

Transplante de medula óssea alogênico para tratamento curativo de anemia falciforme em adolescente

Allogeneic bone marrow transplantation for curative treatment of sickle cell anemia in adolescents

Trasplante alogénico de médula ósea para el tratamiento curativo de la anemia de células falciformes en adolescentes

Isadora Porto Moreira Silva¹, Thaís Rocha Salim¹.

RESUMO

Objetivo: Apresentar um desfecho favorável, em paciente portador de anemia falciforme, o qual foi beneficiado pelo transplante de medula óssea alogênico, doada por seu irmão. **Detalhamento do caso:** Trata-se de um paciente, 16 anos, diagnosticado com anemia falciforme aloimunizado, em esquema de transfusão regular por alteração do *doppler* transcraniano indicando elevado risco de acidente vascular encefálico. Realizou transplante de medula óssea alogênico, com doador irmão Antígeno Leucocitário Humano (HLA) compatível. O transplante decorreu de forma adequada. Paciente evoluiu bem com resolução completa dos sintomas e melhora da qualidade de vida. **Considerações finais:** Na anemia falciforme os eritrócitos adquirem uma forma de foice, o que os tornam inflexíveis e com meia vida reduzida, isso leva ao aumento de reticulócitos, conseqüentemente cursa com anemia hemolítica, crises vaso-oclusivas que podem levar a lesão de órgãos alvo transitória ou permanente devido a hipóxia constante. A única abordagem curativa da anemia falciforme é o transplante de células-tronco hematopoiéticas, os benefícios são o estabelecimento da eritropoiese do receptor, estabilizar ou restaurar as funções de órgãos e evitar a morbimortalidade. Portanto, é importante que seja divulgado na literatura médica o sucesso do tratamento com transplante de medula óssea em pacientes com anemia falciforme.

Palavras-chave: Anemia falciforme, Transplante de medula óssea, Quimerismo.

ABSTRACT

Objective: To present a favorable outcome in a patient with sickle cell anemia, who was benefited by an allogeneic bone marrow transplant, donated by his brother. **Case details:** This is a 16-year-old patient diagnosed with alloimmunized sickle cell anemia, on a regular transfusion schedule due to transcranial Doppler changes indicating a high risk of stroke. He underwent allogeneic bone marrow transplantation with an Human Leukocyte Antigen (HLA) matched sibling donor. The transplant took place properly. The patient evolved well with complete resolution of symptoms and improved quality of life. **Final considerations:** In sickle cell anemia, erythrocytes acquire a sickle shape, which makes them inflexible and with a reduced half-life, which leads to an increase in reticulocytes, which consequently leads to hemolytic anemia, vaso-occlusive crises that can lead to transient target organ damage. or permanent due to constant hypoxia. The only curative approach to sickle cell anemia is hematopoietic stem cell transplantation, the benefits are establishing recipient erythropoiesis, stabilizing or restoring organ functions, and preventing morbidity and mortality. Therefore, it is important that the success of treatment with bone marrow transplantation in patients with sickle cell anemia is published in the medical literature.

Keywords: Sickle cell anemia, Bone marrow transplant, Chimerism.

¹ Universidade de Vassouras (UV), Vassouras - RJ.

RESUMEN

Objetivo: Presentar una evolución favorable en un paciente con anemia falciforme, quien fue beneficiado con un trasplante alogénico de médula ósea, donado por su hermano. **Detalles del caso:** Se trata de un paciente de 16 años con diagnóstico de anemia falciforme aloimmunizada, en programa regular de transfusiones por alteraciones del Doppler transcraneal, lo que indica alto riesgo de ictus. Se sometió a un trasplante alogénico de médula ósea con un hermano donante Antígeno leucocitario humano (HLA) compatible. El trasplante se llevó a cabo correctamente. El paciente evolucionó bien con resolución completa de los síntomas y mejor calidad de vida. **Consideraciones finales:** En la anemia de células falciformes, los eritrocitos adquieren forma de hoz, lo que los hace inflexibles y con una vida media reducida, lo que conduce a un aumento de reticulocitos, lo que en consecuencia conduce a anemia hemolítica, crisis vaso-oclusivas que pueden conducir a un objetivo transitorio. daño de órganos. o permanente debido a la hipoxia constante. El único enfoque curativo para la anemia de células falciformes es el trasplante de células madre hematopoyéticas, los beneficios son establecer la eritropoyesis del receptor, estabilizar o restaurar las funciones de los órganos y prevenir la morbilidad y la mortalidad. Por lo tanto, es importante que el éxito del tratamiento con trasplante de médula ósea en pacientes con anemia de células falciformes se publique en la literatura médica.

Palabras clave: Anemia de células falciformes, Trasplante de médula ósea, Quimerismo.

INTRODUÇÃO

Uma desordem genética que possui alta relevância epidemiológica e clínica é a Doença Falciforme (DF). Caracteriza-se pela herança de alelos anormais da cadeia beta-globina localizada no braço curto do cromossomo 11, que carrega a mutação falciforme no gene HBB (Glu6Val, β S). A mais prevalente e que determina a forma mais grave é HbSS homocigótica, chamada de Anemia Falciforme (AF) (MARTINS MF e TEIXEIRA MCP, 2017; YAWN BP, et al., 2014; WARE RE, et al., 2017).

Aproximadamente, 300 mil crianças são diagnosticadas e meio milhão de pessoas vão a óbito no mundo, ao ano por causa dessa patologia. Essa mutação teve origem no continente africano, se propagou para península Arábica, sul da Itália, Índia e chegou ao Brasil, devido a sua colonização, em que afrodescendentes chegaram ao país impostos pela escravidão. A estimativa em torno de 3 mil nascidos vivos, no Brasil, é registrada com a DF anualmente, e as regiões que possuem maior incidência são sudeste e nordeste. No âmbito da saúde pública, a anemia falciforme se comporta como doença étnico-racial, que caracterizam a população negra e parda como mais suscetíveis geneticamente, geograficamente por sua origem e por maior prevalência. Apresenta altos índices de morbidade e mortalidade nos primeiros anos de vida. A mortalidade aumenta em 80% nas crianças que não recebem tratamento adequado até os 5 anos de idade (MARTINS MF e TEIXEIRA MCP, 2017; BOLAÑOS-MEADE J e BRODSKY RA, 2014; CHATURVEDI S e DEBAUN MR, 2016; SOARES LF, et al., 2017; JESUS ACS, et al., 2018; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

Por ser uma doença crônica, a AF sofre impacto diretamente em baixos níveis de escolaridade e socioeconômicos, dessa forma possuem maior impacto no prognóstico, por interferirem na nutrição e na assistência à saúde. Por isso, no Brasil, através da Portaria 822/01 pelo Ministério da Saúde, foi promulgado o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), pelo teste do pezinho passou a ser o possível obter diagnóstico precoce da doença falciforme, o que também institui o acompanhamento regular da criança antes de apresentar os primeiros sintomas (MARTINS MF e TEIXEIRA MCP, 2017; JESUS ACS, et al., 2018).

A única abordagem curativa da AF é o transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH), porém, raros são os casos em que são realizados o transplante. Pois, possuem um número de doadores muito pequenos, onde apenas 18% candidatos em potencial terão um doador HLA compatível, e com elevada morbidade quimioterápica pré-transplante. Os benefícios da TCTH são o estabelecimento da eritropoiese do receptor, estabilizar ou restaurar as funções de órgãos que possam ter sido afetados e evitar a morbimortalidade (BOLAÑOS-MEADE J e BRODSKY RA, 2014; CHATURVEDI S e DEBAUN MR, 2016; HSIEH MM, et al., 2011; SHENOY S, 2011).

O objetivo desse relato de caso foi apresentar o desfecho favorável, em um paciente portador de anemia falciforme, foi beneficiado pelo transplante de medula óssea alogênico, doada por seu irmão. O qual apresentou restauração da eritropoiese, retornou aos limites das curvas de crescimento, não obteve sua puberdade prejudicada e sem maiores sequelas. Este estudo de caso teve a aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa da Fundação Educacional Severino Sombra sob número CAAE: 58859022.6.0000.5290.

DETALHAMENTO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 16 anos, natural e residente de Goiânia, foi diagnosticado com anemia falciforme aos 3 anos de vida após ter apresentado uma crise vaso-oclusiva, ao atendimento foi colhido o teste de falceização de hemácias o qual obteve resultado positivo, e foi confirmado após a presença de hemoglobinopatia SS identificada em eletroforese de hemoglobinas (**Quadro 1**). Após o diagnóstico, em 7 dias, necessitou realizar a primeira transfusão de sangue, e no início do quadro, o intervalo entre as hemotransfusões eram a cada 4 meses (quando Hemoglobina entre 7 a 8 g/dL ou presença de crise vaso-oclusiva), e a recorrência das crises vaso-oclusivas eram em média uma vez ao ano até chegar ao 8 anos.

Quadro 1 - Resultado da eletroforese de hemoglobina, evidenciando a presença da hemoglobinopatia SS (HbSS), caracterizando a anemia falciforme.

ELETROFOREGRAMA DE HEMOGLOBINAS	
Resultado (Padrão Eletroforético)	-
Hemolisado padrão	AA
Hemolisado teste	FS
Hemoglobina presente na amostra:	-
Hemoglobina A	0%
Hemoglobina A2	0%
Hemoglobina F	32,20%
Hemoglobina S	67,80%
Hemoglobina C	0%
Hemoglobina H	0%
Hemoglobina C/E	0%
CONCLUSÃO: presença de duas bandas	-
Eletroforéticas identificáveis a HBF(32,2%) e HBS(67,8%)	-
Falceização Positiva	-

Fonte: Silva IPM e Thaís Rocha Salim TR, 2022.

Aos 7 anos, começou o uso do medicamento Hidroxiureia, permaneceu por oito meses sem apresentar nenhuma atividade clínica da doença. Após um ano de uso da Hidroxiureia foi indicada suspensão por toxicidade, em que houve aumento das enzimas hepáticas e alteração da função renal. Após um mês de suspensão, houve a tentativa de retornar o uso da Hidroxiureia, mas novamente apresentou os sinais de toxicidade com suspensão permanente do seu uso.

No *doppler* transcraniano, realizado aos 8 anos, com resultado: “Velocidade de fluxo em artérias cerebrais médias direita e esquerda bastante aumentadas (>200cm/s²)”. O que evidenciou alto risco de desenvolver um Acidente Vascular Encefálico (AVE). Por isso, foi colocado em regime de transfusão sanguínea regular, a qual era realizada quando o limite de hemoglobina chegava a 9g/dL, e em intervalos médios de 15 a 21 dias, dessa forma mantinha os níveis de hemoglobinas sadias por mais tempo circulantes evitando a vaso-oclusão e o risco de AVE e repetição anual do *doppler* transcraniano.

Em virtude das frequentes hemotransfusões, a partir dos 10 anos, o paciente começou a manifestar aloimunização eritrocitária dificultando a transfusão sanguínea. Quando não achavam uma bolsa compatível, a recomendação era repouso e hidratação, sendo necessário aumentar a ingestão de líquidos. Além disso, as crises vaso-oclusivas começaram a ser mensais com dores cada vez mais intensas.

Em dezembro de 2015, a equipe médica decidiu realizar a análise de compatibilidade entre o paciente e seu irmão, para saber se era possível fazer o Transplante de Medula Óssea (TMO) alogênico. O exame de histocompatibilidade (HLA) foi positivo.

Após estabilização do paciente, em 4 de março de 2016 o mesmo foi internado para a realização do procedimento. Inicialmente, foi executada a sangria terapêutica no primeiro dia de internação, pois o paciente possuía uma sobrecarga de ferro (ferritina = 3000 ng/mL). No terceiro dia, foi para o centro cirúrgico colocar um cateter venoso central para a fase pré-transplante, a qual é realizada a quimioterapia. Esta, foi iniciada dois dias após a colocação do cateter, e foi executada por cinco dias seguidos. No décimo dia de internação, o condicionamento é cessado, e seu irmão interna no hospital. Enfim, no dia 15 de março de 2016, é colhida a medula óssea do doador que segue para o hemocentro, é separada as células tronco, e em seguida, ocorre a infusão da medula óssea no receptor. Este dia, passa a ser nomeado como DZero.

Nesse momento, inicia-se o período pós-transplante. Ao dia 3, o paciente apresentou mucosite, que foi tratada por laser terapia e analgésicos. No dia 4, o paciente apresentou epistaxe intensa, necessitando de reposição de plaquetas. Necessitou de transfusão regular de plaquetas e hemácias até a enxertia da medula.

No dia 18 a mucosite foi cessada, e a enxertia medular foi confirmada no dia 23, com neutrófilos acima de 500mm³/μL por três dias consecutivos. O paciente permaneceu com tratamento imunossupressor para evitar a Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro aguda (DECHA) em uso de Ciclosporina por dois anos pós TMO. Também fez uso de óxido de magnésio, aciclovir, sulfametoxazol + trimetopima, fluconazol, ácido fólico, vitamina D e lamotrigina por dois anos e seis meses pós TMO. Seu acompanhamento foi realizado inicialmente mensalmente até completar um ano da enxertia medular, em março de 2017 passou a ser de três em três meses e por fim de seis em seis meses até completar cinco anos após o sucesso da TMO.

Atualmente mantém acompanhamento para avaliação dos efeitos da quimioterapia no sistema endócrino e reprodutivo, apresentou níveis de testosterona dentro da normalidade, e ainda aguarda para fazer o espermograma. O exame de quimerismo após TMO a proporção entre a massa dos alelos do doador em relação aos alelos autólogos foi de 94% em sangue periférico, representando quimera mista. Seu crescimento voltou a curva de normalidade, permanecendo próximo ao percentil 50.

A qualidade de vida do paciente melhorou em 100%, as crises vaso-oclusivas que que mais o incomodavam se cessaram, e que desde o TMO não as sente mais. Consegue realizar atividades físicas, como corrida, jogar futebol e subir escadas, sem apresentar fadiga. Além disso, sua interação social melhorou, pelo fato de poder realizar mais atividades físicas.

Tabela 1 - Comparativo entre os exames determinantes para o diagnóstico de anemia falciforme, antes e após o transplante de medula óssea.

Variáveis	Antes - TMO* (15/07/2015)	Após - TMO* (19/09/2016)
Hematócrito	27,8% (36,5-47,5%)	41% (36,5-47,5%)
Bilirrubina Total	4,98mg/dL (<=1,20mg/dL)	0,26mg/dL (<=1,20mg/dL)
Bilirrubina Direta	0,76mg/dL (<=0,40mg/dL)	0,07mg/dL (<=0,40mg/dL)
Bilirrubina Indireta	4,22mg/dL (<=0,80mg/dL)	0,21mg/dL (<=0,80mg/dL)
Desidrogenase Láctica - LDH	552 UI/L (105-235 UI/L)	204 UI/L (105-235 UI/L)
Eletroforese de Hemoglobinas	-	-
Hemoglobina A1	50,1% (96,5-100%)	59,5% (96,5-100%)
Hemoglobina A2	2,0% (0,0-3,5%)	2,6% (0,0-3,5%)
Hemoglobina fetal	7,3% (0,0-1,0%)	0,0% (0,0-1,0%)
Hemoglobina S	40,6% (0,0-0,0%)	37,9% (0,0-0,0%)
Hemoglobina C	0,0% (0,0-0,0%)	0,0% (0,0-0,0%)

Legenda: *TMO – Transplante de medula óssea. Entre parênteses os valores de normalidades dos exames.
Fonte: Silva IPM e Thaís Rocha Salim TR, 2022.

DISCUSSÃO

Na AF, quando os eritrócitos são desoxigenados, eles adquirem uma forma de foice, se tornam inflexíveis e com meia vida reduzida, há aumento de reticulócitos, o que cursa com anemia hemolítica, crises vaso-oclusivas dolorosas e podem levar a lesão de órgão alvo permanentes ou transitórias devido a hipóxia constante. A partir desses fatores, a sobrevida é diminuída em aproximadamente 20 anos por causa de

complicações, como a dor crônica, acidente vascular cerebral, infecções, insuficiência renal, trombose, hipertensão pulmonar, cegueira, osteonecrose e priapismo (YAWN BP, et al., 2015; BOLAÑOS-MEADE J e BRODSKY RA, 2014; YAZDANBAKSH K, 2015).

Atualmente, a meia vida de portadores da DF chega em torno de 50 anos, através de medidas profiláticas bem implementadas, como a triagem neonatal precoce, a educação dos pais sobre a doença (principalmente para o controle da febre e de crises sequestro esplênico), a profilaxia de infecções bacterianas com penicilina, a imunização para *Streptococcus pneumoniae* e *Hemophilus influenzae* tipo B, um protocolo com maior controle sobre a terapia de transfusão de hemácias, como o uso da combinação de fenótipo estendido que reduz a aloimunização e o uso de quelantes de ferro para evitar sua sobrecarga. Além disso, o uso do medicamento Hidroxiureia foi bem tolerado na DF, ele aumenta os níveis de hemoglobina fetal e a taxa de sobrevida, e reduz a ocorrência de crise vaso-oclusiva, episódios de síndrome torácica aguda, internações e transfusões (WARE RE, et al., 2017; CHATURVEDI S e DEBAUN MR, 2016; SHENOY S, 2011).

O único tratamento curativo para pacientes com AF é o transplante de células-tronco, principalmente quando é de irmão HLA compatível, seja de medula óssea ou de sangue de cordão umbilical, seguido principalmente de um condicionamento mieloablativo, está registrado que mais de 95% dos transplantados sobrevive e 90% apresentam sobrevida livre da doença. No caso relatado, seu irmão apresentou 100% de compatibilidade de HLA, o que junto com seu quadro clínico tornou-se elegível para o TMO (WARE RE, et al., 2017; KASSIM AA e SHARMA D, 2017; DALLE JH, 2013).

De acordo com a Escola Europeia de Hematologia (ESH) é preciso estar dentro das indicações para o TCTH, são elas: aumento da recorrência de crises vaso-oclusivas e/ou priapismo apesar do uso da hidroxiureia (≥ 2 episódios ao ano), vasculopatia cerebral em Ressonância Nuclear Magnética (RNM), qualquer anormalidade em exame angiográfico ou RNM com presença de oclusão ou estenose, osteonecrose em mais de uma articulação, aloimunização, AVE sem alteração cognitiva grave. Além de, manifestar duas situações graves, como o fluxo sanguíneo na artéria cerebral média aumentado constantemente (fluxo > 200 cm/s²) ao ultrassom doppler transcraniano (risco de 40% para a ocorrência de AVE), e a ocorrência de síndrome torácica aguda precoce. A partir destes critérios, o paciente apresentou elegibilidade para o TCTH por ter adquirido aloimunização, aumento da recorrência de crises vaso-oclusivas mesmo após o uso de hidroxiuréia, e por registrar aumento do fluxo das artérias cerebrais em doppler transcraniano persistente (DALLE JH, 2013; PIERONI F, et al., 2007).

O TMO é um processo médico delicado e precisa de um preparo para ser realizado, por isso, são feitos testes simultâneos para verificar o estado do receptor para receber a medula. Exames laboratoriais e de imagem, que avaliam as funções cardiológica, renal, neurológica, imunológica, hepáticas e pulmonar, devem ser realizados tanto pelo doador quanto pelo receptor no pré transplante. Dentre os exames que devem ser realizados pelo receptor, encontramos: tipagem HLA; hemograma completo com plaquetas; tipagem ABO Rh; sorologias como: HIV, HTLV 1e 2, hepatite B e C, Herpes, Citomegalovírus; eletrocardiograma e ecocardiograma; raio X de tórax; espirometria; ureia e creatinina; coagulograma; TGO, TGP e bilirrubinas; biópsia e aspirado de medula óssea. O receptor faz igualmente todos os exames, exceto: espirometria; biópsia e aspirado de medula óssea; e ecocardiograma. (ASHORABI D e BHATT R, 2021; CASTRO JR CG, et al., 2001).

A hidroxiureia deve ser cessada antes de iniciar o regime de condicionamento, e caso necessário, transfusões sanguíneas podem ser realizadas antes do transplante para reduzir potenciais complicações (KHAN S e RODGERS G, 2022).

A confirmação da enxertia medular, é definida pelo enxerto neutrofílico com contagem absoluta de neutrófilos $\geq 500\text{mm}^3/\mu\text{L}$ por 3 dias consecutivos e plaquetas $\geq 50.000\text{mm}^3/\mu\text{L}$ uma semana após a última transfusão de plaquetas. O paciente apresentou a enxertia medular dentro do período esperado, e foi registrado no dia 23 (FRANGOUL H, et al., 2018).

Após a confirmação do enxerto, é importante identificar a origem do genótipo da hematopoese do receptor após TMO, recebe o nome de quimerismo. Acreditava-se que o quimerismo total era essencial para enxertia

medular, porém, o quimerismo misto ocorre em média em 25% de crianças com DF que recebem doadores HLA-idênticos. Por isso, os níveis de Hemoglobina S (HbS) são próximos ao dos doadores. Ademais, não foi registrado nenhuma criança com complicações relacionadas a AF, o que demonstra que não é necessário haver quimerismo total para que haja sucesso do transplante. Como foi citado no detalhamento do caso, o paciente apresentou um quimerismo misto com 94% de células do doador. O que demonstra na eletroforese de hemoglobinas uma porcentagem de Hemoglobina S 37,9%, consideravelmente alta pós TMO e próximo ao que era antes TMO, com valor de 40,6%, o que é justificado pela presença do quimerismo misto e pelo fato do irmão apresentar traço falciforme (PIERONI F, et al., 2007; VIGORITO AC e SOUZA CA, 2009).

Podemos citar como principais falhas no TCTH, a DECHa, recidiva da doença, infecções e toxicidade relacionada à quimioterapia. Essa última, pode se manifestar como mucosite oral, neurotoxicidade, hipogonadismo e até mesmo, esterilidade. Como profilaxia dos efeitos colaterais, os pacientes recebem imunossupressor, para evitar a DECHa. Dentre os regimes de Condicionamento Mieloablativo (MAC), pode ser realizado quimioterapia citotóxica e/ou Irradiação Corporal Total (TBI). Temos como exemplos de imunossupressores a associação entre busulfano e ciclofosfamida, ou busulfano e fludarabina, ou fludarabina com ou sem outros agentes, ou TBI com ou sem agentes citotóxicos. Usa-se antimicrobiano de amplo espectro, para prevenção de infecção. Devido as complicações neurológicas, utiliza-se anticonvulsivante. Por fim, deve ser feita a reposição imediata de óxido de magnésio. No período pós transplante, paciente manifestou como efeito da toxicidade, mucosite oral que foi tratada com laserterapia e medidas de higiene bucal, realizou profilaxia medicamentosa com ciclosporina, sulfametoxazol-trimetropima, óxido de magnésio, aciclovir, fluconazol, ácido fólico, vitamina D e lamotrigina. Foi realizado o esquema vacinal pós TMO de acordo com o programa Nacional de Imunização do Ministério da Saúde. Seus níveis de testosterona estavam dentro dos limites de normalidade, e manifestou sinais de puberdade dois meses após o TMO, indicando integridade do eixo neuroendócrino (KASSIM AA e SHARMA D, 2017; KHAN S e RODGERS G, 2022; SEBER A, 2009; EDUARDO FP, et al., 2011; WALTERS MC, et al., 2000; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Paciente obteve sucesso com melhora da qualidade de vida através do TMO, sem necessidades transfusionais, possível preservação de esterilidade, houve redução do risco de AVE e da morbimortalidade da anemia falciforme. Portanto, é importante escolher o TMO como proposta terapêutica sempre que houver HLA compatível e sempre que possível realizar o transplante precocemente, para evitar que complicações provenientes da anemia resultem em danos irreversíveis.

REFERÊNCIAS

1. ASHOROBI D, BHATT R. Bone Marrow Transplantation In Sickle Cell Disease. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.
2. BOLAÑOS-MEADE J, BRODSKY RA. Blood and marrow transplantation for sickle cell disease: is less more?. *Blood Rev.* 2014; 28(6): 243-248.
3. CASTRO JR CG, et al. Transplante de medula óssea e transplante de sangue de cordão umbilical em pediatria. *Jornal de Pediatria*, 2001; 77(5): 345-360.
4. CHATURVEDI S, DEBAUN MR. Evolution of sickle cell disease from a life-threatening disease of children to a chronic disease of adults: The last 40 years. *Am J Hematol.*, 2016; 91(1): 5-14.
5. DALLE JH. Hematopoietic stem cell transplantation in SCD. *C R Biol.*, 2013; 336(3): 148-151.
6. MINISTÉRIO DA SAÚDE. 2012. Doença falciforme: condutas básicas para tratamento. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doenca_falciforme_condutas_basicas.pdf. Acessado em: 16 de maio de 2021.
7. EDUARDO FP, et al. Influência dos cuidados odontológicos acompanhados de laserterapia sobre a mucosite oral durante transplante alogênico de células hematopoiéticas: estudo retrospectivo. *Einstein (São Paulo)*, 2011 ;9(2): 201-206.
8. FRANGOUL H, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplant for patients with sickle cell disease using thiotepa, fludarabine, thymoglobulin, low dose cyclophosphamide, 200 cGy tbi and post-transplant cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant*, 2018; 53(5): 647-650.
9. HSIEH MM, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease: the time is now. *Blood*, 2011; 118(5): 1197-1207.

10. JESUS ACS, et al. Características socioeconômicas e nutricionais de crianças e adolescentes com anemia falciforme: uma revisão sistemática. *Rev. paul. pediatr.*, 2018; 36(4): 491-499.
11. KASSIM AA, SHARMA D. Hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease: The changing landscape. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.*, 2017; 10(4): 259-266.
12. KHAN S, RODGERS G. UPTODATE [Internet]. Uptodate.com. 2022 [citado em 18 de abril de 2022]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/hematopoietic-stem-cell-transplantation-in-sickle-cell-disease/contributors>. Acessado em: 01 de maio de 2022.
13. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Manual dos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais. 2019. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_centros_imunobiologicos_especiais_5ed.pdf. Acessado em: 16 de maio de 2021.
14. MARTINS MF, TEIXEIRA MCP. Análise dos gastos das internações hospitalares por anemia falciforme no estado da Bahia. *Cad. Saúde Colet.*, 2017, 25(1): 24-30.
15. PIERONI F, et al. Transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) em doenças falciformes. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2007; 29(3): 327-330.
16. SEBER A. O transplante de células-tronco hematopoéticas na infância: situação atual e perspectivas. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, 2009; 31(1): 59-67.
17. SHENOY S. Hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease: current practice and emerging trends. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.*, 2011; 2011: 273-279.
18. SOARES LF, et al. Prevalência de hemoglobinas variantes em comunidades quilombolas no estado do Piauí, Brasil. *Ciênc. Saúde coletiva*, 2017; 22(11): 3773-3780.
19. VIGORITO AC, SOUZA CA. Transplante de células-tronco hematopoéticas e a regeneração da hematopoese. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, 2009; 31(4): 280-284.
20. WALTERS MC, et al. Impact of bone marrow transplantation for symptomatic sickle cell disease: an interim report. Multicenter investigation of bone marrow transplantation for sickle cell disease. *Blood*, 2000; 95(6): 1918-1924.
21. WARE RE, et al. Sickle cell disease. *Lancet*, 2017; 390(10091): 311-323.
22. YAWN BP, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA*, 2014; 312(10): 1033-1048.
23. YAZDANBAKHS K. Mechanisms of sickle cell alloimmunization. *Transfus Clin Biol.*, 2015; 22(3): 178-181.