

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO – GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS COMO TRATAMENTO PARA ANEMIA FALCIFORME

Letícia Monte dos Santos¹
Milton Rego de Paula Junior²

RESUMO

A anemia falciforme é a doença monogênica mais comum no Brasil, causando a produção de hemoglobina anormal e a formação de hemácias em formato de foice. Essa condição resulta em uma diminuição significativa da expectativa de vida do paciente, e o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é, atualmente, o único tratamento com potencial de cura, restabelecendo a hematopoiese normal. Desse modo, este trabalho elaborou uma revisão narrativa sendo seu objetivo descrever a anemia falciforme e enfatizar a importância do TCTH como tratamento. Com isso, notou-se que uma avaliação pré-transfusional criteriosa e um monitoramento rigoroso durante e após o transplante são aspectos cruciais para um bom prognóstico. Se verificou também que, apesar dos desafios, mais de 80 % dos pacientes que se submetem a esse procedimento ficam livres de transfusões sanguíneas frequentes e das manifestações clínicas associadas a doença. Assim o TCTH representa uma esperança de cura, proporcionando uma melhoria significativa na qualidade de vida.

Palavras-chave: anemia falciforme; tratamento; transplante de células tronco hematopoiéticas; células-tronco.

HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION AS A TREATMENT FOR SICKLE CELL ANEMIA

ABSTRACT

Sickle cell anemia is the most common monogenic disease in Brazil, causing the production of abnormal hemoglobin and the formation of sickle-shaped red blood cells. This condition results in a significant reduction in the patient's life expectancy, and hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is currently the only treatment with a potential cure, restoring normal hematopoiesis. Thus, this study sought to draw up a narrative review with the aim of describing sickle cell anemia and emphasizing the importance of HSCT as a treatment. As a result, it was noted that careful pre-transfusion assessment and rigorous monitoring during and after transplantation are crucial aspects for a good prognosis. It was also found that, despite the challenges, more than 80% of patients who undergo this procedure are free of frequent blood transfusions and the clinical manifestations associated with the disease. Thus, HSCT represents hope for a cure, providing a significant improvement in quality of life.

Keywords: sickle cell anemia; treatment; hematopoietic stem cell transplantation, stem cell.

¹ Graduanda do Curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – CEUB.

² Professor do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – CEUB

1 INTRODUÇÃO

As hemoglobinopatias constituem em distúrbios de origem genética que alteram a estrutura da hemoglobina (Hb). Essas mutações podem gerar alterações qualitativas ou quantitativas, ocasionando a diminuição, erros ou ausência da síntese das cadeias globínicas da hemoglobina. Entre essas alterações, as mais comuns e de maior relevância clínica, são a anemia falciforme (AF) e a talassemia, sendo a anemia falciforme a de maior importância para a saúde pública brasileira. Estima-se que no Brasil, 60 mil e 100 mil pessoas tenham a anemia falciforme (homozigose HbSS) ou alguma doença falciforme (heterozigose composta – (heterozigose composta – doença da hemoglobina C (SC), doença da hemoglobina D (SD) ou associada à talassemia alfa ou beta). Assim, a AF é a doença hereditária monogênica mais frequente no Brasil, diminuindo a expectativa de vida dos pacientes significativamente, levando, a maioria, a óbito ainda na segunda década de vida (ALMEIDA, 2018; BRASIL, 2022).

A AF também conhecida como drepanocitose, resulta em uma anemia hemolítica de herança autossômica recessiva, onde a homozigose para hemoglobina S (HbSS) formará hemácias em forma de “foice”, também conhecidas como drepanócitos. O quadro do paciente costuma ser de anemia, icterícia e hepatoesplenomegalia, que são resultados da hemólise dos eritrócitos causados por sua falcização. Essa alteração estrutural leva à perda da capacidade de deformabilidade dessas células, causando uma rigidez e levando às crises vasculares. Essas crises são manifestações agudas, e se caracterizam como crises de obstrução vascular que levarão a episódios dolorosos, crises aplásticas, hemolíticas e de sequestro esplênico (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013; PARK, 2020).

Observando a grande prevalência dessa doença no Brasil, o Ministério da Saúde criou em 2001 o programa nacional de triagem neonatal, através do teste do pezinho, o qual passa a ter um papel fundamental no rápido diagnóstico de diversas doenças congênitas como a anemia falciforme, o tornando obrigatório e gratuito. Facilitando assim a rápida introdução do tratamento a fim de amenizar manifestações clínicas e episódios de crises. Para isso, as alternativas terapêuticas mais comuns e disponíveis são a hidroxiúreia (HU) e o transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH). A HU aliada com transfusão de sangue visa minimizar os sintomas e a quantidade de eritrócitos anormais, entretanto nem todos os pacientes são responsivos a esse tratamento. Já o TCTH é o único tratamento disponível que visa uma possível cura (BRASIL, 2018; SOUZA, 2016).

O TCTH é abordagem que compreende a substituição da medula óssea que não está funcionando adequadamente por células-tronco hematopoiéticas saudáveis de um doador. O propósito é eliminar as células anormais e restabelecer a produção normal de células sanguíneas. Assim as hemácias falciformes são eliminadas, prevenindo, a hemólise e as complicações decorrentes dos episódios de obstrução dos vasos sanguíneos, que são características da doença, aumentando a expectativa de vida e melhorando a qualidade de vida (MORAES *et al.*, 2022).

Portanto, com a grande incidência da anemia falciforme no Brasil, é necessário um maior número de estudos na área, principalmente para o tratamento desse quadro clínico tão variável, onde os fatores genéticos e ambientais têm um papel fundamental nas variações de gravidade da doença (BRASIL, 2018). Assim, o objetivo deste trabalho é descrever a anemia falciforme e demonstrar a importância do transplante de células-tronco hematopoiéticas para o tratamento dessa patologia, que tem sido apontada como uma questão de saúde pública, pela sua prevalência e morbimortalidade.

2 MÉTODO

A presente pesquisa foi desenvolvida através de uma revisão bibliográfica sobre a anemia falciforme e seus tratamentos, especificamente transplante de células tronco hematopoiéticas. Foram selecionados artigos publicados entre os anos 2015 até o ano de 2023, que abordam sobre a anemia falciforme, seus tratamentos e transplante de células-tronco hematopoiéticas. Artigos anteriores ao período selecionado foram usados como orientadores para a escrita e para demonstrar resultados do tratamento.

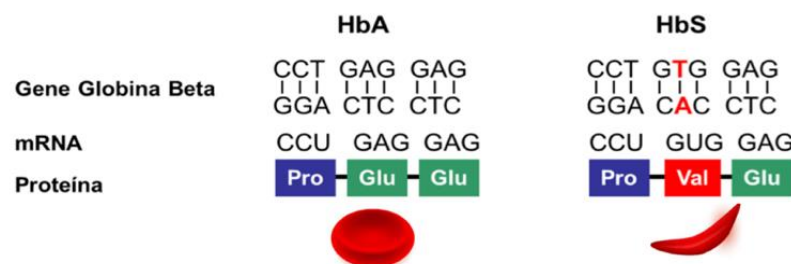
Para o levantamento bibliográfico foi utilizado palavras-chaves em língua portuguesa e inglesa: anemia falciforme (sickle cell anemia); tratamento (treatment); TCTH; transplante de células tronco (stem cell Transplantation). A busca foi executada nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Google Acadêmico.

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 Fisiopatologia da anemia falciforme

A anemia falciforme é uma doença hemolítica autossômica recessiva, exclusiva de pessoas homozigóticas para HbS, que é originada por uma mutação de ponto, a qual altera uma base na sexta posição da cadeia beta globínica, no cromossomo 11. Nessa mutação, ocorre a substituição de uma adenina por uma timina (GAG → GTG), levando à troca de um ácido glutâmico por uma valina (Glu → Val), como mostrado na Figura 1. Essa modificação estrutural na cadeia globínica desencadeia uma série de complicações clínicas associadas à doença. Devido ao fato de uma única mutação resultar em uma variedade tão ampla de consequências, a anemia falciforme é considerada uma condição pleiotrópica (ALMEIDA; DIAS, 2022).

Figura 1 - Mutação pontual que gera a anemia falciforme



Fonte: Adaptado de LIMA, 2018.

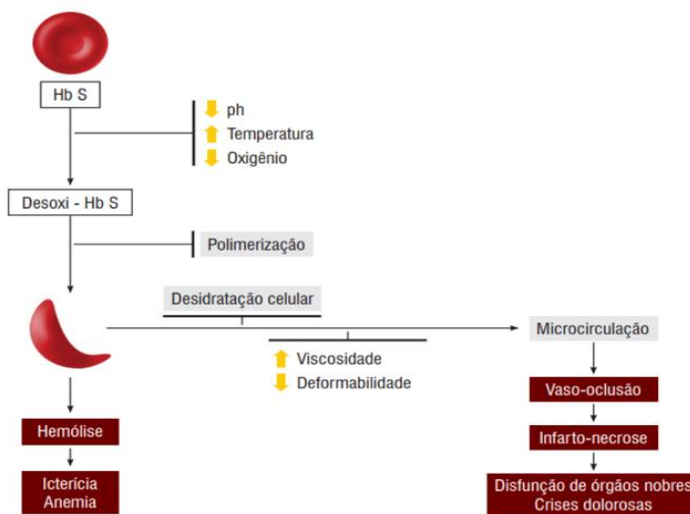
Essa substituição do ácido glutâmico pela valina resulta em uma molécula de hemoglobina menos negativa, predispondo à polimerização dessa em situações de baixa oxigenação. Essa mutação pontual provoca falcização das hemácias, comprometendo a fluidez do sangue, causado por uma maior aderência das células ao endotélio dos vasos, desencadeando fenômenos inflamatórios, ativando leucócitos e a cadeia de coagulação, e com tudo isso, prejudicando o transporte eficaz de oxigênio pelo corpo, que desencadeará a formação de crises vasoclusivas, as quais levam a episódios de dor intensa e danos aos tecidos, características da anemia falciforme. Além disso, em decorrência da polimerização da

hemoglobina, há o aumento das concentrações de hemoglobina corpuscular média (CHCM) e a alteração da membrana eritrocítica, fazendo com que os glóbulos vermelhos enfrentam uma taxa aumentada de hemólise, o que leva a uma vida útil reduzida das hemácias induzindo ao quadro de anemia hemolítica (SILVA, 2021).

3.1.1 Processo de falcização

A falcização é o processo pelo qual as hemácias se transformam em drepanócitos, adquirindo a forma de uma foice, devido à formação de longos polímeros compostos por hemoglobinas polimerizadas. Essa alteração estrutural acontece em hemácias, contendo altas quantidades de hemoglobina S, quando expostas a baixas concentrações de oxigênio. Isso ocorre devido à polimerização intracelular da HbS na forma desoxigenada levando a formação dos polímeros que resultarão em cristais de HbS, também conhecidos como tactóides. Quando essa transformação ocorre, as hemácias mudam de um estado solúvel para um estado insolúvel e tornam sua morfologia mais alongadas e achatadas, como ilustrado na figura 2. É importante ressaltar que esse processo é, normalmente, reversível após a reoxigenação, ocorrendo a despolimerização e a volta ao estado normal (TEIXEIRA, 2020; INUSA *et al.*, 2019).

Figura 2 – Processo de falcização e suas consequências



Fonte: CASTRO, 2017.

A desoxi-hemoglobina S altera a viscosidade no interior da hemácia, tornando o eritrócito insolúvel e rígido, modificando assim a membrana eritrocitária. Com isso, prejudicando a função da bomba de sódio e potássio, resultando na desidratação da célula devido à perda de água e potássio, levando a um aumento na densidade celular, facilitando o acúmulo de HbS. Paralelamente, ocorre um aumento na concentração intracelular de cálcio. Essa mudança prejudica a permeabilidade celular e eleva a CHCM. Após repetidos episódios de falcização e desfalcização, os eritrócitos ficam cada vez mais desidratados, que permanecem rígidos e seu interior mais viscosos. Assim, lesionando a membrana eritrocítica e tornando as hemácias falcizadas definitivamente, mesmo após a reoxigenação e sem que ocorra a polimerização intracelular (RANGEL *et al.*, 2021; SOUZA, 2016).

Importante ressaltar, que o grau de polimerização e consequentemente a gravidade da crise falcêmica, depende de vários fatores, além da concentração de oxigênio, incluindo pH

(potencial hidrogeniônico), temperatura, concentração intracelular de HbS, a CHCM, o nível de desidratação celular e a presença de hemoglobinas normais, como hemoglobina fetal (HbF) que não sofre polimerização. E são esses vários fatores que adicionados ao grau de acometimento genético de cada indivíduo, que resultará na variedade de manifestações clínicas de cada pacientes, como se pode ver na figura anterior (MACHADO *et al.*, 2021).

3.1.2 Quadro clínico e laboratorial

O quadro clínico dessa patologia é extremamente variável, podendo inclusive alternar de fases assintomáticas, ditas estáveis e fases agudas sintomáticas, chamadas de crises de falcização. As principais manifestações derivam da vaso-oclusão, que pode gerar episódios dolorosos, síndrome torácica aguda (STA), acidente vascular encefálico (AVE), úlcera de perna, priapismo, dactilite, retinopatia, complicações cardíacas e renais. A anemia hemolítica também pode influenciar nas manifestações clínicas, levando a quadros hemolíticos, icterícias e hepatoesplenomegalia. Esses sintomas vão variar de acordo com a quantidade de HbS presente nas hemácias, na taxa de oxigenação e na quantidade de Hb fetal circulante. Por exemplo, neonatos não apresentam sinais e sintomas porque suas taxas de Hb F são muito altas, os protegendo contra o processo de falcização, já que essa hemoglobina não sofre polimerização como a Hb S. Assim começando a ter sinais e sintomas da AF após 6 meses, quando os níveis de HbF começam a cair e as taxas de HbS aumentar (SOUSA *et al.*, 2021; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

Por isso, desde o ano de 2001, todos os recém-nascidos passam por triagem neonatal por meio do teste do pezinho, um procedimento obrigatório e gratuito fornecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Esse teste visa identificar doenças genéticas, inclusive a AF, utilizando métodos confirmatórios. Essas técnicas são aquelas que confirmam a presença da hemoglobina S circulante, podendo ser realizada por meio da eletroforese (ilustrada na figura 3), focalização isoelétrica e/ou cromatografia líquida de alta performance (HPLC). Com isso, o diagnóstico é feito de forma mais rápida e a introdução ao tratamento ocorre precocemente, evitando complicações (DE ALMEIDA; BERETTA, 2017).

Figura 3 – Eletroforese de paciente com anemia falciforme

ELETROFORESE DE HEMOGLOBINA		
Hemoglobina A2	3,9 %	Valor de Referência: De 1,5 a 3,5 %
		De 0 a 7 dias: Até 84,0%
		De 8 a 60 dias: Até 77,0%
		De 2 a 4 meses: Até 40,0%
Hemoglobina Fetal	4,7 %	De 4 a 6 meses: Até 7,0%
		De 7 a 12 meses: Até 3,5%
		De 12 a 18 mese: Até 2,8%
Hemoglobina S	91,4 %	Adulto: De 0,0 a 2,0% 0,0%

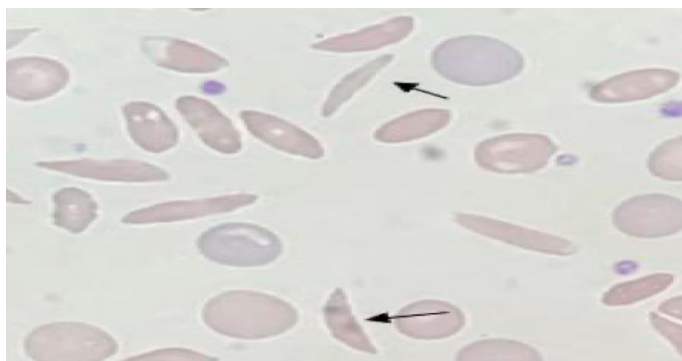
Material: SANGUE TOTAL Método: Eletroforese em Capilar

Fonte: MEIRA, 2021.

Diversos exames adicionais são cruciais para triar e monitorar o estado clínico de pacientes com anemia falciforme, considerando as fases estáveis e as crises falcêmicas. O hemograma é frequentemente o primeiro exame pedido, mostrando níveis baixos de hemoglobina, mas índices hematimétricos normais (anemia normocítica e normocrômica). O RDW geralmente é elevado devido à presença de anisocitose (variação de tamanhos de

hemácias) e poiquilocitose (variação de formas). Testes de falcização permite a observação de drepanócitos (como mostrado na figura 4), e de solubilidade, indica a presença de hemoglobina mutada, assim auxiliam na triagem diagnóstica. Em fases estáveis, não há alterações notáveis nos leucócitos ou plaquetas, mas durante crises falcêmicas, há um aumento nos leucócitos, frequentemente acompanhado de neutrofilia. A elevação dos reticulócitos, bilirrubina indireta, LDH e AST indica hemólise, uma característica na anemia falciforme (ALVES *et al.*, 2021)

Figura 4 – Distendido de sangue periférico com hemácias em forma de foice



Fonte: MEIRA, 2021.

Assim, um diagnóstico precoce aliado a um acompanhamento contínuo desempenha um papel fundamental no prognóstico do paciente, já que permite a introdução do tratamento necessário, contribuindo para evitar a recorrência de crises agudas e evolução para complicações graves (DE OLIVEIRA *et al.*, 2022).

3.2 Principais tratamentos para anemia falciforme

A anemia falciforme, é uma patologia grave que pode reduzir a expectativa de vida do paciente através das complicações agudas e crônicas ao longo da vida do paciente. No Brasil é uma condição de alta prevalência e morbidade, e por isso motivou a criação, em 2005, do Programa Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme e Outras Hemoglobinopatias (PNAIPDF) pelo Ministério da Saúde, com foco em fornecer assistência completa, desde o diagnóstico até o tratamento. No entanto, como a anemia falciforme não possui um tratamento específico, foram estabelecidas estratégias preventivas para evitar sintomas e complicações, visando melhorar a qualidade de vida e minimizar riscos (SOUZA; SANTOS; DE SOUZA, 2021).

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a doença falciforme, existem duas abordagens terapêuticas para o manejo dessa condição, a medicamentosa e a não medicamentosa. A terapia medicamentosa é dividida em duas: a terapia principal, a qual inclui a utilização da hidroxiúreia, e a terapia adjuvante que, envolve uma série de medicamentos destinados a prevenir complicações e gerenciar as intercorrências associadas à doença. Já o tratamento não medicamentoso inclui o transplante de células tronco hematopoiético (TCTH), que é o único que tem caráter curativo, visando o restabelecimento da hematopoiese normal (BRASIL, 2018; SOUZA; SANTOS; DE SOUZA, 2021).

A Hidroxiúreia é a terapia principal, estimulando a produção de hemoglobina fetal e

inibindo a formação de células falciformes. Na terapia adjuvante, incluem-se a penicilina, como medida de profilaxia contra infecções bacterianas; analgésicos, para o alívio e controle das manifestações dolorosas; anti-inflamatórios, para o tratamento das crises vasclusivas; e ácido fólico, devido à natureza crônica da anemia presente na doença falciforme. E para além dessas alternativas, a transfusão sanguínea pode ser uma opção, que tem como objetivo aumentar as taxas de hemoglobina melhorando a oxigenação e diminuir os níveis circulantes de hemoglobina S. No entanto, é importante observar que todas essas terapias são paliativas, apenas o TCTH possui potencial curativo (BRANDOW *et al.*, 2022; NOVA, 2022; PORTO, 2020).

3.3 Transplante de células tronco hematopoiéticas

As células-tronco hematopoiéticas (CTHs) são células com a capacidade de se autorrenovar e se diferenciar em uma variedade de células encontradas no tecido sanguíneo e no sistema imunológico. Assim o transplante com essas células é uma abordagem terapêutica utilizada para tratar uma variedade de doenças, incluindo distúrbios hematológicos, imunológicos e oncológicos. Essa técnica envolve a substituição da medula óssea disfuncional por células-tronco hematopoiéticas saudáveis, com o objetivo de eliminar as células patológicas e restaurar a hematopoiese normal. O procedimento é realizado através da infusão de CTHs saudáveis, que podem ser obtidas da medula óssea, do sangue periférico ou do cordão umbilical, tanto do próprio paciente quanto de um doador compatível (MORAES *et al.*, 2022; SOUZA, 2016).

O TCTH é dividido em três fases distintas: a pré-transplante, o transplante (também conhecido como "dia zero") e o pós-transplante. Na fase de pré-transplante, o paciente passa por um processo de preparação para receber as células saudáveis. Isso envolve o condicionamento com quimioterapia e, às vezes, radioterapia, com o propósito de eliminar as células doentes e criar um ambiente propício para o enxerto das novas células-tronco. Durante essa fase, começa-se uma contagem regressiva que culmina no dia zero, que inicia a segunda etapa, que é o próprio transplante, onde o paciente recebe as células-tronco previamente coletadas. A terceira fase começa no dia seguinte do transplante, e envolve o acompanhamento contínuo do paciente para avaliar sua evolução e prognóstico. Durante essa fase, são realizados exames e monitoramento para garantir que as novas CTHs estejam se desenvolvendo adequadamente e para identificar eventuais complicações ou rejeições do enxerto (FIGUEIREDO *et al.*, 2019).

3.3.1 Tipos de transplante

Existem dois principais tipos de transplante de células-tronco: o autólogo e o heterólogo/alogênico. No transplante autólogo, as CTHs são coletadas do próprio paciente, geralmente a partir do sangue periférico ou da medula óssea. Essa abordagem é usada em alguns tratamentos de doenças hematológicas e oncológicas, quando as células do próprio paciente podem ser utilizadas com segurança, assim minimizando o risco de rejeição do enxerto, uma vez que as células são 100% compatíveis com o sistema imunológico do próprio paciente. O processo começa com a fase de mobilização, na qual o paciente recebe um fator de crescimento para estimular a produção dessas células que posteriormente, serão coletadas e armazenadas para uso futuro. Nesse tipo de transplante um passo fundamental é o processo de criopreservação. Esse procedimento envolve o congelamento das CTHs por meio da administração de agentes criopreservadores e um resfriamento gradual. Isso permite a

conservação das células a longo prazo, garantindo sua viabilidade até o momento do transplante (REMIGIO, 2022).

O outro tipo de transplante é o heterólogo/alogênico, onde as células-tronco são obtidas de doadores através do cordão umbilical, medula óssea ou sangue periférico. Os doadores podem ser aparentados do paciente ou do banco de medula (não aparentados/voluntários). Existe outra possibilidade de doador que é o singênico, que consiste no caso do paciente ser gêmeo univitelino o que resultaria numa compatibilidade de 100%, que seria a opção ideal. A compatibilidade entre o doador e o receptor é avaliada com base nos antígenos leucocitário humanos (HLA) e quanto maior a compatibilidade HLA entre doador e receptor, menor é o risco de complicações e reações adversas como rejeição, falha no desenvolvimento do enxerto ou o aparecimento da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) (OLIVEIRA, 2022; SILVA; SALIM, 2022).

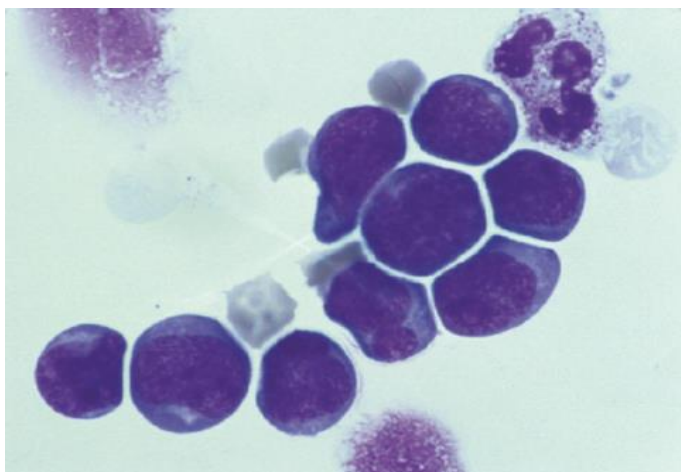
Antes de receber as células doadas, o paciente passa pela fase de condicionamento, que é o processo que envolve a administração de altas doses de quimioterapia e/ou radioterapia com o objetivo de eliminar as células da medula óssea do paciente, criando um estado temporário de aplasia. Uma vez concluída a fase de condicionamento, as células tronco previamente armazenadas são infundidas de volta ao paciente por via intravenosa. Isso permite que essas células se instalem na medula óssea, repovoem o sistema hematopoiético e restabeleça a homeostasia (NASCIMENTO; FEDERIGE 2016).

3.3.2 Fontes de células tronco

São três as fontes possíveis de obtenção de células-tronco hematopoiéticas. A primeira e mais conhecida é a medula óssea, onde o procedimento envolve a realização de punções na crista ilíaca do doador. Esse processo requer a internação do doador e o uso de anestesia geral, sendo considerado um procedimento invasivo. Para que essa doação seja bem-sucedida, é necessário aspirar um volume mínimo de 10 ml/kg de peso do receptor em termos de células. A medula coletada é então injetada em uma bolsa apropriada, que contém um anticoagulante, geralmente heparina, para evitar a coagulação do material coletado. É fundamental destacar que, para o transplante de medula óssea, é necessária uma compatibilidade total do HLA entre o receptor e o doador. Portanto, amostras de sangue de ambos são minuciosamente analisadas para avaliar qualquer possível incompatibilidade antes de prosseguir com a doação (ASSUNÇÃO, 2022).

A segunda fonte é o sangue periférico, no qual a coleta de CTHs é feita por aférese, o que significa que o sangue total do paciente passa por um processo de "filtração", no qual as células-tronco são separadas e coletadas, enquanto os outros componentes sanguíneos são devolvidos à circulação sanguínea do paciente. Um aspecto vantajoso desse método é que não requer internação e pode ser realizado no próprio hemocentro. No entanto, é importante notar que o sangue periférico geralmente possui uma baixa concentração de CTHs circulantes, necessitando de uma mobilização dessas. Portanto, o doador precisa de preparação prévia, com a administração de fatores mobilizadores de células-tronco, a fim de aumentar a concentração das células CD34 + no dia da coleta, como ilustrada na figura 5 (ANGELICA; TRIGOSO, 2018).

Figura 5 – Células CD34 + no sangue periférico



Fonte: HOFFBRAND; MOSS, 2018.

O cordão umbilical é a terceira fonte de coleta de células-tronco. Após o nascimento do bebê, o sangue que permanece no cordão umbilical é retirado e coletado em uma bolsa própria. No laboratório, essas células são quantificadas e passam por testes de compatibilidade HLA, além de rastreamento de doenças infecciosas e genéticas. Uma vez aprovadas, as células são liberadas para armazenamento por meio da criopreservação, tornando-as disponíveis para uso em transplantes futuros. O uso de células-tronco do cordão umbilical permite uma restrição menor de compatibilidade entre receptor e doador, em comparação com outras fontes, além de ser menos invasiva. No entanto, a quantidade de células disponíveis a partir do cordão umbilical é geralmente menor em comparação com as outras técnicas de coleta (OLIVEIRA, 2023).

3.3.3 Condicionamento

O condicionamento, como mencionado anteriormente, ocorre no período pré-transplante, quando o paciente prepara o seu corpo para receber as células-tronco saudáveis. Esse processo pode ser realizado de duas maneiras: mieloablativa e não mieloablativa. Na mieloablativa, são administradas altas doses de quimioterapia e/ou radioterapia com o objetivo de eliminar completamente a medula óssea disfuncional do paciente. Por outro lado, na abordagem não mieloablativa, são utilizadas terapias menos agressivas, apenas reduzindo a quantidade de células prejudiciais (DA SILVA, 2019).

No regime não mieloablativo, há um risco maior de insucesso do transplante e uma probabilidade aumentada de recorrência do problema original. No entanto, devido à sua menor toxicidade, esse regime é recomendado para pacientes mais debilitados, idosos e crianças que não toleram bem o regime mieloablativo. Além disso, as taxas de mortalidade associadas ao regime não mieloablativo costumam ser inferiores às observadas com o regime mais agressivo. No entanto, ainda prevalece uma preferência por regimes mieloablativos, principalmente para reduzir o risco de rejeição do transplante. A escolha entre essas duas opções depende das características individuais do paciente e das condições da doença a ser tratada (ESTEVES, 2017).

3.3.4 Critérios para indicação de TCTH em pacientes com AF

O Ministério da Saúde incorporou ao Sistema Único de Saúde (SUS), em 2015, o procedimento de TCTH alogênico como uma alternativa para o tratamento da anemia falciforme. É o único tratamento capaz de eliminar os drepanócitos, assim prevenindo a hemólise e as inflamações causadas pelos processos vaso-oclusivos característicos da doença. Como resultado, o TCTH possibilita a restauração da circulação de hemácias normais no organismo do paciente, oferecendo uma perspectiva de tratamento promissora para essa condição. Porém não são todos os pacientes que têm indicação para esse procedimento, há uma criteriosa avaliação (BRASIL, 2015; OLIVEIRA, 2022).

A seleção de pacientes para o transplante não estabelece um limite de idade, mas é conduzida de maneira extremamente criteriosa, principalmente devido à falta de fatores prognósticos bem estabelecidos para essa doença e à considerável variabilidade dos quadros clínicos dos pacientes. Entre os critérios estão a disponibilidade de um doador HLA- idêntico, falhas no uso de hidroxiúrea em um período de seis meses e que ele apresente pelo menos uma das condições descritas na Tabela 1 (NASCIMENTO, 2016).

Tabela 1: Condições para indicação do TCTH para paciente com AF

Critérios de indicação
Acidente vascular encefálico (AVE) ou evento neurológico com mais de 24 horas de duração
Doença cerebrovascular
Síndrome Torácica Aguda (STA)
Mais de duas crises vasoclusivas graves
Episódio de priapismo recorrente
Aloimunização com dois ou mais anticorpos
Osteonecrose em mais de uma articulação
Presença de cardiomiopatia

Fonte: Adaptado de BRASIL, 2015; OLIVEIRA, 2022.

Portanto, é necessário avaliar cuidadosamente o benefício dessa terapêutica potencialmente curativa, considerando o risco associado de toxicidade e mortalidade, que gira em torno de 10%. O Comitê de Hemoglobinopatias do Consenso Brasileiro de TCTH recomenda que todos os fatores de risco para o paciente sejam minuciosamente considerados, abrangendo aspectos clínicos, laboratoriais, bem como fatores sociais e econômicos (CASTRO, 2017).

3.3.5 Resultados do tratamento de AF com células tronco

Após a realização do TCTH, entre 10 e 14 dias, observa-se a “pega” do enxerto, quando se visualiza um rápido aumento no número de células na medula óssea, resultando no repovoamento com células hematopoiéticas saudáveis. Na maioria dos pacientes submetidos ao procedimento, as contagens de eritrócitos, leucócitos e plaquetas retornam ao normal, e após o restabelecimento da hematopoiese, a taxa de sobrevivência livre de doença é de 80% a 85%, o que significa que muitos pacientes ficam livres de transfusões sanguíneas frequentes e, principalmente, das crises oclusivas associadas à anemia falciforme. Isso representa uma melhoria significativa na qualidade de vida desses pacientes (SOUZA, 2016).

Entretanto, é importante ressaltar que logo após o transplante, pode ocorrer diversos efeitos adversos que precisam ser monitorados de perto. Entre esses efeitos os mais comuns

são doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) que afeta 60 a 80% dos pacientes, infecções bacterianas ou virais e o quimerismo, que é a coexistência de células geneticamente diferentes num mesmo organismo. Esse evento pode ser completo, onde toda a celularidade é do doador, ou misto quando há a coexistência de células do receptor e do doador. A monitorização desse estado é fundamental para prever a eficácia do enxerto e analisar a possibilidade da recidiva da doença (BOAVENTURA; CRUZ, 2021; DA SILVA et al, 2021).

Muitas pesquisas são feitas para determinar os riscos e benefícios da TCTH. Um dos maiores estudo sobre esse procedimento em doenças falciformes envolveu 1.000 pacientes submetidos ao transplante com doadores HLA-idênticos. Foi feita um coorte retrospectivo internacional, onde levantou dados de 1986 a 2013 de diversos centros de pesquisa e bancos de dados. Nele se mostrou que 87% desses pacientes passaram por um regime de condicionamento mieloablativo, enquanto 13% receberam condicionamento de intensidade reduzida. A fonte de células tronco-hematopoiéticas foi de medula óssea em 84%, cordão umbilical 9% e sangue periférico 7%. A maioria dos pacientes tinham menos de 16 anos, embora 154 pacientes fossem adultos, variando entre 16 e 54 anos. Os resultados do estudo demonstraram que 23 pacientes enfrentaram falhas no enxerto e 7% dos pacientes não sobreviveram ao procedimento. No entanto, a taxa de sobrevida livre de eventos em 5 anos foi de 91,4%, e a sobrevida global atingiu 92,9%. Nesse estudo se identificou importantes fatores de risco associados à sobrevida, primeiramente a idade, onde pacientes com idades inferiores a 16 anos tem taxa de sobrevivência de 95%, enquanto os com mais de 16 anos, essa taxa diminui para 80%. Outro fator é a fonte de CTH, verificou-se que os enxertos provenientes do sangue periférico estavam associados a uma taxa de mortalidade mais elevada em comparação com outras fontes (GLUCKMAN et al, 2017).

Outro estudo prospectivo, realizado na Bélgica, analisou 50 pacientes diagnosticados com AF submetidos a TCTH com doadores HLA-idênticos. Os pacientes foram divididos em dois grupos: o primeiro grupo incluiu 36 pacientes, com idade média de 8,6 anos, que sofriam com frequentes crises dolorosas, convulsões, STA, osteonecrose e AVE. O segundo grupo era composto por 14 crianças, com idade média de 2 anos, que não apresentavam complicações da doença. No primeiro grupo, a taxa de sobrevivência geral foi de 88%, a taxa de sobrevivência livre de eventos no primeiro ano 76% e a taxa de sobrevivência livre de doença, após o transplante 88%, e no segundo grupo, essas taxas foram de 100%, 93% e 93%, respectivamente. Depois do procedimento, nenhum paciente apresentou manifestações clínicas relacionadas à AF, e eventos adversos como óbitos, quimerismo misto, falha do enxerto e recidivas, ocorreram mais frequentemente no primeiro grupo em comparação ao segundo. DECH aguda foi observada em 20 pacientes, enquanto a DECH crônica afetou 10 deles. Assim, o estudo ressaltou dois fatores importantes a idade e as complicações advindas da doença. Quanto mais novo, menos complicações decorrentes das crises ocorreram e menos o organismo foi afetado, facilitando a recuperação após transplante (COSTA et al, 2019).

Lucarelli e colaboradores conduziram um estudo entre 2004 e 2009, envolvendo 11 pacientes com uma idade média de 12 anos, todos diagnosticados com AF sintomática e que apresentavam complicações decorrentes de crises obstrutivas: STA, AVE, necrose óssea, transfusões sanguíneas frequentes etc. Após a realização do TCTH com HLA-idêntico, oito dos pacientes desenvolveram DECH, todos tratados usando terapia com esteroides. 11 pacientes sobreviveram, e o paciente restante estava em tratamento com imunossupressores para DECH crônico e faleceu de pneumonia um ano após o transplante. Nenhum paciente apresentou complicações adicionais relacionadas à anemia falciforme depois do tratamento.

Assim, foi constatado que a probabilidade de sobrevivência e de sobrevivência livre da doença era de 90% após 5 anos. Nesse trabalho confirmou-se que a TCTH de HLA idêntico deve ser considerada o mais eficiente para curar crianças com AF (LUCARELLI *et al.*, 2012; SOUSA, 2016).

Entre 2008 e 2017, um estudo revisional feito nos Estados Unidos acompanhou 950 pacientes com doença falciforme em idades variando de 1 a 57 anos que haviam passado por transplantes bem-sucedidos e estavam vivos após dois anos. O objetivo era investigar a possibilidade de alcançar uma sobrevivência prolongada, particularmente em adultos jovens e pacientes que haviam recebido enxertos de doadores não relacionados compatíveis com HLA. Dos 950 pacientes envolvidos no estudo, 66% haviam recebido enxertos de irmãos compatíveis com HLA, 13% de parentes com HLA haploidênticos, 10% de doadores não relacionados compatíveis com HLA e 11% de doadores não relacionados não compatíveis com HLA. Desses pacientes, 27 faleceram após o período de dois anos, nos quais 5 ocorreram em pacientes com 12 anos de idade ou menos, enquanto 22 ocorreram em pacientes mais velhos. Além disso, entre os óbitos, 9 mortes ocorreram em receptores de enxertos com HLA compatível, 5 ocorreram em pacientes que haviam recebido enxertos de parentes haploidênticos compatíveis, e 13 óbitos ocorreram após transplantes de doadores não relacionados compatíveis. No final, o estudo identificou dois fatores de risco significativos para a mortalidade tardia: idade mais avançada e transplante de enxertos de doadores não relacionados compatíveis com HLA. Ficou evidente que o risco de mortalidade era três vezes maior em pacientes que haviam recebido enxertos de doadores não relacionados em comparação com aqueles que haviam recebido enxertos de irmãos compatíveis com HLA (MARTIN *et al.*, 2022).

No Brasil, o Centro de Terapia Celular da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp), sediado na Universidade de São Paulo (USP), desempenhou um papel pioneiro na realização de TCTH, tendo oferecido o tratamento experimentalmente a 27 pacientes com AF. Em 2007, um estudo envolvendo 7 pacientes, com uma média de 12 anos de idade e indicações que incluíam AVE, síndrome torácica aguda (STA), priapismo e aloimunização, foi publicado. Destes pacientes, 3 receberam condicionamento mieloablativo e 4 passaram por condicionamento não mieloablativo. A fonte de células-tronco foi a medula óssea em seis pacientes e sangue periférico em um paciente. Deste grupo, dois pacientes desenvolveram a DECH, um não sobreviveu, enquanto o outro respondeu ao tratamento. Dois pacientes se tornaram quimeras completas e dois apresentaram quimerismo misto. Os últimos não manifestaram mais sintomas clínicos da doença. Porém dois pacientes tiveram reconstituição autóloga e recorrência da doença (SIMOES *et al.*, 2007; TOLEDO, 2015; CASTRO, 2017).

Sabendo a dificuldade de encontrar doadores HLA idêntico, um grupo da USP desenvolveu estratégias para melhorar resultados obtidos com TCTH haploidênticos, já que esse tipo de doação está relacionado com mais complicações pós enxerto. No período de 2016 a 2021, realizaram seis TCTH em meninas com doença falciforme com idades entre 3 e 18 anos. Duas dessas pacientes tinham doadores HLA-idênticos aparentados, enquanto as outras quatro receberam transplantes de pais haploidênticos, com a fonte de células-tronco sendo a medula óssea em todos os casos. O condicionamento feito para os grupos foi diferente, para garantir a eficiência do enxerto. Entre as quatro pacientes submetidas ao TCTH com doadores haplo-identicos, duas tiveram DECH aguda leve, e uma desenvolveu DECH crônica moderada, com todas respondendo bem ao tratamento com corticoides. Os resultados foram geralmente positivos nos TCTH para o tratamento da DF, e os desfechos foram semelhantes entre os transplantes com doadores haploidênticos e HLA-idênticos. Isso destaca a importância de um

acompanhamento pós-transplante rigoroso e da adequação do condicionamento para garantir a enxertia eficaz (OLIVEIRA, 2021).

Portanto, fica evidente que os melhores resultados são obtidos quando o transplante é realizado o mais precocemente possível, com um doador irmão HLA idêntico, preferencialmente com condicionamento mieloablativo e fonte sendo a medula óssea ou o cordão umbilical. No entanto, dada a dificuldade de encontrar esse tipo de doador, torna-se necessário recorrer a doadores alternativos e implementar medidas específicas de condicionamento e prevenção. Essa abordagem requer uma investigação mais aprofundada para assegurar a uma maior segurança (PARK, 2020).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sabe-se que a anemia falciforme engloba uma variedade de manifestações clínicas que afetam a qualidade de vida do paciente ao longo do tempo, podendo diminuir significativamente a expectativa de vida. Portanto, é necessário que cada caso seja minuciosamente avaliado para determinar a viabilidade do tratamento com células-tronco, uma vez que os tratamentos de suporte, por si só, não são capazes de conter a progressão da doença. A expansão TCTH como tratamento para AF para o SUS traz consigo a possibilidade, para muitos pacientes, de uma vida melhor, não apenas fisicamente, mas socialmente e psicologicamente.

Para aqueles pacientes com quadro grave da doença, que enfrentam dores constantes, infecções recorrentes, internações frequentes e uma preocupação constante sobre quais tecidos serão afetados em seguida, além das complicações a longo prazo associadas à doença, a TCTH representa uma chance de uma melhor vida, livre desses problemas. Então para muitos pacientes, vale a pena passar por todas as etapas e desafios do transplante para alcançar esse aumento da expectativa de vida. Além disso, muitas pesquisas também indicam essa melhora na qualidade de vida dos pacientes, livre de complicações advindas da doença, o que reforça a importância de investir nesse tipo de tratamento.

Porém essa tomada de decisão em relação ao transplante, deve envolver os médicos, o paciente e sua família, e que estejam cientes dos resultados e complicações possíveis. É fundamental avaliar cuidadosamente os potenciais riscos e benefícios associados ao procedimento. Apesar da extensa lista de critérios para indicação, os riscos ainda existem e incluem a rejeição do enxerto, complicações do próprio transplante e toxicidade do condicionamento. Em contrapartida, os benefícios potenciais para aqueles que conseguem a indicação abrangem o aumento da expectativa de vida, melhora na qualidade de vida com a diminuição ou eliminação das manifestações agudas e crônicas da doença, e redução da dependência de transfusões de sangue.

Com tudo isso, pode concluir que o TCTH é uma opção otimista de tratamento para AF. E como destacado no trabalho, transplantes realizados em idades mais precoces, com condicionamento mieloablativo e com um doador HLA idêntico, apresentam uma taxa de sobrevida livre da doença superior a 80%, sendo o cenário mais propício para uma possível cura. Com a crescente dificuldade de encontrar doadores HLA idênticos, a utilização de doadores alternativos é uma opção viável. Embora esses transplantes possam estar associados a um risco mais elevado de rejeição do enxerto, estudos mais recentes estão começando a apresentar resultados mais otimistas nesse tipo de procedimento. Isso sugere que, com investimentos contínuos e aprofundamento na pesquisa, há eficácia desses transplantes alternativos.

Por fim, o transplante de células tronco hematopoiéticas é a abordagem mais promissora para a cura da anemia falciforme, com taxas de sobrevida e livre de manifestações clínicas bastante otimistas. No entanto, são necessárias pesquisas adicionais na área para analisar estratégias visando a redução das taxas de mortalidade e toxicidade, especialmente quando se utilizam doadores alternativos e paciente mais velhos. Além disso, é essencial promover campanhas que incentivem a doação de células tronco, a fim de expandir ainda mais os bancos de doadores de medula óssea, como o REDOME (Registro Brasileiro de Doadores Voluntários de Medula Óssea). Isso garantirá maiores oportunidades de compatibilidade e a tratamentos mais eficazes e, possivelmente, um aumento nas chances de cura para pacientes, não apenas com anemia falciforme, mas para diversas outras doenças.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, B. S. **A influência da aloimunização na evolução clínica de pacientes falcêmicos - um estudo coorte**. 2018. Trabalho de conclusão de curso (graduação medicina) – Centro de ciências biológicas e da saúde, Universidade federal de Sergipe, Aracaju, 2018. Disponível em: https://ri.ufs.br/bitstream/riufs/7535/2/Bruno_Silva_Almeida.pdf. Acesso em: 28 ago. 2023.

ALMEIDA, E. M; DIAS L.P. **Anemia falciforme: Aspectos clínicos e hematológicos**. 2022. Trabalho de conclusão de curso (graduação biomedicina) – Instituto de ciências biológicas e da saúde. Centro Universitário Una, Belo Horizonte, 2022. Disponível em: <https://repositorio.animaeducacao.com.br/bitstream/ANIMA/26353/1/TCC.pdf>. Acesso em: 14 set. 2023.

ALVES, A. C. Z. *et al.* Anemia falciforme: diagnostico laboratorial, alterações morfológicas e tratamento. **Revista Científica Ambiente Acadêmico**, Espírito Santo, v. 7. n. 2 p. 113 – 126, jul. /dez. 2021. Disponível em: <https://multivix.edu.br/wp-content/uploads/2022/05/revista-ambiente-academico-v07-n02-completa.pdf>. Acesso em: 14 set. 2023.

ANGELICA, M; TRIGOSO, E. Cell Source and Apheresis. *In*: Kenyon, M; Babic, A. **The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses**. 2 ed. London: Springer, 2018. p. 77 – 90. Disponível em: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-50026-3>. Acesso em: 19 nov. 2023.

ASSUNÇÃO, F. **Doação de medula óssea no Brasil: compatibilidade HLA e métodos de coleta**. 2022. Trabalho de conclusão de curso (graduação biomedicina) – Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul, 2022. Disponível em: <https://repositorio.ucs.br/xmlui/bitstream/handle/11338/12036/TCC%20Fernanda%20de%20Assuncao.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 19 nov. 2023.

BRASIL, Ministério da Saúde. Governo Federal reforça necessidade do diagnóstico precoce da Doença Falciforme. Brasília, jun. 2022. Disponível em: <https://aps.saude.gov.br/noticia/17715#:~:text=Governo%20Federal%20reforça%20necessidade%20do%20diagnóstico%20precoce%20da%20Doença%20Falciforme&text=A%20Doenç>

a%20Falciforme%2C%20doença%20genética,acompanhamento%20médico%20profissional%20especializado%20contínuo Acesso em: 28 ago. 2023.

BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria Conjunta Nº 05, de 19 DE fevereiro de 2018. Aprova o **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme**, 2018. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2018/doenca-falciforme-pcdt.pdf>. Acesso em: 28 ago. 2023.

BRASIL, Ministério da Saúde. Transplante de Células-tronco Hematopoiéticas para a Doença Falciforme. **Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS**. Brasília, n 151, jun. 2015. Disponível em: http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Incorporados/Transplante_DoenaFalciforme_final.pdf. Acesso em: 19 nov. 2023.

BRANDOW, A. M. *et al.* Advances in the diagnosis and treatment of sickle cell disease. **Journal of Hematology & Oncology**, v. 14, n. 1, p. 1 -13. mar. 2022. Disponível em: <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-022-01237-z>. Acesso em: 19 nov. 2023.

BOAVENTURA, M. S.; CRUZ. F. M. Acompanhamento da evolução de cinco pacientes submetidos ao transplante alogênico de medula óssea com incompatibilidade ABO e/ou Rh. **Rev. Episteme Transversalis**, Rio de Janeiro, v.12, n.2, p.94-117, 2021. Disponível em: <http://revista.ugb.edu.br/ojs302/index.php/episteme/article/view/2401/1521>. Acesso em: 19 nov. 2023.

CASTRO, F. D. **Transplante de medula óssea em pacientes com anemia falciforme no Brasil: revisão bibliográfica**. 2017. Trabalho de Conclusão de Curso (graduação biomedicina) – Centro de biociências, Universidade federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2017. Disponível em: https://repositorio.ufrn.br/bitstream/123456789/43143/2/TransplanteMedulaOssea_Castro_2017.pdf. Acesso em: 19 nov. 2023.

COSTA. L. L. *et al.* Transplante de medula óssea em pessoas com doença falciforme: uma revisão bibliográfica. **Hegemonia**. Brasília, n.27 (especial), p. 74 -104, jul. 2019. Disponível em: <https://revistahegemonia.emnuvens.com.br/hegemonia/article/view/282/228>. Acesso em: 19 nov. 2023.

DA SILVA, J. C. A. *et al.* Quimerismo: Mecanismos envolvidos no pós transplante de medula óssea - revisão literária. **Brazilian Journal of Development**. v.7, n.6, p. 56664-56678 jun. 2021. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/download/31042/pdf/79432>. Acesso em: 19 nov. 2023.

DA SILVA, L. C. F. **Perfil de Utilização de Imunossupressores para Profilaxia de Doença Enxerto Versus Hospedeiro em Pacientes Submetidos ao Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas**. 2019. Trabalho de conclusão de curso (Residência Multiprofissional em

Oncologia) - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Rio de Janeiro, 2019. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/03/1150280/silva__1-1.PDF. Acesso em: 19 nov. 2023.

DE ALMEIDA, R. A; BERETTA, A. L. R. Z. Anemia Falciforme e abordagem laboratorial: uma breve revisão de literatura. **Revista brasileira de análises clínicas**, v. 49, n. 2, p. 131-4, 2017. <https://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2017/08/RBAC-vol-49-2-2017-ref.-530-finalizado.pdf>. Acesso em: 19 nov. 2023.

DE OLIVEIRA, D. B. *et al.* A importância do diagnóstico precoce e os tratamentos apresentados na Anemia Falciforme: Revisão Sistemática. **Revista Brasileira de Análises clínicas**, v. 54, n. 3, p. 287-292, 2022. Disponível em: https://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2023/01/RBAC-v54-3-2022_art12.pdf. Acesso em: 19 nov. 2023.

ESTEVES, C. S. S. G. **Transplante de medula óssea na Drepanocitose**. 2017. Tese (mestrado integrado em medicina) – Faculdade de medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2017. Disponível em: <https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/31183/1/CatarinaSGEsteves.pdf>. Acesso em: 19 nov. 2023.

FIGUEIREDO, T. W. B. *et al.* Protocolo de cuidados de enfermagem no dia zero do transplante de células-tronco hematopoiética: construção coletiva. **Texto & Contexto-Enfermagem**, Santa Catarina, v. 28, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/tce/a/gkkntv9LvNJzP88LH5CLCCD/?lang=pt#ModalScimagos1>. Acesso em: 19 nov. 2023.

GLUCKMAN, E. *et al.* Sickle cell disease: an international survey of results of HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. **Blood Rev.** v. 129, Issue 11, p.1548-1556, mar. 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120335990?pes=vor>. Acesso em: 19 nov. 2023.

HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H. **Fundamentos em hematologia**. 7 ed. Porto Alegre: Artmed, 2018. P. 251 – 261.

INUSA B.P.D. *et al.* Sickle Cell Disease-Genetics, Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatment. **International journal of neonatal screening**. v. 5, n. 2, p. 20, mai. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7510211/>. Acesso em: 14 set. 2023.

LIMA, K. C. **Níveis séricos de biomarcadores de inflamação, ativação endotelial e plaquetária e imunomodulação em pacientes com doença falciforme submetidos a diferentes modalidades terapêuticas**. 2018. Tese (mestrado em biociências aplicadas a farmácia) – Faculdade de ciências farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2018. Disponível em: https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60135/tde-23052019-073256/publico/Dissertacao_corrigida_simplificada.pdf. Acesso em: 14 set. 2023.

LUCARELLI, G. *et al.* Allogeneic cellular gene therapy in hemoglobinopathies—evaluation

of hematopoietic SCT in sickle cell anemia. **Bone marrow transplantation**, London, v. 47, n. 2, p. 227-230, fev. 2012. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Marco-Andreani2/publication/51057163_Allogeneic_cellular_gene_therapy_in_hemoglobinopathies__Evaluation_of_hematopoietic_SCT_in_sickle_cell_anemia/links/00b495350d5f196373000000/Allogeneic-cellular-gene-therapy-in-hemoglobinopathies-Evaluation-of-hematopoietic-SCT-in-sickle-cell-anemia.pdf. Acesso em: 19 nov. 2023.

MACHADO L. S. B. *et al.* Aspectos bioquímicos e hematológicos da anemia falciforme. **Revista Científica Da Faculdade De Medicina De Campos, Rio de Janeiro**, v.16.n. 2. p. 79–88, out. 2021. Disponível em: <https://revista.fmc.br/ojs/index.php/RCFMC/article/view/499/266>. Acesso em: 14 set. 2023.

MARTIN, R. A. *et al.* Long-term Survival after Hematopoietic Cell Transplant for Sickle Cell Disease Compared to the United States Population. **Transplantation and Cellular Therapy**. v.28, n.6, p. 325.e1- 325.e7, jun. 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666636722011605?via%3Dihub#bib0005>. Acesso em: 19 nov. 2023.

MEIRA, L. G. M. F. **Os principais achados hematológicos observados em esfregamos sanguíneo de pacientes com a doença falciforme**. 2021. Especialização em hematologia Banco de Sangue e Imunohematologia - Academia de Ciência e Tecnologia, Barueri, 2021. Disponível em: https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serie_vermelha/anemia_falciforme/TCC%20Larissa%20Gabriella%20Moraes%20Faustino%20Meira%20-%20Hematologia%20-%20Série%20Vermelha%20-%20Anemia%20Falciforme.pdf. Acesso em: 19 nov. 2023.

MORAES, A. S.; *et al.* Stem cells in hematological therapies: a literature review. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 7, p. 1 - 8, abr/mai. 2022. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/29073/25911>. Acesso em: 28 ago. 2023.

NASCIMENTO, R. F. FEDERIGE, M. A. F. Transplante de células tronco hematopoiéticas em pacientes com anemia falciforme. **16º congresso nacional de iniciação científica** – Centro universitário das faculdades metropolitanas unidas, São Paulo, 2016. Disponível em: <https://conic-semesp.org.br/anais/files/2016/trabalho-1000022578.pdf>. Acesso em: 19 nov. 2023.

NOVA, B. M. P. V. **Diagnóstico e tratamento da drepanocitose: novas metodologias**. 2022. Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de Ciência e Tecnologia, Universidade do Algarve, Portugal, 2022. Disponível em: <https://sapientia.ualg.pt/bitstream/10400.1/19072/1/Diagnóstico%20e%20tratamento%20da%20drepanocitose-%20novas%20metodologias%20-%20Bruno%20Vila%20Nova.pdf>. Acesso em: 19 nov. 2023.

OLIVEIRA, C. M. C. Z. *et al.* Transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas (TCTH) para tratamento de doença falciforme (DF): estratégias e complicações distintas, mas resultados semelhantes com TCTH haplo-identicos e irmãos HLA idêntico. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**. v. 43. S. 1, p. 302, oct. 2021. Disponível em:

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531137921006581?ref=pdf_download&fr=RR-2&rr=8174f2735c3562b3#page35. Acesso em: 19 nov. 2023.

OLIVEIRA, L. A. *et al.* Transplante de células tronco por meio do cordão umbilical: breve revisão bibliográfica. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 6, n. 4, p.19421-19434, jul/ago, 2023. Disponível em:
<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/62640/45080>. Acesso em: 19 nov. 2023.

OLIVEIRA, L. E. R. B. **O transplante de células hematopoiéticas como tratamento da anemia falciforme: uma revisão bibliográfica**. Tese (graduação ciências biológicas) – Departamento de Biologia, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, 2022. Disponível em:
https://repository.ufrpe.br/bitstream/123456789/4786/1/tcc_luisduardorangebatingadeoliveira.pdf. Acesso em: 19 nov. 2023.

PARK, M. V. F. **Identificação e caracterização de candidatos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas em uma coorte de pacientes com doença falciforme**. 2020. Tese (Doutorado em Distúrbios do Crescimento Celular, Hemodinâmico e da Hemostasia) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020. Disponível em:
<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5167/tde-14092021-170025/publico/MiriamVeronicaFlorParkVC.pdf>. Acesso em: 28 ago. 2023.

PORTO, A. S. Diagnóstico e tratamento da anemia falciforme: revisão de literatura. **Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro**, Minas gerais, v. 1, p. 1-28, jan. 2020. Disponível em:
https://revistas.unipacto.com.br/storage/publicacoes/2020/412_diagnostico_e_tratamento_da_anemia_falciforme_revisao_de_literatura.pdf. Acesso em: 14 set. 2023.

RANGEL, A. C. D. *et al.* **Epidemiologia e fisiopatologia da anemia falciforme e traço falcêmico**. 2021. Trabalho de conclusão de curso (graduação biomedicina) – Faculdade Multivix, Espírito Santo, 2021. Disponível em: <https://multivix.edu.br/wp-content/uploads/2022/04/epidemiologia-e-fisiopatologia-da-anemia-falciforme-e-traco-falcemico.pdf>. Acesso em: 14 set. 2023.

REMIGIO, N. R. S. **Criopreservação no transplante de células tronco hematopoiéticas**. 2022. Trabalho de conclusão de curso (pós-graduação em Hematologia e banco de sangue) - Academia de Ciência e Tecnologia, São Jose do Rio Preto, 2022. Disponível em:
<https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hemoterapia/transplante-medula-ossea/CRIOPRESERVAÇÃO%20NO%20TRANSPLANTE%20DE%20CÉLULAS%20TRONCO%20-%20Nathalia%20Rayssa%20Silva%20Remigio.pdf>. Acesso em: 19 nov. 2023.

SILVA, W. J. **Anemia Falciforme: Características Fisiopatológicas, Diagnóstico e Tratamento**. 2021. Trabalho de conclusão de curso (graduação biomedicina) - Universidade São Judas, São Paulo. 2021. Disponível em:
<https://repositorio.animaeducacao.com.br/bitstream/ANIMA/20208/1/ANEMIA%20FALCIFORME%20CARACTER%20%20%20FISIOPATOL%20%20%20GICAS%20%20DIASN%20%20%20%20TRATAMENTO%20-%20WILLIAM%20JARDIM.pdf>. Acesso em: 19 nov. 2023.

SILVA, I. P. M; SALIM, T. R. Transplante de medula óssea alogênico para tratamento curativo de anemia falciforme em adolescente. **Revista eletrônica Acervo Saúde**. v. 15, n. 6, p. e10433-e10433, jun. 2022. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/10433/6255>. Acesso em: 19 nov. 2023.

SIMÕES, B. P. et al. Transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) em doenças falciformes. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. Ribeirão Preto, São Paulo, v. 29, n. 3, p. 327-330, ago. 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/CHtnTvx9XNPJ3zbzLNYxXsr/?lang=pt>. Acesso em: 19 nov. 2023.

SOUSA, G. H. M. *et al.* Anemia falciforme. **Revista Ibero-Americana De Humanidades, Ciências E Educação**, São Paulo, v. 7, n.11, p. 195–209, nov.2021. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/3054/1196>. Acesso em: 14 set. 2023.

SOUZA, A. M; SANTOS, N. S. R; DE SOUZA, Y.G. **Anemia falciforme: tratamento atual no Brasil e perspectivas futuras**. 2021. Trabalho de conclusão de curso (graduação farmácia) – departamento de ciências farmacêuticas, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 2021. Disponível em: https://farmacia.vitoria.ufes.br/sites/farmacia.vitoria.ufes.br/files/field/anexo/de_souza_y._g._santos_n._s._r._souza_a._m._anemia_falciforme_tratamento_atual_no_brasil_e_perspectivas_futuras.pdf. Acesso em: 14 set. 2023.

SOUZA, L. M.S. **Transplante de células hematopoiéticas na anemia falciforme**. 2016. Trabalho de conclusão de curso (graduação biomedicina) – Faculdade de ciências da educação e saúde, Centro Universitário de Brasília. Brasília, 2016. Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/235/9058/1/21496404.pdf>. Acesso em: 28 ago. 2023.

TEIXEIRA, S. L. S. *et. al.* Doença Falciforme: da Fisiopatologia aos cuidados. In: PINHO, P. H. (Org.) *et. al.* **Saúde da família em terras baianas**. Cruz das Almas, BA: UFRB, 2020. p. 23-37. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Doris-Rabelo/publication/348183697_Saude_da_Familia_em_Terras_Baianas/links/5ff2e900299bf140886cdaa9/Saude-da-Familia-em-Terras-Baianas.pdf#page=23. Acesso em: 14 set. 2023.

TOLEDO, K. SUS passa a oferecer transplante de medula óssea para tratar anemia falciforme. **Agência FAPESP**, 2015. Disponível em: <https://agencia.fapesp.br/sus-passa-a-oferecer-transplante-de-medula-ossea-para-tratar-anemia-falciforme/21453>. Acesso em: 19 nov. 2023.

ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. **Tratado de Hematologia**. 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2013. p. 205 – 223.