

## TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS COMO TRATAMENTO NA ANEMIA FALCIFORME: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

### HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION AS A TREATMENT FOR SICKLE CELL DISEASE: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

Adryane Cristina de Sousa Mendes<sup>1</sup>

Camila Carvalho Alves<sup>2</sup>

Camila Job de Oliveira<sup>3</sup>

Nara Rúbia Souza<sup>4</sup>

Hudson Holanda de Andrade<sup>5</sup>

**RESUMO:** A Anemia Falciforme (AF) é uma doença hereditária causada por mutações genéticas na hemoglobina S (HbS), resultando na alteração dos glóbulos vermelhos e desencadeando uma série de complicações, incluindo crises dolorosas e danos a órgãos devido à vaso-oclusão. Este estudo examina a AF, suas manifestações genotípicas, diagnóstico e tratamento. O diagnóstico precoce é crucial, com testes laboratoriais, como eletroforese de hemoglobina, desempenhando um papel fundamental. O tratamento inclui transfusões sanguíneas e terapia medicamentosa, com o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) sendo a única opção de cura. A DECH, uma complicação do TCTH, é discutida, juntamente com a importância da comunicação entre profissionais de saúde e pacientes para um atendimento abrangente e eficaz. Este estudo enfatiza a necessidade de diagnóstico precoce, tratamento adequado e o papel fundamental dos profissionais de saúde no manejo da AF.

1857

**Palavras-chave:** Anemia falciforme. Transplante de células-tronco hematopoiéticas. doença do enxerto contra o hospedeiro. Tratamento anemia falciforme.

**ABSTRACT:** Sickle cell Anemia (SCA) is a hereditary disease caused by genetic mutations in hemoglobin S (HbS), resulting in the alteration of red blood cells and triggering a series of complications, including painful crises and organ damage due to vaso-occlusion. This study examines SCA, its genotypic manifestations, diagnosis, and treatment. Early diagnosis is crucial, with laboratory tests such as hemoglobin electrophoresis playing a fundamental role. Treatment includes blood transfusions and drug therapy, with hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) being the Only curative option. Graft-versus host disease (GVHD), a complication of HSCT, is discussed, along with the importance of communication between healthcare professionals and patients for comprehensive and effective care. This study emphasizes the need for early diagnosis, appropriate treatment, and the pivotal role of healthcare professionals in managing SCA.

**Keyword:** Sickle Cell Anemia. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Graft-Versus-Host Disease. Sickle Cell Anemia Treatment.

<sup>1</sup>Graduanda em biomedicina pelo Centro universitário UniLS.

<sup>2</sup>Graduanda em biomedicina pelo Centro universitário UniLS.

<sup>3</sup>Graduanda em biomedicina pelo Centro Universitário UniLS.

<sup>4</sup>Docente e Mestre em Microbiologia (UnB). UniLS - Centro Universitário.

<sup>5</sup>Docente e Mestre em Microbiologia (UnB). UniLS - Centro Universitário.

## 1. INTRODUÇÃO

A Anemia Falciforme (AF) é uma doença grave e hereditária, causada por uma mutação genética da hemoglobina S (HbS), acometendo os glóbulos vermelhos e causando a diminuição do oxigênio resultando na alteração das hemácias que passam a ter um formato de foice (Cardoso *et al.*, 2021). Essa alteração inicia-se com a oclusão da microvasculatura pelas hemácias falcizadas, resultando em uma série de complicações, assim, contribuindo para o processo de vaso-oclusão, que geram episódios de fortes dores e lesões nos órgãos (Sousa *et al.*, 2015). Portanto, devido ao aumento da hemólise, eritrócitos normais têm um ciclo de vida inferior 10 a 20 dias quando comparado as células normais que tem 120 dias (Matos, 2021).

Estima-se que há cerca de 60 mil a 100 mil pessoas com AF no país, sendo Bahía, Distrito Federal e Piauí com maior prevalência (Brasil, 2022). O paciente com AF deve ser acompanhado por um médico especialista, para orientar a família e o paciente quanto aos sinais de gravidade da doença e condução do tratamento.

O diagnóstico laboratorial da AF baseia-se na detecção da hemoglobina S, deve ser realizado na triagem neonatal, feito através do “teste do pezinho” (solubilidade) que é realizado gratuitamente antes do recém-nascido receber alta da maternidade, proporcionando a detecção desta hemoglobina. Porém, apresenta menor sensibilidade e especificidade no diagnóstico neonatal, sendo atualmente substituído pelos exames de eletroforese por focalização isoeletrica e pela cromatografia líquida de alta performance (HPLC), sendo estes de maior precisão, mas o exame confirmatório é a eletroforese de hemoglobina (Almeida; Beretta, 2017).

Existe como opção de tratamento medidas regulares de manutenção à saúde, tratando complicações específicas, já que o tratamento é de suporte (Ferreira; Gouvêa, 2018). Alguns procedimentos preventivos ou paliativos são adotados para minimizar seus efeitos, tais como: fármacos, suplementação, transfusões sanguíneas, medicamentos e vacinação contra as principais patologias (Braunstein, 2022). O único tratamento curativo é o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) (Brasil, 2023).

A necessidade de um TCTH para AF parte do pressuposto de ter um grande potencial de cura, visto que cessa os sinais e sintomas agudos da doença após o transplante bem-sucedido. No entanto, um dos problemas para a realização do TCTH para AF é encontrar um doador compatível em relação ao sistema de histocompatibilidade leucocitária

humana (HLA) (Shenoy *et al.*, 2017). Irmãos compatíveis são preferenciais como doadores, diminuindo as chances de toxicidade, reduzindo os riscos de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) (Arnold *et al.*, 2016). Os pacientes submetidos ao TCTH podem apresentar complicações como: infecções, doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) e morte (Brunetto, 2022).

Neste âmbito, o presente artigo realizou uma revisão na literatura científica sobre o Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas Como Tratamento na Anemia Falciforme, e sobre o papel do profissional da saúde quanto ao diagnóstico e orientação no tratamento de pacientes acometidos, visando o TCTH como tratamento efetivo da doença.

## 1.1 METODOLOGIA

A metodologia deste trabalho foi de caráter de revisão integrativa da literatura em que utilizou uma abordagem mista, combinando elementos de pesquisa quantitativa e qualitativa. O uso de artigos científicos, base de dados eletrônicos como o Ministério da Saúde, Scielo (Scielo), BVS (Biblioteca Virtual em saúde - BIREME), homepage foram as principais fontes de pesquisa para este trabalho. A pesquisa limitou-se a artigos e documentos, parâmetros e diretrizes. Os artigos selecionados para pesquisa foram em inglês, português, tendo como período os anos de 2015 a 2023 evidenciando trabalhos mais atuais sendo selecionados 32 artigos. Os documentos que não estavam de acordo com esses elementos foram excluídos. Foram utilizadas palavras-chave como: “Anemia Falciforme, Transplante de Células-Tronco hematopoiéticas, Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro, Tratamento Anemia Falciforme”.

1859

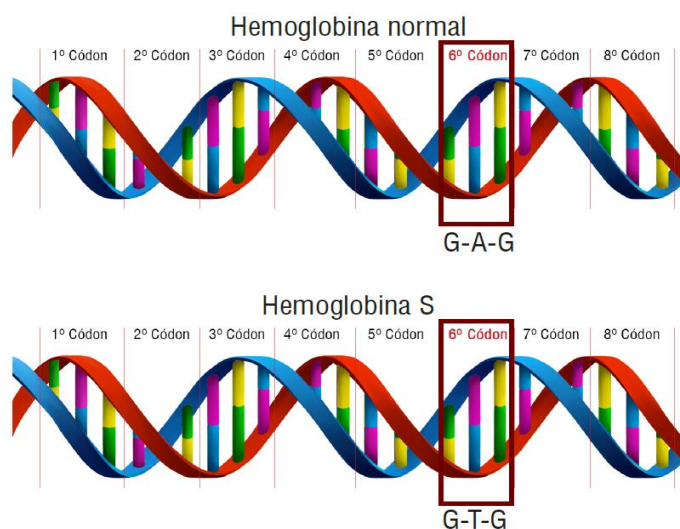
## 1.2 DESENVOLVIMENTO

A AF é de origem genética e hereditária, caracterizada pela alteração dos glóbulos vermelhos e apresentam alguns genótipos mais frequentes da doença: as heterozigoses da hemoglobina S, a HbAS, a HbS-beta-talassemia, alteração quantitativa que provoca a redução na produção da hemoglobina, sendo a associação da hemoglobina falciforme com a hemoglobina que possui o gene que expressa a Beta-talassemia, e a dupla heterozigose, hemoglobinopatia SC, associação da hemoglobina S com a C (HbSC), e hemoglobinopatia SD, associação da hemoglobina S com a D (HbSD), e a homozigose da hemoglobina S (HbSS) que caracteriza a AF do tipo qualitativo, pois altera a estrutura da hemoglobina (Valêncio; Domingos, 2016).

A heterozigose do genótipo HbAS é responsável pelo traço falciforme, e o portador apresenta um gene de hemoglobina normal (HbA) e um gene com mutação falciforme (HbS). O indivíduo é assintomático, ou seja, não apresenta sintomas clínicos, sendo necessário apenas orientação genética e educacional (Rocha *et al.*, 2021).

A AF se dá através de uma mutação no gene que produz a hemoglobina A, originando uma mutante denominada hemoglobina S de herança recessiva, sendo de maior manifestação clínica, determinada pela hemoglobina S em homozigose (SS) (Brasil, 2015). É uma doença hemolítica de caráter autossômico recessivo onde ocorre a substituição de uma base nitrogenada, a adenina, por uma timina no sexto códon do gene beta globina no cromossomo II, no qual a sequência de bases GAG é substituída pelas bases GTG, que irão resultar na troca de um ácido glutâmico pela valina, assim, favorecendo a polimerização sob condições de baixo teor de oxigênio e levando a produção de hemoglobina defeituosa (Marconato, 2016).

**Figura 1-** Sequência de bases nitrogenadas na produção de hemoglobinas normais e hemoglobinas S.



**Fonte:** BRASIL, 2015.

Quando desoxigenada, através de interações hidrofóbicas entre as moléculas de hemoglobina devido a carga neutra da valina, grandes polímeros de filamentos duplos, que se associam em feixes com um duplo filamento central rodeado de seis filamentos duplos de polímeros, irão alterar a morfologia do eritrócito, e conseqüentemente, as mesmas assumam o formato de foice, podendo ser chamadas de drepanócitos (Silva, 2021).

Dentre as alterações, a capacidade da permeabilidade celular é diminuída, aumentando a viscosidade do sangue, tornando inflexíveis e em conseqüência a redução do seu trânsito na microcirculação, causando a hipoxemia (redução na concentração de

oxigênio no sangue arterial), levando a crises dolorosas e danos a diversos órgãos, devido ao processo de vaso-oclusão, acentuando os problemas não só em nível celular como também em nível circulatório (Braga, 2020).

A crise vaso-oclusiva é resultante de isquemia tissular, que decorre da obstrução do fluxo sanguíneo produzido pelas hemácias falcizadas, gerando episódios de dores frequentes em pacientes com AF, pode ser causada por infecção, febre e acidose (Santos *et al.*, 2018). O processo ocorre na microcirculação, quando as hemácias fragilizadas promovem a liberação de hemoglobina intravascular, e posteriormente há ativação das células endoteliais, levando a uma resposta inflamatória local, fazendo-as aderir a parede dos vasos, levando a esses sinais clínicos (Conitec, 2015).

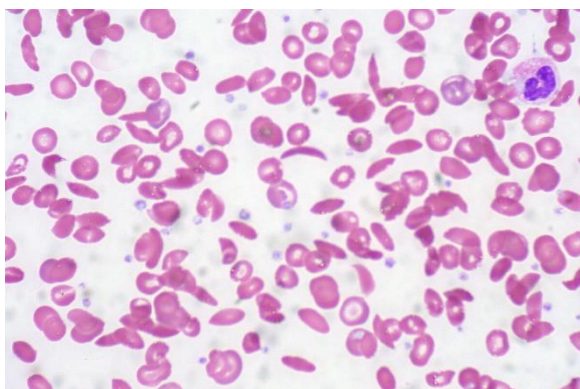
## 1.2 Diagnóstico

Existem vários métodos para diagnosticar a AF, essas técnicas podem ajudar os pacientes a detectar precocemente a doença ou traço falciforme. Como resultado, as técnicas de hemograma, teste do pezinho, teste da célula falciforme, teste de solubilidade, focalização isoelétrica, cromatografia líquida de alta performance (HPLC), e a eletroforese de acetato de celulose alcalina, sendo este o teste confirmatório realizado para detecção da hemoglobina HbS (Arduini, *et al.*, 2016).

1861

O hemograma é o exame inicial para o diagnóstico laboratorial, através do esfregaço sanguíneo é possível observar as hemácias em foice, leucócitos elevados, eritrócitos, o hematócrito e hemoglobina estarão diminuídos devido a anemia, visto que a hemoglobina S modifica o formato das hemácias (Santos, 2019).

A figura 2 é uma representação comparativa vista por meio de um esfregaço de sangue periférico, onde mostra uma mistura de eritrócitos, alguns com a morfologia normal arredondada e alguns em formato de foice (Lecturio, 2022).



**Figura 2** Fonte: Lecturio 2022.

O teste do pezinho é um exame realizado na primeira semana de vida de cada criança, e essa análise visa a identificação precoce de possíveis doenças genéticas como: anemia falciforme, fenilcetonúria, fibrose cística ou hipotireoidismo congênito. O teste é oferecido pelo Sistema único de Saúde (SUS) para desenvolver o acompanhamento clínico e o encaminhamento dos exames realizados, além do tratamento disponibilizado ao recém-nascido (Mendes *et al.*, 2017).

O teste de falcização avalia a presença de drepanócitos durante a leitura, sendo um exame para pré-diagnóstico. O teste de falcização e solubilidade não são indicados para recém-nascidos, sendo capaz de ocasionar em um resultado falso-negativo devido aos altos níveis de hemoglobina fetal (Hf) e baixos níveis de hemoglobina S, caso seja realizado tem que ser repetido por até um ano após o nascimento, em virtude dos níveis de HbF que só começa a diminuir por volta do 6º mês de vida, onde é iniciada a produção de hemoglobina normais de adulto (HbA) (Figueiredo *et al.*, 2017). A focalização isoelétrica permite a separação visível das bandas de hemoglobinas, identificando-as com precisão, possibilitando um diagnóstico consistente das hemoglobinopatias (Almeida; Beretta, 2017).

A cromatografia líquida de alta performance (HPLC) realiza a separação dos componentes de uma mistura de substâncias, com o objetivo de identificar a quantificação e purificação. É uma técnica que usa detectores de Ultravioleta-Visível (UV-VIS) e arranjo de diodos (DAD), é um teste de alta sensibilidade e especificidade recomendadas pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) para investigar as hemoglobinopatias em recém-nascidos (Jesus *et al.*, 2021).

Há dois tipos de eletroforese de hemoglobina que são usados com maior frequência, eletroforese de hemoglobina em acetato de celulose e eletroforese ácida em ágar citrato ou agarose, apresentando excelente padrão de qualidade permitindo a qualificação dos principais genótipos da doença falciforme. Dentre elas a eletroforese em agarose permite comprovação da HbS positiva no exame (Naoum, 2017).

Após o diagnóstico, a criança e a família serão encaminhadas para programas de acompanhamento e atendimento interdisciplinar em centros de segregação, que é de grande importância para a sobrevivência e melhor qualidade de vida dos pacientes. Os profissionais de saúde têm o papel de trabalhar em conjunto para melhorar, e prevenir por meio da educação em saúde, assim como, consequentemente o profissional biomédico tem a sua importância



e tarefa no armazenamento e coleta de material biológico, que tem sido usado em análises laboratoriais e no aconselhamento genético. Além de fazer seu trabalho em pesquisas e estudos que possam fornecer dados que vêm sendo coletados desde o diagnóstico até a descoberta científica, para prevenir e/ou tratar doenças como a AF que afetam a população do nosso país (Alcântara *et al.*, 2021).

### 1.3 Tratamento

O Tratamento da AF visa a melhora na perfusão tecidual, controle de dor, prevenção e manejo de complicações associadas à anemia, crise vaso-oclusiva (CVO) e infecções. Os medicamentos utilizados são ácido fólico, hidroxiureia e eritropoetina, a terapia modificadora de doença com hidroxiureia é o medicamento mais eficaz para o tratamento da AF até o momento, os benefícios clínicos esperados com a hidroxiureia incluem a diminuição na frequência de episódios de dor, melhora nos valores de hemoglobina fetal e contagem de neutrófilos, redução de episódios de síndrome torácica aguda e da necessidade de transfusão sanguínea (Almeida; Beretta, 2017).

A transfusão na AF tem por objetivo aumentar a capacidade de transporte de oxigênio e diminuir a proporção de hemoglobina falciforme (HbS) em relação à hemoglobina A (HbA) para prevenir ou reverter as complicações vaso-oclusivas (Erythro, 2020). Além disso, em alguns casos, o transplante de medula óssea e a terapia genética também são formas de tratamento, podendo vir a curar a doença, mas a indicação desses tratamentos deve ser realizada pelo médico. Em julho de 2015, após o Relatório de recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), o Ministério da Saúde, por meio da Portaria nº 30, incorporou no âmbito do SUS o transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico (TCTH) como uma nova opção para o tratamento da DF (Conitec, 2015).

O TCTH foi incluído no rol de procedimentos cobertos pelo (SUS), como o único método de tratamento capaz de curar a anemia falciforme (Toledo, 2015). O TCTH em pacientes falciformes tem como objetivo restabelecer uma hematopoese normal, eliminando as obstruções vasculares causadas pelas hemácias falcizadas e a lesão crônica recorrente do endotélio vascular. A partir da própria medula óssea pode se obter as células progenitoras hematopoéticas, sendo possível também a obtenção através do sangue periférico ou do cordão umbilical. Existem três tipos de doadores de medula, o alogênico que é particularmente membro da família, o singênico que recebe as células progenitoras

proveniente de irmão gêmeo idêntico, só que nesse caso o procedimento é relativamente raro, e por último os doadores que não são parentes, provenientes de bancos de medula óssea e podem ser utilizados se forem compatíveis com o paciente que necessita do transplante de medula (Rubio *et al.*, 2016).

O TCTH tem o acesso limitado por razões como disponibilidade de doadores e indicação, os médicos transplantadores debatem sobre a morbidade de uma doença crônica e mortalidade, seus riscos e complicações como Doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) (Gluckman *et al.*, 2017).

#### 1.4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A DECH ocorre quando as células T do doador (enxerto) atacam as células saudáveis do hospedeiro, ela pode ocorrer de forma leve, moderada ou grave. Sempre que um paciente for transplantado, ele irá receber algum tipo de prevenção contra a DECH, essa prevenção pode incluir a remoção das células T do doador, ou administração de medicamentos para suprimir as células T no enxerto, para que elas não ataquem as células saudáveis do paciente. Existem duas formas principais de DECH, sendo aguda ou crônica. A DECH aguda ocorre nos primeiros 100 dias após o TCTH, ela pode afetar a pele, o trato gastrointestinal ou o fígado, o tratamento é feito com medicamentos para suprimir o sistema imunológico. A DECH crônica pode afetar um único ou vários órgãos. Os sintomas incluem sensibilidade a alimentos quentes, úlceras, erupções cutâneas, espessamento da pele, perda de cabelo e pelos pelo corpo, problemas no trato gastrointestinal, pulmões, fígado, músculos, articulações e genitais. O tratamento é feito com medicamentos para suprimir o sistema imunológico ou para tratar os sintomas específicos da doença. A detecção precoce e o tratamento da DECH podem ajudar a limitar a gravidade da doença (Brunetto, 2022).

1864

Em um estudo feito nos Estados Unidos analisando a sobrevivência dos pacientes pós TCTH, dos 950 pacientes que estavam vivos após 2 anos de transplante, a probabilidade de sobreviver por mais 5 a 8 anos foi de 97% respectivamente (ou seja, 8 a 10 anos após o transplante), a probabilidade de sobreviver por mais 5 anos para os que já sobreviveram 5 e 7 anos após o transplante foi de 98% respectivamente (10 a 12 anos após o transplante). Estes resultados confirmaram maior mortalidade em pacientes com idade mais avançada no transplante com enxerto de doadores alternativos sendo independentes entre si. Entre os sobreviventes de 2 anos, a incidência de falha no enxerto além dos 2 anos foi de 7%, sendo maior o risco com o doador alternativo. A DECH crônica é uma complicação do transplante



e um obstáculo a sobrevida, sendo responsável por 45% dos óbitos (12 de 27), a idade média dos pacientes que morreram de DECH foi de 17 anos (variação de 9,5 a 24), aproximadamente 60% desses pacientes receberam enxerto do sangue periférico, sendo atribuída a um maior fator de risco para a doença do enxerto versus hospedeiro. Todos os pacientes do estudo receberam profilaxia para DECH (Martin *et al.*, 2022).

Em pacientes com 16 anos ou mais, foi observado menor taxa de sobrevida (80% aos 5 anos) concluindo que a idade é um fator prognóstico significativo para Sobrevida Global (SG) e Sobrevida Livre de Eventos (SLE), sendo relatado também maior mortalidade em adultos não transplantados que estavam em risco de morte à medida que faziam a transição do atendimento pediátrico para o adulto. Em 10% dos pacientes relatados no estudo, o óbito ocorreu além dos 5 anos, o risco de DECH aguda está associado ao aumento da idade, sendo assim importante o encaminhamento precoce para a realização do TCTH assim que indicado. Em famílias com média de 2 a 3 filhos, a chance de ter um irmão compatível é de 30%, sendo menor para pacientes mais jovens. Há vários relatos que demonstram que o transplante de irmãos HLA-idêntico com Medula Óssea (MO) ou sangue do cordão umbilical (CB) estabelece hematopoiese normal associado a excelente sobrevida, confirmando que é um tratamento aceito para AF grave em todo o mundo (Gluckman *et al.*, 2017).

## CONCLUSÃO

Conclui-se que a AF é uma doença que possui alta taxa morbidade, e com intuito de reduzir essa taxa, é de extrema importância que seja diagnosticada e tratada precocemente, evitando quadros clínicos agravados. Para o tratamento da AF, a transfusão de hemácias é de grande ajuda, diminuindo a proporção de hemoglobina falciforme (HbS) em relação a hemoglobina A, permitindo o aumento de armazenamento e transporte de moléculas de oxigênio, para prevenir ou reverter as complicações vaso-oclusivas. O tratamento, juntamente com os cuidados médicos, pode reduzir os sintomas e aumentar a expectativa de vida. Nesse sentido, fica evidente a importância de um profissional da saúde já na atenção primária, no qual tem um papel muito importante no diagnóstico precoce, a partir da qualificação do pré-natal e da puericultura, contribuindo efetivamente na redução do risco de mortalidade infantil por AF. E conseqüentemente, o papel do profissional biomédico, que possui conhecimento multidisciplinar, e além dos exames laboratoriais pode aconselhar os pacientes sobre as alterações genéticas. Até o momento, o TCTH é a única alternativa de

cura para a AF, a eficácia do transplante depende de fatores como estágio da doença, condição clínica ou doenças que possam aumentar os riscos, e a disponibilidade de células tronco hematopoiéticas no banco de REDOME. É imprescindível que as relações estabelecidas entre os profissionais e pacientes conduzam a um diálogo genuíno e sistemático para melhor atendê-los.

## REFERÊNCIAS

ALCANTARA, Patrícia Giselle Almeida de; BENITÁH, Inessa da Silva; SANTOS, Rahyja Texeira dos. O papel da biomedicina no diagnóstico e aconselhamento genético nos casos de anemia falciforme. **Brazilian Journal Of Development**, Curitiba, p. 1-16, 01 jun. 2021. Disponível em:

<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/31036/39714>.

Acesso em: 03 set. 2023.

ALMEIDA, Renata Araújo de; BERETTA, Ana Laura Remédio Zeni. **Anemia Falciforme e abordagem laboratorial: uma breve revisão de literatura**. 2017. Disponível em: <https://www.rbac.org.br/artigos/anemia-falciforme-e-abordagem-laboratorial-uma-breve-revisao-de-literatura/>. Acesso em: 17 ago. 2023.

ARDUINI, Giovanna Abadia Oliveira; RODRIGUES, Letícia Pinto; MARQUI, Alessandra Bernadete Trovó de. Mortality by sickle cell disease in Brazil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, Uberaba, Mg, p. 1-5, 21 out. 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/Hdf3VPdrR7SC9cTTGp8WC7G/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: 09 set. 2023.

ARNOLD, Staci D.; BHATIA, Monica; HORAN, John; KRISHNAMURTI, Lakshmanan. Haematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease - current practice and new approaches. **British Journal Of Haematology**, [S.L.], v. 174, n. 4, p. 515-525, 2 jun. 2016. Wiley.

BRAGA, Josefina Aparecida Pellegrini. **Doença Falciforme**. 2020. Disponível em: <https://sp.unifesp.br/epm/patologia/noticias/doenca-falciforme>. Acesso em: 03 set. 2023.

BRAUNSTEIN, Evan M. **Anemia falciforme**. 2022. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/hematologia-e-oncologia/anemias-causadas-por-hem%C3%B3lise/anemia-falciforme>. Acesso em: 17 ago. 2023.

BRUNETTO, Marcel. **Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DEVH)**. 2022. Disponível em: <https://drmarcelbrunetto.com.br/doenca-do-enxerto-contr-o-hospedeiro-devh/>. Acesso em: 10 set. 2023.

CARDOSO, Andréia; JÚNIOR, Marcos; POMPEO, Carolina; SARAT, Caroline; CARDOSO, Mayk. Estudos econômicos completos sobre tratamentos da anemia falciforme. *Acta Paul Enferm.* 34 • 2021.

**Doença Falciforme diretrizes básicas da linha de cuidado.** BVSMS, 2015. Disponível em: Doença falciforme: diretrizes básicas da linha de cuidado (saude.gov.br) . Acesso em: 29 set. 2023.

**Eritropoietina para Doença Falciforme.** Conitec, 2015. Disponível em: [https://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/11/874979/relatorio\\_eritropoietina\\_doencafalcifor me\\_final.pdf](https://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/11/874979/relatorio_eritropoietina_doencafalcifor me_final.pdf). Acesso em: 02 set. 2023.

FERREIRA, Reginaldo; GOUVÊA, Cibele Marli Cação Paiva. Recent advances in the sickle cell anemia treatment. *Revista Médica de Minas Gerais*, [S.L.], v. 28, p. 1-6, 19 jun. 2018. GNI Genesis Network.

FIGUEIREDO, Anne Kelly Bezerra de; SANTOS, Francisco Antônio Vieira dos; SÁ, Luiz Halley Soares e; SOUSA, Natália Daiana Lopes de Sousa. **ANEMIA FALCIFORME: ABORDAGEM DIAGNÓSTICA LABORATORIAL.** 2014. Disponível em: <http://www.facene.com.br/wp-content/uploads/2010/11/Anemia-falciforme1.pdf>. Acesso em: 03 set. 2023.

FRASÃO, Gustavo. **Governo Federal reforça necessidade do diagnóstico precoce da Doença Falciforme.** 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/junho/governo-federal-reforca-necessidade-do-diagnostico-precoce-da-doenca-falciforme>. Acesso em: 17 ago. 2023.

GLUCKMAN, Eliane; CAPPELLI, Barbara; BERNAUDIN, Françoise; LABOPIN, Myriam; VOLT, Fernanda; CARRERAS, Jeanette; SIMÕES, Belinda Pinto; FERSTER, Alina; DUPONT, Sophie; LAFUENTE, Josu de. **Sickle cell disease: an international survey of results of hla-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation.** *Blood*, [S.L.], v. 129, n. 11, p. 1-9, 16 mar. 2017. American Society of Hematology. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120335990?pes=vor>. Acesso em: 08 set. 2023.

1867

JESUS, João Gabriel Roque de; SOUZA, Claudia Katarine Andrade de Carvalho de; JERALDO, Veronica de Lourdes Sierpe. **UTILIZAÇÃO DE CROMATOGRÁFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA PARA O DIAGNÓSTICO LABORATORIAL.** *Caderno de Graduação- Ciências Biológicas e da Saúde- Unit- Sergipe*, Aracajú, p. 1-9, 11 dez. 2021. Disponível em: <https://periodicos.set.edu.br/cadernobiologicas/article/view/10369/4917>. Acesso em: 29 set. 2023.

MARCONATO, Mariane. **Anemia falciforme e seu diagnóstico laboratorial.** 2016. Disponível em: [http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serie\\_vermelha/anemia\\_falciforme/1.pdf](http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serie_vermelha/anemia_falciforme/1.pdf). Acesso em: 02 set. 2023.

MARTIN, Andrew St.; HEBERT, Kyle M; SERRET-LARMANDE, Arnaud; JOUHET, Vianney; HUGHES, Emily; STEDMAN, Jason; DESAIN, Thomas; PILLION, Danielle; LYONS, Jessica C.; STEINERT, Patricia. Long-term Survival after Hematopoietic Cell Transplant for Sickle Cell Disease Compared to the United States Population. **Transplantation And Cellular Therapy**, [S.L.], v. 28, n. 6, p. 1-7, jun. 2022. Elsevier BV. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666636722011605?via%3Dihub>.

Acesso em: 04 set. 2023.

MATOS, Jordanna Stefanny. O Transplante da medula óssea na doença falciforme: uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de Ciências Médicas e Saúde**, Juiz de Fora, v. 9, p. 1-5, 30 maio 2021. GNI Sistemas e Publicacoes Ltd. <http://dx.doi.org/10.5935/2674-7960.v9-0005>. Disponível em: <file:///C:/Users/crisa/Downloads/v9a172.pdf>. Acesso em: 01 ago. 2023.

MENDES, Caroline Antonelli; GUIGEN, Amanda Perantoni; ANASTÁCIO-PESSAN, Fernanda da Luz; DUTKA, Jeniffer de Cássia Rillo; LAMÔNICA, Dionísia Aparecida Cusin. Conhecimento de pais quanto a triagem neonatal, contribuição do website Portal dos Bebês - Teste do pezinho. **Revista Cefac**, São Paulo, p. 1-9, 19 jun. 2017.

NAOUM, Paulo Cesar; NAOUM, Flávio Augusto; NAOUM, Paulo Francisco. **DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA ANEMIA FALCIFORME**. 2017. Disponível em: <http://hemoglobinopatias.com.br/dfalciforme/diagnostico.htm>. Acesso em: 03 set. 2023.

OISETH, Stanley; JONES, Lindsay; MAZA, Evelin. **Anemia Falciforme**. 2022. Disponível em: <https://www.lecturio.com/pt/concepts/anemia-falciforme/>. Acesso em: 03 set. 2023.

Pessoas com a doença poderão fazer o transplante de medula. BVSMS, 2023. Disponível em: [Pessoas com a doença poderão fazer transplante de medula | Biblioteca Virtual em Saúde MS \(saude.gov.br\)](https://biblioteca.virtual.saude.gov.br/). Acesso em: 31 jul. 2023.

ROCHA, Rafael; SOUZA, Tania Vignuda de; MORAIS, Rita de Cássia Melão de; NASCIMENTO, Luciana de Cássia Nunes; COUTO, Leila Leontina do; FARIAS, Iraína Fernandes de Abreu. O (des)conhecimento das mães sobre o traço e a doença falciforme: um estudo qualitativo: a qualitative study. **Revista Brasileira de Enfermagem**, [S.L.], v. 75, n. 1, p. 1-9, 17 set. 2023. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: <https://www.scielo.br/j/reben/a/YLKXFHXxN63mtmKFKPRGdwB/?lang=pt#>. Acesso em: 17 set. 2023.

RUBIO, Marie T. et al. **The impact of HLA-matching on reduced intensity conditioning regimen unrelated donor allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in patients above 50 years**—a report from the EBMT acute leukemia working party. *Journal Of Hematology & Oncology*, [s.l.], v. 9, n. 1, p.65-79, 3 ago. 2016. Acesso em: 08 set. 2023.

SANTOS, Flávia Leite Souza et al. **Complicações Agudas na Doença Falciforme: Crise Vaso-oclusiva**. *Revista Qualidadehc*, Ribeirão Preto, p. 1-3, 29 ago. 2018. Disponível em: <https://www.herp.usp.br/revistaqualidade/uploads/Artigos/164/164.pdf>. Acesso em: 31 ago. 2023.

SANTOS, Flávia Leite Souza; PINTO, Ana Cristina Silva; TRAINA, Fabíola. **Complicações Agudas na Doença Falciforme: Crise Vaso-oclusiva**. *Revista Qualidadehc*, Ribeirão Preto, p. 1-3, 29 ago. 2018. Disponível em: <https://www.hcrp.usp.br/revistaqualidade/uploads/Artigos/164/164.pdf>. Acesso em: 17 ago. 2023.

SHENOY, Shalini; ANGELUCCI, Emanuele; ARNOLD, Staci D.; BAKER, K. Scott; BHATIA, Monica; BRESTERS, Dorine; DIETZ, Andrew C.; LAFUENTE, Josu de; DUNCAN, Christine; GAZIEV, Javid. Current Results and Future Research Priorities in Late Effects after Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Children with Sickle Cell Disease and Thalassemia: a consensus statement from the second pediatric blood and marrow transplant consortium international conference on late effects after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. **Biology Of Blood And Marrow Transplantation**, [S.L.], v. 23, n. 4, p. 552-561, abr. 2017. Elsevier BV.

SILVA, William Jardim da. **ANEMIA FALCIFORME: CARACTERÍSTICAS FISIOPATOLÓGICAS, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO**. 2021. Disponível em: <https://repositorio.animaeducacao.com.br/bitstream/ANIMA/20208/1/ANEMIA%20FALCIFORME%20CARACTER%20%8dSTICAS%20FISIOPATOL%20%93GICAS%20%20DIASN%20%93STICO%20E%20TRATAMENTO%20-%20WILLIAM%20JARDIM.pdf>. Acesso em: 07 set. 2023.

SOUSA, Grazielli Gigiane Oliveira; FONSECA, Fernanda Fernandes; REGIS, Eveline Tenório; GOMES JUNIOR, Luiz Carlos Bandoli; FERRAZ, Sabrine Teixeira. **Painful crises in children with sickle cell disease**. *Revista Médica de Minas Gerais*, [S.L.], v. 25, p. 1-5, jun. 2015. GNI Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20150093>. Disponível em: [file:///C:/Users/crisa/Downloads/v25s6a04%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/crisa/Downloads/v25s6a04%20(1).pdf). Acesso em: 29 set. 2023.

TOLEDO, K. **SUS passa a oferecer transplante de medula óssea para tratar anemia falciforme**. Agência FAPESP, julho. 2015. Disponível em: [http://www.agencia.fapesp.br/sus\\_passa\\_a\\_oferecer\\_transplante\\_de\\_medula\\_ossea\\_papa\\_t\\_ratar\\_anemia\\_falciforme/21453/](http://www.agencia.fapesp.br/sus_passa_a_oferecer_transplante_de_medula_ossea_papa_t_ratar_anemia_falciforme/21453/) > Acesso em: 09 set. 2023

1869

**Transfusão na Doença Falciforme**. Erytro, 2020. Disponível em: <https://www.erytro.com.br/post/transfus%C3%A3o-na-doen%C3%A7a-falciforme#:~:text=A%20transfus%C3%A3o%20na%20doen%C3%A7a%20falciforme,as%20complica%C3%A7%C3%B5es%20da%20vaso%20Doclus%C3%A3o>. Acesso em: 04 set. 2023

VALÊNCIO, Luis Felipe Siqueira; DOMINGOS, Claudia Regina Bonini. **O processo de consentimento livre e esclarecido nas pesquisas em doença falciforme**. 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bioet/a/8fttBLpLVnk7VGKKvvZKP6h/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 27 ago. 2023.