

Transplante de Células-Tronco
Hematopoéticas para a Doença
Falciforme

Nº 151
Fevereiro/2015



produto/procedimento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2015 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO.....	2
2.	A DOENÇA	3
3.	O PROCEDIMENTO	3
4.	DISCUSSÃO	7
5.	DIRETRIZES INTERNACIONAIS	8
6.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC.....	9
7.	REFERÊNCIAS.....	10



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas – TCTH.

Indicação: Pacientes com algum tipo de doença que afeta as células do sangue.

Demandante: Secretaria de Atenção à Saúde – SAS/MS

Procedimento: Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas – TCTH (denominado genericamente de transplante de medula óssea) é um tipo de tratamento proposto, em sua maioria, para algumas doenças que afetam as células do sangue. Consiste na substituição de uma medula óssea doente, ou deficitária, por células normais de medula óssea, com o objetivo de reconstituição da hematopoese.

Doença: O termo **anemia falciforme** é reservado para a forma de doença que ocorre nos **homozigotos** (SS). O gene da hemoglobina S pode combinar-se com outras anormalidades hereditárias das hemoglobinas, como hemoglobina C e betatalassemia, entre outros, gerando combinações que também são patológicas em conjunto e que são denominadas **Doenças Falciformes (DF)**. A DF é uma das mais frequentes doenças genéticas no Brasil e caracteriza-se pela presença predominante de hemoglobina S que tem a propriedade de formar polímeros quando desoxigenada. Estima-se que 25.000 – 50.000 pessoas tenham a doença em estado homozigótico (SS – anemia falciforme) ou na condição de heterozigotos compostos (SC, SD, SE, Sbetatalassemia – doença falciforme)

Recomendação da CONITEC: Recomendar a incorporação da indicação de Transplante de Células-tronco Hematopoéticas em Doença Falciforme no Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes.



2. A DOENÇA

A Doença Falciforme é uma das mais frequentes doenças genéticas no Brasil e caracteriza-se pela presença predominante de hemoglobina S que tem a propriedade de formar polímeros quando desoxigenada. Estima-se que 25.000 – 50.000 pessoas tenham a doença em estado homozigótico (SS – anemia falciforme) ou na condição de heterozigotos compostos (SC, SD, SE, Sbetatalassemia – doença falciforme)¹.

O termo **anemia falciforme** é reservado para a forma de doença que ocorre nos **homozigotos** (SS). O gene da hemoglobina S pode combinar-se com outras anormalidades hereditárias das hemoglobinas, como hemoglobina C e betatalassemia, entre outros, gerando combinações que também são patológicas em conjunto e que são denominadas **Doenças Falciformes (DF)**.

As doenças falciformes (SS, SC, Sb) têm alta morbidade e mortalidade precoce. As síndromes eritrocitárias levam à injúria tecidual sistêmica por isquemia e necrose tissular, ocorrendo lesão progressiva de múltiplos órgãos, como cérebro, coração, fígado, rins, pele, olhos, esqueleto e pulmões. As crises falcêmicas podem ser controladas com tratamento preconizado, mas algumas complicações como AVC e crises graves de venoclusão podem vitimizar os doentes de maneira irreversível.

3. O PROCEDIMENTO

O Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas – TCTH (denominado genericamente de transplante de medula óssea) é um tipo de tratamento proposto, em sua maioria, para algumas doenças que afetam as células do sangue. Consiste na substituição de uma medula óssea doente, ou deficitária, por células normais de medula óssea, com o objetivo de reconstituição da hematopoese. O transplante pode ser autogênico; quando a medula ou as células precursoras de medula óssea provêm do próprio indivíduo transplantado (receptor), ou alogênico; quando as células provêm de outro indivíduo (doador). O transplante também pode ser feito a partir de células precursoras de medula óssea obtidas do sangue circulante de um doador, do sangue de cordão umbilical ou da própria medula óssea, retirada por meio de punção aspirativa. Os TCTH alogênicos estão indicados, em sua maioria, em doenças



hematológicas malignas (leucemias, linfomas) ou que tenham comportamento maligno (anemias hereditárias, talassemias).

Desde a inclusão dos TCTH nos regulamentos do Ministério da Saúde, e seguindo a tendência natural de atualização das normas existentes, o grupo de doenças tratáveis com TCTH vem sendo intensamente debatido à luz dos novos conhecimentos adquiridos e sua ampliação ocorreu com a publicação de três portarias ministeriais, a partir do ano de 2000, que atualizaram o antigo regulamento técnico específico para os TCTH, definido na portaria GM nº 1.217/99 (portarias GM nº 1.316/2000, 2.480/2004 e 931/2006), incluindo a indicação de TCTH em doenças como Linfomas Não-Hodgkin, Talassemia Major, Síndrome Mielodisplásica, Imunodeficiências primárias, entre outras.

A partir do ano de 2004, com a realização do I Fórum Nacional do Sistema Nacional de Transplantes, realizado em Brasília, passou-se a discutir a indicação de TCTH em Doença Falciforme (DF), como opção de tratamento àqueles doentes que possuíam Homozigose para Anemia Falciforme e que desenvolviam comorbidades importantes, comprometendo significativamente a qualidade de vida e podendo evoluir para óbito. Entretanto, um longo caminho ainda precisava ser percorrido, a fim de demonstrar a efetividade, eficiência, eficácia e segurança da indicação dos TCTH em casos selecionados. Agora, o Sistema Nacional de Transplantes propõe a inclusão da DF em seu regulamento técnico, de forma a garantir o acesso dos portadores de DF, que se encaixarem em critérios definidos, aos TCTH alogênicos aparentados.

A partir de iniciativas de cientistas internacionais, e de reconhecidos nomes da medicina brasileira, os resultados benéficos dos TCTH em Doença Falciforme (Anemia Falciforme - S homozigoto, ou S Beta Talassemia – S beta) passaram a incentivar a comunidade científica a investigar sua indicação formal para aqueles doentes que apresentassem comorbidades importantes, tais como:

- a) Alteração neurológica caracterizada por AVC ou outra alteração neurológica que persista por mais de 24 hs, ou alteração de imagem;
- b) Doença cérebro-vascular associada à Doença Falciforme;
- c) Mais de 2 crises vaso-oclusivas (tanto STA ou outra) graves no último ano;



- d) Mais de um episódio de Priapismo;
- e) Presença de mais de 2 anticorpos em pacientes em regime de hipertransusão, e
- f) Osteonecrose em mais de uma articulação.

Bernaudin *at al* referem ser o TCTH alogênico aparentado uma forma de cura para a Doença Falciforme². No entanto, a sua utilização tem sido limitada pela o risco de mortalidade relacionada ao transplante. Essa é a motivação para utilizar os TCTH como abordagem terapêutica na DF apenas em casos selecionados. Na experiência do grupo francês, entre novembro de 1988 e dezembro de 2004, 87 (oitenta e sete) pacientes consecutivos com DF grave, variando de 2 a 22 anos de idade, receberam TCTH. A Doença Cerebrovascular foi a principal indicação na direção do transplante em 55 (cinquenta e cinco) pacientes. Todos os pacientes receberam as células progenitoras hematopoéticas de um irmão compatível, sob regime de condicionamento mieloablativo. A doença enxerto contra hospedeiro (GVHD) foi a principal causa de mortalidade, sendo que nos TCTH cuja fonte de células foi o sangue do cordão umbilical, não houve desenvolvimento de GVHD.

Outro grupo europeu, liderado pela Dra. Eliane Gluckman apresentou, no congresso americano de Hematologia em 2013, estudo onde são apresentados mais de 1200 casos transplantados com sobrevida em 2 (dois) anos de 94%³. Em publicação recente do The Journal of the American Medical Association⁴ – JAMA, o Dr. John Tisdale mostra, em dois importantes gráficos, em que se demonstra que pacientes deixaram de utilizar a morfina para o controle da dor, após o TCTH.

Os dados demonstrados nas referências bibliográficas apenas sugerem que os TCTH alogênicos aparentados em portadores de Doença Falciforme podem ser considerados para casos selecionados, onde o benefício do transplante é maior que o risco do procedimento e mais eficaz em relação às terapêuticas conservadoras utilizadas, no que diz respeito à manutenção da qualidade de vida.

Dentre a prevalência já citada de **DF** no Brasil, cerca de 10% possuem comorbidades importantes capazes de indicar o TCTH. Considerando aqueles que também possuiriam outras condições que contraindicariam a realização dos TCTH e aqueles que evoluíram para o óbito, e



ponderando que desses apenas 30% possuiriam doador familiar compatível, estima-se que **50 doentes por ano** poderiam efetivamente receber a indicação e realizar o TCTH. O impacto financeiro da inclusão da **DF** no grupo das doenças transplantáveis por células progenitoras hematopoéticas, estimado em **2.746.963,50** (dois milhões, setecentos e quarenta e seis mil, novecentos e sessenta e três reais e cinquenta centavos) para o ano de 2015 (considerando a frequência de todos os TCTH alogênicos aparentados ressarcidos pelo SUS em 2013) considera que todos os doentes que receberiam a indicação de TCTH encontrariam doador compatível e estariam em condições ótimas para a realização do transplante.

Serão necessárias outras medidas para a concretização dos TCTH nesses casos, como: a ampliação dos leitos existentes para a realização de TCTH alogênicos não aparentados (liberando leitos para os TCTH aparentados), a definição de centros hospitalares de excelência para a efetivação dos procedimentos e acompanhamento dos transplantados, a preparação do sistema REREMEWEB (sistema informatizado que gerencia o cadastro dos receptores de medula óssea) para o registro e evolução dos dados dos transplantados, e o tempo necessário que cada equipe médica leva para se preparar para a realização dos TCTH em Doença Falciforme.

Em se tratando os TCTH alogênicos aparentados de procedimentos inclusos na Tabela de Procedimentos do SUS desde 1994, não demandando inclusão de procedimento novo, entende-se que a inclusão da DF no regulamento técnico do Sistema Nacional de Transplantes, não incorrerá em medida de grande impacto financeiro, mas de grande impacto na melhoria da qualidade de vida dos pacientes transplantados.

O Sistema Nacional de Transplantes – SNT pretende incluir a indicação dos TCTH alogênicos aparentados de medula óssea, de sangue periférico ou de sangue de cordão umbilical, do tipo mieloablativo, em Doença Falciforme. Os TCTH poderiam ser indicados e realizados em pacientes que se encaixem nos seguintes casos:

- I. Portadores de Doença Falciforme (S homozigoto) ou S Beta Talassemia (Sbeta) em uso de hidroxiureia com um dos critérios abaixo:



- a) Alteração neurológica caracterizada por Acidente Vascular Encefálico, ou alteração neurológica que persista por mais de 24 horas, ou alteração de imagem;
- b) Doença cerebrovascular associada à Doença Falciforme;
- c) Mais de 2 crises vasclusivas (tanto Síndrome Torácica Aguda - STA, ou outra) graves no último ano;
- d) Mais de um episódio de Priapismo;
- e) Presença de mais de 2 anticorpos em pacientes em regime de hipertransfusão;
- f) Osteonecrose em mais de uma articulação.

4. DISCUSSÃO

Em reunião da CONITEC, o tema foi apresentado e médicos especialistas convidados esclareceram que se trata de uma doença rara; as complicações ocasionadas pela doença aparecem de maneira progressiva a partir dos 10 anos de idade; o TCTH é o único tratamento curativo existente, mas apresenta riscos, a indicação do transplante é incerta e em vista do risco acaba-se perdendo a oportunidade da melhor indicação. Em casos em que a doença já evoluiu com muitas sequelas, o risco de submeter o paciente a um transplante poderia ser excessivo.

As lesões vasculares (vasculopatias), diagnosticadas por métodos de imagem, são indicativas de agravamento da doença e podem ser critério de inclusão do doente em um programa de transplante; as comorbidades dos pacientes com DF são muitas e assim há necessidade de centros com expertise para a realização e no acompanhamento do procedimento.

Embora houvesse consenso entre o plenário e os especialistas que o transplante deve ser oferecido aos pacientes com DF no SUS, restaram dúvidas sobre os critérios de inclusão/exclusão de pacientes e doadores e indicação de Centros de Referências. Como as evidências sobre o tema foram baseadas em estudos observacionais, aventou-se a possibilidade de se realizar estudos prospectivos controlados multicêntricos no Brasil.



Para os critérios de inclusão e exclusão, consensuou-se que seriam buscados nos estudos e guidelines existentes e se adotaria o conjunto que é recomendado em todos ou na maioria deles.

5. DIRETRIZES INTERNACIONAIS

Após uma busca na literatura por protocolos clínicos e diretrizes de tratamento da Doença Falciforme, para um levantamento das indicações praticadas em outros países, foram encontrados documentos que apontam a priorização do transplante em casos específicos.

Em artigo do grupo europeu, já citado anteriormente, onde são descritas as recomendações de um painel internacional de especialistas (2014)⁵, recomenda-se que na presença de irmãos compatíveis, pacientes jovens com Doença Falciforme sintomática que possuem um doador irmão (parente) compatível deve ser transplantado o mais cedo possível, preferencialmente na idade pré-escolar. Recomendam também a utilização de medula óssea não manipulada ou sangue de cordão umbilical, sempre que disponível, de doadores irmãos compatíveis como fonte de células tronco.

No Manual do EBMT (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*), 2012⁶, o TCTH é aplicável a crianças mais novas com sinais precoces de morbidade relacionada à Doença Falciforme. Descrevem que a doença sintomática é uma indicação clara ao transplante, mas caso já tenha ocorrido danos permanentes em órgãos e tecidos, relacionados à falcização, a função do transplante é questionável.

Apesar de não existir um consenso de critérios definindo os pacientes que devem ser submetidos ao transplante, o manual apresenta as principais indicações para a realização do transplante em pacientes com Doença Falciforme:

- Idade < 16 anos;
- Doador irmão HLA idêntico;
- Uma ou mais complicações: infarto na área afetada ou evento neurológico que persista por mais de 24 horas; função neuropsicológica prejudicada com MRI cerebral anormal e angiografia; Síndrome torácica aguda recorrente; doença



falciforme do pulmão estágios 1 ou 2; Episódios recorrentes de vaso-oclusão ou priaprismo recorrente; Nefropatia falciforme (com razão de filtração glomerular 30-50% de valores preditivos);

- Outras indicações a considerar: Doppler transcranial anormal, hipertensão pulmonar, infarto cerebral silencioso;
- O manual descreve como ponto importante para a seleção adequada do paciente que será submetido ao transplante, o alto risco de morbidade com a realização do transplante antes que ocorram danos irreversíveis aos órgãos;
- Como doadores alternativos, são descritas três possibilidades:
 - Doadores compatíveis não relacionados - Critério rigoroso de tipagem molecular para detecção de compatibilidade;
 - Doadores incompatíveis relacionados – resultados sub-ótimos, em estudo: mortes, recorrência e rejeição – estudo limitado;
 - Cordão umbilical não relacionado – promissor, mas ainda pouco estudado.

O *National Institute of Health* (NIH) em publicação que descreve a abordagem para aconselhamento e manejo de complicações da doença⁷, recomenda o TCTH em crianças com Doença Falciforme que apresentaram complicações significativas, não infecciosas, causadas por vaso-oclusão, cujos irmãos devem ser avaliados quanto à compatibilidade. Na presença de irmão compatível, as famílias de crianças afetadas de maneira severa, devem ser informadas sobre os benefícios, riscos de tratamentos alternativos como o transplante. No entanto, esclarecem que não há estudos comparativos que permitam aos médicos recomendar preferencialmente uma intervenção em relação à outra, como transfusões de células vermelhas ou tratamento com hidroxiuréia.

6. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Os membros da CONITEC presentes na 31ª reunião da CONITEC, realizada nos dias 3 e 4 de dezembro de 2014, por unanimidade, deliberaram por recomendar a incorporação da indicação de Transplante de Células-tronco Hematopoéticas em Doença Falciforme no Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes.



7. REFERÊNCIAS

1. Portaria SAS/MS nº 55, de 29 de janeiro de 2010 – aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença Falciforme, MS, 2010.
2. Bernardim et al., 2007 Long-term results of related myeloablative stem-cell transplantation to cure sickle cell disease - doi:10.1182/blood-2007-03-079665 originally published online July 2.
3. Gluckman et al., 2013. Allogeneic transplantation strategies including haploidentical transplantation in sickle cell disease - American Society of Hematology.
4. Tisdale, J. – Nonmyeloablative HLA-Matched Sibling Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Severe Sickle Cell Phenotype – The Journal of the American Medical Association.
5. Angelucci E., Matthes-Martin S., Baronciani, D. et al., 2014. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. *Haematologica*. 2014; 99(5):811-20.
6. Angelucci E., Baronciani D. HSCT for children and adolescents, Haemoglobinopathies. In: *Haematopoietic Stem Cell Transplantation. The EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) Handbook*. 6ª edição (revisada). Paris: European School of Haematology; 2012.
7. National Institutes of Health (National Heart, Lung, and Blood Institute). *The Management of Sickle Cell Disease*. NIH Publication: edição revisada, 2002.