

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

ANNE CAROLINE DE ARAÚJO GUIMARÃES
ARIANNE BARROS DUARTE
FERNANDA CELINA TAVARES DE MORAES

**RELAÇÃO DA DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O
HOSPEDEIRO (DECH) EM PACIENTES
PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME**

RECIFE/2022

ANNE CAROLINE DE ARAÚJO GUIMARÃES
ARIANNE BARROS DUARTE
FERNANDA CELINA TAVARES DE MORAES

**RELAÇÃO DA DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O
HOSPEDEIRO (DECH) EM PACIENTES
PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME**

Artigo apresentado ao Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA, como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Biomedicina.

Professor Orientador: Dr. Prof. Andriu dos Santos Catena.

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 2338/ O.

G963r Guimarães, Anne Caroline de Araújo
 Relação da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) em
 pacientes portadores de anemia falciforme. / Anne Caroline de Araújo
 Guimarães, Arianne Barros Duarte, Fernanda Celina Tavares de Moraes. -
 Recife: O Autor, 2022.
 29 p.

 Orientador(a): Dr. Andriu dos Santos Catena.

 Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário
 Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Biomedicina, 2022.

 Inclui Referências.

 1. Anemia falciforme. 2. Transplante de medula óssea. 3. Doença do
 enxerto contra o hospedeiro. I. Duarte, Arianne Barros. II. Moraes,
 Fernanda Celina Tavares de. III. Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA.
 IV. Título.

CDU: 616-071

*Dedicamos esse trabalho aos nossos pais, cônjuges e amigos. Ter com quem contar
faz toda a diferença.*

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Deus por permitir que chegássemos à conclusão deste curso, enfrentando e superando todas as dificuldades que surgiram.

Ao nosso orientador Andriu, que nos instruiu e nos ajudou, não apenas no desenvolvimento deste trabalho, mas também como professor durante o curso. Somos imensamente gratas por cada ensinamento e conhecimento compartilhado.

Aos nossos professores da graduação, pela amizade e pelos ensinamentos que nos permitiram chegar até aqui, e que certamente nos fará chegar a lugares maiores na nossa vida profissional. Foi um prazer tê-los em nossa trajetória da graduação.

Aos nossos familiares, cônjuges e amigos, por todo apoio, incentivo e compreensão demonstrados ao longo de todo o tempo dedicado a este trabalho.

*“Feliz é a pessoa que acha sabedoria e
consegue compreender as coisas, pois isso
é melhor do que a prata e tem mais valor do
que o ouro.”*

(Provérbios 3, 13-14)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	08
2 OBJETIVOS	09
2.1 <i>Objetivo geral</i>	09
2.2 <i>Objetivos Específicos</i>	09
3 REFERENCIAL TEÓRICO	09
3.1 Anemia Falciforme	09
3.1.1 <i>História e definição da doença</i>	09
3.1.2 <i>Sintomatologia</i>	11
3.1.3 <i>Diagnóstico</i>	12
3.1.4 <i>Tratamento</i>	13
3.2 Transplante de células-tronco hematopoiéticas em Anemia falciforme	14
3.3 Doença do enxerto contra o hospedeiro	15
4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO	16
5 RESULTADOS	16
6 DISCUSSÃO	20
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	23
REFERÊNCIAS	24

RELAÇÃO DA DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO (DECH) EM PACIENTES PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME.

Resumo: A Anemia Falciforme (AF) é uma doença hereditária, produzida por uma mutação na sequência de DNA, caracterizada pela alteração das hemácias, que adquirem a aparência de uma foice (drepanócitos), que promove a ocorrência de reações entre os drepanócitos e as células endoteliais, levando a reações como a oclusão do vaso sanguíneo. Dentre os métodos de tratamento, apenas o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) pode estabelecer eritropoiese normal parcial ou completa, resultando em cura. Este tipo de tratamento, apesar de apresentar sucesso, pode trazer consigo índices de morbimortalidade, relacionado ao procedimento, ou outros tipos de ocorrências, como a doença enxerto contra hospedeiro (DECH), descrita como a principal dentre as complicações desenvolvidas após o transplante. Devido a isso, este trabalho objetivou compreender a relação entre a ocorrência da DECH, em portadores de AF submetidos ao TCTH. A busca dos dados para esta revisão bibliográfica se deu nas bases Scielo, Pubmed, BVS e ScienceDirect, reunindo publicações entre 2014 e 2022. Para os resultados foram selecionados 7 ensaios clínicos que apresentam desfechos de pacientes submetidos ao TCTH, bem como protocolos e tratamentos adotados no caso em que ocorreu a DECH. A análise desses ensaios permitiu concluir que, de 308 pacientes transplantados, apenas 15,58% desenvolveu a DECH, justificando a efetividade dos regimes profiláticos adotados, e diante disso torna-se de suma importância a realização de mais ensaios que visem a prevenção desta complicação.

Palavras-chave: Anemia falciforme. Transplante de medula óssea. Doença do enxerto contra o hospedeiro.

Abstract: Sickle Cell Anemia (SCA) is a hereditary disease, produced by a mutation in the DNA sequence, characterized by the alteration of red blood cells, which acquire the appearance of a sickle (drepanocytes), which promotes the occurrence of reactions between the sickle cell and the endothelial cells, leading to reactions such as blood vessel occlusion. Among the treatment methods, only hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) can establish partial or complete normal erythropoiesis, resulting in a cure. This type of treatment, despite being successful, can bring with its morbidity and mortality rates, related to procedure, or other types of occurrences, such as graft-versus-host disease (GVHD), which described as the main the complications developed after the transplant. Therefore, this study aimed to understand the relationship between the occurrence of GVHD in patients undergoing HSCT. The search for data for this literature review took place in the Scielo, Pubmed, BVS, and ScienceDirect databases, gathering publications between 2014 and 2022. For the results, 7 clinical trials were selected that present outcomes of patients undergoing HSCT, as well as protocols and treatments adopted in the case where GVHD occurred. The analysis of these trials allowed us to conclude that, of 308 transplanted patients, only 15.58% developed GVHD, justifying the effectiveness of the prophylactic regimens adopted, and given this, it is extremely important to carry out more trials aimed at preventing this complication.

Keywords: Sickle cell anemia. Bone marrow transplant. Graft-versus-host disease.

1 INTRODUÇÃO

A Anemia falciforme (AF) é um tipo de enfermidade que faz parte do grupo das doenças falciformes, caracterizadas como as enfermidades genéticas e hereditárias mais comuns no mundo (BRASIL, 2015). Visto que, no Brasil, a prevalência do traço falciforme varia entre 2% a 8%, estima-se que o número de pessoas com anemia falciforme esteja entre 25.000 e 30.000 no país. (GOMES *et al*, 2014)

A AF é uma doença hereditária e monogênica com codominância, produzida por uma mutação ou alteração na sequência de DNA. Essa condição é caracterizada pela alteração das hemácias, resultando a estas a aparência de uma foice, o que leva a uma associação ao nome da doença. Esta mutação ocorre no gene que produz a hemoglobina A, levando-o a originar outra mutante, que é denominada hemoglobina S, de herança recessiva (BRASIL, 2015).

Em razão deste tipo de alteração, as hemácias terão uma menor capacidade de realizar o transporte de oxigênio, aumentando também, devido a esta modificação, o risco de obstrução dos vasos sanguíneos, podendo gerar dor generalizada, apatia e fadiga (BRASIL, 2015).

Atualmente o medicamento mais utilizado para o tratamento da AF é a hidroxiuréia, descrito por Silva *et al* (2021) como único medicamento que demonstrou melhoria na qualidade de vida dos pacientes e diminuição da taxa de óbito. Dentre os métodos de tratamento, apenas o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) ou a terapia gênica com células-tronco hematopoéticas autólogas transduzidas podem estabelecer eritropoiese normal completa ou parcial que resulta em cura. Porém a terapia gênica ainda está em desenvolvimento inicial, então o TCTH é a única forma de tratamento curativo estabelecida (SILVA *et al.*, 2021).

Por saber que o TCTH é uma alternativa de tratamento eficaz contra diferentes tipos de doenças hereditárias ou adquiridas, apresentando potencial tanto na cura como no aumento da sobrevida livre de doença, este tipo de tratamento, apesar de apresentar sucesso em sua utilização, pode trazer consigo índices de morbimortalidade, relacionado ao seu procedimento, ou outros tipos de ocorrências que podem surgir desde o período pré-transplante até a recuperação pós-transplante, como a doença enxerto contra hospedeiro (AZEVEDO, 2016).

A DECH é considerada a maior das complicações advindas do transplante de medula óssea, podendo ocorrer de forma aguda ou crônica. Este tipo de complicação envolve uma reação imunológica entre as células linfóides presentes no material do doador e os tecidos do paciente hospedeiro, provocando uma diferenciação por meio dos antígenos de histocompatibilidade. Devido à recorrência dessa complicação, torna-se de suma importância avaliar e compreender a sua relação nos pacientes submetidos ao TCTH (SERIGNOLLI, 2016).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Relacionar a ocorrência da Doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) em pacientes portadores da Anemia falciforme, submetidos ao Transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH).

2.2 Objetivos Específicos

- Reunir casos clínicos que apresentam pacientes submetidos ao TCTH, bem como apresentar o desfecho desses pacientes
- Observar o protocolo utilizado como medida profilática da DECH, bem como o tratamento adotado nos casos em que houve esta complicação.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Anemia falciforme

3.1.1 História e definição da doença

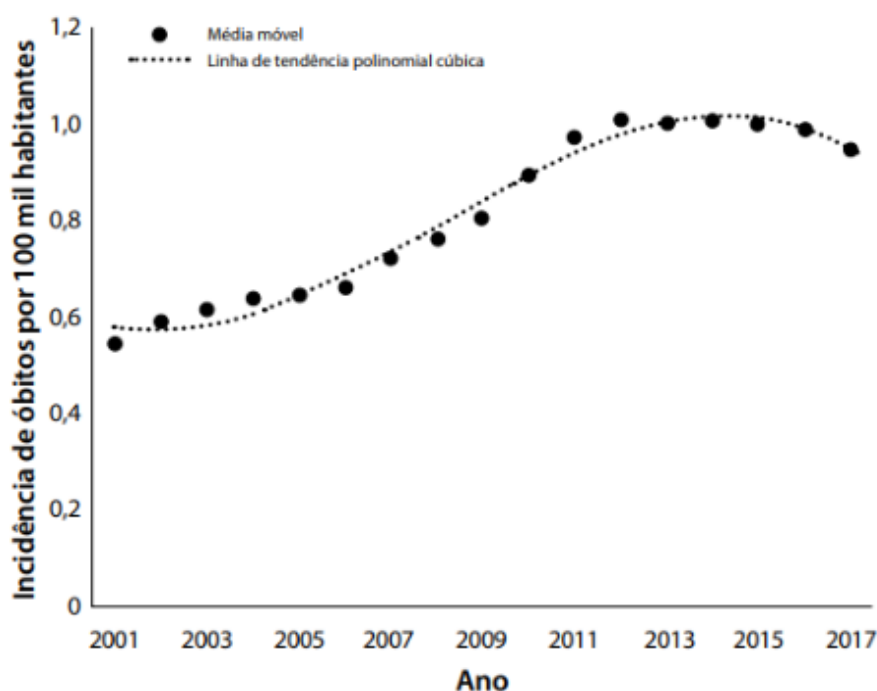
A anemia falciforme (AF) tem existido na África por anos, porém só foi descrita formalmente na literatura ocidental por Herrick em 1910, que relatou um caso de anemia associado a “corpúsculos vermelhos peculiares, alongados e em forma de foice” na microscopia em um estudante de odontologia de Granada. Posteriormente a AF foi anunciada como a primeira “doença molecular” por Pauling *et al.* (1949), ao atribuir sua base à presença de uma hemoglobina anormal, hemoglobina S (HbS). Em 1957, Ingram descobriu que a HbS era causada por uma única substituição de aminoácido (ácido glutâmico por valina) na posição 6 da

cadeia β -globina da hemoglobina e, em 1963, Goldstein *et al.* mostraram que esta substituição de aminoácido surge de uma única mudança de base do tipo de transversão (Adenina > Timina) no códon 6 (WILLIAMS & THEIN, 2018).

A combinação que se denomina anemia falciforme é determinada pela presença da hemoglobina S em homozigose (SS), ou seja, o indivíduo irá apresentar o gene para a hemoglobina S, herdado de cada um dos pais. Este tipo de doença falciforme é apresentado como a de maior manifestação clínica e hematológica (ROSENFELD *et al.*, 2019; BRASIL, 2015). Segundo Rosenfeld *et al.* (2019), em uma pesquisa realizada utilizando dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), entre os anos de 2014 e 2015, a prevalência de hemoglobinopatias na população adulta brasileira é de 3,7% (de 8.715 exames analisados).

No Brasil, a taxa de morte por habitantes é alta. Mota *et al.* (2021) realizou um levantamento de dados para obter a incidência de óbitos por AF em cada região do Brasil, com as informações constatadas no banco de dados SIM/DATASUS, no qual foi observada uma tendência de aumento do número de óbitos durante os anos de 1997 e 2017 (Gráfico 1), relatando ainda que a quantidade de óbitos registrada nesse período foi de 6.813.

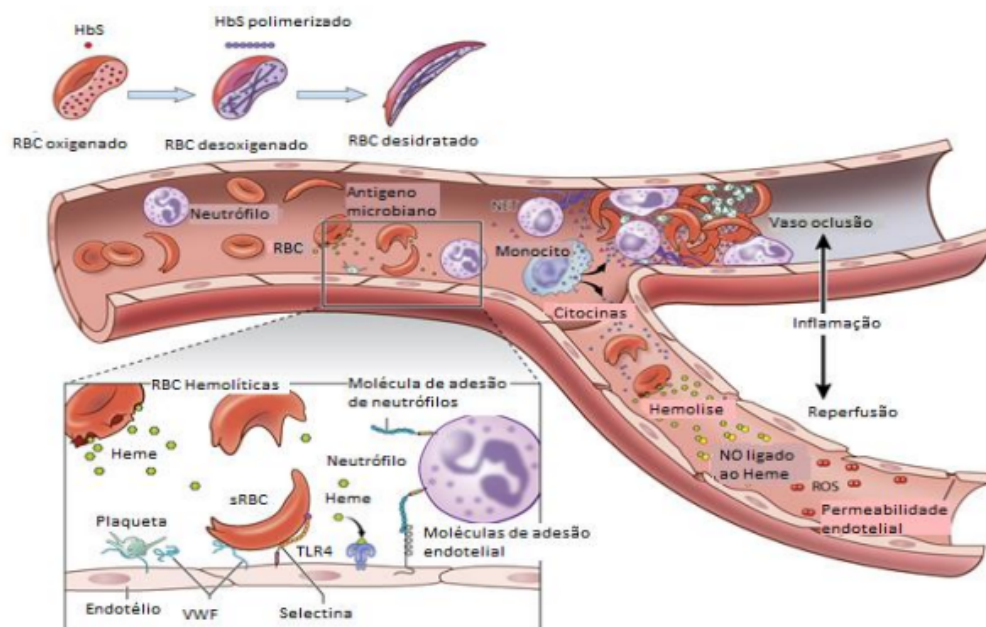
Gráfico 1. Curva da incidência de óbitos por AF no Brasil, de 1997 a 2017.



Fonte: Adaptado de Mota *et al.*, 2021.

Os sinais clínicos da AF são decorrentes da alteração na forma das hemácias, que se apresentam em forma de foice (Drepanócitos). Este formato irá influenciar de forma intensa o fluxo do sangue da microcirculação, devido a irregularidade apresentada na superfície de contato das hemácias alteradas. Isto permitirá a ocorrência de reações químicas interativas entre as hemácias e as células endoteliais, fazendo-as aderir à parede do vaso sanguíneo, trazendo consequências, que serão caracterizadas pela vaso-oclusão (Figura 1), com redução do fluxo do sangue nos capilares, causando estenose venosa e hipóxia, que irão acarretar em crises agudas intensamente dolorosas e lesão tecidual orgânica crônica e progressiva (BRASIL, 2015).

Figura 1. Representação do processo de vaso-oclusão pelos drepanócitos



Fonte: Adaptado por Pereira, 2019 apud Williams; Thein, 2018. Processo de vaso-oclusão em que ocorre a adesão dos leucócitos, fragmentos da hemoglobina S, plaquetas e outras proteínas na parede do endotélio, por quimiotaxia, causando a obstrução. RBC: *red blood cell* (hemácia), HbS: hemoglobina S, sRBC: *sickled red blood cell* (hemácias falcizadas), VWF: *Von Willebrand factor*, TLR4: Receptor Toll-like 4.

3.1.2 Sintomatologia

As manifestações clínicas desta doença podem apresentar grande variabilidade em seu início, podendo ocorrer durante os primeiros anos de vida do paciente portador, como também pode apresentar-se assintomática neste período. Esta expressão assintomática deve-se à predominância da hemoglobina fetal (HbF)

durante a vida fetal da criança até o 6º mês de vida, onde irá começar a decair rapidamente, trazendo consigo os primeiros sinais e sintomas da doença e mostrando que o diagnóstico precoce da AF traz impactos positivos no amparo aos pacientes (BRASIL, 2015).

As principais manifestações clínicas incluem três conjuntos de sinais e sintomas: anemia hemolítica e suas sequelas, síndromes dolorosas e problemas relacionados, bem como complicações envolvendo órgãos e suas sequelas. São também consideradas manifestações clínicas frequentes a síndrome torácica aguda, doenças respiratórias de via aérea superior e inferior (frequentemente em crianças e adolescentes portadores de AF), acidentes vasculares cerebrais (entre os 5 e 7 anos de idade), dor, infarto pulmonar, priapismo, surdez, alterações no funcionamento dos órgãos vitais, além de fenômenos inflamatórios crônicos, e infecções bacterianas que podem levar o paciente a internações prolongadas e a óbito (NODA, 2021; ZANATTA, 2015; FEISTAUER *et al*, 2014).

Além das manifestações clínicas, assim como em outras doenças, estes sinais e sintomas não apenas trazem o prejuízo à saúde do paciente portador da AF, mas também causam uma grande mudança negativa em vários aspectos de sua vida, como relações sociais, conjugais, educação e emprego. Além disso ao longo do tempo, as complicações causadas pela ocorrência destas manifestações clínicas presentes no decorrer da vida do paciente, trazem progressivamente lesões em diversos tecidos e órgãos, que quando não levam a óbito, delimitam e ameaçam constantemente a qualidade de vida desta pessoa (BRASIL, 2015; ZANATTA, 2015).

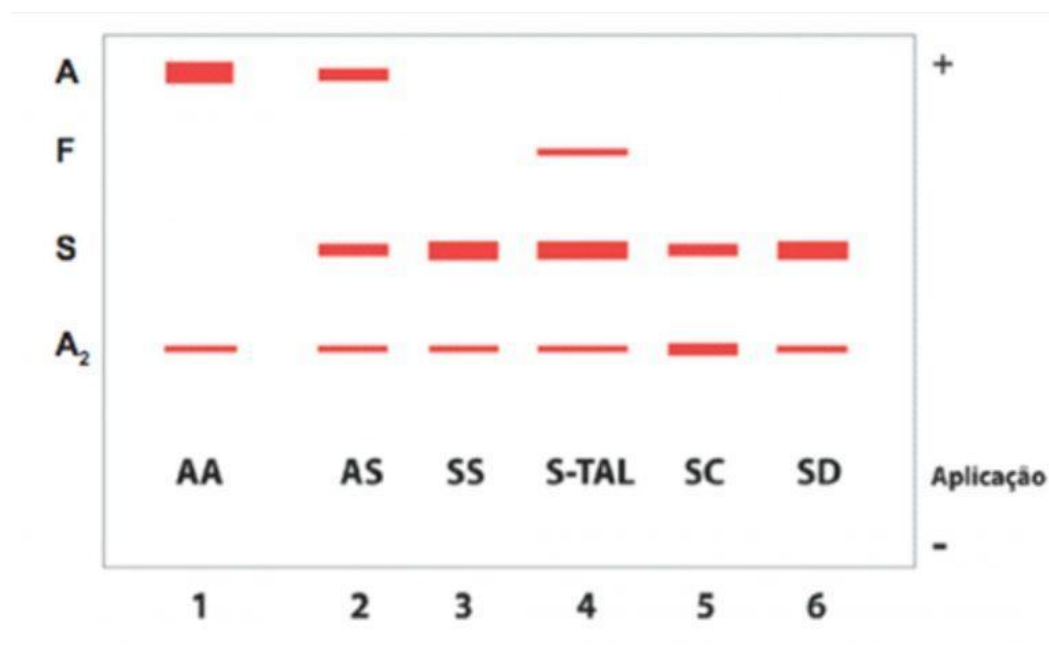
3.1.3 Diagnóstico

A AF é diagnosticada através da realização de exames de rotina e hemogramas na primeira semana de vida do recém-nascido, por meio do pré-natal, e do teste do pezinho. Após o resultado desses exames, sendo encontrado algum traço, é feito o exame eletroforético de hemoglobina para a confirmação da doença (CAMPOS, 2021).

O diagnóstico molecular é capaz de detectar os achados hematológicos nas hemoglobinopatias, principalmente por meio da eletroforese de hemoglobina, que é um dos métodos mais utilizados nos laboratórios por ter baixo custo e por ser de

rápida análise e execução. Esta técnica é utilizada como diagnóstico pré-natal e consiste em determinar o tipo de hemoglobina presente no sangue através da migração de íons de acordo com o campo elétrico (figura 2) (SILVA *et al*, 2017).

Figura 1. Representação da eletroforese de hemoglobina para os tipos de doença falciforme



Fonte: Manual da Doença Falciforme - Ministério da Saúde, 2012 apud Campos, 2021. Amostra 1: padrão normal (Hb AA), amostra 2 (Hb AS): portador assintomático do traço falciforme, amostra 3 (Hb SS): padrão de anemia falciforme, amostra 4 (Hb S Beta-Tal): caracteriza o aumento de Hb A₂ e Hb F, caracterizando Beta talassemia. Amostra 5: exemplifica a dupla heterozigose entre a Hb S e a Hb C (Hb SC). Amostra 6: também é exemplo de dupla heterozigose entre Hb S e Hb D (Hb SD), que apresentam migrações similares em eletroforese

Em geral, a presença da HbS pode ser detectada no Teste do Pezinho e ter sua confirmação pela Eletroforese de Hemoglobina e assim se fazer a classificação da doença. Para o fechamento do diagnóstico também é importante fazer o Hemograma em que irá se identificar o valor da hemoglobina, que estabelece se há ou não anemia, e procurar se há destruição aumentada de hemácias utilizando um conjunto de exames chamado de Provas de Hemólise (reticulócitos, bilirrubinas, Lactato desidrogenase - LDH, haptoglobina). Através dos achados morfológicos do hemograma pode-se observar alterações na forma da hemácia (CAMPOS, 2021).

3.1.4 Tratamento

O tratamento da anemia falciforme com medicamentos visa prevenir complicações e reduzir o risco de lesões nos órgãos. Dentre eles, as transfusões sanguíneas crônicas ou transfusões de troca, como tratamento adjuvante, e o uso de hidroxiuréia, a primeira droga aprovada para o tratamento da anemia falciforme. Ela atua ativando a produção de hemoglobina fetal (HbF) e com isso aumenta a sobrevivência dos pacientes. Porém o uso desse agente quimioterápico, que apenas controla os sintomas, pode causar efeitos colaterais, como mielossupressão. E também pode aumentar o risco de desenvolvimento tumoral, sendo ainda pior com o tempo prolongado de uso (SARAT et al, 2019).

Ao longo do tempo, grandes esforços e muitos recursos foram investidos no desenvolvimento de tratamentos efetivos, seguros e duradouros para algumas doenças monogênicas, porém o sucesso tem sido limitado até então. A utilização da hidroxiuréia também é relatada como positiva para diminuição da recorrência de acidente vascular encefálico, descrita como custo-eficiente e com benefícios para a sociedade. Mas sabe-se que a primeira linha de escolha é a transfusão sanguínea para prevenção de acidente vascular encefálico (CARDOSO et al, 2021).

Pelo uso deste fármaco, ocorre a melhora de diversos sintomas advindos da falcização, como a vaso-oclusão, dor e a melhora de outros parâmetros hematológicos. Há anos a hidroxiuréia tem sido o único medicamento que tem efeito na recuperação da qualidade de vida desses pacientes, dentre as terapias disponíveis com redução das crises, do número de hospitalização e do tempo de internação (SILVA et al., 2021).

3.2 Transplante de células-tronco hematopoiéticas em Anemia falciforme

O Transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) consiste na substituição das células da medula óssea de um paciente doente por células medulares normais com intuito de reconstituir a função hematopoiética. Esse procedimento pode ocorrer de forma autogênica, em que as células transplantadas são do próprio indivíduo, ou pode ser alogênico, quando as células provêm de outro indivíduo (BRASIL, 2015).

Atualmente existem inúmeras terapias direcionadas sob investigação para a modulação das doenças falciformes, porém o TCTH continua sendo a única opção

curativa disponível para os poucos pacientes com doador compatível, ou doadores alternativos, e por meio de terapia genética que vem sendo investigada em vários ensaios clínicos (LEONARD et al, 2020).

O sucesso do TCTH depende da compatibilidade de antígenos leucocitários entre o doador e o receptor. Porém a probabilidade de encontrar um doador HLA (sigla em inglês para *human leukocyte antigen*) compatível é limitada. A chance de ter um irmão HLA idêntico é de cerca de 15%, e a chance de encontrar um doador não relacionado por meio de registros nacionais e internacionais é muito pequena. Apesar das melhorias técnicas nos procedimentos do transplante, ainda existe um alto risco de complicações graves, como por exemplo a Doença Enxerto Contra Hospedeiro (DECH) (KAHRAMAN et al, 2014).

3.3 Doença do enxerto contra o hospedeiro

Ainda que para alguns poucos pacientes a sobrevida após o tratamento apresente-se normal, todos os pacientes que são submetidos ao TMO, estão sujeitos ao desenvolvimento da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), apresentada como a principal entre as complicações desenvolvidas pós transplante, sendo esta capaz de induzir morbidade elevada e limitação na sobrevida dos pacientes (PROENÇA, 2016).

A DECH é uma síndrome clínica, sistêmica, mediada por uma resposta imunológica entre o tecido do hospedeiro e linfócitos derivados do doador. Ainda que a compatibilidade HLA tenha sido concluída, antígenos menores incompatíveis, que não são detectados por método tradicional de tipagem, podem ser responsáveis pelo surgimento da DECH (SERIGNOLLI, 2016), ou seja, as células alorreativas do doador reagem contra o complexo HLA peptídeo, acarretando assim em uma resposta imunológica citotóxica e inflamatória que irá ocasionar dano tecidual (PROENÇA, 2016).

Considerada a maior complicação, de morbidade e mortalidade ocorrida em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea, a DECH pode atingir qualquer órgão do paciente, porém manifestações mais comuns acometem pele, couro cabeludo, boca, olhos, unhas, genitálias, articulações, músculos, trato gastrointestinal, sistema hematopoiético, sistema imune, e órgãos como pulmão e fígado (BRASIL, 2014).

4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

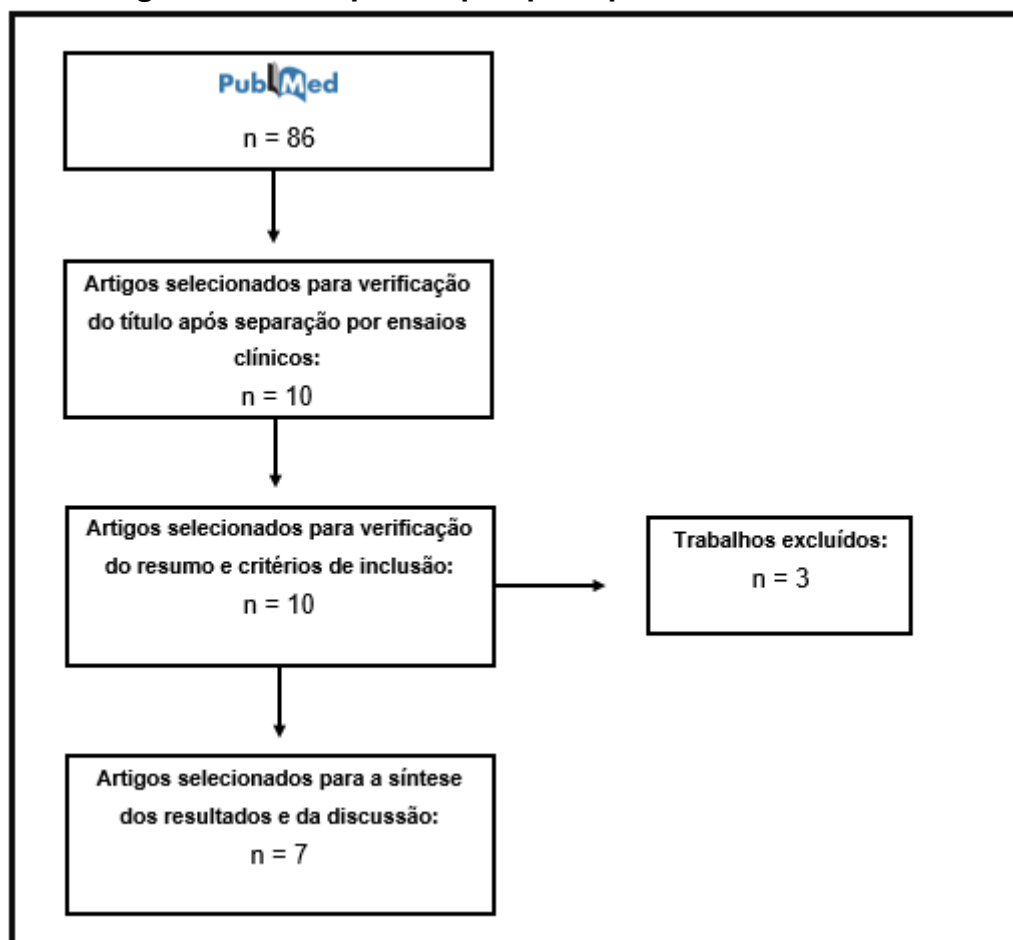
Esse estudo trata-se de uma pesquisa bibliográfica, o qual foi desenvolvido por meio das seguintes etapas: busca na literatura, avaliação de estudos e publicações encontradas, análise e composição dos resultados. Foram utilizadas as bases de dados Scielo, Biblioteca Virtual em Saúde - BVS, PubMed e Lilacs, em que foram pesquisados e selecionados artigos em português, espanhol e inglês, publicados entre os anos de 2014 e 2022. Utilizou-se as seguintes palavras-chave para direcionar a busca: “anemia falciforme”, “transplante de medula óssea”, “doença enxerto contra hospedeiro”. Para a constituição dos resultados, foi utilizada apenas a Pubmed como base de dados, e como critério de inclusão, foram analisados apenas ensaios clínicos, utilizando as palavras-chave em inglês “sickle cell anemia”, “graft versus host disease” e “stem cell transplant”.

Tendo em vista a realidade dos pacientes portadores de AF, e sua qualidade de vida quando submetidos à diversidade de tratamento, especialmente o TCTH, que representa uma alternativa curativa para esses pacientes, optou-se por analisar apenas ensaios clínicos devido ao caráter experimental e a consequente relevância desse tipo de publicação.

5 RESULTADOS

Um total de 86 publicações foram encontradas utilizando o banco de dados Pubmed, mas após a restrição do critério de inclusão escolhido, restaram 10 ensaios clínicos que foram posteriormente analisados. Dentre esses 10 ensaios, 3 foram excluídos por não estarem em conformidade com os demais, pois um deles não relatou a ocorrência ou não-ocorrência da DECH nos pacientes transplantados e os outros dois utilizaram exclusivamente células de cordão umbilical. No fluxograma a seguir, é possível observar um resumo dessas etapas.

Figura 2: Fluxograma das etapas de pesquisa para síntese dos resultados



Fonte: Os autores.

Com o quantitativo de artigos selecionados foi possível obter um número satisfatório de ensaios clínicos com os dados necessários para se discutir a respeito da ocorrência da DECH nos pacientes transplantados, do regime adotado como medida profilática e quais medidas foram mais eficazes tendo em vista o quantitativo de ocorrência e o grau de DECH. Essas informações estão contidas na Tabela 2.

Tabela 1. Resultados dos ensaios clínicos analisados

Autor	Título	Objetivos	Pacientes (n)	Observações	Desenvolveu DECH
Saraf <i>et al</i> (2015)	Nonmyeloablative Stem Cell Transplantation with Alemtuzumab/	Validar de forma independente a experiência única de um	13	Nenhuma	0

	Low Dose Irradiation to Cure and Improve the Quality of Life of Adults with Sickle Cell Disease.	TCTH alogênico livre de quimioterapia, utilizando o regime de irradiação corporal de baixa dose e Alemtuzumab para curar e melhorar a qualidade de vida de adultos com DF.			
Bernaudin <i>et al</i> (2019)	Association of Matched Sibling Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation With Transcranial Doppler Velocities in Children With Sickle Cell Anemia.	Analisar a associação da TCTH com doadores irmão-compatíveis com a velocidade do Doppler Transcraniano (TCD) em portadores de AF.	67 (32 foram submetidos ao TCTH e 35 passaram por tratamento padrão)	Dos 32 pacientes, 24 foram transplantados com medula óssea, 4 com sangue do cordão umbilical e 4 com ambos.	5 tiveram DECH aguda (2 grau I, 2 grau II e 1 grau III)
Krishnamurti <i>et al</i> (2019)	Bone marrow transplantation for adolescents and young adults with sickle cell disease: Results of a prospective multicenter pilot study.	Comprovar o resultado de uma investigação piloto multicêntrica da segurança e viabilidade do transplante de medula óssea em jovens adultos com DF grave.	22	2 pacientes morreram após o transplante (1 por Síndrome da encefalopatia posterior reversível - PRES outro por DECH crônica grave)	4 DECH aguda (3 grau II e 1 grau III) 6 DECH crônica
Ngwube <i>et al</i> (2020)	Abatacept is effective as GVHD prophylaxis in unrelated donor	Constatar se o Abatacept, um inibidor seletivo da coestimulação	14	Realizou TCTH e transplante de células de cordão	5 (DECH crônica grau limitado/leve) 2 (DECH aguda)

	stem cell transplantation for children with severe sickle cell disease.	de células T, era eficaz como profilaxia da DECH, em transplantes de células-tronco.		umbilical	<p>graus I e II/ DECH crônica grave)</p> <p>2 (DECH aguda grau II)</p> <p>1 (DECH aguda IV/DECH crônica leve)</p> <p>1 não avaliável</p> <p>3 não tiveram</p>
Nickel <i>et al</i> (2020)	Human leukocyte antigen (HLA) class I antibodies and transfusion support in paediatric HLA-matched haematopoietic cell transplant for sickle cell disease.	Investigar a hipótese de que pacientes pediátricos com DF com anticorpos HLA classe I, detectados antes do TCH, precisam de mais transfusões de plaquetas no período pré-transplante do que pacientes sem anticorpos HLA classe I.	45	Na análise secundária, descobrimos que a presença de anticorpos HLA classe I estava associada à DECH aguda	<p>9 desenvolveram DECH aguda (3 grau I, 4 grau II, 1 grau III, 1 grau IV)</p>
Sahdev <i>et al</i> (2020)	Timing of Alemtuzumab With Respect to Day of Bone Marrow Infusion and its Effects Upon Engraftment and Graft-Versus-Host Disease in Patients With Sickle Cell Disease: A Single-Institutio	Analisar o impacto de alemtuzumab "tardio" versus alemtuzumab "precoce" em relação à DECH aguda/crônica em um grupo de 25 pacientes pediátricos com DF submetidos a transplante de medula óssea	25	9 pacientes receberam alemtuzumab tardio, 16 receberam de forma precoce antes do transplante	<p>1 tardio (DECH aguda) e dos precoce, 6 tiveram DECH aguda e 4 crônica</p>

nal Study.

Alzahrani <i>et al</i> (2021)	Non-myeloablative human leukocyte antigen-matched related donor transplantation in sickle cell disease: outcomes from three independent centres.	Identificar o funcionamento do organismo da pessoa com DF e que foi submetido ao TCTH com antígeno leucocitário humano compatível.	122	Nenhuma	2 com DECH graus I e II
----------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	---------	-------------------------

Fonte: Os autores.

6 DISCUSSÃO

Em sua pesquisa, Saraf *et al* (2015), realizou um ensaio clínico com 13 pacientes submetidos a um condicionamento pré TCTH com Alemtuzumab, que é um anticorpo monoclonal que liga-se a proteína CD52, presente na membrana de linfócitos maduros, juntamente com uma dose única de radiação corporal total (*Total body irradiation* - TBI) de baixa dose, 300 cGy (centigray), com o intuito de discutir e validar o método de realização do transplante para esses pacientes sem o uso de quimioterapia. Por este método, observou-se que pacientes submetidos ao condicionamento proposto obtiveram a taxa de sobrevida de 92%, embora haja a existência de toxicidades relacionadas ao transplante realizado, e é ressaltado na pesquisa que não houveram casos de sintomas agudos ou crônicos de DECH.

De forma semelhante, Sahdev *et al* (2020) realizou um estudo em que foi observado o tempo de administração do Alemtuzumab em 25 pacientes, em que os de tempo “precoce” receberam o medicamento entre os dias 19 e 17 antes do transplante, e os “tardios” receberam entre os dias 10 e 8. O objetivo foi analisar a importância do tempo de administração do medicamento frente ao surgimento da DECH. Entretanto, foi relatado pelos autores a ocorrência de DECH aguda e crônica nos pacientes do grupo “precoce”, diferentemente de Saraf *et al* (2015), que administrou o método descrito anteriormente, em um período ainda mais próximo do transplante, entre os dias 5 e 2. Com isso, pode-se compreender uma média entre os autores, de que o tempo ideal de administração está entre os dias 10 e 2

anteriores ao dia do transplante. Apesar disso, o uso do Alemtuzumab demonstrou-se benéfico para profilaxia da DECH para ambos os autores.

No ensaio feito por Alzahrani *et al* (2021), 122 pacientes foram pré-tratados com o regime semelhante ao dos autores mencionados anteriormente. Os pacientes receberam TBI na dose de 300 cGy, Alemtuzumab, Sirolimus e infusão de células progenitoras hematopoiéticas mobilizadas por Filgrastim (composto bastante utilizado para este fim). Segundo o autor, este tipo de infusão é evitado devido às altas taxas relatadas na literatura de DECH aguda e crônica. Apenas 2 pacientes tiveram DECH de pele, e foram tratados com corticosteróides tópicos. Os autores constataram que a baixa quantidade de pacientes com a complicação se deu pelo uso do Alemtuzumab administrado 7 dias antes do transplante, e do Sirolimus. Após o transplante de células progenitoras hematopoiéticas em regime não mieloablativo, alguns precisaram de transfusão de plaquetas, mas no geral houve melhora nos marcadores de hemodiálise e nos níveis de hemoglobina dos pacientes.

Um outro medicamento descrito como protetor contra complicações advindas do transplante, bem como a DECH, é o Abatacept, um inibidor seletivo da coestimulação de células T. No ensaio realizado por Ngwube *et al* (2020), 14 pacientes foram submetidos ao TCTH, dentre esses, 2 receberam células de cordão umbilical. Inicialmente os pacientes foram tratados com o protocolo de condicionamento de intensidade reduzida, em que se utilizam apenas medicamentos antes do transplante. O Abatacept, objeto de análise deste ensaio, foi iniciado no dia anterior ao transplante e estendido até cerca de um ano após o procedimento cirúrgico. Apesar da ocorrência de DECH, foi concluído que o tratamento protege os pacientes contra complicações que contribuem para a morbidade/mortalidade após transplante de células-tronco em doadores não relacionados.

Krishnamurti *et al* (2019) identificou a viabilidade do TCTH em pacientes adultos sob condicionamento de intensidade reduzida, utilizando os medicamentos Busulfan, Fludarabina, Timoglobulina, Ciclosporina ou Tacrolimus e Metotrexato como profilaxia da DECH. Nesse estudo feito com 22 adultos (idade média de 22 anos) portadores de DF grave foram submetidos ao transplante, 17 receberam medula de um irmão HLA idêntico e 5 receberam de doador não relacionado de alta compatibilidade (HLA 8/8). Dezenove desenvolveram DECH aguda grau II e III, crônica leve, moderada e um grave, que foi fatal. A taxa de sobrevivência livre de eventos (EFS) foi superior ao esperado pelos autores ($\geq 70\%$), o que os levou a

concluir que o uso de um regime de condicionamento de intensidade reduzida em vez de mieloablação seria mais adequado nessa população de pacientes e que um ensaio clínico multicêntrico testando um regime de condicionamento de toxicidade reduzida é viável e eficaz em adultos com DF.

Já de acordo com Nickel *et al* (2019) em seu artigo, a DECH quando se mostrou presente pós TCTH, apresentou uma associação, da doença de forma aguda, a pacientes com anticorpos HLA classe I. Tal identificação pode ser realizada por meio de ensaios de imunofluorescência e citometria de fluxo, em que se detectam a presença deste anticorpo na para identificar a compatibilidade entre doador e receptos. Seu estudo realizado com a quantidade de 45 pacientes, onde 9 apresentaram a doença abordada nesta revisão bibliográfica, mostrou que pacientes com anticorpos HLA classe I tiveram uma incidência significativamente maior de DECH aguda (46%) em comparação com pacientes sem anticorpos HLA classe I. Estes pacientes consequentemente tiveram um aumento no número de transfusões de plaquetas, sendo observado que este aumento pode também ter contribuído para a DECH aguda identificada nesses pacientes.

Devido ao alto risco de AVC nestes pacientes, Bernaudin *et al* (2019) realizou uma análise da associação da velocidade do exame de Doppler Transcraniano (TCD) com TCTH, em uma pesquisa com portadores de AF que receberam células tronco de doador irmão-compatível. Embora o objetivo não tenha sido analisar profilaxia contra DECH, foi descrito que 5 dos 63 pacientes desenvolvem esta complicação, e estavam sob regime profilático de DECH com Ciclosporina A e Metotrexato.

Fazendo o somatório de todos os pacientes descritos nestes ensaios, observou-se que, de 308 pacientes transplantados, 48 desenvolveram a complicação, 15,58%. A partir disso, pode-se compreender que o regime profilático antes do transplante é útil para evitar o desenvolvimento da DECH, como foi observado no somatório de pacientes presente nestes ensaios clínicos. Ainda que submetidos a um regime incomum, observou-se que de fato o regime medicamentoso utilizado, assim como a radioterapia, conseguiram reduzir a chance do aparecimento de DECH, e até em alguns casos possibilitar que esses pacientes desenvolvessem um grau inferior, comparado aos que não tiveram esse tipo de método profilático.

Dados os processos aos quais os pacientes foram submetidos para que os ensaios fossem realizados (exames laboratoriais e de imagem), é possível ainda deduzir que nessas etapas houve a atuação de diversos profissionais de saúde, dentre eles o biomédico, tanto no processo de obtenção do diagnóstico da AF, podendo ser um biomédico especialista no setor de hematologia e em doenças hematológicas, ou imunologista, realizando os exames de identificação de compatibilidade de doadores, em bancos de sangue. Além disso, o biomédico pode desempenhar o papel de pesquisador, desenvolvendo estudos e ensaios clínicos, contribuindo para a comunidade científica, para a qualidade de vida da população e dos serviços de saúde, e assim infere-se a participação desses profissionais nas pesquisas referenciadas neste trabalho.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A utilização do TCTH como método de tratamento indica uma esperança para tratar diversas doenças, dentre elas, a AF. Como uma doença recorrente, em que todos os anos nascem cerca de 5.500.000 crianças com o traço genético para a doença no mundo, o TCTH tem sido utilizado como um método alternativo para tratar pacientes com AF de diversas idades. Porém, por ser um método cirúrgico em que se avalia a recuperação e a sobrevida do paciente, torna-se mais comum submeter apenas crianças ao transplante. Entretanto, diversos ensaios e pesquisas têm analisado esses parâmetros em pacientes adultos, e isso é de grande valia quando se fala em regimes de condicionamento que visam reduzir as possíveis complicações que afetam os pacientes transplantados.

A DECH ocorre como uma complicação comum a pacientes que recebem transplantes, e por isso é de suma importância que haja um enfoque nas formas de preveni-la. Observando a ocorrência da DECH em todos esses ensaios clínicos analisados e em seus respectivos resultados, faz-se necessário o investimento na realização de mais pesquisas e ensaios clínicos com intuito de desenvolver métodos profiláticos para esta doença, e que possam permitir a utilização de células de doadores com grau de compatibilidade menor, sempre visando evitar complicações advindas da rejeição do hospedeiro. Também é de grande importância a continuação de estudos de combinações de medicamentos e terapias como medidas profiláticas, como os estudos realizados nos resultados.

REFERÊNCIAS

ALLEN, E. S. *et al.* **Immuno-haematological complications in patients with sickle cell disease after haemopoietic progenitor cell transplantation: a prospective, single-centre, observational study.** *The Lancet. Haematology*, 2017. v. 4, n. 11, p. e553–e561. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29100558/>>. Acesso em: 19 abr. 2022.

ALZHRANI, M. *et al.* **Non-myeloablative human leukocyte antigen-matched related donor transplantation in sickle cell disease: outcomes from three independent centres.** *British journal of haematology*, 2021. v. 192, n. 4, p. 761–768. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/bjh.17311>>.

AZEVEDO, I. C. **Perfil clínico, epidemiológico e sobrevida dos transplantados com células-tronco hematopoéticas.** [S.l.]: Brasil, 2016. Disponível em:<<https://repositorio.ufrn.br/handle/123456789/22433>>. Acesso em: 19 fev. 2022.

BERNAUDIN, F. *et al.* **Association of matched sibling donor hematopoietic stem cell transplantation with transcranial Doppler velocities in children with sickle cell anemia.** *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 2019. v. 321, n. 3, p. 266–276. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.20059>>.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Talidomida: orientação para o uso controlado / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis.** – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. **Doença falciforme: diretrizes básicas da linha de cuidado / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática.** – Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas para Doença Falciforme. Relatório de Recomendação. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS.** – Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

Brasília. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doença Falciformes.** – Brasília: ANVISA, 2002.

CAMPOS, M. G. V. **Doença falciforme.** Instituto Goiano de Oncologia e Hematologia, 2021. Disponível em: <<https://ingoh.com.br/doenca-falciforme/>>. Acesso em: 8 nov. 2021.

CASTRO, C. G.; GREGIANIN, L. J.; BRUNETTO, A. L. **Bone marrow transplantation and cord blood transplantation in children.** *Jornal de pediatria*, 2001. v. 77, n. 5, p. 345–360.

FEISTAUER, M; NORA, A. S.; CAPELLATI, T.; POETA, J. **Anemia Falciforme: da etiologia à cura.** II congresso de pesquisa e extensão da faculdade da serra gaúcha (FSG), 2014.

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.** *Arquivos de Ciência Saúde UNIPAR*, Umuarama, 2012. v. 16, n. 1, p. 51-58.

GOMES, L. M. X. *et al.* **Acesso e assistência à pessoa com anemia falciforme na Atenção Primária.** *Acta Paulista de Enfermagem*, 2014. v. 27, n. 4, p. 348–355.

KAHRAMAN, S. *et al.* **Successful haematopoietic stem cell transplantation in 44 children from healthy siblings conceived after preimplantation HLA matching.** *Reproductive biomedicine online*, 2014. v. 29, n. 3, p. 340–351.

KRISHNAMURTI, L. *et al.* **Bone marrow transplantation for adolescents and young adults with sickle cell disease: Results of a prospective multicenter pilot**

study. American journal of hematology, 2019. v. 94, n. 4, p. 446–454. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/ajh.25401>>.

LEONARD, A.; TISDALE, J.; ABRAHAM, A. **Curative options for sickle cell disease: haploidentical stem cell transplantation or gene therapy?** British journal of haematology, 2020. v. 189, n. 3, p. 408–423. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/bjh.16437>>.

MOTA, F. M. *et al.* **Analysis of the temporal trend of mortality from sickle cell anemia in Brazil.** Revista brasileira de enfermagem, 2022. v. 75, n. 4, p. e20210640. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2021-0640>>.

NGWUBE, A. *et al.* **Abatacept is effective as GVHD prophylaxis in unrelated donor stem cell transplantation for children with severe sickle cell disease.** Blood advances, 2020. v. 4, n. 16, p. 3894–3899. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002236>>.

NICKEL, R. S. *et al.* **Human leukocyte antigen (HLA) class I antibodies and transfusion support in paediatric HLA-matched haematopoietic cell transplant for sickle cell disease.** British journal of haematology, 2020. v. 189, n. 1, p. 162–170. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/bjh.16298>>.

NODA, S. G. **Complicaciones y comorbilidades más frecuentes en la anemia drepanocítica.** Revista cubana de medicina, 2021. v. 60, n. 3. Disponível em: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232021000300017>. Acesso em: 18 fev. 2022.

PROENÇA, S. F. F. S. *et al.* **Quality of life of patients with graft-versus-host disease (GvHD) post-hematopoietic stem cell transplantation.** Revista da Escola de Enfermagem da U S P, 2016. v. 50, n. 6, p. 953–960. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0080-623420160000700011>>.

ROSENFELD, L. G. *et al.* **Prevalência de hemoglobinopatias na população adulta brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde 2014-2015.** Revista brasileira de

epidemiologia [Brazilian journal of epidemiology], 2019. v. 22Suppl 02, n. Suppl 02, p. E190007.SUPL.2. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbepid/a/rwxcpXvgS5YFv3RxdsZLBzv/abstract/?lang=pt>>. Acesso em: 17 fev. 2022.

ROZZA, R. E. *et al.* **Manifestações bucais da Doença enxerto contra hospedeiro em pacientes transplantados de medula óssea.** Dens, 2007. v. 15, n. 2. Disponível em: <<https://revistas.ufpr.br/dens/article/view/9260>>. Acesso em: 5 out. 2021.

SAHDEV, I. *et al.* **Timing of alemtuzumab with respect to day of bone marrow infusion and its effects upon engraftment and graft-versus-host disease in patients with sickle cell disease: A single-institutional study: A single-institutional study.** Journal of pediatric hematology/oncology, 2020. v. 42, n. 8, p. e718–e722. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32890079/>>.

SARAF, S. L. *et al.* **Nonmyeloablative stem cell transplantation with alemtuzumab/low-dose irradiation to cure and improve the quality of life of adults with sickle cell disease.** Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation, 2016. v. 22, n. 3, p. 441–448. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.08.036>>.

SARAT, C. N. F. *et al.* **Prevalência da doença falciforme em adultos com diagnóstico tardio.** Acta Paulista de Enfermagem, 2019. v. 32, n. 2, p. 202–209. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/1982-0194201900028>>.

SERIGNOLLI, A. L. **Doença enxerto contra o hospedeiro cutânea aguda: incidência e impacto na mortalidade.** 2016. Disponível em: <<https://repositorio.unesp.br/handle/11449/144495>>. Acesso em: 19 fev. 2022.

SHENOY, S. **Hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease: current practice and emerging trends.** Hematology, 2011. v. 2011, n. 1, p. 273–279.

SILVA, M. M.; BOUZAS, L. F. S.; FILGUEIRA, A. L. **Manifestações tegumentares da doença enxerto contra hospedeiro em pacientes transplantados de medula óssea.** Anais brasileiros de dermatologia, 2005. v. 80, n. 1, p. 69–80.

SILVA, N. C. H.; SILVA, J. C. G.; MELO, M. G. N.; SOUZA, I. F. A. C. **Principais técnicas para o diagnóstico da Anemia Falciforme: Uma revisão de literatura.** Caderno de Graduação - Ciências Biológicas e da Saúde - UNIT - PERNAMBUCO, 2017, [S. l.], v. 3, n. 2, p. 33. Disponível em: <https://periodicos.set.edu.br/facipesaude/article/view/5154>. Acesso em: 22 nov. 2021.

SILVA, M. P. P.; SILVA, K. C. P. F.; SANTOS, W. L. **Atualizações sobre Anemia falciforme - Hidroxiuréia.** Revista JRG de estudos acadêmicos, 2021. v. 4, n. 8, p. 318 - 326. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.5281/ZENODO.4648381>>.

ZANATTA, E. B. C. L. **Anemia Falciforme do Diagnóstico ao Tratamento.** Monografia (Graduação em Farmácia) - Faculdade de Educação e Meio Ambiente. Ariquemes, p. 28, 2015. Disponível em: <<http://repositorio.faema.edu.br:8000/xmlui/handle/123456789/402>>

WILLIAMS, T. N.; THEIN, S. L. **Sickle cell anemia and its phenotypes.** Annual review of genomics and human genetics, 2018. v. 19, p. 113–147.