



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE BIOCÊNCIAS

LIVIA VIRGINIA DAS CHAGAS SOUZA

**NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS PARA A ANEMIA FALCIFORME: UMA  
REVISÃO DE LITERATURA**

Recife

2024

LIVIA VIRGINNIA DAS CHAGAS SOUZA

**NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS PARA A ANEMIA FALCIFORME: UMA  
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas.

Orientador (a): Msc. Gabriela da Silva Arcanjo

Coorientador (a): Prof. Dr. Marcos André Cavalcanti Bezerra

Recife

2024

LIVIA VIRGINNIA DAS CHAGAS SOUZA

**NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS PARA A ANEMIA FALCIFORME: UMA  
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Coordenação do curso de  
Bacharelado em Ciências Biológicas da  
Universidade Federal de Pernambuco,  
como requisito parcial para obtenção do  
título em Bacharel em Ciências Biológicas.

Aprovado em: 11/07/2024

**BANCA EXAMINADORA**

---

Mestre Gabriela da Silva Arcanjo (Orientadora)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Mestre Madi Veiga Diniz (Examinador Interno)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Doutora Betânia Lucena Domingues Hatzlhofer (Examinador Interno)  
Universidade Federal de Pernambuco

Dedico este trabalho a cada uma das pessoas que acreditaram em mim e que não me deixaram desistir. Em especial, dedico ao meu tio Patrício (*in memoriam*), que certamente se emocionaria com essa conquista.

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente agradeço à Deus, pelo dom da vida e por toda a força que me deu para enfrentar cada um dos desafios que surgiram ao longo da jornada.

Agradeço também à Nossa Senhora, por sempre interceder por mim e pelas minhas orações.

Agradeço à minha mãe, Rosangela Chagas, por todo suporte, carinho e por sempre ter feito o possível e o impossível por mim. Sem ela eu não seria metade do que sou.

Agradeço ao meu pai, José Paulino, que sempre me apoiou e comemorou todas as minhas pequenas vitórias.

Agradeço à minha avó, Maria de Lourdes, minha segunda mãe, por todo amor, carinho e cuidado que sempre foi oferecido a mim e à minha irmã.

Agradeço à minha irmã, Lourdes Vitória das Chagas Souza, por todo o apoio.

Agradeço ao meu namorado, Pedro Santos, por ter sido o meu porto seguro em todos os dias difíceis e por ser com quem eu sempre quero celebrar os dias bons. Seu apoio foi fundamental para que eu chegasse até aqui.

Agradeço por fim à minha orientadora, Gabriela Arcanjo, pela paciência, atenção e suporte nesse projeto.

"Palavras são, na minha nada humilde opinião, nossa inesgotável fonte de magia. Capazes de causar grandes sofrimentos e também de remediá-los." (Yates, 2011).

## RESUMO

A anemia falciforme (AF) é uma doença hereditária causada por uma mutação no gene da cadeia beta globínica decorrente de uma troca da base nitrogenada adenina pela timina, e que afeta principalmente pessoas de ascendência africana. Esta mutação resulta na deformabilidade das hemácias, que adquirem um formato de foice, e geram obstrução dos vasos sanguíneos que causam dor intensa e danos aos órgãos. Esta revisão tem como objetivo realizar uma análise de estudos experimentais e clínicos, avaliando a eficácia e segurança da aplicação de novos potenciais tratamentos para a AF. A coleta de dados foi realizada utilizando como base artigos publicados em plataformas como Google Acadêmico, PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO) utilizando como critérios de inclusão pesquisas sobre o uso das novas abordagens terapêuticas em pacientes falciformes e excluídos os estudos repetidos ou sem dados clínicos relevantes. Os estudos mostraram que os tratamentos discutidos neste trabalho representam avanços significativos no tratamento da AF, mostrando benefícios claros como a redução das crises vaso-oclusivas, redução da síndrome torácica aguda e do número de internamentos, além da melhora dos níveis de hemoglobina e da qualidade de vida dos pacientes. Alguns pacientes experimentaram reações adversas leves, e no caso do Crizanlizumabe, a falha na comprovação de sua eficácia levou ao cancelamento do seu registro. Já a edição gênica, que oferece um potencial curativo, ainda enfrenta riscos de efeitos *off-target* e complexidade técnica. Por fim, é crucial destacar que o acesso à cura para a AF é limitado. Portanto, é fundamental que novos esforços sejam direcionados ao desenvolvimento e aplicação de opções seguras e eficazes. Além disso, estudos contínuos com as drogas mencionadas devem ser realizados para avaliar seus efeitos e eficácia a longo prazo.

**Palavras-chave:** Anemia falciforme; L-glutamina; Crizanlizumabe; Voxelotor; CRISPR-Cas9.

## ABSTRACT

Sickle cell anemia (SCA) is a hereditary disease caused by a mutation in the beta-globin chain gene, resulting from the substitution of the nitrogenous base adenine for thymine, and primarily affecting people of African descent. This mutation leads to the deformability of red blood cells, which acquire a sickle shape, and cause blockage of blood vessels, resulting in intense pain and organ damage. This review aims to conduct an analysis of experimental and clinical studies, evaluating the efficacy and safety of the application of new potential treatments for SCA. Data collection was based on articles published in platforms such as Google Scholar, PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), using as inclusion criteria studies on the use of new therapeutic approaches in sickle cell patients, and excluding duplicated studies or those without relevant clinical data. The studies showed that the treatments discussed in this work represent significant advances in the treatment of SCA, with clear benefits such as the reduction of vaso-occlusive crises, a decrease in acute chest syndrome, and fewer hospital admissions, as well as improvements in hemoglobin levels and patients' quality of life. Some patients experienced mild adverse reactions, and in the case of Crizanlizumab, the failure to prove its efficacy led to the cancellation of its registration. Gene editing, which offers curative potential, still faces risks of off-target effects and technical complexity. Finally, it is crucial to highlight that access to a cure for SCA remains limited. Therefore, new efforts must be directed toward the development and application of safe and effective options. Additionally, ongoing studies with the mentioned drugs should be conducted to evaluate their long-term effects and efficacy.

**Keywords:** Sickle cell anemia; L-glutamine; Crizanlizumab; Voxelotor; CRISPR-Cas9.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Mapa do número estimado de nascimentos com anemia falciforme	15
Figura 2 –	Revisão esquemática da fisiopatologia da doença falciforme	17
Figura 3 –	Complicações clínicas da doença falciforme	19
Figura 4 –	Representação da transfusão sanguínea	23
Figura 5 –	Representação do transplante de medula óssea	23
Figura 6 –	Representação do medicamento Hidroxiureia	24
Figura 7 –	Representação do medicamento L-glutamina	28
Figura 8 –	Representação do medicamento Crizanlizumabe	32
Figura 9 –	Representação do medicamento Voxelotor	35
Figura 10 –	Representação da terapia gênica	38

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Resultados observados no ensaio controlado com o medicamento L-glutamina para anemia falciforme	30
Tabela 2 –	Resultados observados no ensaio controlado com o medicamento L-glutamina para anemia falciforme	31
Tabela 3 –	Resultados observados no estudo SUSTAIN com o medicamento Crizanlizumabe para anemia falciforme	33
Tabela 4 –	Resultados observados no estudo HOPE com o medicamento Voxelotor para anemia falciforme	36

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

$\alpha$	Alfa
$\beta$	Beta
$\gamma$	Gama
ABHH	Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular
AF	Anemia Falciforme
AINE	Anti-inflamatórios não esteroidais
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CHMP	Comitê de Medicamentos para Uso Humano ( <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> )
CRISPR	Repetições Palindrômicas Curtas Agrupadas e Regularmente Interespaçadas
CHTs	Células-tronco hematopoiéticas
CVO	Crises Vaso-oclusivas
DECH	Doença do enxerto contra o hospedeiro
dHbS	Hemoglobina desoxigenada
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EMA	Agência Europeia de Medicamentos ( <i>European Medicines Agency</i> )
FDA	Administração de Alimentos e Medicamentos ( <i>Food and Drug Administration</i> )
G-CSF	Fator estimulador de colônias de granulócitos
gRNA	RNA guia único
GSH	Glutathiona reduzida
HB	Hemoglobina
HbAS	Traço falciforme
HBB	Subunidade beta da hemoglobina
HbF	Hemoglobina Fetal
HbS	Hemoglobina S
HDR	Reparo dirigido por homologia
HLA	Antígeno Leucocitário Humano ( <i>Human Leukocyte Antigen</i> )
HU	Hidroxiureia
HPFH	Persistência hereditária de hemoglobina fetal
MSH	Estudo Multicêntrico de Hidroxiureia ( <i>Multicenter Study of</i>

*Hydroxycarbamide)*

NADPH	Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina
NHEJ	União de extremidades não-homólogas
OHbS	Hemoglobina oxigenada
ON	Óxido Nítrico
PSGL-1	Ligante-1 da Glicoproteína P-selectina
RNA	Ácido ribonucleico
SciELO	Scientific Electronic Library Online
STA	Síndrome torácica aguda
TCTH	Transplante de células-tronco hematopoiéticas
TG	Terapia Gênica

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>13</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b>	<b>15</b>
<b>2.1</b>	<b>Anemia falciforme</b>	<b>15</b>
2.1.1	Fisiopatologia e epidemiologia	15
2.1.2	Complicações clínicas	18
2.1.3	Tratamentos	21
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>26</b>
<b>3.1</b>	<b>Objetivo geral</b>	<b>26</b>
<b>3.2</b>	<b>Objetivos específicos</b>	<b>26</b>
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA</b>	<b>27</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>28</b>
<b>5.1</b>	<b>L-glutamina</b>	<b>28</b>
<b>5.2</b>	<b>Crizanlizumabe</b>	<b>31</b>
<b>5.3</b>	<b>Voxelotor</b>	<b>34</b>
<b>5.4</b>	<b>Edição gênica (CRISPR-Cas9)</b>	<b>37</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>41</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>42</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A Anemia Falciforme (AF), primeira doença molecular humana relatada, é caracterizada pela presença, em homozigose, de uma mutação que leva à formação da hemoglobina S (Hb S). Foi descrita primeiramente por James B. Herrick em novembro de 1910, ao observar “glóbulos vermelhos peculiares, alongados e em forma de foice” em um estudante de odontologia originário de Granada. A HbS surge por conta da substituição do ácido glutâmico pela valina na posição 6 da cadeia  $\beta$ -globina da hemoglobina, a qual ocorre devido à troca das bases adenina por uma timina no códon 6 (Williams; Thein, 2018). A polimerização da HbS sob condições de baixa tensão de oxigênio, acarreta em alterações na estrutura e função dos eritrócitos, desencadeando as consequências fisiopatológicas da doença e na mudança de formato da hemácia, assumindo uma aparência de foice. Esta falcização pode ser reversível, desde que a membrana da célula não esteja definitivamente alterada, por meio da oxigenação (Batista; Andrade, 2008).

A AF integra um grupo de doenças falciformes, constituído por vários genótipos caracterizados pela predominância da hemoglobina S, alguns exemplos são: HbS/Talassemia (alfa/beta), HbSC, HbSD, HbS/Persistência da hemoglobina fetal, além da HbSS (anemia falciforme). No Brasil, é a doença hereditária monogênica mais comum, acometendo principalmente afrodescendentes e sendo mais frequente nas regiões Norte e Nordeste do país (Batista; Andrade, 2008). A crise vaso-oclusiva apresenta-se como a principal complicação em pacientes com anemia falciforme. Crises algicas e hemolíticas, úlceras de membros inferiores; síndrome torácica aguda (STA), sequestro esplênico, priapismo, necrose asséptica de fêmur, retinopatia, insuficiência renal crônica, autoesplenectomia, acidente vascular cerebral, são algumas outras manifestações clínicas observadas em pacientes (Galiza Neto; Pitombeira, 2003). Seu diagnóstico pode ser obtido precocemente durante a triagem neonatal com a realização do Teste do Pezinho, que inclui a eletroforese de hemoglobina (Cançado; Jesus, 2007).

Os avanços nos cuidados médicos gerais, no diagnóstico precoce e no tratamento abrangente levaram a melhorias substanciais na expectativa de vida de indivíduos com AF em países de alta renda. Atualmente, o transplante de células-

tronco hematopoiéticas apresenta-se como a única alternativa de cura para a doença, entretanto, esta terapia é limitada pela escassez de doadores adequados (Kato *et al.*, 2018). Apesar disso, ao longo das últimas décadas, o tratamento de pacientes falcêmicos alcançou avanços significativos, culminando no desenvolvimento de diversas abordagens terapêuticas inovadoras. Métodos mais convencionais, como transfusões sanguíneas, transplante de medula óssea e o uso de Hidroxiureia, já são fortemente utilizados e apresentam grande impacto na qualidade de vida dos pacientes, reduzindo o número de crises vaso-oclusivas (CVOs). A Hidroxiureia foi aprovada pela FDA (*Food and Drug Administration*) em 1998 para tratamento de adultos e em 2017 para crianças, com o objetivo de reduzir a frequência das crises de dor e a necessidade de transfusões sanguíneas. Este medicamento é um inibidor da ribonucleotídeo redutase com múltiplos efeitos fisiológicos, atua aumentando a expressão de hemoglobina fetal através da eritropoiese em estresse, reduzindo a inflamação, aumentando o óxido nítrico e diminuindo a adesão celular (Brandow; Liem, 2022).

Além disso, tratamentos mais recentes vêm se mostrando bastante promissores. Nos últimos anos, alguns novos medicamentos foram incluídos na lista de aprovados pela FDA: o Crizanlizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado que age se ligando à P-selectina e bloqueando a adesão de eritrócitos, neutrófilos e plaquetas ativadas, reduzindo assim a frequência de CVO (Cisneros; Thein, 2020); o Voxelotor, um modificador alostérico de primeira classe da HbS que aumenta a afinidade pelo oxigênio (Brandow; Liem, 2022); e a L-glutamina, um aminoácido que atua aumentando o potencial redox e diminuindo o estresse oxidativo nos glóbulos vermelhos falciformes (Han; Saraf; Gordeuk, 2020).

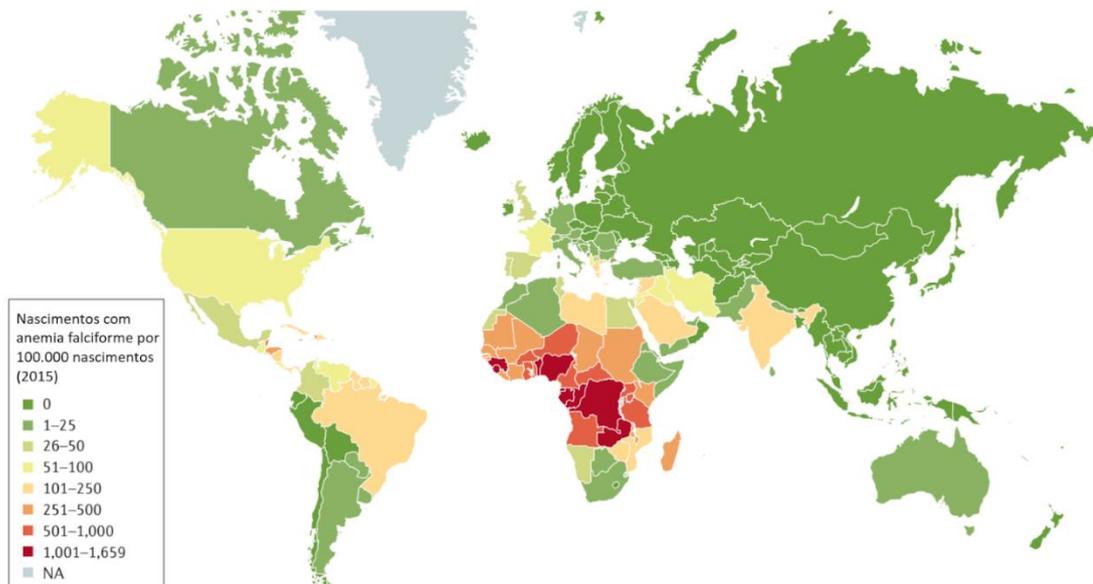
Em contraste às terapias mais convencionais, a edição gênica oferece o potencial de modificar permanentemente genes causadores de doenças por meio de alterações precisas de sequências específicas. Várias estratégias de edição genética mostraram-se promissoras em estudos pré-clínicos recentes. Pesquisas utilizando o sistema CRISPR-Cas9 visam a cura da AF através da correção curativa da mutação na  $\beta$ -globina (HBB) e a indução da hemoglobina fetal para reverter a falcização (Park; Bao, 2021).

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 Anemia falciforme

#### 2.1.1 Fisiopatologia e epidemiologia

A distribuição global da HbS é indicativa de dois fatores: a seleção de portadores através de sua vantagem de sobrevivência em regiões endêmicas de malária e a migração subsequente. A sobreposição entre a distribuição geográfica do alelo  $\beta^S$  e a endemia da malária na África Subsaariana levou, na década de 1950, à hipótese de que indivíduos com HbAS (portador heterozigoto – traço falciforme) poderiam estar protegidos contra a malária por *Plasmodium falciparum*. Atualmente, há evidências claras sobre esta proteção, o que explica as altas frequências do alelo  $\beta^S$  observadas em toda a África Subsaariana e em partes do Mediterrâneo, do Oriente Médio e da Índia (**Figura 1**). Nos estados brasileiros, a incidência de AF em recém-nascidos varia substancialmente, o que reflete a heterogeneidade étnica da população (Rees; Williams; Gladwin, 2010; Kato *et al.*, 2018).



**Figura 1:** Mapa do número estimado de nascimentos com anemia falciforme por 100.000 nascimentos por país em 2015. NA, não aplicável. Fonte: Adaptado de (Kato *et al.*, 2018)

A hemoglobina é a proteína responsável pelo transporte de oxigênio ( $O_2$ ) por todo o organismo. A Hb humana é formada por dois pares de cadeias de globina, cada uma com um grupo heme ligado. Quatro das sete cadeias globínicas sintetizadas em indivíduos normais são hemoglobinas embrionárias transitórias denominadas Hb

Gower 1, Hb Gower 2, Hb Portland 1 e Hb Portland 2. Durante o período fetal, a hemoglobina fetal (Hb F) (composta por duas cadeias alfa ( $\alpha$ ) e duas cadeias gama ( $\gamma$ )) é a hemoglobina predominante; já em adultos e crianças, a Hb A, composta por quatro subunidades de proteínas globina (sendo duas subunidades alfa ( $\alpha$ ) e duas subunidades beta ( $\beta$ )), é encontrada majoritariamente (Bain *et al.*, 2011).

A anemia falciforme é definida como um distúrbio multissistêmico causado por uma única mutação genética. Caracterizada como uma doença hereditária, é expressa quando ocorre a homozigose para a mutação que causa a formação da Hb S. Quando desoxigenada, a HbS polimeriza, danificando o eritrócito e fazendo com que ele perca cátions e água. Esse dano no eritrócito tem como consequência a alteração de sua morfologia, gerando o caráter falciforme. Além das modificações morfológicas, essa alteração também desencadeia anormalidades nas características reológicas e na expressão de moléculas de adesão, causando anemia hemolítica e podendo resultar no bloqueio de pequenos vasos sanguíneos, que por sua vez causam vaso-oclusão (Piel; Steinberg; Rees, 2017).

O surgimento da HbS é ocasionado pela simples troca de um único aminoácido na composição da cadeia beta globínica (Galiza Neto; Pitombeira, 2003). Esta troca é gerada por uma mutação genética no gene HBB, em que o 17º nucleotídeo é alterado de timina para adenina, levando assim a troca do 6º aminoácido da cadeia  $\beta$ -globínica, saindo de ácido glutâmico para valina. Esta mutação produz uma região hidrofóbica no tetrâmero de HbS desoxigenado ocasionando uma ligação entre as cadeias  $\beta$ 1 e  $\beta$ 2 de duas moléculas de hemoglobina (Rees; Williams; Gladwin, 2010). A polimerização da HbS (**Figura 2**), principal evento relacionado às múltiplas consequências fisiopatológicas da AF, ativa a desidratação mediada pelo influxo de cálcio, aumentando a concentração de hemoglobina intracelular, exacerbando ainda mais a polimerização, tendo como consequência eritrócitos irreversivelmente distorcidos (Williams; Thein, 2018). Os polímeros de HbS rapidamente crescem formando longas fibras que aumentam a rigidez celular e deformam a membrana dos glóbulos vermelhos, levando à falcização eritrocitária, falha energética celular e estresse, desidratação, reologia comprometida e hemólise prematura. A reologia do sangue é determinada pelo hematócrito, pela viscosidade plasmática e pela deformabilidade dos eritrócitos. O aumento da viscosidade plasmática, que ocorre

como resultado da hemólise crônica e da redução da deformabilidade dos eritrócitos falcizados devido à polimerização e desidratação da Hb, contribui para o fluxo sanguíneo prejudicado através dos capilares e vênulas pós-capilares de tecidos com alta demanda de oxigênio (Sundd; Gladwin; Novelli, 2019).

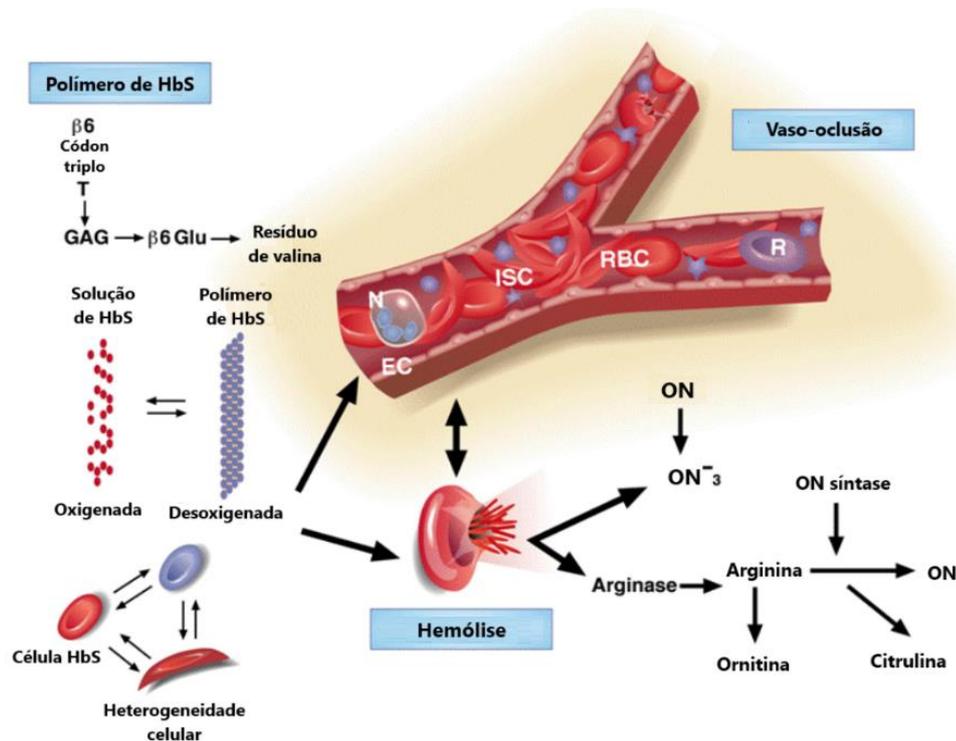


Figura 2: Revisão esquemática da fisiopatologia da doença falciforme. Fonte: Adaptado de (Steinberg, 2008)

Os eritrócitos falciformes são células altamente frágeis, possuindo uma vida útil de 16 dias comparados aos 120 dos glóbulos vermelhos normais, e a liberação contínua de hemoglobina livre de hemácias hemolisadas interfere na biodisponibilidade do óxido nítrico (ON), contribuindo para a patologia (Williams; Thein, 2018). As hemácias falciformes apresentam várias diferenças em relação às hemácias normais. Isto é resultado de danos na membrana e da distribuição celular heterogênea da HbF. Altos níveis de HbF inibem a polimerização da HbS e sua concentração dentro de cada célula. Entretanto, as concentrações de HbF variam entre os pacientes com AF e entre os eritrócitos de cada indivíduo. Além disso, a distribuição de HbF entre todas as células influencia a heterogeneidade dos eritrócitos na circulação (Steinberg, 2008).

A hemoglobina livre de células e a enzima arginase-1 liberadas durante a hemólise intravascular levam à depleção de ON, promovem vasoconstrição, disfunção

endotelial e remodelação vascular. Além disso, a hemoglobina livre e o grupo heme também promovem estresse oxidativo e danos à membrana tanto na vasculatura quanto nos eritrócitos, o que leva à ativação endotelial e ao aumento da adesão dos eritrócitos falciformes ao endotélio. O endotélio ativado libera uma infinidade de mediadores inflamatórios, como moléculas de adesão endotelial, P- e E-selectinas, que criam um estado pró-inflamatório e liberam peptídeos vasoativos, como a endotelina-1, que promovem vasoconstrição. Neutrófilos e plaquetas ativados apresentam maior adesão ao endotélio e às hemácias falciformes, principalmente nas vênulas pós-capilares, e provavelmente promovem a vaso-oclusão, diminuindo a taxa de fluxo sanguíneo através da microvasculatura (Veluswamy *et al.*, 2019). O processo de vaso-oclusão ocorre quando os eritrócitos falciformes ficam mecanicamente sequestrados na microcirculação causando impasses que resultam em hipoxemia tecidual local e na interrupção da perfusão tecidual normal. A obstrução pode ocorrer primeiro nas pequenas vênulas pós-capilares pelo aprisionamento das células falciformes e sua adesão ao endotélio vascular, com o subsequente alojamento de densos eritrócitos falciformes, leucócitos e plaquetas. No entanto, não está claro se este é o mecanismo de vaso-oclusão em todos os tecidos (Steinberg, 2008).

A anemia hemolítica varia em intensidade entre os genótipos da doença falciforme, sendo mais grave em pacientes com anemia falciforme e menos grave em indivíduos com anemia falciforme, talassemia  $\alpha$  concomitante e talassemia HbS- $\beta^0$ . A hemólise ocorre principalmente por via extravascular devido à eritrofagocitose pelas células reticuloendoteliais que reconhecem o eritrócito falciforme danificado. No entanto, a destruição dos glóbulos vermelhos pode ocorrer por via intravascular, e a quantidade de hemólise intravascular varia entre os pacientes, representando desde muito pouco até 30% da hemólise total (Steinberg, 2008).

### 2.1.2 Complicações clínicas

A AF é uma condição sistêmica, com complicações bem descritas que afetam praticamente todos os órgãos (**Figura 3**) (Azar; Wong, 2016). A falcização influencia intensamente o fluxo sanguíneo, aumentando sua viscosidade. Por conta dessa alta viscosidade, os eritrócitos falciformes têm sua capacidade de adesão ao endotélio vascular aumentada, podendo isto ser devido às forças eletrostáticas.

Devido ao grande número de eritrócitos aderidos à superfície endotelial, a luz dos capilares é reduzida, provocando estase. Como consequência deste processo, ocorre hipóxia tecidual, levando mais moléculas de HbS no estado desoxigenado, piorando a situação circulatória e lesando os tecidos, os quais podem sofrer infartos com necrose e formação de fibrose, principalmente no baço, medula óssea e placenta. Esses eventos podem causar lesões tissulares agudas, com crises dolorosas e também cronificadas (Manfredini *et al.*, 2007).

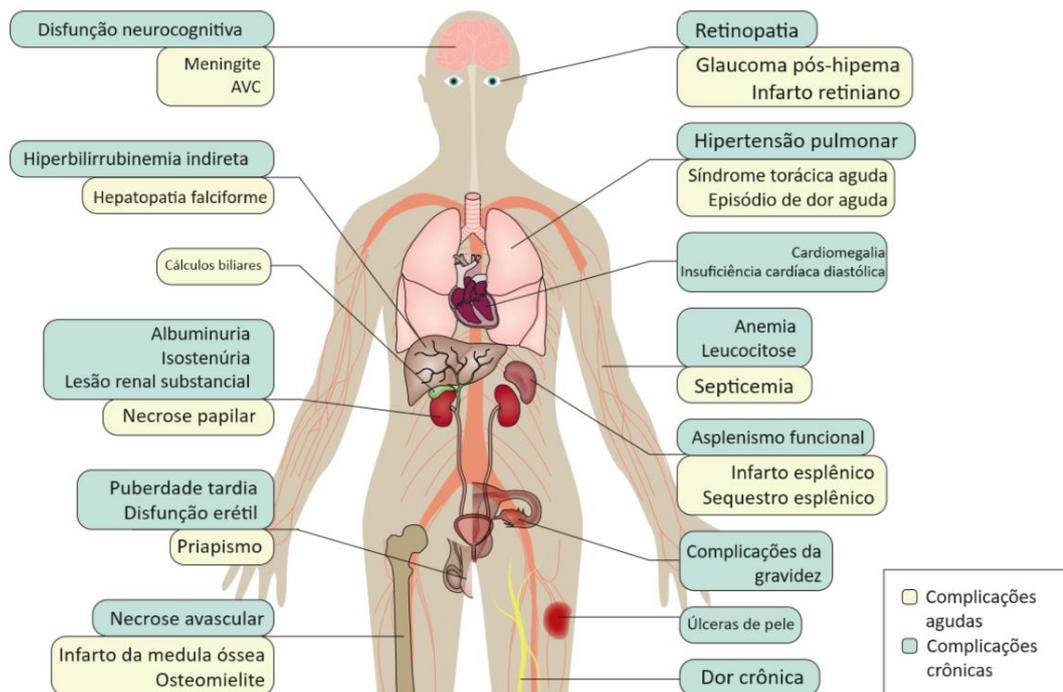


Figura 3: Complicações clínicas da doença falciforme. Fonte: Adaptado de (Kato *et al.*, 2018)

Pacientes falcêmicos podem apresentar inúmeras complicações clínicas, sendo a mais comum delas a crise álgica, ou crise vaso-oclusiva (CVO), sendo responsável por cerca de 90% das internações hospitalares entre os pacientes. Estas, além de reduzir a qualidade de vida, são um potencializador do risco de morte destes indivíduos. Logo, realizar a prevenção destas crises poderia minimizar ou prevenir danos nos tecidos e órgãos e diminuir o risco subsequente de morte entre pacientes com doença falciforme (Ataga *et al.*, 2017). Acredita-se que as crises sejam causadas por oclusão vascular na microcirculação, aumento da inflamação e alterações na nocicepção. O surgimento da CVO é imprevisível, podendo apresentar-se após desidratação, exposição ao frio, estresse emocional, exercício físico, uso de álcool ou

diuréticos, acidose ou hipóxia. As regiões mais afetadas por estas crises são a região lombar (48,6%), fêmur (29,5%) e joelhos (20,8%). Além da dor, são comuns o edema, o calor, a hiperemia e a restrição de movimento. A CVO pode ser dividida em quatro fases: 1. Pródromo: paciente apresenta parestesias nos sítios posteriormente afetados pela dor; pode durar até 2 dias; 2. Fase inicial do infarto: caracterizada pelo início da dor, que aumenta gradualmente até um pico no segundo ou terceiro dia. 3. Fase pós-infarto: dor forte persistente, com sinais e sintomas de inflamação proeminentes. 4. Fase de resolução (pós-crise): a dor diminui gradualmente em um a dois dias (Brunetta *et al.*, 2010; Ataga *et al.*, 2017).

Outras manifestações clínicas tradicionalmente observadas em doentes falcêmicos incluem sinais e sintomas como: Hiperhemólise, caracterizada pela queda acentuada na hemoglobina com evidente aumento da taxa hemolítica, e sendo, na maioria das vezes, acompanhada por evidências de aumento da produção de glóbulos vermelhos; Sequestro esplênico agudo, complicação responsável por grande mortalidade em crianças com anemia falciforme, ocorre devido ao aprisionamento de eritrócitos falciformes e outros constituintes do sangue, que resulta em um baço sensível, de rápido crescimento e, às vezes, maciço, o que pode levar ao choque devido à perda de volume circulante efetivo. Ocasionalmente, doentes falciformes podem desenvolver aplasia transitória grave de glóbulos vermelhos, as quais podem ser desencadeadas por diversos processo infeccioso ou inflamatório, entre as causas infecciosas, a infecção por parvovírus B19 classicamente causa a reticulocitopenia mais grave, frequentemente em níveis <20.000/uL (Ballas *et al.*, 2009).

Existe, na AF, um risco significativo de acidentes vasculares cerebrais isquêmicos e hemorrágicos, além de um elevado risco de infecções graves, como meningite e infecções pneumocócicas invasivas, cuja causa acredita-se que seja devido à redução da função do baço e a disfunção dos granulócitos neutrófilos. Os pacientes também podem apresentar um risco significativo de desenvolver uma série de sequelas crônicas tardias, o que inclui um risco aumentado de doenças cardíacas e pulmonares, doenças renais, problemas no quadril após necrose avascular, consequências cognitivas, retinopatia, oclusão da artéria central da retina e descolamento de retina. STA, clinicamente semelhante à pneumonia, onde o paciente apresenta dor torácica, febre, sintomas respiratórios, hipoxemia, e infiltrados pulmonares consolidados em pelo menos um segmento pulmonar completo

mostrados em radiografias, também são frequentes. Além destas manifestações, priapismo — ereção involuntária, persistente e dolorosa —, ocorre pelo menos uma vez em até 35% dos meninos e homens com doença falciforme. Crises epiléticas ocorrem aproximadamente duas a três vezes mais frequentemente do que no resto da população (Vinnés *et al.*, 2023).

Um outro problema menos relatado nos pacientes falciformes é referente ao fato de tais indivíduos viverem sob condições de estresse psicossocial. Esses pacientes não estão apenas sobrecarregados pelo fato de serem portadores de uma doença crônica, mas também convivem com o problema da natureza de sua doença cuja repetição das crises afetam seu desempenho, tanto na escola, quanto no trabalho, além de reduzir potencialmente sua autoconfiança (Manfredini *et al.*, 2007).

### 2.1.3 Tratamentos

Na última década, a expectativa de vida potencial da doença falciforme melhorou acentuadamente, em grande parte como resultado da triagem neonatal, imunizações, melhor detecção e tratamento de infecções e medicamentos modificadores da doença, como a hidroxiureia (Azar; Wong, 2016). Seu tratamento requer diagnóstico precoce, prevenção de complicações e manejo de danos aos órgãos-alvo, e tem como princípio fundamental aliviar os sintomas e proporcionar uma melhor qualidade de vida, reduzindo as crises de dores e controlando a anemia.

No Brasil, em 16 de agosto de 2005 foi publicada a Portaria de nº 1.391, que institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde, as diretrizes para a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme e outras Hemoglobinopatias. Dessa forma, o diagnóstico neonatal, o tratamento imediato (vacinação e penicilina profilática) e a orientação sobre o diagnóstico precoce do sequestro esplênico pelas mães ou cuidadoras têm ajudado a reduzir a mortalidade infantil nos primeiros cinco anos de vida (Cançado; Jesus, 2007).

O tratamento da AF baseia-se no diagnóstico preciso, na compreensão da fisiopatologia da doença, mas, principalmente, na prevenção e nos cuidados médicos. O tratamento profilático consiste nas seguintes medidas preventivas: Imunização, com ênfase à vacinação contra pneumococo, *Haemophilus influenzae* e Hepatite B;

Administração de penicilina profilática; Hidratação, visto que doentes falciformes são susceptíveis à desidratação pela incapacidade de concentrar a urina e a consequente perda excessiva de água; Nutrição, por estarem sujeitos à superposição de anemia megaloblástica, principalmente em dietas pobre em folato; Apoio psicossocial, visando auxiliar a adaptação destes indivíduos; e, quando necessário, a Terapia Transfusional apresenta-se como um recurso terapêutico de grande importância (Batista; Andrade, 2008).

Para o manejo da dor aguda, o principal objetivo é fornecer analgesia suficiente para que os pacientes retornem à sua função habitual, o que pode significar a resolução completa da dor para alguns ou retornar à dor crônica basal para outros. (Brandow; Liem, 2022). Juntamente a isto, para o manejo da CVO, recomenda-se usualmente a hidratação do paciente com soluções hipotônicas até atingir o estado de euvolemia. Também pode ser necessário a oxigenioterapia e a terapia transfusional (Brunetta *et al.*, 2010).

A analgesia pode ser feita com analgésicos comuns como dipirona e paracetamol em casos de dores de intensidade leve. Anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) apesar de grande eficácia para o controle da dor, devem ser utilizados cautelosamente, devido ao possível comprometimento renal secundário à doença de base. Opioides devem ser utilizados em casos de dores com intensidade moderada a alta. Agonistas como a morfina (droga de escolha para analgesia rápida), a hidromorfona, a oxicodona, o fentanil (endovenoso ou transdérmico) também apresentam eficácia no controle da dor (Brunetta *et al.*, 2010).

A transfusão de sangue (**Figura 4**) melhora a capacidade de transporte de oxigênio e melhora a perfusão microvascular, diminuindo o percentual de HbS, reduzindo a chance de formação de polímeros de HbS e, conseqüentemente, a falcização das células vermelhas. Entretanto, esta estratégia apresenta riscos de aloimunização, reação transfusional hemolítica e sobrecarga transfusional de ferro (Cisneros; Thein, 2020).

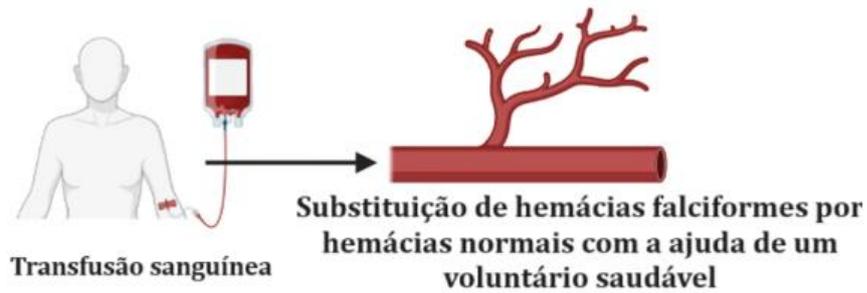


Figura 4: Representação da transfusão sanguínea utilizada no tratamento da anemia falciforme. Fonte: Adaptado de (Acharya *et al.*, 2023)

Até o momento, a única abordagem terapêutica eficaz para tratamento curativo da AF continua sendo o transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH). O TCTH (**Figura 5**) tem como principal objetivo restabelecer uma hematopoese normal, eliminando as obstruções vasculares causadas pelas hemácias falcizadas e a lesão crônica e recorrente do endotélio vascular (Pieroni *et al.*, 2007). Porém, a realização do transplante é severamente limitada devido à falta de disponibilidade de doadores compatíveis, onde apenas 18% candidatos em potencial terão um doador HLA (antígenos leucocitários humanos) compatível, além de não ser não uniformemente acessível, e com elevada morbidade quimioterápica pré-transplante (Silva; Salim, 2022; Cisneros; Thein, 2020). O procedimento envolve riscos significativos, incluindo infecções e DECH (doença do enxerto contra o hospedeiro), sendo essa a principal causa de morte, principalmente em transplante não-relacionado (Pieroni *et al.*, 2007). Ademais, esta abordagem apresenta um índice de 90% de cura, quando realizado com um irmão compatível, e com uma mortalidade em torno de 5%. Já os transplantes realizados com doadores não aparentados ainda são considerados apenas experimentais (Toledo, 2015).

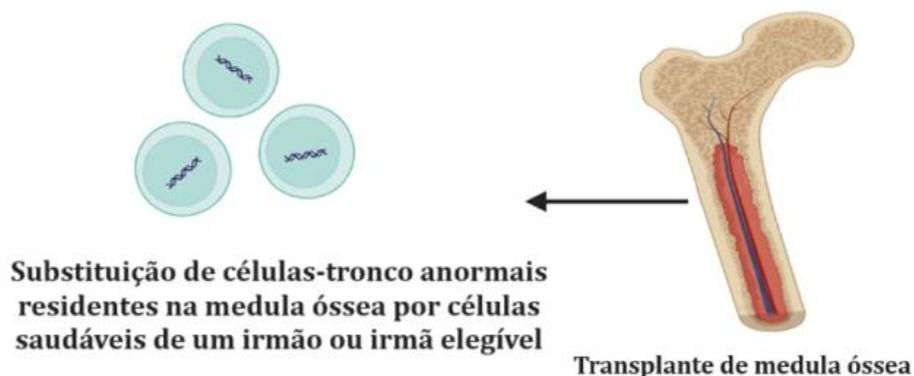


Figura 5: Representação do transplante de medula óssea utilizado no tratamento da anemia falciforme. Fonte: Adaptado de (Acharya *et al.*, 2023)

Diversos ensaios têm relatado que a alta concentração de HbF em pacientes falcêmicos é especialmente eficaz na proteção contra os eventos de falcização de eritrócitos e vaso-oclusão, indicando sua atuação um fator moderador das consequências clínicas deste processo (Silva; Shimauti, 2006).

A Hidroxiureia (HU), também conhecida como hidroxycarbamida, um inibidor da ribonucleotídeo redutase, foi o primeiro medicamento aprovado pela FDA para o tratamento da AF. Aprovada em 1998 para tratamento de adultos e em 2017 para crianças, seu objetivo é reduzir a frequência das crises de dor e a necessidade de transfusões sanguíneas. Uma droga utilizada no tratamento das neoplasias hematológicas e administrada como forma alternativa ao tratamento convencional das doenças falciformes, age induzindo o aumento da síntese de Hb F através da eritropoiese em estresse, sem causar efeitos adversos severos em adultos e aumentando o volume de hemácias, reduzindo assim a probabilidade de polimerização da HbS (**Figura 6**). Além de aumentar o óxido nítrico e diminuir a adesão celular (Brandow; Liem, 2022; Carden; Little, 2019; Silva; Shimauti, 2006). Durante pesquisas para o desenvolvimento de agentes para tratamento clínico, apresentou-se como o mais adequado para ensaios clínicos, quando comparado com outros agentes citotóxicos que demonstraram efeitos semelhantes. Em 1995, o “*Multicenter Study of Hydroxycarbamide in Patients with Sickle Cell Anemia*” (MSH) foi finalizado e demonstrou o benefício clínico da HU na diminuição dos episódios de dor por CVO em 50% dos pacientes adultos (Pace; Starlard-Davenport; Kutlar, 2021).

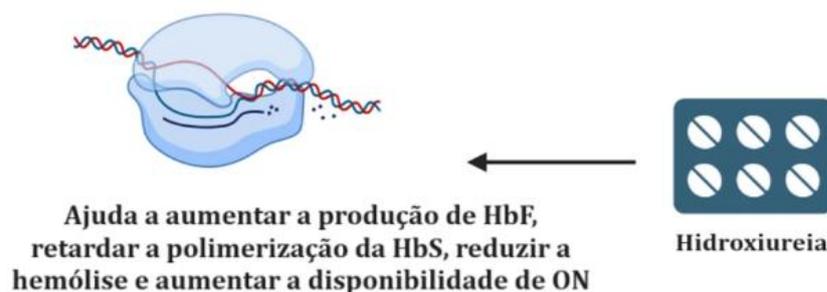


Figura 6: Representação do medicamento Hidroxiureia utilizado no tratamento da anemia falciforme.  
Fonte: Adaptado de (Acharya *et al.*, 2023)

Apesar destas vantagens, a adesão à HU não ocorre de maneira eficaz e a subutilização continua a ser um desafio. Acredita-se que as razões para a baixa adesão à HU incluem: esquecimento, preocupações com efeitos colaterais, falta de

envolvimento do paciente na tomada de decisões e dificuldades na obtenção de recargas (Badawy *et al.*, 2016).

Embora estes tratamentos disponíveis possam aliviar os sintomas consequentes da AF, com exceção do TCTH, eles não apresentam eficácia curativa para a patologia, além de apresentarem efeitos colaterais significativos.

Com esse objetivo, novas alternativas de tratamento para a AF têm surgido nos últimos anos. Entre essas opções está a L-glutamina, um aminoácido aprovado para uso, ajuda a reduzir o estresse oxidativo nos eritrócitos, diminuindo a frequência das crises dolorosas. O Crizanlizumabe, um anticorpo monoclonal que se liga à P-selectina e ajuda a reduzir as CVOs ao prevenir a adesão das células sanguíneas aos vasos. O Voxelotor, outro tratamento inovador, atua inibindo a polimerização da HbS, aumentando a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, o que reduz e melhora os níveis de Hb. Além disso, a edição gênica, particularmente com a tecnologia CRISPR-Cas9, representa uma abordagem promissora que visa a cura permanente da doença através da correção da mutação causadora ou através da indução da produção de HbF. Essas novas terapias representam avanços significativos no tratamento da AF, proporcionando uma melhora na qualidade de vida dos pacientes e abrindo caminho para abordagens terapêuticas ainda mais eficazes no futuro (Leibovitch *et al.*, 2022).

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Realizar uma revisão bibliográfica abrangente sobre as mais recentes abordagens terapêuticas utilizadas para o tratamento de pacientes com anemia falciforme, com foco em tratamentos inovadores, como L-glutamina, Crizanlizumabe, Voxelotor, e Edição gênica (CRISPR-Cas9).

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Revisar estudos experimentais e clínicos que explorem a aplicação das novas terapias no tratamento da anemia falciforme.
  
- Analisar a eficácia e segurança dos novos tratamentos.
  
- Oferecer uma visão abrangente do panorama atual de tratamentos para pacientes com anemia falciforme.

#### 4. METODOLOGIA

Para esta revisão de literatura foram utilizados dados obtidos mediante plataformas científicas como: Google Acadêmico, PubMed e Scientific Electronic Library Online (SCIELO).

Foram selecionados artigos e estudos clínicos publicados dentro do recorte temporal de 2003 a 2024. Foram utilizados para a busca os seguintes descritores, tal como seus correspondentes em inglês nas bases de dados: “Anemia falciforme”, “L-glutamina”, “Crizanlizumabe”, “Voxelotor”, “Terapia gênica” e “CRISPR-Cas9 na anemia falciforme”.

Os critérios de inclusão abrangeram estudos que abordassem novas terapias para o tratamento da anemia falciforme, especificamente focando nos tratamentos com L-glutamina, Crizanlizumabe, Voxelotor e edição gênica utilizando CRISPR-Cas9. Foram excluídos artigos que não apresentavam dados clínicos relevantes, estudos repetidos ou que não tinham relação com o tema.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 L-glutamina

A glutamina, um precursor essencial na biossíntese de NADPH, é metabolizada para o glutamato, substrato da glutathione (GSH), durante o processo de produção de NADPH. A mesma desempenha um papel antioxidante através da preservação do NADPH intracelular, tornando-se um aminoácido importante para a homeostase do GSH. As concentrações celulares de GSH são significativamente reduzidas em resposta à desnutrição proteica, estresse oxidativo, envelhecimento e muitas condições patológicas, incluindo a anemia falciforme. Muitas das alterações no ambiente redox conhecidas por ocorrerem na AF podem impactar a homeostase global do GSH, incluindo a atividade enzimática diminuída da glutathione peroxidase, catalase e GSH redutase, atividade prejudicada da via das pentoses fosfato, aumento da geração de superóxidos e radicais livres, diminuição da biodisponibilidade de ON e diminuição do potencial redox do NAD. Além disso, a depleção de GSH nos eritrócitos foi associada à hemólise, sugerindo um papel direto na viabilidade dos eritrócitos (Morris *et al.*, 2008).

Em julho de 2017, a L-glutamina, um agente oral, foi aprovada pela FDA para tratamento da AF. Estudos anteriores apontaram que a sua administração protege contra a adesão das células vermelhas do sangue em pacientes falciformes (**Figura 7**) (Leibovitch *et al.*, 2022; Katoch *et al.*, 2023).

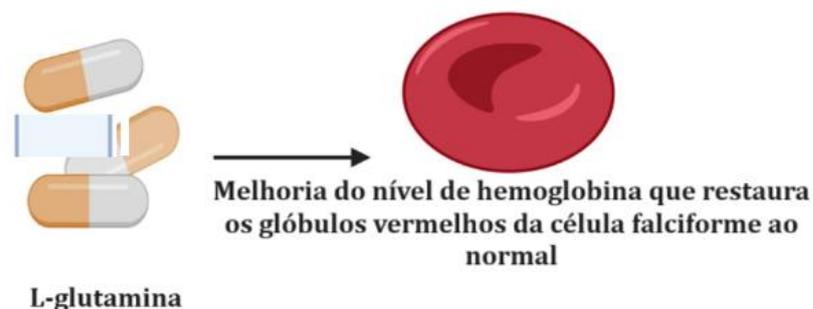


Figura 7: Representação do medicamento L-glutamina utilizado no tratamento da anemia falciforme. Fonte: Adaptado de (Acharya *et al.*, 2023)

Após a realização de dois ensaios pilotos, em 2014, o primeiro ensaio controlado de L-glutamina para anemia falciforme foi relatado. Um estudo multicêntrico randomizado (1:1), de fase II, duplo-cego, controlado por placebo,

projetado com o objetivo de avaliar a segurança e eficácia da terapia oral com L-glutamina para pacientes com anemia falciforme ou  $\beta^\circ$ -talassemia falciforme e que tiveram pelo menos 2 crises de dor durante o ano anterior. O estudo envolveu 81 pacientes, com no mínimo 5 anos de idade, para receberem o medicamento oral (0,3 g/kg duas vezes ao dia, até um máximo de 30 g/dia) ou placebo por um período de 48 semanas. Ao fim das 48 semanas de tratamento, a dose recebida foi gradualmente reduzida a zero ao longo de um período de 3 semanas antes de retornarem para a visita final 2 semanas após a dose final do estudo (Niihara *et al.*, 2014).

Do total, dados de 19 pacientes não foram incluídos. A medida de desfecho primário foi o número de eventos dolorosos vaso-oclusivos até a semana 48. Para os 62 pacientes avaliáveis, o número médio de crises dolorosas foi de 2,5 e 5,5 para os grupos de L-glutamina e placebo, respectivamente, na semana 24 ( $p = 0,060$ ). O número médio de crises dolorosas foi de 4,5 no grupo de L-glutamina e 10,8 no grupo de placebo até a Semana 48 ( $p = 0,076$ ). Em análises secundárias, houve uma redução significativa no número de hospitalizações no grupo da L-glutamina na semana 24 ( $p = 0,04$ ), mas não na semana 48 ( $p = 0,07$ ) (**Tabela 1**). Não houve mudanças na hemoglobina ou contagens de reticulócitos, embora estes não tenham sido reportados numericamente. Também foi relatada uma melhoria na morfologia dos eritrócitos (*in vivo*). Eventos adversos leves e graves foram relatados de forma semelhante entre os grupos de tratamento com L-glutamina e placebo e estavam mais comumente relacionados a crises falciformes. Um paciente no grupo da L-glutamina veio a óbito durante o estudo devido à falência de múltiplos órgãos, entretanto foi considerado pelos investigadores como não relacionado ao medicamento do estudo (Niihara *et al.*, 2014; Quinn, 2018).

	L-Glutamina (N=33)		Placebo (N=29)	
	Semana 24	Semana 48	Semana 24	Semana 48
Número médio de CVOs	2,5	4,5	5,5	10,8
Número médio de hospitalizações	0,8	1,5	1,3	2,3

Tabela 1: Resultados observados no ensaio controlado com o medicamento L-glutamina para anemia falciforme. Fonte: Autora

Após análise dos resultados anteriores, outro estudo foi realizado visando a confirmação desses dados. Um ensaio randomizado de fase III, duplo-cego, controlado por placebo e de grupos paralelos, realizado com 230 indivíduos com AF e idade mínima de 5 anos, teve duração de um ano e foi realizado em 31 locais nos Estados Unidos. Os pacientes, designados na proporção 2:1, receberam, aleatoriamente, pó de L-glutamina ou pó de placebo (100% maltodextrina), administrado oralmente duas vezes ao dia, em uma dose de aproximadamente 0,3 g por quilograma de peso corporal (10 g, 20 g ou 30 g [dose máxima] por dia), seguido por um período de redução gradual de 3 semanas e um período de observação de 2 semanas (totalizando 53 semanas de ensaio). A medida de desfecho primário foi o número de eventos dolorosos vaso-oclusivos até a semana 48, já o desfecho secundário incluiu o número de hospitalizações por dor relacionada à AF, o número de visitas a um pronto-socorro (ou centro de tratamento ambulatorial) por dor relacionada à AF e as alterações nas medidas hematológicas (níveis de hemoglobina e hematócrito e contagem de reticulócitos) do início até a semana 48 (Niihara *et al.*, 2018).

O uso da L-glutamina, em comparação ao placebo, foi associado a menos eventos dolorosos (mediana de 3 vs. 4,  $p = 0,005$ ) e hospitalizações por dor (mediana de 2 vs. 3,  $p=0,005$ ). Também ocorreu uma redução de 25% no número de crises de dor no grupo da L-glutamina em comparação ao grupo placebo (**Tabela 2**). Não houve diferenças significativas entre os grupos em relação à hemoglobina, hematócrito e contagem de reticulócitos. Os efeitos colaterais comuns da L-glutamina incluem

desconforto gastrointestinal (constipação, náusea, vômito e dor abdominal) e dores de cabeça (Brandow; Liem, 2022; Niihara *et al.*, 2018).

	L-Glutamina (N=97)	Placebo (N=59)
Mediana do número de CVOs	3.0	4.0
Mediana do número de hospitalizações	2.0	3.0

Tabela 2: Resultados observados no ensaio controlado com o medicamento L-glutamina para anemia falciforme. Fonte: Autora

## 5.2 Crizanlizumabe

Desenvolvido pela Novartis Pharmaceuticals para a prevenção de CVOs em pacientes com doença falciforme, o crizanlizumabe é um anticorpo monoclonal seletivo da imunoglobulina G2k humanizado produzido utilizando tecnologia de DNA recombinante em células de ovário de hamster chinês. Este medicamento se liga e inibe a P-selectina, bloqueando a sua interação com a glicoproteína ligante da P-selectina (PSGL-1). Em julho de 2008, recebeu a designação de medicamento órfão pela FDA dos EUA; em janeiro de 2019 recebeu a designação de terapia inovadora e, em julho de 2019, o pedido de licença de produtos biológicos foi aceito e uma revisão prioritária concedida (Blair, 2020).

Embora a adesão dos leucócitos ao endotélio durante a inflamação possa envolver múltiplas moléculas, o processo é iniciado pela P-selectina, a qual é encontrada em grânulos de armazenamento de células endoteliais e plaquetas em repouso e é rapidamente transferida para a membrana celular na ativação da célula durante processos como a inflamação (Ataga *et al.*, 2017). A ligação do medicamento com a P-selectina na superfície do endotélio ativado e das plaquetas bloqueia a interação entre células endoteliais, plaquetas, hemácias falciformes e leucócitos, levando a uma melhor dinâmica do fluxo microvascular (**Figura 8**). Em voluntários saudáveis, foi observado o bloqueio completo da atividade da P-selectina em aproximadamente 1 mês após a administração de uma única dose intravenosa. A meia-vida ( $T_{1/2}$ ) do crizanlizumabe é de 7,6 dias e sua degradação ocorre em pequenos peptídeos por meio do catabolismo (Karki; Kutlar, 2021).

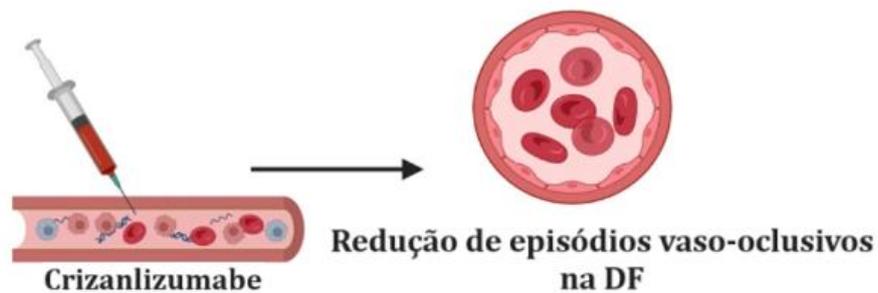


Figura 8: Representação do medicamento Crizanlizumabe utilizado no tratamento da anemia falciforme. Fonte: Adaptado de (Acharya *et al.*, 2023)

Durante um estudo SUSTAIN, o crizanlizumabe demonstrou um perfil de efeitos adversos toleráveis, com uma diminuição na frequência de crises de dor no grupo de alta dosagem em adultos, demonstrando assim, o seu potencial efeito modificador da doença quando usado para a prevenção de CVOs em pacientes com doença falciforme (Moerdler; Manwani, 2018).

O SUSTAIN foi um estudo de fase II, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, que consistiu em uma fase de triagem de 30 dias, uma fase de tratamento de 52 semanas e uma fase de avaliação de acompanhamento de 6 semanas. Os participantes incluíam 198 pacientes com idade entre 16 e 65 anos com doença falciforme de qualquer genótipo, que tiveram de 2 a 10 CVOs nos últimos 12 meses (Kutlar *et al.*, 2018). Os pacientes foram distribuídos, na proporção de 1:1:1, por um sistema interativo de resposta via web ou voz, para receber o crizanlizumabe em dose baixa (2,5 mg por quilograma de peso corporal), crizanlizumabe em dose alta (5,0 mg por quilograma) ou placebo. Foram aplicadas duas doses da droga ou placebo com intervalo de 2 semanas (doses de carga) e depois uma dose a cada 4 semanas (doses de manutenção) até a semana 50, totalizando 14 doses administradas. Cada dose foi administrada por via intravenosa ao longo de um período de 30 minutos (Ataga *et al.*, 2017; Leibovitch *et al.*, 2022).

Neste estudo, 5 mg/kg do medicamento reduziu significativamente a frequência de CVOs em 45% ( $p = 0,01$ ), atrasou significativamente o tempo médio até a primeira CVO em 2,7 meses ( $p = 0,001$ ) e a segunda CVO em 5,2 meses. ( $p = 0,02$ ) e pareceu diminuir a taxa média anualizada de dias de hospitalização (por qualquer causa) em 41,8% (4,00 vs 6,87 dias) versus placebo em pacientes com doença falciforme com idade  $\geq 16$  anos, embora a diferença não tenha sido estatisticamente

significativa devido à grande variabilidade ( $p = 0,45$ ), mas pode ser considerado clinicamente relevante (**Tabela 3**) (Ataga *et al.*, 2017).

	Crizanlizumabe em alta dose (N=40)	Crizanlizumabe em baixa dose (N=44)	Placebo (N=41)
Número médio de CVOs	1,04	2,00	2,18
Número médio de hospitalizações*	4,00	6,87	6,87

Tabela 3: Resultados observados no estudo SUSTAIN com o medicamento Crizanlizumabe para anemia falciforme. Fonte: Autora

Durante o ensaio, o crizanlizumabe foi geralmente bem tolerado em pacientes com doença falciforme. Os eventos adversos que ocorreram em  $\geq 10\%$  dos pacientes em qualquer grupo de crizanlizumabe e com uma frequência pelo menos duas vezes maior que a do grupo placebo foram artralgia (18% com crizanlizumabe 5 mg/kg e 14% com crizanlizumabe 2,5 mg/kg vs. 8% com placebo), diarreia (11 e 8 vs. 3%), prurido (8 e 11 vs. 5%), vômitos (8 e 11 vs. 5%) e dor no peito (2 e 11 vs. 2%) (Blair, 2020).

Outro estudo mais recente, realizado de 25 de julho de 2020 a 24 de janeiro de 2022, com pacientes atendidos na Universidade da Califórnia em San Diego Health, avaliou o impacto de introduzir o medicamento em pacientes falciformes com idade superior a 16 anos. O estudo foi realizado com pacientes que receberam pelo menos três doses de crizanlizumabe de 5mg/kg de peso corporal e que fizeram a transição para um regime posológico de manutenção. Foram coletados dados relacionados a episódios agudos de dor sem causa médica determinada, e ao número de visitas aos cuidados agudos durante 6 meses antes e 6 meses após a iniciação do crizanlizumabe. Os pacientes foram classificados como 'usuários frequentes' se eles se apresentassem ao Departamento de Emergência uma ou mais vezes por mês, ou ao Centro de Infusão mais de três vezes por mês. Quinze pacientes receberam pelo menos uma dose do medicamento durante o período do estudo, destes, 9 atenderam ao critério de terem recebido pelo menos três doses conforme as diretrizes de dosagem. A maioria dos pacientes era do sexo feminino (5, 55,6%) e a idade mediana era de 30 anos. O número médio de visitas aos cuidados agudos diminuiu após a iniciação do crizanlizumabe, mas não foi estatisticamente significativo (20 visitas vs.

10 visitas,  $p = 0,07$ ). Entre os usuários de grandes serviços hospitalares, o número médio de visitas aos cuidados agudos diminuiu após a iniciação do crizanlizumabe (40 vs. 16,  $p = 0,005$ ). Apenas cinco pacientes incluídos neste estudo permaneceram em tratamento com crizanlizumabe 6 meses após a iniciação (Cheplowitz *et al.*, 2023).

Apesar dos efeitos positivos mostrados pelos estudos anteriores, em maio de 2023, o Comitê de Medicamentos para Uso Humano (*Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP*) da Agência Europeia de Medicamentos (*European Medicines Agency – EMA*) recomendou a revogação da Autorização de Introdução no Mercado do Adakveo® (crizanlizumabe), após análise do ensaio SUSTAIN e concluir-se que os benefícios do medicamento não eram superiores aos seus riscos. Como critério para a revogação, observou-se que a droga não reduziu o número de CVOs que levaram a uma consulta médica, visto que os doentes tratados com o crizanlizumabe tiveram, em média, 2,5 crises dolorosas que necessitaram de um atendimento médico subsequente durante o primeiro ano de tratamento, em comparação com 2,3 crises no grupo do placebo. Além disso, o número médio de crises que exigiram consulta médica ou tratamento domiciliário foi de 4,7 com Adakveo®, em comparação com 3,9 com placebo. Seguindo a recomendação do CHMP, a Comissão Europeia emitiu uma decisão juridicamente vinculativa em agosto de 2023 (European Medicines Agency, 2023).

No Brasil, em outubro de 2023 o medicamento Adakveo® teve seu registro cancelado pela Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) devido a falha na comprovação da eficácia do produto. Para esta decisão levou-se em consideração tanto a análise da documentação técnica apresentada, como reuniões com a empresa e consulta à Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH). Apesar disso, o cancelamento do registro não impede que a empresa, caso obtenha dados clínicos favoráveis que comprovem a eficácia do medicamento, protocole novamente o pedido de registro para avaliação técnica da Agência (Anvisa, 2023).

### **5.3 Voxelotor**

Aprovado pela FDA em novembro de 2019, o Voxelotor (GBT440) é um modificador alostérico inibidor da polimerização da HbS, o qual se liga covalentemente

à Hb na valina N-terminal da cadeia de  $\alpha$ -globina para estabilizar a HbS oxigenada. Seu mecanismo de ação envolve a estabilização da forma oxigenada da hemoglobina S (OHbS) para inibir sua conversão na forma desoxigenada (dHbS), que é propensa à polimerização. Através de análise computacional, notou-se que o GBT440 diminui a torção na ligação peptídica Val6–Glu7 e aumenta a torção na ligação peptídica Pro5–Val6 da HbS. Isso resulta em uma torção da ligação peptídica Val6–Glu7 que se aproxima da torção da ligação peptídica Glu6–Glu7 na hemoglobina A, tornando a estrutura da OHbS mais estável quando tratada com o voxelotor. Ao restringir a torção adicional no ponto de mutação (PVG), a droga ajuda a manter uma estrutura estável da OHbS, prevenindo sua conversão na forma menos estável dHbS. Isso, em última análise, impede a participação da HbS na reação de polimerização, reduzindo assim a falcização das células vermelhas do sangue (**Figura 9**) (Suhail, 2024).

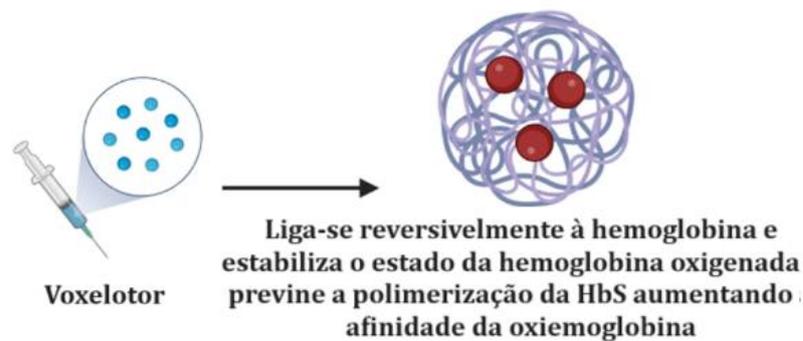


Figura 9: Representação do medicamento Voxelotor utilizado no tratamento da anemia falciforme.  
Fonte: Adaptado de (Acharya *et al.*, 2023)

Sua administração oral diária demonstrou reduzir a falcização das hemácias e a viscosidade do sangue, melhorar a deformabilidade das hemácias *in vitro* e prolongar a meia-vida das hemácias, além de reduzir a anemia e a hemólise *in vivo*. Durante um ensaio de fase 1/2, o mesmo apresentou uma farmacocinética favorável e aumentos dose-dependentes na afinidade da hemoglobina pelo oxigênio; doses diárias de até 1000 mg durante 28 dias e 900 mg por no mínimo 90 dias foram associadas apenas a efeitos tóxicos de baixo grau em pessoas com doença falciforme (Leibovitch *et al.*, 2022; Vichinsky *et al.*, 2019).

O estudo HOPE (*Hemoglobin Oxygen Affinity Modulation to Inhibit HbS Polymerization*), um ensaio internacional, multicêntrico, fase III, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, foi projetado com o principal objetivo de avaliar

a eficácia e a segurança do GBT440, em comparação com placebo, em adolescentes e adultos com doença falciforme (Carden; Little, 2019).

De janeiro de 2017 até maio de 2018, foram envolvidos 274 pacientes randomizados na proporção de 1:1:1 para receber o medicamento na dose de 1500 mg diários ou 900 mg diários, ou placebo. O ensaio incluiu um período de triagem de 28 a 35 dias, um período de tratamento de até 72 semanas, e uma visita de final de ensaio 4 semanas (intervalo de 3 a 5 semanas) após a última dose do medicamento do ensaio ou placebo. Os fatores de estratificação incluíram o uso de hidroxiureia (sim ou não), região geográfica (América do Norte, Europa ou outras) e idade (adolescente, de 12 a 17 anos, ou adulto, entre 18 e 65 anos) (Vichinsky *et al.*, 2019).

Os resultados do ensaio clínico mostraram melhorias significativas nos níveis de hemoglobina, mais participantes recebendo 1500 mg diários de voxelotor oral, em comparação com placebo, apresentaram resposta na hemoglobina de pelo menos 1 g/dL (51%, IC 95% 41–61 vs. 7%, IC 95% 1–12,  $p < 0,001$ ). Ademais, o tratamento levou a diminuição nos biomarcadores de hemólise, como os níveis de bilirrubina indireta, a contagem de reticulócitos e desidrogenase láctica, em comparação com o placebo, indicando um impacto positivo na patologia da doença; e verificou-se uma tendência à redução da incidência de crises vaso-oclusivas ao longo do tempo (**Tabela 4**) (Brandow; Liem, 2022; Vichinsky *et al.*, 2019).

	Voxelotor 900mg (N=92)	Voxelotor 1500mg (N=88)	Placebo (N=91)
Número médio de CVOs	2,76	2,77	3,19
Episódios anêmicos agudos	0,04	0,06	0,18
Número total de CVOs	183	179	219

Tabela 4: Resultados observados no estudo HOPE com o medicamento Voxelotor para anemia falciforme. Fonte: Autora

Conforme determinado pelos investigadores, a maioria dos eventos adversos não estava relacionada ao medicamento do ensaio ou ao placebo. Entretanto, apesar das melhorias associadas ao medicamento, a taxa de incidência

anual de crises vaso-oclusivas não foi significativamente diferente entre os grupos do tratamento. Os efeitos adversos incluíram dores de cabeça, sintomas gastrointestinais, artralgia, fadiga e erupção cutânea (Brandow; Liem, 2022).

#### 5.4 Edição gênica (CRISPR-Cas9)

Na AF, o defeito genético causa, principalmente, alterações no ciclo e aumento da morte celular, o que provoca a depleção das células-tronco e progenitoras hematopoiéticas, seguido por uma redução na formação de células sanguíneas. As estratégias de manejo disponíveis para esses distúrbios ainda são insatisfatórias e, em sua maioria, não eliminam as causas principais. Teoricamente, a abordagem ideal para curar um distúrbio genético hematológico envolve reparar o gene defeituoso, possivelmente através da terapia gênica (TG), ou substituir as células-tronco hematopoiéticas (CTHs) do paciente por CTHs normais, de um doador saudável compatível ou pelas próprias células do paciente que foram geneticamente modificadas (terapia gênica autóloga) (Anurogo *et al.*, 2021).

A engenharia *ex vivo* de células-tronco e progenitoras hematopoiéticas autólogas, seguida pelo transplante de células geneticamente modificadas, potencialmente oferece uma cura permanente aplicável a pacientes independentemente da disponibilidade de doadores adequados e sem o risco de doença do enxerto contra hospedeiro. Estratégias como: a correção da mutação pontual causadora no gene *HBB*; indução de HbF através da desativação de genes repressores de  $\gamma$ -globina (HBG); e a indução de HbF através da introdução de mutações benéficas de persistência hereditária de hemoglobina fetal (HPFH) no locus da  $\beta$ -globina, se mostraram bastante otimistas (Park; Bao, 2021).

Por ser causada por uma única mutação genética, a AF é uma doença ideal para a TG (**Figura 10**). Esta, envolve a coleta de células CD34+ autólogas para manipulação genética *ex vivo*, seguida pela administração de quimioterapia mieloablativa em alta dose para eliminar a medula óssea autóloga antes da reinfusão das CTHs geneticamente manipuladas. No entanto, isso tem sido associado a efeitos adversos graves e uma mortalidade. Atualmente, as abordagens de terapia gênica podem ser realizadas por transdução lentiviral de uma  $\beta$ -globina mutante ( $\beta$ A-T87Q), por inibição do gene *BCL11A* para induzir a produção de HbF, ambas visando

aumentar a afinidade pelo oxigênio e proteger as hemácias da falcização, ou por edição genética com o uso de repetições palindrômicas curtas regularmente espaçadas (CRISPR-Cas9), empregando um RNA guia único para inativar o gene *BCL11A* que reprime a produção de HbF (Leibovitch *et al.*, 2022).

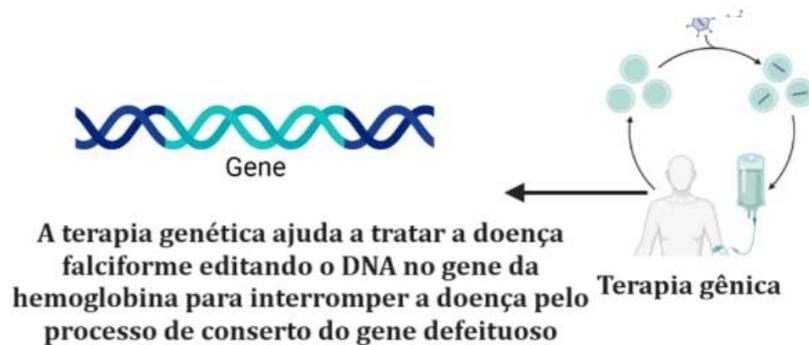


Figura 10: Representação da terapia gênica no tratamento da anemia falciforme. Fonte: Adaptado de (Acharya *et al.*, 2023)

O *BCL11A* é importante para a função das CTHs e para o desenvolvimento normal dos linfócitos, além de ser um importante inibidor da expressão de HbF. Até o momento, a segurança e a viabilidade da sua redução ainda não foram completamente estudadas. Para entender melhor essas questões, será necessário realizar estudos em modelos de grandes animais que apresentem altos índices de inserções e deleções (indels). Além disso, serão necessários ensaios clínicos subsequentes com grandes grupos de pacientes para obtenção de dados mais conclusivos (Demirci *et al.*, 2019).

Em 2012, as autoras Jennifer Doudna e Emmanuelle Charpentier realizaram a publicação de um artigo na revista *Science*, apresentando uma nova tecnologia de edição de genoma, o CRISPR/Cas9, o qual utiliza sequências de RNA guia único (gRNA) que se ligam a um sítio-alvo específico no genoma e à enzima endonuclease Cas9, a qual é guiada a um sítio-alvo específico pela homologia entre o gRNA e as sequências de DNA alvo (Demirci *et al.*, 2019; Park; Bao, 2021).

O sistema de nuclease CRISPR-Cas9, um sistema imunológico bacteriano que pode clivar o DNA de bacteriófagos ou plasmídeos, permite o direcionamento programável de indels em um local específico do DNA genômico (Frangoul *et al.*, 2020). Esta estratégia de edição genética oferece o potencial para reparar permanentemente mutações causadoras de doenças através da correção, deleção,

adição e interrupção das sequências específicas mediadas pela geração de quebras de fita dupla direcionadas, seguidas pela junção de extremidades não-homólogas ou reparo direcionado por homologia (HDR) (Park; Bao, 2021).

Dois ensaios clínicos (NCT04774536, NCT04819841) estão utilizando CRISPR-Cas9 para induzir o HDR a fim de corrigir a mutação na  $\beta$ -globina. Nesse processo, uma fita de DNA doadora com a sequência correta de  $\beta$ -globina é introduzida juntamente com o gRNA e a Cas9. Uma vez que Cas9 corta o DNA genômico, o DNA doador com a sequência normal de  $\beta$ -globina substitui a sequência do gene  $\beta$ -globina mutado. Este método repara diretamente a mutação na  $\beta$ -globina e potencialmente curará a AF (Leibovitch *et al.*, 2022).

No entanto, o segundo estudo (NCT04819841), um ensaio clínico de fase 1/2 CEDAR (*CRISPR-Enabled Disease-Altering Re-engineering*) foi recentemente interrompido, em maio de 2023, após o primeiro paciente apresentar um caso de pancitopenia prolongada que exigiu transfusão contínua e suporte de fator de crescimento. A decisão foi tomada voluntariamente pela Graphite Bio (Stansfield, 2023).

Já o CRISPR-Cas9 direcionado ao BCL11A foi aplicado a um paciente falcêmico, infundido com uma única dose intravenosa de CTX001 (HSPCs CD34+ autólogos editados geneticamente com CRISPR-Cas9 para reativar a produção de HbF) e incluído no CLIMB SCD-121. O estudo também foi realizado em um paciente com  $\beta$ -talassemia, sendo estes incluídos no CLIMB THAL-111. Foi realizada eletroporação de células-tronco hematopoiéticas e progenitoras CD34+ obtidas de doadores saudáveis, utilizando CRISPR-Cas9 direcionado ao intensificador específico eritróide BCL11A. Observou-se um aumento nos níveis de HbF para uma média de  $29,0 \pm 10,8\%$ , em comparação com  $10,5 \pm 5,2\%$  em células de controle não editadas (Frangoul *et al.*, 2020).

Apesar de apresentar-se como uma ferramenta bastante promissora, é importante destacar que a edição gênica ainda se encontra em fase experimental, logo, ainda persistem barreiras que precisam ser superadas. Devido à tolerância para incompatibilidades de nucleotídeos entre o DNA alvo e o gRNA, a utilidade dos sistemas CRISPR-Cas9 para edição do genoma pode ser comprometida pelos seus

efeitos *off-target*, o que pode causar a interrupção da função normal dos genes e a instabilidade do genoma através de grandes rearranjos cromossômicos. Outro grande obstáculo para o uso desta tecnologia continua a ser o custo econômico exorbitante e as exigências logísticas necessárias. Sugere-se que os custos da terapia genética estejam entre US\$ 900.000 a US\$ 2,1 milhões, limitando severamente a sua aplicabilidade (Demirci *et al.*, 2021; Park; Bao, 2021). Sua segurança e eficácia ainda precisam ser totalmente elucidadas, e só podem ser estabelecidas através de ensaios clínicos cuidadosos com acompanhamento prolongado do paciente (Roy *et al.*, 2018).

A respeito dos custos, essas novas terapias são consideravelmente mais caras que as opções convencionais, como a Hidroxiureia e as transfusões sanguíneas, mais amplamente utilizadas.

## 6. CONCLUSÃO

A partir dos resultados apresentados, pode-se concluir que recentes avanços nas terapias para a anemia falciforme têm apresentado resultados promissores na melhoria da qualidade de vida dos pacientes. A L-glutamina apresentou eficiência na redução das crises dolorosas através da sua capacidade de diminuir o estresse oxidativo nos eritrócitos, melhorando assim a resistência das células vermelhas do sangue às deformações responsáveis pelas CVOs. O Crizanlizumabe e o Voxelotor, também se mostraram eficientes na prevenção de CVOs e na melhora dos níveis de hemoglobina, através, respectivamente, da inibição da adesão das células sanguíneas aos vasos e da inibição da polimerização da HbS. Como potencial abordagem curativa para a AF, destaca-se a tecnologia de Edição Gênica, especialmente com sistema de nuclease CRISPR-Cas9, a qual oferta a possibilidade de corrigir diretamente a mutação genética causadora da doença ou de induzir a produção de HbF.

No entanto, embora estas novas abordagens representem um avanço significativo no tratamento da anemia falciforme, sendo bases para o desenvolvimento de novos tratamentos ainda mais eficazes no futuro, é crucial avaliar as limitações que ainda apresentam. Além dos efeitos adversos observados em todos os medicamentos, alguns não proporcionaram benefícios que prevalecessem seus riscos, como o caso do Adakveo® (crizanlizumabe) que obteve seu registro suspenso tanto pela EMA quanto pela Anvisa. Já a terapia gênica para a AF ainda está em sua fase inicial de desenvolvimento, e apesar de já gerar dados favoráveis, ainda há preocupações quanto à segurança e eficácia de sua utilização. Além do alto custo que a mesma apresenta, o que reduz fortemente sua aplicabilidade em países com recursos limitados.

Dessa forma, conclui-se que a continuidade das pesquisas e o desenvolvimento de novas estratégias são essenciais para consolidar essas terapias e ampliar suas aplicações clínicas.

## REFERÊNCIAS

ACHARYA, Biswajeet *et al.* Recent progress in the treatment of sickle cell disease: an up-to-date review. **Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences**, v. 12, n. 1, p. 38, 2023.

**Adakveo - referral.** European Medicines Agency, 2023. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/adakveo>. Acesso em: 1 abr. 2024.

**Anvisa cancela registro do medicamento Adakveo.** Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2023/anvisa-cancela-registro-do-medicamento-adakveo>. Acesso em: 1 abr. 2024.

ANUROGO, Dito *et al.* Cell and gene therapy for anemia: hematopoietic stem cells and gene editing. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 12, p. 6275, 2021.

ATAGA, Kenneth I. *et al.* Crizanlizumab for the prevention of pain crises in sickle cell disease. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 5, p. 429–439, fev. 2017. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611770>

AZAR, Sharl; WONG, Trisha E. Sickle cell disease: a brief update. **Medical Clinics**, v. 101, n. 2, p. 375-393, dez. 2016.

BADAWY, Sherif M. *et al.* Health-related quality of life and adherence to hydroxyurea in adolescents and young adults with sickle cell disease. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 64, n. 6, p. e26369, 2016.

BALLAS, Samir K. *et al.* Definitions of the phenotypic manifestations of sickle cell disease. **American Journal of Hematology**, [S.L.], p. 6-13, set. 2009. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.21550>.

BATISTA, Amanda; ANDRADE, Tania Cristina. Anemia falciforme: um problema de saúde pública no Brasil. **Universitas: Ciências da Saúde**, v. 3, n. 1, p. 83-99, 1 abr. 2008. <https://doi.org/10.5102/ucs.v3i1.547>.

BLAIR, Hannah A. Crizanlizumab: first approval. **Drugs**, v. 80, n. 1, p. 79-84, 1 jan. 2020.

BRANDOW, A. M.; LIEM, R. I. Advances in the diagnosis and treatment of sickle cell disease. **Journal of Hematology & Oncology**, v. 15, n. 1, p. 20, 1 dez. 2022.

BRUNETTA, Denise Menezes *et al.* Manejo das complicações agudas da doença falciforme. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 43, n. 3, p. 231-237, 2010.

CANÇADO, Rodolfo D.; JESUS, Joice A. A doença falciforme no Brasil. **Revista Brasileira de Hematologia e hemoterapia**, v. 29, p. 203-206, 2007.

CARDEN, Marcus A.; LITTLE, Jane. Emerging disease-modifying therapies for sickle cell disease. **Haematologica**, v. 104, n. 9, p. 1710, 31 ago. 2019.

CHEPLOWITZ, Halle *et al.* Real-world data of crizanlizumab in sickle cell disease: a single-center analysis. **Journal of Hematology**, v. 12, n. 3, p. 105, 2023.

CISNEROS, Gabriel Salinas; THEIN, Swee L. Recent advances in the treatment of sickle cell disease. **Frontiers In Physiology**, [S.l.], v. 11, p. 435, 20 maio 2020. <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2020.00435>.

BAIN, Barbara J. *et al.* **Dacie & Lewis Practical Haematology**. 11. ed. [S. l.]: Churchill livingstone, 2011.

DEMIRCI, Selami *et al.* CRISPR/Cas9 for sickle cell disease: applications, future possibilities, and challenges. **Cell Biology and Translational Medicine**, v. 5, p. 37-52, 5 fev. 2019.

DEMIRCI, Selami *et al.* CRISPR-Cas9 to induce fetal hemoglobin for the treatment of sickle cell disease. **Molecular Therapy-Methods & Clinical Development**, v. 23, p. 276-285, 2021.

FRANGOUL, Haydar *et al.* CRISPR-Cas9 gene editing for sickle cell disease and  $\beta$ -thalassemia. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 3, p. 252-260, dez. 2020.

GALIZA NETO, Gentil Claudino de; PITOMBEIRA, Maria da Silva. Aspectos moleculares da anemia falciforme. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 39, p. 51-56, 2003.

HAN, Jin; SARAF, Santosh L.; GORDEUK, Victor R. Systematic review of crizanlizumab: a new parenteral option to reduce vaso-occlusive pain crises in patients with sickle cell disease. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 40, n. 6, p. 535-543, 2020.

HARRY Potter e as Relíquias da Morte – Parte 2. Direção de David Yates. Produção de David Heyman, David Barron e J.K. Rowling. Roteiro de Steve Kloves. Reino Unido: Warner Bros. Pictures, 2011. 1 DVD (130 min). Acesso em: 30 jun. 2024.

KARKI, Nabin Raj; KUTLAR, Abdullah. P-selectin blockade in the treatment of painful vaso-occlusive crises in sickle cell disease: a spotlight on crizanlizumab. **Journal of Pain Research**, v. 14, p. 849-856, 2021.

KATO, Gregory J. *et al.* Sickle cell disease. **Nature Reviews Disease Primers**, [S.L.], v. 4, n. 1, p. 1-22, 15 mar. 2018. <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2018.10>.

KATOCH, Omika *et al.* Long-term l-glutamine treatment reduces hemolysis without ameliorating hepatic vaso-occlusion and liver fibrosis in a mouse model of sickle cell disease. **Biomedicines**, v. 11, n. 9, p. 2412, 2023.

KUTLAR, Abdullah *et al.* Effect of crizanlizumab on pain crises in subgroups of

patients with sickle cell disease: a SUSTAIN study analysis. **American journal of hematology**, v. 94, n. 1, p. 55-61, 2018.

LEIBOVITCH, Jennifer N. *et al.* L-glutamine, crizanlizumab, voxelotor, and cell-based therapy for adult sickle cell disease: Hype or hope?. **Blood Reviews**, v. 53, p. 100925, 1 maio 2022.

MANFREDINI, Vanusa *et al.* A fisiopatologia da anemia falciforme. **Infarma-Ciências Farmacêuticas**, v. 19, n. 1/2, p. 3-6, 2007.

MOERDLER, Scott; MANWANI, Deepa. New insights into the pathophysiology and development of novel therapies for sickle cell disease. **Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book**, v. 2018, n. 1, p. 493-506, 2018.

MORRIS, Claudia R. *et al.* Erythrocyte glutamine depletion, altered redox environment, and pulmonary hypertension in sickle cell disease. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 111, n. 1, p. 402-410, 2008.

NIIHARA, Y. *et al.* L-glutamine therapy reduces hospitalization for sickle cell anemia and sickle  $\beta$ -thalassemia patients at six months – a phase II randomized trial. **Clin Pharmacol Biopharm**, v. 3, n. 116, p. 2, 2014.

NIIHARA, Yutaka *et al.* A phase 3 trial of l-glutamine in sickle cell disease. **New England Journal of Medicine**, v. 379, n. 3, p. 226-235, 2018.

PACE, Betty S.; STARLARD-DAVENPORT, Athena; KUTLAR, Abdullah. Sickle cell disease: progress towards combination drug therapy. **British journal of haematology**, v. 194, n. 2, p. 240-251, 1 jul. 2021.

PARK, So Hyun; BAO, Gang. CRISPR/Cas9 gene editing for curing sickle cell disease. **Transfusion and Apheresis Science**, v. 60, n. 1, p. 103060, fev. 2021.

PIEL, Frédéric B.; STEINBERG, Martin H.; REES, David C. Sickle cell disease. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 16, p. 1561-1573, 20 abr. 2017.

PIERONI, Fabiano *et al.* Transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) em doenças falciformes. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, p. 327-330, 2007.

QUINN, Charles T. L-glutamine for sickle cell anemia: more questions than answers. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 132, n. 7, p. 689-693, 2018.

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

ROY, Bhaskar *et al.* CRISPR/Cas9-mediated genome editing-challenges and opportunities. **Frontiers in Genetics**, v. 9, p. 240, 2018.

SILVA, Isadora Porto Moreira; SALIM, Thaís Rocha. Transplante de medula óssea alogênico para tratamento curativo de anemia falciforme em adolescente. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 15, n. 6, p. e10433, 30 jun. 2022.

SILVA, Michelle C.; SHIMAUTI, Eliana LT. Eficácia e toxicidade da hidroxiuréia em crianças com anemia falciforme. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, v. 28, p. 144-148, 2006.

STANSFIELD, Noah. Sickle cell disease gene-editing therapy trial voluntarily paused following serious adverse event. 6 jan. 2023. Disponível em: <https://www.cgtlive.com/view/sickle-cell-disease-gene-editing-therapy-trial-voluntarily-paused-following-serious-adverse-event>. Acesso em: 12 jun. 2024.

STEINBERG, Martin H. Sickle cell anemia, the first molecular disease: overview of molecular etiology, pathophysiology, and therapeutic approaches. **The Scientific World Journal**, v. 8, p. 1295-1324, 2008. <http://dx.doi.org/10.1100/tsw.2008.157>.

SUHAIL, Mohd. Biophysical chemistry behind sickle cell anemia and the mechanism of voxelotor action. **Scientific Reports**, v. 14, n. 1, p. 1861, 2024.

SUNDD, Prithu; GLADWIN, Mark T.; NOVELLI, Enrico M. Pathophysiology of sickle cell disease. **Annual review of pathology: mechanisms of disease**, v. 14, n. 1, p. 263-292, 2019. <http://dx.doi.org/10.1146/annurevpathmechdis-012418-012838>.

TOLEDO, K. **SUS passa a oferecer transplante de medula óssea para tratar anemia falciforme**. Agência FAPESP, jul. 2015. Disponível em: <https://agencia.fapesp.br/sus-passa-a-oferecer-transplante-de-medula-ossea-para-tratar-anemia-falciforme/21453>. Acesso em: 29 maio 2024.

VELUSWAMY, Saranya *et al.* Vaso-occlusion in sickle cell disease: is autonomic dysregulation of the microvasculature the trigger?. **Journal of clinical medicine**, v. 8, n. 10, p. 1690, 1 out. 2019.

VICHINSKY, Elliott *et al.* A phase 3 randomized trial of voxelotor in sickle cell disease. **New England Journal of Medicine**, v. 381, n. 6, p. 509-519, 8 ago. 2019.

VINNES, Erik Wilhelm *et al.* Sigdcellesykdom—kliniske manifestasjoner og diagnostikk. **Tidsskrift for Den norske legeförening**, 2023.

WILLIAMS, Thomas. N.; THEIN, Swee Lay. Sickle cell anemia and its phenotypes. **Annual Review of Genomics and Human Genetics**, v. 19, n. 1, p. 113–147, 31 mar. 2018. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-083117-021320>.