



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências

JONATHAN GUABIRABA DA SILVA

**TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO
HEMATOPOIÉTICAS COMO ESTRATÉGIA CURATIVA NA
ANEMIA FALCIFORME**

Recife
2025

JONATHAN GUABIRABA DA SILVA

**TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO
HEMATOPOIÉTICAS COMO ESTRATÉGIA CURATIVA NA
ANEMIA FALCIFORME**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Doutora Gabriela da Silva Arcanjo.

Coorientador: Professor Doutor Marcos André Cavalcanti Bezerra.

Recife
2025

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Silva, Jonathan Guabiraba da.

Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas como Estratégia Curativa
na Anemia Falciforme / Jonathan Guabiraba da Silva. - Recife, 2025.
39 p.

Orientador(a): Gabriela da Silva Arcanjo

Coorientador(a): Marcos André Cavalcanti Bezerra

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2025.

1. Anemia Falciforme. 2. Transplante. 3. Células Tronco. 4. Tratamento. I.
Arcanjo, Gabriela da Silva . (Orientação). II. Bezerra, Marcos André Cavalcanti.
(Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)

JONATHAN GUABIRABA DA SILVA

**TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO
HEMATOPOIÉTICAS COMO ESTRATÉGIA CURATIVA NA
ANEMIA FALCIFORME**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação em
Biomedicina da Universidade Federal de
Pernambuco, como pré-requisito à
obtenção do título de Bacharel em
Biomedicina.

Aprovada em: 22/08/2025

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Doutora Gabriela da Silva Arcanjo
Núcleo de Hematologia Clínica e Laboratorial - Labcen/UFPE

Professora Doutora Betânia Lucena Domingues Hatzlhofer
Departamento de Ciências Farmacêuticas - UFPE

Mestre Thais Helena Chaves Batista
Universidade Federal da Paraíba - UFPB

Dedico este trabalho à memória do meu querido avô, Amaro Júlio, cuja força, sabedoria e amor me inspiram profundamente.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por me guiar e por ser a fonte de toda a força e perseverança que me permitiram trilhar e concluir esta jornada.

À minha orientadora, a Dra. Gabriela Arcanjo, cuja, a paciência e a total assistência foram a base deste projeto. Sua condução impecável não apenas me guiou, mas também inspirou a excelência.

Ao meu coorientador, o Dr. Marcos André, dedico meu mais profundo respeito e admiração. Sua trajetória e seu profissionalismo são uma verdadeira inspiração para mim.

Expresso minha gratidão aos meus amigos, Bruna Maria, Bruna Queiroz, Israel Álvaro, Francielle Maria, Rinaldo Cesar, Roberto Fernandes e Tayzes Hagabea que foram a minha rede de apoio incondicional durante a graduação, cuja amizade e companheirismo tornaram os desafios mais leves.

Aos meus pais, João Guabiraba e Maria lone, por me darem todo o suporte, amor e incentivo para que eu pudesse trilhar este percurso. O apoio de vocês foi o alicerce que me permitiu chegar até aqui.

E, por fim, à minha amada Natália Evelyn, que foi uma parceira incansável em cada etapa. Agradeço por sua assistência nas revisões das matérias e, principalmente, por sua força e presença nos momentos mais difíceis.

Muitos são os planos no coração do homem,
mas o que prevalece é o propósito do Senhor.

Provérbios 19:21

SILVA, Jonathan Guabiraba da. **Transplante de células-tronco hematopoiéticas como estratégia curativa na anemia falciforme**. 2025. 39 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2025.

RESUMO

A anemia falciforme (AF) é uma hemoglobinopatia genética grave e globalmente prevalente, caracterizada por uma mutação no gene da globina beta que resulta na produção de hemoglobina S (Hb S). Essa alteração leva à polimerização da Hb S em condições de baixa oxigenação, deformando a hemácia e desencadeando uma cascata fisiopatológica complexa, impulsionada por hemólise intravascular e estresse oxidativo. As manifestações clínicas incluem anemia hemolítica crônica, disfunção vascular e episódios vaso-oclusivos recorrentes, impactando significativamente a qualidade e a expectativa de vida dos pacientes. As complicações clínicas podem incluir AVC, Síndrome Torácica Aguda (STA), úlcera de perna, priapismo, osteonecrose, entre outras. Apesar dos avanços no manejo com tratamentos como a hidroxiureia, que aumenta os níveis de hemoglobina fetal (Hb F) e reduz a polimerização da Hb S, essas abordagens são majoritariamente sintomáticas e não curativas. Diante dessas limitações, o Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH) emergiu como a única estratégia curativa comprovada, representando um avanço significativo no tratamento desta condição. Este estudo teve como objetivo analisar, por meio de uma revisão integrativa da literatura, o papel do TCTH como estratégia curativa na AF, com foco em sua eficácia, segurança e limitações. Foi adotada a metodologia de revisão integrativa da literatura para analisar o papel do TCTH na AF, focando em sua eficácia, segurança e implicações clínicas. A busca sistemática foi realizada na base de dados PubMed. Os descritores (DeCs) em português utilizados incluíram termos como “Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas” e “Anemia Falciforme”. Foram selecionados 12 artigos originais completos, publicados entre 2019 e 2025, em inglês, que abordassem o TCTH. A seleção e a subsequente análise qualitativa dos dados extraídos foram realizadas de forma criteriosa para sintetizar as evidências. O TCTH demonstrou reduzir significativamente eventos vaso-oclusivos em pacientes, impactando positivamente a morbidade associada à doença. Embora a disponibilidade de doadores HLA-idênticos tenha sido um desafio, avanços em protocolos permitiram a expansão para doadores alternativos, como os haploidênticos. A emergência de terapias gênicas gerou discussões sobre a relevância futura do TCTH alogênico; contudo, análises comparativas atuais indicaram que ambas as abordagens apresentaram promessas e desafios distintos, demandando mais estudos para definir seus papéis definitivos no arsenal terapêutico. A seleção para o TCTH envolveu uma avaliação criteriosa da gravidade da doença, complicações e disponibilidade de doador. Os resultados desta revisão integrativa forneceram um panorama abrangente e atualizado da evolução do TCTH na AF, consolidando o conhecimento sobre sua aplicabilidade, resultados e desafios.

Palavras-chave: Anemia Falciforme. Hidroxiureia. Transplante. Tratamento.

SILVA, Jonathan Guabiraba da. **Hematopoietic stem cell transplantation as a curative strategy in sickle cell anemia**. 2025. 39 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2025.

ABSTRACT

Sickle cell anemia (SCA) is a serious and globally prevalent genetic hemoglobinopathy characterized by a mutation in the beta-globin gene that results in the production of hemoglobin S (Hb S). This alteration leads to the polymerization of Hb S under conditions of low oxygenation, deforming the red blood cell and triggering a complex pathophysiological cascade driven by intravascular hemolysis and oxidative stress. Clinical manifestations include chronic hemolytic anemia, vascular dysfunction, and recurrent vaso-occlusive episodes, significantly impacting patients' quality of life and life expectancy. Clinical complications can include stroke, acute chest syndrome (ACS), leg ulcers, priapism, osteonecrosis, among others. Despite advances in management with treatments such as hydroxyurea, which increases fetal hemoglobin (Hb F) levels and reduces Hb S polymerization, these approaches are largely symptomatic and non-curative. Given these limitations, hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) has emerged as the only proven curative strategy, representing a significant advance in the treatment of this condition. This study aimed to analyze, through an integrative literature review, the role of HSCT as a curative strategy in SCA, focusing on its efficacy, safety, and limitations. An integrative literature review methodology was adopted to analyze the role of HSCT in SCA, focusing on its efficacy, safety, and clinical implications. A systematic search was conducted in the PubMed database. The descriptors (DeCs) in Portuguese included terms such as "Hematopoietic Stem Cell Transplantation" and "Sickle Cell Anemia." Twelve full-text original articles, published between 2019 and 2025, in English, addressing HSCT were selected. The selection and subsequent qualitative analysis of the extracted data were performed carefully to synthesize the evidence. HSCT has been shown to significantly reduce vaso-occlusive events in patients, positively impacting disease-associated morbidity. Although the availability of HLA-identical donors has been a challenge, advances in protocols have allowed expansion to alternative donors, such as haploidentical donors. The emergence of gene therapies has sparked discussions about the future relevance of allogeneic HSCT; however, recent comparative analyses indicate that both approaches offer distinct promises and challenges, requiring further studies to define their definitive roles in the therapeutic arsenal. Selection for HSCT involved a careful assessment of disease severity, complications, and donor availability. The results of this integrative review provide a comprehensive and up-to-date overview of the evolution of HSCT in SCA, consolidating knowledge about its applicability, outcomes, and challenges.

Key words: Sickle Cell Anemia. Hydroxyurea. Transplant. Treatment.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Número de recém-nascidos com AF em cada país em 2015	14
Figura 2 - Fisiopatologia da anemia falciforme (Steinberg)	16

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Artigos utilizados para a revisão

31

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF: Anemia Falciforme
AVC: Acidente Vascular Cerebral
CIR: Condicionamento de Intensidade Reduzida
CMA: Condicionamento Mieloablativo
CVO: Crises Vaso-Oclusivas
DECH: Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro
DeCS: Descritores em Ciências da Saúde
DRC: Doença Renal Crônica
DRCT: Doença Renal em Estágio Terminal
FDA: Food and Drug Administration
HbF: Hemoglobina fetal
HbS: Hemoglobina S
HLA: Human Leukocyte Antigen
HP: Hipertensão Pulmonar
HU: Hidroxiureia
MeSH: Medical Subject Headings
NMA: Condicionamento Não Mieloablativo
NO: Óxido Nítrico
PS: Fosfatidilserina
RCTs: Ensaio Clínicos Randomizados
RM: Ressonância Magnética
STA: Síndrome Torácica Aguda
TCTH: Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas
TEV: Tromboembolismo Venoso
TGR: Transfusões de Glóbulos Vermelhos
TMO: Transplante de Medula Óssea
VCM: Volume Corpuscular Médio

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
2.1	Anemia Falciforme.....	15
2.1.1	Fisiopatologia.....	16
2.1.2	Complicações Clínicas	18
2.2	Tratamento da Anemia Falciforme	21
2.2.1	Tratamento de Suporte.....	21
2.2.2	Tratamento Farmacológico	22
2.2.3	Tratamento Curativo	24
2.3	Transplante de Células Hematopoiéticas na Anemia Falciforme	25
2.3.1	Critérios de Elegibilidade	26
2.3.2	Critérios de Exclusão.....	28
2.3.3	Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro	29
3	OBJETIVOS.....	30
3.1	Objetivo Geral.....	30
3.2	Objetivo Específicos	30
4	METODOLOGIA.....	31
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	33
6	CONCLUSÃO.....	36
	REFERÊNCIAS	37

1 INTRODUÇÃO

A anemia falciforme é uma das doenças genéticas hereditárias mais prevalentes globalmente, caracterizada por uma mutação no gene da globina beta que resulta na produção de hemoglobina S (Hb S). Essa alteração leva à polimerização da Hb S em condições de baixa oxigenação, deformando os glóbulos vermelhos e desencadeando uma complexa cascata fisiopatológica. Essa fisiopatologia é impulsionada por eventos como a hemólise intravascular e o estresse oxidativo, que contribuem diretamente para as diversas manifestações clínicas da doença (KATO et al., 2007). As manifestações incluem anemia hemolítica crônica, disfunção vascular, episódios vaso-oclusivos recorrentes e danos agudos e crônicos a múltiplos órgãos, como acidentes vasculares cerebrais (AVC), síndrome torácica aguda (STA), osteonecrose, priapismo, úlceras de perna e hipertensão pulmonar, impactando significativamente a qualidade e a expectativa de vida dos pacientes (MANGLA et al., 2023).

Apesar de ser amplamente estudada, a diversidade clínica da anemia falciforme é notável, influenciada por polimorfismos genômicos, como as variações nas cadeias alfa e beta da globina, que afetam a gravidade e a predisposição a complicações (SERJEANT; VICHINSKY, 2017). O manejo terapêutico da anemia falciforme visa principalmente o controle sintomático e a prevenção de complicações. Nesse contexto, a hidroxiureia se destaca como um tratamento amplamente utilizado, capaz de aumentar os níveis de hemoglobina fetal (Hb F) e, conseqüentemente, reduzir a polimerização da Hb S, o que comprovadamente diminui a frequência de hospitalizações e crises de dor (AGRAWAL et al., 2014). No entanto, a eficácia da hidroxiureia é limitada por fatores como a adesão ao tratamento e a variabilidade genética na resposta individual dos pacientes.

Diante das limitações das terapias convencionais, o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), tem emergido como a única terapia com potencial curativo para a anemia falciforme, representando um avanço significativo no tratamento desta condição (MANGLA et al., 2023). O TCTH consiste na substituição de células-tronco hematopoiéticas doentes por células saudáveis de um doador compatível. Estudos demonstram que o TCTH é capaz de reduzir significativamente a ocorrência de eventos vaso-oclusivos em pacientes com anemia falciforme, impactando positivamente a morbidade associada à doença (LEONARD et al., 2023).

Tradicionalmente, o TCTH é mais indicado para pacientes jovens com formas graves da doença e que possuam doadores HLA-idênticos (irmãos compatíveis). A eficácia e os resultados do TCTH com doadores irmãos HLA-idênticos têm sido bem documentados, estabelecendo um padrão de sucesso para o tratamento curativo da anemia falciforme (KASSIM; SHARMA, 2017). Contudo, a disponibilidade limitada desses doadores (estimada em apenas 15% dos pacientes) representa um dos principais desafios para a ampliação dessa modalidade terapêutica.

Apesar dos riscos inerentes ao procedimento, avanços significativos nas técnicas de TCTH e nos protocolos de condicionamento têm permitido expandir as possibilidades de tratamento. Atualmente, a pesquisa e a prática clínica têm se voltado para a utilização de doadores alternativos, como doadores não aparentados compatíveis e, notavelmente, doadores haploidênticos (familiares com 50% de compatibilidade), visando aumentar o acesso a essa intervenção curativa. Revisões sistemáticas e meta-análises têm analisado a segurança e a eficácia do TCTH haploidêntico na anemia falciforme, demonstrando o potencial de ampliar as opções de cura para um número maior de pacientes (KASSIM et al., 2025).

Mais recentemente, com o avanço das terapias gênicas, questionamentos surgem sobre a relevância contínua do TCTH alogênico no futuro da anemia falciforme (BALLANTINE; TISDALE, 2025). No entanto, revisões comparativas entre o transplante alogênico de células-tronco e a terapia gênica ainda apontam para um cenário complexo, onde ambas as abordagens apresentam promessas e desafios únicos, exigindo mais estudos e avaliações cuidadosas para definir seus papéis definitivos no arsenal terapêutico (ROTIN et al., 2023).

A seleção para o TCTH envolve uma criteriosa avaliação da gravidade da doença, das complicações existentes, da idade do paciente e da disponibilidade de um doador adequado. O êxito do TCTH na anemia falciforme oferece uma real esperança de reverter a fisiopatologia subjacente e de promover uma melhoria substancial na qualidade de vida dos indivíduos afetados.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Anemia Falciforme

A anemia falciforme (AF) constitui-se como a hemoglobinopatia de maior incidência global, acometendo milhões de indivíduos, com uma projeção de mais de 300.000 recém-nascidos anualmente portadores da forma grave da patologia. Sua predominância é notavelmente elevada em regiões da África Subsaariana, no subcontinente indiano, na bacia do Mediterrâneo e no Oriente Médio. No contexto dos Estados Unidos da América, estima-se que entre 100.000 e 120.000 pessoas convivem com a AF (Figura 1) (KAVANAGH et al., 2022).

A Doença Falciforme é um termo genérico que descreve um grupo de distúrbios genéticos caracterizados pela presença da hemoglobina S. A forma mais grave e comum é a Anemia Falciforme (AF), que ocorre em indivíduos homocigotos para o gene da globina beta (Hb SS). Já o Traço Falciforme (Hb AS) ocorre em heterocigotos, que herdam um gene para a Hb S e um para a hemoglobina normal (Hb A). Indivíduos com o traço são geralmente assintomáticos, atuando como portadores da mutação (SUNDD et al., 2019).

No Brasil, a prevalência do traço falciforme é de aproximadamente 4% da população. Estima-se que um contingente de 60.000 a 100.000 indivíduos vivam com a doença falciforme homocigótica ou heterocigótica composta, o que representa um desafio para a saúde pública e economia do país (SILVA-PINTO et al., 2022)

Historicamente, esta condição era praticamente desconhecida em nações do Norte Europeu; contudo, fluxos migratórios contemporâneos impulsionaram uma ascensão significativa em sua prevalência nessas áreas geográficas. A AF é reconhecida como uma das principais causas de morbimortalidade, exercendo um impacto severo sobre a qualidade de vida e a expectativa de sobrevivência dos pacientes afetados. (KAVANAGH et al., 2022).

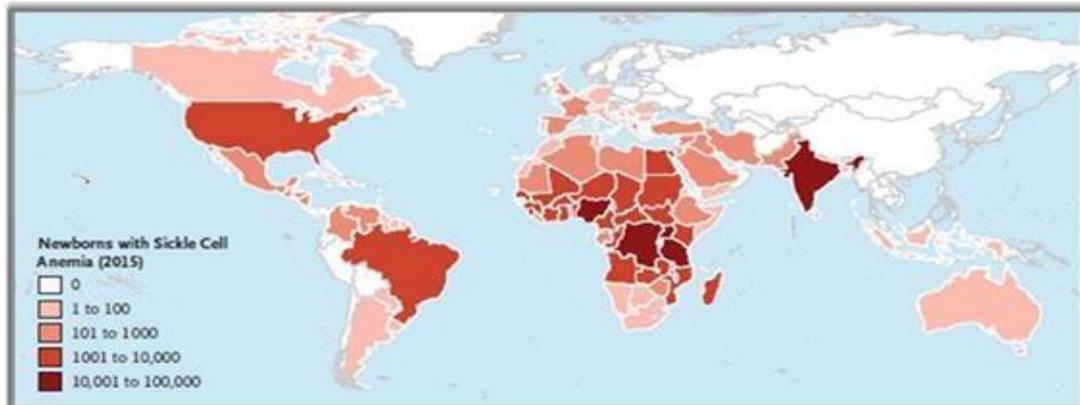


Figura 1 - Número de recém-nascidos com anemia falciforme em cada país em 2015. Fonte: Adaptado de (Piel; Steinberg; Rees; 2017)

A natureza da doença reside em uma desordem genética monogênica de caráter autossômico recessivo, oriunda de uma mutação pontual no gene da globina beta. Esta mutação específica envolve a substituição de uma única base nitrogenada, de adenina (A) para timina (T), no sexto códon do gene da globina beta. Tal alteração molecular acarreta a substituição do aminoácido glutâmico, de natureza hidrofílica, por uma valina hidrofóbica na cadeia de globina beta, resultando na formação anômala da hemoglobina S (Hb S). (SUNDD et al., 2019).

2.1.1 Fisiopatologia

A fisiopatologia da AF desdobra-se a partir de um processo complexo e com várias etapas. O ponto de partida é a polimerização da hemoglobina S (Hb S) em ambientes de baixa oxigenação, desidratação ou acidose. (SUNDD et al., 2019). Quando essa molécula libera seu oxigênio, a valina hidrofóbica, previamente mascarada, expõe-se e interage de forma anômala com outras regiões hidrofóbicas em moléculas adjacentes. Essa interação molecular promove a associação dessas hemoglobinas, culminando na formação de longas e rígidas estruturas poliméricas que distorcem a morfologia dos eritrócitos. (KAVANAGH et al., 2022)

A consequência direta e mais visível da polimerização da Hb S é a falcização dos eritrócitos. A presença dessas fibras intracelulares distorce a membrana do eritrócito, transformando-o de sua forma bicôncava flexível para uma morfologia alongada e em forma de foice (SUNDD et al., 2019). Essa alteração estrutural os torna mais rígidos e frágeis, o que contribui para a hemólise. (Figura 2) (SUNDD et al., 2019).

A rigidez dos eritrócitos falcizados e sua forma anormal são os principais fatores que levam à vaso-oclusão. Esses eritrócitos deformados perdem sua capacidade de deformação e flexibilidade, dificultando sua passagem através dos estreitos capilares e microvasos do sistema circulatório. Esse processo de oclusão não se limita apenas aos eritrócitos falcizados; ele é complexificado pela aumentada adesão dessas células, bem como de leucócitos e plaquetas, às paredes do endotélio vascular ativado. As crises vaso oclusivas (CVOs), caracterizadas por episódios isquêmicos e dor intensa, representam a manifestação clínica mais comum e debilitante da AF. A repetição desses eventos vaso-oclusivos culmina em isquemia tecidual, lesão por isquemia-reperfusão e dano progressivo a múltiplos órgãos (SUNDD et al., 2019).

A hemólise, processo de destruição dos eritrócitos, é uma característica central da fisiopatologia da AF, ocorrendo tanto intravascularmente quanto extravascularmente. A fragilidade aumentada dos eritrócitos falcizados e o dano à sua membrana decorrente das repetidas polimerizações e despolimerizações da Hb S contribuem para uma vida útil drasticamente reduzida (KAVANAGH et al., 2022). Essa destruição precoce resulta em anemia hemolítica crônica e na liberação de componentes intracelulares, como a hemoglobina livre e o heme, na circulação. A hemoglobina livre atua como um "sequestrador" de óxido nítrico (NO), um potente vasodilatador, o que leva à disfunção endotelial, vasoconstrição e aumenta o risco de eventos vaso-oclusivos (Figura 2). Além disso, o heme livre e o ferro promovem estresse oxidativo e inflamação sistêmica, que por sua vez, ativam células endoteliais e leucócitos, exacerbando ainda mais a vaso-oclusão e o dano orgânico (SUNDD et al., 2019).

A complexa interação entre a polimerização da Hb S, a falcização dos eritrócitos, a hemólise e os eventos de vaso-oclusão e isquemia-reperfusão cria um ciclo vicioso que perpetua a inflamação, o estresse oxidativo e o dano vascular, sendo fundamental para o desenvolvimento e a progressão das complicações clínicas na AF (JANG et al., 2021).

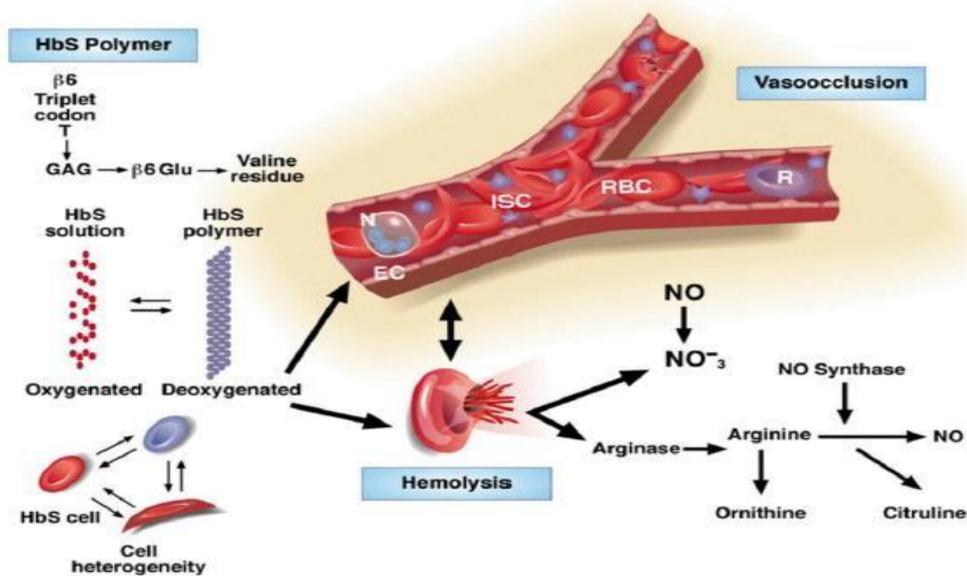


Figura 2: Revisão esquemática da fisiopatologia da anemia falciforme. Fonte: Adaptado de (Kato; Steinberg; Gladwin, 2017).

2.1.2 Complicações clínicas

A AF é uma patologia que se manifesta através de um espectro abrangente de complicações, tanto agudas quanto crônicas, que exercem um impacto substancial sobre a qualidade de vida e a expectativa de sobrevivência dos pacientes. A morbidade associada à AF progride ao longo das diferentes fases da vida do indivíduo; as complicações agudas recorrentes são mais proeminentes e frequentemente observadas na infância e adolescência, enquanto o dano orgânico crônico tende a tornar-se mais clinicamente evidente e significativo na idade adulta. A diversidade na expressão clínica da doença é notável, sendo influenciada por fatores como polimorfismos genômicos e a coexistência de outras variantes de hemoglobina (SUNDD et al., 2019).

Entre as principais complicações clínicas destacam-se as Crises Vaso-Oclusivas (CVO), a Síndrome Torácica Aguda (STA), o Acidente Vascular Cerebral (AVC), a Nefropatia Falciforme, a Osteonecrose, as Úlceras de Perna, o Priapismo, a Hipertensão Pulmonar (HP) e o Tromboembolismo Venoso (TEV), entre outras condições relevantes. As CVOs representam a manifestação mais prevalente, dolorosa e debilitante da AF, caracterizadas por episódios de dor intensa e imprevisível, sendo a principal causa de internações hospitalares (RASCHÉ et al.,

2020). A dor característica das CVOs é frequentemente descrita como de início súbito, e agudo, e sua localização mais comum abrange a região lombar, as articulações e as extremidades. A etiopatogenia da dor reside na oclusão de pequenos vasos sanguíneos, perpetrada por eritrócitos falcizados e por outras células sanguíneas aderentes ao endotélio, processo que induz isquemia tecidual e subsequente dano. A frequência das CVOs é um dos indicadores prognósticos mais significativos de mortalidade em pacientes com AF (RASCHE et al., 2020).

A STA é uma complicação de alta gravidade, cuja definição clínica engloba a presença de um novo infiltrado pulmonar na radiografia de tórax, acompanhado por, no mínimo, dois dos seguintes sintomas: dor pleurítica, hipoxemia, taquipneia ou febre. A etiologia da STA pode ser multifatorial, incluindo infecções (pneumonia), embolia gordurosa, falcização *in situ* do sangue nos vasos pulmonares ou tromboembolismo. Frequentemente, a STA se desenvolve nos primeiros três a quatro dias de uma crise de dor. Esta síndrome possui o potencial de progredir rapidamente para insuficiência respiratória aguda e óbito (RASCHE et al., 2020). É reconhecida como uma das principais causas de morbidade e mortalidade em populações pediátricas e adultas com AF.

O AVC representa a principal causa subjacente de AVC isquêmico na população pediátrica. Ocorre em virtude de uma vasculopatia associada à falcização, que provoca estenose ou oclusão de grandes artérias cerebrais. O risco de ocorrência de AVC é inversamente proporcional aos níveis de hemoglobina total (NATH; HEBBEL, 2015). Os infartos cerebrais silenciosos (ICS) representam a complicação neurológica mais comum da AF, afetando até um quarto das crianças com AF antes dos seis anos de idade. Estes infartos são detectáveis apenas por ressonância magnética (RM) e podem acarretar déficits cognitivos significativos. A incidência de AVC recorrente é substancialmente reduzida através de regimes de transfusões crônicas de glóbulos vermelhos (KAVANAGH et al., 2022).

O dano renal, conhecido como Nefropatia Falciforme, manifesta-se pela suscetibilidade exacerbada dos rins a lesões em pacientes com AF, devido ao ambiente caracteristicamente hipóxico, de baixo pH e hiperosmolar prevalente na medula renal (NATH; HEBBEL, 2015). Este ambiente peculiar promove intensamente a polimerização da HbS e a subsequente falcização dos eritrócitos dentro do parênquima renal. O processo culmina em ciclos repetitivos de vaso-oclusão, infarto e lesão vascular, o que, a longo prazo, resulta em disfunção endotelial progressiva,

proteinúria e, em até 30% dos adultos com AF, em doença renal crônica (DRC) ou doença renal em estágio terminal (DRCT) (NATH; HEBBEL, 2015).

A Osteonecrose, ou Necrose Asséptica, é uma complicação que decorre da isquemia óssea, afetando aproximadamente 11% a 22% dos indivíduos com a doença, e tipicamente envolve as cabeças femoral e umeral. O fenótipo da doença caracterizado por alta viscosidade sanguínea e altos níveis de hemoglobina é particularmente vulnerável ao desenvolvimento de osteonecrose (NATH; HEBBEL, 2015). A progressão da osteonecrose pode levar ao colapso ósseo e, conseqüentemente, à necessidade de artroplastia articular. As Úlceras de Perna são complicações da vaso-oclusão cutânea, manifestando-se frequentemente sobre proeminências ósseas, com prevalência variável (8-75%). São particularmente debilitantes e crônicas, associadas a um curso clínico mais grave. A patogênese é complexa, envolvendo obstrução mecânica pela falcização dos eritrócitos, insuficiência venosa, infecções, trombose *in situ*, anemia e redução da biodisponibilidade de óxido nítrico, contribuindo para a fisiopatologia das úlceras de membros inferiores (MINNITI et al., 2010).

O Priapismo caracteriza-se por uma ereção peniana prolongada e dolorosa, com duração superior a 4 horas, e afeta aproximadamente 40% dos homens com AF, com início frequentemente observado na infância. A fisiopatologia subjacente envolve um fluxo sanguíneo peniano reduzido devido à congestão venosa nos corpos cavernosos, o que impede o escoamento sanguíneo e, por sua vez, é resultado da hemólise dos eritrócitos e da desregulação aberrante do óxido nítrico, um vasodilatador crucial (KAVANAGH et al., 2022).

A HP é caracterizada por um aumento da pressão arterial pulmonar, e sua etiopatogenia envolve danos vasculares endoteliais decorrentes da falcização, hipertrofia do músculo liso vascular e doença tromboembólica. A HP está diretamente associada a um risco elevado de mortalidade nos pacientes com AF (NATH; HEBBEL, 2015).

O TEV é uma complicação comum observada em pacientes com AF. Fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento de TEV incluem a presença de cateteres venosos centrais, doença renal crônica e um histórico prévio de AVC. A diversidade da apresentação clínica da AF é influenciada por uma complexa interação de fatores, incluindo polimorfismos genômicos e a co-herança de outras variantes de

globina, que modulam tanto a gravidade da doença quanto a predisposição a complicações específicas (WASTNEDGE et al., 2018).

2.2 Tratamento da anemia falciforme

O manejo terapêutico da AF historicamente demonstra-se limitado, com a hidroxiureia sendo a única terapia modificadora da doença aprovada por décadas. No entanto, o cenário de tratamento da AF evoluiu significativamente nos últimos anos com a aprovação de novas terapias que visam aspectos específicos da fisiopatologia, como a L-glutamina, o crizanlizumabe e o voxelotor (RAI et al., 2022). O conhecimento sobre o manejo da AF é derivado de diversos estudos observacionais e ensaios clínicos que fornecem uma base sólida para as terapias de suporte, tratamento farmacológico e abordagens curativas (STENGER et al., 2023). Embora a HU seja uma terapia de primeira linha eficaz no controle de manifestações clínicas da AF, como a redução da frequência de crises de dor e da síndrome torácica aguda (STA), abordagens com potencial curativo têm ganhado destaque (RASCHE et al., 2020). Entre as terapias mais promissoras, o Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH) é reconhecido como a única opção curativa para a doença (KANTER et al., 2021).

2.2.1 Tratamento de suporte

O tratamento de suporte na AF visa principalmente ao controle sintomático e à prevenção de complicações, buscando melhorar a qualidade de vida do paciente. As medidas essenciais para gerenciar a doença incluem hidratação, controle da dor, imunizações e profilaxia com penicilina, oxigenoterapia, transfusões de eritrócitos (TGR) e medidas para evitar crises. A hidratação intravenosa, comum durante episódios de CVO, trata a desidratação e reduz a viscosidade sanguínea, crucial para prevenir crises secundárias (JANG et al., 2021). O manejo da dor, abordagem primária para CVOs, segue diretrizes que recomendam analgésicos opioides parenterais com ou sem AINEs, administrados rapidamente e reavaliados frequentemente (RASCHE et al., 2020).

A dor em AF pode envolver vias neuropáticas e centrais, além da nociceptiva local. Pacientes com AF, devido à asplenia funcional, são predispostos a

infecções, exigindo imunizações e profilaxia diária com penicilina em crianças, o que demonstrou reduzir a septicemia pneumocócica. A suplementação de oxigênio é indicada apenas para pacientes hipóxicos. Transfusões não são rotineiras para crises de dor, mas são vitais para STA e AVC isquêmico, e as TGR crônicas reduzem significativamente o risco de AVC primário em crianças. A identificação e evitação de fatores desencadeantes como temperaturas extremas, fadiga, estresse e infecção são cruciais para prevenir CVOs (RASCHE et al., 2020).

2.2.2 Tratamento farmacológico

A HU é um inibidor da ribonucleotídeo redutase que, ao reduzir a produção de desoxirribonucleotídeos trifosfatados, favorece a produção de eritrócitos com altos níveis de hemoglobina fetal (Hb F). A Hb F impede a polimerização da hemoglobina S (Hb S) e, assim, melhora o quadro clínico dos pacientes. Além de aumentar a Hb F, a HU possui efeitos pleiotrópicos. Reduz a contagem de leucócitos e plaquetas. Atua como doador de óxido nítrico (NO), melhorando o fluxo sanguíneo e diminuindo a adesão intercelular, o que compensa a perda de NO endógeno. A HU também melhora a reologia do sangue, que é a capacidade do sangue de fluir, ao elevar o volume corpuscular médio (VCM), ou seja, o tamanho dos eritrócitos, ela prolonga o tempo de atraso na polimerização da Hb S, melhorando a fluidez do sangue. Além disso, a HU diminui a densidade da fosfatidilserina (PS) em micropartículas e a adesividade celular.

Esses efeitos contribuem para uma redução significativa nas crises de dor e nas crises agudas de síndrome torácica aguda (STA), além de diminuir em 40% a mortalidade a longo prazo (LANZKRON et al., 2008). Contudo, a adesão à HU é baixa (49-85%) devido a preocupações com efeitos adversos como mielossupressão, teratogenicidade e, embora debatido, risco de leucemia. O tratamento farmacológico da AF evoluiu além da HU, com a aprovação de novas drogas que visam diferentes aspectos da fisiopatologia da doença (RAI et al., 2022).

A L-Glutamina, um suplemento de aminoácido oral aprovado pela FDA em 2017 para pacientes a partir de 5 anos, reduz o estresse oxidativo dos eritrócitos e a adesão endotelial, melhorando o potencial redox de NAD e envolvendo-se na síntese de arginina, nicotinamida e glutatona. Em RCTs, demonstra reduzir em 25% as crises de dor agudas, em 33% as hospitalizações, diminuir o tempo de

internação e reduzir a ocorrência de STA, uso de opioides e taxas de transfusão. Seus efeitos adversos incluem flatulência, constipação, náusea e dor abdominal, e barreiras como sabor e adesão limitam seu uso (EBEID et al., 2024).

O Crizanlizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado (IgG2), atua como inibidor da P-selectina, reduzindo a adesão entre células sanguíneas e endotélio, processo central na vaso-oclusão. Aprovado pela FDA em 2019 para reduzir a frequência de CVOs em pacientes a partir de 16 anos, um ensaio de fase 2 (estudo SUSTAIN) demonstrou que doses altas de 5 mg/kg reduziram a taxa anual de crises de dor de 2,98 para 1,63 por ano, prolongando o tempo até a primeira e segunda crise. Traz benefícios também na redução de hospitalizações e uso de opioides (ATAGA et al., 2017). Os efeitos adversos mais comuns são cefaleia, náuseas e dor nas costas, com reações relacionadas à infusão sendo raras (RAY et al., 2022).

O Voxelotor (anteriormente GBT440) é um modulador alostérico da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, que estabiliza os eritrócitos no estado oxigenado e inibe a polimerização da HbS, melhorando a reologia e hemodinâmica sanguínea. Aprovado pela FDA em 2019 para adultos e pediátricos a partir de 12 anos, e mais recentemente para crianças de 4 a 11 anos (ESTEPP et al., 2021), sua aprovação foi acelerada com base no aumento dos níveis de hemoglobina. Em um ensaio de fase 3 (estudo HOPE), o voxelotor aumentou a hemoglobina em pelo menos 1 g/dL em 51% dos pacientes, associado à diminuição dos marcadores de hemólise. Apesar da tendência de redução de CVOs não ser estatisticamente significativa no HOPE, dados de mundo real sugerem benefícios clínicos. O perfil de segurança é semelhante ao placebo, com efeitos adversos comuns como cefaleia, diarreia e náuseas, e raras descontinuações (RAY et al., 2022).

No campo das novas drogas em desenvolvimento, além das terapias recém-aprovadas, diversas outras encontram-se em fases avançadas. Inclacumab (inibidor de P-selectina), GBT021601 (inibidor de polimerização de HbS), Etavopivat e Mitapivat (ativadores de piruvato quinase), FTX-6058 (indução de HbF) e IMR-687 (inibidor de fosfodiesterase 9) são algumas das promissoras terapias em pesquisa (RAY et al., 2022) O Rivipansel, um inibidor de pan-selectinas, embora promissor em fase 2 para reduzir o tempo de resolução de CVOs, não atingiu seus objetivos em fase 3, possivelmente devido à administração tardia (SUNDD et al., 2019).

2.2.3 Tratamento curativo

O Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH) destaca-se como a única estratégia curativa para a AF, este procedimento, que envolve a substituição de células-tronco hematopoiéticas doentes por células saudáveis de um doador compatível, demonstra ser capaz de reverter a fisiopatologia subjacente da doença e promover uma melhoria substancial na qualidade de vida dos indivíduos afetados (STENGER et al., 2023). Tradicionalmente, o TCTH é mais indicado para pacientes jovens com formas graves da doença e que possuem doadores HLA-idênticos (irmãos compatíveis), com eficácia e resultados bem documentados, estabelecendo um padrão de sucesso e uma sobrevida em 1 ano superior a 95% para crianças com doadores relacionados compatíveis (KANTER et al., 2021).

No entanto, a disponibilidade limitada de doadores HLA-idênticos (estimada em apenas 15% dos pacientes) representa um dos principais desafios para a ampliação dessa modalidade terapêutica (KAVANAGH et al., 2022). Apesar dos riscos inerentes ao procedimento, avanços significativos nas técnicas de TCTH e nos protocolos de condicionamento permitem expandir as possibilidades de tratamento. Um estudo retrospectivo em 247 pacientes indica que a maioria dos transplantes (76.9%) foi realizada com doadores relacionados compatíveis e que a medula óssea constituiu a principal fonte de células-tronco utilizada (83.3%) (STENGER et al., 2023). Estudos de longo prazo após o TCTH para AF são crescentemente avaliados, e a maioria dos pacientes pediátricos apresenta função orgânica normal ou estável a melhorada, embora a disfunção cardíaca e neurológica possa ser predita pela idade no momento do TCTH, intensidade do condicionamento e desenvolvimento de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) aguda. Os resultados indicam que considerar o TCTH em idade mais jovem e usar condicionamento menos intenso pode ser benéfico (STENGER et al., 2023).

A Terapia Gênica emerge mais recentemente, gerando questionamentos sobre a relevância contínua do TCTH alogênico no futuro da AF, essa terapia envolve a inserção de um gene para uma hemoglobina manufaturada com propriedades anti-falcização via vetor lentiviral, ou o aumento da produção de Hb F pela diminuição da expressão de *BCL11A*, um supressor do gene da γ -globina (BALLANTINE; TISDALE, 2025). Estudos clínicos demonstram melhora na anemia e redução das crises de dor grave com a terapia gênica. Contudo, informações de longo

prazo sobre segurança e eficácia ainda são limitadas. Revisões comparativas entre o transplante alogênico de células-tronco e a terapia gênica apontam para um cenário complexo, onde ambas as abordagens apresentam promessas e desafios únicos, exigindo mais estudos e avaliações cuidadosas para definir seus papéis definitivos no arsenal terapêutico. Embora as terapias gênicas sejam promissoras como cura, o TCTH alogênico provavelmente continua sendo uma opção de tratamento curativo importante para a AF (STENGER et al., 2023).

2.3 Transplante de células-tronco hematopoiéticas na anemia falciforme

O TCTH é a única opção curativa prontamente disponível para a AF, com sobrevida em 1 ano superior a 95% para pacientes pediátricos com doador relacionado compatível. Seus resultados pós-TCTH são influenciados por complicações preexistentes da doença e toxicidades do transplante, o que demanda uma avaliação do balanço benefício-risco ao longo da vida do paciente (KANTER et al., 2021). Registros como a STAR alliance permitem compreender desfechos de longo prazo, indicando que a maioria dos pacientes experimenta função orgânica estável ou melhorada, embora a disfunção possa ser predita pela idade no TCTH, intensidade do condicionamento, compatibilidade do doador e DECH (STENGER et al., 2023).

A escolha do doador é fundamental, irmãos HLA-idênticos são a opção ideal, com resultados documentados, sendo a medula óssea a fonte mais comum. Sangue de cordão umbilical de doadores HLA-idênticos tem resultados similares (SHENOY, 2013). Dada a limitada disponibilidade de doadores HLA-idênticos (15%), buscam-se doadores alternativos como não aparentados compatíveis (DNAC), que podem ser uma opção para casos graves, exigindo tipagem HLA DPB1. Doadores haploidênticos também são promissores, mas seus transplantes ainda são experimentais e devem ocorrer em estudos clínicos (KASSIM et al., 2025).

O regime de condicionamento visa erradicar células doentes, porém pode levar a efeitos tóxicos. O Condicionamento Mieloablativo (CMA) é o mais recomendado com doador HLA-idêntico, utilizando altas doses de busulfan e ciclofosfamida, com globulina antitimocítica para reduzir DECH e rejeição. O Condicionamento Mieloablativo (CMA) proporciona alta sobrevida sem maiores complicações em indivíduos pediátricos, mas está associado a maior morbidade e

mortalidade, incluindo infertilidade e neoplasias (INAM et al., 2023). Regimes menos tóxicos, como fludarabina/busulfan, mostram resultados promissores. O Condicionamento de Intensidade Reduzida (CIR) ou Não Mieloablativo (NMA) busca diminuir a toxicidade, com a recomendação de TCTH em idade mais precoce, porém possui alta taxa de falha de enxerto em indivíduos pediátricos e é menos recomendado rotineiramente (KANTER et al., 2021).

Os resultados pós-TCTH e a função orgânica a longo prazo são extensivamente avaliados. Embora haja declínio estatisticamente significativo em frações de ejeção cardíaca e filtração glomerular pós-TCTH, a maioria dos pacientes mantém função orgânica estável ou melhorada. A disfunção cardíaca pós-TCTH associa-se ao CMA e DECH aguda grave. Funções pulmonar e neurológica (QI) tendem a permanecer estáveis, além de melhora na função esplênica e redução na sobrecarga de ferro. No entanto, complicações como osteonecrose e disfunção gonadal (infertilidade) podem ocorrer (STENGER et al., 2023).

Apesar de ser curativo, o TCTH enfrenta desafios como riscos de DECH aguda e crônica, infecções e toxicidades do regime. A idade avançada no transplante associa-se a piores desfechos, reforçando a indicação em idades mais jovens. O monitoramento pós-TCTH é crucial para identificar benefícios e riscos a longo prazo (MAJHAIL, 2017). A ascensão das terapias gênicas, que prometem curas com melhora da anemia e redução de crises, gera questionamentos sobre o futuro do TCTH alogênico. Contudo, dados de longo prazo sobre elas são limitados, e ambas as abordagens (TCTH e terapia gênica) apresentam promessas e desafios únicos, exigindo mais estudos (ROTIN et al., 2023). Em síntese, o TCTH oferece esperança de reversão da fisiopatologia e melhora da qualidade de vida. A expansão de doadores alternativos e a otimização dos regimes visam torná-lo mais acessível e seguro. A decisão do TCTH exige avaliação criteriosa da gravidade, complicações, idade e doador.

2.3.1 Critérios de elegibilidade

A seleção de pacientes para o TCTH na AF é um processo de extrema rigorosidade, que envolve a avaliação de múltiplos fatores intrínsecos e extrínsecos para maximizar os benefícios terapêuticos e minimizar os riscos inerentes ao procedimento. As indicações e os critérios de elegibilidade para o TCTH têm evoluído

dinamicamente ao longo do tempo, impulsionados pelos avanços nos protocolos de transplante e pela compreensão aprofundada dos resultados a longo prazo (STENGER et al., 2023; KANTER et al., 2021).

Tradicionalmente, o TCTH é mais frequentemente indicado para pacientes pediátricos diagnosticados com formas graves da AF. As indicações incluem, mas não se limitam a complicações neurológicas severas, como AVC clínico ou arteriopatia cerebral progressiva, CVOs recorrentes e de alta gravidade, e episódios de STA. Em recomendações de consenso, são destacadas indicações como alteração neurológica por AVC (qualquer alteração persistindo por mais de 24 horas ou alteração em imagem), doença cerebrovascular associada, duas ou mais CVOs graves (incluindo STA) no último ano, mais de um episódio de priapismo, osteonecrose em mais de uma articulação, e presença de mais de um anticorpo em pacientes em regime de hipertransusão (KANTER et al., 2021).

Os principais critérios de elegibilidade que orientam a decisão clínica abrangem a idade do paciente, a gravidade da doença e a disponibilidade de doador compatível. O TCTH é mais recomendado para pacientes em faixas etárias jovens, predominantemente pediátricas, pois a idade mais precoce no momento do transplante associa-se a desfechos mais favoráveis e a um risco significativamente menor de desenvolver disfunção orgânica cumulativa no período pós-TCTH. (25.8%) (STENGER et al., 2023). A decisão de realizar o TCTH deve ser individualizada, considerando a evolução clínica variável e o fato de que sintomas nos primeiros anos de vida não preveem a evolução futura do paciente.

Pacientes jovens com anemia falciforme sintomática e doador HLA-compatível devem ser avaliados em um centro de transplante, preferencialmente em idade pré-escolar. Em adultos, os riscos diminuíram, permitindo que pacientes sintomáticos com doador HLA-idêntico também sejam avaliados. A identificação de um doador de medula óssea que seja compatível em termos de HLA constitui o critério mais vantajoso e determinante para o TCTH. Idealmente, este doador é um irmão HLA-idêntico, dada a baixa incidência de DECH e melhores resultados gerais. Contudo, a disponibilidade de doadores HLA-idênticos é limitada, estimada em apenas cerca de 15% dos pacientes, o que impulsiona a exploração e o uso crescente de doadores alternativos, como doadores não aparentados compatíveis e doadores haploidênticos (familiares com 50% de compatibilidade) (KASSIM et al., 2025).

Além dos critérios primários, outros fatores são meticulosamente considerados na avaliação pré-transplante, incluindo complicações existentes e resposta a terapias convencionais. A presença e a extensão de complicações orgânicas pré-existentes da AF são rigorosamente avaliadas. Pacientes com disfunção cardíaca, pulmonar ou renal significativa podem apresentar riscos elevados associados ao procedimento, e estudos indicam que pacientes com um fenótipo de doença clinicamente grave são mais propensos a desenvolver disfunção orgânica geral no período pós-TCTH. A ineficácia ou a intolerância a terapias modificadoras da doença previamente administradas, como a HU (utilizada por 36.9% dos pacientes antes do TCTH), pode servir como um critério adicional para considerar o TCTH (STENGER et al., 2023).

Uma avaliação multidisciplinar abrangente é essencial, envolvendo testes de função pulmonar, ecocardiograma, RM cerebral e Doppler transcraniano, avaliação neuropsiquiátrica, RM hepática, e testes renais. A equipe multidisciplinar inclui assistente social, psicologia, hemoterapia, endocrinologia (com discussão sobre risco de infertilidade), ginecologia-obstetrícia (para preservação da fertilidade), equipe de dor/anestesia (para dor crônica) e psiquiatria (para doença psiquiátrica preexistente) (KANTER et al., 2021).

A avaliação criteriosa da relação risco-benefício é fundamental, uma vez que o TCTH, embora curativo, envolve riscos inerentes ao procedimento e ao regime de condicionamento imunossupressor. A pesquisa contínua busca refinar esses critérios de elegibilidade e otimizar os resultados do transplante. É enfatizado que todos os pacientes diagnosticados com anemia falciforme (ou seus pais) devem receber informações sobre todas as opções terapêuticas, incluindo o TCTH, o mais cedo possível, e caso possuam irmãos, estes devem ser submetidos à tipagem HLA. Pacientes com alterações indicativas de TCTH devem ser encaminhados para avaliação em um centro de transplante o mais rápido possível (KANTER et al., 2021).

2.3.2 Critérios de exclusão

A avaliação para o TCTH não se limita a identificar indicações; é igualmente crucial determinar a presença de contraindicações que possam aumentar de forma proibitiva os riscos do procedimento. Os critérios de exclusão visam proteger o paciente de toxicidades e complicações que ele poderia não suportar.

As contraindicações absolutas para o transplante incluem a presença de disfunção orgânica grave e irreversível, como insuficiência cardíaca, pulmonar, hepática ou renal avançada, que impossibilitaria a tolerância ao regime de condicionamento. Além disso, infecções ativas e não controladas, com destaque para infecções virais crônicas como HIV e hepatites B e C, representam um critério de exclusão mandatório. Condições psiquiátricas graves e não controladas que possam comprometer a adesão ao tratamento e ao acompanhamento rigoroso pós-TCTH também são consideradas impeditivas (KANTER et al., 2021).

2.3.3 Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH)

A Doença do Enxerto contra o Hospedeiro (DECH) representa uma das complicações mais sérias e temidas do TCTH. Sendo um fator determinante para a morbidade e mortalidade pós-transplante. A DECH ocorre quando as células imunes do doador (enxerto) reconhecem os tecidos do receptor (hospedeiro) como estranhos e os atacam.

A DECH pode se manifestar de duas formas: Aguda ou Crônica, a DECH aguda geralmente ocorre nos primeiros 100 dias após o transplante e afeta principalmente a pele, o fígado e o trato gastrointestinal. Estudos com pacientes com AF reportaram incidências de DECH aguda variando, como os 35% observados na coorte de Bernaudin et al (2020). A DECH crônica pode se desenvolver mais tardiamente e apresentar um quadro clínico mais amplo e sistêmico, podendo levar a danos fibróticos e disfunção orgânica a longo prazo.

A prevenção e o manejo da DECH são pilares do sucesso do TCTH, a seleção de um doador HLA-idêntico é a principal estratégia para minimizar sua incidência. Além disso, os regimes de condicionamento incluem o uso de imunossuppressores para reduzir o risco tanto da DECH, quanto da rejeição do enxerto. O desenvolvimento de protocolos de condicionamento de intensidade reduzida, também visa diminuir a toxicidade e a incidência de DECH grave, tornando o procedimento mais seguro, especialmente para pacientes com comorbidades pré-existentes (KANTER et al., 2021).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Analisar o papel do transplante de células-tronco hematopoiéticas como estratégia curativa na anemia falciforme, destacando sua eficácia, segurança, limitações e perspectivas terapêuticas.

3.2 Objetivos Específicos

1. Investigar as indicações clínicas e os critérios de elegibilidade para a realização do transplante de células-tronco hematopoiéticas em pacientes com anemia falciforme.
2. Avaliar a eficácia e os riscos associados ao transplante de células-tronco hematopoiéticas na anemia falciforme.
3. Explorar as perspectivas futuras e os desafios relacionados à ampliação do acesso ao transplante como terapia curativa para pacientes com anemia falciforme.

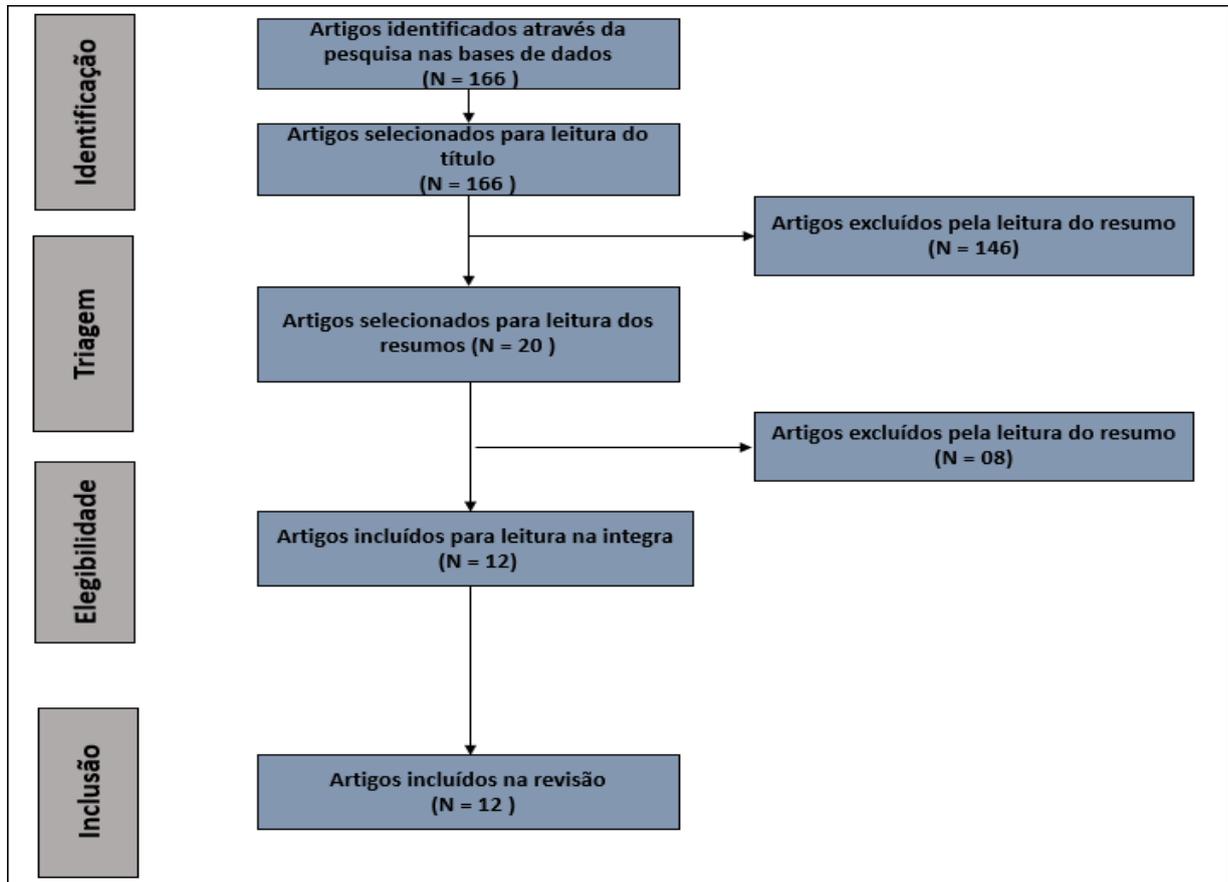
4 METODOLOGIA

Este estudo tratou-se de uma revisão integrativa da literatura, cujo objetivo foi analisar os efeitos do transplante de células-tronco hematopoiéticas como estratégia curativa na anemia falciforme, com foco principal na sua eficácia, segurança e implicações clínicas. A pesquisa foi conduzida por meio de uma busca sistemática e estruturada em bases de dados científicas amplamente reconhecidas, como o PubMed. O recorte temporal de 2019 a 2025 foi definido para abranger os avanços e as evidências clínicas mais recentes na área, correspondendo aos últimos cinco anos de publicações científicas até a data de desenvolvimento deste trabalho.

Foram utilizados descritores específicos, baseados na consulta ao Medical Subject Headings (MeSH), em inglês, a fim de garantir maior abrangência e precisão nos resultados. A ferramenta de busca consistiu nos seguintes termos combinados: ("HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION"[MESH TERMS] OR "HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION"[ALL FIELDS] OR "BONE MARROW TRANSPLANTATION"[MESH TERMS] OR "BONE MARROW TRANSPLANTATION"[ALL FIELDS]) AND ("ANEMIA, SICKLE CELL"[MESH TERMS] OR "SICKLE CELL ANEMIA"[ALL FIELDS]) AND ("2019/08/01"[DATE - PUBLICATION]: "2025/08/01"[DATE - PUBLICATION]) NOT "REVIEW"[PUBLICATION TYPE]).

Os critérios de inclusão contemplaram artigos publicados entre 2019 e 2025, disponíveis em texto completo, redigidos em inglês, que abordassem diretamente os aspectos relacionados ao transplante na anemia falciforme, incluindo indicações, resultados clínicos, complicações e perspectivas futuras. Foram excluídos estudos duplicados entre as bases, publicações com metodologia inconclusiva, além de artigos de opinião, relatos de caso isolados ou que abordassem outras hemoglobinopatias não relacionadas ao escopo deste estudo.

A análise dos dados selecionados seguiu uma abordagem crítica e qualitativa, categorizando os achados conforme sua relevância científica e aplicabilidade clínica. Os artigos foram organizados por autor, ano de publicação, título, objetivos e principais resultados, o que permitiu uma leitura analítica e comparativa entre os estudos. Ao final da filtragem, foram selecionados 12 artigos para a realização da revisão, conforme descrito na figura 3.

Figura 3: Fluxograma da seleção dos artigos.

Fonte: O autor

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os dados de descrição geral dos artigos selecionados estão descritos na Tabela 1:

Tabela 1: Artigos utilizados para a revisão. Fonte: O autor.

Autor (Ano)	Nº (Pacientes)	Idade Média (Anos)	Tipo de Transplante	Resumo dos Resultados e Desafios
Cappelli B et al. (2019)	1.109	Foco em <10 e >10 anos	TCTH alogênico (irmão HLA-idêntico)	Melhores resultados em pacientes mais jovens, com alta incidência de DECH.
Bernaudin F et al. (2020)	234	8,2 anos	TCTH alogênico (irmão HLA-idêntico)	Alta sobrevida livre de eventos (91%), mas com ocorrência de DECH.
Sachdev V et al. (2019)	12	21,7 anos	TCTH alogênico (haploidêntico e não aparentado)	Reversão da cardiomiopatia e melhora da função cardíaca.
Alzahrani M et al. (2021)	30	25 anos	TCTH não mieloablativo (doador HLA-idêntico)	Alta sobrevida livre de falha do enxerto (93,3%) com baixa incidência de DECH crônica.
Friedman D et al. (2021)	31	12,7 anos	TCTH haploidêntico	Melhora ou estabilização de funções cardíaca e pulmonar, mas com DECH aguda e crônica.
Carpenter JL et al. (2021)	75	13,3 anos	TCTH	Baixas taxas de infarto cerebral, com mortalidade relacionada ao transplante.
Patel A et al. (2022)	45	16 anos	TCTH alogênico	Redução na prevalência de eventos trombóticos.
St Martin A et al. (2022)	1.393	8,2 (crianças) e 20,4 (adultos)	TCTH (doador aparentado)	Sobrevida de longo prazo comparável à da população geral.
Leonard A et al. (2023)	42	19,5 anos	TCTH (doador aparentado ou haploidêntico)	Redução de 95% nas crises vaso-oclusivas, com riscos de DECH e falha de enxerto.
Stenger E et al. (2023)	370	14,8 anos	TCTH	Melhora e estabilização da função de múltiplos órgãos a longo prazo.
Gros M et al. (2023)	28	13,8 anos	TCTH alogênico (irmão aparentado)	Melhora da função pulmonar.
Aljaafri BA et al. (2023)	30	22 anos	TCTH alogênico	Melhoria significativa na qualidade de vida dos pacientes.

Legenda: TCTH - Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas; DECH - Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro; HLA - Antígeno Leucocitário Humano.

A revisão integrativa da literatura demonstrou que o TCTH representa uma estratégia curativa consolidada para a AF, com potencial significativo para modificar o curso natural da doença. Os 12 estudos analisados, majoritariamente coortes retrospectivas e multicêntricas, corroboraram a eficácia e a segurança do procedimento, ao mesmo tempo em que destacaram seus desafios e a necessidade de aprimoramento dos protocolos.

A eficácia do TCTH como terapia curativa foi robustamente sustentada por altas taxas de sobrevida livre de eventos. O estudo multicêntrico de Bernaudin et al. (2020), por exemplo, reportou uma impressionante sobrevida livre de eventos de 91% em 10 anos em uma coorte de 234 pacientes. Esses resultados foram reforçados por Cappelli et al. (2019), que, em uma análise com mais de mil pacientes, confirmaram que a sobrevida global foi mais alta em crianças transplantadas com menos de 10 anos, sugerindo que a intervenção precoce maximizou o potencial curativo. A grande escala do estudo de St Martin et al. (2022), que comparou a sobrevida de pacientes transplantados com a da população geral dos Estados Unidos, corroborou essa tendência, mostrando que a sobrevida a longo prazo chegou a ser comparável, o que posicionou o TCTH como uma verdadeira cura e não apenas um tratamento paliativo.

O benefício curativo do TCTH se tornou evidente na reversão e prevenção das complicações sistêmicas da anemia falciforme. A revisão demonstrou que o transplante teve um impacto direto em órgãos vitais. Sachdev et al. (2019) documentaram a reversão de cardiomiopatias, enquanto Friedman et al. (2021) e Stenger E et al. (2023) observaram a estabilização e melhora das funções cardíaca e pulmonar em suas respectivas coortes. Especificamente em relação aos pulmões, Gros M et al. (2023) evidenciaram melhoras na função pulmonar em crianças após o procedimento. Para a prevenção das manifestações agudas e crônicas, Carpenter JL et al. (2021) demonstraram baixíssimas taxas de novos infartos cerebrais em pacientes de alto risco para AVC. Um dos desfechos mais marcantes foi a redução drástica de crises vaso-oclusivas, com Leonard A et al. (2023) reportando uma diminuição de 95% na frequência desses eventos. Adicionalmente, Patel A et al. (2022) adicionaram um ponto relevante ao mostrar a redução significativa da prevalência de eventos trombóticos.

Embora o potencial curativo tenha sido claro, os desafios do TCTH, como o risco de eventos adversos, foram uma parte fundamental da discussão. A

DECH emergiu como a complicação mais frequentemente relatada, com sua incidência e severidade variando entre os estudos. Bernaudin et al. (2020), por exemplo, registraram DECH aguda em 35% de sua coorte, enquanto Aljaafri BA et al. (2023) reportaram DECH aguda em 33% dos pacientes. No entanto, a pesquisa avançou para otimizar a segurança do procedimento. O estudo de Alzahrani M et al. (2021), focado em condicionamento não mieloablativo, mostrou uma alta taxa de sucesso com menor toxicidade e uma baixa incidência de DECH crônica, apontando para o desenvolvimento de protocolos mais seguros.

Em última análise, a literatura revisada estabeleceu o TCTH como uma poderosa estratégia curativa para a AF, capaz de erradicar as manifestações da doença e restaurar a qualidade de vida. Este desfecho, centrado no paciente, foi documentado por Aljaafri BA et al. (2023), que observaram uma melhoria significativa na percepção de bem-estar após o transplante. As evidências sugeriram que a intervenção precoce e a busca contínua por regimes de condicionamento menos tóxicos foram caminhos promissores para consolidar ainda mais o papel do TCTH como uma cura viável e segura para os pacientes.

6 CONCLUSÃO

A revisão integrativa da literatura demonstrou de forma robusta que o TCTH é uma estratégia curativa consolidada e eficaz para a AF. Os achados dos estudos analisados forneceram um panorama abrangente da aplicabilidade, resultados e desafios da terapia. O TCTH foi capaz de reverter a fisiopatologia subjacente da doença, resultando em uma sobrevida livre de eventos impressionante, especialmente em pacientes mais jovens.

A eficácia curativa do TCTH se manifestou na reversão e prevenção de complicações sistêmicas, impactando positivamente a morbidade e a qualidade de vida dos pacientes. A terapia demonstrou ser capaz de reverter cardiomiopatias, estabilizar funções de órgãos vitais como pulmões e coração, e reduzir drasticamente a ocorrência de crises vaso-oclusivas e eventos trombóticos.

Apesar do seu potencial curativo, o TCTH enfrenta desafios significativos, como a limitada disponibilidade de doadores HLA-idênticos e o risco de complicações, sendo a DECH a mais frequentemente relatada. No entanto, a pesquisa contínua e os avanços nos protocolos, incluindo o uso de condicionamentos não mieloablativos e a expansão para doadores alternativos como os haploidênticos, são caminhos promissores para mitigar esses desafios e tornar o tratamento mais acessível e seguro. A emergência de terapias gênicas não diminui a importância do TCTH, com ambas as abordagens apresentando promessas e desafios únicos, demandando mais estudos para a definição de seus papéis definitivos no arsenal terapêutico.

Em suma, os resultados desta revisão consolidam o TCTH como a única estratégia curativa comprovada para a AF. A intervenção precoce em pacientes elegíveis e a contínua busca por otimizar os protocolos de transplante são cruciais para maximizar os benefícios e promover uma melhoria substancial na qualidade e na expectativa de vida dos indivíduos afetados.

REFERÊNCIAS

- AGRAWAL, R. K. et al. Hydroxyurea in sickle cell disease: drug review. **Indian Journal of Hematology & Blood Transfusion**, v. 30, n. 2, p. 91-96, 2014.
- ALJAAFRI, B. A. et al. Improved Quality of Life of Patients With Sickle Cell Disease after Allogeneic Stem Cell Transplant: Another Indication for Transplant. **Hematology Oncology Stem Cell Therapy**, v. 17, n. 1, p. 37-42, 2023.
- ALZAHIRANI, M. et al. Non-myeloablative human leukocyte antigen-matched related donor transplantation in sickle cell disease: outcomes from three independent centres. **British Journal of Haematology**, v. 192, n. 4, p. 761-768, 2021.
- ATAGA, K. I. et al. Crizanlizumab for the Prevention of Pain Crises in Sickle Cell Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 5, p. 429-439, 2017.
- BALLANTINE, J.; TISDALE, J. F. Gene therapy for sickle cell disease: recent advances, clinical trials and future directions. **Cytotherapy**, v. 27, n. 7, p. 826-834, 2025.
- BERNAUDIN, F. et al. Long-term event-free survival, chimerism and fertility outcomes in 234 patients with sickle-cell anemia younger than 30 years after myeloablative conditioning and matched-sibling transplantation in France. **Haematologica**, v. 105, n. 1, p. 91-101, 2020.
- CAPPELLI, B. et al. Risk factors and outcomes according to age at transplantation with an HLA-identical sibling for sickle cell disease. **Haematologica**, v. 104, n. 12, p. e543-e546, 2019.
- CARPENTER, J. L. et al. Low Rates of Cerebral Infarction after Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Sickle Cell Disease at High Risk for Stroke. **Transplant Cell Therapy**, v. 27, n. 12, p. 1018.e1-1018.e9, 2021.
- EBEID, F. S. E. et al. Safety and efficacy of L-Glutamine in reducing the frequency of acute complications among patients with sickle cell disease: A randomized controlled study. **Annals of Hematology**, v. 103, n. 9, p. 3493-3506, 2024.
- ESTEPP, J. H. et al. Safety and efficacy of voxelotor in pediatric patients with sickle cell disease aged 4 to 11 years. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 69, n. 8, 2022.
- FRIEDMAN, D. et al. Stable to improved cardiac and pulmonary function in children with high-risk sickle cell disease following haploidentical stem cell transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, v. 56, n. 9, p. 2221-2230, 2021.
- GROS, M. et al. Lung function after matched-related donor allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with sickle cell disease. **American Journal of Hematology**, v. 98, n. 8, p. E212-E215, 2023.
- INAM, Z. et al. Outcomes and long-term effects of hematopoietic stem cell transplant in sickle cell disease. **Expert Review of Hematology**, v. 16, n. 11, p. 879-903, 2023.

JANG, T. et al. Hematopoietic Stem Cell Transplant for Sickle Cell Disease: Patient Selection and Timing Based on Sickle Cell-Related Multiple Chronic Conditions. **Cell Transplantation**, v. 30, 2021.

KANTER, J. et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for sickle cell disease: stem cell transplantation. **Blood Advances**, v. 5, n. 18, p. 3668-3689, 2021.

KASSIM, A. A.; SHARMA, D. Hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease: The changing landscape. **Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy**, v. 10, n. 4, p. 259-266, 2017.

KASSIM, A. A. et al. Haploidentical Bone Marrow Transplantation for Sickle Cell Disease. **NEJM Evidence**, v. 4, n. 3, 2025.

KATO, G. J. et al. Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. **Blood Reviews**, v. 21, n. 1, p. 37-47, 2007.

KAVANAGH, P. L. et al. Sickle Cell Disease: A Review. **JAMA**, v. 328, n. 1, p. 57-68, 2022.

LANZKRON, S. et al. Systematic review: Hydroxyurea for the treatment of adults with sickle cell disease. **Annals of Internal Medicine**, v. 148, n. 12, p. 939-955, 2008.

LEONARD, A. et al. Reduction in vaso-occlusive events following stem cell transplantation in patients with sickle cell disease. **Blood Advances**, v. 7, n. 2, p. 227-234, 2023.

MANGLA, A. et al. Sickle Cell Anemia. In: **StatPearls [Internet]**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.

MAJHAIL, N. S. Long-term complications after hematopoietic cell transplantation. **Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy**, v. 10, n. 4, p. 220-227, 2017.

MINNITI, C. P. et al. The management of leg ulcers in sickle cell disease. **American Journal of Hematology**, v. 85, n. 11, p. 831-833, 2010.

NATH, K. A.; HEBBEL, R. P. Sickle cell disease: renal manifestations and mechanisms. **Nature Reviews Nephrology**, v. 11, n. 3, p. 161-171, 2015.

PATEL, A. et al. Reduction in the Prevalence of Thrombotic Events in Sickle Cell Disease after Allogeneic Hematopoietic Transplantation. **Transplant Cell Therapy**, v. 28, n. 5, p. 277.e1-277.e6, 2022.

RASCHE, T. et al. Schmerztherapie bei Sichelzellerkrankheit [Pain management in sickle cell disease]. **Schmerz**, v. 34, n. 3, p. 285-296, 2020.

ROTIN, K. A. et al. Gene therapy for sickle cell disease: a comparative review with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Stem Cells Translational Medicine**, v. 12, n. 8, p. 647-657, 2023.

SACHDEV, V. et al. Reversal of a rheologic cardiomyopathy following hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease. **Blood Advances**, v. 3, n. 19, p. 2816-2824, 2019.

SERJEANT, G. R.; VICHINSKY, E. P. **Sickle Cell Disease**. Oxford University Press, 2017.

SHENOY, S. Hematopoietic stem-cell transplantation for sickle cell disease: current evidence and opinions. **Therapeutic Advances in Hematology**, v. 4, n. 5, p. 335-344, 2013.

SILVA-PINTO, M. P. et al. Prevalence of sickle cell trait and disease in Brazil: a systematic review and meta-analysis. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 68, n. 12, p. 1684-1691, 2022.

ST. MARTIN, A. et al. Long-term Survival after Hematopoietic Cell Transplant for Sickle Cell Disease Compared to the United States Population. **Transplant Cell Therapy**, v. 28, n. 6, p. 325.e1-325.e7, 2022.

STENGER, E. et al. Long-term organ function after HCT for SCD: A report from the Sickle Cell Transplant Advocacy and Research Alliance. **Transplant Cell Therapy**, v. 29, n. 1, p. 47.e1-47.e10, 2023.

SUNDD, P. et al. Pathophysiology of Sickle Cell Disease. **Annual Review of Pathology**, v. 14, p. 263-292, 2019.

WASTNEDGE, E. et al. The global burden of sickle cell disease in children under five years of age: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Global Health**, v. 8, n. 2, 2018.