



Transplante de Medula Óssea (TMO) ou Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCH)

Página 03

Exames de
biologia molecular
para doenças
hematológicas

página 02

Sob o foco da qualidade

Na busca pela qualidade, em qualquer área de atuação, e obviamente, também nas instituições de saúde, devemos levar em consideração alguns conceitos importantes como:

Satisfação do Cliente

É a postura indispensável, para que qualquer organização alcance o êxito, já que o objetivo comum a qualquer empresa é fornecer soluções para as necessidades de seus clientes.

Disseminação de Informações

Precisamos estar informados e permitir que os outros também estejam.

Constância de Propósitos:

A busca pela qualidade, exige uma caminhada longa e contínua, com aperfeiçoamento diário.

Garantia da qualidade

Consistência, estabilidade, confiabilidade são requisitos que levam credibilidade a uma organização.

Aperfeiçoamento contínuo

É importante lembrar que a capacidade do ser humano de aperfeiçoamento é ilimitada.

Não aceitação de erros

Acertar é humano. Fomos criados para o acerto e não para o erro.

Guiando-se pelas premissas acima estabelecidas, o CERPE norteou suas ações ao longo de sua história. Visando proporcionar maior conforto aos seus clientes, possui Unidades de Atendimento disseminadas nas cidades de Olinda, Recife, Jaboatão dos Guararapes, Cabo, Carpina, Paulista, Caruaru, Vitória de Santo Antão e Goiana. Objetivando assegurar a qualidade, desde 1993 o atendimento de sua recepção utiliza um sistema informatizado "in house", específico para o laboratório, o que veio a possibilitar a rastreabilidade das amostras coletadas, assegurando a eliminação das intercorrências mais comuns na fase pré-analítica.

Visando a garantia da qualidade analítica, desde 1996 participa de programas de controles de qualidade tais como: PELM (Proficiência em Ensaio Laboratoriais), CDC (Centers for Disease Control and Prevention), Bio-Rad no Programa de Comparação entre Laboratórios, PEM (Programa de Excelência em Microbiologia) da Escola Paulista de Medicina e Preveval (Programa de Avaliação Externa de la Calidad) da BioSystems S.A, Espanha. Em ação paralela, na década de 90, desenvolveu o SIL (Sistema de Informação Laboratorial), sistema de informática desenvolvido em tecnologia de última geração, especificamente voltado para a área de Laboratório de Análises Clínicas, totalmente integrado aos sofisticados equipamentos que o laboratório dispõe.

Entendendo que todos os processos que compõem uma organização, tem impacto importante, tanto na sua área de Atendimento, quanto na sua área de Análises Clínicas, o CERPE no ano de 2000 obteve a Acreditação do PALC (Programa de Acreditação de Laboratório Clínico) da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial e em 2003 o Certificado com base na NBR ISO 9001:2000 para toda a Empresa.

Desejando, sempre, aprimorar a Melhoria Contínua nos processos Laboratoriais, o CERPE em 2007 participou do Programa de Indicadores Laboratoriais da Control Lab, em parceria com a SBPC/ML, que possui 143 laboratórios inscritos e que utiliza a comparação das melhores práticas como ferramenta de aperfeiçoamento contínuo.

Enfim, é com o foco constante na Qualidade que o CERPE faz o diferencial que deseja oferecer aos seus clientes: o melhor que a tecnologia pode oferecer, apoiada por profissionais altamente qualificados e engajados nos desafios, que são uma constante na história da Empresa.

Lúcia Pacifico
Gerente de Qualidade



A hematologia no CERPE

Ao longo dos últimos anos a Hematologia do CERPE promoveu importantes incorporações tecnológicas, adequando-se ao crescimento da empresa, seja no aspecto de uma maior capacidade de processamento de amostras bem como na introdução de novas técnicas. Como exemplo citamos a aquisição de mais dois equipamentos CELL DYN da ABBOTT (contadores automáticos de células de 24 parâmetros) que se somaram aos já existentes conferindo ao CERPE uma capacidade total de processar até 500 hemogramas/ hora, liberados por equipe de analista habilitados com um sistema de alertas ("Flags") para resultados anormais, histogramas e gráficos de dispersão, definidos pelo fornecedor e pelo setor técnico – Sistema de apoio à decisão.

Para o diagnóstico das hemoglobinopatias fizemos a aquisição do sistema automatizado VARIANT II com a implantação de eletroforese das hemoglobinas por cromatografia líquida de alta performance (HPLC), possibilitando de forma mais ágil e segura a determinação percentual das hemoglobinas A2 e Fetal, além da identificação das hemoglobinas anormais.

A equipe técnica sob a coordenação da médica Patologista Clínica Dra. Mari Ângela Hernandez é composta atualmente de seis profissionais que aplicam uma rotina de controle de qualidade diária na hematologia, que igualmente às outras áreas técnicas, é avaliada permanentemente por controles externos da qualidade a exemplo do PELM – Programa de Excelência para Laboratórios Médicos da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica.

Cerpe disponibiliza exames de biologia molecular para doenças hematológicas

| Exame | Mutação genética | Método |
|--|---------------------------------------|---------------|
| Alfa Talassemia | | |
| Estudo molecular de Alfa talassemia | Deleção do(s) gene(s) da globina Alfa | PCR MULTIPLEX |
| Hemocromatose Hereditária (HH) | | |
| Estudo molecular da HH | C282Y e H63D no gene HFE | PCR + RFLP |
| Pesquisa de HH | S65C no gene HFE | PCR + RFLP |
| Perfil Trombofilias | | |
| Mutação do Fator V de Leiden | G1691A no gene do fator V de Leiden | PCR + RFLP |
| Mutação da Protrombina | G20210A no gene da Protrombina | PCR + RFLP |
| Mutação da Metilenotetrahidrofolato Redutase (MTHFR) | C677T no gene da enzima MTHFR | PCR + RFLP |
| Mutação do Fibrinogênio | 455G/A no gene do Fibrinogênio | PCR + RFLP |
| Leucemia Mielóide Crônica | | |
| Pesquisa do Cromossomo Philadelphia | Translocação BCR - ABL | RT - PCR |

EXPEDIENTE

O Jornal Examine é uma publicação bimestral e gratuita do Cerpe Diagnósticos dirigida à classe médica

Conselho Administrativo
Luciano Almeida
Ney Cavalcanti
Raul Mariz
Roberto Azevedo

Diretoria Executiva
Luciano Almeida
Roberto Azevedo

Superintendente
Gustavo Bosco

Gerente Comercial e Marketing
Luiz Henrique Albuquerque
Gerente Técnica
Mari Angela Hernandez

Assessora Científica
Sylvia Lemos Hinrichsen
Jornalista Responsável
Maria Helena Monteiro
DRT/PE: 3207

Organização: Departamento de Marketing

Diagramação: Icono Design
81.3077.8055

Tiragem: 4 mil exemplares

Cerpe Diagnósticos Central Técnica
Rua Maria Adelaide Vieira 88, Peixinhos, Olinda.
CEP: 53.230-300 - Fone 3416-9900

ESPAÇO ABERTO

Os profissionais que desejarem colaborar no examine ou emitir opiniões e sugestões de temas e assuntos diversos, podem enviá-las para o e-mail:

marketing@cerpe.com.br

Transplante de Medula Óssea (TMO) ou Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCH)

É um procedimento médico da área da hematologia e oncologia que envolve o transplante de células tronco hematopoiéticas provenientes da medula óssea do doador (Quadro 1). Esse procedimento é indicado principalmente em doenças da medula óssea e certos tipos de cânceres hematológicos.

O TMO surgiu na década de 70, graças ao pioneirismo de E. Donnall Thomas e colaboradores, reconhecido mais tarde com o Prêmio Nobel em Fisiologia e Medicina. A principal característica desse procedimento é o que a difere da maioria dos transplantes de órgãos é que no TMO o receptor recebe por via endovenosa um aspirado de células de medula óssea do doador, e essas células migram pelo sangue até se fixarem na medula óssea do receptor e voltarem a se multiplicar e cumprir suas funções fisiológicas no hospedeiro.

Quadro 01 - Tipos de TCH - doador

Alogênico: as células-tronco hematopoiéticas provém de um doador previamente selecionado, por testes de compatibilidade (HLA - antígeno maior de histocompatibilidade), normalmente identificado entre os familiares (doador aparentado) ou em bancos de medula óssea (doador não aparentado). Os bancos de medula óssea podem ter registros de doadores adultos ou de unidades de sangue de cordão umbilical.

Autólogo: as células-tronco hematopoiéticas provém do próprio paciente. É a forma de transplante mais utilizado nos dias atuais.

Singênico: as células-tronco hematopoiéticas provém de gêmeos idênticos (univitelinos). É uma forma mais rara de transplante.

Fontes de Células hematopoiéticas

As células progenitoras hematopoiéticas podem ser obtidas a partir da própria medula óssea (convencional), a partir do sangue periférico (através de aférese) ou de cordão umbilical (placenta).

Técnicas de doação

Na coleta com aspiração da medula óssea, a doação é feita por meio de pequena cirurgia, de aproximadamente 90 minutos, em que são realizadas múltiplas punções, nas cristas ilíacas posteriores das quais é aspirado com agulhas apropriadas a quantidade de medula óssea necessária para o transplante. Retira-se um volume de medula do doador, usualmente estimada em 10 a 15 ml/Kg de peso do receptor. Esta retirada não causa qualquer comprometimento à saúde. Dentro de poucas semanas, a medula óssea do doador estará inteiramente recuperada. A maioria dos transplantes alogênicos, ainda é realizado utilizando-se esta forma de coleta.

Na coleta de células progenitoras hematopoiéticas periféricas, a doação é feita com o auxílio de equipamentos de aférese, após a mobilização das mesmas da medula óssea para o sangue periférico, com a utilização de fatores estimuladores da colônia de granulócitos (G-CSF). Atualmente esta técnica é empregada para mais de 90% dos autotransplantes e em cerca de 40% dos transplantes alogênicos.

Receptor - Condicionamento e enxertia

Depois de se submeter a um regime de condicionamento pré-TCH (uso de quimioterápicos, em combinação ou não à radioterapia) que destrói a medula óssea original reduzindo drasticamente a produção normal de sangue, o paciente recebe as células-tronco transfundidas para a corrente sanguínea. As células progenitoras, uma vez na corrente sanguínea, circulam e vão se alojar na medula óssea, onde se desenvolvem.

Por um período de duas a três semanas (período de aplasia medular), o paciente fica mais exposto a episódios infecciosos e hemorragias.

Quando os leucócitos iniciam sua elevação e atingem contagens superiores a 1000/mm³ em sangue periférico, dá-se o nome de enxertia (pega do enxerto).

Os resultados dos TCH são variáveis, dependendo da doença de base, do estágio da doença em que o procedimento é realizado (diagnóstico precoce), da idade e condições clínicas do paciente, além, é claro, da compatibilidade do doador (doador ideal).

Complicações pós TCH

Os primeiros 100 dias pós-TCH costumam ser marcados por maior número de complicações em decorrência da toxicidade direta do condicionamento, aliada ao período de aplasia prolongado, às infecções e a

doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) aguda, além do prejuízo à imunidade, inerente a esta fase. Após os 100 dias e nos próximos meses, as complicações são menos frequentes, porém também ocorrem, em consequência da DECH crônica, prejuízos tardios aos diversos órgãos e sistema hematopoiético. A rejeição do enxerto após o transplante é observada principalmente nos casos de anemia aplástica grave. A recidiva da doença de base pós-transplante pode ocorrer com maior frequência nos pacientes submetidos ao auto-TMO em relação ao transplante alogênico, e pode indicar a presença de doença resistente.

Doença do enxerto contra hospedeiro (DECH)

Nos transplantes alogênicos, com a recuperação da medula, as novas células imunocompetentes, por serem células de defesa do organismo, podem reconhecer alguns órgãos do receptor como estranhos. Esta complicação, chamada de doença enxerto contra hospedeiro, é relativamente comum, de intensidade variável e pode ser controlada com medicamentos adequados. A DECH aguda caracteriza-se por uma síndrome clínica, onde o paciente pode perder peso, apresentar diarreia, icterícia e vermelhidão cutânea, habitualmente entre 20º ao 50º dia do transplante, ou se manifestar de maneira hiper-aguda do 7º ao 14º dia, principalmente nos pacientes que não receberam imunossupressão profilática após o transplante. A DECH crônica é uma síndrome clínica que se assemelha muito às doenças auto-imunes do colágeno. Na sua grande maioria surge a partir dos 100 dias após o transplante, podendo, porém, aparecer antes desta data.

Banco de doadores – Compatibilidade

A chance de um indivíduo encontrar um doador ideal entre irmãos (mesmo pai e mesma mãe) é de 25%. A chance entre o paciente e o pai ou a mãe é em torno de 5%.

Devido à grande miscigenação de raça no Brasil, a chance do encontro de um doador em bancos de medula estima-se que seja 1/150.000.

Quando não há um doador aparentado (um irmão ou geralmente um dos pais), a solução é procurar um doador compatível entre os grupos étnicos (brancos, negros, amarelos, etc) semelhantes. Embora, no caso do Brasil, a mistura de raças dificulte a localização de doadores, é possível encontrá-los em outros países. Desta forma surgiram os primeiros Bancos de Doadores de Medula, em que voluntários de todo o mundo colhem sangue, fazem o teste de compatibilidade (tipagem HLA) e são cadastrados. Quando compatíveis os doadores são consultados, colhem as células-tronco sendo estas remetidas ao centro que fará o transplante do paciente. Hoje, já existem mais de 5 milhões de doadores.

O Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea (REDOME) coordena a pesquisa de doadores nos bancos brasileiros e estrangeiros. O centro que trata o paciente, o inscreve no REDOME, e a partir daí a busca se dá periodicamente até o encontro de doador compatível.

O Registro Nacional de Receptores de Medula Óssea (REREME) armazena os dados dos pacientes que buscam medula óssea compatível. Essas informações são cruzadas com as dos doadores cadastrados no REDOME.

Atualmente, o Brasil soma 2.500 indicações anuais para transplante de medula óssea, das quais 1.500 não encontram um doador com laços de parentesco e compatibilidade genética.

O Ministério da Saúde lançou no final de setembro de 2004 uma rede pública de bancos de armazenamento de sangue de cordão umbilical e placentário, o BrasilCord, para o atendimento de pacientes que necessitam de células-tronco e que aguardam transplantes de medula óssea. O BrasilCord foi uma iniciativa da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea (SBTMO), que originou a Portaria Ministerial nº 903/GM de 16/08/2000, que regulamentou este procedimento e a base para a criação da rede nacional.

A ABRALE contribuirá com o projeto esclarecendo a população e médicos obstetras sobre a importância da doação.

Doação do sangue de cordão umbilical

Devido às dificuldades de se encontrar doadores de medula óssea, busca-se fontes alternativas de células-tronco. Pesquisas demonstraram que, durante a gestação, o sangue de cordão umbilical é uma fonte rica de células-tronco hematopoiéticas.

A partir dessa descoberta, as células-tronco obtidas do sangue de cordão umbilical (placenta) após o parto, vêm sendo utilizadas em modelos terapêuticos onde é indicado o transplante de medula óssea. A principal utilização do sangue de cordão umbilical é terapêutica através da reconstituição de células do sangue, substituindo a medula óssea nos pacientes que não têm doador (Quadro 2).

Quadro 2. Etapas da doação do sangue do cordão umbilical.

Triagem: as mães dispostas a doar passam por uma triagem desde o pré-natal. São excluídas aquelas, que apresentarem desordens genéticas familiares e histórico de neoplasias, entre outros, e aquelas que tenham deixado de realizar pelo menos duas consultas no pré-natal.

Coleta: passada a triagem, o sangue do cordão é coletado tanto em partos naturais quanto em cesáreas. A coleta é acompanhada por três formulários: um relatório do histórico clínico materno e familiar, um histórico do parto do recém-nascido e um termo de consentimento, livre e esclarecido, que regulariza a doação do material. Também é retirada uma amostra de sangue materno para a triagem sorológica de doenças como hepatites e aids.

O número de células-tronco que vem do cordão e da placenta é geralmente insuficiente para transplantar pessoas adultas. Portanto, crianças e adultos de tamanho pequeno ou médio (até 50 kg) podem receber as células-tronco provenientes de cordão umbilical. Para adultos, se houver mais de uma bolsa de sangue compatível e número de células suficiente, é possível realizar o transplante dessas células tronco.

Análise o material coletado é acondicionado sob refrigeração. Depois, passa por uma contagem do número de células e de volume. Se esses números forem baixos, a unidade coletada é desprezada. Caso apresente um número adequado de células-tronco, a unidade é processada e armazenada em local próprio.

Consulta com a mãe e o bebê: há uma consulta com a mãe, de dois a seis meses após o nascimento, para novos exames de sangue e observação do estado geral do bebê. Caso tenha ocorrido alguma anormalidade, a unidade de células-tronco é descartada. O sangue do cordão umbilical passa por vários testes e é armazenado em locais específicos até a liberação final, após o retorno da mãe para a coleta de nova amostra de sangue. Só após esses exames a unidade tem sua tipagem realizada e disponibilizada no registro de bancos de doadores.

O processo de armazenamento de células-tronco se faz em nitrogênio líquido, sendo esse processo denominado criogênese. Até o momento, a mais antiga amostra de células-tronco de sangue do cordão descongelada tinha 15 anos e estava intacta. Outros tipos de células humanas preservadas com sucesso por criogênese mantêm-se viáveis por mais de 55 anos, inclusive células-tronco. Por isso, em tese, quando processadas corretamente, as células-tronco podem ficar preservadas por décadas.

1- INCA. Perguntas e Respostas sobre Transplante de Medula Óssea. http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?ID=125 >

2- Duley, F.L. Transplante de medula óssea em crianças: onde estamos nós? <http://www.scielo.br/pdf/jped/v77n5/v77n5a01.pdf> >

3-Transplante de medula óssea HC da UFPR- Associação Alirio Pfiffer. Doenças e tratamento -Transplante de medula óssea. www.aliriopfiffer.org.br/transplante_medula.html - 3sk

ATUALIZE-SE

Hemocromatose

Hemocromatose é uma doença aonde ocorre o depósito de ferro nos tecidos pelo seu excesso no organismo. Os principais locais de depósito são o fígado, o pâncreas, o coração e a hipófise, que podem ter perda progressiva de suas funções. A hemocromatose pode ser hereditária, quando é causada por uma anomalia genética, ou secundária, quando é provocada por outra doença(Quadro 1).

Quadro 1. Classificação das Hemocromatoses

| | | |
|---|--|---|
| Hemocromatose Hereditária | associada ao HFE (tipo 1) | C282Y homozigose |
| | | C282Y/H63D heterozigose composta |
| não associada ao HFE | hemocromatose juvenil (tipo 2) | mutação hepcidina (2A) mutação hemojuvelina (2B) |
| | hemocromatose tipo 3 (mutação do receptor 2 da transferrina) | |
| | mutação da ferroportina tipo 4 (hemocromatose autossômica dominante) | |
| | | |
| Sobrecarga de ferro adquirida (secundária) | anemias carregadoras de ferro | |
| | talassemia maior | |
| | anemia sideroblástica | |
| | anemia hemolítica crônica | |
| | sobrecarga dietética de ferro (Africana) sobrecarga parenteral de ferro (incluindo politransusão) | |
| Outras causas (raramente no grau observado na HH) | hemodiálise prolongada | |
| | hepatopatia crônica | |
| | Hepatite C | |
| | Hepatopatia alcoólica | |
| | Esteato-hepatite não alcoólica | |
| | porfíria cutânea tarda | |
| | síndrome da sobrecarga de ferro dismetabólica | |
| | pós shunt portocava | |
| | sobrecarga de ferro na África sub-sahariana | |
| | sobrecarga de ferro neonatal | |
| | aceruloplasminemia | |
| atransferrinemia congênita | | |

Hemocromatose Hereditária (HH)

A hemocromatose hereditária (HH), descrita inicialmente por von Recklinghausen em 1889, é a mais comum doença genética, hereditária, alcançando 1 em 200 pessoas descendentes de nórdicos ou celtas, na maioria dos casos. Trata-se de uma predisposição para a absorção excessiva de ferro na alimentação, que leva ao seu acúmulo pela falta de um mecanismo eficiente no ser humano para a sua eliminação.

A absorção normal de ferro é da ordem de 1 mg por dia. Nesta doença pode ser absorvido até 4 mg.

A quantidade total de ferro do corpo gira em torno de 3 a 4 g. Nas formas avançadas da doença, pode passar de 20 g.

É causada principalmente por dois genes mutantes - C282y e H63d - que foram mapeados em 1996. No entanto, muitos portadores de hemocromatose com recorrência familiar não são portadores de nenhum desses genes, o que indica que há outras mutações ainda desconhecidas.

Hemocromatose Secundária

Ocorre pelo acúmulo de ferro causada por outras patologias. A sua principal causa são as hemoglobinopatias, aonde a destruição crônica de hemácias, libera a hemoglobina rica em ferro no sangue e há acúmulo nos mesmos órgãos-alvo da hemocromatose hereditária.

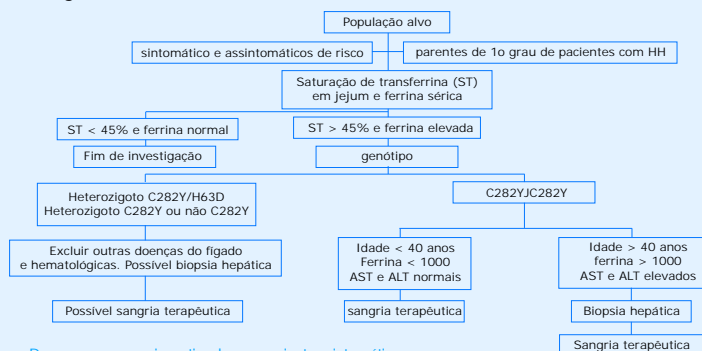
Outra causa estatisticamente significativa é a administração excessiva de ferro, seja pela necessidade de múltiplas transfusões sanguíneas, por auto-

medicação ou pelo tratamento equivocado de uma anemia de outra causa como sendo anemia ferropriva (por deficiência de ferro).

Infelizmente, muitas vezes portadores de anemias hereditárias desenvolvem hemocromatose pelo próprio mecanismo da anemia, pela necessidade de transfusões para controlá-la e ainda fazem uso de complementos de ferro por erro diagnóstico.

Diagnóstico

A recomendação da AASLD (Associação Americana para o Estudo de Doenças do Fígado) para o diagnóstico da hemocromatose hereditária é um algoritmo que leva em consideração as características e o alto custo dos exames (o estudo genético) para detectar o maior número possível de doentes. Este algoritmo de três passos começa com a detecção daqueles com acúmulo de ferro, depois com a confirmação genética e posteriormente avalia o grau de lesão de órgãos.



Devem ser sempre investigados os pacientes sintomáticos e assintomáticos (Quadro 2 e 3)

Quadro 2. Investigação diagnóstica.

| | |
|----------------|--|
| Sintomáticos | Manifestações inexplicáveis de doença hepática ou com alteração dos exames indiretos de ferro Diabetes mellitus tipo 2 com hepatomegalia, alteração de enzimas hepáticas, doença cardíaca ou disfunção sexual precoce Doença articular atípica precoce, cardiopatia e disfunção sexual masculina |
| Assintomáticos | Parentes de primeiro grau de indivíduos com hemocromatose Alteração dos exames indiretos de ferro em exames de rotina Elevação de enzimas hepáticas, hepatomegalia ou aumento da atenuação do fígado em tomografia |

Quadro 3. Sinais e Sintomas Hemocromatose

| | | |
|-----------------|------------------|---|
| - Fadiga | - Perda de peso | - Insuficiência hepática (por cirrose e/ou carcinoma hepatocelular) |
| - Fraqueza | - Amenorréia | - Diabetes |
| - Dor abdominal | - Dor nas juntas | - Insuficiência e arritmia cardíacas |

Prognóstico

Com um diagnóstico precoce, pode-se evitar danos aos tecidos de diversos órgãos com a retirada do ferro em excesso. No caso da hemocromatose hereditária, como as manifestações de sintomas são bastante difusas e relacionadas a diversas enfermidades, em muitos casos o diagnóstico ocorre por pura sorte, no momento de um check up geral, ao se observar pequenas mudanças em exames de sangue ou no rastreamento de familiares de portadores conhecidos de hemocromatose.