

Recebido em: 5/9/2018

Avaliado em: 8/10/2018

Aprovado em: 9/11/2018

TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA EM PESSOAS COM DOENÇA FALCIFORME: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Jéssica Luciano da Costa,¹ Aldira Guimarães Duarte Domínguez,² Maria Inez Montagner,³ e

Miguel Ângelo Montagner⁴

Resumo: A discussão sobre o transplante de medula óssea, TMO, para pessoas com doença falciforme está cada vez mais ocupando espaço em cenários acadêmicos e políticos. Apesar da doença já ser estudada desde 1910 ainda temos muitas lacunas que devem ser exaustivamente analisadas, uma delas se associa à nova forma de cura da doença, o transplante. Tema que ainda requer cuidados éticos, mas que procuramos nessa revisão identificar os benefícios e os malefícios de se submeter pessoas com doença falciforme, comparando estudos de diferentes países com diferentes grupos de pacientes. Foram encontrados 6.560 trabalhos, publicados entre 1979 e 2017, nas bases bibliográficas. Seleccionamos 3.174 artigos completos e, após a leitura e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 95 artigos incorporaram nossa análise.

Em nossos achados a relação mais importante entre o TMO e a doença falciforme foi a necessidade de avaliação de cada caso, sendo revisto o histórico do paciente e as possíveis adequações que podem ser necessárias no condicionamento ou nos períodos após o transplante, por exemplo.

A importância de conhecermos os estudos já realizados sobre o tema será o de promover políticas públicas e, mais ainda, discussões sobre os aspectos legais e éticos para o transplante que envolve questões pertinentes à Saúde Coletiva.

Palavras-chave: Doença Falciforme, Transplante de Medula Óssea, vulnerabilidade.

Abstract: The discussion about bone marrow transplantation, BMT, for people with sickle cell disease is getting even more space in academic and political scene. Despite the disease which has been studied since 1910 we still have some gaps that need to be exhaustively analyzed, one of them is associated to the new of this disease cure, the transplant. Topic that still requires ethic ministrations, but we fossick in this revision to identify the benefits and the malefits of subjecting people with sickle cell disease, comparing different countries studies in different group of patients. Were found 6,560 works, published between 1979 and 2017, in biographic bases. We selected 3,174 completed articles and, after reading and application of inclusion and exclusion criteria, 95 articles incorporated our analysis.

¹ Graduanda em Farmácia pela Universidade de Brasília.

² Professora Adjunta do Curso de Saúde Coletiva da Universidade de Brasília, *Campus Ceilândia*.

³ Professora do Curso de Saúde Coletiva da Universidade de Brasília, *Campus Ceilândia*.

⁴ Professor do Curso de Saúde Coletiva da Universidade de Brasília, *Campus Ceilândia*.

In our research, the most important relation between BMT and the sickle cell disease was the necessity of evaluation in each case, being revised the patient history and the possible adequations that can be necessary for the conditioning or the post transplantation period, for example.

The importance of knowing the studies that were already been realized about this topic will be promote public policies and, even more, discussions about the legal and ethical aspects for the transplantation which involves pertinent questions to Public Health.

Keywords: Sickle Cell Disease; Bone Marrow Transplantation, vulnerability.

Introdução⁵

A doença falciforme é termo um genérico que abrange as variações do gene hemoglobina S (HbS), sendo esta uma alteração da hemoglobina adulta normal (Hb A). Este gene pode-se apresentar em homozigose ou em associações, sendo incluída a anemia falciforme, as duplas heterozigoses, ou seja, as associações de HbS com outras variantes de hemoglobina, tais como a HbD, HbC e as interações com talassemias. As síndromes falciformes incluem ainda o traço falciforme e a anemia falciforme associada à persistência hereditária de hemoglobina fetal (HbF) (ANVISA, 2001). Existem evidências históricas que relacionam a doença falciforme com sua origem no Continente Africano, já que seus sintomas e suas características patogênicas seriam conhecidos em todo o continente antes mesmo da primeira descrição internacional, havendo até mesmo um registro de caso onde sintomas das doenças falciformes foram descritos em 1670 em uma família ganense (DESAI & DHANANI, 2003). A doença falciforme foi descrita pela primeira vez em 1910, quando o Dr. James Henrick observou em um estudante da Universidade das Índias Ocidentais um formato peculiar e alongado das hemácias, além de uma anemia severa. Víctor Emmel, em 1917, realizou a descoberta do fenômeno de falcilização, in vitro, de membros de uma família, indicando primeiramente uma base genética para este fenômeno, que foi explicado como consequência da privação de oxigênio (SIDDIQI, JORDAN & PARKER, 2003).

⁵ Pesquisa realizada com apoio financeiro do Observatório de Saúde de Populações em Vulnerabilidade – ObVul - UnB, Campus Ceilândia.

Contudo, detalhes que envolviam, em suma, a variação gênica da Hb S foram descritos somente em 1956 quando Vernon M. Ingram identificou que a hemoglobina S é um resultado de uma mutação na sexta posição do gene da β -globina, na qual a base adenina é substituída por timina (GAG > GTG), resultando em uma sequência anormal de aminoácidos na corrente da β -globina (β_6 Glu > Val), ocorrendo a substituição do ácido glutâmico por valina. Desde que esta substituição é carregada para uma posição na superfície da molécula da hemoglobina e a carga elétrica é diferente, a mobilidade eletroforética da HbS é menor que a apresentada por uma molécula normal de hemoglobina (INGRAM, 1956). Contudo, apesar destas descobertas precoces, a expectativa de vida de pessoas com doença falciforme apenas começou a aumentar significativamente nos últimos 40 anos: primeiramente com a introdução de penicilina V profilática, em 1980, seguida por transfusões sanguíneas mais agressivas e, em 1998, com a introdução de hidroxiureia como tratamento de primeira opção (GASTON et al, 1986; CHARACHE et al, 1995.). Ainda sobre a mutação da hemoglobina ser a principal causa da doença falciforme, Hebbel et al iniciaram uma nova era de pesquisas em 1980 por introduzirem o conceito de que os eritrócitos falciformes eram anormalmente adesivos (HEBBEL et al, 1980).

Informações mais atuais indicam uma participação direta do endotélio vascular, de múltiplas e complexas interações celulares e de uma inflamação global mediada por ativação celular, em uma iniciação e propagação do processo vaso-oclusivo. Durante a desoxigenação que ocorre durante a passagem das células vermelhas do sangue pela microcirculação, a porção hemoglobina passa por uma mudança conformacional. Na HbS, a substituição do ácido glutâmico (hidrofilico) por valina (hidrofóbico) faz com que se estabeleça interações com outros resíduos hidrofóbicos da β -globina com outra molécula desoxi-HbS. Um polímero é formado e se alonga em fibras helicoidais, que agrupadas umas com as outras, endurecem e induzem as características conhecidas pelas mudanças de forma, assumindo assim um formato classicamente falciforme (EDELSTEIN, TELFORD & CRÉPEAU, 1973; LABIE & ELION, 1999; ELION & LABIE, 1996).

Os eritrócitos falciformes são menos deformáveis que aqueles que possuem forma usual, ficam presos nos capilares sanguíneos e, além disso, são capazes de induzir mediadores inflamatórios e coaguladores, resultando na ativação de neutrófilos, que também contribuem para a "prisão" destes eritrócitos falciformes (BRITTAIN et al, 1993). O aprisionamento destas células sanguíneas resulta na vaso-oclusão, que por sua vez causa a isquemia, estimulando nociceptores e resultando na dor. Esta dor é determinada como crise algica pela clínica e é mais comum entre crianças (HEBBEL et al, 1980; MONTES et al, 2002; STEINBERG & RODGERS, 2001). Outros problemas clínicos incluem a anemia crônica, devido à rápida substituição de células velhas por células geradas novamente, pacientes com doença falciforme também apresentam risco maior de infecções e podem vivenciar crises de dor no peito, sequestro esplênico, acidente vascular cerebral, priapismo, necrose avascular de articulações, crises de aplasia, cálculos vesiculares, e falência múltipla de órgãos. Muitas dessas complicações possuem caráter sério e condiz uma diminuição do tempo de vida, demonstrando um grande impacto sobre a qualidade de vida e sobre a condição psicossocial do indivíduo (SERJEANT & SERJEANT, 1992; BUNN, 1997; MONTEIRO, IANO & FRANÇA, 2017).

Diante de todas essas debilidades, a única chance de cura efetiva é o transplante de medula óssea, TMO. Segundo Vichinsky, o transplante de medula óssea alogênico é aceita como tratamento para crianças sintomáticas. Inicialmente, pacientes elegíveis para o TMO eram aqueles que demonstravam danos cerebrais devido a Acidentes Vasculares Cerebral AVCs, síndrome torácica aguda e crises algicas recorrentes (VICHINSKY, 2002). Contudo, com os resultados positivos para esse grupo, o TMO passou a ser indicada para grupos de pacientes que demonstram menor severidade em seus históricos clínicos (STEINBERG, 1999).

Segundo o Relatório de Recomendação nº 151, de julho de 2015, publicado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), o Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (denominado genericamente como transplante de medula

Artigo de Revisão

Hegemonia – Revista Eletrônica do Programa de Mestrado em Direitos Humanos, Cidadania e Violência/Ciência Política do Centro Universitário Unieuro

ISSN: 1809-1261

UNIEURO, Brasília, número 27 (Especial), 2019, pp. 74-104.

óssea) consiste na substituição de uma medula óssea, podendo ser autogênico (quando as células a serem transplantadas provêm do próprio indivíduo que irá ser submetido ao transplante) ou alogênico (quando as células provêm de um doador) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). A discussão da indicação deste tratamento para pessoas com doença falciforme se iniciou em 2004, com a realização do I Fórum Nacional do Sistema Nacional de Transplantes, realizado em Brasília. No cenário brasileiro, os transplantes de medula óssea foram incluídos como método curativo para pacientes com doença falciforme a partir da Portaria nº 30, de 30 de junho de 2015, onde se tornou pública a decisão de implementação de TMO no âmbito do Sistema Único de Saúde para tratamento da doença falciforme (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). A Portaria nº 2.139, publicada em 18 de dezembro de 2015, incluiu no Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes a indicação de transplante alogênico, seja de medula óssea, sangue periférico ou de sangue de cordão umbilical, do tipo mieloablativo, além de estabelecer que a Secretaria de Atenção à Saúde tome as providências para que a decisão seja incluída no Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH-SUS) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

Demonstrada a necessidade de análises dos fatores que podem indicar a TMO para um paciente com doença falciforme, o presente artigo tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre os artigos já publicados a respeito desta forma de tratamento, indicando as possíveis divergências entre os textos científicos já publicados.

Métodos

Realizou-se uma pesquisa em bases de dados vinculados a Universidade de Brasília, UnB, entre os dias 18 e 25 de março de 2018. Foram utilizados os sites eBook Academic Collection (EBSCO), Jstor e PROQUEST.

Os descritores consultados nas buscas foram: “sickle cell disease” OR “sickle cell anemia” em

Artigo de Revisão

Hegemonia – Revista Eletrônica do Programa de Mestrado em Direitos Humanos, Cidadania e Violência/Ciência Política do Centro Universitário Unieuro

ISSN: 1809-1261

UNIEURO, Brasília, número 27 (Especial), 2019, pp. 74-104.

combinação por meio do conector booleano AND com “transplantation” OR “bone marrow transplantation” OR “allogenic bone marrow transplantation”. Foram eleitos artigos nos idiomas inglês e português.

Critérios de Seleção

Foram adotados os seguintes critérios de seleção: artigo científico publicado em periódicos nacionais e internacionais; período de publicação entre janeiro de 1979 e dezembro de 2017. Os critérios de inclusão foram: possuir uma temática que analisa TMO e doença falciforme, além de apresentarem evidências clínicas das vantagens ou desvantagens deste método de tratamento. Os critérios de exclusão foram, por sua vez, a disponibilidade destes artigos para a leitura e o idioma no qual estes foram apresentados.

A seleção dos artigos continha as informações a seguir: país e local de realização do estudo; sujeitos do estudo; referencial teórico ou desenho do estudo; principais resultados e conclusões.

Após a busca bibliográfica, foram identificadas 6.560 publicações. Por também constarem em mais de uma base de dados descartamos 259 artigos em duplicata, restando desse modo 6.301 artigos.

Dentre todos esses, aqueles que se apresentavam em idiomas como russo, italiano, espanhol, francês, árabe, alemão entre outros, além daqueles que apresentavam apenas uma carta ao editor, comentário ou editorial de revista, portanto não entraram em nossa análise. Foram selecionados para análise 3.174 artigos completos, e após a leitura destes e aplicação dos critérios de seleção, foram descartados aqueles que discutiam apenas um dos assuntos pretendidos (n= 3.0709), restando 95 artigos elegíveis.

Resultados

Em nossa pesquisa, foram selecionados artigos publicados entre o ano de 1979 e 2017. O ano com o maior número de publicações foi o de 2012 com 14 publicações. A maioria dos estudos foi publicada pela revista “Blood”, totalizando 12 artigos. O transplante de células tronco hematopoiéticas vindas de antígenos leucocitários humanos “irmãos” demonstra ser um método curativo para diversas desordens hematológicas não malignas, incluindo anemia aplástica, b-talassemia maior, doenças congênitas imunodeficiência e certos erros de metabolismo. Estudos pilotos demonstraram que o TMO em pacientes jovens com doença falciforme sintomática pode levar a erradicação da doença, além de apresentar uma baixa taxa de morte devido ao método (WALTER et al, 1996).

Na Tabela 1 abaixo, estão apresentadas detalhadamente as principais características apontadas por Walters et al, representando os critérios de inclusão e exclusão para a prática do TMO em pessoas com doença falciforme.

TABELA 1: Características dos critério de inclusão ou exclusão para o TMO.	
Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão
Possuir diagnóstico em doença falciforme (anemia falciforme, doença da HbC falciforme, ou doença falciforme em associação a b-talassemia);	Idade superior a 15 anos
Idade inferior a 16 anos;	Falta de avaliação do HLA do doador relatado
HLA idêntico ao doador relatado;	
Um ou mais dos seguintes:	
<ul style="list-style-type: none"> ● Acidente vascular cerebral ou evento no sistema nervoso central que tenha durado pelo menos 24 horas; 	<ul style="list-style-type: none"> ● Performance funcional de Karnofsky or Lansky < 70†;
<ul style="list-style-type: none"> ● Síndrome torácica aguda com 	<ul style="list-style-type: none"> ● Hepatite aguda ou evidência de

internações hospitalares recorrentes ou transfusão de sangue com substituição parcial ou total dos componentes sanguíneos;	moderada ou severa fibrose portal ou cirrose em biópsia
<ul style="list-style-type: none"> • Dor vaso-oclusiva recorrente (pelo menos 2 por ano, ocorrendo em diversos anos) ou priapismo recorrente; 	<ul style="list-style-type: none"> • Dano severo renal (Taxa de filtração glomerular de 30% dos valores tidos como normais)
<ul style="list-style-type: none"> • Função neuropsicológica prejudicada com ressonância magnética cerebral anormal; 	<ul style="list-style-type: none"> • Prejuízo residual da função neurológica (outra além de hemiplegia)
<ul style="list-style-type: none"> • Estágio I ou II da doença falciforme pulmonar 	<ul style="list-style-type: none"> • Estágio III ou IV da doença pulmonar falciforme
<ul style="list-style-type: none"> • Nefropatia falciforme (proteinúria moderada ou severa ou taxa de filtração glomerular entre 30 e 50% dos valores normais) 	<ul style="list-style-type: none"> • Demonstrada ausência de complicações médicas
<ul style="list-style-type: none"> • Retinopatia bilateral proliferativa e prejuízo maior visual em pelo menos um olho; 	<ul style="list-style-type: none"> • Soropositividade para o vírus de imunodeficiência humana (HIV)
<ul style="list-style-type: none"> • Osteonecrose de múltiplas articulações; e 	
<ul style="list-style-type: none"> • Aloimunização de células vermelhas (2 anticorpos) durante terapia de transfusão de longo período. 	

Johnson et al (1994) realizou uma revisão sobre um caso de TMO em uma garota negra de 8 anos de idade. Primeiramente, este tratamento foi indicado para uma leucemia mieloblástica aguda que a paciente apresentava. O doador selecionado para a paciente em questão foi seu irmão de 4 anos de idade, que apesar do complexo de histocompatibilidade e do sistema ABO compatível, apresentava o traço falciforme. Apesar do quadro clínico da paciente ser inicialmente sem complicações, esta apresentou quadros de necrose óssea, septicemias e infecções bacterianas. Em 16 meses, o quadro de leucemia mieloblástica foi revertido e notou-se que não havia mais células sanguíneas falciformes, apesar de ainda apresentarem o traço falciforme (JOHNSON et al, 1994).

Diante deste caso, os pesquisadores afirmam que apesar do TMO ter sido um sucesso para ambos os quadros apresentados pela paciente, este pode não ser o único fator de sucesso, já que fatores imunológicos e intrínsecos ao próprio paciente devem ser avaliados.

Steinberg (1999) considera que, apesar de 90% dos casos em que é realizado o TMO em pacientes com doença falciforme ser um sucesso, existe um risco desconhecido quando se trata da toxicidade na qual paciente já foi exposto durante sua vida, sem contar a própria adaptação do sistema imunitário diante do transplante (STEINBERG, 1999). Ainda sobre riscos, Groopman & Feder (1989) alertam sobre o risco da produção de fatores de crescimento mielóide. Durante o TMO, estes fatores são produzidos com aumento, que aumentam o crescimento refratário de tumores sólidos, mesmo com a administração de cisplatina, ciclofosfamida e carmustina. A preocupação de que ocorra uma estimulação de células malignas residuais ainda é um grande obstáculo para o uso de agentes em transplante de leucemias não linfóides (GROOPMAN & FEDER, 1992).

Shalini et al (2016) realizaram um teste clínico de medula óssea entre os anos de 2008 e 2014, envolvendo 30 crianças com idades entre 4 e 19 anos, sendo dessas 29 elegíveis para a avaliação. O objetivo primário era ter uma sobrevivência de um ano sem eventos após o transplante com alelos HLA combinados com um doador não relacionado. O regime de condicionamento incluiu alemtuzumab, fludarabina e melfalano, além de metotrexato e metilprednisolona. Os índices de sobrevivência sem eventos de 1 e de 2 anos foram de 76% e 69%, respectivamente. Os dados correspondentes para a sobrevivência fora foram 86% e 79%. A síndrome de encefalopatia reversível, notada após 6 meses, teve incidência de 34%. Apesar da sobrevivência sem eventos no primeiro ano ter sido superior a 75%, este regime de tratamento não pode ser considerado suficientemente seguro para a adoção sem modificações (SHALINI et al, 2016).

Krishnamurti e Gupta (2008) alertam sobre a preocupação em encontrar doadores de medula óssea que tenham HLA compatível de 90 a 100% com os pacientes que necessitam de tal transplante. Normalmente, os transplantes que ocorrem, independentes de serem para pacientes com doença

falciforme, tem como doadores pessoas com envolvimento consanguíneo. Além do mais, existe um protocolo de que a medula óssea a ser transplantada deve ser preferencialmente de pessoas com parentesco, por ser diminuída a chance de toxicidade remanescente de exposições diversas nas quais o doador pode ter vivenciado. Devido a esses fatores, a prática de TMO para o tratamento e cura da doença falciforme ainda é pouco praticada pela equipe médica (KRISHNAMURTI & GUPTA, 2008).

Majumdar et al (2010) realizaram um estudo entre 1997 e 2005 com um total de 10 pacientes, seis homens e quatro mulheres, que haviam recebido o transplante de células hematopoiéticas usando um condicionamento mieloablativo derivado de um doador com HLA combinado, no Centro Médico da Universidade de Mississippi. Estes pacientes possuíam idade entre 2.8 e 16.3 anos, tendo como média 10.1 anos. Os autores reportaram que das quatro mulheres, três desenvolveram falência ovariana prematura, apresentando amenorreia (ausência de menstruação). Foi reportado também a morte de um dos pacientes, sendo esta derivada de um caso de sepse. Apesar destes resultados, os autores avaliaram que os pacientes submetidos ao transplante demonstraram uma toxicidade moderada, além de apontarem um bom resultado do estudo, com 90% de sobrevida, contra os 77% normalmente reportados (MAJUMDAR et al, 2010).

Um estudo envolvendo 100 pacientes adultos com doença falciforme foi realizado por Van Besien et al (2010) teve como objetivo analisar a aceitação de um risco substancial que poderia ser gerado pela submissão do paciente ao transplante. Quando questionados sobre os riscos do transplante, sessenta e três pacientes disseram aceitar um risco de morte a curto prazo em troca da certeza da cura. Quinze outros pacientes disseram aceitar um risco maior que 35% de morte, em caso da troca pela cura. Segundo os autores, a aceitação do risco é influenciada pelos valores individuais dos pacientes, que não podem ser facilmente quantificados e que isso não deveria ser correlacionado com a segurança que o cuidado de saúde pode proporcionar (VAN BESIEN et al, 2010).

Nikhar et al realizaram um estudo nas áreas rurais e urbanas do distrito Wardha, na Índia Central,

em 2012, envolvendo crianças com doença falciforme de idade entre 8 e 15 anos. Os dados coletados mostraram que as crianças de área rural estavam significativamente acima do peso, quando comparadas com aquelas da área urbana, o que conduziu os autores a recomendarem que fosse feito um acompanhamento nutricional, social e clínico com a população residente na área rural (NIKHAR et al, 2012).

Chakrabarti e Bareford (2007) desenvolveram um questionário para pacientes regulares do Centro Regional de Hemoglobinopatia, no Hospital da Cidade, em Birmingham. Este questionário consistia em 18 questões, que avaliavam a qualidade de vida, o número de admissões hospitalares, a atual situação empregatícia, os possíveis problemas que a doença poderia ter causado no seu emprego, o uso de hidroxiurea, e principalmente se já tinham apresentado a esses pacientes a alternativa de transplante de medula óssea como método curativo. A idade média dos pacientes foi de 29.5 anos, sendo que pessoas entre 18 e 56 anos participaram, onde 20 eram mulheres e 10 homens, totalizando 30 pacientes. Quando questionados sobre a qualidade de vida, 96% (vinte e nove pacientes) dos pacientes acreditavam que a doença tinha um grande impacto em sua qualidade de vida; a respeito da situação empregatícia, 66% (vinte pacientes) estavam desempregados e 86% (vinte e seis pacientes) acreditavam que a doença tinha influenciado sobre o emprego. Dentre os pacientes, apenas sete perceberam efeitos positivos quando questionados sobre o uso da hidroxiureia. Quando questionados sobre o transplante de medula óssea, vinte e oito pacientes diziam estar atentos sobre este tratamento curativo, contudo, apenas cinco destes tinham discutido sobre os benefícios deste método. Vinte e seis pacientes viam o transplante de medula óssea como uma opção curativa para a doença falciforme. Os autores discutem, porém, que por mais que exista a procura e a aceitação da família e até mesmo do próprio paciente a respeito do TMO, os riscos que ocorrem são altos: a taxa de compatibilidade entre o doador não consanguíneo e o paciente demonstra ser bem menor entre pacientes adultos. Uma alternativa apontada seria recorrer a um doador familiar, contudo, são poucas as chances de conseguir um (CHAKRABARTI &

BAREFORD, 2007).

Um caso foi relatado em 2017 por Pereira et al, onde o paciente, sexo masculino com idade de 8 anos, recebeu o TMO de sua irmã, com 6 anos de idade. Os autores trouxeram a discussão sobre a bioética no caso, onde uma criança seria a doadora, contrariando algumas recomendações. Contudo, o Comitê de Bioética decidiu que a doação não traria malefícios a doadora, já que ela poderia desfrutar a saúde que seria advinda do TMO. Os pais das crianças foram avisados sobre os possíveis riscos, onde aceitaram que o TMO fosse feito mesmo assim. O paciente foi curado da doença falciforme, enquanto sua irmã precisou apenas fazer uma transfusão sanguínea (PEREIRA et al, 2017).

Al Jefri, no ano de 2011, apontou os avanços do TMO para as hemoglobinopatias. Segundo o autor, os métodos preparativos e de condicionamento atuais permitiram que o transplante fosse feito para mais hemoglobinopatias, além da possibilidade de recorrer a células tronco umbilicais e à medula de doadores alternativos. Porém, o HLA não idêntico ainda condiz ao paciente um risco significativo de morbidade e mortalidade (AL JEFRI, 2011).

Lucarelli et al realizaram um estudo em 2012 com 11 pacientes, com idade média de 12 anos (idades entre 2 e 16 anos), afetados pela doença falciforme, que receberam o transplante de medula óssea com HLA idêntico. Um dos pacientes faleceu um ano após o procedimento, contudo, todos os outros 10 pacientes sobreviventes apresentaram-se livres de qualquer sintoma ou morbidade relacionada a doença falciforme. Como conclusão, os autores relacionaram o TMO como o melhor método curativo para crianças, já que a taxa de sobrevivência é bastante otimista (LUCARELLI et al, 2012).

Hsieh et al (2011) discutem a questão da faixa etária para a submissão do paciente ao TMO. Historicamente, o TMO tem sido executado apenas em pacientes com idade inferior aos 16 anos e este foi aprimorado durante os anos para que a maioria das crianças com doença falciforme pudessem ser submetidas a este tratamento. Contudo, os pacientes adultos foram excluídos de

TMO mieloablativo alogênico devido ao excesso de toxicidade que o paciente já possui devido aos processos da doença. Resultados recentes de pesquisas envolvendo o uso de TMO não-mieloablativo alogênico em adultos com a doença falciforme apontam que este permite um quimerismo hematopoiético estável misto associado com enxerto eritrocitário de doador total e normalização da contagem de eritrócitos e a persistência em alguns sem imunossupressão continuada, sugerindo uma tolerância imunológica (HSIEH et al, 2011).

Adediran et al (2016) realizaram um estudo para determinar os níveis de atenção, conhecimento e de aceitação do transplante de medula óssea na Nigéria, por meio de um estudo multicêntrico de corte Inter setorial. O estudo foi conduzido em sete hospitais terciários nigerianos, no ano de 2015, por meio de questionários para pacientes com idade igual e superior a 18 anos e para os pais e responsáveis dos pacientes com idade inferior. Das 265 pessoas que responderam 120 eram homens e 145 mulheres. Das 171 pessoas que responderam sobre a possibilidade de cura da doença falciforme através do transplante, 116 acreditavam que ele poderia de fato curar e 55 não acreditavam. Entretanto, apenas 33 das 171 pessoas tinham o conhecimento sobre o que é e como é o procedimento do transplante de medula óssea. Os autores concluíram que o conhecimento sobre o TMO por pessoas com doença falciforme é menor que o que foi reportado em outros estudos, além da falta de atenção para isso e da baixa aceitação, que apenas seriam aumentados caso fosse aprimorada a educação e o suporte psicológico, permitindo que mais nigerianos passassem pelo TMO (ADEDIRAN et al, 2016).

Em um estudo para avaliar os efeitos a longo prazo das terapias para a doença falciforme em homens, foram selecionados dez homens com idades entre 18 e 34 anos, sendo destes, quatro tratados com hidroxiuréia e seis por transplante de células hematopoiéticas (TMO). Três dos seis componentes do grupo tratado pelo TMO e dois dos quatro componentes do grupo tratado com hidroxiureia apresentaram-se azoospermicos. Um homem que recebeu tratamento por TMO apresentou sêmen e hormônios normais. Os quatro homens restantes (dois tratados com TMO e

dois tratados com hidroxiureia) apresentaram-se oligozoospermicos. Lukusa et al (2009) sugeriram que o comprometimento seminal aparenta estar associado com o tempo de duração do tratamento, contudo, é necessário que seja feito um outro estudo com grupos em maior número (LUKUSA et al, 2009).

O transplante de células hematopoiéticas ainda no útero é uma nova técnica não-mieloablativa que apresenta vantagem na imunidade imunológica e no desenvolvimento normal das propriedades do feto para alcançar o quimerismo alogênico misto e a tolerância específica do doador. Estudo realizado por Peranteau et al (2015) aponta que o transplante de células hematopoiéticas ainda no útero está associado com a tolerância específica do doador e baixos níveis de enxertos alogênicos em murinos camundongos modelos com doença falciforme; (2) quimerismo de baixo nível seguido de transplante de células hematopoiéticas ainda no útero pode ser aprimorada para um quimerismo de alto nível e até mesmo uma substituição completa da hemoglobina por hemoglobinas normais; e (3) o quimerismo de alto nível seguindo o transplante de células hematopoiéticas ainda no útero e o melhoramento pós-natal resultam em uma correção fenotípica em camundongos com doença falciforme. O estudo aponta ainda que o transplante de células hematopoiéticas ainda no útero pode curar a doença falciforme sem o condicionamento tóxico normalmente requerido para os regimes de transplante pós-natal, enquanto se expande a população de pacientes elegíveis para o transplante, devido à ausência de doadores compatíveis (PERANTEAU et al, 2015).

Um estudo realizado nas Arábias Sauditas no ano de 2016 procurou estimar o número de pacientes com doença falciforme que poderiam ser candidatos ao transplante de medula óssea, sendo usada uma coorte de 376 pacientes, sendo destes 250 das províncias sudestes e 126 das províncias orientais. Foram encontrados 59 pacientes do Sudeste e 22 pacientes orientais que eram candidatos ao TMO. A partir destes dados, foi possível estimar que existem cerca de 61 mil pessoas vivendo com a doença falciforme na Arábia Saudita e que destes 10.536 destas pessoas seriam candidatas ao TMO. Foi sugerido, pelos autores, que se aumente o número de profissionais capazes de realizar

esse tratamento e que sejam ampliadas as unidades terapêuticas e assistenciais (ALSULTAN et al, 2016).

Um estudo fase I/II não controlado foi conduzido no Brasil por Daltro et al (2015) para determinar a eficácia e a segurança da implantação medula derivada de células mononucleares usando uma técnica minimamente invasiva em pacientes com doença falciforme e osteonecrose da cabeça femoral. Oitenta e nove pacientes foram recrutados e acompanhados por 60 meses após a cirurgia. No final do período de acompanhamento, houve um melhoramento significativo dos sintomas clínicos articulares e do alívio da dor. Além disso, dados radiográficos mostraram que a doença falciforme se estabilizou e que apenas 3,7% dos pacientes não tinham alcançado um resultado satisfatório. Como conclusão, recomendou-se que esta técnica fosse feita em outros pacientes com quadro semelhante pela alta taxa de sucesso (DALTRO et al, 2015).

Novos condicionamentos foram desenvolvidos e por se apresentarem menos tóxicos, podem ampliar o número de transplantes para pessoas com doença falciforme. Dois adultos com doença falciforme em estágio terminal receberam transplante alogênico de um doador com HLA idêntico depois de receber condicionamento com fludarabina e melfalano. Ambos os pacientes já tinham recebido diversas transfusões sanguíneas e um tinha anticorpos múltiplos de células vermelhas sanguíneas, além disso, um dos pacientes também sofria de uma doença renal terminal e era dependente de diálise. O enxerto ocorreu em ambos os pacientes e ambos alcançaram o quimerismo total do doador, além de se apresentarem sem as crises álgicas da doença falciforme. O primeiro paciente morreu devido a uma falência respiratória associada à doença do enxerto versus hospedeiro no dia 335 após o transplante, enquanto o segundo paciente morreu no dia 147, após desenvolver uma púrpura trombocitopénica trombótica associada à doença do enxerto versus hospedeiro gastrointestinal grave. A incidência da doença do enxerto versus hospedeiro severa foi inaceitavelmente alta, podendo estar associada com a etnia ou com o estado inflamatório dos pacientes, além da existência da doença falciforme (VAN BESIEN et al, 2000).

Um estudo realizado na Bélgica tinha como objetivo apresentar os primeiros 50 casos de transplante de células hematopoiéticas em pessoas com doença falciforme, sendo que 48 recebeu transplante de medula óssea e 2 receberam transplante de células tronco umbilicais. Dois grupos foram considerados para o transplante: o grupo 1 incluía 36 habitantes permanentes de um país europeu que tinha, respectivamente, aceitado o consenso de critério de inclusão apresentado em Seattle, no ano de 1990. O grupo 2 incluía 14 pacientes que foram transplantados anteriormente, não receberam mais de 3 transfusões sanguíneas e foram transplantados porque decidiram voltar a seu país de origem. No primeiro grupo, a sobrevivência, sobrevivência sem eventos dentro do primeiro ano e a sobrevivência sem doença foram de 88%, 76% e 80%, respectivamente, enquanto no grupo 2 foram de 100%, 93% e 93%, respectivamente. Manifestações clínicas da doença assim como de doenças associadas desapareceram em todos os pacientes de maneira admirável. A recuperação da função esplênica foi presente em 7 de 10 pacientes avaliados. Eventos adversos (morte, ausência de enxerto, quimerismo mixo e relapso) ocorreram mais frequentemente no grupo 1 do que no grupo 2. A doença enxerto versus hospedeiro aguda estava presente em 20 pacientes, a doença enxerto versus hospedeiro crônica em 10 pacientes. Um paciente desenvolveu leucemia mieloide aguda; disfunção gonadal estava presente em todos os pacientes que foram submetidos ao transplante perto ou após a puberdade. Com estes resultados, podemos sugerir que não sejam feitos TMO em períodos próximos a puberdade e que sejam avaliados os benefícios de realizar o transplante em situações que não estão incluídas nos protocolos (VERMYLEN et al, 1998) .

Foi realizado um estudo na Nigéria com o objetivo de apontar a experiência obtida durante o TMO em pacientes com a variante africana da doença falciforme. Para isso, foram incluídos 31 pacientes com doença falciforme e que tinham sido submetidos ao transplante com HLA idêntico ao do doador entre os anos de 2010 e 2014, seguindo o regime de condicionamento mieloablativo. A idade média entre os pacientes foi de 10 anos, tendo pacientes entre 2 e 17 anos. Antes do transplante, 14 pacientes tinham recorrentes crises vaso-oclusivas dolorosas; dez pacientes tinham

crises vaso-oclusivas dolorosas associadas com a síndrome torácica aguda; três pacientes já tinham apresentado acidente vascular cerebral isquêmico em associação com crises vaso-oclusivas dolorosas; dois pacientes tinham apresentado apenas acidentes vasculares isquêmicos; um paciente apresentou leucocitose e um paciente apresentou priapismo. Dos 31 pacientes, 28 pacientes sobreviveram sem apresentar a doença falciforme. Todos os pacientes sobreviventes apresentaram nenhum evento associado a doença falciforme após o transplante. Os autores concluíram que o protocolo empregado foi bastante efetivo pois apresentou mais de 90% de sobrevida sem a doença falciforme. Um problema apontado pelos autores é a necessidade da combinação HLA entre o doador e o hospedeiro (ISGRÒ et al, 2015).

Ainda tratando sobre as possíveis experiências quando se realiza transplante entre pacientes com a variante africanos negros e a africanos não negros, Lucarelli et al (2014) realizaram um estudo com 40 pacientes com doença falciforme, sendo 13 da variante africanos não negros e 27 da variante africanos negros, que foram submetidos ao transplante de medula óssea com HLA idêntico ao do doador, entre junho de 2004 e maio de 2013, seguindo o regime de condicionamento mieloablativo. Todos os pacientes obtiveram enxerto sustentável. Um paciente africano não-negro apresentou quimerismo misto com 25% de células do doador, de modo estável, em mais de 6 anos após o transplante. As probabilidades de sobrevivência, sobrevivência sem doença falciforme e de mortalidade relacionada ao tratamento 5 anos após o transplante foram, respectivamente, de 91%, 91% e 9%. Todos os pacientes sobreviventes apresentaram-se curados da doença falciforme e sem eventos relacionados à doença após o transplante. Os resultados apresentados no estudo confirmam que é possível atingir uma taxa acima de 90% na cura da doença falciforme por meio de transplante de medula óssea em crianças (LUCARELLI et al, 2014).

Para aqueles pacientes que não tiveram sucesso em encontrar um doador com HLA combinante e idêntico, existe a possibilidade da realização de transplante de células-tronco hematopoiéticas (ALSHEMMARI, AMEEN & GAZIEV, 2011). Um relato médico foi realizado sobre o caso de

um garoto de 8 anos de idade com doença falciforme, no qual teve o pedido feito pelos pais para que este recebesse um transplante de medula óssea derivada de células tronco umbilicais de um doador irmão nascido através da combinação de fertilização in vitro e de um diagnóstico genético pré-implantação. Três embriões que não tinham doença falciforme foram implantados, sendo que destes, apenas um sobreviveu. Ao nascer, foi constatado que o recém-nascido tinha o HLA idêntico ao do paciente e que não sofria da doença falciforme. A contagem de células nucleadas totais, coletadas no sangue do cordão umbilical, foi insuficiente para o enxerto, e por isso foi necessário submeter o irmão doador a um procedimento de colheita de medula óssea, na idade de 11 meses, para que fosse completa a contagem de células umbilicais sanguíneas. O transplante combinado de células tronco umbilicais e medula óssea foi realizado e o paciente se encontra curado da doença falciforme. Apesar desta técnica combinada não ser utilizada em larga escala e nem o uso de células tronco umbilicais derivadas de fertilização in vitro e de diagnóstico genético pré-implantação, este seria um caminho novo e com novas esperanças para aqueles que sofrem com a doença falciforme e que estão em busca da cura (DEL TORO et al, 2010; REED et al, 2001; THOMPSON, CEJA & YANG, 2012).

A tecnologia envolvida com as células tronco hematopoiéticas sugere que esta terapêutica pode ser utilizada para o tratamento da doença falciforme. Usando um camundongo transgênico e com doença falciforme, que contém 240 Kb de sequências de DNA humano contendo o gene da globina- β S. Foram preparadas células tronco hematopoiéticas de blastocistos que tinham o genótipo da doença falciforme e realizaram recombinação homóloga com construções de DNA que continham o gene da globina- β A. Células hematopoiéticas diferenciadas destas células tronco hematopoiéticas produziram ambas as hemoglobinas A e S. Essa técnica pode ser mais um avanço para o tratamento de pessoas com doença falciforme (CHANG et al, 2006).

Uma preocupação existente entre a equipe de assistência à saúde do paciente e o próprio paciente é a sobrevivência do paciente com um histórico de múltiplas transfusões sanguíneas. Quatro

pacientes com hemoglobinopatias (3 com doença falciforme e 1 com talassemia) receberam transplante de células hematopoiéticas, com o objetivo de induzir um enxerto estável. Os pacientes tinham entre 9 e 30 anos de idade. Fludarabina, globulina anti-timócito de coelho e 200 cGy, em irradiação do corpo total, foram administrados antes do transplante. Três pacientes receberam medula óssea e um recebeu células tronco de sangue periférico, todos tiveram doadores com HLA idêntica, tendo administrada micofenolato mofetil e ciclosporina para a imunossupressão após o enxerto. Três meses após o transplante foi observada evidência de quimerismo mielóide ao doador em três dos quatro pacientes. Contudo, após o término do tratamento para imunossupressão, o enxerto foi rejeitado em três dos quatro pacientes. Um paciente morreu após a tentativa de um segundo transplante e outro paciente teve um acidente vascular cerebral logo após a rejeição do enxerto. O paciente que teve sucesso no transplante não apresentou nenhum evento após o transplante. De fato, é preocupante que este estudo tenha tido uma taxa tão baixa de sucesso, o que sugere que atingir um estado de enxerto estável em pacientes imunocompetentes torna-se difícil em meio às técnicas de condicionamento apresentadas (HORAN et al, 2005).

Um diferente regime de condicionamento, desta vez não-mieloablativo, torna possível utilizar medula óssea HLA relacionada, incluindo HLA haploidentico em pacientes. O regime consiste na administração de globulina anti-timócito, fludarabina, ciclofosfamida, irradiação de corpo total, profilaxia da doença enxerto versus hospedeiro com alta dose pós-transplante de ciclofosfamida, micofenolato mofetil e fujimicina ou rapamicina. Depois de investigar 19 pacientes, 17 foram transplantados, sendo que 14 receberam de doadores HLA haploidenticos e 3 de doadores relacionados com HLA idênticos. Com um tempo médio de 711 dias (com um mínimo de 224 dias), 10 pacientes estavam assintomáticos e 6 pacientes estavam com imunossupressão. Apenas um paciente desenvolveu a doença aguda de enxerto versus hospedeiro na pele, sendo resolvida sem o uso de medicação. O condicionamento não mieloablativo com altas doses de ciclofosfamida após o transplante significou aos pacientes com doença falciforme uma chance de cura sem altos

riscos de toxicidade, mesmo na fase avançada da doença (BOLANÑO-MEADE et al, 2012).

Foram analisados resultados de 485 pacientes diagnosticados com talassemia maior ou doença falciforme e que receberam transplante de células tronco sanguíneas HLA idênticas (n= 96) ou transplante de medula óssea (n= 389). Quando comparados com pacientes que haviam sido submetidos ao TMO, pacientes que receberam transplante de células tronco sanguíneas eram significativamente mais jovens e haviam sido tratados mais recentemente. Em comparação com pacientes que haviam feito TMO, os pacientes que haviam recebido células tronco sanguíneas apresentaram uma recuperação neutrófila mais lenta, pouca doença enxerto versus hospedeiro aguda e nenhum chegou a apresentar doença enxerto versus hospedeiro crônica. A sobrevivência média após 70 meses foi de 95% para transplante de medula óssea e 97% para transplante de células tronco sanguíneas. A taxa de sobrevivência sem doenças foi de 92% para pacientes que receberam transplante de medula óssea e 90% para aqueles que receberam transplante de células tronco sanguíneas. Pode-se concluir, então, que ambas as técnicas terapêuticas obtiveram resultados semelhantes na sobrevivência de pessoas com hemoglobinopatias (LOCATELLI et al, 2013).

Considerações finais

Todos os artigos apontados até então demonstram uma situação vivenciada por outros países na prática do TMO em pessoas com doença falciforme, contudo, não se é difícil aplicar tais afirmações para o cenário brasileiro. De fato, existem diversas dificuldades em colocar em prática estes desígnios terapêuticos e curativos do TMO. Quando o paciente não encontra em seu vínculo consanguíneo um doador que atenda as propriedades determinadas anteriormente, torna-se necessária a busca de um doador de medula óssea. Segundo a REDOME, Registro Nacional de Doadores Voluntários de Medula Óssea, existem atualmente 4.537.854 doadores cadastrados. Contudo, é conhecida que a probabilidade de um paciente, seja este com doença falciforme ou não,

encontrar um doador compatível é de 1 a cada 100 mil (REDOME, 2018).

Quando trabalhamos com dados de pessoas com doença falciforme, esta estatística pode-se tornar mais preocupante, já que, segundo dados do Ministério da Saúde, cerca de 30 mil pessoas têm doença falciforme e estima-se que, segundo o Programa de Triagem Neonatal, 3,5 mil crianças nasçam com a doença falciforme por ano. Usando-se a matemática básica, podemos dizer que por ano, torna-se necessário pelo menos 350 mil doadores de medula óssea para que possa ser feito o TMO nestas crianças (FELIX, SOUZA & RIBEIRO, 2010).

Walters descreveu anteriormente que o paciente elegível para o TMO necessita ter passado por um histórico clínico rico em comorbidades e complicações decorrentes da própria fisiopatologia designada a doença. Por isso, caso fossem procurados possíveis candidatos dentro dos critérios apontados, não faltariam casos em que o transplante poderia conduzir a cura para a doença falciforme ou pelo menos, amenizaria os sintomas e as complicações recorrentes.

De fato, é preocupante que esta terapia que por si só dá esperança ao paciente seja recomendada apenas para menores de 15 anos. O prognóstico de um paciente com doença falciforme é diferente daquele que foi apontado por Diggs e Dacie na metade do século passado, já que o avanço da medicina interna e da própria ciência farmacêutica promoveram um aumento da expectativa de vida destas pessoas. Contudo, o aumento da expectativa de vida não condiz um aumento da qualidade de vida ou um benefício psicológico a este grupo.

Para aqueles que não encontraram um doador compatível, existe sempre a possibilidade, apesar de pequena, de serem usadas células tronco hematopoiéticas. Diversos estudos apontaram este uso como benéfico, com taxas de sobrevivência semelhantes ao do TMO e com riscos de desenvolvimento de doenças relacionadas bem menores. Existe ainda a possibilidade de adequação do condicionamento para o transplante, mas esta alternativa ainda está sendo discutida em grupos de pesquisa que buscam utilizar as variantes de cada caso como uma hipótese de esperança para outras pessoas.

Com todos esses pontos importantes que definem a possibilidade de sucesso do tratamento, temos ainda a nova decisão do Ministério da Saúde que, a partir do dia 9 de fevereiro de 2018, por meio da Portaria n. 298, ampliou a faixa etária das pessoas com doença falciforme para serem candidatas ao transplante (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). Essa decisão divide opiniões, pois, de um lado dá esperança a pessoas que convivem há anos com os malefícios causados por essa doença de caráter crônico, que seria revertido por meio desta técnica. Contudo, do outro lado temos um grupo de pessoas que apresentam uma vulnerabilidade biológica mais acentuada que das pessoas que não tem esta doença e que seriam submetidos a um tratamento altamente invasivo e potencialmente arriscado, como podemos ver em alguns estudos gerados para avaliar a adaptação deste grupo após o TMO.

Diante desta realidade, torna-se necessário que seja feita uma análise individual de cada paciente, estudando seu histórico e a possibilidade de evitar que sejam tomadas decisões precipitadas. Além disso, é preciso que sejam empenhados mais grupos de pesquisas com o objetivo de desenvolver uma melhoria na sobrevivência das pessoas que possivelmente irão passar pelo transplante.

É importante realçar a necessidade de realizar um mapeamento de todas as pessoas que tem doença falciforme no Brasil, identificando a idade, gênero, tipo de doença falciforme e as características hematológicas de cada um. Deste modo, é possível determinar o número de pessoas que seriam candidatas ao TMO e a quantidade média de medicamentos que deveriam ser adquiridos mensalmente para o acompanhamento médico destas pessoas.

Colaboradores

J. L. Costa participou de todas as etapas de elaboração e pesquisa do artigo.

M.I. Montagner, M. Â. Montagner, A. G. D. Domínguez contribuíram na revisão da literatura, na análise dos dados e na redação e revisão crítica do artigo.

Artigo de Revisão

Hegemonia – Revista Eletrônica do Programa de Mestrado em Direitos Humanos, Cidadania e Violência/Ciência Política do Centro Universitário Unieuro

ISSN: 1809-1261

UNIEURO, Brasília, número 27 (Especial), 2019, pp. 74-104.

Agradecimentos

Esta pesquisa foi financiada pelo Observatório e Saúde de Populações em Vulnerabilidade por meio de bolsa concedida à J. L. Costa.

Agradecemos também à participação do Sr. Elvis Magalhães por conceder informações para a elaboração do artigo.

Referências

- 1- Adediran A, Kagu M, Wakama T, Babadoko A, Damulak D, Asuquo M, et al. Awareness, Knowledge, and Acceptance of Haematopoietic Stem Cell Transplantation for Sickle Cell Anaemia in Nigeria. Bone Marrow Research [serial on the Internet]. (2016, Sep 27), [cited April 14, 2018]; 1-7. Available from: Academic Search Ultimate.
- 2- Al Jefri A. Advances in Allogeneic Stem Cell Transplantation for Hemoglobinopathies. Hemoglobin [serial on the Internet]. (2011, Oct), [cited April 14, 2018]; 35(5/6): 469-475. Available from: Academic Search Ultimate.
- 3- Alshemmari S, Ameen R, Gaziev J. Haploidentical Hematopoietic Stem-Cell Transplantation in Adults. Bone Marrow Research [serial on the Internet]. (2011, Jan), [cited April 14, 2018]; 1-10. Available from: Academic Search Ultimate
- 4- Alsultan A, Jastaniah W, Al Afghani S, Al Bagshi M, Nasserullah Z, Alabdulaali M, et al. Demands and challenges for patients with sickle-cell disease requiring hematopoietic stem cell transplantation in Saudi Arabia. Pediatric Transplantation [serial on the Internet]. (2016, Sep), [cited April 14, 2018]; 20(6): 831-835. Available from: Academic Search Ultimate.
- 5- ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual de Diagnóstico e Tratamento de

Doença Falciformes. Brasília, 2001.

6- Bolaños-Meade J, Fuchs E, Luznik L, Lanzkron S, Gamper C, Brodsky R, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation with posttransplant cyclophosphamide expands the donor pool for patients with sickle cell disease. *Blood* [serial on the Internet]. (2012, Nov 22), [cited April 14, 2018]; 120(21): 4285-4291. Available from: Academic Search Ultimate.

7- Brittain, H. A., Eckman, J. R., Swerlick, R. A., Howard, R. J., & Wick, T. M. (1993). Thrombospondin from activated platelets promotes sickle erythrocyte adherence to human microvascular endothelium under physiologic flow: a potential role for platelet activation in sickle cell vaso-occlusion. *Blood*, 81(8), 2137-2143

8- Brousseau DC, Panepinto JA, Nimmer M, Hoffmann RG. The number of people with sickle-cell disease in the United States: national and state estimates. *Am J Hematol* 2010;85:77– 8.

9- Bunn, H. F. (1997). Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *New England Journal of Medicine*, 337(11), 762-769.

10- Chakrabarti S, Bareford D. A survey on patient perception of reduced-intensity transplantation in adults with sickle cell disease. *Bone Marrow Transplantation* [serial on the Internet]. (2007, Apr 15), [cited April 14, 2018]; 39(8): 447-451. Available from: Academic Search Ultimate.

11- Chang, Judy C., Lin Ye, and Yuet Wai Kan. “Correction of the Sickle Cell Mutation in Embryonic Stem Cells.” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103.4 (2006): 1036–1040. *PMC*. Web. 1 May 2018.

12- Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB et al. (1995) Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med* 332: 1317-1322.

13- Dacie JV. The haemolytic anaemias: congenital and acquired. Part I -- the congenital anaemias. 2nd ed. New York: Grune & Stratton, 1960.

14- Daltro G, Fortuna V, de Souza E, Salles M, Carreira A, Borojevic R, et al. Efficacy of

autologous stem cell-based therapy for osteonecrosis of the femoral head in sickle cell disease: a five-year follow-up study. *Stem Cell Research & Therapy* [serial on the Internet]. (2015, June), [cited April 14, 2018]; 6(1): 1-18. Available from: Academic Search Ultimate.

15- D Desai, H Dhanani. Sickle Cell Disease: History And Origin. *The Internet Journal of Hematology*. 2003 Volume 1 Number 2.

16- Del Toro G, Roman E, Hurllet A, Jae G, Mukherjee T, Lubin B. First report of hematopoietic cell transplantation for sickle cell disease from in-vitro fertilization-selected donor. *Reproductive Biomedicine Online (Reproductive Healthcare Limited)* [serial on the Internet]. (2010, May 2), [cited April 14, 2018]; 20S18. Available from: Academic Search Ultimate.

17- Diggs LM. Anatomic lesions in sickle cell disease. In: Abramson H, Bertles JF, Wethers DL, eds. *Sickle cell disease: diagnosis, management, education, and research*. St. Louis: C.V. Mosby, 1973:189-229.

18- Edelstein SJ, Telford JN, Crépeau RH. Structure of fibers of sickle cell hemoglobin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1973;70:1104– 7.

19- Elion J, Labie D. Bases physiopathologiques moléculaires et cellulaires du traitement de la drépanocytose. *Hématologie*. 1996;2:499– 510.

20- FELIX, Andreza Aparecida; SOUZA, Helio M.; RIBEIRO, Sonia Beatriz F.. Aspectos epidemiológicos e sociais da doença falciforme. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, São Paulo, v. 32, n. 3, p. 203-208, 2010

21- Gaston MH, Verter JI, Woods G, Pegelow C, Kelleher J, Presbury G, Zarkowsky H, Vichinsky E, Iyer R, Lobel JS, et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial. *N Engl J Med*. 1986 Jun 19;314(25):1593-9.

22- Groopman JE, Feder D. Hematopoietic growth factors in AIDS. *Semin Oncol*. 1992;19(4):408-14.

23- Hebbel et al. Abnormal Adherence of Sickle Erythrocytes to Cultured Vascular Endothelium:

Possible Mechanism for microvascular occlusion in sickle cell disease. *J Clin. Invest.* Jan.1980. 154-160 pg

24- Hebbel, R. P., Yamada, O., Moldow, C. F., Jacob, H. S., White, J. G., & Eaton, J. W. (1980). Abnormal adherence of sickle erythrocytes to cultured vascular endothelium: possible mechanism for microvascular occlusion in sickle cell disease. *The Journal of clinical investigation*, 65(1), 154-160.

25- Ingram VM. A specific chemical difference between the globins of normal human and sickle-cell anemia hemoglobin. *Nature* 1956;178:792–4

26- Hsieh M, Fitzhugh C, Tisdale J. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease: the time is now. *Blood* [serial on the Internet]. (2011, Aug 4), [cited April 14, 2018]; 118(5): 1197-1207. Available from: Academic Search Ultimate.

27- Horan J, Liesveld J, Fenton P, Blumberg N, Walters M. 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 Transplantation* [serial on the Internet]. (2005, Jan 15), [cited April 14, 2018]; 35(2): 171-177. Available from: Academic Search Ultimate.

28- Isgrò A, Paciaroni K, Gaziev J, Sodani P, Gallucci C, Lucarelli G, et al. Haematopoietic stem cell transplantation in Nigerian sickle cell anaemia children patients. *Nigerian Medical Journal* [serial on the Internet]. (2015, May), [cited April 14, 2018]; 56(3): 175-179. Available from: Academic Search Ultimate.

29- Johnson, T. R. ; Cecava, M. J. ; Sheiss, E. B. ; Cunningham, K. D., 1994. Addition of ruminally degradable crude protein and branched-chain volatile fatty acids to diets containing hydrolyzed feather meal and blood meal for lactating cows. *J. Dairy Sci.*, 77 (12): 3676-3682

30- Krishnamurti L, Gupta D. Hematopoietic stem cell transplantation for hemoglobinopathies: Progress and prospects. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2008;29:39-48.

31- Locatelli F, Kabbara N, Ruggeri A, Ghavamzadeh A, Roberts I, Rocha V, et al. Outcome of

patients with hemoglobinopathies given either cord blood or bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling. *Blood* [serial on the Internet]. (2013, Aug 8), [cited April 14, 2018]; 122(6): 10721078. Available from: Academic Search Ultimate.

32- Lucarelli G, Isgrò A, Sodani P, Marziali M, Gaziev J, Wakama T, et al. Hematopoietic SCT for the Black African and non-Black African variants of sickle cell anemia. *Bone Marrow Transplantation* [serial on the Internet]. (2014, Nov), [cited April 14, 2018]; 49(11): 1376-1381. Available from: Academic Search Ultimate.

33- Lukusa A, Vermylen C, Vanabelle B, Curaba M, Brichard B, Wyns C, et al. BONE MARROW TRANSPLANTATION OR HYDROXYUREA FOR SICKLE CELL ANEMIA: Long-Term Effects on Semen Variables and Hormone Profiles. *Pediatric Hematology & Oncology* [serial on the Internet]. (2009, May), [cited April 14, 2018]; 26(4): 186-194. Available from: Academic Search Ultimate.

34- Majumdar S, Robertson Z, Robinson A, Starnes S, Iyer R, Megason G. Outcome of hematopoietic cell transplantation in children with sickle cell disease, a single center's experience. *Bone Marrow Transplantation* [serial on the Internet]. (2010, May), [cited April 14, 2018]; 45(5): 895-900. Available from: Academic Search Ultimate.

35- MH Steinberg. Management of sickle cell disease *New England Journal of Medicine* 340 (13), 1021-1030

36- Ministério da Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relatório de Recomendação 151, de junho de 2015

37- Ministério da Saúde. Portaria nº 30, de 30 de junho de 2015.

38- Ministério da Saúde. Portaria nº 2139, de 18 de dezembro de 2015

39- Ministério da Saúde. Portaria GM nº 298, de 9 de fevereiro de 2018.

40- Montes, R. A., Eckman, J. R., Hsu, L. L., & Wick, T. M. (2002). Sickle erythrocyte adherence to endothelium at low shear: role of shear stress in propagation of vaso-occlusion. *American journal*

of hematology, 70(3), 216-227.

- 41- Monteiro, A. C. B., Iano, Y., & França, R. P. (2017, December). General Aspects of Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Sickle Cell Disease. In *Brazilian Technology Symposium* (pp. 311-318). Springer, Cham.
- 42- Nikhar H, Meshram S, Shinde G. An anthropometric and hematological comparison of sickle cell disease children from rural and urban areas. *Indian Journal Of Human Genetics* [serial on the Internet]. (2012, Jan), [cited April 14, 2018]; 18(1): 40-42. Available from: Academic Search Ultimate.
- 43- Peranteau W, Hayashi S, Abdulmalik O, Qiukan C, Merchant A, Flake A, et al. Correction of murine hemoglobinopathies by prenatal tolerance induction and postnatal nonmyeloablative allogeneic BM transplants. *Blood* [serial on the Internet]. (2015, Sep 3), [cited April 14, 2018]; 126(10): 1245-1254. Available from: Academic Search Ultimate.
- 44- Pereira A, Hellman R, Hamerschlak N, Kondo A, Souza P, Bueno M, et al. A Child as a Donor for Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Bioethical Justification—A Case Study on Sickle Cell Disease. *Case Reports In Hematology* [serial on the Internet]. (2017, Feb 23), [cited April 14, 2018]; 1-5. Available from: Academic Search Ultimate.
- 45- REDOME, Registro Nacional de Doadores Voluntários de Medula Óssea. Dados atualizados em Janeiro de 2018. Acesso em Março de 2018.
- 46- Reed W, Walters M, Trachtenberg E, Smith R, Lubin B. SIBLING DONOR CORD BLOOD BANKING FOR CHILDREN WITH SICKLE CELL DISEASE. *Pediatric Pathology & Molecular Medicine* [serial on the Internet]. (2001, Mar), [cited April 14, 2018]; 20(2): 167-174. Available from: Academic Search Ultimate.
- 47- Serjeant, G. R., & Serjeant, B. E. (1992). *Sickle cell disease* (Vol. 3). New York: Oxford university press.
- 48- Shalini S, Eapen M, Panepinto J, Logan B, Juan W, Krishnamurti L, et al. A trial of unrelated

donor marrow transplantation for children with severe sickle cell disease. *Blood* [serial on the Internet]. (2016, Nov 24), [cited April 14, 2018]; 128(21): 2561-2567. Available from: Academic Search Ultimate.

49- Siddiqi A-E-A, Jordan LB, Parker CS. Sickle Cell Disease – The American Saga. *Ethnicity & disease*. v.23, n.2, p. 245-248, 2013.

50- Steinberg, M. H. (1999). Management of sickle cell disease. *New England Journal of Medicine*, 340(13), 1021-1030. Steinberg, M. H., & Rodgers, G. P. (2001, October). Pathophysiology of sickle cell disease: role of cellular and genetic modifiers. In *Seminars in hematology* (Vol. 38, No. 4, pp. 299-306). WB Saunders.

51- Therrell BL, Hannon WH. National evaluation of US newborn screening system components. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2006;12:236– 45.

52- Thompson L, Ceja M, Yang S. Stem cell transplantation for treatment of sickle cell disease: Bone marrow versus cord blood transplants. *American Journal Of Health-System Pharmacy* [serial on the Internet]. (2012, Aug), [cited April 14, 2018]; 69(15): 1295-1302. Available from: Academic Search Ultimate.

53- Van Besien K, Bartholomew A, Stock W, Peace D, Devine S, Hoffman R, et al. Fludarabine-based conditioning for allogeneic transplantation in adults with sickle cell disease. *Bone Marrow Transplantation* [serial on the Internet]. (2000, Aug 15), [cited April 14, 2018]; 26(4): 445. Available from: Academic Search Ultimate.

54- van Besien K, Koshy M, Anderson-Shaw L, Talishy N, Dorn L, Kodish E, et al. Allogeneic stem cell transplantation for sickle cell disease. A study of patients' decisions. *Bone Marrow Transplantation* [serial on the Internet]. (2001, Sep 15), [cited April 14, 2018]; 28(6): 545. Available from: Academic Search Ultimate. Vichinsky, Elliott. New therapies in sickle cell disease. *The Lancet*; Aug 24, 2002; 360, 9333; Research Library pg. 629

55- Vermylen C, Cornu G, Ferster A, Brichard B, Ninane J, Sariban E, et al. Haematopoietic stem

Artigo de Revisão

Hegemonia – Revista Eletrônica do Programa de Mestrado em Direitos Humanos, Cidadania e Violência/Ciência Política do Centro Universitário Unieuro

ISSN: 1809-1261

UNIEURO, Brasília, número 27 (Especial), 2019, pp. 74-104.

cell transplantation for sickle cell anaemia: the first 50 patients transplanted in Belgium. *Bone Marrow Transplantation* [serial on the Internet]. (1998, July), [cited April 14, 2018]; 22(1): 1.

Available from: Academic Search Ultimate.

56- Walters MC, Patience M, Leisenring W, Eckman JR, Scott JP, Mentzer WC, Davies SC, Ohene-Frempong K, Bernaudin F, Matthews DC, Storb R, Sullivan KM. (1996). Bone marrow transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med* 335, 369-376.