



TERAPIA CELULAR NO TRATAMENTO DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

CELL THERAPY IN THE TREATMENT OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

Thais Cristina Caldato¹
José Carlos Pansonato Alves²

RESUMO

O transplante de células-tronco hematopoiéticas ou transplante de medula óssea caracteriza-se como um tipo de terapia celular que utiliza células-tronco para o tratamento de algumas doenças, principalmente as onco-hematológicas, como as leucemias. A leucemia mieloide crônica é uma neoplasia mieloproliferativa maligna que representa 20% de todas as leucemias. Em 90-95% dos casos, esta neoplasia está associada com a presença do cromossomo Philadelphia. Este cromossomo consiste em uma alteração cariotípica estrutural envolvendo a translocação entre os cromossomos 9 e 22, ocasionando a formação do gene híbrido BCR-ABL. A hiperatividade da proteína formada a partir da expressão desse gene híbrido, ocasiona a produção de efetores de proliferação celular e de inibidores de apoptose, sendo responsável pela oncogênese inicial da leucemia mieloide crônica. O transplante de células-tronco hematopoiéticas é importante no tratamento da leucemia mieloide crônica por ser uma modalidade potencialmente curativa que permite restabelecer a função da medula óssea.

Palavras-chave: Terapia celular; Células-tronco; Leucemia mieloide crônica.

ABSTRACT

Transplantation of hematopoietic stem cells or bone marrow transplantation is characterized as a type of cell therapy that uses stem cells for treating some diseases, especially onco-hematological diseases, such as leukemias. Chronic myeloid leukemia is a malignant myeloproliferative neoplasm that depicts 20% of all leukemias. In 90% of the cases, this neoplasm is associated with the presence of the Philadelphia chromosome. This chromosome consists of a structural karyotype alteration involving a translocation between the chromosomes 9 and 22, resulting in the formation of the hybrid BCR-ABL gene. The protein's hyperactivity formed from the expression of this hybrid gene, causes the production of cell proliferation effectors and inhibitors of apoptosis, being responsible for the initial oncogenesis of chronic myeloid leukemia. The transplantation of hematopoietic stem cells is important in the chronic myeloid leukemia treatment because it is a potentially curative modality that allows the restoration of bone marrow function.

Keywords: Cell therapy; Stem cells; Chronic myeloid leukemia.

^{1,2} Centro Universitário Toledo de Araçatuba - UniToledo

1. INTRODUÇÃO

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), também conhecido como transplante de medula óssea (TMO), é um tipo de terapia celular muito utilizado para o tratamento de doenças hematológicas malignas e não malignas. A base da terapia celular é a utilização de células-tronco (CTs), como as CTs hematopoiéticas, que são obtidas através da medula óssea (MO), sangue periférico ou cordão umbilical (PEREIRA, 2008; LOPES, 2006).

As CTs são células indiferenciadas que não apresentam uma função pré-estabelecida. No entanto, por não serem especializadas e devido a capacidade plástica, as CTs podem se diferenciar em vários tipos de células ou tecidos, permitindo sua utilização terapêutica como alternativa para o tratamento de diversas doenças, principalmente as que estão relacionadas com a disfunção celular. O diferencial das CTs se deve a capacidade de divisão, autorrenovação e transformação em célula especializada quando induzida organicamente ou laboratorialmente (SILVA JUNIOR; ODONGO; DULLEY, 2009).

De acordo com a origem e plasticidade, as CTs podem ser divididas em célula-tronco embrionária (CTE) e célula-tronco adulta (CTA). O zigoto, resultante da fecundação do gameta feminino e masculino, possui CT totipotente, capaz de se diferenciar em todos os tecidos do organismo, até mesmo os extraembrionários. No entanto, as CTEs são pluripotentes, pois estão presentes na massa interna do blastocisto (embrião pré-implantado com 3-5 dias de desenvolvimento), com capacidade de diferenciação em todos os tecidos do organismo, exceto a placenta e os anexos embrionários. Já as CTAs são encontradas na maioria dos tecidos do organismo adulto com a função de repor células mortas, atuando na manutenção celular, sendo multipotentes devido a capacidade de diferenciação limitada, se especializando apenas em células oriundas do seu local de origem (PEREIRA, 2008; GARCIA; FERNÁNDEZ, 2012).

Atualmente, as CTs são amplamente conhecidas por sua importância no tratamento de doenças onco-hematológicas, genéticas e imunológicas (SILVA JUNIOR; ODONGO; DULLEY, 2009). Dentre as doenças que podem ser tratadas com CTs, está a leucemia, a qual precisa de grandes avanços terapêuticos para um bom prognóstico, remissão completa da doença e cura da mesma. A leucemia é um tipo de câncer (CA) originado nas células produtoras de glóbulos brancos (leucócitos), localizadas na MO, na qual há uma proliferação exacerbada destes leucócitos, gerando problemas celulares e dificultando a produção de novas células devido a ativação de protooncogenes e mutações em genes supressores que regulam o ciclo celular (SILVA et al., 2006; LODISH, 2014).

As leucemias são divididas em leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfóide aguda (LLA), leucemia mieloide crônica (LMC) e leucemia linfóide crônica (LLC). Todas estas são classificadas de acordo com a progressão da doença e tipo celular afetado (ALMEIDA et al., 2005; HAMERSCHLAK, 2008). Apesar das leucemias serem idiopáticas, há fatores que influenciam no seu desenvolvimento, como radiação ionizante, vírus oncogênicos, fatores genéticos, substâncias químicas e predisposição a doenças hematológicas (SILVA et al., 2006).

A LMC é uma neoplasia mieloproliferativa maligna que compõe 20% de todas as leucemias, na qual há uma proliferação clonal de uma célula-tronco hematopoiética (CTH) multipotente de linhagem mieloide. Além disto, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a LMC pertence ao grupo de doenças mieloproliferativas crônicas (MALUF; RIEGEL, 2011). Na LMC, a fisiopatologia está relacionada com a presença do cromossomo Philadelphia (Ph), que é uma anormalidade citogenética específica que acarreta a ativação de oncogenes devido aos rearranjos cromossômicos (LODISH, 2014; MELO; SILVEIRA, 2013).

Desse modo o objetivo do presente estudo foi apresentar a importância do transplante de células-tronco hematopoiéticas na leucemia mieloide crônica positiva para o cromossomo Philadelphia. Apresentar o conceito de células-tronco, bem como da leucemia mieloide crônica, destacando o potencial terapêutico e o processo do transplante de células-tronco hematopoiéticas, mencionando as vantagens e limitações do uso destas no tratamento da leucemia mieloide crônica positiva para o cromossomo Philadelphia.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica baseada em artigos científicos de livre acesso de plataformas como Scielo e PubMed, incluindo livros de biologia celular e molecular, genética e hematologia, disponíveis principalmente na biblioteca do Centro Universitário Toledo de Araçatuba-SP, além de revistas de saúde. Na pesquisa, as palavras-chave utilizadas foram: células-tronco, leucemia mieloide crônica, cromossomo Philadelphia e transplante de células-tronco hematopoiéticas em português e stem cells, chronic myeloid leukemia, Philadelphia chromosome and hematopoietic stem cell transplantation em inglês. Foram considerados como fonte de pesquisa, os materiais publicados entre os anos de 2000-2018, com idioma em português e inglês.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O cromossomo Philadelphia (Ph) foi identificado em 1960 pelos cientistas Peter Nowell e David Hungerford e, pela primeira vez na história da medicina, foi descrita a associação entre uma anormalidade cromossômica e uma doença oncológica. Presente em 90-95% dos indivíduos com LMC, o cromossomo Ph é uma alteração cariotípica adquirida, que acarreta a translocação balanceada entre o gene ABL (abelson murine leukemia) localizado no cromossomo 9 (9q34) e o gene BCR (breakpoint cluster region) no cromossomo 22 (22q11), gerando um produto da translocação recíproca (BOLLMANN; GIGLIO, 2011; MELO; SILVEIRA, 2013).

Na translocação Ph, os éxons 5' do BCR são fundidos nos éxons 3' do ABL, formando um rearranjo gênico BCR-ABL (Figura 1), que é um gene híbrido, o qual transcreve o RNA mensageiro (RNAm) que codifica uma proteína de fusão anormal, que é a tirosina quinase. A hiperatividade dessa proteína, ocasiona a liberação de efetores da proliferação celular e inibidores da apoptose, sendo sua atividade responsável pela oncogênese inicial da LMC (MALUF; RIEGEL, 2011; BOLLMANN; GIGLIO, 2011; MELO; SILVEIRA, 2013; HOFFBRAND; MOSS, 2013).

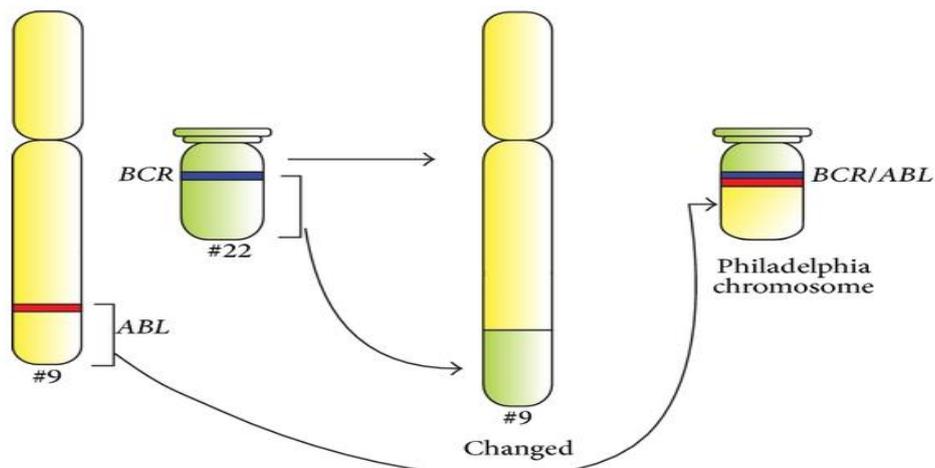


Figura 1 – Translocação entre o cromossomo 9 e 22, acarretando a formação do gene híbrido BCR-ABL
Fonte: Trela, Glowacki e Blasiak (2014).

Na leucemia mieloide crônica são recorrentes os registros de acentuada leucocitose, acima de 50-100 mil leucócitos/mm³, com presença de leucócitos em vários graus de maturação (desvio à esquerda), com predomínio da série mieloide. Além disto, apesar de inicialmente ser uma doença insidiosa, clinicamente o paciente pode apresentar cansaço, palidez, perda de peso, sudorese, hematomas e desconforto abdominal do lado esquerdo devido ao aumento do tamanho do baço

(esplenomegalia). Porém, o quadro clínico e laboratorial pode oscilar, já que a LMC possui três fases: crônica, acelerada e blástica (MELO; SILVEIRA, 2013; HAMERSCHLAK, 2008).

Na fase crônica, que é a fase inicial da doença, há diversas alterações clínicas e laboratoriais características (MALUF; RIEGEL, 2011). É comum a ocorrência de anemia discreta, normocítica e normocrômica. No hemograma, as plaquetas estão normais ou há plaquetose com casos raros de plaquetopenia e a leucocitose normalmente é superior a 50.000 leucócitos/mm³. Nesta fase, os granulócitos no sangue periférico apresentam-se em todas as fases da maturação, com predomínio das formas maduras. Ocorre presença de 10% de blastos na MO ou sangue periférico, sendo muito comum ocorrer uma basofilia inexplicada (basófilos >20%), a qual acarreta um pior prognóstico. Na bioquímica, a desidrogenase lática (LDH) e o ácido úrico também se apresentam elevados (MELO; SILVEIRA, 2013; CHAUFFAILLE, 2010).

Após a fase crônica, há uma evolução natural para as fases avançadas, que inclui a fase blástica, com ou sem a fase acelerada (MALUF; RIEGEL, 2011; BAIN, 2016). A fase acelerada é caracterizada pela resistência à terapia medicamentosa e também por um aumento de células blásticas e promielócitos de 10% a 20%; a basofilia geralmente é superior a 20%, sendo a leucocitose superior a 100.000 por mm³ e as plaquetas normalmente estão baixas. Frequentemente também é observada esplenomegalia nesta fase da LMC e a anemia se torna crescente. No cariótipo de MO, é perceptível uma evolução citogenética com novas anormalidades em adição ao cromossomo Ph. A fase acelerada é significativa porque seus sinais demonstram que a doença está evoluindo e modificando para a fase blástica (MELO; SILVEIRA, 2013; CHAUFFAILLE, 2010).

Na fase blástica, também conhecida como fase de agudização, há um comportamento semelhante de uma leucemia aguda, manifestando em 75% dos casos como a LMA e em 25% dos casos como a LLA. Além de todos os sintomas que podem surgir, pode-se mencionar ainda a dor óssea. Nesta fase, é característico o número de blastos superior a 30%, proliferando no espaço extramedular, o que pode causar confusão com outras leucemias. Essas células, em 50% dos casos, são mieloblastos, 25% dos casos linfoblastos e o restante consiste em células indiferenciadas ou bifenotípicas. Com frequência, a basofilia encontrada na fase crônica se acentua. Nesta fase, intensificam-se as hemorragias e a anemia. A infiltração extramedular é comum, ou seja, há formação de cloroma (ou sarcoma granulocítico), que é uma coleção sólida de células leucêmicas fora da MO, ocorrendo na pele, linfonodos, ossos e sistema nervoso central (SNC). Também pode ocorrer uma alteração citogenética com o surgimento de novas alterações. Esta é considerada a fase

final da evolução na LMC, pois apresenta elevada incidência de mortalidade (MELO; SILVEIRA, 2013; CHAUFFAILLE, 2010; HAMERSCHLAK, 2008).

Na LMC, o hemograma é um exame laboratorial que pode ser utilizado como triagem, sendo caracterizado pela hiperleucocitose (Figura 2), normalmente com aumento de granulócitos, desvio à esquerda e basofilia. No entanto, o hemograma isolado não fecha diagnóstico para LMC, necessitando da associação de exames confirmatórios, como mielograma, biópsia de MO, cariótipo da MO, FISH (hibridização *in situ* por fluorescência) e/ou PCR (reação em cadeia da polimerase) para um diagnóstico mais preciso (CHAUFFAILLE, 2010).

O mielograma consiste na análise da MO a partir da punção do osso esterno ou das espinhas ilíacas anterior ou posterior, aspirando o sangue dos sinusoides da MO, cuja finalidade é analisar as células presentes, sendo comum a ocorrência de hiper celularidade devido à intensa proliferação de granulócitos. Na biópsia da MO, também há hiper celularidade devido ao aumento de neutrófilos (CHAUFFAILLE, 2010; SILVA et al., 2016).

Devido a presença do cromossomo Ph+, um dos exames diagnósticos envolve o cariótipo das células da MO, já que este possibilita analisar todos os cromossomos e reconhecer alterações adicionais do cromossomo Ph (MALUF; RIEGEL, 2011; HOFFBRAND; MOSS, 2013). A análise citogenética serve para avaliar se houve evolução das alterações citogenéticas, e é essencial tanto no diagnóstico da LMC como na determinação do prognóstico. Além disto, técnicas como o FISH e PCR são importantes para o diagnóstico e monitoramento do tratamento, possibilitando diferenciar a LMC de outras doenças mieloproliferativas (HAMERSCHLAK, 2008). O PCR também é indicado em casos que o cromossomo Ph não é detectado no cariótipo, mas que o rearranjo BCR-ABL pode estar presente (CHAUFFAILLE, 2010).

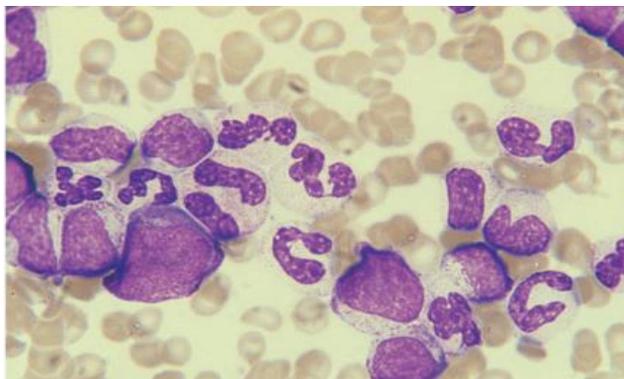


Figura 2 - Distensão sanguínea em LMC Ph+ no exame de hemograma com hiperleucocitose, presença de um promielócito, vários mielócitos, neutrófilos bastonados e segmentados. Fonte: Bain (2016).

Com o avanço científico, surgiram diferentes opções de tratamento para pacientes leucêmicos, levando em consideração o tipo de leucemia e sua extensão. Os tratamentos mais utilizados incluem o uso de inibidores da tirosina quinase, imunomoduladores, quimioterapia, radioterapia e TCTH. A terapia medicamentosa aplicada a LMC pode variar de acordo com a fase da doença (HOFFBRAND; MOSS, 2013; MELO; SILVEIRA, 2013).

Antes do desenvolvimento dos inibidores da tirosina quinase, os imunomoduladores como o interferon alfa e beta eram muito utilizados, isto devido ao princípio de modulação da resposta citogenética na LMC positiva para o cromossomo Ph. Entretanto, atualmente, os fármacos mais utilizados são os que atuam inibindo a tirosina quinase, como o imatinibe. O imatinibe é efetivo na maior parte dos pacientes com LMC devido as respostas contínuas, mas alguns indivíduos acabam apresentando resistência a este medicamento durante o tratamento, como superexpressão do BCR-ABL, evolução clonal e mutações do ABL. Medicamentos recentes, como o dasatinibe, nilotinibe e bosutinibe foram desenvolvidos para superar a resistência ao imatinibe. Portanto, a terapia medicamentosa é relevante apenas na fase inicial da doença, e consiste apenas na melhora do prognóstico e sobrevida do paciente com LMC (HAMERSCHLAK, 2008; SOUZA, 2008).

Em casos de falha na resposta terapêutica com os inibidores da tirosina quinase, pode ser efetuada a quimioterapia, normalmente utilizando hidroxiureia ou bussulfano. Além disto, a radioterapia também pode ser útil, principalmente antes do TCTH, para destruir as células tumorais ou inibir o crescimento destas. O TCTH é utilizado quando a quimioterapia isolada não funciona e em casos de evolução da doença para a fase blástica (LEE, 2008; SOUZA, 2008).

A cultura de CTs é um procedimento importante por permitir expandir estas células para que possam ser utilizadas para fins de pesquisas. Isto se deve a capacidade que as CTs possuem em se diferenciarem tanto *in vivo* como *in vitro*. As CTs são obtidas através de animais ou vegetais e, para que estas células possam expandir laboratorialmente, é necessário utilizar uma placa de Petri contendo um meio de cultura composto por nutrientes essenciais, como aminoácidos e carboidratos, para simular o organismo, além de condições adequadas de temperatura e pH (FRESHNEY, 2010; ALBERTS et al., 2017).

É de suma importância levar em consideração a forma de obtenção das CTs, pois irá variar o fator a ser adicionado ao meio. Por exemplo, as CTEs, coletadas da massa celular interna do blastocisto, podem ser expandidas em cultura desde que contenha fatores que impossibilitam sua diferenciação, pois estas se diferenciam de maneira incontrolável e indefinida. Diferente destas, as

CTAs não mantêm suas propriedades por longo tempo em cultura e podem ser induzidas à diferenciação com a administração de fatores de crescimento apropriados ou outros sinais externos (SCHWINDT; BARNABÉ; MELLO, 2005; GARCIA; FERNÁNDEZ, 2012).

Na terapia celular, o uso de CTEs propicia maior benefício do que as CTAs, isto devido a alta plasticidade por se tratar de uma CT pluripotente. A ética do uso das CTEs está relacionada com a obtenção destas células, pois são advindas da destruição de “embriões humanos” porém, é importante esclarecer que os embriões utilizados na extração dessas células são normalmente descartados por não apresentarem a capacidade de gerar vida. A maior parte dos países, bem como o Canadá, a Austrália, o Japão, a China, a Coreia e Israel aprovaram pesquisas com CTEs. Essa é também a posição de outros 63 países (ZATZ, 2004).

De acordo com a Lei Federal 11.105, de 24 de março de 2005, no Brasil, a utilização de CTEs é regulamentada tanto para pesquisa como para terapia celular. Segundo o art. 5º da Lei de Biossegurança, o uso de CTEs é permitido se as células forem obtidas a partir de embriões gerados por fertilização *in vitro*, que sejam inviáveis e estejam há mais de três anos congelados. É necessário a autorização dos genitores e liberação dos centros de pesquisa e serviços de saúde que realizam pesquisa ou terapia com CTEs, bem como pelos comitês de ética em pesquisa. Além disto, não é permitida a comercialização do material biológico (TAKEUCHI; TANNURI, 2006).

No TCTH alogênico, ou seja, de um indivíduo não aparentado a outro, é necessário a realização de alguns exames a fim de identificar um doador compatível e evitar ou reduzir o risco de rejeição ao transplante. O HLA (antígeno leucocitário humano), codificado no cromossomo 6, apresenta a função de barreira imunológica porém, este antígeno pode acarretar uma rejeição transplantária. Portanto, para a realização do TCTH, é necessário realizar testes imunológicos de compatibilidade no doador e no receptor, incluindo a tipagem sanguínea ABO para identificar o tipo sanguíneo dos indivíduos, a tipagem HLA (classe I e II) por método sorológico ou biologia molecular para detectar os antígenos leucocitários, e a prova cruzada pré-transplante (crossmatch) para a pesquisa de anticorpos pré-formados do receptor contra antígenos HLA do doador (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

Inicialmente, a busca por um doador HLA-compatível (compatibilidade total ou parcial) é baseada na execução de testes imunológicos dos familiares do paciente. Se o paciente tem um ou mais irmãos, estes serão sempre a primeira opção de doador devido a probabilidade (25%) de serem HLA-idênticos através da herança de dois haplótipos comuns. Caso não haja um doador familiar

compatível, o paciente deve ser cadastrado no Registro Brasileiro de Receptores de Medula Óssea (REREME), para possibilitar encontrar um doador não aparentado compatível no Registro Nacional de Doadores Voluntários de Medula Óssea (REDOME) ou no Banco de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário (BSCUP) e, se necessário, nos bancos internacionais. Os indivíduos que desejam se tornar doadores devem procurar um hemocentro e sanar as dúvidas a respeito da doação de MO (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015; TORRES, 2010).

O TCTH ou TMO é um método terapêutico importante no tratamento de doenças onco-hematológicas, como a LMC, e consiste em destruir a medula óssea do paciente para infundir CTs sadias por via intravenosa, a fim de restabelecer a função da MO, permitindo a hematopoese (SANTOS; SAWADA; SANTOS, 2011; ALBERTS et al., 2017; KARP, 2005). As CTs precursoras das células hematopoiéticas são obtidas através da MO, sangue periférico ou cordão umbilical e podem ser infundidas com ou sem as células do sistema imunológico (célula T, B e NK), sendo que estas células podem ser positivamente importantes no TCTH (LOPES, 2006; LI; SYKES, 2012). Além disto, considerando o tipo de doador de CTs, o TCTH pode ser alogênico, na qual as CTs provém de um doador (aparentado ou não aparentado) HLA-compatível; autólogo, que utiliza CTs do próprio paciente; ou singênico, o qual tem como doador o irmão gêmeo univitelino do paciente, que é HLA-idêntico (LOPES, 2006; PEREIRA et al., 2013).

Para a realização do TCTH, é necessário o cumprimento de requisitos básicos, como a condição clínica adequada do paciente e a disponibilidade de CTs (doador compatível, células periféricas congeladas ou sangue do cordão umbilical). Além disto, o paciente precisa de um quarto hospitalar individual, preferencialmente contendo ar condicionado com filtros de alta eficiência. Existe também a necessidade de um banco de sangue capacitado para congelar e descongelar as CTs, efetuar aféreses (separação dos componentes sanguíneos) e prover hemoderivados irradiados e filtrados em quantidade adequada. Contudo, é importante a atuação de uma equipe multidisciplinar em todo o procedimento, como médicos e enfermeiras para atuar em todo o processo do transplante e biomédicos que irão atuar na coleta de CTs periféricas, na execução de testes imunológicos de compatibilidade e na cultura de CTs. Além destes, deve haver também a participação de psicólogo, nutricionista, dermatologista, patologista, radiologista e infectologista (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015; CASTRO JUNIOR; GREGIANIN; BRUNETTO, 2001).

Durante o pré-transplante, é necessário submeter o paciente à quimioterapia intensiva de acordo com informações individuais de cada paciente (idade, quadro clínico e histórico farmacológico). A quimioterapia é efetuada em altas doses, associada ou não à radioterapia, a fim de

destruir a MO do paciente para eliminar o clone maligno e suprimir o sistema imunológico do mesmo para permitir o transplante da nova medula, reduzindo ou impedindo a rejeição da mesma. Após a quimioterapia, o paciente passa um período de aplasia medular (pancitopenia grave) devido a ação farmacológica (LOPES, 2006).

No procedimento do transplante, a coleta das CTs normalmente é efetuado através de punções nas cristas ilíacas posteriores, necessitando da administração de anestesia geral ou peridural. Entretanto, quando a coleta é realizada à partir do sangue periférico, é necessário a utilização de fatores estimuladores da colônia de granulócitos (G-CSF) para estimular a produção de CTs, estas que serão mobilizadas da MO para o sangue periférico e coletadas com auxílio de equipamentos de aférese, sendo criopreservadas até o momento do seu uso. Outro método muito utilizado é a coleta de CTs do cordão umbilical, previamente armazenado. Dentre estes métodos, o mais realizado é a coleta a partir da aspiração da MO, pois apesar de ser mais invasivo, permite aspirar um maior volume de CTs (LOPES, 2006; TIMBY; SMITH, 2005).

Após a coleta das CTs, estas são armazenadas em bolsas secas de transfusão e criopreservadas até o momento do seu uso. No momento da infusão, o procedimento é realizado pela via intravenosa do paciente, normalmente através de um catéter localizado na veia subclávia. Após realizado o transplante autólogo, alogênico ou singênico, é necessário aguardar um período até que a MO infundida comece a funcionar, processo este denominado “pega” da MO ou enxertia medular (LOPES, 2006; TIMBY; SMITH, 2005).

Assim como todas as modalidades terapêuticas da LMC, tal como de outras doenças, o TCTH apresenta desvantagens. Devido à alta administração de quimioterápicos para o tratamento da doença de base durante o pré-transplante, o TCTH pode causar uma evolução clínica fatal, isto porque deixa o paciente vulnerável a complicações como a aplasia medular, doença enxerto versus hospedeiro, infecções e problemas gastrointestinais, hepáticos, cardiopulmonares e geniturinários. Outra desvantagem é a possibilidade da ocorrência de recidiva pós-transplante. Entretanto, apesar das limitações, o TCTH apresenta vantagens para o paciente, que englobam a possibilidade de remissão completa e posterior cura da doença (MERCES; ERDMANN, 2010; CASTRO JR; GREGIANIN; BRUNETTO, 2001; LOPES, 2006).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O TCTH é uma opção terapêutica com grande positividade para o tratamento da LMC positiva para o cromossomo Ph, pois é uma modalidade potencialmente curativa. É importante ressaltar que é necessário a disponibilidade dos requisitos básicos, como doador HLA-compatível, cordão umbilical ou células saudáveis e viáveis do próprio paciente. Portanto, quanto antes a LMC é diagnosticada, mais eficaz é o tratamento e há maior porcentagem de cura. Neste sentido, é imprescindível a realização de exames de rotina, como o hemograma. Contudo, também é importante avaliar os fatores acerca do paciente e adaptar a melhor terapia para que possa reduzir ou isentar os riscos. O TCTH não está livre de efeitos colaterais, mas representa um grande avanço por melhorar a sobrevivência dos indivíduos com LMC e apresentar a possibilidade de cura.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBAS, A. K; LICHTMAN, A. H; PILLAI, S. **Imunologia celular e molecular**. 8ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.
- ALBERTS, B. et al. **Biologia molecular da célula**. 6ed. Rio grande do sul: Artmed, 2017. 1251p.
- ALMEIDA, V. L. de. et al. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA. **Quím. Nova**. v.28, n.1, p.118-129, 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422005000100021>. Acesso em: 03 mar. 2018.
- BAIN, B. J. **Células sanguíneas: um guia prático**. 5ed. Porto alegre: Artmed, 2016. p.445-450.
- BOLLMANN, P. W. e GIGLIO, A. D. Chronic myeloid leukemia: past, present, future. **Rev. Einstein**, São Paulo, 2011, v.9, n.2, p.236-243, 2011. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1679-45082011000200236&script=sci_arttext&tlng=pt>. Acesso em: 10 mar. 2018.
- CASTRO JUNIOR, C. G. de; GREGIANIN, L. J; BRUNETTO, A. L. Transplante de medula óssea e transplante de sangue de cordão umbilical em pediatria. **J. Pediatr. (Rio J.)**, Porto Alegre, v. 77, n. 5, p. 345-360, 2001 .
- CHAUFFAILLE, M. de L. L. F. Neoplasias mieloproliferativas: revisão dos critérios diagnósticos e dos aspectos clínicos. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo , v. 32, n. 4, 2010. p. 308-316.
- FRESHNEY, R.I. **Culture of animal cells: a manual of basic technique and specialized applications**. 6.ed. New York: John Wiley & Sons, 2010. 768p.
- GARCIA, S. M. L. de; FERNÁNDEZ, C. G. **Embriologia**. 3ed. Porto Alegre: Artmed, 2012. p.143-151.
- HAMERSCHLAK, N. Leucemia: fatores prognósticos e genética. **J. Pediatr. (Rio J.)**. 2008, v.84, n.4, p.S52-S57.
- HOFFBRAND, A. V. e MOSS, P, A, H. **Fundamentos em hematologia**. 6ed. Porto alegre, Artmed, 2013.
- KARP, G. **Biologia celular e molecular: conceitos e experimentos**. 3ed. Barueri: Manole, 2005. p.17-19.
- Revista Saúde UniToledo - Araçatuba, SP, v. 3, n. 2, p. 50-61, dez. 2019.

- LEE, M. L. M. Leucemia Mielóide Crônica em pediatria: perspectivas atuais. **Rev. Bras. Hematol Hemoter.**, São Paulo, v. 30, supl. 1, p. 59-65, 2008.
- LI, H. W. e SYKES, M. Emerging concepts in haematopoietic cell transplantation. **Nature reviews Immunology**. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4006975/>>. Acesso em: 09 set. 2018.
- LODISH, H. et al. **Biologia celular e molecular**. 7ed. Rio grande do sul: Artmed, 2014, 996p.
- LOPES, A. C. **Diagnóstico e tratamento**. Barueri: Manole, v.2, 2006. p.1016-1023.
- MALUF, S. W. e RIEGEL, M. **Citogenética humana**. Porto alegre: artmed, 2011. p.203-207.
- MELO, M. e SILVEIRA, C. **Leucemias e linfomas: atlas do sangue periférico**. 2ed. Rio de janeiro: Rubio, 2013. p.59-69.
- MERCES, N. N. A. das; ERDMANN, A. L. Enfermagem em transplante de células tronco hematopoéticas: produção científica de 1997 a 2007. **Acta paul. enferm.**, São Paulo, v.23, n.2, p.271-277, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-21002010000200019>. Acesso em: 01 jul. 2018.
- PEREIRA, J. Z. A. et al. Permanência do cateter de hickman em pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico: estudo retrospectivo. **Rev. Bras. Canc.**. p.539-546. 2013.
- PEREIRA, L. V. A importância do uso de células tronco para a saúde pública. **Ciênc. saúde coletiva**. 2008, v.13, n.1, p.07-14. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232008000100002>. Acesso em: 15 abr. 2018.
- SANTOS, C. L. T. dos; SAWADA, N. O. e SANTOS, J. F. L. Evaluation of the health-related quality of life of hematopoietic stem cell transplantation patients. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**. v.19, n.6, p.1322-1328, 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692011000600007&lng=en&nrm=iso&tlng=en>. Acesso em: 01 mai. 2018.
- SCHWINDT, T. T., BARNABÉ, G. F., MELLO L. Proliferar ou diferenciar? Perspectivas de destino das células-tronco. **J Bras Neurocirurg**, 2005.
- SILVA, G. C. da. et al. Diagnóstico laboratorial das leucemias mieloides agudas. **J. Bras. Patol. Med. Lab**. 2006, v.42, n.2, p.77-84.
- SILVA JUNIOR, F. C. da; ODONGO, F. C. A. e DULLEY, F. L. Células-tronco hematopoéticas: utilidades e perspectivas. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**. 2009, v.31, p.53-58.
- SILVA, P. H. da. et al. **Hematologia laboratorial: teoria e procedimentos**. Porto Alegre: Artmed, 2016. p.206-210.
- SOUZA, C. A. de. Leucemia Mielóide Crônica: novas drogas em desenvolvimento. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo, v. 30, p. 32-36, 2008.
- TAKEUCHI, C. A. e TANNURI, U. A polêmica da utilização de células-tronco embrionárias com fins terapêuticos. **Rev. Assoc. Med. Bras**. p.63-77, 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302006000200001>. Acesso em: 24 set. 2018.
- TIMBY, B. K.; SMITH, N. E. **Enfermagem médico-cirúrgica**. 8ed. Barueri:Manole, 2005. p.214-215.
- TORRES, M. A. **Human leukocyte antigens (HLA): informações básicas para um hematologista**. In: HAMERSCHLAK, Nelson (Org.). Manual de hematologia, Barueri: Manole, 2010. p.425- 430.
- TRELA E., GLOWACKI, S., BLASIAK, J. **Therapy of Chronic Myeloid Leukemia: Twilight of the Imatinib Era?** ISRN Oncology 2014. Disponível em: < <https://www.hindawi.com/journals/isrn/2014/596483/>>. Acesso em: 23 set. 2018.
- ZATZ, M. Clonagem e células-tronco. **Rev. Estud. Av**. São Paulo, v.18, n.51, 2004. p. 247-256. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-40142004000200016>. Acesso em: 20 ago. 2018.