5. Resultados

A coorte é composta por 326 pacientes falcêmicos. Destes 270 (82,8%) são portadores do genótipo SS, 45 (13,8%) SC, 1 (0,3%) SD e 10 (3,1%) Sβ, melhor visualizado na Tabela 1 e na Figura 1. A amostra estudada corresponde aos pacientes com genótipos SS e Sβ, resultando em 280 pacientes (85,8%). Dentre esses, os que possuem indicação para o TCTH correspondem a 125 pacientes (44,6%), sendo 124 (99,2%) SS e 1 (0,8%) Sβ. A frequência de pacientes do sexo masculino foi de 141 (50,4%) e do sexo feminino de 139 (49,6%). A média

de idade encontrada na amostra estudada foi de 13,6 anos, tendo a mínima 0 e a máxima 37 anos. Foi visto que 101 (36%) pacientes estão em uso da hidroxiureia e 11 (8,8%) pacientes em regime hipertransfusional.

A elegibilidade para a indicação do TCTH nessa amostra foi de Aloimunizações 5 (4%), AVC 18 (14,4%), Crises vaso-oclusivas (CVO) 45 (36%), mais de uma indicação 40 (32%), Osteonecrose 4 (3,2%), Priapismo 7 (5,6%) e STA 6 (4,8%). O perfil de elegibilidade está representado nos gráficos 1 e 2.

Foram comparados os pacientes SC e S β desta coorte com o intuito de verificar as complicações clínicas e possíveis critérios de elegibilidade em pacientes SC, visto que somente os pacientes SS e S β são elegíveis à realização do TCTH de acordo com as normas em vigência no Brasil. Sabe-se que os pacientes S β contêm os genótipos S β + e S β ^o. Segundo Simões et al. as manifestações fenotípicas são diferentes incluindo a gravidade da sintomatologia e o desenvolvimento de patologias associadas, já que a S β + tem um curso mais benigno que a S β ^o e os outros genótipos da DF, em virtude da presença de hemoglobina A (HbA).¹⁸ Entretanto nesse estudo não foram observadas complicações clínicas que cursem como indicações para o TCTH, entre os quarenta e cinco pacientes SC, e apenas um paciente S β se enquadrou nos critérios de elegibilidade.

6. Discussão

O TCTH tipo aparentado, ou HLA-idêntico, mieloablativo, se coloca atualmente como uma terapêutica disponível ao paciente com doença falciforme para proporcionar qualidade de vida e estabelecer um cotidiano muito próximo do habitual, como os dos pacientes não doentes.^{3,11,14}

Em 2015, através da portaria nº 30 GM/MS de 30 de junho do ano citado, em conjunto com Decreto N. 1321 de 21 de dezembro, o Ministério da Saúde implantou no âmbito do SUS, o (TCTH) alogênico aparentado mieloablativo de sangue de cordão umbilical, de sangue periférico ou de medula óssea de doador familiar HLA idêntico para o tratamento da DF, no Brasil.⁴

A Portaria nº 298 GM/MS, de 09 de fevereiro de 2018, garantiu a ampliação da faixa etária para maiores de 16 anos, visto que a sobrevida global mesmo em pacientes mais velhos é significativa baseando-se em estudo multicêntrico retrospectivo, onde foram analisados mil TCHT HLA idênticos em um período de 27 anos.^{3,11,17,18}

Como foi visto, na nossa coorte 45,9% dos pacientes SS e 10% dos pacientes S β possuem elegibilidade para o TCTH, segundo os critérios em vigência no Brasil. Desses pacientes, 36% estão em uso de hidroxiureia. Em um estudo observou-se que antes da realização do transplante, em uma amostra com mil pacientes, 93% realizaram transfusões recorrentes e 53% faziam uso de hidroxiureia.¹⁸ E em outro estudo, 61% dos pacientes estavam em uso desse medicamento.¹ Foi encontrada uma menor proporção em relação ao uso da hidroxiureia no presente estudo (36%), e 8,8% está em regime hipertransfusional proporção semelhante a estudos anteriores que obtiveram taxas de até 10%.^{11,21}

O uso das terapêuticas supracitadas mostrou-se bastante relevante na DF, impactando significativamente na sobrevida dos pacientes e reduzindo a sintomatologia, algumas complicações e o número de internações hospitalares. Porém, não oferece aos pacientes a possibilidade de cura.^{12,13}

Na população adolescente e adulta jovem, nota-se a redução no número de consultas nos atendimentos ambulatoriais e diminuição da adesão a HU, com maior procura aos serviços de urgência e aumento das complicações, resultando em maior mortalidade nesta faixa etária.¹² Gluckman et al.(2017) compararam as taxas de mortalidade, na infância e na vida adulta, que representam respectivamente 0,5 e 2,5 a cada cem mil pessoas, observando melhora apenas nos índices infantis.¹¹ Os achados de Araújo et al.(2015) corroboram com esses dados, pois em sua amostra os óbitos relatados tiveram uma média de idade de 28,1 anos.¹

As crises vaso-oclusivas representam mais de 35% da amostra desse estudo, correspondendo ao primeiro lugar entre os critérios para o TCTH. Possivelmente este seja um reflexo da modificação no padrão da DF, com a redução da letalidade infantil, tornando-a uma patologia crônica, em função das terapêuticas implantadas no decorrer do tempo.¹³

A hidroxiureia mostrou-se relevante nas crises álgicas e STA, assim como o regime transfusional na profilaxia secundária ao AVC. Porém, a hidroxiureia não obteve o resultado esperado em pacientes com dor crônica, já que não reduz a lesão isquêmica progressiva dos órgãos, e não impede a tríade correspondente à dor recorrente, lesões irreversíveis e morte precoce.¹³

A presença de dois ou mais critérios de elegibilidade chama a atenção pelo expressivo índice, representando mais de um terço da amostra total, revelando uma evolução desfavorável. A antecipação do tratamento definitivo possivelmente traria benefícios aos pacientes com diminuições de internações, além dos gastos com insumos, exames, medicamentos e benefícios custeados em decorrência de danos causados pela patologia.²⁰

Estima-se que a manutenção de uma rede de assistência médica somada ao tratamento convencional com hidroxiureia e regime transfusional crônico representem um custo anual ao sistema de saúde que gira em torno de 1,6 bilhões de dólares. O custo descrito em um centro de transplante foi de 415 mil dólares, referente ao primeiro ano pós-transplante, com decréscimo significativo nos anos seguintes.^{12,20.}

AVC e a vasculopatia cerebral alcançaram o terceiro lugar dentre os critérios de elegibilidade para TCTH aproximando-se dos 15%. É uma das indicações mais frequentes, visto que a prevalência de AVC em crianças portadoras de SS e S β em cerca de 5%, sendo duplicada caso haja fatores de risco. Estima-se que 11% da população antes dos vinte anos seja acometida. A ocorrência do primeiro evento aumenta proporcionalmente com a idade, e a recorrência varia entre 60% a 90%, entre aqueles que não receberam profilaxia secundária para novo evento.^{2,18,19.}

Complicação vascular cerebral está entre as principais indicações de TCHT e mostra-se como a principal em um estudo multicêntrico realizado por Gluckman et al.(2017), demonstrando sua relevância e impacto na evolução da DF.^{11,18.} Na coorte estudada representam cerca de um sétimo da amostra, tendo em vista a possível subnotificação em decorrência da dificuldade na realização da ultrassonografia com doppler transcraniano anual, na rede pública de saúde, como Belisário et al.(2018) refere em seu estudo.^{2.}

Os estudos *Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia* (STOP) 1 e 2 demonstram os benefícios e malefícios da hemotransfusão crônica, pois, apesar de reduzir a ocorrência de AVC, acarreta no desenvolvimento da sobrecarga de ferro, uso de quelantes e aloimunizações eritrocitárias.^{5.} A sua interrupção leva ao retorno da velocidade anormal do fluxo cerebral.^{18.}

Um estudo estimou que o custo das hemotransfusões associados aos quelantes de ferro varia entre 40 a 45 mil dólares por ano. Na Filadélfia, observou-se que 57,7% dos pacientes com SS em terapia transfusional foram aloimunizados.^{2.}

A STA foi à causa de indicação em 5% da amostra, alcançando o quinto lugar na classificação. Os pacientes de SS e S β apresentam, respectivamente 12,8 e 3,9 eventos a cada cem pacientes por ano.^{10.} Um estudo americano revela que em 40% dos casos, o agente etiológico não foi identificado na população mais jovem. E apesar de mais frequente nas crianças, a STA possui uma mortalidade maior entre os adultos, entre os quais estima-se que metade tenha ao menos um episódio durante a vida, além de cursar com aumento na duração das internações hospitalares, maior predisposição ao estabelecimento de ventilação mecânica e mortalidade de 3%.^{10,23.} Observou-se que há estabilização ou melhora da função pulmonar pós-transplante, em pacientes que apresentavam disfunção em decorrência de STA.^{17,19.}

De acordo com a literatura a STA geralmente ocupa um lugar de destaque entre as indicações, junto com o AVC e as crises vaso-oclusivas recorrentes, já que são as principais causas de morbidade na DF.¹¹ Um fator que justifique o resultado pouco expressivo no presente pode ser a dificuldade na caracterização diagnóstica e diferenciação com quadros de pneumonias, visto que os exames complementares, como as radiografias de tórax dos eventos, acabam ficando nos serviços de atendimento de urgência.

O priapismo, a aloimunização e a osteonecrose correspondem juntas a quase 13% dos indicativos de TCTH. São respectivamente, a quarta, sexta e sétima posição dentre as indicações neste estudo. O primeiro obteve a quarta posição dentre as indicações com 5,6%, ultrapassando a STA. Relaciona-se com a hipertensão pulmonar, já que a sua presença quintuplica o risco de desenvolvimento da mesma. Estima-se que a prevalência de priapismo nos meninos varie entre 2% a 6%, e nos homens menores de 20 anos alcancem os 30%. Após episódios prolongados pode ocorrer o desenvolvimento de impotência sexual em até metade dos adultos, além da disfunção erétil e a diminuição na qualidade da vida sexual, explicitando sua relevância entre a população masculina.^{12,19}

A eficácia da hidroxiureia nessa comorbidade ainda é questionável. Sabe-se que a fisiopatologia está relacionada com marcadores de hemólise e valores diminuídos de hemoglobina.¹⁹ Segundo Kassim e Sharma (2017), os pacientes submetidos com sucesso do TCTH obtiveram proteção duradoura contra os fenômenos vaso-oclusivos e lesões a órgãos-alvo.¹⁴

A aloimunização eritrocitária foi causa de 4% das indicações de TCTH. Segundo Gomes et al.(2018), a mesma relaciona-se com a idade, sexo, número de transfusões prévias e diferenças fenotípicas entre os doadores e receptores.⁹ A terapia transfusional tem sido empregada com o intuito de reduzir complicações graves. O estudo de Vizzoni e Moreira (2017) relata que a incidência mundial de complicações imunológicas e aloimuiizações ultrapassam os 30% nos pacientes submetidos a essa terapia. Os mesmos podem evoluir com sobrecarga de ferro e outras complicações, como a hiperhemólise e aplasia transitória, além da aloimunização, que é um critério para modificação terapêutica e indicação do TCTH.^{3,21}

A osteonecrose obteve a sétima colocação entre as indicações, com 3,2% da amostra. Pode acometer até 30 % da população falciforme, sendo a necrose asséptica da cabeça do fêmur a complicação mais prevalente. A artroplastia se coloca como tratamento definitivo, mas é um procedimento invasivo de meia vida curta e com taxas significativas de morbimortalidade.^{6,19}

O transplante é uma realidade principalmente nos países desenvolvidos, apesar de ser uma opção curativa ainda pouco utilizada. Segundo Walter et al.(2016), menos de 1% da população falcêmica americana foi submetida ao procedimento.²²

Segundo Kassim e Sharma (2017), nos pacientes pós TCTH que obtiveram êxito, não foram observados a presença de comorbidades característica da DF. Em alguns casos foi visto o declínio progressivo da função renal, pulmonar e cardíaca, atribuídos ao uso do condicionamento mieloablativo. Uma das questões de grande relevância em torno do transplante é a preocupação com a insuficiência gonadal e infertilidade, já que pode causar insuficiência ovariana nas mulheres e baixos níveis de testosterona ou hipogonadismo hipogonadotrófico nos homens.¹⁴

Gluckman et al.(2017) relatam em seu estudo utilizando o TCTH aparentado HLA idêntico, em um regime mieloablativo em 87% dos pacientes e 13% em regime de intensidade reduzida, com mediana de acompanhamento acima de cinco anos, que foi alcançada respectivamente uma sobrevida livre de eventos (EFS) e sobrevida global (OS) de 91,4% e 92,9%. Após cinco anos observou-se uma EFS de 93% e OS de 95%. A sobrevida livre de GVHD após cinco anos foi de 86% para menores de 16 anos e 77% para maiores de 16 anos. Vinte e três pacientes tiveram a falência do enxerto e 7% dos pacientes faleceram, tendo como causa mais prevalente a infecção.¹¹

Os resultados obtidos em quase três décadas, com amostra expressiva, reforça a viabilidade dessa abordagem terapêutica, visto que o TCTH induz uma estabilização da função dos órgãos e melhoria gradual das complicações cerebrovasculares, pulmonares e das crises vaso-oclusivas.^{14,18} Segundo Kassim e Sharma (2017) a sobrevida livre de eventos é significativamente melhor quando o TCTH é realizado antes do desenvolvimento das comorbidades associadas a DF.¹⁴

7. Conclusão

O estudo revelou que em uma amostra com 280 pacientes com SS e S β , 44,6% dos pacientes possuem elegibilidade para o TCTH, sendo que 32% desses possuem dois ou mais critérios para realização do procedimento. Todos os critérios de indicação para o TCTH foram preenchidos. Proporcionalmente a osteonecrose obteve o menor número amostral representado 3,2% das indicações.

8. Referências Bibliográficas

- 1 ARAUJO, Olinda Maria Rodrigues de et al . **Survival and mortality among users and non-users of hydroxyurea with sickle cell disease.** Rev. Latino-Am. Enfermagem, Ribeirão Preto , v. 23, n. 1, p. 67-73, fev. 2015 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692015000100067&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 07 set. 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/0104-1169.3385.2526>.
- 2 BELISARIO, André Rolim et al . **Genetic, laboratory and clinical risk factors in the development of overt ischemic stroke in children with sickle cell disease.** Hematol., Transfus. Cell Ther., São Paulo , v. 40, n. 2, p. 166-181, jun. 2018 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2531-13792018000200166&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 04 set. 2018. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjhh.2017.08.008>.
- 3 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria conjunta nº 05, de 19 de fevereiro de 2018. – Aprova **O Protocolo Clínico E Diretrizes Terapêuticas – Doença Falciforme** / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. – Brasília : Ministério da Saúde, 2018.
- 4 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos/ **Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas para a Doença Falciforme.** / Ministério da Saúde, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias. Relatório de Recomendação, nº 151, Brasília; Julho,2015, pg 2 -19.
- 5 CHEVRET, Sylvie et al. **Design of the DREPAGREFFE trial: A prospective controlled multicenter study evaluating the benefit of genoidentical hematopoietic stem cell transplantation over chronic transfusion in sickle cell anemia children detected to be at risk of stroke by transcranial Doppler (NCT 01340404)** Contemporary Clinical Trials, 2017, Volume 62 , pg.91 – 104 doi: 10.1016/j.cct.2017.08.008.
- 6 DALTRO, Gildásio Cerqueira et al . **Tratamento da Osteonecrose da Cabeça Femoral com células progenitoras autólogas em anemia falciforme.** Acta ortop. bras., São Paulo , v. 16, n. 1, p. 23-27, 2008 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-78522008000100004&lng=pt&nrm=iso>. Acessos em 07 set. 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-78522008000100004>
- 7 FELIX, A.A; SOUZA, H. M.; RIBEIRO, S. B. F. **Aspectos epidemiológicos e sociais da doença falciforme.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2010; 32 (3):203-208.

- 8 FERNANDES, A. P. P.C.; AVENDANHA, F. A.; VIANA, M. B. **Hospitalizations of children with sickle cell disease in the Brazilian Unified Health System in the state of Minas Gerais.** *Jornal de Pediatria*, Rio de Janeiro, 2017;93(3):287-293.
- 9 GOMES, E. G. C.; MACHADO, L. A. F; OLIVEIRA, L. C.; Neto, J. F. N; **The erythrocyte alloimmunisation in patients with sickle cell anaemia: a systematic review.** *British Blood Transfusion Society*, 2018. doi: 10.1111/tme.12543
- 10 GUALANDRO, Sandra F. M.; FONSECA, Guilherme H. H.; GUALANDRO, Danielle M.. **Complicações cardiopulmonares das doenças falciformes.** *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, São José do Rio Preto , v. 29, n. 3, p. 291-298, set. 2007 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842007000300020&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 05 set. 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842007000300020>
- 11 GLUCKMAN, E.;CAPPELLI, B.; BERNAUDIN, F.; LABOPIN, M.; VOLT, F.; CARRERAS, J., ... EAPEN, M. (2017). **Sickle cell disease: an international survey of results of HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation.** *Blood*, 129(11), 1548–1556. <http://doi.org/10.1182/blood-2016-10-745711>
- 12 HULBERT, M. L.; SHENOY, S. **Hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease:Progress and challenges.** *Pediatr Blood Cancer*. pg 1-10. 2018. <https://doi.org/10.1002/pbc.27263>
- 13 JESUS, L.E.; DEKERMACHER, S. **Priapism in children: review of pathophysiology and treatment.** *J. Pediatr. (Rio J.)*, Porto Alegre , v. 85, n. 3, p. 194-200, June 2009 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572009000300003&lng=en&nrm=iso>. access on 06 Sept. 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/S0021-75572009000300003>
- 14 KASSIM, A.A; SHARMA, Deva. **Hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease: The changing landscape,** *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2017 ,vol 10, pg.259– 266. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hemonc.2017.05.008>
- 15 LOUREIRO, M. M; ROZENFELD, S. **Epidemiologia de internações por doença falciforme no Brasil.** *Rev. Saúde Pública*[online]. 2005, vol.39, n.6, pp.943-949. ISSN 0034-8910. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102005000600012>.
- 16 REES, D. C; WILLIAMS, T. N; GLADWIN, M. T.**Sickle Cell 2010.** *Lancet* 2010; v.376, p. 2018–2031, Published Online, December, 2010. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61029-X
- 17 ROBINSON, T. M.; FUCHS, E. J. **Allogeneic Stem Cell Transplantation for Sickle Cell Disease.** *Curr Opin Hematol*. 2016 November ; 23(6): 524–529. doi:10.1097/MOH.0000000000000282.
- 18 SIMOES, B. P. et al . **Allogenic bone marrow transplantation in sickle-cell diseases.** *Rev. Assoc. Med. Bras.*, São Paulo , v. 62, supl. 1, p. 16-22, Oct. 2016

- . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302016001200016&lng=en&nrm=iso>. access on 05 Aug. 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.62.suppl1.16>
- 19 SIMOES, B. P. et al . **Consenso brasileiro em transplante de células-tronco hematopoéticas: comitê de hemoglobinopatias**. Rev. Bras. Hematol. Hemoter., São Paulo , v. 32, supl. 1, p. 46-53, May 2010 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S151684842010000700009&lng=en&nrm=iso>. access on 03 Aug. 2018. Epub Apr 02, 2010. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842010005000020>.
- 20 SHEONY et al. **Current Results and Future Research Priorities in Late Effects after Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Children with Sickle Cell Disease and Thalassemia: A Consensus Statement from the Second Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium International Conference on Late Effects after Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation**. Biol Blood Marrow Transplant 23 (2017) pg. 552–56. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.01.009>
- 21 VIZZONI, A. G.; MOREIRA, H. M. M. **Prevalence of red blood cell alloimmunization in patients with sickle cell anemia**. ABCS Health Sci. 2017; 42(1):50-54. DOI: <http://dx.doi.org/10.7322/abcs.hs.v42i1.950>
- 22 WALTERS, M. C.; DE CASTRO, L. M.; SULLIVAN, K. M.; KRISHNAMURTI, L.; KAMANI, N.; BREDESON, C.; ... PETERSDORF, E. (2016). **Indications and Results of Human Leukocyte Antigen-identical Sibling Hematopoietic Cell Transplantation for Sickle Cell Disease**. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 22(2), 207–211. <http://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.10.017>
- 23 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, 29(3): p.207-214, 2007;

V. ANEXO

Tabela 1. Distribuição genotípica amostral da população assistida no Hospital Universitário.

Genótipo	Pacientes	Porcentagem
SS	270	82,8%
SC	45	13,8%
S β	10	3,1%
SD	1	0,3%
Total	326	100,0%

Gráfico 1: Perfil de elegibilidade para o transplante na amostra em pacientes.

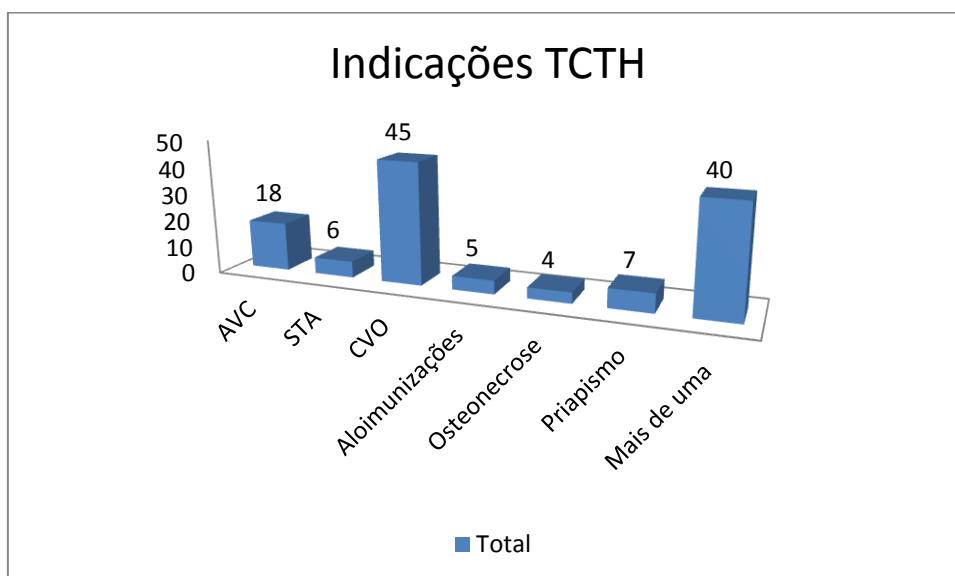


Figura 1: Distribuição genotípica amostral da população assistida no Hospital Universitário.

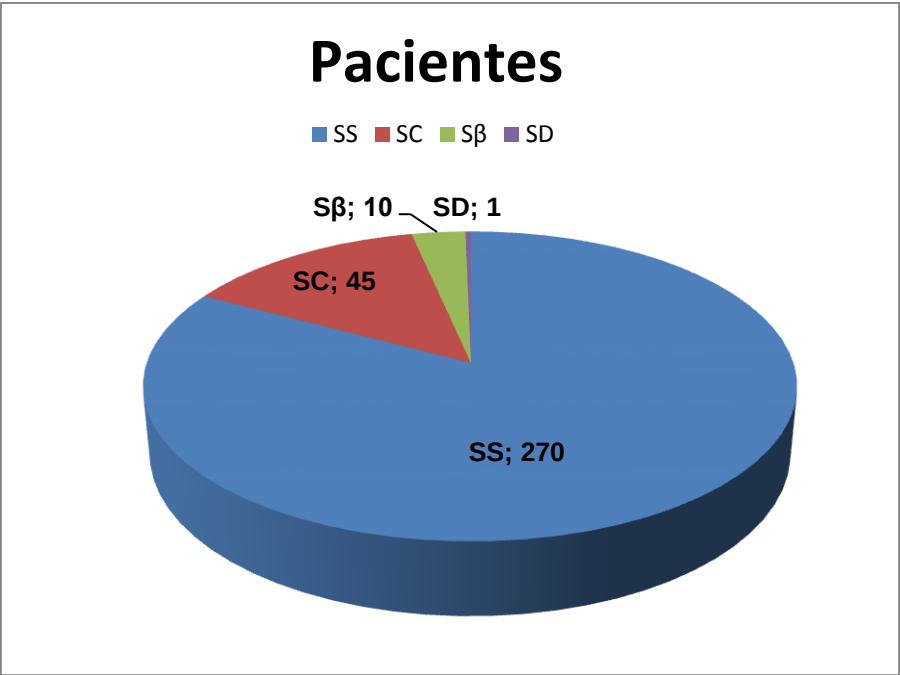
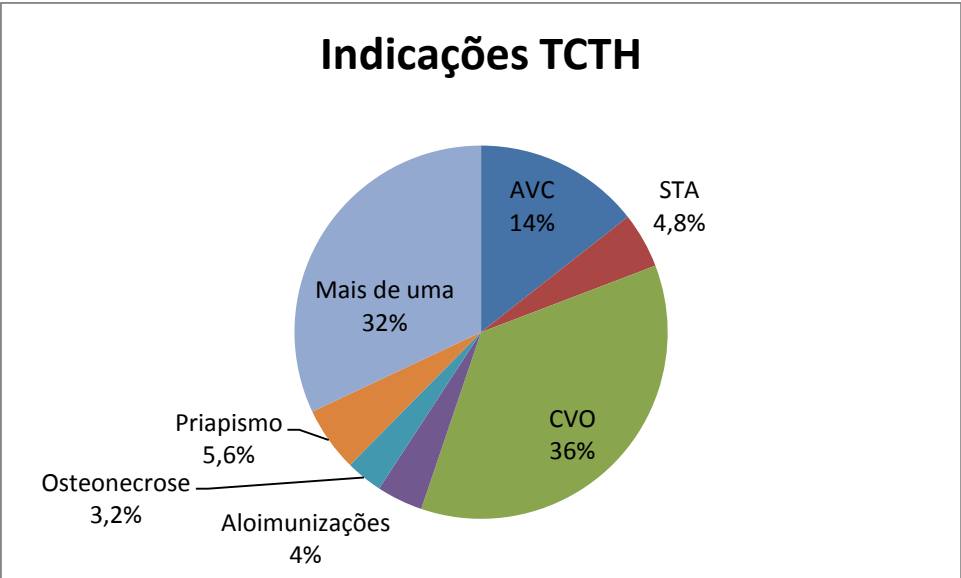


Figura 2: Perfil de elegibilidade para o transplante na amostra em percentual.



Quadro 1: Indicações a administração de hidroxiureia em pacientes falcêmicos no Brasil.

Indicações ao uso de HU segundo a Portaria conjunta nº 05, de 19 de fevereiro de 2018

Três ou mais episódios de crises vaso-occlusivas com necessidade de atendimento médico.

Dois ou mais episódios de STA (definida com dor torácica aguda com infiltrado pulmonar novo, febre de 37,5°C ou superior, taquipneia, sibilos pulmonares ou tosse).

Um episódio de priapismo grave ou episódios recorrentes.

Necrose isquêmica óssea.

Insuficiência renal.

Proteinúria de 24 horas $\geq$ 1g.

Anemia grave e persistente (Hb >6 g/dl) em três dosagens no período de 3 meses.

Desidrogenase Láctica (DHL) elevada 2x o LSN em crianças ou adolescentes e acima de 3x o LNS em adultos.

Alterações no eco-Doppler transcraniano acima de 160 e até 200 cm/s.

Retinopatia proliferativa.

Outras situações em que haja comprovação de lesão crônica de órgãos.