

CONSENSO BRASILEIRO DE TRANSPLANTE DE CELULA TRONCO HEMATOPOIETICA (TCTH)

HEMOGLOBINOPATIAS

Autores: Belinda Pinto Simões, Vanderson Rocha, Luiz Guilherme Darrigo Jr., Thalita Cristina de Mello Costa, George Maurício Navarro Barros, Fabiano Pieroni, Ana Cristina Silva Pinto, Marco Aurélio Salvino de Araújo, Rodolfo Cançado, Andreza Alice Feitosa Ribeiro, Clarisse Lobo.

1 – Introdução

As hemoglobinopatias são os distúrbios hereditários mais frequentes do homem e mais difundidos no mundo. São resultantes de defeitos da síntese da hemoglobina que, por sua vez, resultam de alterações que ocorrem nos genes que codificam as globinas. Estas alterações dividem-se em alterações estruturais, defeitos do ritmo de síntese e persistência hereditária da hemoglobina fetal. Os exemplos clássicos e de maior incidência são as doenças falciformes e as talassemias, que serão objeto de discussão neste texto.

1.1 – Doenças falciformes

As doenças falciformes (DF) compreendem uma gama de doenças caracterizadas pela presença de hemoglobina mutante com defeito estrutural denominada hemoglobina S. Ela resulta de uma mutação em ponto (GAG \Rightarrow GTC) no gene da cadeia beta da hemoglobina. Por definição, existem indivíduos homocigotos (SS) e heterocigotos (AS) para a presença do gene da hemoglobina S. Os heterocigotos são também denominados portadores do traço falciforme e são assintomáticos. O termo anemia falciforme é reservado para os homocigotos. Adicionalmente, o gene da hemoglobina S pode combinar-se a outras alterações hereditárias das hemoglobinas, como a hemoglobina C (SC), a hemoglobina D (SD) e com as talassemias ($S\alpha^+$ e $S\alpha^0$). Estas combinações também são patológicas, e por isso, denominadas de doença falciforme.¹

A anemia falciforme (AF) é a doença monogênica mais frequente no Brasil ocorrendo, predominantemente, entre afrodescendentes. Distribui-se de forma heterogênea, sendo mais frequente nos estados do Norte e Nordeste.² De acordo com o Ministério da Saúde, cerca de 4% da população brasileira e 6% a 10% dos afrodescendentes são portadores do traço falciforme (Hb AS). Dados do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) apontam que o estado da Bahia reúne o maior número de pacientes, com uma relação de 1:650 nascidos-vivos com DF e 1:17 com o traço; ele é seguido pelo estado do Rio de Janeiro onde esta relação é de 1:1.200 para a doença e 1:21 para o traço falciforme; e por Minas Gerais com uma proporção de 1:1.400 com a DF e de 1:23 com o traço (**Tabelas 1 e 2**). Com base nesses

números, calcula-se que nasçam anualmente 3.500 crianças com DF e 200.000 com o traço, e que existam de 20 a 30.000 portadores da DF no país.³

Uma característica marcante que se sobressai nas doenças falciformes é a heterogeneidade de apresentações clínicas. Mesmo entre os pacientes homocigotos, os fenótipos são os mais diversos, indo desde os indivíduos oligossintomáticos até aqueles que desenvolvem quadros agressivos e fatais ainda na primeira infância.⁴ As manifestações mais comuns incluem anemia de graus variados e com necessidade transfusional variada; crises dolorosas agudas leves a graves; síndrome torácica aguda (STA); sequestro esplênico; vasculopatia cerebral, que pode ser assintomática e detectada somente com exames de imagem, ou sintomática na forma de acidentes vasculares cerebrais (AVC); disfunções pulmonares e renais crônicas; retardo do crescimento e também do desenvolvimento sexual; priapismo; entre muitas outras manifestações que reduzem a qualidade e, principalmente, a expectativa de vida dos pacientes.⁴

Nos Estados Unidos, onde o gasto *per capita* com saúde é muito maior que o brasileiro (U\$ 2725/ano x U\$ 157/ano), e onde a mortalidade perinatal e de crianças menores de 5 anos é pelo menos 3 vezes inferior (*Childinfo.org* – UNICEF), há redução de 25 a 30 anos na expectativa de vida dos pacientes com DF⁵. Embora não existam dados oficiais precisos no Brasil, informações do Ministério da Saúde revelam o aumento progressivo do número de óbitos com o avançar da idade. (Figura 1). No Centro Regional de Hemoterapia de Ribeirão Preto, por exemplo, onde são acompanhados 358 pacientes dos quais 59% adultos, a média de idade dos pacientes é de 22 anos (informação pessoal Dr^a. Ana Cristina Silva Pinto). Da mesma forma, no HEMORIO, referência estadual para hemoglobinopatias e que acompanha mais de 1000 pacientes com DF, a média de idade dos pacientes que evoluem a óbito é de 29,3 anos (□ 14,6 anos) (informação pessoal Dr^a. Clarisse Lobo). Nesta mesma instituição, um estudo mostrou que 34% das crianças não tratadas com hidroxiureia morrem antes de completar 18 anos.⁶ Estes dados permitem concluir que, assim como nos Estados Unidos, os pacientes com DF no Brasil apresentam redução expressiva da expectativa de vida, sendo certamente inferior a 40 anos de idade.⁷

Para tentar mudar a história da doença no país, a Portaria Nº 1.391, de 16 de agosto de 2005, instituiu, no Sistema Único de Saúde (SUS), as diretrizes para a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme e outras Hemoglobinopatias. O objetivo destas diretrizes foi permitir um melhor acompanhamento destes pacientes, o que inclui acesso facilitado aos centros especializados, melhor qualidade da terapia transfusional e a ampla disponibilidade da hidroxiureia (HU), como forma de reduzir a mortalidade e trazer maior qualidade e expectativa de vida aos portadores. Este é um grande e longo desafio a ser vencido tendo em vista que a DF predomina entre a população de menor renda, onde a mortalidade perinatal (13/1000 nascidos vivos) e a mortalidade em menores de 5 anos (22/1000 nascidos vivos) ainda são muito elevadas (childinfo.org – UNICEF).

No aspecto tratamento, a introdução da hidroxiureia trouxe uma esperança para estes pacientes. O estudo MSH (Multicenter Study of Hydroxyurea for Sickle Cell Anemia), que avaliou a HU em pacientes adultos (mediana 30 anos) demonstrou que, ao elevar os níveis de hemoglobina fetal, a HU pode reduzir significativamente as crises vaso-oclusivas, a incidência de STA e a necessidade transfusional.⁸ Contudo, no mesmo estudo, foi visto que ela não é capaz de alterar a incidência de AVC e de sequestro esplênico, não altera a mortalidade a longo prazo (sete anos de seguimento na época da publicação) e também a progressão para a insuficiência renal e hepática. Ainda assim, a hidroxiureia é a única droga até o momento disponível e autorizada pelo FDA (US Food and Drug Administration) para tratamento da DF em adultos.⁹

Na população pediátrica (menores de 18 anos) os resultados são semelhantes. Revisão sistemática publicada em 2008 mostrou que a HU é capaz de aumentar os níveis globais de hemoglobina e os níveis de hemoglobina fetal, e reduzir o número de hospitalizações e de crises dolorosas.¹⁰ Este resultado também foi observado pelo estudo BABY HUG em crianças muito jovens (9 a 18 meses), com redução dos episódios dolorosos e de dactilite, redução dos episódios de STA, do número de hospitalizações e de transfusões.⁹ Entretanto, ainda que em ambos os estudos a HU tenha sido bem tolerada, permanece a dúvida quanto a sua toxicidade e aos seus efeitos colaterais tardios (**Tabela 3**).

Com relação às medidas preventivas, destaca-se o estudo STOP (Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia) para a identificação e classificação de risco dos

pacientes para a ocorrência de eventos neurológicos de acordo com a velocidade do fluxo das artérias cerebrais pelo ultrassom doppler transcraniano (DTC).¹²¹³ Após este estudo ficou definido o critério para início da terapia transfusional crônica em pacientes de alto risco (> 200 cm/seg). Contudo, surgiu a dúvida do tempo em que estes pacientes deveriam permanecer sob transfusão. Esta pergunta foi respondida com os estudos STOP II e SWiTCH (Stroke With Transfusions Changing to Hydroxyurea), que demonstraram ser impossível a suspensão das transfusões pelo risco aumentado de ocorrência de novos eventos neurológicos.¹⁴¹⁵ Assim, os pacientes com DF de alto risco são tratados atualmente como pacientes talassêmicos. Além das transfusões regulares, eles recebem quelantes de ferro e fazem monitorização para doenças transmissíveis pelo sangue e pesquisa de alo-anticorpos por tempo indeterminado.

Outra complicação frequente que merece comentários adicionais é o priapismo. Ocorre em aproximadamente 30% dos homens com idade inferior a 20 anos e em 50% dos pacientes com mais de 18 anos.¹⁶ Existe pouca evidência na literatura que esta complicação responda ao uso da HU. Assim, não existem medidas preventivas para ela. Interessante observar a aparente correlação existente entre o priapismo recorrente e a hipertensão pulmonar nos pacientes com anemia falciforme. Isto está relacionado aos níveis reduzidos de hemoglobina e a presença de indicadores de hemólise (níveis elevados de reticulócitos, bilirrubinas, desidrogenase láctica e aspartato aminotransferase). Pacientes com uma história de priapismo tem um risco cinco vezes superior de desenvolver hipertensão pulmonar, o que deve ser considerado nas avaliações de rotina.¹⁷

1.2 – Talassemias

As talassemias compõe um grupo heterogêneo de hemoglobinopatias caracterizado por uma redução da síntese de uma ou mais cadeias de globina α , β , δ , ϵ . Trata-se da doença monogênica mais comum no mundo, especialmente nos países do mediterrâneo, onde é um problema de saúde pública.¹⁸ A ausência da cadeia beta da hemoglobina leva a eritropoiese ineficaz, hiperplasia eritroide maciça na medula óssea e em sítios extra-medulares e anemia hemolítica. Isto faz com que os pacientes necessitem de transfusões crônicas para sobreviver levando

inevitavelmente a hemossiderose secundária. Mais do que a própria doença é a sobrecarga de ferro que produz dano em múltiplos órgãos.¹⁹

Os regimes de hipertransusão e quelação de ferro melhoraram a sobrevida de pacientes com talassemia. Apesar disso, a baixa aderência a terapia quelante ainda faz com que pacientes com talassemia maior tenham uma sobrevida diminuída em relação à população geral, sendo que poucos sobrevivem além dos 35 anos.⁵¹⁴ As principais causas de óbito são relativas à sobrecarga de ferro sobre o coração e o fígado.

Existem poucos dados disponíveis sobre a incidência de talassemia no Brasil. Segundo a Associação Brasileira de Talassemia (ABRASTA) existem aproximadamente 675 pacientes com beta talassemia maior distribuídos nas 5 macro-regiões do país (13 na região Norte; 158 pacientes na região Nordeste; 38 na região Centro-Oeste; 412 pacientes na região Sudeste, e 67 na região Sul). De acordo com as informações pessoais do Prof. Dr. Marco Antônio Zago estima-se que nas regiões Sul e Sudeste existam em torno de 500 homozigotos para a beta talassemia maior.

2 – Transplante de Medula Óssea em Hemoglobinopatias

Para a definição das indicações de transplante de medula óssea (TMO) nas hemoglobinopatias foi realizada pesquisa bibliográfica na base de dados PubMed. Os termos buscados foram *stem cell transplantation, bone marrow transplantation, sickle cell anemia e thalassemia*. Os limites estipulados foram *clinical trials, meta-analysis, randomized controlled trials e humans*.

Foram encontrados 64 estudos clínicos observacionais publicados com TMO em talassemia e 36 em anemia falciforme. Apesar da primeira descrição de cura de paciente com hemoglobinopatia e TMO já ter sido feita há mais de 30 anos, não há até o momento nenhum estudo randomizado controlado na literatura. No caso da anemia falciforme é provável que isso seja devido ao quadro clínico heterogêneo e complexo o que torna a realização destes estudos discutíveis do ponto de vista ético. Assim, como alternativa, tiram-se conclusões, ao menos de toxicidade e eficácia, dos estudos observacionais.

2.1 – Transplante de medula óssea em doenças falciformes

Atualmente mais de 1000 pacientes com doença falciforme foram transplantados em estudos clínicos na Europa e nos Estados Unidos (**Tabela 4**). Os objetivos iniciais destes estudos foram definir os riscos e os benefícios da terapêutica e caracterizar a história natural após o TMO. Seus critérios de elegibilidade foram: idade entre 2-16 anos e a presença de AVC, STA ou crises dolorosas graves recorrentes. Os regimes mieloablativos de condicionamento foram baseados no uso de bussulfano (BU) 14-16 mg/kg dose total e da ciclofosfamida (CY) 200 mg/kg dose total, com ou sem globulina antitimocítica (ATG) ou irradiação linfonodal total (ILT). A maioria destes pacientes recebeu enxertos de medula óssea (MO), e ciclosporina e metotrexato como profilaxia para a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) e falha de enxertia. Após uma mediana de cinco anos de seguimento, a sobrevida global e a sobrevida livre de doença foram de aproximadamente 90-95% e 80-85% para pacientes com doador aparentado HLA compatível em todos os estudos (**Figura 2**). Entretanto, 5% a 10% destes pacientes morreram de complicações relacionadas ao transplante, sendo a DECH e o seu tratamento as principais causas de morte. As frequências de DECH aguda (DECHa) e DECH crônica (DECHc) foram de 12% e 25%, respectivamente. Reconstituição autóloga ocorreu em 5% a 10% dos casos. Nos dados franceses, a estimativa de rejeição aos 3 anos de TMO foi de 27,8% sem o uso de ATG e de somente 2,9% com o uso de ATG (p=0,004).

Quanto à pega da MO, quimerismo misto estável ocorreu em aproximadamente 25% das crianças com doença falciforme que receberam transplantes de doadores HLA-idênticos na série multicêntrica americana. Neste contexto, os níveis de hemoglobina S (HbS) foram similares aos níveis dos doadores, mas nenhuma das crianças com quimerismo misto após o TMO apresentou eventos dolorosos ou outras complicações relacionadas a doença falciforme, sugerindo que um enxerto completo das células do doador não é necessário para o sucesso do transplante.²¹

Dentre as complicações crônicas, o déficit de crescimento e a esterilidade foram mais frequentes e melhor avaliados. De uma forma geral, somente as crianças que receberam o TMO próximo ou durante o estirão de crescimento é que cursaram posteriormente com baixa estatura.²²

Quanto à reversão das lesões preexistentes, as lesões em sistema nervoso central (SNC) e a função pulmonar estabilizaram ou melhoraram nos pacientes avaliados em todos os estudos.

Uma abordagem interessante seria a de submeter ao TMO pacientes jovens no sentido de prevenir complicações futuras. Um único estudo realizou esta abordagem (estudo Belga). Foram transplantadas 28 crianças africanas com menos de 14 anos que moravam na Bélgica e pretendiam voltar ao seu país de origem onde sabiam que não teriam um suporte terapêutico adequado. O resultado foi excelente. Houve somente 1 óbito por DECHa e 3 casos de falha de enxertia.²³

Mais recentemente, o grupo francês liderado pela Dr^a. F. Bernaudin apresentou uma grande série de casos no Congresso Europeu de TMO (pôster #396) de 2011 (dados não publicados). Foram transplantados 144 pacientes, em sua maioria crianças (mediana de idade de 9 anos) com diversas indicações, principalmente vasculopatia cerebral (89) e crises vaso-oclusivas recorrentes (41). O condicionamento utilizado foi BU e CY com adição de ATG. A fonte de células predominante foi a medula óssea. Praticamente todos os pacientes enxertaram (142/144), com exceção de dois, que receberam células-tronco de cordão umbilical; DECHa \geq grau III foi observada somente em 4,9% dos casos e DECHc em 9,7%, sendo extensa em 4 pacientes. Ocorreram 6 óbitos, sendo 4 relacionados a DECH, 1 por AVC hemorrágico e 1 caso por sepse grave no período da aplasia. Com uma mediana de seguimento de 3,1 anos, o grupo francês observou sobrevida livre de eventos de 95,8% (**Figura 3**).

O maior estudo de transplante de medula óssea em doenças falciformes foi publicado em 2016 com 1000 pacientes transplantados do grupo europeu de TMO, do registro norte-americano e alguns casos do Brasil entre os anos de 1986 a 2013.²⁴ Em todos os casos os pacientes receberam transplante de medula óssea de doadores irmãos HLA idênticos. A fonte células tronco-hematopoiéticas foi de medula óssea em 84% dos pacientes e em 87% dos casos o regime de condicionamento foi mieloablativo. Mediana de idade ao TMO foi de 9 anos e a mediana de seguimento foi de no mínimo 5 anos. A sobrevida livre de eventos em 5 anos foi de 91,4% e a sobrevida global de 92,9%. Esses resultados são extremamente encorajadores, sendo que os pacientes foram submetidos ao transplante devido a complicações da doença já existentes.

2.2 Indicações de transplante de medula óssea em doença falciforme com doador HLA idêntico familiar

No momento, fora de estudos clínicos, os critérios mais aceitos para se indicar um TMO em pacientes com doenças falciformes são os critérios definidos pela European School of Hematology (ESH).²⁵ Como relatado antes, estas indicações são baseadas em estudos observacionais com força de recomendação/qualidade de evidência C-2. Assim, pacientes de qualquer faixa etária com doadores familiares HLA-idênticos (6 x 6) deverão ser candidatos ao TMO nas seguintes situações:

- crises vaso-oclusivas graves e recorrentes (três ou mais episódios ao ano ou no ano anterior ao início de um programa de transfusão crônica) após uso de hidroxiureia por pelo menos 6 meses sem resposta, intolerância ou contraindicação ao seu uso;
- síndrome torácica aguda
- priapismo recorrente;
- AVC ou evento neurológico com mais de 24 horas de duração;
- presença de vasculopatia cerebral demonstrada por ressonância nuclear magnética (RNM) ou angiografia requerendo um programa de transfusão crônica;
- velocidade > 200 cm/seg nas artérias cerebrais pelo ultrassom Doppler transcraniano;
- presença de dois ou mais alo-anticorpos ou um alo-anticorpo contra antígeno de alta frequência;
- hipertensão pulmonar;
- recaída após um primeiro TMO.

Deverão ser excluídos pacientes com qualquer disfunção orgânica grave que comprometa o resultado do TMO.

2.3 – Transplante de medula óssea em talassemia

O primeiro caso transplantado para talassemia foi descrito no ano de 1982 pelo grupo de Seattle. Até o ano de 1999 a informação era de que estava vivo e bem. Entretanto, a maior experiência em TMO em talassemia vem do grupo de Pesaro.(Giardini, & Lucarelli, 1999) Logo ficou evidente que existiam pacientes que se beneficiariam mais do TMO do que outros e assim foram subdivididos no que hoje conhecemos como classes de Pesaro (**Tabela 5 e Figura 4**).

Foram transplantados mais de 1000 pacientes com talassemia maior no centro de Pesaro, nas faixas etárias que variaram de 1 a 35 anos, utilizando-se como esquema de condicionamento o BUCY, sem adição de ATG. Os melhores resultados foram observados nos pacientes nas classes de Pesaro I e II com sobrevida global acima de 80%. As taxas de DECHa e DECHc foram de 17% e 8% respectivamente. (Tabela 6). Vários outros centros reproduziram os resultados de Pesaro, como pode ser evidenciado na **Tabela 7**.

2.4 - Indicações de transplante de medula óssea em talassemias

Assim, baseando-se nestes estudos, com destaque para a experiência de Pesaro, com força de recomendação/qualidade de evidência C-2, ficam estabelecidos como critérios de indicação de TMO todos os pacientes com doadores HLA idênticos com:

- Idade \leq 16 anos
- Pesaro classes 1 e 2

3 – Fontes alternativas de CTH em hemoglobinopatias

Talassemias

O transplante de medula óssea com fontes alternativas em talassemias tem sido descrito com cordão umbilical não aparentado e doadores voluntários não aparentados assim como com doadores haploidênticos. No caso de doadores alternativos em doenças malignas, a maior complicação é a falha de enxertia ou a perda do enxerto. Esse evento pode levar a quadros de citopenias e conseqüentemente aumento da mortalidade relacionada ao transplante. Novamente o grupo de Pesaro tem a maior experiência com doadores não aparentados. Resultados publicados em 68 pacientes (idade entre 2 a 37 anos), dos quais 38 eram

Pesaro classe 3, resultou em uma taxa de rejeição do enxerto de 14,4%, mortalidade relacionada ao procedimento de 20,7% com uma sobrevida global e livre de doença de 79,3 e 65,8% respectivamente. Pacientes com classes Pesaro de 1 a 2 tiveram resultados melhores.³⁰

O uso de doadores alternativos, não aparentados em pacientes adultos com talassemia maior foi descrito em 27 pacientes com idade entre 17 a 37 anos. O esquema de condicionamento era mieloablativo e incluía tiotepa. A taxa de rejeição foi baixa (4%), com toxicidade relacionada ao transplante de 30% porém. A sobrevida livre de doença foi de 70%.³¹

A maior casuística vem do registro europeu de TMO que analisou 1493 transplantes para talassemia, dos quais 210 foram realizados com doadores não aparentados. O uso de doadores não aparentados resultou em sobrevida global e livre de doença (77%) inferior aos de doadores irmãos HLA idênticos.³²

O achado de que disparidades do HLA DPB1 não permissivas nos transplantes não aparentados para talassemias estavam relacionadas com maior taxa de rejeição (risco relativo 7,42) fez com que ficasse definido que em caso de doadores não aparentados, os mesmos seriam aceitos apenas caso não tivessem disparidade não permissiva no HLA DPB1.³³

A utilização de cordão umbilical aparentado mostrou resultados semelhantes ao de doadores irmãos HLA idênticos.³⁴ No caso de cordão umbilical não aparentado uma série de 35 pacientes transplantados entre 1996 e 2009 foi reportada por Ruggeri et al., com uma sobrevida global de 62% e sobrevida livre de doença de 21%. A falha ou perda de enxertia foi a principal complicação.³⁵ Mais recentemente o uso de esquema não mieloablativo com doadores de medula óssea ou cordão foi avaliado em 33 crianças (idade 1 a 17 anos). Dos 33 pacientes, 32 tiveram enxertia. A sobrevida livre de doença e a sobrevida global foi de 82% (95% CI, .64% a .92%) e 79% (95% CI, .6% to .9%).

O que fica evidente é que melhor tipagem de HLA e as melhores medidas de suporte têm melhorado significativamente os resultados de transplantes não aparentados em pacientes com hemoglobinopatias.

Doenças falciformes

A experiência com doadores alternativos, especialmente não aparentados é muito inferior aos de talassemia.

4 – Conclusões

O transplante de medula óssea alogênico constitui-se na única opção curativa em pacientes com hemoglobinopatias. O uso desta modalidade terapêutica no tratamento da talassemia foi extensivamente empregado na Itália, tendo em vista a alta incidência da doença naquela região. Quanto à anemia falciforme, com a descrição dos 1000 pacientes transplantados por Gluckman et al. ³⁶, não há mais dúvidas de que se trata de procedimento seguro e de alta eficácia. Assim, podemos concluir que, em um país onde nascem em torno de 3.500 crianças com doenças falciformes ao ano, a abordagem e o peso das diferentes estratégias terapêuticas precisa ser considerado de forma diferencial. O uso crônico de hidroxiureia, apesar de ter beneficiado um número importante de pacientes, tem suas indicações, toxicidades e limitações. Assim, o TMO deve ser encarado como opção terapêutica também com indicações, toxicidades e limitações próprias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stuart MJ, Nagel RL, Jefferson T. Sickle-cell disease. *Lancet*. 2004;364:1343-1360. doi:10.1016/S0140-6736(04)17192-4.
2. Cançado RD, Jesus J a. A doença falciforme no Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2007;29(3):204-206. doi:10.1590/S1516-84842007000300002.
3. Januario J. Incidence of sickle cell disease in a million live births in Minas Gerias. 2002.
4. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, et al. Sickle cell disease. *Nat Rev Dis Prim*. 2018;4:18010. doi:10.1038/nrdp.2018.10.
5. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med*. 1994;330:1639-1644. doi:10.1056/NEJM199406093302303.
6. Lopes de Castro Lobo C, Pinto JFC, Nascimento EM, Moura PG, Cardoso GP, Hankins JS. The effect of hydroxycarbamide therapy on survival of children with sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2013;161(6):852-860. doi:10.1111/bjh.12323.
7. Lobo CL de C, Nascimento EM do, Jesus LJC de, Freitas TG de, Lugon JR, Ballas SK. Mortality in children, adolescents and adults with sickle cell anemia in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2017;40(1):37-42. doi:10.1016/j.bjhh.2017.09.006.
8. Davies SC, Gilmore A. The role of hydroxyurea in the management of sickle cell disease. *Blood Rev*. 2003;17(2):99-109. doi:10.1016/S0268-960X(02)00074-7.
9. McGann PT, Ware RE. Hydroxyurea for sickle cell anemia: what have we learned and what questions still remain? *Curr Opin Hematol*. 2011;18(3):158-165. doi:10.1097/MOH.0b013e32834521dd.
10. Strouse JJ, Lanzkron S, Beach MC, et al. Hydroxyurea for Sickle Cell Disease: A Systematic Review for Efficacy and Toxicity in Children. *Pediatrics*. 2008;122(6):1332-1342. doi:10.1542/peds.2008-0441.
11. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, et al. Management of Sickle Cell Disease. *JAMA*. 2014;312(10):1033. doi:10.1001/jama.2014.10517.
12. Adams RJ, Brambilla DJ, Granger S, et al. Stroke and conversion to high risk in children screened with transcranial Doppler ultrasound during the STOP study. *Blood*. 2004;103(10):3689-3694. doi:10.1182/blood-2003-08-2733.
13. Adams RJ. Lessons from the stroke prevention trial in sickle cell anemia (STOP) study. *J Child Neurol*. 2000;15(5):344-349. doi:10.1177/088307380001500511.
14. Hirst C, Wang WC. Blood transfusion for preventing primary and secondary stroke in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(11):N.PAG. doi:10.1002/14651858.CD003146.pub2.
15. Ware RE, Helms RW. Stroke With Transfusions Changing to Hydroxyurea (SWITCH). *Blood*. 2012;119(17):3925-3932. doi:10.1182/blood-2011-11-392340.
16. Broderick GA. Priapism and Sickle-Cell Anemia: Diagnosis and Nonsurgical Therapy. *J Sex Med*. 2012;9(1):88-103. doi:10.1111/j.1743-6109.2011.02317.x.

17. Kato GJ. New insights into sickle cell disease: Mechanisms and investigational therapies. *Curr Opin Hematol*. 2016;23(3):224-232. doi:10.1097/MOH.0000000000000241.
18. Cao A, Galanello R. Beta-thalassemia. *Genet Med*. 2010;12(2):61-76. doi:10.1097/GIM.0b013e3181cd68ed.
19. Rachmilewitz EA, Giardina PJ. How I treat thalassemia. *Blood*. 2011;118(13):3479-3488. doi:10.1182/blood-2010-08-300335.
20. Walters MC, De Castro LM, Sullivan KM, et al. Indications and Results of HLA-Identical Sibling Hematopoietic Cell Transplantation for Sickle Cell Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(2):207-211. doi:10.1016/j.bbmt.2015.10.017.
21. Walters M., Patience M, Leisenring W, et al. Stable mixed hematopoietic chimerism after bone marrow transplantation for sickle cell anemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2001;7(12):665-673. doi:10.1053/bbmt.2001.v7.pm11787529.
22. Walters MC, Hardy K, Edwards S, et al. Pulmonary, Gonadal, and entral Nervous System Status after Bone Marrow Transplantation for Sickle Cell Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(2):263-272. doi:10.1016/j.bbmt.2009.10.005.Pulmonary.
23. Vermylen C, Cornu G, Ferster A, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for sickle cell anaemia: the first 50 patients transplanted in Belgium. *Bone Marrow Transplant*. 1998;22(1):1-6. doi:10.1038/sj.bmt.1701291.
24. Gluckman E, Cappelli B, Bernaudin F, et al. Sickle cell disease: an international survey of results of HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2016;129(11):1548-1556. doi:10.1182/blood-2016-10-745711.
25. Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: Indications and management recommendations from an international expert panel. *Haematologica*. 2014;99(5):811-820. doi:10.3324/haematol.2013.099747.
26. Marrow B, Giardini C, Lucarelli G. Beta-Thalassemia. 1999;13(5):1059-1064.
27. Lucarelli G, Gaziev J. Advances in the allogeneic transplantation for thalassemia. *Blood Rev*. 2008;22(2):53-63. doi:10.1016/j.blre.2007.10.001.
28. Marziali M, Isgro A, Gaziev J, Lucarelli G. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia and sickle cell disease. Unicenter experience in a multi-ethnic population. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2009;1(1):e2009027. doi:10.4084/MJHID.2009.027.
29. G. L, A. I, P. S, J. G. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia and sickle cell anemia. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(5).
http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L370150943%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a011825%5Cnhttp://sfx.hul.harvard.edu/sfx_local?sid=EMBASE&issn=21571422&id=doi:10.1101%2Fcsheperspect.a011825&atitle=Hematopoietic.
30. La Nasa G, Argioli F, Giardini C, et al. Unrelated bone marrow transplantation for β -thalassemia patients: The experience of the Italian bone marrow transplant group. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1054:186-195. doi:10.1196/annals.1345.023.
31. Nasa G La, Caocci G, Argioli F, et al. Unrelated donor stem cell transplantation in adult

- patients with thalassemia. 2005;(August):971-975. doi:10.1038/sj.bmt.1705173.
32. Baronciani D, Angelucci E, Potschger U, et al. Hemopoietic stem cell transplantation in thalassemia: A report from the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Registry, 2000-2010. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(4):536-541. doi:10.1038/bmt.2015.293.
 33. Fleischhauer K, Locatelli F, Zecca M, et al. Graft rejection after unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia is associated with nonpermissive HLA-DPB1 disparity in host-versus-graft direction. *Blood*. 2006;107(7):2984-2992. doi:10.1182/blood-2005-08-3374.
 34. Locatelli F, Kabbara N, Ruggeri A, et al. Outcome of patients with hemoglobinopathies given either cord blood or bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling. *Blood J*. 2013;122(6):1072-1079. doi:10.1182/blood-2013-03-489112.F.L.
 35. Ruggeri A, Eapen M, Scaravadou A, et al. Umbilical cord blood transplantation for children with thalassemia and sickle cell disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(9):1375-1382. doi:10.1016/j.bbmt.2011.01.012.
 36. Gluckman E, Cappelli B, Bernaudin F, et al. Sickle cell disease: an international survey of results of HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2017;129(11):1548-1556. doi:10.1182/blood-2016-10-745711.

Tabela 1 – Proporção de nascidos vivos diagnosticados com doença falciforme pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal do Ministério da Saúde.

Estados	Proporção Nascidos vivos
Bahia	1:650
Rio de Janeiro	1:1.200
Pernambuco, Maranhão, Minas Gerais e Goiás	1:1.400
Espírito Santo	1:1.800
São Paulo	1:4.000
Mato Grosso do Sul	1:5.850
Rio Grande do Sul	1:11.000
Santa Catarina e Paraná	1:13.500

Tabela 2 – Proporção de nascidos vivos diagnosticados com o traço falciforme pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal do Ministério da Saúde.

Estados	Proporção/ Nascidos Vivos
Bahia	1:17
Rio de Janeiro	1:21
Pernambuco, Maranhão e Minas Gerais	1:23
Espírito Santo, Goiás	1:25
São Paulo	1:35
Paraná, Rio Grande do Sul e Santa Catarina	1:65

Figura 1 – Número de óbitos com doenças falciformes no Brasil entre os anos de 2000 a 2005 (dados Ministério da Saúde, Comitê de Hemoglobinopatias).

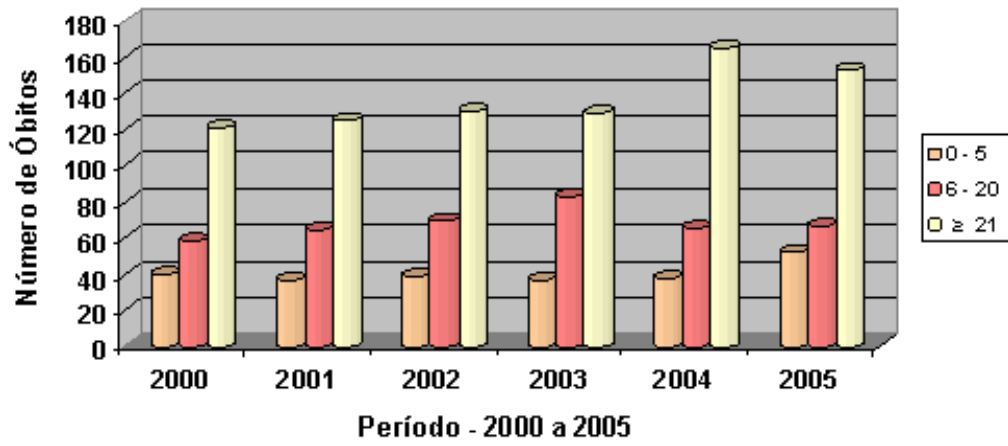


Tabela 3 – Análise da eficácia e da toxicidade da hidroxiureia no tratamento da anemia falciforme baseada em dados publicados (adaptado das referências).¹⁰¹¹

Citação	Resultado	Grau de Evidência
Eficácia/efetividade	Aumento da Hb fetal	Alto
	Redução das crises dolorosas	Alto
	Redução de hospitalizações	Alto
	Redução dos eventos neurológicos	Insuficiente
	Redução do nº de transfusões	Alto
	Redução da mortalidade	Baixo
Toxicidade	Leucemia, SMD ou alterações citogenéticas	Baixo (suporta ausência de risco aumentado)
	Úlceras de perna	Alto (suporta risco aumentado)
	Neoplasias de pele	Insuficiente
	Neoplasias secundárias	Insuficiente
	Defeitos na espermatogênese	Baixo

Tabela 4 – Transplante de medula óssea alogênico mieloablativo para doença falciforme (adaptado das referências).

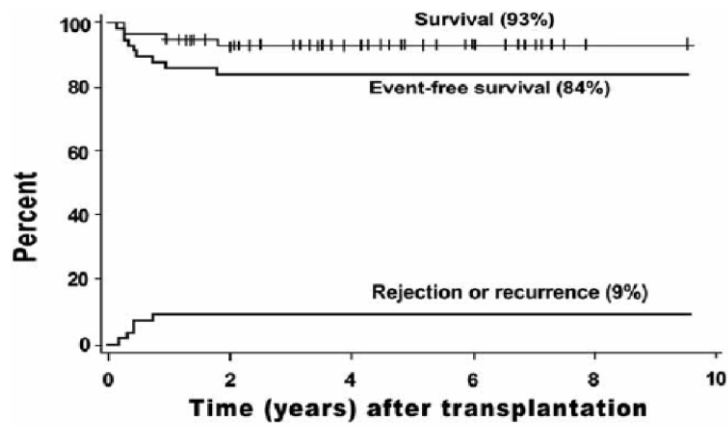


Figura 2 – Resultados do TMO alogênico em pacientes com anemia falciforme. Mediana de seguimento de 6 anos. (adaptado da referência).²⁰

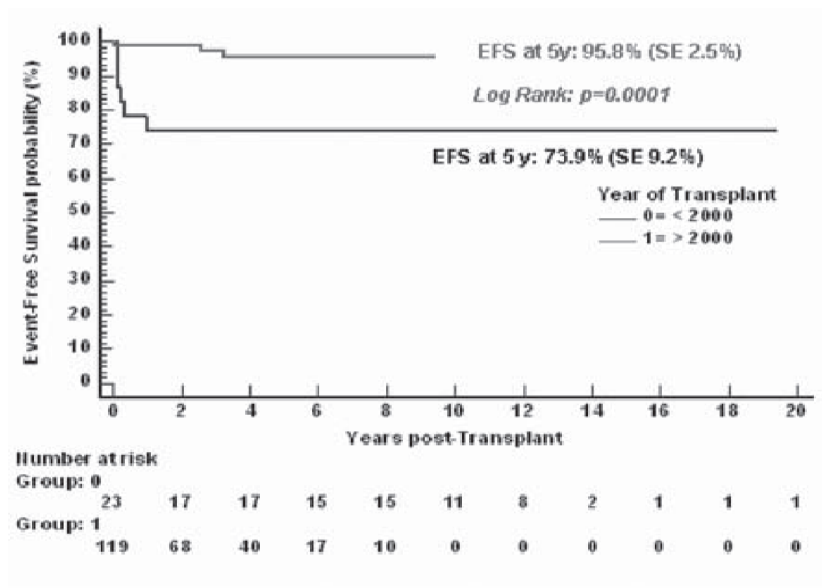


Figura 3 – Sobrevida livre de eventos em pacientes transplantados para anemia falciforme pelo grupo francês. Mediana de seguimento de 3,1 anos.

Tabela 5 – Classificação de Pesaro para pacientes talassêmicos em avaliação para TMO (adaptado da referência).²⁷

Fatores de risco

Hepatomegalia

Fibrose Portal em biópsia hepática pré-TMO

Quelação de ferro pré-TMO inadequada

Avaliação da Terapia quelante de ferro

Considerada adequada se a terapia quelante de ferro foi iniciada até 18 meses depois da primeira transfusão e é utilizada em infusão subcutânea de 8 a 10 horas ao dia por 5 dias por semana

Inadequada caso não seja como descrito acima

Avaliação da categoria de risco

Classe I: sem fatores de risco

Classe II: 1 a 2 fatores de risco

Classe III: todos os três fatores de risco

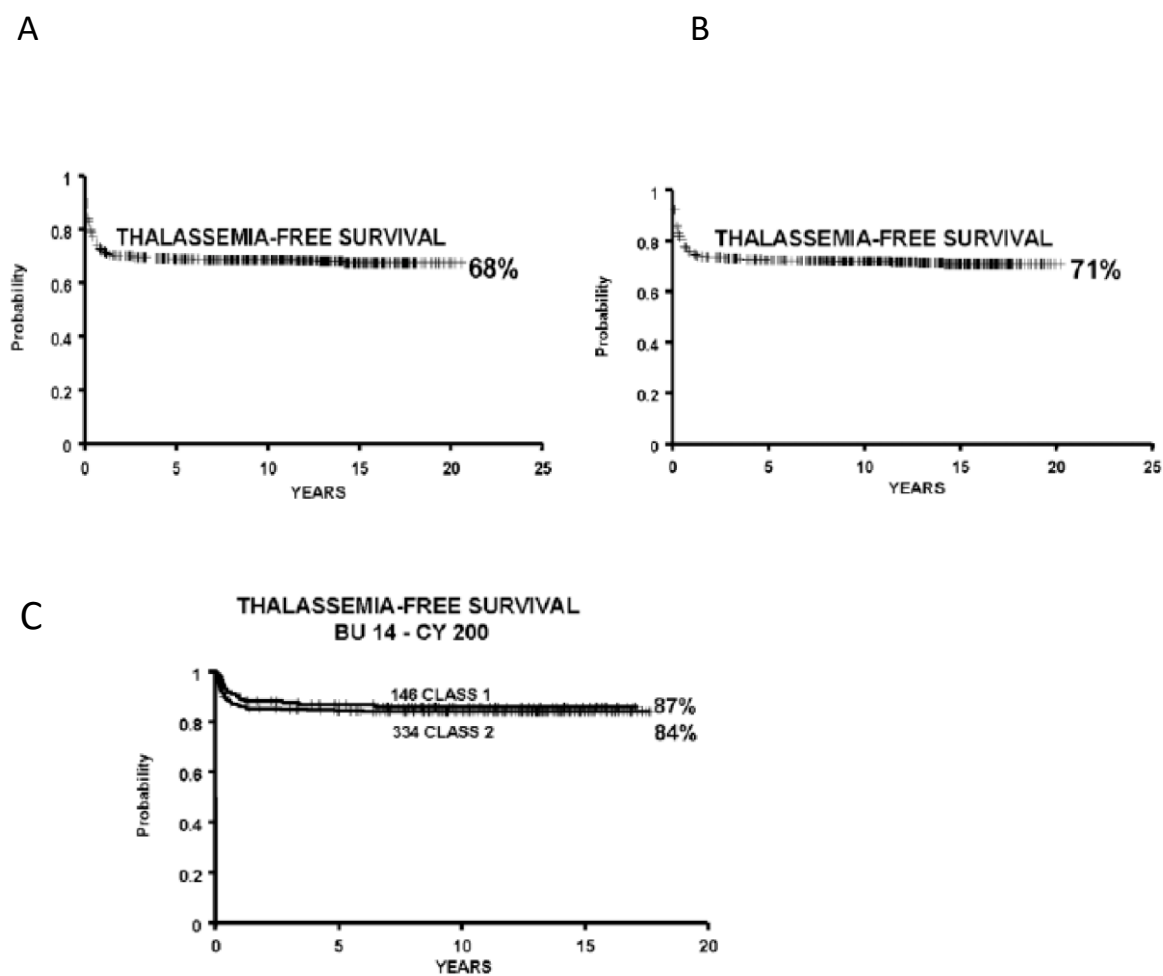


Figura 4 – Transplante de medula óssea em pacientes com talassemia maior transplantados no centro de Pesaro entre dezembro de 1981 a janeiro de 2003. A – todos os casos, B pacientes transplantados com doadores HLA idênticos, C pacientes com classe I e II apenas.²⁸

Tabela 6 – Resultados de transplante de medula óssea alogênico em pacientes com talassemia maior. (Adaptado da referência²⁹)

	Pesaro 1	Pesaro 2	Pesaro (total)	Inglaterra
n	222	107	1030	55
Idade	< 16 anos	17 a 35 anos	1 a 35 anos	6,4 anos
Regime de condicionamento	Bu14+Cy 200	Bu14+Cy200 Hydrea Azatioprina Fludarabina	Bu14 +Cy200	Bu 14 Cy 200
Sobrevida global	CI- 93% CIII - 80%	66%	71%	94,5%
Sobrevida livre eventos	CI – 89% CIII – 55%	62%	68%	81,8%
Mortalidade relacionada ao tratamento	12%	27 a 37%	12 a 37%	5,4%
Rejeição	4%	4%	4%	13%
DECHa			17%	31%
DECHc			8%	14,5%

Tabela 7 – Comparação entre os vários centros que publicaram resultados de TMO alogênico para o tratamento de talassemia major (adaptado da referência).²⁸

Autor	Pacientes	Sobrevida Global %	Sobrevida Livre de Talassemia %
Di Bartolomeo	111	90	86
Argiolu	37	88	88
Clift	68	94	81
Lawson	54	95	82
Ghavamzadeh	60	83	73
Dennison	50	76	68
Lin	28	86	82
Li	44	86	82
Issaragrisli	21	76	53
Hongeng	28	92	82