



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE IPATINGA

Ricardo Villela Neto

Yago Fortunato Marques

Matheus Tobias Costa

Celso Bicalho Campos da Fonseca Júnior

**ABORDAGEM TERAPÊUTICA E TRANSPLANTE DE
MEDULA ÓSSEA EM PACIENTES FALCIFORMES:
REVISÃO DE LITERATURA**

IPATINGA

2023

Ricardo Villela Neto
Yago Fortunato Marques
Matheus Tobias Costa
Celso Bicalho Campos da Fonseca Júnior

**ABORDAGEM TERAPÊUTICA E TRANSPLANTE DE
MEDULA ÓSSEA EM PACIENTES FALCIFORMES:
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Afya - Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, como requisito parcial à graduação no curso de Medicina.

Prof.^a orientadora: Marita de Novais Costa Salles de Almeida

IPATINGA

2023

ABORDAGEM TERAPÊUTICA E TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA EM PACIENTES FALCIFORMES, UMA ABORDAGEM TERAPÊUTICA: REVISÃO DE LITERATURA

Ricardo Villela Neto¹; Yago Fortunato Marques¹, Matheus Tobias Costa; Celso Bicalho Campos da Fonseca Júnior¹; **Marita de Novais Costa Salles de Almeida**²

1. Acadêmicos do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
2. Docente do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientadora do TCC.

Resumo

Introdução: a anemia falciforme é uma doença genética de grande relevância epidemiológica em escala global e especialmente no Brasil. Essa condição é caracterizada por uma mutação no gene da beta globina, parte da molécula de hemoglobina. Essa mutação resulta na substituição do aminoácido ácido glutâmico por valina na posição 6 da cadeia beta, o que gera a hemoglobina mutante S (Hb S). Com essa mutação, temos a polimerização da Hb S resultando na deformação dos glóbulos vermelhos, fazendo com que adotem uma forma semelhante a uma foice, característica clássica da anemia falciforme. No entanto, a única terapia curativa é o transplante de medula óssea. **Objetivo:** Pesquisar e analisar na literatura, avaliar e compreender o procedimento de transplante de medula óssea em pacientes que sofrem de anemia falciforme, para identificar quando os ganhos dessa abordagem superam os riscos e gastos envolvidos. **Método:** consistiu em reunir artigos acadêmicos encontrados nas bases de dados Scielo, PubMed e Google Acadêmico que abordem o tema de forma substancial. **Desenvolvimento:** os principais métodos de tratamento para a anemia falciforme incluem transfusões de sangue, medicamentos para alívio da dor, como analgésicos, o uso da hidroxiuréia. Embora essas terapias possam melhorar as taxas de sobrevivência dos pacientes, elas têm efeitos colaterais e não oferecem uma cura definitiva. Portanto, o transplante alogênico aparentado de células-tronco hematopoiéticas é considerado a única abordagem que pode proporcionar a cura da anemia falciforme. Nesse tratamento, a medula óssea saudável de um doador é transplantada para o paciente, com o objetivo de substituir as células doentes e proporcionar uma melhoria na qualidade de vida. Este procedimento complexo requer uma análise cuidadosa dos benefícios em relação aos custos e riscos envolvidos. **Conclusão:** a relação mais importante entre o transplante de medula óssea e a doença falciforme é a de avaliação individual de cada caso, sendo revisto a condição clínica do paciente e as possíveis adequações que podem ser necessárias no condicionamento ou nos períodos após o transplante.

Palavras-chave: "Anemia Falciforme", "Transplante Alogênico", "Transplante de Medula Óssea"

Introdução

A Anemia Falciforme (AF) pertence ao conjunto de doenças conhecidas como hemoglobinopatias e é uma condição genética hereditária. Ela é caracterizada por uma

disfunção na hemoglobina S (HbS) presente nos glóbulos vermelhos. Indivíduos afetados por essa condição são homocigotos, o que significa que herdam dois alelos idênticos. Essa anomalia genética resulta de uma mutação pontual no DNA, na qual a timina é substituída por adenina na cadeia beta da globina das hemácias. Esse evento provoca uma alteração na estrutura da hemoglobina (Hb), onde o ácido glutâmico é trocado pelo aminoácido valina, localizado no sexto códon do cromossomo onze. Essa modificação genética tem um impacto direto na formação e eficácia das hemoglobinas no organismo. A mudança genética resulta na formação de polímeros e na falcização das hemácias, um processo que altera a forma dessas células sanguíneas, fazendo com que adquiram um formato semelhante a uma foice. Além disso, esse processo pode causar bloqueios na passagem do fluxo sanguíneo (MAHESRI; SCHNEEWEISS; GLOBE, 2021).

O tratamento AF envolve diversas abordagens destinadas a aliviar os sintomas e controlar as complicações associadas à doença. A dor aguda é a complicação mais comum, e seu tratamento pode ser realizado por meio de estratégias psicológicas de autoajuda, juntamente com um protocolo de manejo da dor que inclui etapas de avaliação, tratamento, reavaliação e ajuste da dose permitindo um controle adequado das afecções. Durante episódios de dor, é essencial fornecer cuidados de apoio que incluem hidratação, aquecimento e o tratamento de infecções subjacentes.

No que diz respeito aos medicamentos que modificam a doença, atualmente, as opções disponíveis para pacientes com AF são a hidroxureia e a L-glutamina, ambas administradas diariamente com o objetivo de reduzir a incidência de complicações agudas. Recentemente, houve melhorias no panorama das terapias modificadoras da doença, com a aprovação, pela *food and drug administration* (FDA), de dois novos tratamentos: o crizanlizumabe, que visa reduzir as crises vaso oclusivas, e o voxelotor, que tem como foco melhorar a anemia, reduzindo a hemólise e aumentando a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio. Vale ressaltar que, dentre as opções terapêuticas, o transplante de medula óssea (TMO) permanece como a única abordagem capaz de proporcionar uma cura efetiva para a AF (BRANDOW *et al.*, 2022).

O TMO é um procedimento altamente complexo, que desempenha um papel pioneiro nas terapias celulares. Envolve a substituição da medula óssea doente ou

danificada por células-tronco saudáveis. Para que o material transplantado possa ser efetivamente integrado no paciente, é necessário reduzir a quantidade do tecido medular original, criando espaço para o enxerto e a multiplicação das novas células. Esse processo envolve o uso de intervenções terapêuticas intensivas, como radioterapia e quimioterapia, que podem ser aplicadas individualmente ou combinadas. A escolha do plano terapêutico depende de diversos fatores, incluindo a condição clínica do paciente, a natureza do tecido de transplante, e o objetivo do tratamento, que pode envolver a substituição completa ou parcial da medula óssea (chamada quimerismo) (PASQUINI, 2011).

De acordo com a literatura especializada de Patel, Akinsete, de la Fuente e Kassim (2020), o TMO tem demonstrado a capacidade de proporcionar cura para pacientes com AF, abrangendo tanto crianças como adultos. Nesse tratamento, relata-se o transplante de medula óssea alogênico mieloablativo, que requer um doador, na maioria das vezes, da família com compatibilidade com antígeno Leucocitário Humano (HLA) idêntico (KHADDOUR; HANA; MEWAWALLA, 2023).

Dessa forma, o objetivo deste estudo é pesquisar e analisar, na literatura, avaliar e compreender o procedimento de transplante de medula óssea no paciente com anemia falciforme, visando determinar em que circunstâncias os benefícios dessa abordagem superam os riscos e os custos associados. Busca-se não apenas conhecer a viabilidade do TMO como terapia para pacientes com anemia falciforme, mas também explorar as nuances e os fatores determinantes que influenciam a decisão de adotar essa intervenção terapêutica.

Método

Trata-se de uma revisão bibliográfica descritiva sobre TMO em pacientes falciformes. Os dados utilizados nesta revisão foram levantados por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed, LILACS e SciELO utilizando os seguintes descritores do DECS, “transplante de medula óssea”, “anemia falciforme”, “terapia curativa”, “complicações”, “resultados clínicos”, “Sickle cell disease”, “Allogeneic Transplant” e “Bone Marrow Transplantation”. Foram utilizados como critérios de inclusão artigos

relevantes publicados nos anos de 2018 a 2023, escritos em língua portuguesa ou inglesa, e que abordem o tema do estudo de forma substancial, a primeira seleção dos artigos foi feita pelo título e, em seguida, pela leitura do resumo, foram selecionados artigos anteriores ao período selecionado para composição histórica. Os 25 artigos selecionados estão descritos em um quadro no apêndice com as respectivas classificações das revistas.

Desenvolvimento

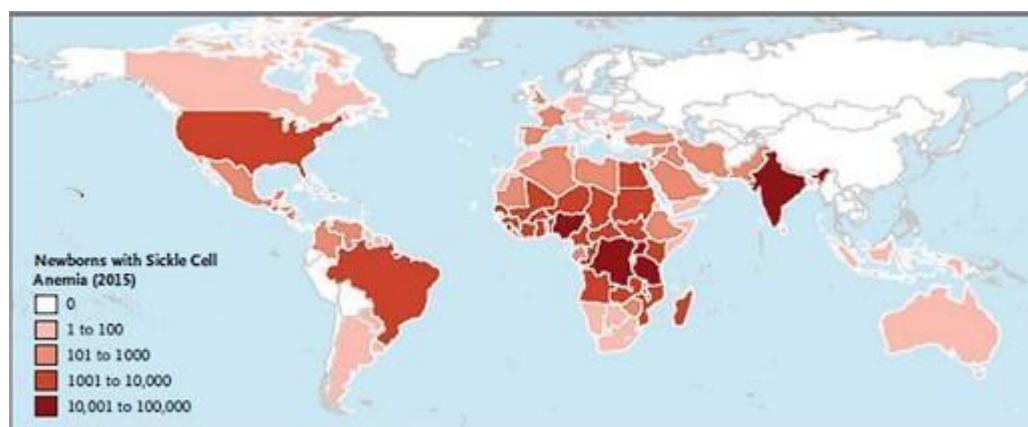
ETIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA DA ANEMIA FALCIFORME

De acordo com a análise sistemática do Estudo Global da Carga de Doenças, estima-se que existam 3,2 milhões de pessoas vivendo mundialmente com anemia falciforme em todo o mundo, sendo que 176.000 pessoas morrem anualmente em decorrência de complicações relacionadas à doença. A anemia falciforme (AF) é uma doença genética autossômica recessiva causada por mutações no gene da β -globina, que resultam na produção de hemoglobina anormal (HbS). A anemia falciforme surge da homozigose do alelo β S, resultando em uma mutação na cadeia β -globina, no qual ácido glutâmico (GAG) é substituído por valina (GTG) no sexto códon deste gene o que gera a formação da hemoglobina mutante HbS. A presença de duas cópias do gene mutante β S (HbSS) ou a combinação de β S com outras mutações, como β C (HbSC), β D (HbSD), β O (HbSO/Arab), β E (HbSE) ou um alelo de β -talassemia (HbS/ β -tal0 ou HbS/ β -tal+), resultam em outras formas de doença falciforme (DF). Essas outras formas da doença ocorrem por meio de múltiplos mecanismos moleculares e celulares interligados, que contribuem para as manifestações clínicas variadas e complicações associadas com cada tipo de doença falciforme (FELIX *et al.*, 2010).

A AF é descrita como endêmica em regiões onde a malária é ou foi prevalente, e essa relação se deve à natureza protetora do estado do portador e à maior proporção de descendentes africanos nessas regiões. No Brasil, a AF é mais prevalente no Nordeste e em três estados da região Sudeste, sendo que na Bahia a incidência foi de 1:677 nascidos vivos, em um estudo realizado por Leite *et al.* (2020).

A alta prevalência da doença nessas regiões pode ser explicada historicamente pela migração forçada de escravos africanos durante o período colonial. O motivo pelo qual os africanos têm uma incidência mais alta de AF é porque a doença está mais prevalente nas populações africanas subsaarianas. Acredita-se que a prevalência da doença seja o resultado da seleção natural ao longo do tempo, que favoreceu a manutenção da mutação em áreas onde a malária é endêmica. A presença da mutação da hemoglobina falciforme em heterozigose (ou seja, a pessoa possui apenas um alelo com a mutação) confere uma vantagem de sobrevivência aos portadores, uma vez que indivíduos heterozigotos apresentam resistência à malária, que é uma doença infecciosa grave. Um estudo de revisão publicado na revista científica "Malaria Journal" em 2020, demonstrou que a relação entre a AF e a malária envolve diversos mecanismos imunológicos e moleculares, incluindo a supressão de infecções pelo *Plasmodium falciparum* e a regulação da resposta imune celular e humoral. O estudo destacou a importância dos processos inflamatórios e imunomodulatórios na proteção dos portadores da mutação contra a malária (LEITE *et al.*, 2020).

Figura 1: Prevalência da anemia falciforme no mundo em 2015



Fonte: (PIEL; STEINBERG; REES, 2017)

O reconhecimento de que a AF é uma doença prevalente no Brasil foi determinante na instituição da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme (PNAIPDF) do Ministério da Saúde. Estima-se que 4% da população brasileira tenha o traço falciforme (heterozigose simples) e que 25.000 a 50.000

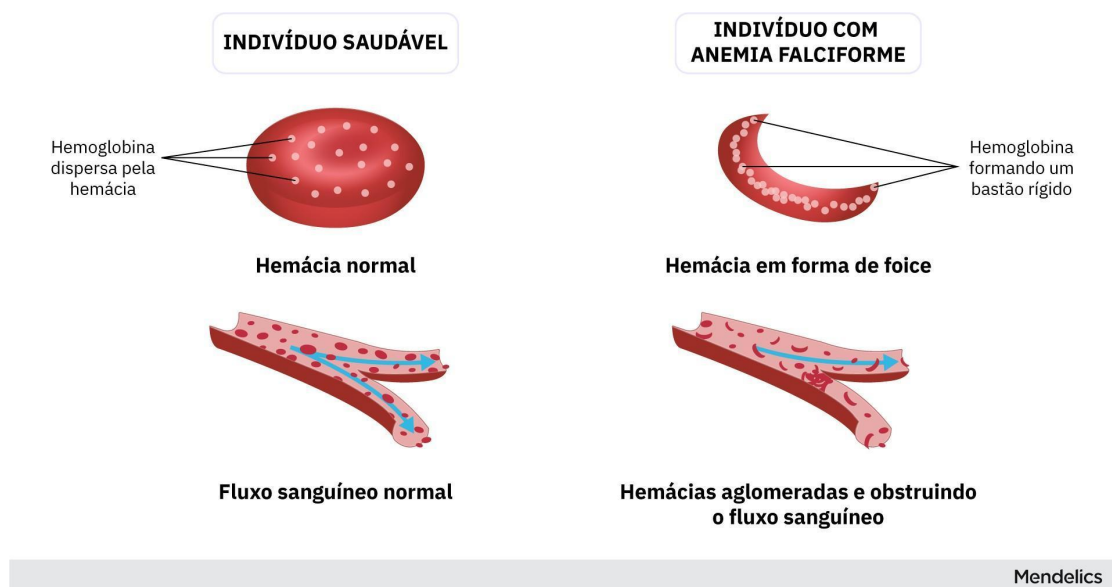
pessoas tenham a doença em estado homozigótico (SS – anemia falciforme) ou na condição de heterozigotos compostos ou duplos (SC, SE, SD, SBetaTAL – doença falciforme). Atualmente, estima-se que varie de 60.000 a 100.000 casos, somando os pacientes homozigóticos e heterozigóticos simples e compostos (LEITE *et al.*,2020).

FISIOPATOLOGIA DA ANEMIA FALCIFORME

A AF é a hemoglobinopatia hereditária mais comum em todo o mundo, afeta mais de 100.000 americanos e ocorre em cerca de 1 em cada 500 nascimentos de afro-americanos e em 1 a cada 1000 a 1400 nascimentos de hispânicos-americanos. Taxas semelhantes são relatadas em países europeus e caribenhos; por exemplo, estima-se que haja aproximadamente 12.000 casos na França. No Brasil, a incidência média de AF é de 1 em cada 1000 nascimentos, com 3000 novos casos por ano. Dados do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), do Ministério da Saúde, estimam que ocorram 3.500 nascimentos por ano de crianças com AF e 200.000 com traço falciforme no Brasil, enquanto 7.200.000 pessoas sejam portadoras do traço falcêmico (HbAS) e entre 25.000 a 30.000 com AF (DI NUZZO, FONSECA, 2004).

De acordo com a revisão feita por Platt *et al.* (2019), desde a descoberta da AF em 1910, foram feitos enormes avanços na elucidação da patogênese de suas complicações proteicas, o que tem inspirado avanços recentes em terapias moleculares direcionadas. A patobiologia da AF é considerada um ciclo vicioso de quatro processos principais, todos eles objetos de estudo ativo e novos alvos terapêuticos: (a) polimerização de hemoglobina S, (b) biorreologia, que é a deformação e o fluxo das hemácias, prejudicada e aumento de vaso-oclusão mediada por adesão, (c) disfunção endotelial mediada pela hemólise e (d) ativação concertada da inflamação estéril (vias imunes inatas dependentes de receptor 4 tipo Toll e inflamassoma). Esses processos moleculares, celulares e biofísicos entram em sinergia para promover dor aguda e crônica e lesão e falência de órgãos na AF (INUSA, *et.al.*, 2019).

Figura 2: Exemplificação da hemácia falciforme e sua funcionalidade



Fonte: Blog Mendelics, 2018

As células vermelhas do sangue que contêm HbS ou HbS em combinação com outros alelos β anormais, quando expostas a um ambiente sem oxigênio, sofrem polimerização e se tornam rígidas. As hemácias rígidas são propensas à hemólise e, devido à densidade sanguínea aumentada, o que pode afetar o fluxo sanguíneo e a integridade da parede vascular endotelial. Os eritrócitos densos e rígidos levam à vaso-oclusão, isquemia tecidual, infarto, bem como hemólise (SOUZA *et.al.*, 2019).

A consequência da hemólise é uma cascata complexa de eventos, incluindo consumo e desregulação do óxido nítrico e a disfunção endotelial, que são à base de complicações como ulceração de perna, acidente vascular cerebral, hipertensão pulmonar e priapismo. Ao contrário das hemácias normais, com meia-vida de aproximadamente 120 dias, as hemácias falciformes podem sobreviver apenas 10-20 dias devido à hemólise aumentada. Durante a desoxigenação, a hemoglobina saudável se rearranja em uma conformação diferente, permitindo a ligação com moléculas de dióxido de carbono, que voltam ao normal quando liberadas. Em contraste, a HbS tende a polimerizar em filamentos insolúveis e rígidos, que são substâncias semelhantes a gel contendo cristais de Hb. Durante a falcização aguda, a hemólise intravascular resulta

em hemoglobina livre no soro, enquanto as células vermelhas ganham Na^+ , Ca^{2+} com perda correspondente de K^+ . O aumento na concentração de Ca^{2+} leva a disfunção na bomba de cálcio. O cálcio depende da ATPase, mas não está claro qual papel o cálcio desempenha na rigidez da membrana atribuída às interações da membrana citoesquelética. Além disso, a hipóxia também inibe a produção de óxido nítrico, causando a adesão de células falciformes ao endotélio vascular. A lise de eritrócitos leva ao aumento da hemoglobina extracelular, aumentando assim a afinidade e a ligação com o óxido nítrico disponível ou precursores de óxido nítrico, reduzindo ainda mais seus níveis e contribuindo ainda mais para a vasoconstrição (INUSA *et.al.*, 2019).

PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES DA ANEMIA FALCIFORME

A AF se apresenta em indivíduos homozigóticos para a hemoglobina S e em combinação com outras hemoglobinas anormais, o que pode levar a diferentes graus de gravidade da doença. Esses graus de gravidade estão associados à coexistência com um gene da hemoglobina C (SC), um gene da beta-talassemia (SAF) ou um gene da beta-zero talassemia (SF), em ordem decrescente de frequência. Os autores Brandow e Liem (2022) citam a dor aguda intermitente grave como uma complicação prevalente na anemia falciforme, representando mais de 70% das visitas de atendimento agudo para pacientes com essa condição (BRANDOW *et al.*, 2022).

Além disso, a dor crônica diária tende a aumentar com a idade, afetando aproximadamente 30-40% dos adolescentes e adultos com anemia falciforme. A origem da dor aguda está associada principalmente à obstrução dos vasos sanguíneos pelas hemácias falciformes, resultando em lesões de isquemia-reperfusão e infartos nos tecidos, podendo ocorrer em uma única localização anatômica ou de maneira multifocal. Por outro lado, a dor crônica pode ser atribuída à sensibilização dos sistemas nervosos central e periférico, frequentemente apresentando características de dor neuropática. Dessa forma, a definição consensual de dor crônica, que engloba relatos de dor persistente na maioria dos dias nos últimos seis meses, independentemente da localização, reflete a complexidade desse sintoma nesses pacientes. Ademais, é importante ressaltar que complicações específicas da doença, como a necrose avascular em articulações como o quadril e o ombro, assim como úlceras nas pernas,

também contribuem significativamente para a experiência de dor crônica (BRANDOW *et al.*, 2022).

A longo prazo, os acidentes vasculares cerebrais (AVC) apresentam maior risco e prevalência em pacientes falciformes homozigóticos, devido a maior produção de hemácias anômalas. O AVC representa uma das ameaças mais significativas e recorrentes para os indivíduos que enfrentam a AF. A literatura ressalta que o risco AVC em crianças com essa doença é surpreendentemente maior, cerca de 300 vezes, quando comparado a crianças sem a condição. Além disso, os autores relatam que aproximadamente um quarto dos adultos afetados pela AF homozigótica enfrentam a possibilidade de um AVC em algum momento. Destaca-se também a preocupante prevalência de infartos cerebrais silenciosos, que afetam 27% dos pacientes até os 6 anos de idade e aumenta para 37% até os 14 anos. Embora a extensão dos infartos cerebrais silenciosos em adultos ainda necessite de precisão, sugere-se que tais eventos possam continuar a impactar negativamente os pacientes à medida que envelhecem (NEUMAYR *et al.*, 2019).

A pesquisa também evidencia uma notável deficiência cognitiva entre pacientes com anemia falciforme, atingindo uma proporção de 5 a 9 vezes maior do que entre indivíduos sem a doença, possivelmente resultando de uma série de lesões cerebrais isquêmicas silenciosas e repetitivas. A utilização de tecnologias como o ultrassom doppler ou ressonância magnética, apresenta-se como uma estratégia eficaz para mitigar a frequência e a gravidade dos AVCs (NEUMAYR *et al.*, 2019).

Eventos agudos estão muito presentes e devem ser analisados e pesquisados no acompanhamento dos pacientes, devido seu elevado risco de óbito atribuído a eles. A prevenção e a identificação precoce desses eventos são de suma importância para a sobrevivência dos pacientes acometidos pela doença. O aprisionamento esplênico agudo é uma complicação potencialmente fatal, esse evento ocorre quando há um aumento no tamanho do baço, o que provoca hipovolemia e uma rápida queda nos níveis de hemoglobina. O sequestro esplênico agudo é mais comum em bebês e crianças. Além disso, outros eventos anêmicos que podem afetar pacientes com essa doença incluem a crise aplástica, que é uma ausência temporária na produção de glóbulos vermelhos e

frequentemente está associada a doenças virais agudas, como o parvovírus, e a hiperhemólise (NEUMAYR *et al.*, 2019).

A hemólise observada em pacientes com AF pode levar ao desenvolvimento de colelitíase, com aproximadamente 20% dos pacientes apresentando dor aguda, muitas vezes necessitando de colecistectomia (NEUMAYR *et al.*, 2019).

Por fim, temos também a síndrome torácica aguda que é uma complicação frequente da AF em pacientes internados com crise vaso-oclusiva, e a principal causa de morte em pacientes com AF. Essa síndrome se caracteriza por opacidade pulmonar nova na radiografia de tórax associada a um ou mais dos seguintes: dispneia, tosse, dor torácica, leucocitose e febre (JAIN; BAKSHI; KRISHNAMURTI, 2017).

TRATAMENTO CONVENCIONAL DA ANEMIA FALCIFORME

O tratamento é composto por abordagens distintas no manejo do paciente, tendo como foco o alívio dos sintomas e o controle de complicações. A dor é a complicação aguda mais comum da AF e pode ser tratada com estratégias psicológicas de autoajuda e uma estratégia de manejo da dor que inclui avaliação, tratamento, reavaliação e ajuste de medicação. O cuidado de suporte durante os episódios dolorosos envolve a hidratação, aquecimento e tratamento de infecções subjacentes. Atualmente, as únicas medicações modificadoras da doença disponíveis para AF são hidroxiureia e L-glutamina, ambas administradas diariamente para reduzir a taxa de complicações agudas (BRANDOW *et al.*, 2022).

O transplante de células-tronco é a única terapia curativa. A terapia genética está no horizonte em ensaios clínicos. A hidroxiureia ganhou ampla aceitação global, e as indicações para seu uso podem incluir episódios dolorosos frequentes, história de derrame cerebral, anemia sintomática grave ou síndrome torácica aguda. Os pacientes em tratamento com hidroxiureia são monitorados regularmente quanto a possíveis efeitos colaterais. Desde a publicação de seu estudo pioneiro em 1995, a hidroxiureia continua sendo uma pedra angular da terapia modificadora da doença na anemia falciforme. A hidroxiureia induz a produção de hemoglobina fetal através da eritropoiese sob estresse (caracterizada pelo aumento da atividade eritropoiética, é regulada pelos

macrófagos centrais das ilhas eritroblásticas (IEs) através da expressão de moléculas de adesão celular, metabolismo de ferro e daquelas que identificam e fagocitam eritrócitos danificados e senescentes), reduz a inflamação, aumenta o óxido nítrico e diminui a adesão celular. A *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou a hidroxiureia em 1998 para adultos com AF. Posteriormente, em 2017, a hidroxiureia também foi aprovada pela FDA para uso em crianças com dois anos ou mais, com o objetivo de reduzir a frequência de eventos dolorosos e a necessidade de transfusões de sangue. No entanto, o panorama das terapias modificadoras da doença melhorou recentemente com a aprovação pela FDA de três outros tratamentos: L-glutamina e crizanlizumabe para reduzir as crises vaso oclusivas e voxelotor para melhorar a anemia (BRANDOW *et al.*, 2022).

Outras terapias em desenvolvimento atualmente concentram-se em induzir a produção de hemoglobina fetal, reduzir a anti-falcemina ou a adesão celular. O aminoácido essencial L-glutamina protege os glóbulos vermelhos contra danos oxidativos, o que serve como base para sua utilidade proposta na anemia falciforme. No entanto, o mecanismo exato de benefício ainda não está claro. Em um ensaio clínico de fase 3 com 230 participantes (hemoglobina SS ou S/ β 0 talassemia), a L-glutamina, em comparação com o placebo, esteve associada a menos eventos de dor (mediana de 3 vs. 4, $p=0,005$) e hospitalizações por dor (mediana de 2 vs. 3, $p=0,005$) ao longo de um período de tratamento de 48 semanas. A porcentagem de pacientes que tiveram pelo menos um episódio de síndrome torácica aguda, definida como a presença de dor na parede torácica com febre e um novo infiltrado pulmonar, foi menor no grupo da L-glutamina (8,6 vs. 23,1%, $p=0,003$). Não houve diferenças significativas entre os grupos nos níveis de hemoglobina, hematócrito e contagem de reticulócitos. Os efeitos colaterais comuns da L-glutamina incluem distúrbios gastrointestinais (constipação, náuseas, vômitos e dor abdominal) e dores de cabeça. Para isso é necessário um cuidado abrangente da AF, coordenado por equipes multidisciplinares e especializadas em hemoglobinopatias que desempenham um papel fundamental na educação dos pacientes e familiares, orientando o tratamento com terapias modificadoras da evolução da doença e coordenando serviços de triagem o mais precocemente possível (BRANDOW *et al.*, 2022).

A expressão de P-selectina, desencadeada pela inflamação, promove a adesão de neutrófilos, plaquetas ativadas e glóbulos vermelhos falciformes à superfície endotelial e entre si, o que promove a vaso-oclusão na anemia falciforme. O crizanlizumabe, administrado como uma infusão intravenosa mensal, é um anticorpo monoclonal que se liga à P-selectina e bloqueia a interação da molécula de adesão com seu ligante, a P-selectina glicoproteína ligante 1. A aprovação da FDA para o crizanlizumabe foi baseada em um ensaio clínico de fase 2 (n=198, todos os genótipos), no qual a taxa média de eventos de dor (ponto principal) foi menor (1,63 vs. 2,68, p=0,01) e o tempo até o primeiro evento de dor (ponto secundário) foi maior (4,07 vs. 1,38 meses, p=0,001) para pacientes em tratamento com alta dose de crizanlizumabe (5 mg/kg/dose) em comparação com o placebo tratado por 52 semanas (total de 14 doses). Neste ensaio, os pacientes com anemia falciforme em terapia transfusional crônica foram excluídos, mas aqueles em doses estáveis de hidroxiureia não foram. Os eventos adversos foram raros, mas incluíram dor de cabeça, dor nas costas, náuseas, artralgia e dor nas extremidades (HOPPE; NEUMAYR, 2019).

Entretanto a Anvisa publicou, no Diário Oficial da União na data de 30/10/2023, o cancelamento do registro do medicamento Adakveo® (crizanlizumabe), número de registro 1006811690010, por não apresentar resultados satisfatórios no tratamento.

A polimerização da HbS no estado desoxigenado representa o primeiro passo na falcização dos glóbulos vermelhos, o que leva à redução da deformabilidade dos glóbulos vermelhos e ao aumento da hemólise. O voxelotor é um modificador aloentróico de primeira classe da HbS que aumenta a afinidade pelo oxigênio. O ponto principal para o ensaio clínico de fase 3 do voxelotor (n=274, todos os genótipos) que levou à aprovação da FDA foi um aumento na hemoglobina de pelo menos 1 g/dL após 24 semanas de tratamento. Um maior número de participantes que receberam 1500 mg diariamente de voxelotor oral em comparação com o placebo apresentaram uma resposta na hemoglobina de pelo menos 1 g/dL (51%, IC 95% 41-61 vs. 7%, IC 95% 1-12, p<0,001). Aproximadamente dois terços dos participantes nesses ensaios estavam em uso de hidroxiureia, os benefícios de tratamento foram observados independentemente do uso de hidroxiureia. Apesar das melhorias associadas ao

voxelotor nos biomarcadores de hemólise (contagem de reticulócitos, bilirrubina indireta e lactato desidrogenase), a taxa de incidência anual de crise vaso-oclusiva não foi significativamente diferente entre os grupos de tratamento. Os eventos adversos incluíram dores de cabeça, sintomas gastrointestinais, artralgia, fadiga e erupções cutâneas (ENGEL *et al.*, 2020).

TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

O TMO é um procedimento complexo, precursor nas terapias celulares, que envolve a substituição das células precursoras da medula óssea doente ou prejudicada por células-tronco saudáveis. A medula óssea é responsável pela produção de células sanguíneas, incluindo glóbulos vermelhos, leucócitos e plaquetas. Quando a medula óssea é prejudicada por doenças como anemia falciforme, leucemia, linfoma ou mieloma múltiplo, ela pode não ser capaz de produzir células sanguíneas saudáveis em quantidade suficiente para manter o organismo funcionando adequadamente. Para que seja possível a implantação do material transplantado no paciente é necessário realizar uma redução na quantidade do tecido medular primário a fim de prover nicho para a fixação e crescimento das novas células (PASQUINI, 2011).

O processo de ablação é realizado utilizando procedimentos agressivos como radioterapia e quimioterapia, que podem ser utilizados separadamente ou em conjunto. A escolha do plano terapêutico depende da condição clínica do paciente, do tecido de enxerto, do espaço necessário para receber o material biológico ofertado e do objetivo do tratamento, que pode ser a substituição total ou parcial (quimerismo). Entretanto o processo é muito agressivo para o organismo, pois além da exposição à radiação e substâncias citotóxicas, a destruição da medula óssea primária gera um déficit temporário na produção das células hematológicas, o que causa uma disfunção muito expressiva do sistema imune e deixa o paciente vulnerável a doenças oportunistas durante todo o processo de implantação e proliferação das novas células medulares, sendo de suma importância uma avaliação mais adequada e criteriosa do custo-benefício da realização do procedimento (PASQUINI, 2011).

Existem dois tipos principais de transplante de medula óssea: autólogo , e o alogênico. No transplante autólogo, as células-tronco são coletadas do próprio paciente antes do tratamento e depois são infundidas, o qual não é utilizado na AF. Já no singênico é quando as células tronco são retiradas de um irmão gêmeo, que também não tem utilização no tratamento em si. No transplante alogênico, as células-tronco são coletadas de um doador compatível e saudável e depois são infundidas no paciente receptor, no transplante singênico o doador é um irmão gêmeo. O sucesso do transplante depende da compatibilidade entre o doador e o receptor. Para garantir que as células-tronco transplantadas sejam compatíveis com o receptor, os médicos realizam testes para determinar a tipagem antígeno leucocitário humano (HLA) do paciente e do possível doador. Quanto mais semelhantes forem as tipagens HLA, maior será a probabilidade de sucesso do transplante (CASTRALLI *et al.*, 2021).

Após o condicionamento, como é chamado o esquema de quimioterapia realizado no receptor, as células-tronco são coletadas da medula óssea do doador e infundidas no receptor através de uma veia. As células-tronco viajam pelo sangue até a medula óssea, onde se estabelecem e começam a produzir novas células sanguíneas de forma gradativa. Durante o período pós-transplante, o paciente é monitorado de perto para detectar sinais de infecção, rejeição ou outras possíveis complicações. O sistema imunológico do paciente pode levar algum tempo para se recuperar após o transplante, deixando-o vulnerável a infecções. Por isso, os pacientes geralmente ficam em isolamento por algumas semanas, em média um mês, após o transplante. Além disso, os pacientes podem experimentar efeitos colaterais como náusea, vômito, diarreia e fadiga durante o período pós-transplante. Esses sintomas geralmente desaparecem com o tempo à medida que o corpo se recupera (EAPEN *et al.*, 2019).

INDICAÇÕES E CONTRAINDICAÇÕES DO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA NA ANEMIA FALCIFORME

O TMO é um procedimento que pode ser utilizado no tratamento de diversas doenças, incluindo aquelas que não são malignas. Entre as doenças adquiridas que podem ser tratadas estão a anemia aplástica severa, a aplasia pura da série vermelha, a hemoglobinúria paroxística noturna, as doenças autoimunes e a histiocitose de

células de Langherans. Além disso, existem várias doenças congênitas que também podem ser tratadas com o uso de TMO, incluindo doenças hematológicas como a anemia de Fanconi, talassemia, anemia falciforme, anemia de Blackfan-Diamond, disceratose congênita, doença granulomatosa crônica, neutropenia congênita, amegariocitose congênita, síndrome da trombocitopenia e ausência do rádio e porfiria eritropoética (KHADDOUR; HANA; MEWAWALLA, 2023).

As imunodeficiências também podem ser tratadas com o uso de transplante de medula óssea. Entre as doenças imunodeficientes que podem ser tratadas com este procedimento, estão a imunodeficiência combinada grave e no tratamento de mucopolissacaridoses, além da osteopetrose. O TMO tem sido utilizado como modalidade terapêutica para diversas neoplasias. Entre elas, encontram-se as leucemias, mielodisplasias, e mieloma. Além disso, as síndromes mielodisplásicas, os linfomas não Hodgkin e o linfoma de Hodgkin também estão na lista de indicações para transplante de medula óssea. O mieloma múltiplo e outras hemopatias malignas também são indicações. Em relação aos tumores sólidos, o TMO ainda é considerado uma modalidade experimental, porém, tem sido estudado em casos específicos de tumores sólidos, como o câncer de mama e o câncer de ovário. O transplante de medula óssea é uma técnica complexa e pode estar associado a riscos e complicações significativas, por isso, é fundamental que sua indicação seja bem avaliada e que o paciente seja acompanhado por uma equipe multidisciplinar especializada (KHADDOUR; HANA; MEWAWALLA, 2023).

Para pacientes falciformes o método curativo especificado e documentado é o transplante alogênico mieloablativo com doador HLA idêntico familiar. A análise das proteínas HLA ressalta sua presença na superfície das células e sua função crucial na resposta imunológica entre indivíduos distintos. Nas células, as moléculas da classe I do HLA, que compreendem HLA-A, HLA-B e HLA-C e são codificadas pelo MHC classe I, desempenham o papel de apresentar peptídeos originados do citoplasma, os quais são prontamente reconhecidos pelas células T CD8+. Em contrapartida, as moléculas da classe II do HLA, como HLA-DP, HLA-DQ e HLA-DR, que são codificadas pelo MHC classe II, estão presentes em células apresentadoras de antígenos (APCs) e possuem a

função de reconhecer peptídeos por parte das células T CD4+ (KHADDOUR; HANA; MEWAWALLA, 2023).

TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA EM PACIENTES FALCIFORMES

Conforme a literatura especializada de Patel, Akinsete, de la Fuente e Kassim (2020) destaca que o TMO demonstra a capacidade de proporcionar a cura em pacientes acometidos pela anemia falciforme, englobando tanto o público infantil quanto adultos. Os registros históricos apontam para resultados desfavoráveis na maioria dos casos em que não se dispõe de um doador compatível entre irmãos. Entretanto, a evolução nesse campo trouxe à tona o desenvolvimento do TMO haploidêntico (haplo-TMO), onde o doador é compatível em 50% do HLA com o receptor e deve ser associado ao uso de doses substanciais de ciclofosfamida após o procedimento. Importa frisar que, mesmo com esses avanços, ainda subsiste a possibilidade de ocorrência de rejeição do enxerto, principalmente em virtude das disparidades existentes nos antígenos leucocitários humanos, bem como das transfusões recorrentes de hemácias (PATEL *et al.*, 2020).

A introdução de tolerância imunológica por meio do uso de doses mais elevadas de ciclofosfamida após o transplante está trazendo resultados promissores, essa abordagem está ajudando a reduzir significativamente a ocorrência de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) aguda e crônica e complicações graves pós-transplante. Além disso, ela também está atenuando, embora não completamente eliminando, o risco de o organismo rejeitar o enxerto. Isso é particularmente significativo para pacientes com hemoglobinopatias que necessitam de transfusões sanguíneas regulares, uma vez que essas transfusões frequentes podem desencadear reações imunológicas. Essa pesquisa nos ajuda a entender melhor como melhorar a eficácia dos tratamentos de transplante e a qualidade de vida desses pacientes (LOBO *et al.*, 2017)

A análise de dados de diferentes estudos demonstrou que, ao longo do tempo, houve uma evolução nas indicações para o TMO na AF. Enquanto em estudos mais

antigos a ênfase estava em complicações como o AVC, estudos mais recentes têm relatado que a dor aguda e possivelmente crônica passou a ser uma das principais razões para a busca pelo TMO por parte dos pacientes. Esse aspecto reflete a preocupação crescente com o impacto da dor recorrente na qualidade de vida dos pacientes afetados pela anemia falciforme (EAPEN *et al.*, 2019).

A questão da idade ideal para realizar o transplante de medula óssea é um desafio enfrentado pelos médicos especializados nessa área. Diversas evidências presentes na literatura apontam para os benefícios de realizar o transplante em idades mais jovens. Estudos conduzidos por Gluckman *et al.* (2017) destacaram que fatores como a idade do paciente e a realização do transplante após determinado período têm influência na sobrevida livre de eventos em transplantes de doadores irmãos HLA-idênticos. Resultados excelentes de sobrevida global em 5 anos (95%) e sobrevida livre de eventos (93%) foram observados em pacientes transplantados com menos de 16 anos de idade. Além disso, a probabilidade de sobrevida livre de doenças e DECH em 5 anos foi relatada como 86% no mesmo grupo de idade. Também mencionaram que a idade inferior a 15 anos foi um fator relevante para a sobrevida geral dos pacientes. Essas descobertas ressaltam a importância de considerar a faixa etária dos pacientes ao planejar transplantes de medula óssea (MAHESRI; SCHNEEWEISS; GLOBE, 2021).

Muitos fatores impactam no resultado do transplante nesses pacientes, em pesquisas sobre os resultados do TMO em pacientes com anemia falciforme, tem se observado variações que dependem do tipo de doador envolvido. Um estudo realizado por Eapen *et al.* (2019) explorou essa questão, comparando quatro categorias de doadores: irmãos com compatibilidade HLA, doadores haploidênticos relacionados, doadores não relacionados compatíveis e doadores não relacionados incompatíveis. Os resultados revelaram uma diferença significativa na sobrevivência livre de eventos após o transplante entre os pacientes que receberam enxertos de irmãos HLA compatíveis, quando comparados com os demais tipos de doadores. Adicionalmente, esse estudo também destacou a relevância da intensidade do regime de condicionamento pré-transplante, evidenciando que tal fator teve uma influência significativa nos

desfechos dos transplantes. Essas descobertas sublinham a importância de considerar cuidadosamente o tipo de doador e o protocolo de condicionamento no planejamento do transplante em pacientes com anemia falciforme (LOTÉRIO; OLIVEIRA-CARDOSO; MATIAS, 2019).

Um painel internacional de especialistas foi convocado em nome da European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Inborn Errors Working Party e do EBMT Pediatric Working Party, que recomendou um conjunto de indicações menos rígidas para considerar o TMO na AF. De acordo com o painel de especialistas, qualquer paciente jovem com AF sintomática que tenha um doador de irmão HLA-idêntico deve ser submetido ao transplante o mais cedo possível, de preferência na idade pré-escolar; medula óssea e sangue do cordão umbilical de doadores de irmãos HLA-idênticos são as fontes de células-tronco recomendadas; para pacientes que precisam utilizar uma fonte de doador alternativo como os de bancos de transplantes, é necessário um estudo mais detalhado da compatibilidade, e esses pacientes só devem ser submetidos ao TMO em um ensaio clínico e em um centro onde a equipe tenha experiência no procedimento (KHEMANI *et al.*, 2019).

No Brasil o tratamento das hemoglobinopatias no sistema público de saúde (Sistema Único de Saúde – SUS) é regulamentado pela Portaria Conjunta nº 05, de 19 de fevereiro de 2018. O protocolo estabelecido por esta portaria em relação à falcização doença celular, inclui triagem neonatal, antibióticos profilaxia, hidroxiureia e monitoramento de doenças neurológicas com Doppler transcraniano. Em 2015, o TMO, a única opção curativa para hemoglobinopatias atualmente disponível, foi incorporado como procedimento reembolsado pelo SUS.

Um estudo transversal descritivo realizado no Brasil, entre os anos 2015 e 2020, demonstrou que foram realizados no Brasil um total de 17.210 transplantes de medula óssea em pacientes que possuem alguma patologia na qual o transplante é a cura no Brasil, de forma que 6.657 são alogênicos. A média anual de transplantes foi de aproximadamente 2.868 com desvio padrão (DP) 637,43. Os alogênicos apresentaram uma média anual de 1.109. No período entre 2015-2019 houve um aumento médio anual de 15,8% e um crescimento total de aproximadamente 44% de procedimentos

realizados. Entretanto, no período entre 2019-2020 houve uma redução de 16% dos procedimentos (DAMBROS *et al*, 2021).

RESULTADO DO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA EM PACIENTES FALCIFORMES

Observou-se que, a despeito das complicações que podem ocorrer após o TMO, como DECH, rejeição do enxerto, deficiências no crescimento, disfunção gonadal, infertilidade e infecções a convivência com a AF acarreta na baixa qualidade e expectativa de vida, fazendo do transplante uma alternativa vantajosa ao indivíduo que possui uma forma agravada da doença, principalmente os que são alvos de complicações tromboembólicas como AVC. Foram apontados como aspectos associados à maior sobrevida livre de doença, pós-TCTH, com taxa superior a 90%, a realização do procedimento em pacientes jovens com baixa morbidade, a presença de doador irmão com HLA idêntico e o uso da medula óssea como fonte (SIMPSON; DAZZI, 2019).

A taxa de mortalidade em pacientes com AF foi analisada entre os anos de 1997 a 2017 no Brasil, a distribuição espacial dos óbitos ao longo dos 21 anos de análise apresentou aumento crescente da incidência por 100 mil habitantes. Quando divididos por quinquênios, o período de 1997 a 2002 apresentou um registro de 0,19, enquanto, entre os anos de 2013 a 2017, esse número chegou a 0,26 casos por 100 mil habitantes (MOTA *et al*, 2022).

Comparativamente a pacientes adultos com AF, a realização do TMO em crianças e adolescentes tem implicado em mudanças significativas na taxa de mortalidade nos últimos anos, a qual, atualmente, é estimada em 0,5:100.000 pessoas (SIMPSON; DAZZI, 2019).

No quesito idade do receptor, foi encontrada relação com a velocidade de crescimento linear após o regime de condicionamento mieloablativo de TMO, de modo que pré-púberes apresentaram redução de velocidade, enquanto crianças, sobretudo pré-escolares, parecem não ser afetadas. Ademais, os melhores desfechos pós-TMO

em crianças com idade menor ou igual a 5 anos se devem ao fato delas estarem sujeitas a menores danos aos órgãos causados pela AF, menor número de transfusões realizadas e maior tolerância ao condicionamento da medula para receber o transplante que pacientes mais velhos. Por fim, os estudos destacam a importância de comportamentos de autocuidado para o sucesso do procedimento, sendo apontada, por alguns deles, a necessidade de um processo de avaliação psicossocial, que prepare o paciente e seus familiares para as metas esperadas pós-TMO, minimizando futuras complicações e contribuindo para melhores resultados (KHADDOUR; HANA; MEWAWALLA, 2023).

Um estudo realizado pelo Hospital Samaritano, em São Paulo, e discutido no X Encontro do Comitê de Glóbulos Vermelhos e do Ferro da ABHH em 13 de maio de 2023, demonstrou que o TMO apresentou sobrevida global de 100% em 24 pacientes. Desses que compuseram o estudo, apresentavam faixa etária entre 3 a 19 anos, anemia falciforme e complicações dessa doença como AVC, vasculopatia e crise vaso oclusivas, além de não terem resposta à hidroxiuréia. Em um segundo momento, notou-se que ocorreram complicações infecciosas como neutropenia febril, bacterianas, fúngicas e virais, em decorrência do transplante realizado. Ademais, a falha na pega secundária (rejeição) ocorreu em 2 dos 19 haploidênticos (10%) aos 3 e 5 meses. A DECH teve apresentação de 56% de forma aguda e 30% crônica, com nenhuma DECH grave.

DESAFIOS DO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

Uma série de desfechos desfavoráveis podem surgir após o TMO, abrangendo diferentes sistemas e órgãos do corpo. No que diz respeito às complicações oculares, observa-se que algumas delas estão relacionadas à DECH, enquanto outras são independentes dessa condição. As alterações oculares mais comuns após o transplante incluem a catarata, afetando tanto adultos quanto crianças, e a síndrome do olho seco em crianças (SUNDD *et al.*, 2019).

O transplante alogênico, especialmente aquele realizado com regime de condicionamento por irradiação, apresenta maior risco de desenvolvimento dessas

alterações em comparação ao transplante autólogo na AF. Além disso, infecções oculares também são uma complicação preocupante, principalmente relacionada à imunossupressão e ao período pré-transplante, tornando os pacientes mais suscetíveis a microrganismos prejudiciais como bactérias dos gêneros estafilococos, Haemophilus, streptococcus, pseudomonas, Citomegalovírus, *Toxoplasma gondii*, *Herpes vírus*, *Candidae Aspergillus*. Outras doenças oculares, como glaucoma, oclusão da veia central da retina, hemorragia retiniana e descolamento da retina em pacientes com DECH crônica, também são reconhecidas na literatura (SUNDD *et al.*, 2019).

Em relação às complicações cardíacas, a cardiomiopatia, insuficiência cardíaca congestiva, disfunção valvular, pericardite, doença arterial coronariana e arritmia são as mais comuns após o transplante de medula óssea. A arritmia pode incluir a fibrilação atrial e taquicardia supraventricular, e a cardiotoxicidade é um fator importante relacionado ao uso de antraciclinas, que são os quimioterápicos utilizados para enxertia, as quais podem ser tratadas com betabloqueadores (GONZAGA *et al.*, 2021).

Dentre as complicações pulmonares e das vias respiratórias também são discutidas no texto, sendo a bronquiolite obliterante uma das mais frequentes no transplante alogênico, com alto índice de mortalidade. Além disso, a sinusite é uma complicação que pode ocorrer, afetando o trato respiratório e levando a sintomas como obstrução nasal, pressão facial e perda de olfato (SILVA; SOUZA, 2020).

As complicações hepáticas após o transplante de medula óssea incluem a doença venoclusiva hepática, que pode ser grave e levar a sintomas como ganho rápido de peso, ascite, hepatomegalia dolorosa e icterícia. A DECH é descrita como uma das complicações mais graves do transplante de medula óssea, afetando pele, fígado e intestino. Os sintomas variam de acordo com o grau de classificação, podendo ser leves, moderados ou graves (GONZAGA *et al.*, 2021).

Infecções também são uma preocupação após o transplante, com vírus como herpes simples, vírus varicela-zóster, Epstein-Barr e citomegalovírus apresentando complicações graves. A reativação desses vírus pode ser comum após o transplante e levar a problemas sérios, como encefalite. Infecções fúngicas também são uma

preocupação, especialmente no transplante alogênico (SUNDD, *et al.*, 2019).

Por fim, percebe-se que por mais que na região nordeste encontra-se o maior número de casos de pacientes com AF, ainda assim a grande parte dos centros transplantadores se encontram na região sudeste do país. O que reflete um problema que muitos indivíduos nessa condição acabam tendo que enfrentar, por conta da pouca disponibilidade de locais que podem oferecer esse tratamento em sua região ou até mesmo a dificuldade de acessar locais onde há o predomínio desse serviço. Além desses desafios, outro obstáculo encontrado por esses pacientes deve-se ao fato do maior número de transplantes serem realizados em pacientes com doenças malignas (como leucemia, linfoma e aplasia de medula), o que acaba por contribuir para a existência de uma maior quantidade de centros transplantadores especializados em procedimentos de transplante para esses tipos de doença e menos centros capacitados para o transplante em outros pacientes com doenças benignas, como os portadores de anemia falciforme.

Figura 3: Localização dos centros de transplante de medula óssea no Brasil



Fonte: Ministério da Saúde em 2020.

Conclusão

Conclui-se que o TMO em pacientes falciformes é uma abordagem terapêutica direcionada na melhoria da qualidade de vida e da extensão da sobrevivência de indivíduos afetados por essa doença genética grave. Ao longo deste trabalho, foram explorados os desafios enfrentados pelos pacientes com anemia falciforme.

Ficou evidenciado que o TMO, especialmente quando realizado com um doador compatível, pode ser uma opção eficaz e curativa para muitos pacientes, proporcionando uma chance de mitigar as complicações debilitantes associadas à doença. Entretanto, também é fato que o transplante de medula óssea não é uma intervenção isenta de riscos e desafios. Questões como a disponibilidade de doadores compatíveis, a possibilidade de rejeição do enxerto, a toxicidade do procedimento e a necessidade de acompanhamento a longo prazo exigem uma avaliação cuidadosa antes de se optar por essa abordagem.

É importante salientar a dificuldade do acesso aos centros transplantadores pelos pacientes. Visto que suas localizações não se enquadram nas áreas mais afetadas, uma vez que a maior concentração das instituições de saúde que realizam esses procedimentos está localizada na região sudeste, e a maior incidência da doença é na região nordeste, isto cria desafios logísticos e sociais para a realização do transplante.

Além disso, é essencial ressaltar a importância da educação, do aconselhamento e do apoio psicossocial aos pacientes e suas famílias durante todo o processo de transplante. Isso pode desempenhar um papel significativo no sucesso e no bem-estar geral do paciente. Em resumo, o TMO emerge como uma estratégia promissora no tratamento da anemia falciforme, oferecendo a possibilidade de uma vida mais saudável e longa para muitos pacientes. No entanto, a seleção criteriosa dos candidatos, o acesso a doadores compatíveis e a gestão adequada dos riscos são elementos essenciais a serem considerados. À medida que a pesquisa continua avançando e as técnicas de transplante melhoram, espera-se que essa opção terapêutica se torne ainda mais eficaz e acessível, proporcionando esperança renovada para aqueles que enfrentam a anemia falciforme.

BONE MARROW TRANSPLANTATION IN SICKLE CELL PATIENTS

Abstract

Introduction: Sickle cell anemia is a genetically significant disease on a global scale, particularly in Brazil. This condition is characterized by a mutation in the beta globin gene, a part of the hemoglobin molecule. This mutation results in the substitution of the amino acid glutamic acid with valine at position 6 of the beta chain, leading to the formation of mutant hemoglobin S (Hb S). This mutation causes polymerization of Hb S, resulting in the deformation of red blood cells, giving them a sickle-like shape, a classic characteristic of sickle cell anemia. However, the only curative therapy is bone marrow transplantation. **Objective:** to research and analyze in the literature, assess and comprehend the bone marrow transplantation procedure in patients with sickle cell anemia, in order to identify when the benefits of this approach outweigh the associated risks and costs. **Method:** It involved gathering academic articles found in the Scielo, PubMed, and Google Scholar databases that substantially address the topic. **Development:** the main treatment methods for sickle cell anemia include blood transfusions, pain relief medications such as analgesics, and the use of hydroxyurea. Although these therapies can improve patient survival rates, they come with side effects and do not offer a definitive cure. Therefore, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is considered the only approach that can provide a cure for sickle cell anemia. In this treatment, healthy bone marrow from a donor is transplanted into the patient with the aim of replacing diseased cells and improving the quality of life. This complex procedure requires careful analysis of the benefits in relation to the costs and risks involved. **Conclusion:** the most important relationship between bone marrow transplantation and sickle cell disease is the individual assessment of each case, considering the patient's clinical condition and possible adjustments that may be necessary in the conditioning or post-transplant periods.

Keywords: Sickle Cell Anemia. Allogeneic Transplantation. Bone Marrow Transplantation.

Rferências

BRANDOW, A. M.; CARROL, P.; CREARY, S.; EDWARDS-ELLIOTT, R.; GLASSBERG, J.; HURLEY, R.W.; et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: management of acute and chronic pain. **Blood Advances**, v. 4, n. 12, p. 2656–2701, 23 jun. 2020. Acesso em: 20 set. 2023.

BRANDOW, A. M.; LIEM, R. I. Advances in the diagnosis and treatment of sickle cell disease. **Journal of Hematology & Oncology**, v. 15, n. 1, p. 20, 2022. Acesso em: 20 set. 2023.

CASTRALLI, H. A.; SALES, V. B.; SEBEN, B. T.; SILVA, G. M. L.; PEDROSA, M. S. P.; SCHEIBER, M.; et al. Fatores Associados a Melhores Desfechos do Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas em Pacientes Falcêmicos Pediátricos: Revisão Integrativa dos Últimos 5 anos. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 43, p. S285-S286, 2021. Acesso em: 20 set. 2023.

DAMBROS, V.; GASPARETTO, C.; COSTELLA, G.; AZEVEDO, V.; TREVIZAN, S.; HECK, L. H.; et al. ANÁLISE DOS TRANSPLANTES DE MEDULA ÓSSEA REALIZADOS NO BRASIL ENTRE 2015 E 2020. **Hematology, Transfusion And Cell Therapy**, v. 43, p. 247-248, out. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.420>. Acesso em: 30 set. 2023.

Di Nuzzo, D. V. P.; Fonseca, S. F. Anemia falciforme e infecções. **Jornal De Pediatria**, 80(5), 347–354. 2004 <https://doi.org/10.1590/S0021-75572004000600004>. Acesso em: 20 set. 2023.

EAPEN, M.; BRAZAUSKAS, R.; WALTERS, M. C.; BERNAUDIN, F.; BO-SUBAIT, K.; FITZHUGH, C. D.; et al. Effect of Donor Type and Conditioning Regimen Intensity on Allogeneic Transplantation Outcomes in Patients With Sickle Cell Disease: a Retrospective Multicentre, Cohort Study. **Lancet Haematol.**, v. 6, n. 11, p. e585-e596, nov. 2019, doi: 10.1016/S2352-3026(19)3026(19)30154-1. Acesso em: 20 set. 2023.

ENGEL, E. R.; HOWARD, A. L.; ANKUS, E. J. Advances in Sickle Cell Disease. Management. **Advances in Pediatrics**, v. 67, p. 57–71, 2020. Acesso em: 20 set. 2023.

FELIX, A. A.; SOUZA, H. M.; RIBEIRO, S. B. F. Aspectos Epidemiológicos e Sociais da Doença Falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n. 3, p. 203-208, 2010. Elsevier BV. Acesso em 04 de mar. 2023;

GLUCKMAN, E.; CAPPELLI, B.; BERNAUDIN, F.; LABOPIN, M.; VOLT, F.; CARRERAS, J.; SIMÕES, B. P.; et al. Sickle Cell Disease: an International Survey of Results of HLA-identical Sibling Hematopoietic Stem Cell Transplantation. **Blood**, v. 129, n. 11, p. 1548–1556, 2017. Acesso em: 20 set. 2023.

HOPPE, C.; NEUMAYR, L. Sickle Cell Disease:Monitoring, Current Treatment, and Therapeutics Under Development. **Hematology/Oncology Clinics of North America**, v. 33, n. 3, p. 355–371, jun. 2019. Acesso em: 20 set. 2023.

INUSA, B.; HSU, L.; KOHLI, N.; PATEL, A.; OMINU-EVBOTA, K.; ANIE, K.; et al. Sickle Cell Disease—Genetics, Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatment. **International Journal Of Neonatal Screening**, v. 5, n. 2, p. 20, 7 maio de 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijns5020020>. Acesso em: 20 set. 2023.

JAIN S, BAKSHI N, KRISHNAMURTI L. Acute Chest Syndrome in Children with Sickle Cell Disease. **Pediatric Allergy Immunol Pulmonol**. v. 4, n.1, dez. 2017. Acesso em: 01 de out. 2023.

KHADDOUR, K.; HANA, C. K.; MEWAWALLA, P. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30725636/>>. Acesso em: 20 set. 2023.

KHEMANI, K.; KATOCH, D.; KRISHNAMURTI, L. Curative Therapies for Sickle Cell Disease. **Ochsner Journal**., v. 19, n. 2, p. 131-137, verão de 2019. DOI: 10.31486/toj.18.0044. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6584191/>. Acesso em: 20 set. 2023.

LEITE, D. C. F.; CIPOLOTTI, R.; GURGEL, R. Q.; MARTINS FILHO, P. R. S.; LOPES, G. D.; et al. Distribution of Newborns With Sickle Cell Trait in Sergipe, Brazil. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 38, p. 1-6, 24 fev. 2020. Fap UNIFESP (SciELO). Acesso em: abr. 09 2023.

LOBO, C.; NASCIMENTO, E. M.; JESUS, L. J. C.; FREITAS, T.G.; LUGON, J.R., BALLAS, S. K. Mortality in children, adolescents and adults with sickle cell anemia in Rio de Janeiro, Brazil. **Rev Bras Hematol Hemoter**. 2017. Doi:10.1016/j.bjhh.2017.09.006.

LOTÉRIO, L. S.; OLIVEIRA-CARDOSO, E. A. MATIAS A.B.; et al. Qualidade de vida e transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico: um estudo longitudinal. **Psicologia USP** – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

MAHESRI, M.; SCHNEEWEISS, S.; GLOBE, D.; MUTEBI, A.; BOHN, R.; ACHEBE, M.; et al. Clinical Outcomes Following Bone Marrow Transplantation in Patients With Sickle Cell Disease: A Cohort Study of US Medicaid Enrollees. **European Journal of Haematology**, v. 106, n. 2, p. 273–280, 2021. Acesso em: 20 set. 2023.

MOTA, F. M.; FERREIRA JÚNIOR, M. A.; CARDOSO, A. I. Q.; POMPEO, C. M.; FROTA, O. P.; TSUHA, D. H.; et al. Analysis of the temporal trend of mortality from sickle cell anemia in Brazil. **Rev Bras Enferm**. 2022;75(4):e20210640. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2021-0640>.

NEUMAYR, L. D.; HOPPE, C. C.; BROWN, C. Sickle Cell Disease: Current Treatment and Emerging Therapies. **Am J Manag Care**, v. 25, n. 18 Suppl, p. S335-S343, nov. 2019. PMID: 31809007. Acesso em: 20 set. 2023.

ASQUINI, R; COUTINHO, E.; Fundamentos e Biologia do Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas. **Editora Atheneu**. Capítulo 75: "Indicações para o transplante de medula óssea em doenças não malignas" (pp. 745-758). Acesso em 06 mar. 2023.

PATEL, D. A.; AKINSETE, A. M.; DE LA FUENTE, J.; KASSIM, A. A.; et al. Haploidentical Bone Marrow Transplant With Posttransplant Cyclophosphamide For Sickle Cell Disease: An Update. **Hematol Oncol Stem Cell Ther.** v. 13, n. 2, p. 91-97, jun.2020. doi: 10.1016/j.hemonc.2020.01.002. Epub 2020 Mar 12. Acesso em: 20 set. 2023.

SARAF, S. L.; RONDELLI, D. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Adults with Sickle Cell Disease. **Journal of Clinical Medicine**; v.8, n.10, 2019. p.<https://doi.org/10.3390/jcm8101565>. Acesso em: 20 set. 2023

SEBER, A. GOUVEIA, R. Transplante de células-tronco hematopoiéticas: Experiência do Hospital Samaritano-Higienópolis São Paulo. **X Encontro do Comitê de Glóbulos Vermelhos e do Ferro da ABHH**. São Paulo. 2023.

SILVA, M, J, S; SOUZA, P. G. V. D. Desenvolvimento de doenças e complicações após transplante de medula óssea. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 12, p. 98279-98294, 2020. Acesso em: 20 set. 2023.

SIMPSON, E.; DAZZI, F. Bone Marrow Transplantation 1957-2019. **Frontiers In Immunology**, v. 10, p. 1-6, 5 jun. 2019. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2019.01246>. Acesso em: 20 set. 2023.

SUNDD, P.; GLADWIN, M. T.; NOVELLI, E. M. Pathophysiology of Sickle Cell Disease. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, v. 14, n. 1, p. 263–292, 2019. Acesso em: 20 set. 2023.

Apêndice

Quadro 1: Lista das revistas científicas utilizadas no artigo com as respectivas classificações.

Título da Revista	Dados da Revista
ADVANCES IN PEDIATRICS	Fator de impacto: 1.6
AM J MANAG CARE	Fator de impacto: 3.2
ANNUAL REVIEW OF PATHOLOGY: MECHANISMS OF DISEASE	Fator de impacto: 36.2
BLOOD ADVANCES	Fator de impacto: 7.5 Qualis: C
BRAZILIAN JOURNAL OF DEVELOPMENT	Qualis: B2
EUROPEAN JOURNAL OF HAEMATOLOGY	Qualis: A3
FRONTIERS IN IMMUNOLOGY	Qualis: A1
HEMATOLOGY, TRANSFUSION AND CELL THERAPY	Fator de impacto: 2.1 Qualis : C
HEMATOLOGY/ONCOLOGY CLINICS OF NORTH AMERICA	Fator de impacto: 2.4
INTERNATIONAL JOURNAL OF NEONATAL SCREENING	Fator de impacto: 3.5
JOURNAL OF CLINICAL MEDICINE	Qualis: A1
JOURNAL OF HEMATOLOGY & ONCOLOGY	Fator de impacto: 23.1 Qualis: A1
JORNAL DE PEDIATRIA	Fator de impacto: 3.3 Qualis: A1
OCHSNER JORNAL	Fator de impacto: 1.2
PSICOLOGIA USP	Qualis: A2
REVISTA BLOOD	Qualis: A1
REVISTA BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA	Qualis: C
REVISTA PAULISTA DE PEDIATRIA	Qualis: C
THE LANCET HAEMATOLOGY	Fator de impacto: 24.7 Qualis: A1