

UMA ABORDAGEM SOBRE O USO DA HIDROXIUREIA E DO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTIAS NO TRATAMENTO DA ANEMIA FALCIFORME

Fabiana Nabarro Ferraz¹
Elaine Barco Weiler²

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

RESUMO: As opções terapêuticas mais estudadas atualmente e disponíveis para tratamento da anemia falciforme (AF) são o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) e a hidroxiureia (HU). Este trabalho teve como objetivo revisar artigos nas bases científicas (SciELO, Pubmed, Biblioteca Cochrane) e livros especializados que abordassem: segurança, benefícios, riscos e lacunas no uso destas terapias em crianças, jovens e adultos portadores desta hemoglobinopatia. O TCTH apesar de ser a única medida curativa é considerado de risco, sendo realizado apenas em indivíduos selecionados (principalmente crianças e jovens). A presença de estudos observacionais demonstra elevados índices de sobrevivência livre de eventos e baixa taxa de mortalidade, porém muitos pesquisadores ainda discutem a importância da realização de estudos multicêntricos, randomizados e controlados que melhor avaliem os benefícios e riscos deste tratamento. As mesmas discussões são observadas em estudos associados a utilização da HU no alívio de sintomas relacionados à AF, estudos apontam a HU como efetiva principalmente na diminuição das crises dolorosas e hospitalizações. Porém, muitas perguntas sobre seus efeitos permanecem sem respostas, muitos pesquisadores ainda questionam sua potencialidade carcinogênica e toxicidades quando utilizada por longo período em indivíduos adultos e principalmente em crianças e adolescentes. A baixa quantidade ou ausência de trabalhos prospectivos, randomizados e controlados das principais ou novas formas de tratamento da AF, são lacunas e empecilhos que dificultam a melhora da qualidade de vida ou cura dos pacientes portadores de AF.

PALAVRAS-CHAVE: Anemia falciforme. Hidroxiuréia. Transplante de células-tronco hematopoéticas.

AN APPROACH ABOUT THE USE OF HYDROXYUREA AND OF HEMATOPOIETIC STEM CELLS IN THE TREATMENT OF SICKLE CELL DISEASE

ABSTRACT: The most currently studied and available therapeutic options for the treatment of sickle cell disease (SCD) are hematopoietic cell transplantation (HCT) and hydroxyurea (HU). This study had as object to review articles on scientific bases (SciELO, Pubmed, Cochrane Library) and specialized books that approached: safety, benefits, risks and gaps on the use of these therapies on children, youngster and adults with this hemoglobinopathy. HCT, despite of being the only curative measure, is considered of high risk, performed only in selected individuals (children and youngster, principally). The presence of observational studies shows high rates of events-free survival and low rate of mortality, but many authors still discuss the importance of the execution of multicenter, randomized and controlled studies, which evaluate the benefits and risks of this treatment. The same discussions are observed in studies associated with the use of HU on the relief of symptoms related to SCD, several studies point to HU as effective mainly on the decrease of painful crises and hospitalizations. However, many questions about its use and effects remain unanswered, many researchers question about its carcinogenic potentiality and toxicity when it is used for extended periods on adults and principally on children and youngsters. The lack or absence of prospective, randomized and controlled works for the main or new forms of SCD treatment, made gaps and trammels that difficult the improvement of life quality or cure for the SCD patients.

KEYWORDS: Sick cell disease. Hydroxyurea. Bone marrow transplantation.

Introdução

O processo de anemia se desenvolve quando a massa eritrocitária é insuficiente para efetuar o transporte de oxigênio, isso devido, a redução dos níveis de hemoglobina, do hematócrito ou do número de eritrócitos (HERMISTON; MENTZER, 2002).

A molécula de hemoglobina, responsável pelo processo de oxigenação dos tecidos, é constituída por quatro subunidades (tetrâmero), cada uma é formada por uma molécula de proteína associada a um grupo heme (grupo protoporfirínico e Fe⁺²). As subunidades protéicas das hemoglobinas são codificadas por um pequeno grupo de genes α (braço curto do cromossomo 16) e β (braço curto do cromossomo 11) que são expressos sequencialmente durante o desenvolvimento do indivíduo (TORRES; BONINI-DOMINGOS, 2005).

Aproximadamente 1200 mutações naturais são conhecidas e mutações novas nos genes que codificam a hemoglobina estão continuamente sendo descobertas. A maioria dessas mutações são clinicamente insignificantes, porém, uma destas mutações causa a anemia falciforme (AF), uma das doenças hereditárias mais prevalentes e com maiores taxas de morbidade e mortalidade (CHUÍ; STEINBERG, 2005).

A AF é uma doença genética de caráter autossômico recessivo, causada por uma única mutação no gene que transcreve a cadeia β , ocasionando a substituição do aminoácido ácido glutâmico (GAG) pela valina (GTG) na sexta posição desta cadeia (*HBB*, Glu6Val) (SERJEANT, 1992; STEINBERG; ADEWOYE, 2006). Essa alteração isolada faz com que a hemoglobina anormal resultante, a hemoglobina S (HbS), quando desoxigenada e em elevada concentração apresente redução na solubilidade com formação de estru-

¹Farmacêutica-Bioquímica, Mestre em Análises Clínicas, Doutoranda do programa de pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Maringá (UEM).

²Farmacêutica – Faculdade Integrado de Campo Mourão.

Endereço para Correspondência: Fabiana Nabarro Ferraz, Universidade Estadual de Maringá - Departamento de Ciências Básicas da Saúde - DBS - Bloco 190, sala 19. Av. Colombo, 5790, Maringá-PR - CEP 87020-900. Fone (44) 30114918 / Fax (44) 3011-5941. e-mail: fabiana_nabarro@hotmail.com

turas paracristalinas, falcizando os eritrócitos e causando a elevação da viscosidade sanguínea (IÑÍGUEZA et al., 2003; THOMPSON; THOMPSON, 2002).

Eritrócitos normais são maleáveis e bicôncavos, no caso dos indivíduos que possuem a HbS, a falcização destas células impede a correta circulação sanguínea através dos pequenos vasos, podendo ocasionar processos de vaso-oclusões. Além disso, devido à aumentada susceptibilidade de hemólise, estas células anormais têm um ciclo de vida menor (10 a 20 dias), quando comparado aos eritrócitos normais (120 dias) (ZAGO et al., 2001).

Esses mecanismos fisiopatológicos acarretam graves manifestações clínicas no indivíduo portador de AF como: anemia crônica, crises dolorosas agudas, síndrome torácica aguda, sequestro esplênico, acidente vascular cerebral (AVC - clinicamente detectável ou silencioso), disfunção pulmonar e renal crônica, retardo de crescimento e desenvolvimento sexual, levando a uma expectativa de vida reduzida. As causas de óbito mais comuns entre adultos com doenças falciformes são falência de órgãos (~18%), especialmente, insuficiência renal, crise vaso-oclusiva aguda (33%) e AVC (BRASIL, 2001).

A doença falciforme afeta milhões de pessoas no mundo e ocorre em 1 a cada 500 nascimentos afro-americanos e em 1 a cada 4000 nascimentos hispanoamericanos (GONÇALVES et al., 2003), afetando aproximadamente 5% da população do mundo. A maior prevalência desta hemoglobinopatia ocorre na África tropical e entre os negros de países que participaram do tráfico de escravos (WHO, 2006).

No Brasil, a AF distribui-se heterogeneamente, sendo mais frequente nos estados do Norte e Nordeste (por exemplo: no estado da Bahia, a incidência da doença falciforme é de 1:650 e a do traço falciforme é de 1:17 entre os nascidos vivos, já no estado do Rio de Janeiro, 1:1200 para a doença falciforme e 1:21 de traço falciforme.). Estima-se que cerca de 4% da população brasileira e 6% a 10% dos afrodescendentes são portadores do traço falciforme (Hb AS - heterozigotos). Calcula-se que nasçam por ano, no país, cerca de 3.500 crianças com doença falciforme e 200 mil portadores de traço, atualmente, estima-se a existência de 20 a 30 mil brasileiros portadores da doença falciforme. Tal cenário permite tratar essa doença como um problema de saúde pública no Brasil (SIMÕES et al., 2010).

A melhora da sobrevida e da qualidade de vida dos pacientes portadores de doença falciforme baseia-se em medidas preventivas. A inclusão da pesquisa de hemoglobinopatias no Programa Nacional de Triagem Neonatal demonstrou ser um passo importante na diminuição das taxas de mortalidade por AF nos primeiros dois anos de vida, pois permite a identificação precoce desses indivíduos e a consequente introdução de profilaxia adequada (DI NUZZO; FONSECA, 2004). Atualmente, a expectativa média de vida de um indivíduo com AF é estimada entre 40 a 50 anos (LOCATELLI; DESTEPHANO, 2005).

As opções terapêuticas mais eficazes atualmente disponíveis para tratamento desta hemoglobinopatia são o transplante de células tronco hematopoéticas (TCTH), como opção curativa, quando possível de ser realizada e o uso da hidroxiuréia (HU) como medicamento paliativo para a melhora dos sintomas (SCHNOG et al., 2004). Sendo essas as duas principais opções terapêuticas mais estudadas para o

tratamento de indivíduos portadores de AF, este trabalho teve como objetivo revisar artigos nas bases científicas e livros especializados que abordassem: segurança, benefícios, riscos e lacunas no uso destas terapias em crianças, jovens e adultos portadores desta hemoglobinopatia.

Metodologia

Este estudo foi realizado pelo levantamento de artigos originais ou de revisão nas bases científicas: Scielo, Pubmed, Biblioteca Cochrane e livros especializados que abordam o uso da HU e do TCTH no tratamento da AF.

A seleção dos artigos foi realizada em conformidade com o assunto proposto, nos períodos de Janeiro/2000 a Abril/2012. Foram utilizados no total 66 artigos científicos e livros especializados para o desenvolvimento desta revisão bibliográfica.

Desenvolvimento

Profilaxia e Tratamento da Anemia Falciforme (AF)

Quando detectada na primeira infância, o tratamento para AF é iniciado e, desta forma, o paciente poderá apresentar uma boa qualidade de vida e controle dos sintomas. O diagnóstico precoce das doenças falciformes é realizado por meio do teste do pezinho, preconizado desde 2001 pelo Ministério da Saúde (Portaria do Ministério da Saúde Nº 822, de 06 de junho de 2001), para fins de diagnóstico, prevenção e tratamento de vários tipos de doenças que podem acometer o recém-nascido (BRASIL, 2001).

O indivíduo portador da AF necessita de cuidados médicos preventivos e que abranjam terapias relacionadas com as manifestações agudas e crônicas da doença. Segundo o Ministério da Saúde, o tratamento inclui: educação do doente e da família; aconselhamento genético da família e detecção de outros portadores; acompanhamento do crescimento e desenvolvimento neuromotor e sexual; vacinação, incluindo vacina antipneumocócica e vacina contra hepatite B; profilaxia de septicemia com uso regular de penicilina; suplementação de ácido fólico; HU; acompanhamento para detectar acentuação da anemia; transfusões sanguíneas; exames regulares para detectar complicações oculares (fundo de olho), cardíacas, renais e hepáticas; exames adicionais para esclarecer alterações detectadas: oculares, cardíacas, renais, hepáticas, metabólicas, acentuação da anemia; tratamento ou prevenção de complicações específicas (dor, febre, sequestro esplênico, AVC ...) (BRASIL, 2001).

O tratamento da AF é essencialmente de natureza paliativa, incluindo abordagens de suporte para terapia sintomática e preventiva, além da capacitação e educação da equipe médica e cuidadores que se encontram intimamente relacionadas com estes pacientes (BALLAS, 2002).

O fármaco mais estudado hoje para o controle dos sintomas da AF é a HU, este medicamento atua diminuindo principalmente a incidência e gravidade das crises de dores em 68% a 84% dos casos estudados, número de hospitalização, tempo de internação, ocorrência de síndrome torácica aguda, redução de taxa de mortalidade etc. (LANZKRON et al., 2008; NAOUM, 1997). Porém, o único tratamento curativo para pacientes com AF é o TCTH, os resultados obtidos

em estudos com transplantes alogênicos, indicam uma taxa de sobrevida livre de eventos de aproximadamente 84% e uma taxa de mortalidade em torno 6% em indivíduos selecionados para tal procedimento (RAJ; BERTOLONE, 2010).

O uso da HU e o TCTH são as alternativas de tratamento mais estudadas e que atualmente associadas a outras formas de terapias profiláticas ajudam a conduzir o indivíduo portador de AF ao controle dos sintomas e melhora da expectativa de vida, no intuito de diminuir mortalidade e morbidade da população afetada.

Hidroxiureia (HU)

A AF pode ser considerada uma doença negligenciada e sua face mais cruel é a falta de recursos terapêuticos para o tratamento. Atualmente, o único fármaco aprovado pela agência norte-americana Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da doença é o antineoplásico HU (CHUNG et al., 2008)

O mecanismo de ação da HU não é totalmente conhecido. Provavelmente a HU age inibindo a enzima ribonucleotídeo redutase (enzima que catalisa a conversão de ribonucleotídeos em desoxirribonucleotídeos), sem interferir na síntese do ácido ribonucleico ou de proteínas, mantendo as células em fase S do ciclo celular (KRAKOFF; BROWN; REICHARD, 1968).

A HU administrada por via oral é rapidamente absorvida, atingindo nível plasmático máximo entre 20-30 minutos (respondedores rápidos) e 60 minutos (respondedores lentos), após sua administração e meia vida plasmática de três a quatro horas, é metabolizada no fígado e excretada por via renal (80%) (BRAWLEY et al., 2008; LANZKRON et al., 2008; STROUSE et al., 2008).

Este agente antineoplásico usado para o tratamento de algumas formas de leucemias, aumenta a produção de HbF em pacientes com AF, a presença de HbF altera os sítios de contato entre as moléculas de HbS de tal maneira que a formação do polímero fica prejudicada, com consequente redução no processo de falcização e melhora dos sintomas, reduzindo principalmente a intensidade das dores e os fenômenos vaso-oclusivos. Além de proporcionar o aumento da HbF, a HU também possui outras propriedades, como: aumento do volume corpuscular médio, aumento da hidratação do glóbulo vermelho, melhora da hemoglobina, produção de ácido nítrico e diminuição de moléculas de adesão (WANG et al., 2002).

Como a HU é um agente que induz depressão da medula óssea, cuidados referentes à leucopenia e plaquetopenia devem ser tomados, constituindo os limitantes quanto à dosagem administrada desta droga (BRASIL, 2002). Por ser um medicamento antineoplásico, a HU somente pode ser prescrita por médicos especializados, já que seus efeitos a longo prazo ainda não são totalmente conhecidos (BRASIL, 2001).

Sua indicação está diretamente relacionada com a sintomatologia e o grau de comprometimento clínico dos indivíduos portadores de AF, os pacientes oligossintomáticos não necessitam da medicação, enquanto os que têm crises de dores repetidas, crise de sequestro esplênico ou AVC são candidatos potenciais a utilizar o medicamento (BRASIL, 2001). Porém, deve-se enfatizar que a resposta terapêutica

entre pacientes portadores de AF que utilizam a HU, não é uniforme em termos de seus efeitos sobre o nível de HbF e dependendo do paciente a resposta pode ser mais demorada ou mais rápida (NAOUM, 1997).

O uso da HU foi aprovado pelo FDA para o tratamento de adultos com AF em 1998, mas atualmente o FDA ainda não aprovou seu uso em crianças (STROUSE, 2008). Porém, ao longo dos anos, estudos em crianças têm demonstrado eficácia semelhante da HU em adultos, sem o desenvolvimento de grandes efeitos colaterais (HOPPE et al., 2000; SIADO et al., 2012; SILVA; SHIMAUTI, 2006; STROUSE et al., 2008; SUMOZA, et al. 2002; WANG et al., 2001; WARE et al., 2002).

A administração de HU em crianças portadoras de AF tem sido extremamente útil, pois, reduz internação, aumenta níveis da hemoglobina total e fetal e ainda reduz cerca de 80% a transfusão sanguínea, visto que a terapia transfusional por longo prazo pode trazer riscos de sobrecarga de ferro, aloimunizações e transmissão de infecções virais (hepatites, HIV...) (SCHNOG et al., 2004; STROUSE et al., 2008; WARE et al., 2004).

Em pacientes pediátricos as doses iniciais para o tratamento com a HU pode ser inicialmente de 10mg/kg de peso, alcançando até 25mg/kg, em adultos, o tratamento geralmente é iniciado com uma dose 500 mg/dia até a dose máxima de 1g/dia, com critério de suspensão, em ambos os casos, ao primeiro surgimento de evidência clínica e/ou laboratorial de intolerância e/ou toxicidade (redução do número de leucócitos (<4.000/mm³), redução na contagem absoluta de neutrófilos (< 2.000/mm³), redução na contagem de plaquetas (<100.000/mm³), redução do nível de Hb (menos de 20% do nível basal) e alteração da função renal, hepática ou distúrbio gastrointestinal (BANDEIRA et al., 2004).

Diversos estudos (BANDEIRA et al., 2004; DAVIES et al., 2008; HOPPE et al., 2000; LANZKRON et al., 2008; SILVA; SHIMAUTI, 2006; SUMOZA et al., 2002; THORNBURG et al., 2009; WANG et al., 2001; WANG et al., 2002; WARE et al., 2002; WARE et al., 2004; SIADO et al., 2012) abordando o uso da HU na amenização dos sintomas de indivíduos portadores de AF (adultos e crianças) são encontrados na literatura científica. Revisões realizadas por Lanzkron et al. (2008) e Silva et al. (2006), demonstram claramente os diversos benefícios deste quimioterápico na diminuição das crises dolorosas, lesões isquêmicas de órgãos-alvo e hospitalizações, com consequente melhora na qualidade de vida destes pacientes, tanto adultos quanto crianças. Apesar destes estudos demonstrarem que a HU é uma droga segura e eficaz, ainda não existem elementos de prova para apoiar a utilização da HU como profilático contra o AVC, úlceras crônicas na perna, priapismo e outras complicações (DAVIES et al., 2008).

A grande maioria dos estudos realizados é do tipo clínico observacional (estudo de coorte), porém estudos randomizados, duplo cego, bem estruturados e com maior número de pacientes que avaliem a eficácia da HU em termos de resultados clínicos, laboratoriais, toxicidade, segurança de administração em longo período de tempo, risco carcinogênico, uso da droga em pré-adolescentes e adolescentes, são necessários para fornecer informações complementares que irão assegurar a adequada aplicação desta terapia (BRAWLEY et al., 2008; SIADO et al., 2012). Enquanto isso, a

HU deve ser utilizada com cuidado, pois muitas perguntas sobre seu uso e efeitos permanecem sem respostas ou com lacunas ainda não entendidas (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2002). Algumas dúvidas em relação à eficácia e à toxicidade da HU persistem, assim, o benefício da HU em termos de reduzir eventos neurológicos e de aumentar a sobrevida destes pacientes, ainda é questionado (SIMÕES et al., 2010)

Não podemos considerar a HU como a solução final na terapia farmacológica da AF, mas apenas um começo promissor para incentivar novos estudos e a busca de novos fármacos mais eficazes e com menores efeitos tóxicos (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2002).

Transplante de células - tronco hematopoiéticas (TCTH)

O TCTH tem por objetivo restabelecer a hematopoese do indivíduo e recuperar a função celular, imune ou enzimática, propiciando a cura para muitos distúrbios (ARAÚJO et al., 2007). O sucesso do TCTH em pacientes com talassemia dependentes de transfusão, e a cura da AF de um paciente com a associação de leucemia mielóide aguda e AF no ano de 1984 por Johnson et al., estimulou estudos para a realização de transplantes como tratamento para esta hemoglobinopatia (JOHNSON et al., 1984). Porém, o momento exato para o TCTH no decorrer da doença ainda é incerto, em parte devido à sua heterogeneidade clínica, a decisão de submeter o paciente portador de AF ao transplante deve ser confrontada com os riscos de morbidade e mortalidade desta intervenção (HOPPE et al., 2001; WALTERS et al., 2005).

Os critérios de inclusão de pacientes com AF para o TCTH são: complicações clínicas frequentes, graves e debilitantes, desde a primeira infância (AVC, síndrome torácica aguda...); idade inferior a 16 anos; limitado arsenal terapêutico; identificação de doadores relacionados não-aparentados (registros internacionais de doadores e bancos de cordão umbilical); tratamento clínico conservador com múltiplas hospitalizações, hemotransfusões, hemossiderose e custos sociais elevados (pensão por incapacidade, absenteísmo) (MARTINS; MOTA, 2009). Estima-se que aproximadamente 38% das pessoas com AF preenchem estes requisitos (HOPPE; WALTERS, 2001).

No momento, os critérios mais aceitos para se indicar um TCTH em pacientes com doenças falciformes são os recentemente publicados pela Escola Europeia de Hematologia (ESH). Um dos seguintes itens a seguir (SIMÕES et al., 2010):

- Crises vaso-oclusivas recorrentes e/ou priapismo (pelo menos dois episódios no ano precedente ou no ano anterior ao início de um programa de transfusão crônica) após uso de hidroxiureia por seis meses sem resposta ou contraindicação ao uso da mesma;
 - Presença de vasculopatia cerebral demonstrada por ressonância nuclear magnética (RNM) e requerendo um programa de transfusão crônica;
 - Presença de qualquer anormalidade à ressonância magnética angiográfica (RMA)/RNM (estenoses, oclusões);
 - Doença pulmonar falciforme graus I e II;
 - Nefropatia falciforme.
- Outras indicações:
- Doppler transcraniano anormal;

- Hipertensão pulmonar;
- Infarto cerebral silencioso;
- Recaída da anemia falciforme após um primeiro

TCTH;

- S beta talassemia dependente de transfusões.

Crianças e jovens (idade inferior a 16 anos) que apresentam complicações graves (derrames, síndrome torácica aguda recorrente, dor refratária, entre outros) e que tenham doadores HLA (Antígeno Leucocitário Humano) compatíveis são os melhores candidatos para o transplante. Mas, apenas um número reduzido de indivíduos adultos (idade acima de 16 anos) podem se submeter a um TCTH mieloablativo alogênico, isso devido a maior taxa de mortalidade e aos poucos estudos realizados e publicados para esta população de pacientes (WALTERS et al., 2005).

Atualmente mais de 250 pacientes com doença falciforme foram transplantados em estudos clínicos na Europa e nos Estados Unidos da América (BERNAUDIN et al., 2007; LUCARELLI et al., 2012; PANEPINTO et al., 2007; SOCIÉ et al., 2003; VERMYLEN et al., 1998; WALTERS et al., 2000; WALTERS et al., 2005). O principal objetivo destes estudos foi definir os riscos e os benefícios da terapêutica e caracterizar a história natural após o transplante. A idade dos pacientes que sofreram o TCTH mieloablativo (altas doses de quimioterápicos) variou de 2 a 16 anos, após alguns anos de seguimento a sobrevida global e a sobrevida livre de doença foram de aproximadamente 90%-95% e 80-85% respectivamente para pacientes com doador HLA compatível em todos os estudos. Entretanto, 5% a 10% destes pacientes morreram de complicações relacionadas ao transplante, sendo a doença do enxerto contra o hospedeiro e o seu tratamento as principais causas de morte (SIMÕES et al., 2010).

Os resultados dos transplantes poderiam ser ainda melhores se TCTH fossem realizados nos pacientes quando crianças, antes mesmo do desenvolvimento de complicações irreversíveis ocasionadas pela AF, com o objetivo de prevenir as complicações futuras (VERMYLEN et al., 1998; LUCARELLI et al., 2012). Apenas um estudo avaliou o TCTH em pacientes jovens portadores de AF sem complicações. Tratava-se de um grupo de 14 crianças africanas que moravam na Bélgica e que pretendiam voltar ao seu país de origem onde sabiam que não teriam um suporte terapêutico adequado e por isso quiseram submeter-se a um procedimento potencialmente curável. Nestas 14 crianças com menos de 14 anos não houve nenhum óbito e apenas em um caso houve recidiva da doença (SIMÕES et al., 2010).

Estima-se, que menos de 25% das crianças com doença falciforme tenham um doador aparentado HLA compatível (WALTERS et al., 1996). Assim, o sangue do cordão umbilical relacionado ou não, bem como células - tronco hematopoéticas ou células do sangue periférico de doador não-relacionado, constituem fontes alternativas para crianças com doença de alto risco e que não tenham um doador familiar compatível (LOCATELLI et al., 2003).

A experiência de transplante de sangue do cordão umbilical tem sido limitada a pacientes com AF, com um total de 33 casos relatados, dois terços dos quais eram de doador relacionado (HSIEH; FITZHUGH; TISDALE, 2011). A maioria dos transplante de sangue do cordão umbilical relacionado foram 6/6 HLA compatível. Em transplante de sangue do cordão umbilical não relacionado, embora mais

viável com 4/6 HLA compatível, parece estar associado com maior risco de rejeição do enxerto e doença do enxerto contra o hospedeiro (LUCARELLI et al., 2012).

Recentemente, Kamani et. al (2012) estudaram o transplante de sangue do cordão umbilical não relacionado em 8 crianças (7-16 anos). Duas crianças desenvolveram a doença do enxerto contra o hospedeiro aguda. Destas, uma desenvolveu doença do enxerto contra hospedeiro crônica extensa e morreu de insuficiência respiratória 14 meses pós-transplante. Com um acompanhamento médio de 1,8 anos, 7 pacientes estão vivos, com sobrevida de 1 ano de 100%, e 3 de 8 estão vivos e sem falência do enxerto ou recorrência da doença.

A descoberta de que o quimerismo misto, isto é, a coexistência de células do doador e do receptor pós-transplante de medula óssea poderia curar a AF em indivíduos portadores, conduziu estudos (KRISHNAMURTI et al., 2001; SCHLEUNING et al., 2002; VAN BESIEN et al., 2000) que objetivaram utilizar regimes de condicionamento de toxicidade reduzida, proporcionando ao paciente maior segurança em relação à transfusão mieloablativa convencional (altas doses de quimioterápicos) (WALTERS et al., 2005).

Walters et al. (2001) observaram estável quimerismo misto em 13 dos 50 pacientes (26%) que sofreram TCTH e mostrou sobrevida livre de AF durante um período médio de 6,9 ano. Já Iannone et al. (2003) utilizando um regime de condicionamento minimamente tóxico (não-mieloablativo), estudaram 11 pacientes (nove falciformes e dois talassêmicos maiores), com uma mediana de idade de 11 anos, variando de 3 a 30 anos, em que a fonte de células tronco hematopoéticas foi a medula óssea em nove pacientes e sangue periférico em dois. Neste estudo não ocorreram mortes, somente um paciente cursou com doença do enxerto contra o hospedeiro, porém, apesar de um quimerismo misto transitório ter sido induzido, somente um paciente o sustentou por longo período, enquanto os outros dez rejeitaram o enxerto e recaíram da doença.

Uma barreira frequentemente encontrada para o TCTH como tratamento da AF é a falta de um doador HLA-compatível. Outra limitação importante é o regime de alta toxicidade (mieloablativos) que diminui a oferta de TCTH para pacientes com mais de 16 anos de idade ou com danos graves em órgãos (LUCARELLI et al., 2012).

As estratégias alternativas de TCTH, com doadores não aparentados ou condicionamentos atenuados e não-mieloablativos têm obtido resultados menos positivos, por elevar a mortalidade associando os riscos do tratamento a grandes taxas de rejeição (HORWITZ et al., 2007; IANNONE et al., 2003; KRISHNAMURTI et al., 2001; VAN BESIEN et al., 2000). Porém, a justificativa para o uso de condicionamentos atenuados e não-mieloablativos vem da experiência histórica que indica que estável quimerismo misto é suficiente para a cura de indivíduos com talassemia (ANDREANI et al., 2000; NESCI et al., 1998).

Recentemente, um novo regime de condicionamento não-mieloablativo foi relatado e bem sucedido em adultos com AF (HSIEH et al., 2009). Dez adultos com uma idade mediana de 26 anos e AF grave foram submetidos a um transplante de stem cells CD34⁺ de sangue periférico (mobilizadas pelo granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)) de irmãos HLA-compatível. Nove de 10 pacientes sustentaram

o enxerto e um sofreu rejeição. Nenhum paciente morreu. Nenhum dos pacientes teve quimerismo completo em ambas as linhas linfoides e mieloides. Nenhum paciente desenvolveu doença do enxerto contra o hospedeiro aguda ou crônica.

Embora a maioria dos estudos tenha relatado altas taxas de sobrevivência livre para indivíduos com AF após um TCTH não-mieloablativo, a grande maioria destas pesquisas estão atualmente limitadas a estudos observacionais, com um pequeno número de pacientes analisados. Os clínicos devem, portanto, informar aos pacientes portadores desta hemoglobinopatia a incerteza em torno deste procedimento clínico, quando este for uma opção de tratamento (VERMYLEM, 2003), pois ainda há dificuldade em identificar um regime que seja imunossupressivo suficiente para assegurar o enxerto estável das células do doador e que seja de toxicidade mais reduzida (WALTERS et al., 2005).

Uma revisão sistemática, realizada por Oringanje et al. (2009) identificou ensaios clínicos (BERNAUDIN et al., 2007; HONGENG et al., 2004; HORAN et al., 2005; IANNONE et al., 2003; LOCATELLI et al., 2003; WALTERS et al., 2001; WEINBERG et al., 2001) sobre transplante de medula óssea alogênico para portadores de AF. A baixa qualidade dos estudos (apenas séries de casos e estudos de coorte) impediu uma meta-análise dos dados sobre segurança e eficácia, os períodos de observação destas séries de casos também não permitiram uma avaliação detalhada das sequelas a longo prazo do transplante nessa população de pacientes (MARTINS; MOTA, 2009).

Assim, esta revisão sistemática, identifica a necessidade de um estudo multicêntrico, randomizado e controlado que avalie os benefícios e os possíveis riscos dos transplantes de medula óssea alogênico e suas sequelas (alteração no crescimento, amadurecimento sexual...) que podem ser desenvolvidas a longo prazo (ORINGANJE et al., 2009).

Simões et al. (2010) ao realizar uma busca na base de dados Pubmed sobre TCTH em pacientes com AF, não encontraram nenhum estudo randomizado controlado para este tema, quanto a estudos clínicos 36 publicações foram encontradas. Os autores acreditam que a falta de estudos randomizados controlados para TCTH na AF se deve ao quadro clínico complexo desta patologia e às muitas comorbidades que a ela podem estar associadas.

A Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea incluiu a AF na lista das doenças que têm indicação de transplante de medula óssea. A elaboração do documento levou em consideração estudos internacionais, que apontam cura dos doentes tratados com transplante. Atualmente, esse tipo de procedimento não consta na lista de indicações do Ministério da Saúde (MS), pois este acredita que os estudos até hoje realizados ainda não apresentam evidências suficientes para recomendar a disponibilização da técnica de forma irrestrita (BASSETTE, 2012).

Simões et al. (2010), acreditam que esta decisão do MS persiste no erro de excluir a doença hereditária mais frequente no Brasil, impedindo os pacientes portadores desta doença de ter acesso a um procedimento que poderia curá-los. Os autores ainda defendem que o TCTH deveria ser encarado como uma opção terapêutica, com: indicações, limitações e toxicidades próprias. Argumentam também que apesar do número limitado de casos transplantados é evidente o potencial desta abordagem terapêutica, sua eficácia e baixa

toxicidade, tendo em vista que a sobrevida de pacientes com AF é reduzida pelas complicações da própria doença.

Porém, muitas lacunas ainda existem, havendo a necessidade de que estudos futuros no campo do TCTH para indivíduos portadores de AF estabeleçam novos protocolos com menor toxicidade, regime de condicionamento adaptada para pacientes adultos e estudo com novas fontes de células (sangue do cordão umbilical) e de doadores não relacionados (VERMYLEM, 2003).

Conclusão

A AF é uma doença genética caracterizada pelo alto índice de morbimortalidade, sendo considerada a mais grave entre as doenças falciformes. O diagnóstico e tratamento precoces desta hemoglobinopatia aumentam a sobrevida e melhoram a qualidade de vida dos indivíduos portadores. Para tanto, estes devem ser acompanhados em centros de referência especializados capazes de oferecer atendimento global, multidisciplinar e multiprofissional, desde a triagem neonatal até medidas preventivas e tratamento das complicações agudas e crônicas, isso se estes serviços estiverem disponíveis nas cidades ou estados do paciente portador de AF.

Atualmente a AF pode ser considerada uma doença negligenciada, principalmente pela falta de recursos terapêuticos para o seu tratamento. As opções terapêuticas mais estudadas atualmente e disponíveis para tratamento desta hemoglobinopatia são TCTH e HU.

O uso de HU em portadores de AF propicia a redução de complicações clínicas associadas a esta patologia (paliativo), porém, por ser apontada como droga potencialmente carcinogênica, há questionamentos quanto aos seus benefícios, riscos e toxicidades, quando utilizada por longo período em adultos e principalmente em crianças e adolescentes. A grande maioria dos estudos encontrados para o desenvolvimento desta revisão foi do tipo clínico observacional (estudo de coorte) e na maioria dos artigos os pesquisadores questionam a falta de estudos randomizados, controlados, duplo cego, bem estruturados e com maior número de pacientes.

O TCTH apesar de ser a única medida curativa para AF, ainda é considerado de risco, sendo realizada apenas em indivíduos rigorosamente selecionados. Na literatura científica, até o momento, não há nenhum estudo randomizado controlado para este tema, que avalie os benefícios e os possíveis riscos dos TCTH (mieloablativos ou não) que podem ser desenvolvidos a longo prazo. Pela análise dos estudos observacionais o TCTH demonstra elevados índices de sobrevivência livre de eventos e baixas taxas de mortalidade, porém muitos pesquisadores, assim como o MS, ainda discutem a importância da realização de estudos multicêntricos, randomizados e controlados que melhor avaliem os benefícios deste tratamento promissor.

A baixa quantidade ou ausência de trabalhos prospectivos, randomizados e controlados das principais ou novas formas de tratamento da AF, são lacunas e empecilhos que dificultam a melhora da qualidade de vida ou cura dos pacientes portadores de AF.

Referências

ANDREANI, M. et al. Long-term survival of ex-

thalassemic patients with persistent mixed chimerism after bone marrow transplantation. **Bone Marrow Transplant**, v. 25, n. 4, p. 401-404, 2000.

ARAÚJO, R. C.; BOUZAS, L. F. S. Transplante de células-tronco hematopoiéticas em hemoglobinopatias. **Prática hospitalar**, v. 51, p.137-141, 2007.

BALLAS, S. K. Sickle cell anaemia: progress in pathogenesis and treatment. **Drugs**, v. 62, n. 8, p.1143-1172, 2002.

BANDEIRA, F. M. G. C. et al. Hidroxiuréia em pacientes com síndromes falciformes acompanhados no Hospital Hemope, Recife-PE. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** v. 26, n. 3, p.189-194, 2004.

BASSETTE, F. **Transplante pode curar anemia falciforme**. Disponível em: <<http://www1.folha.uol.com.br/folha/equilibrio/noticias/ult263u625390.shtml>>. Acesso em: 30 abr. 2012.

BERNAUDIN, F. et al. Long-term results of related myeloablative stem-cell transplantation to cure sickle cell disease. **Blood**, v.110, n.7, p. 2749-2756, 2007.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes**. Brasília: Anvisa, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. **Manual de doenças mais importantes, por razões étnicas, na população brasileira afro-descendente**. Brasília: Ministério da Saúde, 2001.

BRAWLEY, O.W. et al. National Institutes of Health consensus development conference statement: hydroxyurea treatment for sickle cell disease. **Ann. Intern. Med.** v.148, n.12, p. 932-938, 2008.

CHUI, D. H. K.; STEINBERG, M. H. Laboratory diagnosis of hemoglobinopathies and thalassemias. In: HOFFMAN, R.; FURIE, B.; BENZ, E. et al. **Hematology: basic principles and practice**. 4. ed. Orlando: Churchill Livingstone, 2005.

CHUNG, M. C. et al. Prodrugs for the treatment of neglected diseases. **Molecules**, v.13, n. 3, p. 616-677, 2008.

DAVIES, S.; OLUJOHUNGBE, A.; JONES, A. P. Hidroxiurea para la enfermedad de células falciformes. **La Biblioteca Cochrane Plus**, n. 2, p.1-26, 2008.

DI NUZZO, D. V. P.; FONSECA, S. F. Anemia falciforme e infecções. **J. Pediatr.** v. 80, n. 5, p. 347-354, 2004.

GONÇALVES, M. S. et al. Beta S-haplotypes in sickle cell anemia patients from Salvador, Bahia, Northeastern Brazil. **Braz. J. Med. Biol. Res.** v. 36, n.10, p.1283-1288, 2003.

HERMISTON, M. L.; MENTZER, W. C. A practical

- approach to the evaluation of the anemic child. **Pediatr. Clin. North. Am.** v. 49, n. 5, p. 877-891, 2002.
- HONGENG, S. et al. Outcome of transplantation with unrelated donor bone marrow in children with severe thalassaemia. **Bone Marrow Transplant.** v. 33, n. 4, p. 377-379, 2004.
- HOPPE, C. et al. Use of hydroxyurea in children aged 2 to 5 years with sickle cell disease. **J. Pediatr. Hematol. Oncol.** v. 22, n. 4, p. 330-334, 2000.
- HOPPE, C. C.; WALTERS, M. C. Bone marrow transplantation in sickle cell anemia. **Curr. Opin. Oncol.** v.13, n. 2, p. 85-90, 2001.
- HORAN, J. T. et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiply transfused patients with sickle cell disease and thalassemia after low-dose total body irradiation, fludarabine, and rabbit anti-thymocyte globulin. **Bone Marrow Transplant.** v. 35, n. 2, p.171-177, 2005.
- HORWITZ, M. E. et al. Fludarabine-based nonmyeloablative stem cell transplantation for sickle cell disease with and without renal failure: clinical outcome and pharmacokinetics. **Biol Blood Marrow Transplant.** v.13, n.12, p.1422-1426, 2007.
- HSIEH, M. M.; FITZHUGH, C. D.; TISDALE, J. F. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease: The time is now. **Blood**, v.118, n. 5, p.1197-1207, 2011.
- HSIEH, M. M. et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for sickle cell disease. **N. Engl. J. Med.** v. 361, n. 24, p. 2309-2317, 2009.
- IANNONE, R. et al. Results of minimally toxic nonmyeloablative transplantation in patients with sickle cell anemia and beta-thalassemia. **Biol Blood Marrow Transplant.** v. 9, n. 8, p. 519-528, 2003.
- ĨNÍGUEZA, E. D. et al. Detección precoz neonatal de anemia falciforme y otras hemoglobinopatías en la comunidad autónoma de Madrid - Estudio piloto. **An Pediatr.** v. 58, n. 2, p146-155, 2003.
- JOHNSON, F. L. et al. Bone marrow transplantation in the treatment of sickle cell anemia. **N Engl J Med.** v. 311, n.12, p.780-783, 1984.
- KAMANI, N. R. et al. Unrelated donor cord blood transplantation for children with severe sickle cell disease: results of one cohort from the phase II study from the blood and marrow transplant clinical trials network (BMT CTN). **Biol. Blood Marrow Transplant.** v.18, n. 8, p.1265-1272, 2012.
- KRAKOFF, I. H.; BROWN, N. C.; REICHARD, P. Inhibition of ribonucleoside diphosphate reductase by hydroxyurea. **Cancer Res.** v. 28, n. 8, p.1559-1565, 1968.
- KRISHNAMURTI, L. et al. Bone marrow transplantation without myeloablation for sickle cell disease. **N. Engl. J. Med.** v. 344, n.1, p. 68, 2001.
- LANZKRON, S. et al. Systematic Review: Hydroxyurea for the treatment of adults with sickle cell disease. **Ann. Intern. Med.** v.148, n.12, p. 939-955, 2008.
- LOCATELLI, F.; DE STEPHANO, P. Innovative approaches to hematopoietic stem cell transplantation for patients with thalassemia. **Haematologica**, v. 90, n.12, p.1592-1594, 2005.
- LOCATELLI, F. et al. Related umbilical cord blood transplantation in patients with thalassemia and sickle cell disease. **Blood**, v.101, n. 6, p. 2137-2143, 2003.
- LUCARELLI, G. et al. Allogeneic cellular gene therapy in hemoglobinopathies evaluation of hematopoietic SCT in sickle cell anemia. **Bone Marrow Transplant**, v. 47, n. 2, p. 227-230, 2012.
- MARTINS, S. J.; MOTA, A. Transplante de medula óssea para anemia falciforme no Brasil: prós e contras. **SBTMO-News**, n. 8, p.1-4, 2009.
- NAOUM, P. C. **Hemoglobinopatias e talassemias.** São Paulo: Sarvier, 1997. p. 57.
- NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, National Heart, Lung and Blood Institute, Division of Blood Diseases and Resources. **The Management of Sickle Cell Disease.** NIH Publication nº 02-2117, fourth Edition, 2002.
- NESCI, S. et al. Mixed chimerism after bone marrow transplantation in thalassemia. **Ann. NY Acad. Sci.** v. 850, p. 495-497, 1998.
- ORINGANJE, C. et al. Hematopoietic stem cell transplantation for children with sickle cell disease. **Cochrane Databases Syst Rev.** v. 21, n.1, 2009.
- PANEPINTO, J. A. et al. Matched-related donor transplantation for sickle cell disease: report from the Center for International Blood and Transplant Research. **Br. J. Haematol.** v.137, n. 5, p. 479-485, 2007.
- RAJ, A. B.; BERTOLONE, S. **Anemia: treatment & medication.** Disponível em: <<http://emedicine.medscape.com/article/958614-treatment>>. Acesso em: 30 set. 2010.
- SCHLEUNING, M. et al. Hematopoietic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning as treatment of sickle cell disease. **Exp. Hematol.** v. 30, n.1, p.7-10, 2002.
- SCHNOG, J. B. et al. Sickle cell disease; a general overview. **Neth J. Med.** v. 62, n.10, p. 364-374, 2004.

- SERJEANT, G. R. **Sickle cell disease**. 2. ed. New York: Oxford University Press, 1992.
- SIADO, J. E. P. et al. Benefícios de la terapia con hidroxiúrea en niños con anemia de células falciformes. **Iatreia**, v. 25, n. 2, p.105-110, 2012.
- SILVA, M. C.; SHIMAUTI, E. L. T. Eficácia e toxicidade da hidroxiuréia em crianças com anemia falciforme. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** v. 28, n.2, p.144-148, 2006.
- SIMÕES, B. P. et al. Consenso brasileiro em transplante de células-tronco hematopoéticas: comitê de hemoglobinopatias. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** v. 32 (Supl. 1), p. 46-53, 2010.
- SOCIÉ, G. et al. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. **Blood.** v.101, n.9, p. 3373-3385, 2003.
- STEINBERG, M. H.; ADEWOYE, A. H. Modifiers genes and sickle cell anemia. **Curr. Opin. Hematol.** v.13, n. 3, p.131-136, 2006.
- STROUSE, J. J. et al. Hydroxyurea for sickle cell disease: a systematic review for efficacy and toxicity in children. **Pediatrics**, v.122, n. 6, p.1332-1342, 2008.
- SUMOZA, A. et al. Hydroxyurea (HU) for prevention of recurrent stroke in sickle cell anemia (SCA). **Am. J. Hematol.** v.71, n. 3, p.161-165, 2002.
- THOMPSON, J.; THOMPSON, M. **Genética médica**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
- THORNBURG, C. D. et al. A pilot study of hydroxyurea to prevent chronic organ damage in young children with sickle cell anemia. **Pediatr. Blood Cancer.** v. 52, n. 5, p. 609-615, 2009.
- TORRES, F. R.; BONINI-DOMINGOS, C. R. Hemoglobinas humanas-hipótese malária ou efeito materno? **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** v. 27, n.1, p. 53-60, 2005.
- VAN BESIEN, K. et al. Fludarabine-based conditioning for allogeneic transplantation in adults with sickle cell disease. **Bone Marrow Transplant**, v. 26, n. 4, p. 445-449, 2000.
- VERMYLEM, C. Hematopoietic stem cell transplantation in sickle cell disease. **Blood Rev.** v.17, n. 3, p.163-166, 2003.
- VERMYLEN, C. et al. Haematopoietic stem cell transplantation for sickle cell anaemia: the first 50 patients transplanted in Belgium. **Bone Marrow Transplant**, v. 22, n.1, p.1-6, 1998.
- WALTERS, M. C. Stem cell therapy for sickle cell disease: transplantation and gene therapy. **Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.** p. 66-73, 2005.
- WALTERS, M. C. et al. Barriers to bone marrow transplantation for sickle cell anemia. **Biol Blood Marrow Transplant**, v. 2, n. 2, p.100-104, 1996.
- WALTERS, M. C. et al. Stable mixed hematopoietic chimerism after bone marrow transplantation for sickle cell anemia. **Biol Blood Marrow Transplant**, v.7, n.12, p. 665-673, 2001.
- WALTERS, M. C. et al. Impact of bone marrow transplantation for symptomatic sickle cell disease: an interim report. Multicenter investigation of bone marrow transplantation for sickle cell disease. **Blood**, v. 95, n. 6, p.1918-1924, 2000.
- WANG, W. C. et al. Effect of hydroxyurea on growth in children with sickle cell anemia: Results of the HUG-KIDS study. **J. Pediatr.** v.140, n. 2, p. 225-229, 2002.
- WANG, W. C. et al. A two-year pilot trial of hydroxyurea in very young children with sickle-cell anemia. **J. Pediatr.** v.139, n. 6, p.790-796, 2001.
- WARE, R. E. et al. Predictors of fetal hemoglobin response in children with sickle cell anemia receiving hydroxyurea therapy. **Blood**, v. 99, n.1, p.10-14, 2002.
- WARE, R. E. et al. Prevention of secondary stroke and resolution of transfusional iron overload in children with sickle cell anemia using hydroxyurea and phlebotomy. **J. Pediatr.** v.145, n. 3, p. 346-352, 2004.
- WEINBERG, K. et al. Factors affecting thymic function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Blood.** v. 97, n. 5, p.1458-1466, 2001.
- WHO. 59th World Health Assembly A59/9 Provisional agenda item 11.4. **Sickle-cell anaemia: Report by the Secretariat**. 24 April 2006.
- ZAGO, M. A. et al. **Hematologia: fundamentos e prática**. São Paulo: Atheneu, 2001.