



UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO FRAGA FILHO
DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGIA
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

Ivan da Costa Furtado

**Cenário Atual do Transplante Alogênico de Medula Óssea em Doença Falciforme:
Revisão da literatura e aplicabilidade à realidade Nacional**

Trabalho de Conclusão de Curso

Rio de Janeiro
2024

Ivan da Costa Furtado

**Cenário Atual do Transplante Alogênico de Medula Óssea em Doença Falciforme:
Revisão da literatura e aplicabilidade à realidade Nacional**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de Residência Médica em Transplante de Medula Óssea, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Especialista em Transplante de Medula Óssea e Terapia Celular.

Orientador: Monique Morgado
Coorientador: Adrienne Moreno

Rio de Janeiro
2024

Dedico este projeto à minha esposa e ao meu filho, que são a razão pela qual busco motivação diária para permanecer atualizado e empenhado em garantir o melhor cuidado aos meus pacientes.

Dedico também à todos os meus professores do Programa de Residência Médica, que se fizeram presentes para melhor me orientar e me direcionar quanto à busca de conhecimento, sendo de fundamental importância na construção da minha vida profissional.

Agradecimentos

Agradeço aos meus colegas de Residência pela parceria, pela união e pela colaboração. Sem eles, certamente seria difícil suportar momentos de maior pressão ao longo do Curso.

O cenário do transplante de medula óssea no SUS nos exigiu a arte da resiliência, da argumentação, da organização, da comunicação e do sinergismo. Vivenciamos um ambiente diverso em formas de pensar, rico em experiência e florido de conhecimento. Aprendemos com quem se dispôs a ensinar e absorvemos o máximo do que se tentou passar neste breve período de um ano.

Agradeço, especialmente, àqueles preceptores que se fizeram exemplos de dedicação, liderança e ética. Profissionais que, diante todas as dificuldades enfrentadas no SUS, buscaram garantir que a minha breve passagem pudesse ser trilhada num ambiente acolhedor, com rotinas estabelecidas e com total abertura para discussão de idéias e questionamentos.

Agradeço à cada um dos meus colegas que compreenderam minhas dificuldades e puderam me ajudar à enfrentá-las sem que eu me desmotivasse.

A liderança é a arte de quem conquista o respeito pelo instrumento do conhecimento.

Resumo

A doença falciforme (DF) compreende um grupo de distúrbios hereditários nos quais há a presença de hemoglobina S (Hb S). Ocorre uma mutação pontual no gene HBB que codifica as cadeias beta da hemoglobina. Essa alteração resulta em eritrócitos com a morfologia alterada, no desenvolvimento da doença, que se caracteriza por fenômenos vaso-oclusivos e em anemia hemolítica.

O custo social da DF deve ser considerado visto que ocorre com maior frequência na população de menor renda. Dados da UNICEF indicam que 40-60% dos adultos com DF estão desempregados nos EUA.

O uso da hidroxiuréia (HU) se mostrou eficaz no aumento da hemoglobina fetal, na redução de crises vaso-oclusivas, da incidência de síndrome torácica aguda (STA) e na necessidade transfusional. Porém, a HU não possui potencial curativo para a doença. O Transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) de um doador aparentado, com antígeno leucocitário humano (HLA) idêntico, é potencialmente curativo. A disponibilidade de um doador compatível é restrita.

Avanços nos regimes de condicionamento, profilaxia para doença enxerto-hospedeiro (DECH) e o melhor conhecimento quanto às complicações pós-transplante têm permitido ampliar o espectro de pacientes com indicação ao TCTH.

Considerar o TCTH para pacientes com doença mais grave ou àqueles com maior risco de complicações pode ser uma alternativa viável, assim como uma possibilidade de reduzir os custos da saúde pública.

Palavras-chave: Doença Falciforme. Transplante de Medula Óssea. Hemoglobinopatias. Transplante de células-tronco hematopoéticas.

Abstract

Sickle cell disease (SCD) comprises a group of hereditary disorders in which there is the presence of hemoglobin S (Hb S). A point mutation occurs in the HBB gene that encodes the beta chains of hemoglobin. This change results in erythrocytes with altered morphology, in the development of the disease, which is characterized by vaso-occlusive phenomena and hemolytic anemia.

The social cost of SCD must be considered as it occurs more frequently in lower-income populations. UNICEF data indicates that 40-60% of adults with SCD are unemployed in the US.

The use of hydroxyurea (HU) proved to be effective in increasing fetal hemoglobin, reducing vaso-occlusive crises, the incidence of acute chest syndrome (ACS) and the need for transfusions. However, HU does not have curative potential for the disease. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) from a related donor, with identical human leukocyte antigen (HLA), is potentially curative. The availability of a compatible donor is restricted.

Advances in conditioning regimens, prophylaxis for graft-host disease (GVHD) and better knowledge regarding post-transplant complications have made it possible to expand the spectrum of patients indicated for HSCT.

Considering HSCT for patients with more severe disease or those at greater risk of complications may be a viable alternative, as well as a possibility to reduce public health costs.

Keywords: Sickle Cell Disease. Bone marrow transplant. Hemoglobinopathies. Hematopoietic stem cell transplantation.

Sumário

1	Introdução	8
2	Objetivo:	10
3	Cenário Legal Atual	11
4	Escolha do doador	13
5	Regimes de Condicionamento	14
6	Quimerismo	15
7	Qualidade de Vida	16
8	Conclusão	17
9	Bibliografia	18

1 Introdução

A doença falciforme (DF) compreende um grupo de distúrbios hereditários nos quais há a presença de hemoglobina S (Hb S), seja por homozigose para a mutação falciforme (Hb SS) ou heterozigose com outra variante da cadeia de globina (ex: S-beta talassemia, hemoglobinopatia SC ou SD), por uma mutação pontual no gene HBB que codifica as cadeias beta da hemoglobina em que há a substituição do ácido glutâmico pela valina (HBB p.glu7val). A doença é caracterizada por fenômenos vaso-oclusivos e anemia hemolítica, enquanto o traço falciforme é uma condição benigna e assintomática. (Fonte: Up-To-Date).

Estima-se que 4% da população brasileira tenha o traço falciforme (heterozigose simples) e que 25.000 a 50.000 pessoas tenham a doença em estado homozigótico (SS – anemia falciforme) ou na condição de heterozigotos compostos, ou duplos (SC, SE, SD, SBetaTAL – doença falciforme). Atualmente, estima-se que varie de 60.000 a 100.000 casos. (CANÇADO, R. D.; JESUS, J. A. A doença falciforme no Brasil. Revista brasileira de hematologia e hemoterapia, v. 29, n. 3, 2007.)

Dados de 2000 a 2019 mostram 2.422 óbitos por DF em menores de 20 anos no Brasil, com maior frequência na região Nordeste (40,46%), seguida da Sudeste (39,02%), Centro-Oeste (9,58%), Norte (7,84%) e Sul (3,10%). (NASCIMENTO, M. I. DO et al. Mortalidade atribuída à doença falciforme em crianças e adolescentes no Brasil, 2000–2019. Revista de saúde pública, v. 56, p. 65, 2022.)

Nos Estados Unidos (EUA) é estimada uma redução de 25 a 30 anos na expectativa de vida dos pacientes com DF. No Brasil, conforme dados do Ministério da Saúde, revela-se um aumento da mortalidade desses pacientes com o avançar da idade. Nesse sentido, a redução da expectativa de vida é uma realidade tanto em países desenvolvidos, com altos gastos per capita em saúde, quanto em países em desenvolvimento e, infelizmente, é observada uma expectativa inferior à 40 anos para essa população de doentes. (Fonte: Cons. Brasileiro de Célula-tronco Hematopoiética)

O custo social da DF deve ser considerado, tendo em vista que ocorre com maior frequência na população de menor renda e com taxas ainda muito elevadas de morbimortalidade (childinfo.org – UNICEF). Um dado importante é que 40-60% dos adultos com DF estão desempregados nos EUA. (Bediako SM. Predictors of employment status among African Americans with sickle cell disease. J Health Care Poor Underserved 2010)

Clarisse et al analisaram os custos relacionados aos recursos de cuidados emergenciais nos indivíduos com DF e observaram que os eventos vasoclusivos representaram 64% de todos os atendimentos de Emergência e 60% de todas as internações. Já a exacerbação da anemia foi o motivo mais dispendioso para as visitas ao Pronto Socorro, com um custo de US\$321,87/consulta, enquanto lesões de órgãos alvo tiveram o maior custo de internação (US\$2176,40/visita). Ainda assim, não houve diferença nos custos relacionados ao uso da HU. (LOBO, C. et al. Cost analysis of ACUTE care resource utilization among individuals with

sickle cell disease in a middle-income country. *Blood*, v. 138, n. Supplement 1, p. 2987–2987, 2021.)

No que tange o tratamento, o uso da hidroxiuréia (HU) se mostrou eficaz no aumento da hemoglobina fetal, redução de crises vaso-oclusivas, redução da incidência de síndrome torácica aguda (STA) e necessidade transfusional. Por outro lado, a HU não tem se mostrado capaz de alterar a incidência de evento isquêmico neurológico, sequestro esplênico, evolução para insuficiência renal e/ou hepática e mortalidade a longo prazo. (Fonte: Cons. Brasileiro de Célula-tronco Hematopoiética)

O Transplante de Células-tronco Hematopoiéticas (TCTH) de um doador aparentado com antígeno leucocitário humano (HLA) idêntico é potencialmente curativo, mas tem sido aplicado com bastante parcimônia e restrito a crianças. Avanços nos regimes de condicionamento, profilaxia para doença enxerto-hospedeiro (DECH) e melhor conhecimento quanto às complicações pós-transplante, têm permitido ampliar o espectro de pacientes com indicação ao TCTH (Lakshmanan Krishnamurti et. al 2019).

Considerar o TCTH para pacientes com doença mais grave ou aqueles com maior risco de complicações em decorrência das manifestações da DF pode ser uma alternativa viável. Essa decisão deve considerar aspectos individuais de evolução clínica, presença ou não de sintomas desde os primeiros anos de vida, o potencial benefício na melhoria da qualidade de vida, redução de morbi-mortalidade e aumento de expectativa de vida, bem como a possibilidade de retorno ou inserção do paciente no mercado de trabalho com vida ativa e produtiva.

2 Objetivo:

O presente estudo visa revisar os principais aspectos relacionados ao tema, utilizando como base a literatura médica, com informações sobre TCTH em DF; compreender a realidade brasileira; reunir informações das diretrizes e dos consensos internacionais para avaliar as limitações quanto a viabilidade de expandir o acesso e as indicações do TCTH à maior quantidade de pacientes e doadores, incluindo pacientes com maior idade e o uso de doadores alternativos.

3 Cenário Legal Atual

O Ministério da Saúde, por meio da Portaria Conjunta nº 5 de 19 de fevereiro de 2018, aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme (PCDT), levando em consideração a necessidade de atualização dos parâmetros sobre a doença e as diretrizes nacionais para o diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos pacientes; a Portaria nº 2.139/GM/MS, de 18 de dezembro de 2015, que inclui no Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes, a indicação de transplante alogênico aparentado de medula óssea, de sangue periférico ou de sangue de cordão umbilical, do tipo mieloablativo; a Portaria nº 298/GM/MS, de 09 de fevereiro de 2018, que inclui no Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes e compatibiliza na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS ampliação da faixa etária para indicação de transplante mieloablativo alogênico aparentado para tratamento da doença falciforme para acima dos 16 anos; o Relatório de Recomendação no 151 – Junho de 2015, o Registro de Deliberação nº 294/2017 e o Relatório de Recomendação nº 312 – Setembro de 2017 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura; e a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS).

Conforme o PCDT, o TCTH indicado é o alogênico aparentado mieloablativo de sangue de cordão umbilical, sangue periférico ou de medula óssea de doador familiar HLA idêntico. O paciente deve ter diagnóstico de doença falciforme tipo S homozigoto ou tipo S beta-talassemia (Sbeta), esteja em uso de HU e apresente alteração neurológica devida a acidente vascular encefálico, com alteração neurológica que persista por mais de 24 horas ou alteração de exame de imagem; doença cerebrovascular associada à DF; mais de duas crises vaso oclusivas (inclusive STA) graves no último ano; mais de um episódio de priapismo; presença de mais de dois anticorpos em pacientes sob hipertransfusão ou um anticorpo de alta frequência; ou osteonecrose em mais de uma articulação. Foram considerados critérios de exclusão a presença de vasculopatia cerebral do tipo moyamoya ou outra comorbidade que comprometa o resultado do transplante.

Ressalta-se que a idade superior a 16 anos não é encarada como impeditivo ao procedimento, mas um critério para priorização na regulação assistencial, visto que, conforme é destacado no texto da Portaria, as evidências apontam para maior benefício àqueles com menos de 16 anos de idade.

A 12ª edição do Journal of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (JBMTCT) publicou a atualização de diretrizes brasileiras, incluindo a revisão das diretrizes em TCTH em hemoglobinopatias do consenso de 2020.

No texto atual discute-se o dilema existente entre referenciar pacientes com maior idade e mais lesões de órgão-alvo e os riscos inerentes ao TCTH. Somado à essa questão são apresentados modelos de avaliação de risco destinados especificamente para adultos. O modelo “SCD-related multiple chronic conditions” inclui complicações já estabelecidas da doença para categorizar o paciente como alto-risco de mortalidade relacionada ao transplante e o modelo: “Phenotypic risk score for prediction of mortality in sickle cell disease (PReMSCD)”; baseia-se uma calculadora on-line: <https://dir.nhlbi.nih.gov/lab/echo/PReMSCD/> para a estratificação do risco em 4 categorias, permitindo ajudar na decisão pela escolha do TCTH em adultos.

4 Escolha do doador

Grande parte dos TCTH em DF são realizados com doador aparentado HLA idêntico. Os desfechos quando comparados com TCTH utilizando doadores alternativos se mostraram superiores para os TCTH aparentados HLA compatíveis. Paralelamente, existe a limitação quanto à disponibilidade de doadores aparentados HLA idênticos e a perspectiva de expansão do pool de doadores ao se utilizar doadores alternativos.

O uso de doadores não aparentados tem sido estudado e têm-se demonstrado a possibilidade de hematopoiese doador-derivada estável, porém às custas do aumento de morbi-mortalidade relacionados ao TCTH. (KRISHNAMURTI, L. Hematopoietic cell transplantation for sickle cell disease: updates and future directions. *Hematology*, v. 2021, n. 1, p. 181–189, 2021.)

Há carência de dados quanto ao uso de doadores não aparentados HLA compatível, embora haja estudos demonstrando ser uma opção para aqueles pacientes com complicações mais graves e não respondedores ao uso da hidroxiuréia (Gluckman et al., 2020).

O uso de doadores haploidênticos também não conta com grandes dados publicados, porém é visto como uma boa opção, embora ainda no contexto de ensaios clínicos (Patel et al., 2020).

Alguns ensaios clínicos com estratégias para uso de doadores alternativos demonstraram melhora da eficácia e diminuição da toxicidade. A sobrevida livre de doença geral de 86% e a sobrevida global de 92% indicam que o TCTH haploidêntico pode ser uma estratégia na ausência de um doador HLA-idêntico aparentado. (LIMERICK, E.; FITZHUGH, C. Choice of donor source and conditioning regimen for hematopoietic stem cell transplantation in sickle cell disease. *Journal of clinical medicine*, v. 8, n. 11, p. 1997, 2019.)

O uso de doadores alternativos ainda não é uma realidade aprovada no Brasil, conforme a Portaria do Ministério da Saúde.

5 Regimes de Condicionamento

O regime de condicionamento atualmente recomendado para os pacientes com DF que possuam doador aparentado compatível é o do tipo mieloablativo (MAC). Baseia-se no uso do Bussulfano (Bu) na dose total de 14-16mg/Kg e Ciclofosfamida (Cy) na dose total de 200mg/Kg, com Timoglobulina (ATG) na dose de 4,5 à 7,5mg/Kg para redução da incidência de DECH e rejeição do enxerto. (Journal of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy).

Outro esquema recomendado é o uso de Fludarabina (Flu) na dose de 150mg/m² e Bussulfano conforme dose descrita anteriormente, que demonstrou ser equivalente. Estudos demonstraram que a combinação FluBuATG provou-se ser o regime mieloablativo menos tóxico e com resultados de sobrevida livre de eventos de 95% (Bhatia et al., 2014).

O estudo SCURT (SHENOY, S. et al. A multicenter phase II trial of unrelated donor reduced intensity bone marrow transplantation for children with severe sickle cell disease (SCURT): Results of the blood and marrow transplant clinical trials network (BMT CTN 0601) study. Blood, v. 126, n. 23, p. 619–619, 2015.) demonstrou que o uso de condicionamento de intensidade reduzida (RIC) empregado para o TCTH com doador não aparentado compatível pacientes com DF grave resultou em baixas taxas de toxicidade relacionada ao regime e 76% de taxa de sobrevida livre de evento (EFS) em 1 ano, associado à redução das manifestações da DF. O risco de rejeição do enxerto ou recorrência da doença foi semelhante ao observado após o TCTH de doadores aparentados com HLA idêntico. A DECH crônica ocorreu em 62% dos pacientes e foi a principal causa de toxicidade e/ou mortalidade. Numa revisão sistemática e meta-análise de estudos que avaliaram o uso de regimes de condicionamento de intensidade reduzida (RIC), os autores mostraram que a estratégia pode ser uma opção segura e eficaz (Reduced-Intensity Conditioning Regimens in Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Sickle Cell Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2021).

Foi desenvolvido pelo “National Institutes of Health” (NIH) um regime não mieloablativo (NMA) de intensidade muito reduzida, para adultos com DF, utilizando alentuzumabe (dose total de 1 mg/kg), TBI de 300 cGy e exposição prolongada ao sirolimo para prevenir DECH. A Sobrevida Global (OS) foi de 94% e a Sobrevida Livre de Doença (SLD) foi de 87%. Não houve relato de DECH aguda nem crônica. Todos os pacientes apresentaram quimerismo misto estável e a maioria foi submetida ao desmame bem sucedido do sirolimus, sem o desenvolvimento de DECH após. Este protocolo tem apresentado boa aceitação como alternativa para adultos ou para pacientes com comorbidades mais significativas (GUILCHER, G. M. T. et al. Curative therapies: Allogeneic hematopoietic cell transplantation from matched related donors using myeloablative, reduced intensity, and nonmyeloablative conditioning in sickle cell disease. Seminars in hematology, v. 55, n. 2, p. 87–93, 2018.)

6 Quimerismo

Em 2016 foi demonstrado quimerismo estável em TCTH de doador compatível, baseado em RIC, em 12 pacientes, como sendo suficiente para reverter o status da DF sem qualquer ocorrência de GVHD (SARAF, S. L. et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation with alemtuzumab/low-dose irradiation to cure and improve the quality of life of adults with sickle cell disease. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, v. 22, n. 3, p. 441–448, 2016).

Os achados do estudo sugerem que 300cGy TBI é suficiente para criar um nicho na medula óssea do hospedeiro para estabelecer um quimerismo estável do doador. Além disso, o efeito tóxico linfático do alemtuzumabe persiste por semanas, eliminando os clones de células T do hospedeiro e do doador potencialmente responsáveis pela rejeição do enxerto e GvHD.

Análise de modelos matemáticos mostraram que o quimerismo mínimo necessário para prevenir as complicações relacionadas à DF possui um cut-off de aproximadamente 20% de células mielóides do doador (ABRAHAM, A. et al. Relationship between mixed donor–recipient chimerism and disease recurrence after hematopoietic cell transplantation for sickle cell disease. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, v. 23, n. 12, p. 2178–2183, 2017).

7 Qualidade de Vida

Estudos foram realizados para avaliar os efeitos do TMO no que tange a percepção do paciente e familiares sobre aspectos relacionados à qualidade de vida. Numa revisão de 2021 foi demonstrado que o TMO afeta a percepção do paciente positivamente quanto a melhora clínica sem os efeitos da DF ativa. Em linhas gerais, o TMO teve efeito benéfico na qualidade de vida avaliada por critérios físicos, clínicos e psicossociais (BADAWY, S. M. et al. A systematic review of quality of life in sickle cell disease and thalassemia after stem cell transplant or gene therapy. *Blood advances*, v. 5, n. 2, p. 570–583, 2021).

8 Conclusão

Avaliar a aplicabilidade dos consensos internacionais à realidade Nacional faz-se necessário visto que a DF é altamente prevalente e possui amplo impacto socioeconômico. Visto que existem alternativas de TMO com regimes de condicionamento menos tóxicos, a possibilidade de quimera mista manter o paciente livre dos efeitos da DF e a redução da necessidade de reinternações por complicações da DF, a possibilidade de doadores alternativos e a possibilidade de receptores com idade mais avançada, considerar uma política menos restrita ao TCTH para pacientes com DF pode ser uma alternativa viável para reintroduzir esses pacientes à uma vida com qualidade e economicamente ativa.

As limitações para abranger as indicações do TCTH para pacientes com maior idade e o uso de doadores alternativos são, basicamente, de origem legal/regulamentar. No tocante às evidências, é viável a ampliação as indicações com menos restrições, adequando-se à realidade social e a critérios clínicos do paciente.

9 Bibliografia

- 1) ABRAHAM, A. et al. Relationship between mixed donor–recipient chimerism and disease recurrence after hematopoietic cell transplantation for sickle cell disease. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, v. 23, n. 12, p. 2178–2183, 2017.
- 2) ARAÚJO, A. DA S. et al. Novel insights into the pathophysiology and treatment of sickle cell disease. *Hemoglobin*, v. 47, n. 2, p. 71–79, 2023.
- 3) AYDIN, M. et al. Haploidentical allogeneic stem cell transplantation in sickle cell disease: A systematic review and meta-analysis. *Blood*, v. 138, n. Supplement 1, p. 424–424, 2021.
- 4) BADAWY, S. M. et al. A systematic review of quality of life in sickle cell disease and thalassemia after stem cell transplant or gene therapy. *Blood advances*, v. 5, n. 2, p. 570–583, 2021.
- 5) BEDIAKO, S. M. Predictors of employment status among African Americans with sickle cell disease. *Journal of health care for the poor and underserved*, v. 21, n. 4, p. 1124–1137, 2010.
- 6) BHALLA, N. et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation to cure sickle cell disease: A review. *Frontiers in medicine*, v. 10, p. 1036939, 2023.
- 7) BRAZAUSKAS, R. et al. Risk score to predict event-free survival after hematopoietic cell transplant for sickle cell disease. *Blood*, v. 136, n. 5, p. 623–626, 2020.
- 8) CANÇADO, R. D. et al. Estimated mortality rates of individuals with sickle cell disease in Brazil: real-world evidence. *Blood advances*, v. 7, n. 15, p. 3783–3792, 2023.
- 9) CANÇADO, R. D.; JESUS, J. A. A doença falciforme no Brasil. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*, v. 29, n. 3, 2007.
- 10) CHU, Y. et al. Sustained donor chimerism and rapid immune cell reconstitution with a low probability of GvHD following familial haploidentical (FHI) CD34 enriched stem cell transplantation with pbmnc addback in patients with high risk sickle cell disease (SCD) (IND 14359). *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, v. 26, n. 3, p. S303, 2020.
- 11) CHU, Y. et al. Donor chimerism and immune reconstitution following haploidentical transplantation in sickle cell disease. *Frontiers in immunology*, v. 13, p. 1055497, 2022.

- 12) CONNELLY, J. A. et al. Early donor T-cell engraftment is critical for immune tolerance in reduced intensity haploidentical bone marrow transplant with post-transplant cyclophosphamide for sickle cell disease: Vanderbilt global haploidentical transplant learning collaborative (VGC2). *Blood*, v. 140, n. Supplement 1, p. 10462–10464, 2022.
- 13) COSTA, T. C. DE M. et al. HSCT FOR HEMOGLOBINOPATHIES. *JBMTCT*, v. 2, n. 1, p. 44–53, 2021a.
- 14) COSTA, T. C. DE M. et al. Hematopoietic stem cell transplantation reverses white matter injury measured by diffusion-tensor imaging (DTI) in sickle cell disease patients. *Bone marrow transplantation*, v. 56, n. 11, p. 2705–2713, 2021b.
- 15) COSTA, T. C. DE M. et al. HSCT FOR HEMOGLOBINOPATHIES (2022 UPDATE). *JOURNAL OF BONE MARROW TRANSPLANTATION AND CELLULAR THERAPY*, v. 4, n. 1, p. 183, 2023.
- 16) DARRIGO JUNIOR, L. G. et al. Hematopoietic stem cell transplantation in children with hemoglobinopathies: Brazilian society of bone marrow transplantation consensus. *JOURNAL OF BONE MARROW TRANSPLANTATION AND CELLULAR THERAPY*, v. 2, n. 4, p. 132, 2021.
- 17) DE AZEVEDO, J. T. C. et al. Long-term effects of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation on systemic inflammation in sickle cell disease patients. *Frontiers in immunology*, v. 12, p. 774442, 2021.
- 18) Doença falciforme: diretrizes básicas da linha de cuidado / Ministério da Saúde. [s.l.: s.n.].
- 19) DOS SANTOS LOTÉRIO, L. et al. Quality of life of sickle cell disease patients after hematopoietic stem cell transplantation: A longitudinal study. *Trends in Psychology*, v. 30, n. 3, p. 513–527, 2022.
- 20) EAPEN, M. et al. Effect of donor type and conditioning regimen intensity on allogeneic transplantation outcomes in patients with sickle cell disease: a retrospective multicentre, cohort study. *The Lancet. Haematology*, v. 6, n. 11, p. e585–e596, 2019.
- 21) GLUCKMAN, E. et al. Sickle cell disease: an international survey of results of HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*, v. 129, n. 11, p. 1548–1556, 2017.
- 22) GLUCKMAN, E. et al. The role of HLA matching in unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease in Europe. *Bone marrow transplantation*, v. 55, n. 10, p. 1946–1954, 2020.

- 23) GUILCHER, G. M. T. et al. Curative therapies: Allogeneic hematopoietic cell transplantation from matched related donors using myeloablative, reduced intensity, and nonmyeloablative conditioning in sickle cell disease. *Seminars in hematology*, v. 55, n. 2, p. 87–93, 2018.
- 24) IANNONE, R. et al. Results of minimally toxic nonmyeloablative transplantation in patients with sickle cell anemia and β -thalassemia. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, v. 9, n. 8, p. 519–528, 2003.
- 25) JARDULI-MACIEL, L. R. et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation resets T- and B-cell compartments in sickle cell disease patients. *Clinical & translational immunology*, v. 11, n. 4, p. e1389, 2022.
- 26) KANTER, J. et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for sickle cell disease: stem cell transplantation. *Blood advances*, v. 5, n. 18, p. 3668–3689, 2021.
- 27) KASSIM, A. A. et al. Outcomes of non-myeloablative HLA-Haploidentical bone marrow transplant with thiotepa and post-transplant cyclophosphamide in children and adults with severe sickle cell disease, a Phase II trial: Vanderbilt global Haploidentical transplant learning collaborative (VGC2). *Blood*, v. 136, n. Supplement 1, p. 8–9, 2020.
- 28) KASSIM, A. A. et al. Outcomes of non-myeloablative HLA-haploidentical bone marrow transplant with thiotepa and post-transplant cyclophosphamide in children and adults with sickle cell disease, a phase II trial: Vanderbilt global haploidentical transplant learning collaborative (VGC2). *Blood*, v. 140, n. Supplement 1, p. 2383–2385, 2022.
- 29) KATO, G. J. et al. Sickle cell disease. *Nature reviews. Disease primers*, v. 4, p. 18010, 2018.
- 30) KRISHNAMURTI, L. et al. Bone marrow transplantation for adolescents and young adults with sickle cell disease: Results of a prospective multicenter pilot study. *American journal of hematology*, v. 94, n. 4, p. 446–454, 2019.
- 31) KRISHNAMURTI, L. Hematopoietic cell transplantation for sickle cell disease: updates and future directions. *Hematology*, v. 2021, n. 1, p. 181–189, 2021.
- 32) LIMERICK, E.; FITZHUGH, C. Choice of donor source and conditioning regimen for hematopoietic stem cell transplantation in sickle cell disease. *Journal of clinical medicine*, v. 8, n. 11, p. 1997, 2019.
- 33) LOBO, C. et al. Cost analysis of ACUTE care resource utilization among individuals with sickle cell disease in a middle-income country. *Blood*, v. 138, n. Supplement 1, p. 2987–2987, 2021.

- 34) LOBO, C. et al. Cost analysis of acute care resource utilization among individuals with sickle cell disease in a middle-income country. *BMC health services research*, v. 22, n. 1, p. 42, 2022.
- 35) NASCIMENTO, M. I. DO et al. Mortalidade atribuída à doença falciforme em crianças e adolescentes no Brasil, 2000–2019. *Revista de saúde pública*, v. 56, p. 65, 2022.
- 36) PASQUINI, M. C. et al. Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation (WBMT) recommendations for establishing a hematopoietic cell transplantation program (Part I): Minimum requirements and beyond. *Hematology/oncology and stem cell therapy*, v. 13, n. 3, p. 131–142, 2020.
- 37) SARAF, S. L. et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation with alemtuzumab/low-dose irradiation to cure and improve the quality of life of adults with sickle cell disease. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, v. 22, n. 3, p. 441–448, 2016.
- 38) SCD Mortality Risk. Disponível em: <<https://dir.nhlbi.nih.gov/lab/echo/PReMSCD/>>. Acesso em: 2 nov. 2023.
- 39) SIMÕES, B. P. et al. Consenso brasileiro em transplante de células-tronco hematopoéticas: comitê de hemoglobinopatias. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*, v. 32, p. 46–53, 2010.