TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA COMO TERAPIA DA ANEMIA APLÁSTICA SEVERA

Beatriz Vieira Rocha[1]

Resumo

O primeiro relato de infusão intravenosa de medula óssea data de 1939, porém, no Brasil, o primeiro procedimento dessa natureza foi realizado em 1979. Mais de 40.000 transplantes são realizados anualmente em todo o mundo. O TMO consiste em uma modalidade terapêutica que está modificando significativamente o prognóstico de pacientes portadores de doenças fatais. É um procedimento longo, agressivo e de alto custo financeiro que acarreta severos efeitos colaterais, além de outras complicações e fatores de tensão física e psicológica vivenciados pelo paciente e sua família. É um importante método de tratamento para doenças hematológicas, oncológicas, hereditárias e imunológicas, sendo empregado desde o final dos anos 60 para condições benignas crônicas, tais como anemia falciforme e doenças malignas, hereditárias, leucemias, linfoma e síndromes mielodisplásicas. É importante lembrar que o TMO encontra-se dividido em modalidade, que serão utilizadas de acordo com a necessidade e doença do paciente. As células-tronco são células capazes tanto de diferenciação, para produzir células filhas maduras, como de autorrenovação, que irá sustentar e repopular o reservatório de células-tronco. A anemia aplástica severa é uma doença hematológica rara, de elevada letalidade, frequentemente de causa desconhecida e encontrada nas diversas regiões no mundo com incidência maior no oriente do que no ocidente. O TMO é o melhor tratamento para o paciente jovem com anemia aplástica e que tenha irmão doador. A justificativa para a realização deste estudo se dá pela importância do TMO na atualidade, modalidade terapêutica que tem merecido atenção de estudiosos das ciências biológicas. Quanto ao objetivo do trabalho, busca-se entender os benefícios do TMO como uma forma terapêutica moderna no tratamento de doenças hematológicas, principalmente a anemia aplástica severa. O método utilizado nesta pesquisa é a revisão de literatura, cuja busca de material se deu por meio eletrônico, onde as revistas especializadas serviram de conteúdo para a elaboração deste estudo, além de livros, teses e dissertações.

Palavras-chave: TMO. Anemia aplástica. Medula óssea. Células-tronco.

1 INTRODUÇÃO

De acordo com Mastropietro (2006), atualmente o Transplante de Medula Óssea (TMO) vem se constituindo como uma alternativa de tratamento para diversos tipos de neoplasias, doenças hematológicas ou não, doenças metabólicas e deficiências imunológicas. Compondo o quadro de diagnósticos que recebem indicações para o TMO tem-se, dentre outros: Leucemia Melodie Crônica, Leucemia Melodie Aguda, Leucemia Linfoide Aguda e as "pré-leucemias" (mielodisplasias), Doença de *Hodgkin* e Linfoma não *Hodgkin*, tumores sólidos, bem como as desordens adquiridas: aplasia da medula, síndrome mielodisplásica, desordens imunológicas, talassemias, anemia de *Fanconi* e anemia falciforme.

Segundo Tabak (2005), o número de pacientes que sobrevivem após o TCTH aumenta rapidamente a cada dia. Mais de 40.000 transplantes são realizados anualmente em todo o

[1] Academia de Ciência e Tecnologia- Curso de Pós-Graduação "Lato sensu" em Hematologia e Banco de Sangue -2011.

mundo. Embora 62% dos pacientes sobrevivam o primeiro ano após o transplante. Ainda que o transplante esteja associado a uma morbidade precoce significativa, grande número de pacientes que sobrevivem por anos após o transplante apresenta boa saúde, sendo a detecção precoce das complicações um tributo significativo para esta conquista.

"A sobrevida em pacientes com grave anemia aplástica severa (AAS) melhorou muito nas últimas quatro décadas. Isso se deve a progressos no transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), terapias imunossupressoras e terapia de suporte" (SCHEINBERG, 2011).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1.1 Aspecto histórico do TMO e atualidade

É de fundamental importância abordar o aspecto histórico do TMO, pois atualmente nota-se que esta prática terapêutica vem sendo usada com grande sucesso em todo o mundo. Estudo realizado por Castro Jr. et al. (2001) traz importantes informações históricas sobre o TMO:

> O primeiro relato de infusão intravenosa de medula óssea (MO) data de 1939, quando um paciente recebeu 18 ml de medula de seu irmão como tentativa de tratamento para aplasia de MO. Porém o início do desenvolvimento das bases científicas atuais do TMO ocorreu através de experiências com roedores que, após serem submetidos à radiação em doses letais, sobreviviam ao receber infusão posterior intravenosa de MO. Experimentos bem sucedidos com cães aconteceram durante as décadas de 50 e 60, quando os animais recebiam doses mieloablativas de irradiação corporal total, seguidas da infusão da medula de doadores aparentados. Os estudos com os cães foram o principal modelo para o desenvolvimento do TMO em humanos.

Silva Neto (2004) apresenta mais detalhes sobre a história do TMO ao afirma que, "depois de extensivas séries de experimentos em animais, realizado por várias equipes desde a década de 1950, o TMO tornou-se uma modalidade de tratamento clínico no fim da década de 1960".

Esse autor prossegue em sua abordagem histórica e discrimina as etapas em que os primeiros TMO foram realizados:

> O primeiro transplante alogênico bem sucedido para um estado de imunodeficiência foi realizado por *Bach* e colaboradores em 1968; e para leucemia em 1969 por Thomas e colaboradores; e para anemia aplástica em 1970 por Thomas e colaboradores. A enormidade de problema nessa modalidade de tratamento estimulou um aumento lento no número desses transplantes durante a década de 1970. Mas logo no início da década de 1980, o uso do transplante de MO aumentou rapidamente e aproximadamente 50.000 transplantes alogênicos foram realizados até meados de 1994.

Em relação ao início do TMO no Brasil, Guerra (2004) afirma que "o primeiro procedimento dessa natureza foi realizado em 1979 por Ricardo Pasquini e seu grupo, no estado do Paraná, juntamente com Eurípedes Ferreira". Dados mais recentes mostram que em 1993, Frederico Duley e Celso Massumoto "realizaram o primeiro transplante alogênico de MO. O Brasil já acumula número superior a 5000 TMO realizados, e aproximadamente 1000 transplantes são realizados por ano".

Castro Jr. (2001) compactua com mesmo princípio histórico de outros autores, apesar de apresentar dados mais importantes em relação ao serviço de TMO pelo Hospital de Clínicas de Curitiba:

> Considerando-se o período de outubro de 1979 a outubro de 2002, o serviço de TMO do Hospital de Clínicas de Curitiba já realizou 524 transplantes alogênicos em pacientes com idade inferior a 18 anos. A idade mediana foi de 11 anos. A sobrevida está em 51,5%, com uma mediana de acompanhamento de 2.113 dias. As doenças mais frequentes foram anemia aplástica grave em 181 pacientes (34,5%), anemia de *Fanconi* em 92 (17,6%), leucemia linfoide aguda (LLA) em 70 (13,3%) e leucemia melodie aguda (LMA) em 69 (13,2%).

"O número de transplantes de MO realizados no país cresceu 10,7% no ano passado. Ao todo, 1.695 procedimentos foram realizados em 2010 contra 1.531 no ano anterior. Um comparativo com 2003 indica um crescimento de 74,3%" (LABOISSIÈRE, 2011).

Informação importante é apresentada pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA) (2011) ao afirmar "que entre 1984 e 2010, os TMO cresceram 57,51% no país, incluindo os três tipos de procedimentos: aparentado, autólogo e não aparentados".

2.1.2 O TMO e sua finalidade

O TMO é um procedimento que tem se desenvolvido nas últimas três décadas como um importante método de tratamento para doenças hematológicas, oncológicas, hereditárias e imunológicas, sendo empregado desde o final dos anos 60 para condições benignas crônicas, tais como anemia falciforme e doenças malignas, hereditárias, leucemias, linfoma e síndromes mielodisplásicas (LACERDA et al. 2007).

"O TMO ou transplante de células-tronco hematopéticas (TCTH) é um tratamento com grande potencial curativo para diversas patologias do sistema hematopoiético, sejam elas de origem neoplásica, imunológica, hereditária ou aplasia medular" (TORRES, 2001).

Os autores acima consideram que o TMO consiste em uma modalidade terapêutica que está modificando significativamente o prognóstico de pacientes portadores de doenças fatais. "É um procedimento longo, agressivo e de alto custo financeiro que acarreta severos efeitos colaterais, além de outras complicações e fatores de tensão física e psicológica vivenciados pelo paciente e sua família".

De acordo com Castro Júnior et al. (2001), "o TMO consiste na infusão intravenosa de células progenitoras hematopoéticas com o objetivo de restabelecer a função medular nos pacientes com MO danificada ou defeituosa".

No conceito de Otto (2002) o TMO "é o processo de substituição de uma célula doente ou lesionada por MO com função normal. O tipo de transplante é identificado pela relação entre o receptor e o doador".

Em virtude do êxito alcançado ao longo do tempo no TMO, esta modalidade de tratamento vem ganhando terreno, como método para "tratar outras doenças geneticamente determinadas, tais como a doença de *Hodgkin* e diferentes erros congênitos do metabolismo" (SILVA NETO, 2004).

2.1.3 Modalidades do TMO

"O TMO tem sido o tratamento de escolha para clientes com várias desordens hematológicas, erros inatos do metabolismo, imunodeficiências e outras patologias" (BERMUDES et al., 2009). Contudo, é necessário entender que "o TMO não é um procedimento único e simples, pois ele requer uma sequência de análise onde vários fatores

determinantes devem ser observados para a sua efetiva realização" Lacerda et al. (2007). É necessário entender que o TMO divide-se em modalidades:

- **Alogênico**: nos casos de doadores que podem ser aparentados com antígeno de histocompatibilidade humano (HLA) sendo, geralmente irmãos;
- **Doador não aparentado HLA**: (de programas de doadores voluntários);
- **Singênico**: quando o transplante ocorre entre gêmeos idênticos;
- **Autogênicos**: quando o doador é o próprio receptor;
- **Sangue de cordão umbilical**: quando as células progenitoras do sangue são coletadas diretamente do cordão umbilical e da placenta, após o parto.

A MO pode ser coletada do interior dos grandes ossos (geralmente crista ilíaca) e células-tronco do sangue periférico.

Estudo realizado por Abdelhay et al. (2009) mostra que o sangue do cordão umbilical placentário (SCUP) desde 1988 vem sendo utilizado de forma crescente. Isto ocorre porque o sangue de cordão umbilical contém uma subpopulação de células $CD34^+$ mais primitiva, que mostra uma capacidade de expansão maior quando na presença de ligante de FLT-3, ligante de Kit e trombopoetina (TPO) em comparação com as células correlatas existentes no sangue periférico mobilizado. Por outro lado, diversos estudos mostram que células-tronco hematopoéticas com capacidade de autorrenovação a longo-termo (LT-CTHs) de SCUP podem se diferenciar em progenitores funcionais em condições de cultura específicas.

Além de o SCUP ser usado no TMO, estudos recentes mostram que há possibilidade de encontrar células tronco (CT) também no sangue periférico, aumentando a forma de coleta para aplicação no paciente.

Mendrone Jr. (2009) afirma que, após descrições de que células progenitoras hematopoéticas (CPH) também se encontram na circulação, o sangue periférico tem sido utilizado como fonte de CPH para a realização de TMO autogênico e alogênico.

Segundo Smeltzer e Bare (2005), "as células primordiais são coletadas e preservadas para infusão e, quando necessário, tratadas para matar qualquer célula maligna na medula".

De acordo com Souza (2009), "o fundamento lógico para o TCTH é baseado no fato de que todas as células do sangue (como glóbulos vermelhos, fagócitos e plaquetas, por exemplo) e as células de imunidade (linfócitos) nascem das células-tronco (CT) que estão presentes na MO". Para obter CT em número apropriado para o transplante, utiliza-se um equipamento chamado máquina de aférese.

Nela, o sangue é centrifugado e as células sanguíneas são separadas de acordo com o seu peso. As células mononucleares, em cujo conteúdo estão as CT, são obtidas em compartimento separado. Todos os demais componentes do sangue são devolvidos ao doador. O sangue é uma fonte cada vez mais frequente de CT para transplante (SOUZA, 2009).

2.1.4 Células-tronco e medula óssea

Ao se falar em CT, é importante que seja lembrando que as mesmas possuem duas definições importantes: CT embrionárias e CT adultas, conforme mostra Falcão (2009):

> As CT embrionárias costumam ser identificadas pela sua capacidade de diferenciação para células com maior grau de especialização, e por sua capacidade de divisão assimétrica - o que ocorre como resposta à ação de estímulos específicos e do microambiente (nicho). Ao se dividir, uma CT origina uma célula-filha diferenciada e uma célula indiferenciada idêntica, mantendo-se assim a população de células-tronco (autorrenovação). Um dos aspectos mais atraentes na utilização de CT adultas é a possibilidade de se ter um transplante celular autólogo. Vários tecidos adultos possuem CT, as quais são responsáveis pela manutenção da homeostasia do

> tecido ao longo da vida do indivíduo. Do mesmo modo que as CT embrionárias, CT adultas também são células pouco diferenciadas, e com capacidade de se renovarem por divisão assimétrica.

Não faltam informações na literatura para determinar a capacidade das CT. De acordo com Abdelhay et al., (2009), "as CT são células capazes tanto de diferenciação, para produzir células filhas maduras, como de auto renovação, que irá sustentar e repopular o reservatório de CT". Elas são células que possuem capacidade de se autorrenovar e se diferenciar em células especializadas do tecido sanguíneo e células do sistema imune.

Em abordagem sobre o mesmo assunto, Silva Júnior et al. (2009) comentam sobre a classificação, origem, capacidade de diferenciação, entre outras características das CT:

> As CT podem ser classificadas, em função da sua origem ou da sua capacidade de diferenciação, em embrionárias e não embrionárias e totipotentes, pluripotentes e multipotentes, respectivamente. As células totipotentes resultam da divisão celular do óvulo fertilizado e podem dar origem a qualquer tipo de célula ou de tecido que compõe o embrião e que o sustenta durante seu desenvolvimento uterino. A divisão das células totipotentes resulta na formação das células pluripotentes, que são um pouco limitadas na sua diferenciação quando comparadas às células totipotentes. À medida que as células pluripotentes se especializam, passam a constituir tecidos específicos e o seu potencial passa a ser mais restrito, dizendo-se então multipotentes ou células tronco adultas, cuja função é a reparação e manutenção tecidual. Por sua vez, as células-tronco hematopoéticas (CTH) são células que possuem a capacidade de se autorrenovar e se diferenciar em células especializadas do tecido sanguíneo e células do sistema imune. Elas constituem as células-tronco adultas mais bem caracterizadas até hoje. A sua obtenção é feita a partir da medula óssea (considerada a fonte clássica dessas células), do cordão umbilical ou do sangue periférico.

Sobre o papel das CT, Abdelhay et al. (2009) afirmam que:

> As CT têm um papel crítico durante o desenvolvimento no estabelecimento dos tecidos embriônicos e, em alguns casos, são mantidas na vida adulta, onde elas irão atuar na produção de células maduras em sistemas nos quais as células têm vida curta, e também na regeneração de tecidos que foram danificados por injúria ou degeneração.

Para Vigorito e Souza (2009), as CT são células com a capacidade única de produzir progenitores celulares mais diferenciados, assim como células filhas, que mantêm a capacidade de autorrenovação. Os especialistas consideram que as células do estroma da MO são necessárias para dar suporte ao crescimento e desenvolvimento das células iniciadoras de cultura de longa duração, que são essenciais para manter e regular a atividade das CT. As células mesenquimais do estroma medular foram isoladas da MO e mostraram-se capazes de diferenciar-se in vitro em tecido adiposo, cartilagem e osso. Estas células são consideradas importantes reguladoras da atividade hematopoética, mas também são precursoras de tecidos não hematopoéticos.

Abdelhay et al. (2009) afirmam "que a obtenção das CT é feita a partir da MO (considerada a fonte clássica dessas células), do cordão umbilical ou do sangue periférico".

Rocha e Silva (2008) apresentam outras informações sobre a MO, tais como: sua localização no corpo humano, sua função etc.:

> A MO humana é um tecido líquido altamente organizado, encontrado no interior dos ossos longos, responsável pela hematopoese (produção de células sanguíneas). Através de uma complexa interação molecular entre as células e o ambiente da MO é feito o controle da proliferação, diferenciação, maturação e liberação destas células do microambiente da medula para o sangue periférico. A hematopoese apresenta

> uma produção celular alta, em torno de 10 a 12 de células sanguíneas/dia/Kg, em adultos, controlada pelo estroma medular, composto por células e proteínas da matriz extracelular. Em indivíduos normais, a hematopoese é estritamente controlada pelo ambiente indutivo da própria medula, sendo alterada em função de mudanças na afinidade ou quantidade de moléculas de adesão expressas.

2.1.5 Processo de coleta de MO

A coleta do SCUP é um processo simples, indolor para a mãe e para o recém-nascido, e não os expõem a qualquer espécie de risco. É um procedimento com uma durabilidade de aproximadamente 2 a 4 minutos após o nascimento do bebê, sem interferir nos procedimentos do parto. Para que a coleta do SCUP seja realizada corretamente, todos os materiais utilizados no procedimento deverão estar dispostos de modo a conferir eficiência, praticidade e segurança ao processo. Para atender completamente às normas vigentes, esses materiais devam ser estéreis, apirogênicos, descartáveis e estar registrados ou autorizados para uso pela autoridade sanitária competente (OLIVEIRA; SILVA, 2009).

Em relação à coleta realizada na crista ilíaca, a coleta de MO aparenta ser um procedimento bastante simples.

A coleta da medula óssea em humanos é feita principalmente a partir do osso ilíaco, localizado na bacia, e do osso esterno, localizado no peito. Em crianças, devido à fina espessura do esterno, a coleta da medula é feita apenas na bacia devido ao fato de o osso apresentar espessura e dureza suficientes para a realização do procedimento (MACHADO, 2003).

É importante lembrar que a literatura mostra que a coleta de MO é um procedimento realizado em condições assépticas, numa sala de operações de centro cirúrgico. Sua duração é de uma a duas horas e o doador é geralmente submetido à anestesia geral ou raqui anestesia.

2.1.6 Fases e regime condicionamento do TMO

Segundo Cardoso et al. (2009), o TMO é composto por três fases, sendo elas:

1) Pré-transplante: período no qual o paciente recebe acompanhamento ambulatorial até a internação;
2) TMO propriamente dito: inicia-se com a hospitalização integral, seguida da quimioterapia e/ou radioterapia, aspiração, processamento e infusão da MO, até a alta hospitalar;
3) Pós-TMO – inicia-se após a alta e subdivide-se em dois momentos: imediato, até 100 dias da infusão da medula, e tardio, a partir desse marco.

O regime de condicionamento é o processo de preparar o paciente para receber a MO. Possui três funções vitais: eliminar a doença maligna, destruir o estado imunológico preexistente do paciente e criar espaço na cavidade medular para a proliferação das células-tronco transplantadas. O regime de condicionamento consiste em quimioterapia em altas doses, com radioterapia de corpo inteiro (OTTO, 2002).

2.1.7 Infusão de MO

Otto (2002) apresenta detalhes importantes sobre as sequência do procedimento de coleta da MO, seu condicionamento e outros aspectos relacionados à técnica:

> Após coletada da medula e completado o regime de condicionamento ela deve ser infundida no paciente. Se a quimioterapia foi o último tratamento empregado no regime, deve haver \um período de repouso de 48 a 72 horas antes do transplante. Esse período de repouso é necessário por causa da meia-vida dos medicamentos. Para os transplantes autólogos, a medula congelada é aquecida em banho-maria, com água destilada e, após o descongelamento, infundida por via intravenosa através de cateter venoso central (geralmente usado Cateter de *Hickman*). Todo o processo dura cerca de 20 a 30 minutos, dependendo do volume de medula óssea a ser transplantada. O período de pega é de mais ou menos no 12º após a infusão das células-tronco que migram, por um mecanismo desconhecido, para o espaço da MO do paciente e começam a se regenerar.

"Até que a enxertia aconteça nos sítios da MO do corpo, o paciente encontra-se em alto risco de infecção, sepse e sangramento. As toxicidades agudas e crônicas da quimioterapia e radioterapia podem ser graves" (SMELTZER; BARE, 2005).

Detalhe interessante é abordado pelos mesmos autores que afirmam "que nenhum medicamento imunossupressor é necessário depois do TMO autólogo, porque o paciente não recebeu tecido estranho".

2.1.8 Complicações pós-transplante

"A aplasia medular é a fase onde se observa a toxicidade do regime do condicionamento, e nos enxertos alogênicos é feita a profilaxia da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH)" (SOBRINHO et al., 2009).

A alta hospitalar ocorre aproximadamente depois de quatro a seis semanas após a infusão das células, período da "pega da medula", porém a recuperação total da medula é lenta, podendo levar de seis a doze meses. Complicações pós-transplantes são frequentes nos anos posteriores ao tratamento inicial. O acompanhamento rigoroso permite que muitas dessas alterações sejam detectadas precocemente e cuidadas de forma adequada (LACERDA, 2007).

2.2 ANEMIA APLÁSTICA SEVERA

As anemias constituem um dos problemas de Saúde Pública de maior magnitude no mundo, afetando países em desenvolvimento e países desenvolvidos, com consequências graves para a saúde, bem como para o desenvolvimento social e económico. Um estudo mundial da Organização Mundial de Saúde (OMS) reportando-se ao período de 1993-2005, estimou que 162 milhões de pessoas sejam afetadas pela anemia, sendo a prevalência de 24,8% na população geral e de 25,4%, considerando apenas as crianças em idade escolar. As crianças em idade pré-escolar são o grupo etário com maior prevalência de anemia, que se estimou em 47,4% em nível mundial e em 16,7% na Europa (MOREIRA, 2010).

"A anemia aplástica severa (AAS) é uma doença hematológica rara, de elevada letalidade, frequentemente de causa desconhecida e encontrada nas diversas regiões no mundo com incidência maior no oriente do que no ocidente" (FONSECA et al., 2002).

Ommati e Oliveira (2003) afirmam que AAS foi primeiramente descrita por Paul Ehrlich em 1888, após autópsia de grávida jovem com doença caracterizada por sintomas de anemia, sangramento e infecção. É uma doença rara, com incidência de aproximadamente dois a seis casos/1.000.000 de habitantes/ano que apresenta distribuição bimodal com picos etários entre 15 e 25 anos e acima de 60 anos. É caracterizada por pancitopenia e hipoplasia medular devido à falência da hematopoese, podendo ser classificada em moderada ou grave de acordo com o grau de citopenia periférica e com a celularidade medular. Pode ter causas congênitas ou adquiridas, porém, com frequência, pode ter etiologia indefinida.

A distribuição da doença em relação ao sexo, idade e localização geográfica varia nos diversos estudos epidemiológicos. Os possíveis fatores etiológicos presentes no ambiente poderão desencadear a doença conforme a intensidade da exposição da população a esses fatores, assim como o seu perfil genético. Alguns inquéritos descreveram uma maior incidência da doença em grupos populacionais de baixo nível socioeconômico. O nível socioeconômico não seria um fator etiológico, mas provavelmente expressaria uma exposição a determinados agentes ambientais que não tenham sido identificados, como por exemplo, um agente infeccioso de contaminação oral-fecal (FONSECA et al. 2002).

Quanto à origem, há estudo que indicam o seguinte:

> Em termos etiológicos, vários são os agentes causais implicados no aparecimento da anemia aplástica. Estão incluídos nesse grupo agentes químicos, físicos e infecciosos. Dentre os agentes químicos encontrados na comunidade e que regularmente produzem a depressão medular estão os derivados de benzeno. Os inseticidas, anticonvulsivantes, antiinflamatórios, antimaláricos, cloranfenicol e metais pesados são drogas que possivelmente estão relacionados com a aplasia medular (FONSECA t al. 2002).

De forma mais ampla, Oliveira (2009) também faz importante abordagem sobre a AAS:

> Consiste numa doença de pessoas jovens, com incidência média em torno dos 25 anos de idade, causa principal de pancitopenia (diminuição acentuada dos elementos figurados do sangue, como eritrócitos, glóbulos brancos e plaquetas) em adolescente, e, adulto jovem, apresentando a MO hipocelular. Pode ocorrer também a denominada Anemia de *Fanconi*, provavelmente devido a alteração cromossômica, consistindo em pancitopenia, hipoplasia da MO, e, anomalias congênitas, além de risco aumentado de leucemia e outros tumores, com idade mais frequente de início entre 5 e 10 anos de idade, sendo que a maioria tem óbito provocado por hemorragia ou infecção na segunda década de vida.

Pautado nas razões apresentadas pelos autores acima, Scheinberg (2011) também afirma que, historicamente, “a AAS tem se transformado de doença com alto índice de mortalidade, na década que se iniciou, em 1960, em uma doença na qual é possível obter longas sobrevidas na maior parte dos pacientes após o diagnóstico”.

Scheinberg (2011) aponta quais são os principais sinais e sintomas da AAS:

> São sintomas derivados: a anemia, que leva à fadiga, fraqueza, dor de cabeça e dispneia. Plaquetopenia produz sangramentos mucocutâneos, e as queixas comuns são: petéquias, epistaxe e sangramento gengival. Uma complicação rara, mas que pode ser catastrófica, é o sangramento intracraniano. Infecções bacterianas e fúngicas, no contexto de neutropenia, são causa importante de morbidade e mortalidade, além de constituírem emergências médicas. Os sintomas podem estar presentes dias ou semanas antes que um hemograma seja colhido e sugira o diagnóstico. Pancitopenia grave é geralmente definida naqueles pacientes que apresentam dois dos seguintes três achados no hemograma: contagem absoluta de neutrófilos menor que 500//mL, plaquetas abaixo de 20.000//mL e contagem de reticulócitos inferior a 60.000//mL.

2.2.1 Diagnóstico da AAS

De acordo com Boundy et at. (2004) “a confirmação da AAS exige a realização de vários exames laboratoriais, pois os resultados característicos dos exames hematológicos são

indicadores fundamentais das AAS". Portanto, o autor recomenda que tais exames sejam feitos para confirmação do diagnóstico:

> Contagem de eritrócitos iguais ou inferiores a 1 milhão/mm^3, geralmente com hemácias normocrômicas e normocíticas (embora possa haver macrocitose e anisocitose); contagens absolutas de reticolócitos muito baixa (abaixo de 0,5% da contagem total de eritrócitos); níveis séricos de ferro acima de 150 µg/dl (a menos que haja sangramento), mas a capacidade de ligação do ferro total mostra-se normal ou ligeiramente reduzida (abaixo de 300µg/dl para os homens e 350 µg/dl para mulheres); a hemossiderina está presente e o armazenamento de ferro nos tecidos é visível ao exame microscópico; contagem de plaquetas abaixo de 130.000/mm^3 e anormalidade dos estudos da coagulação, refletindo a contagem baixa de plaquetas; contagem de neutrófilos abaixo de 47,6% (valor relativo) e ente 1.950 e 8.400/µl (valores absolutos).

Pita et al. (2008) amplia a lista de exames que devem, obrigatoriamente, devem ser realizados para a exata confirmação do diagnóstico da AAS. Segundos os autores, os exames necessários são:

- Hemograma completo e contagem de reticulócitos: graus variáveis de pancitopenia e reticulocitopenia;
- Mielograma: hipocelularidade global com substituição do tecido normal por gordura;
- Biopsia de MO: hipoplasia intensa e reposição gordurosa são requisitos indispensáveis para o diagnóstico;
- Eletroforese de hemoglobina: a hemoblobina fetal pode estar aumentada nas anemias aplásticas constitucionais; ferro sérico, índice de saturação da transferrina, ferritina: podem estar aumentados pela diminuição do clearence urinário do ferro e em casos de pacientes previamente transfundidos;
- Teste de *Ham*, *Ham* com sacarose, CD^{55} e CD^{59} por citometria de fluxo: são solicitados para o diagnóstico diferencial com hemoglobinúria paroxística noturna. Os testes de *Ham* são positivos nesta condição, enquanto CD^{55} e CD^{59} são negativos;
- Dosagem de vitamina B^{12} e do folato eritrocitário: a anemia megaloblástica pode cursar com pancitopenia periférica, como na AAS. Porém, os pacientes apresentam dosagem de vitamina B^{12} e/ou ácido fólico diminuídas;
- Sorologia para infecções virais: são solicitadas na busca dos possíveis agentes etiológicos, incluindo os vírus citomegalovírus, parvovírus, *Epstein Baar*, HIV e das hepatites A, B e C;
- Exames bioquímicos gerais: exames de função hepática e renal são solicitados para controle da toxicidade hepática e renal associada às drogas utilizadas no tratamento;
- *Coombs* direto e indireto: são solicitados para controle de presença de anticorpos relacionados a transfusões prévias;
- Tipagem HLA (antígeno de histocompatibilidade): em busca de doador HLA compatível para TMO;
- Radiografia simples: exame radiológico de tórax e esqueleto para o diagnóstico diferencial com timoma e anemia de *Fanconi*;
- Beta-HCG: em casos raros, a AAS pode ocorrer em associação com a gravidez;
- Ultrassonografia de abdome: avalia alterações renais e as dimensões físicas do baço e fígado, para o diagnóstico diferencial com anemia de *Fanconi* e síndromes mielodisplásicas;
- Estudo citogenético: todos os pacientes devem ser avaliados para clones citogenéticos anormais, os quais podem ser detectados em pelo menos 10% dos casos ao diagnóstico. É fundamental a diferenciação com anemia de *Fanconi*, que é feita com a

sensibilização com agentes clastogênicos indutores de quebras cromossômicas, como diepoxibutano, também podendo ser feito com cisplatina ou mitomicina;

- Protoparasitológico de fezes e intradermorreação com PPD: no controle de infecções oportunistas associadas ao uso de drogas imunossupressoras.

2.2.2 Diagnóstico diferencial

Os procedimentos para diferenciação diagnóstica devem considerar anemias aplásticas hereditárias (anemia de *Fanconi*, disqueratose congênita, síndrome de *Shwachmann-Diamond* e anemia de *Blackfan Diamond*), síndromes mielodisplásicas hipoplásicas, hemoglobinúria paroxística noturna, infiltração neoplásica, osteopetrose, hiperesplenismo, deficiência de vitamina B^{12}, deficiência de ácido fólico, deficiência de piridoxina, doenças de depósito, lupus eritematoso sistêmico, septicemia, doenças infecciosas como calazar, tuberculose miliar, doenças fúngicas disseminadas, septicemia, malária e SIDA (PITA et al., 2008).

Ommati e Oliveira (2003) afirmam que "o diagnóstico diferencial deve ser feito com outras doenças hematológicas e não hematológicas".

2.2.3 TMO como terapêutica na AAS

De acordo com Boundy et al. (2004), "o TMO é o tratamento preferido quando o paciente necessita de transfusões frequentes de hemácias".

Igualmente ao autor acima, Oliveira (2009) também afirma que "o TMO é o melhor tratamento para o paciente jovem que tem irmão doador".

"O tratamento de escolha e curativo para AAS é o TMO alogênico HLA-idêntico, recomendado essencialmente em pacientes jovens (< 40 anos) com AAS. Nessas condições, a sobrevida global varia de 75% a 90%, com sobrevida em cinco anos em torno de 68%" (OMMATI; OLIVEIRA, 2003).

Scheinberg (2011) faz as seguintes considerações sobre o TMO em casos de AAS:

> Uma vez estabelecido o diagnóstico de AAS, o tratamento inicial pode ser TCTH ou tratamento imunossupressivo. Ambos são considerados tratamentos efetivos com resultados equivalentes quanto à sobrevida em longo prazo. Em crianças e adultos jovens com doador Antígenos Leucocitários Humanos (HLA) compatível aparentado, TCTH é a modalidade de tratamento preferida. Em pacientes mais velhos (acima de 30 a 40 anos de idade) ou nos que não têm um doador aparentado HLA compatível, a imunossupressão é o tratamento de escolha. Doadores alternativos para TCTH só devem ser considerados se houver falha terapêutica da imunossupressão, recaídas tardias ou evolução clonal.

Transplantes utilizando células CD^{34}+ de sangue periférico, após mobilização, têm sido cada vez mais usados em quase todos os centros transplantadores a partir da década de 1990, pela menor invasividade do processo de coleta. No entanto, evidências nos últimos 5 anos apontam aumento da incidência da doença do transplante contra o hospedeiro, comparadas às séries históricas utilizando MO. Esses resultados foram recentemente confirmados por estudos no registro norte-americano de TCTH, confirmando a noção de que a doença do transplante contra o hospedeiro é pior quando se usam células derivadas do sangue periférico mobilizadas com o fator estimulador de colônias granulocitárias (G-CSF), do que quando se usam células aspiradas da MO para transplante. Portanto, o TMO, única manobra terapêutica corretiva, é o tratamento de escolha para pacientes com menos de 50 anos, com sobrevida de 70% a 80%. Em pacientes em que não se encontra doador compatível, tem-se

como alternativa o tratamento com globulina antitimócito e/ou ciclosporina, com taxa de sucesso de cerca de 50% (SCHEINBERG, 2011).

"A rejeição é uma importante complicação do TMO que, independentemente do tipo de tratamento imunossupressor pré e pós-transplante, ocorre em 55% a 60% dos pacientes submetidos ao TMO HLA idêntico" (SILVA; PASQUINI, 2005).

Abordando sobre o as possíveis complicações do TMO, Cardoso et al. (2009) afirmam que:

> Devido às implicações adversas decorrentes da própria terapêutica, são diversos os fatores que podem interferir negativamente na qualidade de vida dos pacientes no período pós-TMO, destacando-se dentre eles: disfunções sexuais, desajustamento profissional e social, estresse psicológico e a temida doença do enxerto-contra-hospedeiro. Tal doença consiste na proliferação das células imunologicamente competentes do doador, que reagem contra as células do receptor, desencadeando complicações clínicas graves que podem resultar em morte.

Contudo, Ommati e Oliveira (2003) afirmam que a profilaxia da doença do enxerto contra hospedeiro é realizada com imunossupressão com drogas isoladas ou em associação. A combinação mais universalmente aceita é ciclosporina e metotrexate, que reduziu a doença do enxerto contra hospedeiro grave de 26% (quando se utilizou apenas o metotrexate) e de 11% (quando se empregou apenas a ciclosporina) para 9%, além de melhorar a sobrevida.

3 CONCLUSÃO

Neste estudo foi possível concluir que, definitivamente, o TMO é uma modalidade terapêutica que se ascendeu como uma grande chance de cura para doenças outrora tidas como sentença de morte. A sua abrangência é ampla e dinâmica, pois, como modalidade terapêutica, abrange tanto as doenças malignas como as não malignas.

Notou-se, também, que a proporção de procedimentos dessa natureza cresce a grandes cifras em todo o mundo, devido ao êxito na cura de vários tipos de doença. Desde que foi introduzida como prática terapêutica, o TMO vem se aprimorando significativamente em termos técnicos, ou seja, desde de o procedimento de coleta, regime de condicionamento e resultados no pós-TMO.

Ficou claro, também, que o TMO tem que ser indicado quando todas as outras práticas terapêuticas já foram abordadas e não houve possibilidade de cura, pois é uma prática indicada em casos extremos, com a finalidade de restabelecer a função medular nos pacientes com MO danificada ou defeituosa.

A AAS é uma condição com indicação de TMO quando outras modalidades de tratamento – tratamento medicamentoso – não foram eficazes. Outro fator notado é que o TMO na AAS é indicado apenas em pacientes jovens e que, preferencialmente, tenha irmão jovem para ser o doador.

Mesmo o TMO sendo um procedimento de alto risco devido as eventuais complicações típicas do TMO, a literatura indica que esta prática terapêutica ainda é a preferida e mais indicada nos casos de AAS.

REFERÊNCIAS

ABDELHAY, E. S. F. W. et al. Células-tronco de origem hematopoética: expansão e perspectivas de uso terapêutico. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v.31, (Supl.1), p.2-8, 2009.

BERMUDES, J. P.S. et al.; Transplante de células hematopoéticas e o papel do enfermeiro. **VII Congresso de Iniciação Científica da FIO** – Faculdades Integradas de Ourinhos/SP. 09 a 13 de novembro de 2009.

BOUNDY, J. et al**. Enfermagem médica - cirúrgica**. 3. ed. Rio de Janeiro: Reichmann, 2004.

BRASIL. Instituto Nacional de Câncer (INCA). 2011. **Dois milhões de cadastrados no Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea.** Disponível em: <http://www.inca.gov.br/wps/wcm/connect/agencianoticias/site/home/noticias/2011/dois_milhoes_cadastrados_no_registro_nacional_de_doadores_medula_ossea >. Acesso em: 05 set. 2011.

CARDOSO, E. A. O. et al. Qualidade de Vida de Sobreviventes do Transplante de Medula Óssea (TMO): um Estudo Prospectivo. **Psicologia: Teoria e Pesquisa**., v.25, n.4, p. 621-628, out./dez. 2009.

CASTRO JÚNIOR, C. G. et al. Transplante de medula óssea e transplante de sangue de cordão umbilical em pediatria. **Jornal de Pediatria**, v.77, n.5, 2001.

FALCÃO, C. A. **Transplante autólogo intracoronário de células-tronco e tecido estromal da medula óssea na cardiopatia isquêmica crônica**. 2009. (Tese). Fundação Oswaldo Cruz. Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães. 2009. 53f.

FONSECA, T. C. C. et al. Anemia aplástica severa: análise dos pacientes pediátricos atendidos pelo serviço de transplante de medula óssea do hospital de clínicas de Curitiba no período de 1979-1993. **Rev Assoc. Med. Bras,** v.48, n.3, p.263-7, 2002.

GUERRA, R. (Relator). **Relatório da Comissão Externa Destinada a averiguar denúncias referentes a interferências na lista de espera de pacientes necessitados de transplante de medula óssea no Instituto Nacional do Câncer**. Disponível em: <http://www.camara.gov.br/sileg/integras/224072.pdf>. Acesso em: 21 maio 2011.

LABOISSIÈRE, P. **Transplantes de medula óssea realizados no país crescem 10,7%.** 2011. Saúde: Agência Brasil. <http://agenciabrasil.ebc.com.br/noticia/2011-03-16/transplantes-de-medula-ossea-realizados-no-pais-crescem-107>. Acesso em: 05 set. 2011.

LACERDA, M. R et al. Prática de enfermagem em transplante de células tronco hematopoéticas. **Rev. Eletr. Enf**., v.9, n.1, p.242-50, 2007.

MACHADO, L. S. A Realidade Virtual no Modelamento e Simulação de Procedimentos Invasivos em Oncologia Pediátrica: Um Estudo de Caso no Transplante de Medula Óssea, 2003. (Tese). Escola Politécnica da Universidade de São Paulo. 2003. 116 p.

MASTROPIETRO, A. P. et al. Sobreviventes do transplante de medula. **Rev. Ter. Ocup. Univ.** São Paulo, v.17, n.2, p. 64-71, maio/ago. 2006.

MENDRONE JUNIOR, A. Sangue periférico como fonte de células para terapia celular. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**., v.31, (Supl.1), p.19-24, 2009.

MOREIRA, I. C. M. **Anemia em adolescentes, prevalência e factores associados: o papel do *Helicobacter pylori.*** 2010. (Dissertação). Universidade do Porto/Portugal. Faculdade de Medicina. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. 2010, 75f.

OLIVEIRA, E. A. S. **Anemia ferropriva, anemias megaloblásticas e anemia aplásica**. 2009. Disponível em: <http://www.easo.com.br/Downloads/Anemias,%20Ferropriva%20Megaloblasticas%20e%20Aplasica.pdf>. Acesso em: 03 set. 2011.

OMMATI, L. V. M.; OLIVEIRA, J. S. R. Anemia aplástica. **Diagn. e Tratamento**, v.8, n.3, p.113-121, 2003.

OTTO, S. **Enfermagem prática: oncologia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso, 2002.

PITA, M. T. et al. **Anemia aplástica grave: tratamento**. Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. 2008. Disponível em: <http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/014.pdf>. Acesso em: 04 set. 2011.

RIUL, S.; AGUILLAR, O. M. Contribuição à organização de serviços de transplante de medula óssea e a atuação do enfermeiro. **Revista latino-americana de Enfermagem**. Ribeirão Preto, v.5, n.1, p.49-58, jan. 1997.

ROCHA, M. A.; SILVA, K. R. **Os cuidados de enfermagem ao paciente pós-transplantado de medula óssea**. 2008. Disponível em: <http://proacad.metodistademinas.edu.br/tecer/TEXTOS_TECER0/IMGS/PDFS/CUIDADOS_MARINA.pdf>. Acesso em: 05 set. 2011.

SCHEINBERG, P. Tratamento atual da anemia aplástica adquirida grave. **Einstein**. V.9, n.2, p.229-35. 2011.

SILVA JUNIOR, F. C. et al. Células tronco hematopoéticas: utilidades e perspectivas. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**., v.31, (Supl.1), p.53-58, 2009.

SILVA NETO, M. L. **História dos transplantes**. Disponível em: <http://www.ucg.br/ucg/institutos/nepss/monografia/monografia_02.pdf>. Acesso em: 30 ago. 2011.

SILVA, L C. L.; PASQUINI, R. Análise da rejeição nos pacientes transplantados por anemia aplástica severa condicionados com ciclofosfamida ou a associação desta ao bussulfano. **Rev. bras. hematol. hemote.,** v.27, n.1, p.5-11, 2005.

SMELTZER, S. C.; BARE, B. G. **Tratado de Enfermagem médico-cirúrgico**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2005.

SOBRINHO, R. M. et al. Mucosite oral em pacientes submetidos a transplante de medulo óssea. **Revista Prática Hospitalar**. São Paulo, Ano XI, n.63, maio/jun. 2009.

SOUZA, C. **Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas do Sangue e da Medula Óssea**. 2009. Disponível em: <www.abrale.org.br/apoio_paciente/publicacoes/manuais/Transplante-de-celulas-tronco-Fase5.pdf.>. Acesso em 01 set. 2011.

TABAK, D. G. Efeitos tardios do transplante de medula óssea. **Revista Prática Hospitalar**. São Paulo, v.8, n.45, p.20-25, maio/jun. 2006.

TORRES, R. C. M. **Transplante de medula óssea: Proposta de Dimensionamento dos Recursos Humanos para a Assistência de Enfermagem no Centro de Transplante de**

Medula Óssea do Instituto Nacional de Câncer. 2001. (Dissertação). Escola Nacional de Saúde Pública – ENSP da Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro. 113f.

VIGORITO, A. C.; SOUZA, C. A. Transplante de células-tronco hematopoéticas e a regeneração da hematopoese. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. Campinas/SP, v.31, n.4, p.280-284, 2009.