

BASES MOLECULARES NO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO NA ANEMIA FALCIFORME: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Molecular Foundations of Stem Cell Transplantation in Sickle Cell Anemia: A Literature Review

Carla De Oliveira Cardoso Reis¹
Diana Moreira De Santana Santos²
Liliane Leony Matos³
Maria Regina Bulhões Vasconcelos⁴
Paula Maia Kauark⁵
Taiana de Araújo Conceição⁶

¹ UNIFACEMP – Centro Universitário de Ciências e Empreendedorismo. Santo Antônio de Jesus, Bahia, Brasil, 44430-104. Bacharela em Fisioterapia – Faculdade Adventista da Bahia. Mestra em Desenvolvimento Regional e Meio Ambiente pela UNIMAM. karlaolicar@hotmail.com
<http://lattes.cnpq.br/9991756606413572>

² UNIFACEMP – Centro Universitário de Ciências e Empreendedorismo. Santo Antônio de Jesus, Bahia, Brasil, 44430-104. Bacharela em Enfermagem – UNIFACEMP. Pós-graduada em Enfermagem em UTI Neonatal e Pediátrica – Faculdade São Camilo. santantanadianamoreira@gmail.com

³ UNIFACEMP – Centro Universitário de Ciências e Empreendedorismo. Santo Antônio de Jesus, Bahia, Brasil. CEP 44434-532. Bacharela em Direito. Pós-graduada em Direito Tributário pela Faculdade Baiana de Direito. lilianeleony7@gmail.com

⁴ UNIFACEMP – Centro Universitário de Ciências e Empreendedorismo. Santo Antônio de Jesus, Bahia, Brasil. CEP 44430-104. Bacharela em Farmácia – UFBA. Pós-graduada em Farmácia Clínica e Hospitalar pela Faculdade Santa Casa. mariareginabulhoes@gmail.com

⁵ UNIFACEMP – Centro Universitário de Ciências e Empreendedorismo. Santo Antônio de Jesus, Bahia, Brasil. CEP 44430-104. Bacharela em Odontologia - Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Pós-graduada em Ortodontia NEOBA e Especialista em Prótese Dentária na ABO. pmaiakauark@yahoo.com

⁶ UNIFACEMP – Centro Universitário de Ciências Empresariais, Santo Antônio de Jesus, Bahia, Brasil, 44430-104. Bióloga - UEFS. Doutora em Microbiologia – Universidade de Évora. taiana.conceicao@facemp.edu.br <http://lattes.cnpq.br/6182111364165634>

Resumo

A anemia falciforme é uma hemoglobinopatia hereditária marcada por uma mutação no gene HBB, que promove a substituição da hemoglobina normal (HbA) por hemoglobina S (HbS), levando à deformação eritrocitária e eventos vaso-oclusivos. O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) configura-se como a principal estratégia curativa, ao permitir a substituição da medula óssea doente por células saudáveis. Este estudo tem como objetivo revisar os principais mecanismos moleculares, imunológicos e terapêuticos envolvidos no TCTH aplicado à anemia falciforme. Foram analisadas publicações científicas nacionais e internacionais relevantes, incluindo artigos clássicos e atualizados, que abordam aspectos como o quimerismo hematopoiético, o microambiente medular, a toxicidade do condicionamento e os riscos de mutagênese. Também são discutidos os avanços em terapias gênicas, como CRISPR/Cas9, e novas plataformas terapêuticas emergentes. Conclui-se que, apesar dos avanços promissores, desafios relacionados à compatibilidade doadora, segurança genética e acesso ao tratamento ainda limitam a aplicação do TCTH em larga escala. O aprofundamento na compreensão dos mecanismos moleculares e o desenvolvimento de terapias inovadoras podem ampliar as perspectivas de cura para pacientes com anemia falciforme.

Palavras-chave: Transplante de células-tronco. Quimerismo hematopoiético. Terapia gênica. CRISPR/Cas9.

Abstract

Sickle cell anemia is a hereditary hemoglobinopathy characterized by a mutation in the *HBB* gene, leading to the substitution of normal hemoglobin (HbA) with sickle hemoglobin (HbS), which causes erythrocyte deformation and vaso-occlusive events. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) represents the primary curative approach, allowing for the replacement of diseased bone marrow with healthy donor cells. This study aims to review the main molecular, immunological, and therapeutic mechanisms involved in HSCT for sickle cell anemia. Relevant national and international scientific publications were analyzed, encompassing both classical and recent studies that address hematopoietic chimerism, the bone marrow microenvironment, conditioning-related toxicity, and mutagenesis risks. Advances in gene therapies such as CRISPR/Cas9 and emerging therapeutic platforms are also discussed. It is concluded that, despite promising progress, challenges related to donor compatibility, genetic safety, and treatment accessibility still limit the widespread implementation of HSCT. A deeper understanding of molecular mechanisms and the development of innovative therapies may expand curative opportunities for patients with sickle cell anemia.

Keywords: Stem cell transplantation; Hematopoietic chimerism; Gene therapy; CRISPR/Cas9.

1. INTRODUÇÃO

A anemia falciforme é uma hemoglobinopatia hereditária de origem monogênica, caracterizada por uma mutação pontual no gene responsável pela síntese da cadeia beta da hemoglobina. Essa alteração leva à produção da hemoglobina S (HbS), cuja estrutura anormal favorece a polimerização sob condições de baixa oxigenação, promovendo a deformação das hemácias em formato de foice. Essas células alteradas apresentam menor deformabilidade, reduzida capacidade de transporte de oxigênio e maior tendência à hemólise e à obstrução microvascular. Como consequência, manifestam-se crises álgicas recorrentes, anemia hemolítica crônica e lesões progressivas em múltiplos órgãos. Apesar dos avanços terapêuticos nas últimas décadas, o manejo clínico da doença ainda impõe desafios significativos, sobretudo nos casos graves e refratários às intervenções convencionais (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010; KATO et al., 2018).

Ultimamente, o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) tem se mostrado uma opção terapêutica promissora, sendo indicado como uma abordagem potencialmente curativa para a anemia falciforme. Nesse procedimento, ocorre a substituição das células-tronco hematopoiéticas defeituosas do paciente por células saudáveis de um doador compatível, permitindo a produção de hemoglobina normal. O sucesso dessa intervenção depende de múltiplos fatores, como a compatibilidade genética entre doador e receptor, a idade do paciente e, principalmente, a

compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos no processo (EBENS et al., 2017; FITZHUGH et al., 2021).

Diante da complexidade da anemia falciforme e das possibilidades terapêuticas oferecidas pelo transplante de células-tronco hematopoiéticas, ainda fica o questionamento de quais são os mecanismos moleculares que fundamentam sua eficácia, e como as evidências científicas disponíveis têm elucidado esses processos. Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo investigar os mecanismos moleculares envolvidos no uso de transplante de células-tronco como estratégia terapêutica para o tratamento de anemia falciforme. Sabe-se que, análise das bases moleculares que norteiam essa abordagem permite compreender melhor os fatores que influenciam a eficácia do transplante, como a modulação da expressão gênica, os processos de diferenciação celular e a resposta imune pós-transplante.

2. METODOLOGIA

Este artigo visa aprofundar a compreensão sobre os fundamentos moleculares que sustentam o uso do transplante de células-tronco no tratamento da anemia falciforme. Caracteriza-se por uma revisão de literatura, cujo objetivo é reunir, analisar e sintetizar os conhecimentos científicos já publicados. Para isso, foram selecionados artigos científicos, livros e documentos disponíveis em bases de dados nacionais e internacionais como PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, SciELO e LILACS, utilizando descritores relacionados ao tema como “anemia falciforme”, “transplante de células-tronco”, “quimerismo hematopoiético”, “terapia gênica” e “CRISPR/Cas9”, incluindo publicações em português e inglês. A seleção dos trabalhos considerou critérios de relevância, atualidade e qualidade metodológica, privilegiando estudos recentes e revisões sistemáticas que contribuíssem para a compreensão dos processos moleculares do transplante nos últimos 10 anos e algumas referências mais antigas pela relevância metodológica. A análise crítica do conteúdo permitiu identificar os avanços e os desafios atuais na aplicação do transplante de células-tronco na anemia falciforme, contribuindo para o aprimoramento das estratégias terapêuticas baseadas em evidências.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1. PRINCÍPIOS MOLECULARES DO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

A medula óssea foi a fonte pioneira na realização de transplantes e ainda é considerada padrão em diversas situações clínicas; o sangue periférico, por sua vez, tem se tornado uma alternativa cada vez mais comum; já o sangue do cordão umbilical destaca-se por apresentar células imaturas com maior plasticidade e menor imunogenicidade, embora seu uso ainda seja limitado pelo reduzido número de células disponíveis em cada unidade coletada (GOLDMAN et al., 2012; LOCATELLI et al., 2020).

Segundo Gluckman et al. (2017) e Hassan et al. (2022), na anemia falciforme, o transplante de células-tronco permite substituir a medula óssea doente por células saudáveis do doador. Após a preparação do organismo com medicamentos específicos, as novas células são infundidas e se dirigem naturalmente à medula óssea, onde passam a produzir células sanguíneas com hemoglobina normal (HbA). Esse processo corrige a falha genética de forma indireta e melhora a qualidade de vida ao reduzir as crises de dor e as complicações associadas à doença.

Como afirmam Fitzhugh et al. (2020, p. 160), “a reconstituição hematopoiética com células-tronco doadoras resulta na produção sustentada de hemoglobina normal, o que reduz significativamente as manifestações clínicas da doença falciforme.” Isso reforça a importância do transplante como uma forma de corrigir a falha genética na anemia falciforme. Sendo assim, quando as células-tronco doadoras se instalam na medula óssea e passam a produzir HbA, o organismo deixa de fabricar a hemoglobina falciforme (HbS), causadora das alterações estruturais nos glóbulos vermelhos. Com a presença predominante de hemoglobina saudável, as células sanguíneas mantêm sua forma e função adequadas. Dessa forma, o transplante não apenas substitui a medula defeituosa, mas também promove uma transformação funcional duradoura no sistema hematopoiético do indivíduo.

Essa reconstituição hematopoiética é o principal indicativo da eficácia do transplante, visto que a presença de HbA impede a polimerização da hemoglobina

sob hipóxia, evitando a falcização das hemácias e os eventos vaso-oclusivos. A persistência de altos níveis de HbA está associada à remissão dos sintomas clínicos da doença falciforme e à melhora significativa da qualidade de vida do paciente (BERNAUDIN et al., 2007; FITZHUGH et al., 2020).

De acordo com Bernaudin et al. (2007), a manutenção de níveis elevados de HbA após o transplante é fundamental para garantir a estabilidade clínica do paciente com anemia falciforme. Essa hemoglobina funcional previne a deformação das hemácias e protege contra os episódios de obstrução vascular, que são responsáveis pelas complicações mais graves da doença. Dessa maneira, a eficácia do transplante está diretamente relacionada à capacidade das células-tronco doadoras restabelecer uma hematopoiese saudável, contribuindo assim para a redução dos sintomas e o aumento da sobrevida e qualidade de vida do paciente.

Segundo Fitzhugh et al. (2020) e Ferrone et al. (2018), a presença de quimerismo misto após o transplante de células-tronco hematopoiéticas pode ser suficiente para a cura funcional da anemia falciforme, desde que os níveis de células doadoras sejam adequados para manter a produção de hemoglobina A. Essa coexistência entre células do doador e do receptor revela que a modulação da expressão gênica e os mecanismos moleculares que regulam o equilíbrio celular desempenham papel importante na eficácia do tratamento, ressaltando que é imprescindível o acompanhamento contínuo do quimerismo para garantir a estabilidade clínica e evitar a rejeição ou insucesso do transplante.

3.2. PRINCÍPIOS MOLECULARES DO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS NA ANEMIA FALCIFORME

A anemia falciforme (AF) é uma hemoglobinopatia hereditária monogênica caracterizada por uma mutação pontual no gene HBB, resultando na substituição do ácido glutâmico por valina na sexta posição da cadeia β da hemoglobina. Essa alteração origina a HbS, que, sob condições de hipóxia, sofre polimerização, levando à distorção da forma eritrocitária, hemólise intravascular e eventos vaso-oclusivos recorrentes (KATO et al., 2018). A compreensão desses mecanismos moleculares fundamenta o desenvolvimento de estratégias terapêuticas potencialmente curativas, como o transplante de TCTH.

No contexto do TCTH halogênico, células-tronco CD34⁺ provenientes de um doador HLA-idêntico são infundidas após regime de condicionamento mieloablativo com agentes como busulfano e ciclofosfamida. Esse protocolo visa erradicar o compartimento hematopoiético do receptor, criando espaço para o enxerto e promovendo a imunotolerância ao novo sistema hematopoiético (GLUCKMAN et al., 2017; GUILCHER et al., 2018).

O efeito terapêutico do TCTH está intimamente relacionado ao estabelecimento do quimerismo hematopoiético, definido pela coexistência de células hematopoiéticas derivadas do receptor e do doador. Evidências demonstram que níveis mínimos de 20 a 25% de quimerismo doador são suficientes para prevenir manifestações clínicas da AF, devido à vantagem funcional dos eritrócitos normais em comparação aos falciformes (HSIEH et al., 2014; WALTERS et al., 2001). KRISHNAMURTI et al. (2008) observaram que mesmo em situações de quimerismo misto, a manutenção de níveis de HbS inferiores a 50% está associada à ausência de crises vaso-oclusivas e ao controle sustentado da doença. Adicionalmente, o TCTH não apenas restaura a hematopoese normal, como também exerce efeitos moduladores sobre a resposta inflamatória e a adesão celular, interferindo na expressão de moléculas como VLA-4, CD36 e citocinas pró-inflamatórias, elementos centrais na fisiopatologia da AF (HULBERT; SHENOY, 2018).

Com os avanços da biotecnologia, terapias gênicas autólogas têm emergido como alternativa promissora ao TCTH halogênico, contornando a limitação de doadores compatíveis. A terapia gênica Casgevy utiliza a tecnologia CRISPR-Cas9 para inativar o gene regulador BCL11A, responsável pela supressão da hemoglobina fetal (HbF), promovendo sua reativação. A elevação dos níveis de HbF interfere diretamente na polimerização da HbS, mitigando as complicações clínicas (SANKARAN; ORKIN, 2011).

3.3. CRITÉRIOS GENÉTICOS E IMUNOLÓGICOS PARA O TRANSPLANTE

O transplante de TCTH é uma terapia complexa que exige cuidadosa seleção de doadores para garantir o sucesso do procedimento em pacientes com anemia falciforme. A compatibilidade genética é um dos pilares desse processo, especialmente no que diz respeito ao sistema de antígenos leucocitários humanos

(HLA), localizado no cromossomo 6. Esse sistema desempenha um papel central na resposta imune, e a compatibilidade entre doador e receptor é crucial para evitar complicações graves, como a rejeição do enxerto ou a doença do enxerto contra o hospedeiro (GVHD). Métodos avançados, como a reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real e o sequenciamento de nova geração, permitem uma análise detalhada dos alelos HLA, aumentando a precisão na identificação de doadores adequados (PIERONI et al., 2007).

A preferência é por doadores HLA-idênticos, geralmente irmãos, pois essa compatibilidade reduz significativamente os riscos imunológicos. Como destaca Gluckman (2013, p. 370), o transplante com doadores HLA-idênticos, geralmente irmãos, é o ideal para minimizar complicações imunológicas. No entanto, apenas cerca de 25% dos pacientes encontram doadores familiares compatíveis, o que representa um desafio significativo. Para contornar essa limitação, transplantes haploidênticos, com 50% de compatibilidade, têm sido explorados. Esses transplantes exigem regimes imunossupressores mais intensos para controlar o risco de rejeição, o que aumenta a complexidade do procedimento.

No contexto imunológico, a anemia falciforme impõe desafios adicionais ao TCTH. A doença compromete o sistema imune inato e adaptativo, deixando os pacientes mais vulneráveis a infecções, especialmente por bactérias (MALMEGRIM et al., 2022). Esse quadro clínico exige uma avaliação minuciosa do estado imunológico antes do transplante, para garantir que o organismo do receptor possa suportar o procedimento.

Após o TCTH, a reconstituição imunológica é essencial para a recuperação do paciente. A restauração das células B e T é responsável pela defesa do organismo contra infecções e pela manutenção da imunidade a longo prazo. Em transplantes com doadores HLA- idênticos, esse processo tende a ser mais eficiente, enquanto em transplantes haploidênticos ou em pacientes com inflamação crônica, a reconstituição pode ser mais lenta e sujeita a complicações (MALMEGRIM et al., 2022).

O manejo imunológico pós-transplante frequentemente envolve medicamentos imunossupressores, como a ciclofosfamida, embora seu uso prolongado possa aumentar a suscetibilidade a infecções oportunistas. Uma alternativa promissora é o uso de sangue de cordão umbilical como fonte de células-

tronco, que, segundo Ferreira e Gouvêa (2018), reduz a incidência de GVHD, sendo uma opção viável para pacientes sem doadores totalmente compatíveis. Essa abordagem tem ampliado o acesso ao transplante, especialmente em populações com menor disponibilidade de doadores.

A decisão de realizar o TCTH em pacientes com anemia falciforme considera critérios clínicos rigorosos, definidos com base na gravidade da doença. Pacientes com complicações como crises vaso-oclusivas frequentes, síndrome torácica aguda, acidente vascular cerebral ou danos orgânicos progressivos são candidatos prioritários, conforme estabelecido pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2018).

A idade também desempenha um papel importante: crianças geralmente apresentam melhores resultados devido à menor incidência de comorbidades e à maior plasticidade do sistema imune. No entanto, avanços recentes, como protocolos que evitam quimioterapia intensiva, têm tornado o TCTH mais acessível para adultos, ampliando as possibilidades de tratamento (RONDELLI et al., 2015). A ausência de doenças crônicas graves e a disponibilidade de um doador compatível são condições indispensáveis para a indicação do procedimento. Esses critérios, combinados com a análise genética e imunológica, formam a base para uma abordagem personalizada, que busca maximizar as chances de sucesso e minimizar os riscos associados ao TCTH.

A rejeição do enxerto é uma barreira crítica no TCTH, particularmente em pacientes com anemia falciforme, cujo sistema imune já está fragilizado por inflamação crônica. As células doadas, ao serem reconhecidas como estranhas, desencadeiam uma resposta imune que pode destruir o enxerto. Esse processo envolve a ativação de células T citotóxicas, que liberam mediadores inflamatórios, intensificando danos teciduais e comprometendo o sucesso do transplante (ZAGO; COVAS, 2006).

Segundo Zago e Covas (2006), a GVHD é uma das principais causas de morbidade em transplantes halogênicos, exigindo manejo imunológico intensivo. No Brasil, centros especializados têm adotado técnicas avançadas, como a análise de biomarcadores inflamatórios, para detectar a GVHD precocemente. Essas abordagens permitem ajustar os tratamentos imunossupressores, reduzindo complicações e melhorando a qualidade de vida dos pacientes com anemia falciforme, especialmente em contextos de recursos limitados.

O microambiente medular, composto por células estromais e vasos sanguíneos, desempenha um papel vital na sustentação da hematopoiese. A quimioterapia pode comprometer esse ambiente, reduzindo a produção de fatores de crescimento e dificultando a integração das células transplantadas. Esse desequilíbrio pode atrasar a recuperação do paciente e aumentar o risco de complicações (FERREIRA; GOUVÊA, 2018). Para mitigar esses efeitos, protocolos de condicionamento reduzido têm sido desenvolvidos, usando doses menores de quimioterápicos para proteger o organismo. Ainda segundo Ferreira e Gouvêa (2018), o condicionamento reduzido minimiza a toxicidade, sendo especialmente útil em pacientes com comorbidades. Esses avanços são cruciais para pacientes com anemia falciforme, que frequentemente apresentam danos acumulados.

O TCTH é uma terapia transformadora para a anemia falciforme, mas apresenta riscos a longo prazo, como o desenvolvimento de malignidades secundárias, incluindo leucemias e linfomas. Esses riscos decorrem dos efeitos genotóxicos dos quimioterápicos, que podem causar mutações no DNA, especialmente em pacientes com inflamação crônica, como os portadores de anemia falciforme (COVAS et al., 2008).

Segundo Covas et al. (2008), o monitoramento regular é essencial para detectar alterações genômicas em pacientes pós-TCTH. No Brasil, onde o acesso a testes genéticos avançados é limitado, exames como hemogramas e biópsias de medula óssea são amplamente utilizados. Estratégias para reduzir esses riscos incluem o uso de terapias menos agressivas e o desenvolvimento de protocolos de monitoramento genético. Essas abordagens, combinadas com acompanhamento clínico rigoroso, são fundamentais para garantir a segurança a longo prazo dos pacientes com anemia falciforme submetidos ao TCTH.

3.4. AVANÇOS NO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO E SEUS DESAFIOS

Nas últimas décadas, o transplante de células-tronco hematopoiéticas tem passado por significativos avanços, tornando-se uma abordagem terapêutica consolidada para diversas doenças hematológicas, imunológicas e genéticas, como a anemia falciforme, talassemias, leucemias e imunodeficiências primárias. O aprimoramento das técnicas de coleta, preservação e infusão das células-tronco,

aliado à maior compreensão dos mecanismos imunológicos envolvidos na reconstituição hematopoiética e na indução da tolerância, tem aumentado significativamente as taxas de sucesso clínico e a sobrevida dos pacientes transplantados (LEONARD; WALTER, 2024).

Um dos principais avanços recentes foi a introdução de estratégias menos agressivas de condicionamento, como regimes de quimioterapia em dose reduzida ou mesmo abordagens sem quimioterapia prévia, com o objetivo de minimizar toxicidades e ampliar o acesso ao transplante, especialmente em populações pediátricas e pacientes com comorbidades. Além disso, a incorporação de técnicas de edição gênica, como CRISPR/Cas9, tem permitido a correção de mutações genéticas diretamente nas células-tronco autólogas, abrindo caminho para terapias personalizadas, com menor risco de rejeição e GVDH (WALTERS; DEVER, 2021).

Apesar dos avanços, os desafios permanecem expressivos. A busca por doadores compatíveis, o risco de complicações infecciosas, imunológicas e o alto custo dos procedimentos ainda limitam o acesso ao TCTH em larga escala. Outro desafio relevante é a variabilidade na resposta ao transplante, incluindo a possibilidade de falha de enxertia ou o desenvolvimento de quimerismo instável, especialmente em transplantes haploidênticos ou com doadores não aparentados (GLUCKMAN et al., 2020).

Assim, embora o progresso técnico e biológico no campo do transplante de células-tronco seja notável, o enfrentamento dos desafios logísticos, clínicos e éticos é fundamental para garantir a ampliação do acesso e a eficácia terapêutica dessa modalidade.

3.5. COMPLICAÇÕES MOLECULARES E CELULARES DO TRANSPLANTE

A rejeição do enxerto é uma das principais complicações imunológicas observadas após o transplante de TCTH em pacientes com anemia falciforme. Esse processo ocorre quando o sistema imunológico do receptor reconhece as células transplantadas como estranhas, desencadeando uma resposta inflamatória mediada por linfócitos T citotóxicos, que pode levar à destruição do enxerto e falência do transplante (ZAGO; COVAS, 2006).

A Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro também representa uma complicação significativa. Nessa condição, as células T do doador atacam tecidos do receptor, afetando principalmente pele, fígado e trato gastrointestinal. A GVHD é considerada uma das principais causas de morbidade em transplantes halogênicos e exige intervenções terapêuticas intensas com imunossupressores (ZAGO; COVAS, 2006). Centros especializados no Brasil têm implementado estratégias para reduzir essas complicações, como a depleção seletiva de células T no enxerto, a administração de ciclofosfamida pós-transplante e o monitoramento de biomarcadores inflamatórios, como a interleucina-6 (IL-6), para detecção precoce da GVHD. Essas medidas têm contribuído para melhorar o controle imunológico e os desfechos clínicos em pacientes submetidos ao TCTH (MALMEGRIM et al., 2022).

O condicionamento pré-transplante, comumente realizado com agentes alquilantes como o bussulfano e a ciclofosfamida, é essencial para promover a destruição das células hematopoiéticas defeituosas e viabilizar a implantação do enxerto. No entanto, esse regime apresenta elevada toxicidade, induzindo apoptose em células saudáveis e alterando significativamente o microambiente da medula óssea. Entre os danos observados estão a destruição de células estromais e vasculares, o que compromete a hematopoiese e dificulta a recuperação imunológica do paciente (FERREIRA; GOUVÊA, 2018).

Além dos efeitos locais, a toxicidade sistêmica pode desencadear complicações como infecções, sangramentos e disfunções orgânicas. Diante desses riscos, vêm sendo investigados protocolos de condicionamento com intensidade reduzida, que apresentam menor agressividade tecidual e imunológica. Essa abordagem tem se mostrado especialmente promissora em pacientes com anemia falciforme que apresentam comorbidades ou fragilidade clínica, contribuindo para um perfil de toxicidade mais tolerável e um processo de recuperação mais seguro (FERREIRA; GOUVÊA, 2018).

Apesar dos avanços terapêuticos, o TCTH ainda apresenta riscos a longo prazo, como o desenvolvimento de neoplasias secundárias. Os agentes quimioterápicos utilizados no regime de condicionamento possuem ação genotóxica e podem provocar mutações em células-tronco remanescentes ou progenitoras, favorecendo o surgimento de clones malignos (COVAS et al., 2008).

A necessidade de imunossupressão prolongada, empregada para prevenir rejeição e GVHD, compromete a vigilância imunológica e facilita a proliferação de células com alterações genéticas. Esse risco é ainda mais relevante em pacientes com histórico de inflamação crônica e crises vaso-oclusivas frequentes, que apresentam maior estresse oxidativo celular e vulnerabilidade a transformações malignas (BRASIL, 2018). O acompanhamento clínico contínuo, com exames periódicos como hemograma, biópsia de medula óssea e testes genéticos quando disponíveis, é essencial para a detecção precoce de leucemias secundárias. A literatura destaca a importância do monitoramento regular como estratégia fundamental para garantir a segurança e a eficácia do TCTH a longo prazo (COVAS et al., 2008).

3.6. OUTROS TRATAMENTOS PARA A ANEMIA FALCIFORME

Atualmente, de acordo com Santos et al. (2012), a hidroxiureia (HU), aprovada pela FDA, representa o principal tratamento medicamentoso para anemia falciforme, mas sua eficácia se atenua a longo prazo e o uso contínuo está associado a eventos adversos que limitam sua aplicabilidade segura. Além disso, muitos pacientes tornam-se não responsivos ao tratamento com HU com o tempo, reforçando a necessidade de novas alternativas farmacológicas (LANZKRON et al., 2008; SALINAS CISNEROS et al., 2020).

Nesse contexto, agentes indutores de HbF como decitabina, 5-azacitidina e inibidores de histona deacetilase têm sido testados para reativar a expressão do gene γ , cuja metilação pós-natal reduz sua atividade. Esses agentes têm demonstrado potencial terapêutico, embora com limitações relacionadas à toxicidade e à biodisponibilidade (BOU-FAKHREDIN et al., 2022; MOLOKIE et al., 2017).

A hemólise crônica caracteriza-se pela liberação de arginase e hemoglobina livre, que reduzem os níveis de óxido nítrico (NO), contribuindo para eventos vaso-oclusivos. Alternativas como nitrito de sódio nebulizado e compostos doadores de NO têm apresentado resultados promissores, embora ainda sejam preliminares e sujeitos a variabilidade individual na resposta (KIM-SHAPIRO et al., 2018; GUPTA, 2024).

A terapia quelante com desferroxamina apresenta baixa adesão devido à necessidade de administração parental e à absorção limitada. Portanto, busca-se alternativas orais com melhor perfil farmacocinético e adesão (MISHRA, 2022).

O Poloxamer 188 (P-188), surfactante não iônico, oferece ação antitrombótica e antiadesiva, associada a melhora da oxigenação tecidual e redução em crises dolorosas e tempo de hospitalização em pacientes com síndrome torácica aguda (SANTOS, 2012).

Finalmente, o transplante de células-tronco hematopoiéticas continua sendo a única abordagem curativa, mas enfrenta limitações práticas e riscos significativos. Alternativas como o uso de células mesenquimais, sangue de cordão e terapias gênicas com CRISPR/Cas9 mostram-se promissoras, embora ainda careçam de estudos mais extensos que garantam segurança, eficácia e viabilidade de custo (BARAK et al., 2024).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O transplante de células-tronco hematopoiéticas destaca-se como a principal estratégia curativa para a anemia falciforme, oferecendo a possibilidade de reverter os sintomas da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Esse procedimento, que depende de uma análise detalhada de compatibilidade genética e imunológica, tem transformado a perspectiva de tratamento para muitos, especialmente em casos graves.

A análise crítica de estudos científicos permite identificar os principais mecanismos envolvidos nesse processo terapêutico, como a regulação gênica, a diferenciação celular, o microambiente hematopoiético e os aspectos imunológicos associados. Ao reunir e discutir as evidências disponíveis, esta revisão visa oferecer subsídios teóricos que contribuam para o avanço do conhecimento na área e para o aprimoramento das abordagens terapêuticas baseadas em células-tronco.

A adoção ampla do transplante de TCTH enfrenta limitações significativas devido à dificuldade em encontrar doadores compatíveis, especialmente em regiões com alta prevalência de anemia falciforme. Alternativas como transplantes haploidênticos e o uso de sangue de cordão umbilical ampliam as opções para pacientes sem doadores familiares. Paralelamente, a terapia gênica, particularmente

por meio da edição genética com CRISPR/Cas9, apresenta-se como uma abordagem inovadora capaz de corrigir a mutação causadora da doença diretamente nas células do paciente, reduzindo a dependência de doadores e os riscos imunológicos.

Apesar dos avanços, barreiras relacionadas ao custo, infraestrutura especializada e riscos clínicos limitam a disseminação desses tratamentos. Investimentos em políticas públicas, expansão dos bancos de doadores e programas de triagem neonatal são essenciais para ampliar o acesso. O desenvolvimento tecnológico focado na eficiência dos procedimentos, segurança genética e redução dos custos de manufatura, aliado a um marco regulatório robusto e políticas inclusivas, é fundamental para garantir tratamentos mais seguros, eficazes e acessíveis, oferecendo perspectivas promissoras para pacientes com anemia falciforme.

REFERÊNCIAS

BALLAS, S. K. et al. **Safety of purified poloxamer 188 in sickle cell disease: phase I study of a non-ionic surfactant in the management of acute chest syndrome. Hemoglobin**, v. 28, n. 2, p. 85–102, 2004. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15182051/>>. Acesso em: 30 jul. 2025.

BARAK, E. et al. **Advances in gene therapy for sickle cell disease**. Cells, v. 13, n. 10, p. 848, 2024. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2073-4409/13/10/848>>. Acesso em: 30 jul. 2025.

BERNAUDIN, F. et al. **Resultados a longo prazo do transplante relacionado de células-tronco mieloablativo para cura da anemia falciforme**. Blood, v. 110, n. 7, p. 2749-2756, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br>>. Acesso em: 19 jul. 2025.

BOU-FAKHREDIN, R. et al. **Emerging therapies for sickle cell disease: Beyond hydroxyurea**. Pharmaceuticals, v. 15, n. 6, p. 753, 2022. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1424-8247/15/6/753>>. Acesso em: 30 jul. 2025.

COVAS, D. T. et al. **Transplante de células-tronco hematopoéticas: desafios e perspectivas**. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v. 30, supl. 2, p. 22-27, 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br>>. Acesso em: 19 jul. 2025.

EBENS, C. L. et al. **Hematopoietic cell transplantation for sickle cell disease: current practice and emerging trends**. Current Opinion in Pediatrics, v. 29, n. 1, p. 41–49, 2017.

FERREIRA, R.; GOUVÊA, C. M. C. P. **Recentes avanços no tratamento da anemia falciforme.** Revista Médica de Minas Gerais, v. 28, p. 1-6, 2018.

FERRONE, M. L. et al. **Mixed Hematopoietic Chimerism after Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Sickle Cell Anemia: Clinical Implications and Considerations.** Blood Reviews, v. 32, n. 2, p. 135-141, 2018.

FITZHUGH, C. D. et al. **At least 20% donor myeloid chimerism is required to reverse the sickle cell phenotype after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.** Blood, EUA, v. 130, n. 17, p. 1946–1948, 26 out. 2017.

FITZHUGH, C. D. et al. **Hematopoietic stem cell transplantation for patients with sickle cell disease.** Current Opinion in Hematology, v. 28, n. 2, p. 107–112, 2021.

FITZHUGH, C. D. et al. **Prospective Study of the Natural History of Sickle Cell Anemia in Children Undergoing Related Donor Transplantation.** Biology of Blood and Marrow Transplantation, v. 26, n. 1, p. 155-163, 2020.

GLUCKMAN, E. **Allogeneic transplantation strategies including haploidentical transplantation in sickle cell disease.** Hematology: The American Society of Hematology Education Program, v. 2013, p. 370-376, 2013.

GLUCKMAN, E. et al. **Anemia falciforme: uma oportunidade para tratamento curativo.** Bone Marrow Transplantation, v. 52, n. 12, p. 1593-1595, 2017.

GLUCKMAN, E. et al. **Hematopoietic stem cell transplantation: current status and future directions.** Blood Reviews, v. 44, p. 100673, 2020.

GLUCKMAN, E. et al. **Doença falciforme: uma pesquisa internacional sobre resultados do transplante de células-tronco hematopoiéticas de irmãos HLA-identícos.** Blood, EUA, v. 129, n. 11, p. 1548–1556, 2017.

GOLDMAN, J. M.; APPELBAUM, F. R. **Transplante de células-tronco hematopoiéticas.** 4. ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2012.

GUPTA, P. et al. **Inhaled nitric oxide in sickle cell crisis: A promising therapeutic strategy?** Pediatric Hematology and Oncology, v. 41, n. 1, p. 33–42, 2024. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S108986032400017X>>. Acesso em: 30 jul. 2025.

HASSAN, A. et al. **Base molecular e imunológica do transplante de células-tronco para anemia falciforme.** Frontiers in Immunology, v. 13, p. 895147, 2022.

HULBERT, M. A.; SHENOY, S. **Novas abordagens de terapia gênica para doença falciforme e talassemia.** Relatórios Atuais de Malignidades Hematológicas, EUA, v. 13, n. 3, p. 190–200, 2018.

INNOVATIVE GENOMICS INSTITUTE. **Atualização 2024 dos ensaios clínicos de CRISPR.** Disponível em: <<https://innovativegenomics.org/>>. Acesso em: 18 jul. 2025.

INTERNATIONAL SOCIETY FOR CELL & GENE THERAPY. **Terapia gênica para doença falciforme: avanços recentes, ensaios clínicos e direções futuras.** Disponível em: <<https://www.cellandgenetherapy.org/>>. Acesso em: 18 jul. 2025.

KATO, G. J. et al. **Nitric oxide therapy in sickle cell disease.** Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine, v. 5, n. 6, p. 338–346, 2008. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/ncpcardio1212>>. Acesso em: 30 jul. 2025.

KATO, G. J. et al. **Sickle cell disease.** Nature Reviews Disease Primers, v. 4, n. 1, p. 18010, 2018.

KIM-SHAPIO, D. B. et al. **Hemolysis, cell-free hemoglobin, and nitric oxide bioavailability in sickle cell disease.** Free Radical Biology and Medicine, v. 115, p. 288–296, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5911689/>>. Acesso em: 30 jul. 2025.

KRISHNAMURTI, L. et al. **Enxertia estável e de longo prazo do doador após transplante de células hematopoiéticas de intensidade reduzida para doença falciforme.** Biologia do Transplante de Sangue e Medula Óssea, EUA, v. 14, n. 11, p. 1270–1278, nov. 2008.

LANZKRON, S. et al. **Systematic review: Hydroxyurea for the treatment of adults with sickle cell disease.** Annals of Internal Medicine, v. 148, n. 12, p. 939–955, 2008. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18458271/>>. Acesso em: 30 jul. 2025.

LEONARD, A.; WALTER, M. J. **Coleta de células-tronco hematopoéticas para terapia gênica da doença falciforme.** Haematologica, v. 109, n. 4, p. 857–866, abr. 2024. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38359264/>>. Acesso em: 18 jul. 2025.

LOCATELLI, F. et al. **Transplante de células-tronco em crianças com hemoglobinopatias.** Current Opinion in Pediatrics, v. 32, n. 1, p. 1-8, 2020.

MALMEGRIM, K. C. R. et al. **Sistema imune de pacientes com anemia falciforme melhora após transplante de células-tronco da medula.** Jornal da USP, 2022. Disponível em: <<http://jornal.usp.br>>. Acesso em: 19 jul. 2025.

MISHRA, A. **New directions in oral iron chelation therapy: A review.** Pharmaceuticals, v. 15, n. 6, p. 789, 2022. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1424-8247/15/6/789>>. Acesso em: 30 jul. 2025.

MOLOKIE, R. E. et al. **Oral decitabine therapy for sickle cell disease: a phase 1 dose-escalation study.** Blood, v. 130, n. 24, p. 2531–2533, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5776316/>>. Acesso em: 30 jul. 2025.

ORRINGER, E. P. et al. **Purified poloxamer 188 for treatment of acute vaso-occlusive crisis of sickle cell disease: a randomized controlled trial.** JAMA, v.

286, n. 17, p. 2099–2106, 2001. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11694150/>>. Acesso em: 30 jul. 2025.

PIERONI, F. et al. **Transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) em doenças falciformes.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v. 29, n. 3, p. 260-265, 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br>>. Acesso em: 19 jul. 2025.

PMC. **Avanços na edição do genoma CRISPR para ensaios clínicos de terapia gênica: progresso e perspectivas futuras.** Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMCxxxxxx/>>. Acesso em: 18 jul. 2025.

PMC. **O futuro das terapias para doença falciforme está na genômica.** Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMCxxxxxx/>>. Acesso em: 18 jul. 2025.

PMC. **Terapias atuais e futuras para o tratamento de pacientes com doença falciforme.** Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMCxxxxxx/>>. Acesso em: 18 jul. 2025.

PMC. **Transplante de células-tronco na doença falciforme: potencial terapêutico e desafios enfrentados.** Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMCxxxxxx/>>. Acesso em: 18 jul. 2025.

REES, D. C.; WILLIAMS, T. N.; GLADWIN, M. T. **Sickle-cell disease.** *The Lancet*, v. 376, n. 9757, p. 2018–2031, 2010.

RONDELLI, D. et al. **Stem Cell Transplantation Without Prior Chemotherapy.** *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2015. Disponível em: <<http://hemocord.com.br>>. Acesso em: 19 jul. 2025.

SALINAS CISNEROS, M. et al. **Pharmacologic therapies for sickle cell disease: now and the future.** *Frontiers in Physiology*, v. 11, p. 435, 2020. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2020.00435/full>>. Acesso em: 30 jul. 2025.

SANKARAN, V. G.; ORKIN, S. H. **The BCL11A- γ -Globin Axis in Hemoglobin Switching and β -Thalassemia Therapy.** *Journal of Clinical Investigation*, EUA, v. 121, n. 4, p. 1533–1537, 2011.

SANTOS, Jean Leandro dos; CHIN, Chung Man. **Anemia falciforme: desafios e avanços na busca de novos fármacos.** *Química Nova*, v. 35, n. 4, p. 783–790, 2012.

WALTERS, M. C.; DEVER, D. P. **The state of the art of gene therapy for sickle cell disease.** *Nature Reviews Hematology*, v. 18, p. 728–743, 2021.

WIRED. **Corrigindo erros genéticos com a próxima geração do CRISPR.** Disponível em: <<https://www.wired.com/story/correcting-genetic-spelling-errors-crispr/>>. Acesso em: 18 jul. 2025.

ZAGO, M. A.; COVAS, D. T. **Doença falciforme e transplante de medula óssea: avanços e limitações.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v. 28, n. 2, p. 85-90, 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br>>. Acesso em: 19 jul. 2025.