



ARTIGO DE REVISÃO

Utilização de Células-Tronco Hematopoiéticas como Forma de Tratamento para Anemia Falciforme - Revisão Sistemática

Use of Hematopoietic Stem Cells as a Treatment for Sickle Cell Anemia – Systematic Review

Ana Clara Gonçalves¹, Melissa Mariane Silva Souza¹, Lázaro Pinto Medeiros Neto²

RESUMO

O objetivo do estudo foi buscar na literatura informações relevantes sobre o transplante de células tronco e a anemia falciforme. O estudo é uma revisão sistemática que foi norteada pela estratégia PICO, utilizando as bases de dados PubMed, MEDLINE, Cochrane e BVS. Realizou-se a busca de estudos publicados entre 2019 e 2023, nas línguas inglesa e portuguesa. A seleção de inclusão/exclusão dos estudos, foram feitas a partir da extração de dados via RAYYAN®, em que foram excluídos estudos não relacionados, relatos de caso e artigos de revisão. Identificaram-se 786 artigos e após a triagem, foram incluídos 4 artigos relacionados a recuperação/cura de pacientes com anemia falciforme por meio do THCT. Os estudos demonstraram que o transplante oferece altas taxas de sobrevida com melhora significativa dos parâmetros hematológicos e de redução de marcadores inflamatórios e hemolíticos. Embora haja muitos benefícios, também são encontrados desafios como disponibilidade de doadores, falha no enxerto e mortalidade tardia. Assim, deve-se considerar outras terapias alternativas não curativas como Hidroxiureia®, L-glutamina®, Voxelotor® que ajudam no controle sintomático. Portanto, o transplante de células tronco hematopoiéticas representa uma alternativa promissora para o tratamento da anemia falciforme, com alto potencial de cura e melhora significativa na qualidade de vida dos pacientes.

Palavras chave: Anemia falciforme, Células-Tronco Hematopoiéticas, Transplante, Sobrevida

ABSTRACT

The aim of the study was to search the literature for relevant information on stem cell transplantation and sickle cell anemia. The study is a systematic review that was guided by the PICO strategy, using the PubMed, MEDLINE, Cochrane and BVS databases. The search was carried out for studies published between 2019 and 2023, in English and Portuguese. The inclusion/exclusion selection of studies was made from data extraction via RAYYAN®, where unrelated studies, case reports and review articles were excluded. A total of 786 articles were identified and, after screening, 4 articles related to the recovery/cure of patients with sickle cell anemia through THCT were included. The studies demonstrated that transplantation offers high survival rates with significant improvement in hematologic parameters and reduction of inflammatory and hemolytic markers. Although there are many benefits, challenges such as donor availability, graft failure, and late mortality are also encountered. This way, other non-curative alternative therapies such as Hydroxyurea®, L-glutamine®, Voxelotor® should be considered, which help in symptomatic control. Therefore, hematopoietic stem cell transplantation represents a promising alternative for the treatment of sickle cell anemia, with a high potential for cure and significant improvement in the quality of life of patients.

Keywords: Anemia, Sickle Cell, Hematopoietic Stem Cell, Transplantation, Survival

1 Aluna do curso de Biomedicina, Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais – PUC Minas, campus Poços de Caldas.

2 Professor Doutor, Curso de Biomedicina, Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais – PUC Minas, campus Poços de Caldas.

INTRODUÇÃO

A anemia falciforme é uma doença genética causada por uma mutação pontual na posição seis do gene beta-globina, onde ocorre uma substituição de uma adenina por timina, que desencadeia na substituição do glutamato pela valina na cadeia proteica, gerando uma cadeia variante mutante (FERREIRA; GOUVÊA, 2018; AZEVEDO *et al.*, 2021). Esta alteração, resulta na produção anormal de hemoglobina S, alterando a conformação das hemácias, causando uma produção anormal em sua conformação, onde, ao invés de produzir discos bicôncavos normais, o organismo passa a produzir hemácias em formato de foice, devido a esta mutação. As hemácias falciformes têm sua vida útil reduzida, acarretando a uma renovação acelerada, aumentando então a concentração de reticulócitos circulantes na corrente sanguínea (AZEVEDO *et al.*, 2021).

A condição apresenta alta morbidade e mortalidade (MAIO *et al.*, 2020). Devido à alteração morfológica das hemácias, diversas consequências ocorrem ao indivíduo portador da doença (AZEVEDO *et al.*, 2021). Suas manifestações podem ser assintomáticas ou causar crises fatais (FERREIRA; GOUVÊA, 2018). É comum indivíduos portadores apresentarem eventos vaso-oclusivos agudos, que acarretam a problemas em vários órgãos com o tempo, além de dor aguda intensa e anemia hemolítica crônica (FERRARESI *et al.*, 2023).

A presença destes eventos vaso-oclusivos pode desencadear uma inflamação crônica no organismo, ocasionando a alterações clínicas crônicas como hipertensão pulmonar, insuficiência renal, crises de dor, anemia hemolítica crônica, suscetibilidade a infecções, síndrome torácica aguda, entre outros sintomas que impedem a qualidade de vida e reduzem a expectativa de vida dos

indivíduos portadores (FERREIRA; GOUVÊA, 2018; AZEVEDO *et al.*, 2021).

Anteriormente, as intervenções clínicas disponíveis para esta doença baseavam-se em terapias de cuidado de suporte, com o foco na redução do risco de infecções e no controle das crises de dor, sendo utilizados como forma de prevenção, o uso de vacinas, antibióticos profiláticos e o uso de transfusões crônicas para prevenção de acidente vascular cerebral (FERRARESI *et al.*, 2023). A partir de estudos clínicos, surgiu o medicamento Hidroxiureia[®] que seria capaz de controlar o desenvolvimento da doença e controlar as crises dolorosas. Por um determinado período foi amplamente utilizado, entretanto, apesar de demonstrar bons resultados, houve baixa adesão pelos pacientes, devido aos potenciais efeitos adversos e também por não apresentar efeito curativo da doença. Outros medicamentos também foram aprovados para uso, como L-glutamina[®], Voxelotor[®] e Crizanlizumabe[®], mas os seus efeitos ainda estão sendo estudados em relação a eficácia e a efeitos colaterais (FERRARESI *et al.*, 2023).

Nos dias atuais, o transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é a única terapia curativa disponível para a doença (FERRARESI *et al.*, 2023). Apresenta bons resultados, pois é capaz de reestabelecer a eritropoiese normal, além de reverter os danos causados aos órgãos, trazendo então a cura para estes pacientes e, garantindo uma melhor qualidade de vida aos portadores da doença (STENGER; SHENOY; KRISHNAMURTI, 2019; JANG *et al.*, 2021).

Deste modo, o trabalho tem como objetivo, avaliar por meio de uma revisão sistemática da literatura, a possibilidade da recuperação de pacientes com anemia falciforme, após o transplante de células tronco hematopoiéticas. Além disso, compreender a sobrevida desses pacientes

após o transplante, demonstrando as vantagens e desvantagens do processo, bem como verificar se o transplante de células-tronco pode ser considerado uma possibilidade efetiva na cura de pacientes com anemia falciforme.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo trata-se de uma revisão sistemática sobre a relação entre o uso do transplante de células tronco hematopoiéticas como forma de tratamento da anemia falciforme. A pergunta foi norteada pela estratégia PICO, considerando-se “P” (paciente ou problema) pacientes com anemia falciforme, “I” (intervenção) uso de transplante de células-tronco hematopoiéticas, “C” (controle) tratamentos convencionais utilizados, “O” (resultado ou desfecho) eficácia no tratamento da anemia falciforme/remissão da doença. Deste modo, a pergunta norteada foi: “O uso do transplante de células-tronco hematopoiéticas é vantajoso e realmente eficaz no tratamento da anemia falciforme?”

A pesquisa foi conduzida nas bases de dados PubMed, MEDLINE, Cochrane Library, BVS (Biblioteca Virtual em saúde). A estratégia de busca inclui termos controlados e palavras-chave relacionadas ao uso de células tronco hematopoiéticas em pessoas com anemia falciforme. A seguinte combinação será utilizada em inglês: “*Curative treatment*” AND “*for sickle Cell anemia*” e “*Hematopoietic stem Cell transplantation*” AND “*anemia, sickle cell*”. Em português os seguintes termos utilizados foram: “Tratamento curativo” e “Anemia falciforme” e “Utilização de

células tronco hematopoiéticas” e “Anemia falciforme”. A busca abrangerá estudos publicados entre 2019 e 2023, em inglês e português.

Os critérios de inclusão para a seleção dos estudos foram: Estudos publicados na literatura que descreviam em relação a recuperação/cura de pacientes com anemia falciforme por meio do transplante de células-tronco hematopoiéticas. Estudos que não tenham relação ao assunto, artigos de revisão de literatura e relatos de caso, assim como publicações sem revisão, foram excluídos. Além da inclusão de estudos que estavam disponíveis de forma gratuita nas bases de dados, considerando que artigos pagos foram excluídos.

O processo de seleção dos estudos foi conduzido em duas etapas. Inicialmente, dois revisores independentes avaliaram os títulos e resumos dos estudos identificados nas buscas. Artigos que não atenderam aos critérios de inclusão foram excluídos nessa fase. Na segunda etapa, os estudos que cumpriram os critérios de inclusão, foram direcionados para a leitura de texto completo, revisado para confirmação de elegibilidade. Qualquer discordância entre os revisores em qualquer etapa anterior foi resolvida por um terceiro avaliador.

Os dados dos estudos selecionados foram extraídos utilizando uma planilha padronizada (RAYYAN®), onde foram coletadas informações sobre os autores, ano de publicação, país, desenho do estudo, características da amostra (idade, sexo, condição clínica), tipo de intervenção e os desfechos avaliados. Os resultados da seleção dos estudos podem ser observados no fluxograma abaixo (Figura 1).

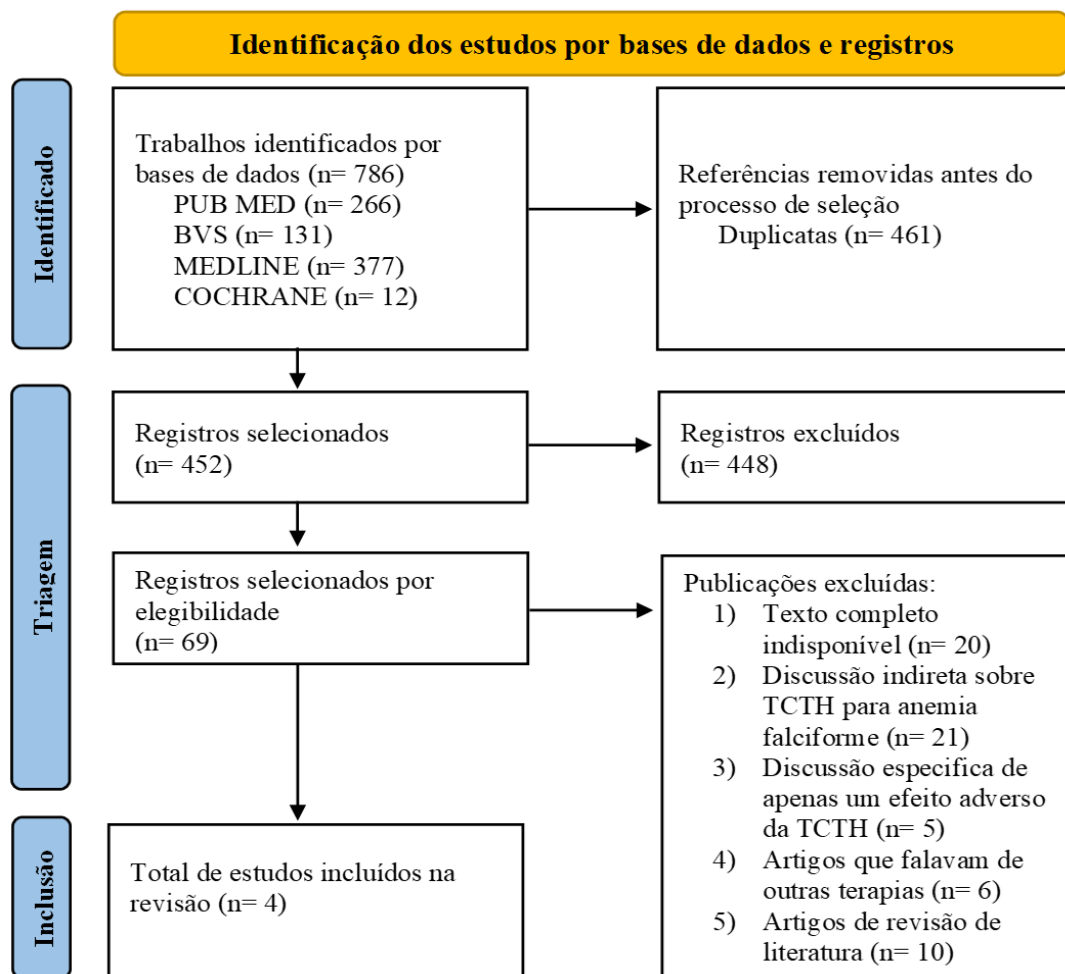


Figura 1- Fluxograma do processo de busca na literatura dos artigos para a revisão sistemática baseado nas recomendações PRISMA. TCTH: Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas.

Fonte: o autor.

RESULTADOS

As buscas realizadas nas quatro bases de dados eletrônicas utilizadas para esta revisão sistemática recuperaram no total 786 artigos. Após a remoção das duplicatas através do aplicativo Rayyan®, 452 artigos ficaram disponíveis para triagem onde foram selecionados a partir da leitura do título e resumo. A partir disso, 69 artigos foram selecionados para leitura de texto completa, dos quais 4 foram

selecionados para esta revisão. Os resultados referentes aos artigos selecionados podem ser evidenciados na Tabela 1, cujos dados são relacionados a autoria e ao objetivo de cada estudo e na Tabela 2, onde nota-se a metodologia utilizada, bem como o resultado e a conclusão do estudo.

Tabela 1. Artigos selecionados para o estudo. Informações referentes a autoria, ano e país de publicação, com os objetivos década estudo.

Autor, ano de publicação e país	Objetivo
Brazauskas, R., <i>et al.</i> /2020/ EUA	Fornecer uma ferramenta robusta e simples capaz de prever sobrevida livre de eventos (SLE) em pacientes submetidos ao TCTH. Avaliando os riscos relativos do TCTH para anemia falciforme com base na idade e no tipo de doador.
Alzahrani, M., <i>et al.</i> /2021/ EUA	Determinar os resultados combinados de três centros independentes que empregaram o mesmo regime de condicionamento não mieloablativo sem quimioterapia para TCTH. Com o objetivo de avaliar a eficácia do transplante
Azevedo, J.T.C., <i>et al.</i> /2021/ Suíça	O objetivo do trabalho foi avaliar a capacidade de adesão dos glóbulos vermelhos, a intensidade da hemólise, os marcadores do tônus vascular e a inflamação sistêmica em pacientes com anemia falciforme que foram tratados com TCTH.
St Martin, A., <i>et al.</i> /2023/ EUA	Avaliar a taxa de sobrevida dos pacientes com anemia falciforme, identificando fatores de risco de morte (além de 2 anos pós transplante de células hematopoiéticas)

SLE: Sobrevida Livre de Eventos; TCTH: Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas.

Fonte: o autor

Tabela 2. Artigos selecionados com informações sobre a metodologia utilizada no estudo, os resultados obtidos e a conclusão relacionada a sobrevida dos pacientes com anemia falciforme após o uso de células-tronco hematopoiéticas como forma de tratamento.

Metodologia	Resultados	Conclusão
No estudo, 1425 pacientes que receberam transplante entre 2008 e 2017 foram divididos aleatoriamente em coortes de treinamento. A SLE foi definida como o tempo do transplante até a falha do enxerto ou morte. O sistema de pontuação baseou-se nas características relacionadas aos pacientes, avaliadas conforme as estratégias de tratamento. A pontuações	Notou-se que 68% dos pacientes passaram pelo regime mieloablativos, 19% receberam regimes de intensidade reduzida e 13% passaram por regimes não mieloablativos. Um risco relativo para falha do enxerto ou morte foi baseado na pontuação de risco final, que foi classificada como boa, intermediária ou alta. Embora o SLE tenha sido menor no grupo de risco intermediário, o transplante pode ser curativo. A falha do enxerto foi a causa	É possível concluir que os riscos associados ao transplante podem ser aceitáveis para subpopulações de crianças adolescentes e adultos sem um irmão HLA compatível, se os riscos de falha de enxerto e morte forem reconhecidos e considerados.
de risco foram atribuídas com base nas taxas de risco associadas e foram agrupadas com base nas probabilidades estimadas de SLE em boas, intermediárias e altas.	predominante de falha do tratamento em crianças no grupo de alto risco e foi considerado um evento tardio que ocorre de forma comum após o segundo ano de TCTH.	
Para critério de inclusão do estudo era preciso que os participantes tivessem uma complicação relacionada à doença falciforme não melhorada pela hidroxycarbamida®. Pacientes que tinham pelo menos um ano de dados pós-TCTH foram incluídos para análises comparativas.	Um total de 122 pacientes receberam TCTH entre 2004 a 2019. Os marcadores de hemólise melhoraram em direção à faixa normal dentro do primeiro mês após TCTH. Os níveis totais de hemoglobina aumentaram de forma constante até o dia 100 e estabilizaram entre um e dois anos. Houve sete mortes (5,7%) e cinco estavam entre aqueles com falha do enxerto. A taxa de falha do enxerto foi de 13%, e nenhum fator pré-transplante foi identificado para correlacionar com a falha do enxerto.	De modo geral, os resultados foram eficazes. Estudos adicionais estão em andamento para melhorar a taxa de enxerto a longo prazo e para verificar se a imunossupressão pode ser descontinuada mais cedo. No entanto, todos toleraram bem esse regime de baixa intensidade. A sobrevida global de um e cinco anos foi de 98% e 93%; a sobrevida livre de doença falciforme foi de 88% e 85%, respectivamente.

Foram selecionados para o estudo 32 pacientes com anemia falciforme submetidos ao transplante halogênico de irmãos HLA Idênticos entre abril de 2013 a agosto de 2017. Exceto por um, todos os pacientes foram tratados com regime de condicionamento mieloablativo.	Os pacientes foram acompanhados por um tempo médio de 30 meses e agrupados de acordo com o quimerismo pós-transplante. Dois pacientes do grupo de falha do enxerto morreram em 7 e 49 meses após o transplante, ambos devido a complicações infecciosas. Os pacientes do estudo com enxerto bem sucedido apresentaram aumento nos níveis de hemoglobina, hematócrito e no número de hemácias, além da diminuição da concentração de reticulócitos.	Os parâmetros hematológicos foram normalizados com sucesso em pacientes com anemia falciforme enxertados com após TCTH, concluindo que o transplante modifica elementos-chave associados à patogênese da anemia falciforme.
Foram avaliados os fatores de risco associados a sobrevida global 950 pacientes a partir de um banco de dados públicos. As variáveis associadas a sobrevida foram idade, tipo de doador, pontuação do desempenho, status sorológico do citomegalovírus, regime de condicionamento, tipo de enxerto e período de transplante. O nível de significância do estudo foi de $p \leq 0,05$.	O acompanhamento mediano foi de 5 anos (2-20 anos). Comparada com a população geral dos EUA, o risco de morte tardia foi até 7 anos após o transplante, com diminuição do risco ao longo do tempo. Em pacientes mais velhos (a cada 10 anos a mais de idade do paciente) a probabilidade de morte aumentou em relação a pacientes mais jovens. Observando a compatibilidade HLA entre irmãos, quando a doação era feita com outros indivíduos, o risco de rejeição foi maior, expressando também uma maior chance de falhas do enxerto.	A taxa de sobrevida dos pacientes com anemia falciforme e que foram transplantados com células hematopoiéticas, permitiu os autores afirmarem que a TCTH pode ser utilizada para a cura da doença. Embora mortes tenham sido observadas vários anos após o transplante, o que reflete na necessidade de um acompanhamento alongo prazo destes pacientes.

SLE: Sobrevida Livre de Eventos; HLA: Antígeno Leucocitário Humano; TCTH: Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas.

Fonte: o autor.

DISCUSSÃO

O transplante de células tronco hematopoiéticas é uma importante forma de tratamento, notada como única forma curativa, e que não é amplamente discutida em estudos científicos experimentais. Por isso, se justifica esta revisão sistemática sobre o uso de células tronco hematopoiéticas como forma de tratamento para anemia falciforme. De acordo com os dados disponibilizados na literatura, nos EUA, no ano de 2017 foi considerado que a idade média dos pacientes com anemia falciforme era de 43 anos, indicando que a taxa de mortalidade diminuiu entre crianças, mas aumentou entre pacientes adultos que viviam com a doença (PAYNE *et al.*, 2020). A idade média de sobrevida foi de 47 anos para mulheres e 44 anos para homens, sendo 45 anos no geral. Apesar das melhorias da qualidade de vida e na disponibilidade de diversas terapias, pacientes com anemia falciforme apresentam menores taxas de sobrevida em relação a pacientes sem a doença (ELMARIAH *et al.*, 2014).

Atualmente, os principais tratamentos disponibilizados para a anemia falciforme podem ser entendidos como medicamentos e transfusões sanguíneas (RUBIO; MARINA, 2024; HAFIZ *et al.*, 2022; ELENDU *et al.*, 2023; BERNAUDIN 2019). O uso de transfusão é utilizado em situações específicas, como em casos de anemia grave, síndrome torácica aguda e acidente vascular cerebral. Assim, as opções de tratamento utilizadas têm como foco principal controlar os sintomas e prevenir complicações causadas pela doença (ELENDU *et al.*, 2023). Apesar de frequente, o uso dessas medidas de controle pode trazer alguns efeitos colaterais significativos e não curam a doença, sendo considerados apenas medidas de controle para os sintomas. Temos como exemplo a Hidroxiureia®, que é um medicamento muito recomendado para o tratamento da anemia falciforme (RUBIO; MARINA,

2024), que atua aumentando a produção da hemoglobina fetal, sendo capaz de reduzir as crises vaso-oclusivas, síndrome torácica aguda e diminuindo a necessidade de transfusões de sangue, levando a menores taxas de mortalidade e morbidade (ELENDU *et al.*, 2023). Apesar de demonstrar efeitos bem estabelecidos, traz grande preocupação em relação aos efeitos adversos a longo prazo, sendo necessários mais estudos para compreender a faixa de segurança de uso do medicamento. Além disso, por se tratar de um medicamento de uso a longo prazo, a baixa adesão por parte dos pacientes é uma dificuldade que inviabiliza o uso do medicamento (RUBIO; MARINA, 2024).

A L-Glutamina® é outro medicamento, também utilizado no tratamento da anemia falciforme. Estudos demonstraram resultados positivos do uso para anemia falciforme, sendo capaz de reduzir a incidência de crises vaso-oclusivas (RUBIO; MARINA, 2024), síndrome torácica aguda (PACE *et al.*, 2025), crises de dor e de internações hospitalares, além da diminuição de marcadores de hemólise, aumento no nível de hemoglobina (RUBIO; MARINA, 2024) e do estresse oxidativo (PACE *et al.*, 2025). Embora o tratamento com este medicamento seja eficaz e bem tolerado, tem sido associado a diversos efeitos colaterais que dificultam o seu uso, como dor abdominal, náuseas, vômitos e outras reações mais graves como esplenomegalia, indigestão e ondas de calor. Importante ressaltar que é um medicamento que foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) mas não pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) (RUBIO; MARINA, 2024).

O Voxelotor®, é um medicamento que tem ação inibidora da polimerização da hemoglobina S (HbS), ajudando a reduzir a viscosidade do sangue e melhorar o fluxo sanguíneo, diminuindo os episódios de

crises vaso-oclusivas (RUBIO; MARINA, 2024). Mostrou ser capaz de inibir a polimerização da hemoglobina, sem causar o aumento dos níveis de eritropoetina, resultando em um aumento da hemoglobina, redução da hemólise (BERNAUDIN 2019; KRISHNAMURTI, 2021) e da anemia em pacientes com anemia falciforme. Quando combinado com a hidroxiuréia®, reduziu a necessidade de transfusões e internações. O medicamento apresentou poucos efeitos adversos, como dores abdominais e sintomas gastrointestinais, sem efeitos cardiovasculares (RUBIO; MARINA, 2024).

Por fim, podemos citar o Crizanlizumabe® que é um anticorpo que inibe a P-selectina, uma molécula chave no processo de vaso-oclusão na anemia falciforme. A P-selectina desempenha um papel crucial na adesão das hemácias, plaquetas e células endoteliais, contribuindo para a obstrução vascular. Ao bloquear essa interação, o Crizanlizumabe® reduz a adesão dessas células e alivia os sintomas da doença (RUBIO; MARINA, 2024). Estudos mostraram que o medicamento é eficaz na redução da dor associada a episódios vaso-oclusivos (MIGOTSKY *et al.*, 2022; RUBIO; MARINA, 2024; PATEL *et al.*, 2024) além da diminuição da hospitalização (MIGOTSKY *et al.*, 2022) e da redução da inflamação e da ativação endotelial (PATEL *et al.*, 2024). Embora tenha sido aprovado pela EMA em 2020, em julho de 2023, foi revogado após muitos pacientes relatarem episódios dolorosos frequentes (RUBIO; MARINA, 2024). Além disso, foram relatados outros efeitos adversos após a utilização deste medicamento, como prurido, vômito, dor no peito, artralgia e dor de cabeça (MIGOTSKY *et al.*, 2022; PATEL *et al.*, 2024).

Além do tratamento medicamentoso, outra forma utilizada como medida de controle da doença é o uso de transfusão sanguínea, que é utilizado no tratamento da anemia falciforme como

forma de prevenção de acidente vascular cerebral (HAFIZ *et al.*, 2022), além de reduzir a porcentagem de hemoglobina S (HbS) e aumentar o fornecimento de oxigênio aos tecidos (TABATI *et al.*, 2023). Entretanto, alguns efeitos adversos podem ocorrer devido a estas transfusões recorrentes, como risco de reação transfusional hemolítica tardia, sobrecarga de ferro e da falta de informação de como estas transfusões devem ser continuadas para o controle dos sintomas e do desenvolvimento da doença (HAFIZ, 2022; BERNAUDIN, 2019).

Desta forma, observando que embora os tratamentos acima propostos possam ser uma possibilidade de melhora na qualidade de vida dos pacientes com anemia falciforme, outras possibilidades de tratamento, como o transplante de células tronco hematopoiéticas devem ser abordadas como alternativas para os casos onde tais terapias não apresentam os efeitos desejados.

De acordo com os artigos selecionados para este estudo, a maioria destaca que o transplante é eficaz para a cura da doença, garantindo altas taxas de sobrevida livre e global. A sobrevida livre de recidiva após o transplante foi de 87%, com taxas de 98% de sobrevida global um ano após o transplante e de 93% após cinco anos (ALZAHIRANI *et al.*, 2021). A taxa de sobrevida de um ano foi de 94%, após dois anos do transplante foi de 92% e após 10 anos foi de 88%, dentro da coorte de 1096 pacientes que participaram do estudo. Entre os 950 pacientes que estavam vivos após dois anos, probabilidade de sobreviver por mais cinco anos era de 97% e após 8 anos, foi de 96% (MARTIN *et al.*, 2022). Em crianças, a sobrevida global foi de 95% e a sobrevida livre de eventos foi de 81%, com o risco de 13,3% de desenvolver doença do enxerto *versus* hospedeiro crônica (BERNAUDIN, 2019).

Em uma análise mais ampla, anterior ao transplante, foi observado nestes pacientes uma baixa taxa de hemoglobina, hematócrito e aumento no número de

reticulócitos (AZEVEDO *et al.*, 2021). Após o transplante, houve uma melhora significativa nos índices hematimétricos, havendo um aumento nos níveis de hemoglobina (ALZAHRANI *et al.*, 2021), aumento no número de hemácias, hematócrito e o número de reticulócitos apresentou diminuição. Demonstrando que o transplante de células tronco é capaz de reverter os processos patogênicos associados a anemia falciforme (AZEVEDO *et al.*, 2021).

Além das mudanças em relação aos índices hematimétricos, a concentração plasmática de P-selectina diminuiu em um mês no período pós- transplante. Ao considerarmos que aumentos da P-selectina, uma molécula de citoadesão e que sabidamente está envolvida em complicações da anemia falciforme, como episódios vaso-oclusivos dolorosos (KARKI; KUTLAR, 2021) sua diminuição após o transplante é um ponto importante a ser considerado. A concentração de lactato desidrogenase também apresentou diminuição, o que reflete na melhora da hemólise, redução do dano tecidual e da isquemia (AZEVEDO *et al.*, 2021). Houveram alterações nos mediadores inflamatórios após o transplante, os níveis de interleucina

18 (IL-18) diminuíram até 5 anos, mas os níveis de fator de necrose tumoral α (TNF- α) aumentaram em 1-2 anos, não sendo observadas alterações nos níveis plasmáticos de IL-8, IL-21, IL-22 e IL-33. Tais resultados são significativos, uma vez que tais citocinas com ação pró-inflamatória são características da anemia falciforme (SANTOS; CHIN, 2012). Pacientes com anemia falciforme têm como principal alteração hematológica o aumento no número de reticulócitos, com alta expressão de moléculas de adesão como CD49d e CD36. Posterior ao transplante, os pacientes com um bom enxerto apresentaram diminuição no número de reticulócitos, expressando células CD49d e CD36, diferente do que foi observado em pacientes que apresentaram falha no

enxerto, o que se propõe que o transplante substitui as células anormais altamente aderentes por células aderentes normais (AZEVEDO *et al.*, 2021).

As crises de dor ou crises vaso-oclusivas (KRISHNAMURTI *et al.*, 2024) são uma das principais consequências que afetam os indivíduos com anemia falciforme, onde se tornam mais intensas e frequente com o tempo, o que afeta de forma direta na qualidade de vida desses pacientes (LEONARD *et al.*, 2023). Ocorre devido a um processo multifatorial, da combinação das hemácias falciformes, lesão tecidual, hipóxia, isquemia e inflamação, o que acarreta as crises dolorosas (KRISHNAMURTI *et al.*, 2024). O transplante alogênico, é a indicação mais comum para o controle das crises de dor (KRISHNAMURTI *et al.*, 2024), onde demonstrou reduzir de forma significativa os episódios de crises dolorosas nos primeiros dois anos após o transplante, tendo redução de 75% das crises no primeiro ano pós transplante (LEONARD *et al.*, 2023) e 99% no segundo ano pós transplante (LEONARD *et al.*, 2023; KRISHNAMURTI *et al.*, 2024), podendo apresentar melhora na qualidade de vida desses pacientes (KRISHNAMURTI, 2021). Apesar de apresentar melhora, as crises podem ainda persistir por um certo período, de forma mais comum em pacientes mais velhos que já apresentavam maior carga de dor e o uso de opioides antes do transplante. Em cerca de 40% dos pacientes a intensidade da dor pode não haver alteração após o transplante, por isso é importante o acompanhamento destes pacientes para reabilitação mesmo após o transplante (KRISHNAMURTI, 2021).

O transplante apesar de demonstrar bons resultados para a cura da doença, ainda apresenta alguns problemas para sua utilização como forma de tratamento. Existem dificuldades em relação a disponibilidade de doadores compatíveis, além dos riscos de complicação após ao transplante, como por exemplo falha no enxerto, e as altas taxas de mortalidade

(BRAZAUSCAS *et al.*, 2020). Posterior ao transplante, o risco de morte é considerado mais comum nos primeiros dois anos, após isso, o risco diminui, mas pode persistir por um tempo. Observou-se que o risco de mortalidade tardia é 3,5 vezes maior entre doadores que não são irmãos HLA compatíveis, entretanto não foi observada vantagem de um tipo de doador sobre o outro (MARTIN *et al.*, 2022). Em relação a falha do enxerto, espera-se que ela ocorra entre o primeiro e segundo ano após o transplante (BRAZAUSCAS *et al.*, 2020; MARTIN *et al.*, 2022), sendo considerada a causa mais comum de falha do tratamento em crianças (BRAZAUSCAS *et al.*, 2020), tendo incidência geral de 7% além de dois anos após o transplante. Uma complicação observada que preocupa, é a doença crônica do enxerto *versus* hospedeiro, que é responsável por 45% das mortes após o transplante, além de aumentar o risco de morte tardia, sendo considerada uma complicação que afeta de forma direta a sobrevivência a longo prazo dos pacientes transplantados (MARTIN *et al.*, 2022).

O tipo de condicionamento, ou seja, o procedimento que prepara o organismo do receptor para o transplante, não foi associado a mortes tardias (condicionamento mieloablativo/intensidade reduzida/ não mieloablativo), assim, o efeito da idade na morte tardia é independente do tipo de condicionamento (MARTIN *et al.*, 2022). O condicionamento mieloablativo é o tipo de condicionamento onde são feitas altas doses de quimioterapia, sendo mais indicada para seu uso em crianças e adultos que não apresentam danos significativos nos órgãos, entretanto, existe uma preocupação em relação ao seu uso devido a infertilidade após este tipo de condicionamento (LAWAL; WALTERS; FITZHUGH, 2022) podendo ser indicada a criopreservação de ovário ou testículo para evitar possível esterilidade (BERNAUDIN, 2019) O condicionamento de intensidade reduzida usa baixas doses de quimioterapia, apresentando maior chance de preservar a fertilidade destes pacientes. O regime de

condicionamento não mieloablativo inclui imunossupressão intensiva para diminuir o risco da doença do enxerto *versus* hospedeiro e do risco de rejeição do enxerto, além de preservar a função gonadal. Os regimes de condicionamento mieloablativo e de condicionamento de intensidade reduzida, podem acarretar a doença do enxerto *versus* hospedeiro, já o condicionamento não mieloablativo tem uma taxa de rejeição do enxerto maior, mas o risco da doença do enxerto *versus* hospedeiro é considerado menor (LAWAL; WALTERS; FITZHUGH, 2022).

Portanto, com base nos resultados observados no presente estudo, podemos destacar a utilização do transplante de células tronco hematopoiéticas pode ser uma alternativa viável para os casos onde as terapias convencionais não geram os resultados esperados ou para aqueles onde há a necessidade de outras medidas de controle.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base no estudo realizado, foi possível concluir que o transplante de células-tronco hematopoiéticas é uma alternativa eficaz para o tratamento da anemia falciforme, com respostas elevadas na sobrevida livre e global, e na melhoria nos parâmetros hematológicos e inflamatórios dos pacientes.

Embora os benefícios clínicos sejam evidentes, ainda há algumas dificuldades para o tratamento, como disponibilidade de doadores compatíveis, riscos de complicações após o transplante, e efeitos associados ao condicionamento.

Mesmo com as evidências positivas em relação ao uso do transplante para a cura da anemia falciforme, ainda é preciso que novas pesquisas sejam realizadas para comprovar o uso deste modelo de tratamento como terapia eficaz, garantindo uma melhora na qualidade de vida dos pacientes que vivem com a anemia falciforme.

REFERÊNCIAS

- ALZAHRANI, Mohsen. *Et al.* Non-myeloablative human leukocyte antigen-matched related donor transplantation in sickle cell disease: outcomes from three independent centres. *British journal of haematology*. Volume 192, Edição 4. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bjh.17311>. Acesso em: 19 de fev. 2025.
- AZEVEDO, Júlia Teixeira Cottas. *Et al.* Long-Term Effects of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation on Systemic Inflammation in Sickle Cell Disease Patients. *Front Immunol* ,2021 Dec 9;12:774442. Disponível em: [10.3389/fimmu.2021.774442](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.774442). Acesso em: 11 de fev. 2025
- BERNAUDIN. Françoise. Why, Who, When, and How? Rationale for Considering Allogeneic Stem Cell Transplantation in Children with Sickle Cell Disease. *J Clin Med*. 2019;8(10):1523. doi:10.3390/jcm8101523. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6833062/>. Acesso em: 12 de maio.2025
- BRANDOW AM, LIEM RI. Advances in the diagnosis and treatment of sickle cell disease. *J Hematol Oncol*. 2022 Mar 3;15(1):20. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8895633/>. Acesso em: 01 de nov. 2024
- BRAZAUSCAS, Rota. *Et al.* Risk score to predict event-free survival after hematopoietic cell transplant for sickle cell disease. *Blood*. (2020) 136 (5): 623–626. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood.2020005687>. Acesso em: 22 de fev. 2025
- ELENDU, Chukwuka *Et al.* Understanding Sickle cell disease: Causes, symptoms, and treatment options. *Medicine* vol.102,38.2023: doi:10.1097/MD.00000000000035237. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10519513/>. Acesso em: 12 de Maio. 2025
- ELMARIAH, Hani. *Et al.* Factors associated with survival in a contemporary adult sickle cell disease cohort. *Am J Hematol*. 2014. 89(5):530-535. doi:10.1002/ajh.23683. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3988218/#S6>. Acesso em: 13 de maio.2025.
- FERRARESI, Marta. *Et al.* Therapeutic perspective for children and young adults living with thalassemia and sickle cell disease. *Eur J Pediatr*. 2023 Jun;182(6):2509-2519. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10257623/#Sec5>. Acesso em: 01 de nov.2025
- FERREIRA, Reginaldo; GOUVÊA Cibele Marli Caçao Paiva. Recent advances in the sickle cell anemia treatment. 2018. Volume 28 e- 1984. Disponível em: <https://www.rmmg.org/artigo/detalhes/2324>. Acesso em: 01 de nov.2024
- FLOR-PARK, Miriam. V. *Et al.* Is Severity Score Associated With Indication for Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Individuals With Sickle Cell Anemia? *Scienc Direct*. Volume 28, Issue 10, October 2022, Pages 708.e1-708.e8. Disponível em: [10.1016/j.jtct.2022.06.024](https://doi.org/10.1016/j.jtct.2022.06.024). Acesso em: 19 de fev.2022.
- HAFIZ, Tamara. A. *Et al.* Blood Transfusion Vs. Hydroxyurea for Stroke Prevention in Children With Sickle Cell Anemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2022. *Cureus*, 14(11), e31778. <https://doi.org/10.7759/cureus.31778> . Acesso em: 25 de mar.2025

HEHRE, Robert J. Managing patients with sickle cell disease in primary care. *Journal of the American Academy of Physician Assistants* 33(10):p 21-28, October 2020. Disponível em: 10.1097/01.JAA.0000697232.25913.b1. Acesso em: 11 de fev. 2025

JANG, Tim. *Et al.*. Transplante de células-tronco hematopoiéticas para anemia falciforme: SELEÇÃO DE PACIENTES e tempo com base em múltiplas condições crônicas relacionadas à anemia falciforme. 2021. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8504222/>. Acesso em: 01 de nov. 2024

KANTER, Julie. *Et al.*. American Society of Hematology 2021 guidelines for sickle cell disease: stem cell transplantation. *Blood Adv.* 2021 Sep 28;5(18):3668–3689. Disponível em: 10.1182/bloodadvances.2021004394C. Acesso em: 11 de fev. 2025

KARKI, Nabin, R. KUTLAR, Abdullah.. P-Selectin Blockade in the Treatment of Painful Vaso-Occlusive Crises in Sickle Cell Disease: A Spotlight on Crizanlizumab. *J Pain Res.* 2021 Mar 30;14:849-856. doi: 10.2147/JPR.S278285. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33833562/>. Acesso em: 12 de maio.2025.

KRISHNAMURTI, Lakshmanan. Hematopoietic Cell Transplantation for Sickle Cell Disease. *Front Pediatr.* 2021;8:551170. 2021 Jan 5. doi:10.3389/fped.2020.551170. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7813811/>. Acesso em: 12 de maio.2025.

KRISHNAMURTI, Lakshmanan. *Et al.*. Incidence and risk factors of pain crisis after hematopoietic cell transplantation for sickle cell disease. *Blood Adv.* 8(8):1908-1919. 2024.

doi:10.1182/bloodadvances.2023010749. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11021890/#sec4>. Acesso em: 13 de maio .2025

LAWAL.R AdeBisi.WALTERS, Mark, C. FITZHUGH, Courtney D. Allogeneic Transplant and Gene Therapy: Evolving Toward a Cure. *Hematology/oncology clinics of North America*, 36(6), 1313–1335.2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2022.06.007>. Acesso em 11 de fev.2025.

LEONARD.Alexis . *Et al.*. Reduction in vaso-occlusive events following stem cell transplantation in patients with sickle cell disease. *Blood advances* . Vol 7, edição 2. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.202008137>. Acesso em: 12 de maio. 2025.

MARTIN St André. *Et al.*. Long-term Survival after Hematopoietic Cell Transplant for Sickle Cell Disease Compared to the United States Population. *Science Direct*, Volume 28, Edição 6 ,Junho de 2022, Páginas 325.e1-325.e7. Disponível em: 10.1016/j.jtct.2022.03.014. Acesso em: 19 de fev. 2025

MAIO, Karina Tozatto. *Et al.*. Doadores não relacionados com HLA compatível para pacientes com anemia falciforme: resultados de pesquisas internacionais de doadores. 2020. *Biologia do Transplante de Sangue e Medula Óssea*, Volume 26, Edição 11, 2034 – 2039. Disponível em: [https://www.astctjournal.org/article/S1083-8791\(20\)30446-8/fulltext](https://www.astctjournal.org/article/S1083-8791(20)30446-8/fulltext). Acesso em: 01 de nov.2024

MIGOTSKY, Michael *Et al.* “Recent Advances in Sickle-Cell Disease Therapies: A Review of Voxelotor, Crizanlizumab,

and L-glutamine.” *Pharmacy (Basel, Switzerland)*. 2022.vol. 10,5 123. 26 Sep. doi:10.3390/pharmacy10050123. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9610018/>. Acesso em: 12 de maio.2025.

PACE, Betty, S.*et al.*. “Sickle cell disease: progress towards combination drug therapy.” *British journal of haematology*.2021 vol. 194,2: 240-251. doi:10.1111/bjh.17312.Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8282668/>. Acesso em: 12 de mai. 2025

PAYNE, Amanda B. *Et al.* Trends in Sickle Cell Disease–Related Mortality in the United States, 1979 to 2017. *Annals of Emergency Medicine*, Volume 76, Issue 3, S28 - S36. 2020. Disponível em: [https://www.annemergmed.com/article/S0196-0644\(20\)30649-1/fulltext](https://www.annemergmed.com/article/S0196-0644(20)30649-1/fulltext). Acesso em: 13 de maio .2025.

PATEL, Vishnubhai, Zeel . *Et al.*..Newer Modalities and Updates in the Management of Sickle Cell Disease: A Systematic Review. *Journal of blood medicine*. 2024. 15, 435–447. doi:10.2147/JBM.S477507. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11404495/#s0004>. Acesso em 12 de maio.2025

RUBIO, Montserrat López, MARINA, maria Arguello. The Current Role of Hydroxyurea in the Treatment of Sickle Cell Anemia. *J Clin Med*. 2024, outubro.25;13(21):6404. doi: 10.3390/jcm13216404. Acesso em: 25 de mar. 2025

SANTOS, Jean Leandro. CHIN, Chung Man.Sickle cell disease: challenges and advances in drug discovery. Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade

Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho". *Quím. Nova* 35 (4) • 2012. DOI: <https://doi.org/10.1590/S010040422012000400025>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/w8y59mM6gtk4yrD9dqrcG9L/#>. Acesso em: 12 de maio.2025.

STENGER, Elisabeth. O; SHENOY. Shalini. KRISHNAMURTI . Lakshmanan Krishnamurti . ”How I treat sickle cell disease with hematopoietic cell transplantation.” *Blood* vol. 134,25 (2019): 2249-2260. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/134/25/2249/422649/How-I-treat-sicklecelldiseasewith-hematopoietic>. Acesso em: 01 de nov.2024

TABITI, Bukky F. *Et al.* O tratamento da anemia falciforme em pacientes para os quais a transfusão de sangue não é uma opção. *Hematologia/Oncologia e Terapia com Células Tronco* 16(3):p 254-261, jul–set 2023. | DOI: 10.56875/2589-0646.1044. Acesso em: 25 de mar. 2025