

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

ALLANA MOTA SOUZA
NATHALYA DOS SANTOS REIS SANTOS
YAN GUILHERME DE SOUZA

**ANEMIA FALCIFORME: TRATAMENTO ATUAL NO BRASIL E
PERSPECTIVAS FUTURAS**

VITÓRIA - ES
2021

ALLANA MOTA SOUZA
NATHALYA DOS SANTOS REIS SANTOS
YAN GUILHERME DE SOUZA

ANEMIA FALCIFORME: TRATAMENTO ATUAL NO BRASIL E PERSPECTIVAS FUTURAS

Trabalho de Conclusão de Curso II
apresentado ao Departamento de Ciências
Farmacêuticas da Universidade Federal do
Espírito Santo, como requisito parcial para
obtenção de grau e bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Renata Dalmaschio
Daltoé

VITÓRIA - ES

2021

Agradecimentos – Allana Mota Souza

Pelas experiências vividas eu declaro, primeiramente, com convicção e alegria a minha gratidão a Deus, pelo sustento e cuidado em todo o caminho percorrido.

Agradeço a você pai (*in memoriam*), meu fã Nº1, por todo encorajamento, disciplina e força. Você esteve presente no início desse sonho, e sempre estará vivo em meu coração! Agradeço a vocês, mãe e irmão, por todo apoio que me deram, por toda paciência que tiveram ao ouvir minhas lutas e desafios, e conselhos que me fizeram seguir em frente. Agradeço a você Tia Leidinha, por partilhar comigo o seu amor de mãe e me acolher na cidade grande. Agradeço a você Daniel, por trazer leveza aos meus dias difíceis e me ensinar sempre com o seu amor e calma. Vocês permeiam o início, meio e estarão presentes até o fim da minha história.

Aos meus familiares, o meu agradecimento, pelo suporte e amor dedicados a mim, amo vocês! Aos meus amigos de longa data, que fizeram parte da minha infância e juventude, o meu agradecimento, pois mesmo com a distância e tempos de ausência, vocês estiveram sempre presentes na minha vida. Aos amigos que adquiri aqui, a minha gratidão, por entrarem na minha vida e tornarem mais leve e divertida a minha nova rotina. Amigos de faculdade, que em meio a tantos aprendizados, altos e baixos na vida acadêmica, viveram comigo esse sonho!

A nossa orientadora Profª Drª. Renata e aos demais professores, que se dedicaram em compartilhar conhecimento e experiências, obrigada por serem parte indispensável na minha formação profissional. Vocês são exemplos de vida e motivos de grande admiração! E a vocês, Nathalya e Yan, muito obrigada por todos os momentos vividos, entre risos, desesperos e desabafos, pela força e companheirismo durante todo o percurso e por toda dedicação, para juntos, desenvolvermos esse projeto, vocês foram essenciais!

Obrigada a Universidade Federal do Espírito Santo e a todos os seus colaboradores, por proporcionarem a realização desse grande sonho!

Agradecimentos – Nathalya dos Santos Reis Santos

A caminhada até aqui com certeza não foi fácil e só se tornou possível pelo amparo de Deus e dos que amo. De todo apoio que recebi, o dos meus pais Jucilei e Tatiana foi com certeza o mais fundamental e importante. Eles que me amam incondicionalmente e que nunca mediram esforços para que eu pudesse realizar os meus sonhos. Por isso, só tenho a agradecer a vocês por tudo, e agradeço em especial ao meu pai, que se sacrificou tanto para que eu chegasse até aqui. Agradeço também às minhas avós Maria Oneide e Therezinha (*in memoriam*), que foram tão presentes em minha vida e que sem dúvida alguma estariam festejando muito essa conquista. Vocês estarão para sempre em meu coração. Aos meus irmãos, Eduardo e Felipe, que acompanharam tudo de perto, vocês também foram a minha motivação para seguir nessa caminhada. Ao meu amor Giuliano, que sempre acreditou no meu potencial e me incentivou. Muito obrigada pela companhia nas madrugadas de estudo, você foi essencial. Aos demais familiares, deixo toda a minha gratidão por sempre torcerem e sonharem comigo.

Aos meus amigos Allana e Yan, que foram os melhores companheiros nessa jornada e que vivenciaram comigo os momentos mais importantes da graduação. Vocês são os melhores presentes que a UFES me deu e sem a amizade de vocês tudo seria muito mais difícil e sem graça. Mesmo em meio às incertezas, vocês mantiveram a união e parceria.

Agradeço aos meus professores por toda dedicação e aprendizado. Vocês se reinventaram nessa pandemia e apesar de todas as dificuldades, realizaram o trabalho de vocês com maestria. À minha orientadora Renata, deixo toda a minha gratidão por aceitar conduzir o trabalho mais importante na minha formação acadêmica.

Dentro da UFES pude vivenciar experiências inesquecíveis, conhecer pessoas maravilhosas e realizar um dos meus maiores sonhos e, por isso, serei eternamente grata à minha turma, 2016/2, e à Universidade Federal do Espírito Santo.

Me orgulho muito de como percorri o caminho até aqui e agradeço por cada pessoa que fez parte dessa história. Obrigada a todos!

Agradecimentos – Yan Guilherme de Souza

Parte da jornada é o fim, e desta jornada acadêmica o que me resta são agradecimentos.

À Deus eu agradeço pela dádiva do conhecimento, da paciência e oportunidade de concluir este trabalho e a graduação. Agradeço a experiência de vida que ele me permitiu, tão como dos frutos dessa jornada.

Às minhas amigas de grupo, e agora para vida, Nathalya e Allana, que vivenciaram toda essa experiência comigo, sendo perfeitos exemplares de companheirismo e profissionalismo.

À minha mãe Terezinha, por ser meu pilar de ética e respeito, e ter me apoiado e acreditado em mim durante toda minha jornada.

Ao meu pai Perez, por ter auxiliado me dando apoio moral e condições de chegar até aqui.

À minha irmã Kamilly, por me aturar e me ouvir compartilhar das felicidades e preocupações sobre a vida.

Aos meus amigos, pelo companheirismo e auxílio em momentos de dificuldades, tornando o caminho menos tortuoso.

Aos meus colegas de turma, que abriram meus olhos para o mundo e suas infinitas possibilidades e diferentes perspectivas.

E por fim, à Universidade Federal do Espírito Santo e seus docentes, com méritos a orientadora deste trabalho Prof^a Dr^a Renata, por terem nos mostrado tanto conhecimento e orientações ao longo da graduação e deste trabalho, influenciando diretamente no futuro profissional e ser humano que eu me tornarei.

“A vida só pode ser comprendida, olhando-se para trás; mas só pode ser vivida, olhando para frente”

(Søren Kierkegaard)

RESUMO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) designa anemia como a condição em que a quantidade de hemácias e a concentração de hemoglobinas está reduzida. Um dos tipos de anemias existentes é a falciforme, que ocorre através de uma mutação genética hereditária autossômica recessiva responsável pela substituição do aminoácido glutamato por valina, acarretando na formação da hemoglobina S (HbS), que em ausência de oxigênio (O_2), se cristaliza e faz com que a hemácia adquira um formato de foice. A morfologia do eritrócito falcizado é responsável por ocasionar quadros de vaso-oclusão, infarto e hemólise, dessa forma, justifica a baixa vida média das hemácias e o quadro de severa anemia hemolítica que é instalado em pacientes portadores da doença. Por ter se originado no continente africano, as síndromes falcêmicas se concentram na população afrodescendente. Por conta da intensa miscigenação brasileira proveniente da migração de escravos, a anemia falciforme (AF) se faz muito prevalente, principalmente no estado da Bahia, que reúne a maior parte da população negra do país. Com o intenso quadro hemolítico e vaso-oclusivo, os acometidos pela anemia falciforme apresentam constantes quadros infecciosos, crises de dor e outras manifestações clínicas que diminuem consideravelmente a expectativa de vida desses indivíduos. No Brasil são estabelecidos programas, como o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) e Rede Cegonha, que possuem enfoque neonatal e tem como objetivo garantir a triagem da doença falciforme e hemoglobinopatias, seu diagnóstico e tratamento. A terapia disponibilizada é estabelecida pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme, que dispõe dos recursos farmacológicos e não farmacológicos a serem seguidos. Estudos recentes visam a pesquisa de novos alvos terapêuticos, trazendo a possibilidade de uma terapia multiagente no futuro. Além disso, a terapia gênica surge como uma nova viabilidade de cura através de técnicas que utilizam as células dos próprios pacientes, mas que ainda estão sendo testadas. Tendo em vista que, apesar do tratamento integral disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), os pacientes com AF ainda sofrem muito com as manifestações da doença, o presente trabalho objetivou discorrer sobre a terapia atual, e reunir dados sobre as novas estratégias de tratamento.

Palavras-chave: Anemia Falciforme; Hemoglobina S; Tratamento no Brasil; Novas Perspectivas.

ABSTRACT

The World Health Organization (WHO) designates anemia as a condition in which the amount of red blood cells and the concentration of hemoglobin is reduced. One of the existing types of anemia is sickle cell disease, which occurs through an autosomal recessive inherited genetic mutation responsible for replacing the amino acid glutamine with valine, resulting in the formation of hemoglobin S (HbS), which in the absence of oxygen (O₂) crystallizes and causes the red blood cell to take on a sickle shape. The morphology of sickled erythrocytes is responsible for causing vaso-occlusion, infarction and hemolysis, thus justifying the short half-life of red blood cells and the severe hemolytic anemia that is installed in patients with the disease. As it originated on the African continent, sickle cell syndromes are concentrated in the Afro-descendant population. Due to the intense Brazilian miscegenation resulting from the migration of slaves, sickle cell anemia (SCA) becomes very prevalent, especially in the state of Bahia, which gathers most of the country's black population. With the intense hemolytic and vaso-occlusive picture, those affected by sickle cell anemia present constant infectious conditions, pain crises and other clinical manifestations that considerably reduce the life expectancy of these individuals. In Brazil, programs are established, such as the National Neonatal Screening Program (NNSP) and Rede Cegonha, which have a neonatal focus and aim to ensure the screening of sickle cell disease and hemoglobinopathies, their diagnosis and treatment. The available therapy is established by the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for Sickle Cell Disease, which has pharmacological and non-pharmacological resources to be followed. Recent studies aim at researching new therapeutic targets, bringing the possibility of a multi-agent therapy in the future. Furthermore, gene therapy emerges as a new cure viability through techniques that use the patients' own cells, but which are still being tested. Considering that despite the comprehensive treatment provided by the Unified Health System (UHS), patients with SCA still suffer a lot from the manifestations of the disease, this study aims to discuss current therapy and gather data on new treatment strategies.

Keywords: Sickle Cell Anemia; Hemoglobin S; Treatment in Brazil; New Perspectives.

LISTA DE ABREVIATURAS

ADP - Adenosina Difosfato

AF - Anemia Falciforme

AH - Anemia Hemolítica

AHAI - Anemia Hemolítica Autoimune

ALA - Ácido Delta Aminolevulínico

ALT - Alanina Aminotransferase

AMPc - Adenosina 3', 5'-monofosfato Cíclico

AST - Aspartato Aminotransferase

ATB - Atenção Básica de Saúde

AVC - Acidente Vascular Cerebral

BFU_E - Unidade Formadora Explosiva Eritroide

Ca - Cálcio

CFU_E - Unidade Formadora de Colônia Eritroide

CFU-GEMM - Unidade Formadora de Colônia Granulocítica, Eritroide, Monocítica e Megacariocítica

CHCM - Concentração Hemoglobínica Corpuscular Média

CID-10 - Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde

coA - Coenzima A

DF - Doença Falciforme

DTC - Doppler Transcraniano

dL - Decilitro

EROS - Espécies Reativas de Oxigênio

FDA - Food and Drug Administration

fL - Fentolitro

FOXO3 - Forkhead Box O3

FXa - Fator Xa

g - Grama

GCs - Guanilato Ciclase Solúvel

GCS-F - Fator Estimulante de Colônias Granulocíticas

GGT - Gamaglutamiltranspeptidase

GLU - Glutamato

GMPc - Guanosina monofosfato Cíclico

G6PD - Glicose-6-fosfatodesidrogenase

GTP - Guanosina Trifosfato

Hb - Hemoglobina

HCG - Hormônio Gonadotrofina Coriônica

HCM - Hemoglobina Corpuscular Média

HDAC - Histona Desacetilase

HLA - Human Leukocyte Antigens

HPLC - Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

HPTEC - Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica

HU - Hidroxiureia

IP₃ - Inositol Trifosfato

IVIG - Imunoglobulina Humana Intravenosa

K - Potássio

L - Litro

LMA- Leucemia Mieloide Aguda

MO - Medula Óssea

MS - Ministério da Saúde

ng - Nanograma

NMDA - N-Metil-D-Aspartato

NO - Óxido Nítrico

PCDT - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

PCDTDF- Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme

PDE9 - Fosfodiesterase-9

Pg - Picograma

PNAIPDF- Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme e outras Hemoglobinopatias

PNTN - Programa Nacional de Triagem Neonatal

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

SMD - Síndrome Mielodisplásica

SHP-1 - Proteína Tirosina Fosfatase

SIM - Sistema de Informações Sobre Mortalidade

SP - Sangue Periférico

STA - Síndrome Torácica Aguda

SUS - Sistema Único de Saúde

TCTH - Transplante de células-tronco hematopoéticas

TGO - Transaminase Oxalacética

TGP - Transaminase Pirúvica

VAL - Valina

VCM - Volume Corpuscular Médio

VSFC - Velocidade de Fluxo Sanguíneo Cerebral

WHO - World Health Organization

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Produção e Diferenciação da Linhagem Celular Eritroide.

Figura 2 - Síntese do Heme e da Hemoglobina.

Figura 3 - Estrutura da Hemoglobina A.

Figura 4 - Drepanócitos.

Figura 5 - Probabilidade de Herança Genética Falciforme em Filhos Nascidos de Pais Portadores de Traço Falcêmico.

Figura 6 - Fisiopatologia da Anemia Falciforme.

Figura 7 - Mecanismo de Novos Medicamentos Direcionados à Adesão.

Figura 8 - Mecanismo de Novos Medicamentos Direcionados à Inflamação.

Figura 9 - Mecanismo de Novos Medicamentos Direcionados à Indução de HbF.

Figura 10 - Mecanismo de Novos Medicamentos Direcionados à Anti-Falcização.

Figura 11 - Mecanismo de Novos Medicamentos Direcionados à Anticoagulação.

Figura 12 - Mecanismo de Novos Medicamentos Direcionados à Dor.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Hemoglobinas Normalmente Presentes no Sangue de um Adulto.

Tabela 2 - Classificação Geral das Anemias.

Tabela 3 - Incidência da Doença e do Traço Falciforme em Estados Brasileiros.

Tabela 4 - Óbitos por Transtornos Falciformes no Brasil em 2019.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Quadro Clínico e Causas de Óbito em Pacientes com Anemia Falciforme.

Quadro 2 - Terapia Determinada pelo PCDTDF.

Quadro 3 - Critérios de Inclusão para o Uso de Hidroxiureia.

Quadro 4 - Critérios de Exclusão para o Uso de Hidroxiureia.

Quadro 5 - Monitorização Inicial Para Uso de Hidroxiureia.

Quadro 6 - Monitorização Durante o Terapia com Hidroxiureia

Quadro 7 - Outros medicamentos utilizados na terapia da anemia falciforme.

Quadro 8 - Condições concomitantes para Transplante alogênico aparentado mieloablativo de células-tronco hematopoéticas.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
1.1. ERITROPOESE	15
1.2. HEMOGLOBINA	16
1.3. ANEMIA	19
1.4. ANEMIA FALCIFORME	21
1.5. HISTÓRICO E EPIDEMIOLOGIA	23
1.6. FISIOPATOLOGIA DA ANEMIA FALCIFORME	25
1.7. ASPECTOS CLÍNICOS	27
1.8. DIAGNÓSTICO	29
3. OBJETIVO	32
3.1. OBJETIVOS GERAIS	32
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	32
4. METODOLOGIA	33
4.1. TIPO DE ESTUDO	33
4.2. OBTENÇÃO DE DADOS	33
5. TRATAMENTO ATUAL DA ANEMIA FALCIFORME NO BRASIL	34
5.1. A DOENÇA FALCIFORME NO SUS	34
5.2. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS	35
5.2.1 Hidroxiureia	36
5.2.1.1 MONITORIZAÇÃO PARA USO DE HIDROXIUREIA	39
5.2.2 Tratamento preventivo contra infecções	41
5.2.2.1 Fenoximetilpenicilina potássica	42
5.2.3. Transfusão	43
5.2.4. Tratamento adjuvante	44

5.2.5. Transplante	44
5.3. CONSIDERAÇÕES ACERCA DO TRATAMENTO ATUAL	45
6. PERSPECTIVAS A RESPEITO DO TRATAMENTO DE ANEMIA FALCIFORME	48
6.1. TRATAMENTOS DIRECIONADOS AO MECANISMO DE ADESÃO	48
6.1.1. Rivipansel	48
6.1.2. Crizanlizumabe	49
6.1.3. Sevuparin	50
6.1.4. Imunoglobulina Humana	50
6.2. TRATAMENTOS DIRECIONADOS AO MECANISMO DA INFLAMAÇÃO	51
6.2.3. Riociguate	52
6.2.4. IMR - 687	52
6.2.5. IW-1701	53
6.3. TRATAMENTOS DIRECIONADOS A INDUÇÃO DE HB FETAL	55
6.3.1. Metformina	55
6.3.1. Panobinostat	55
6.4. TRATAMENTOS DIRECIONADOS A AGENTES ANTI-FALCIZAÇÃO	57
6.4.1 Voxelotor	57
6.5 TRATAMENTOS DIRECIONADOS A AGENTES ANTICOAGULANTES	58
6.5.1. Rivaroxabana	58
6.6. TRATAMENTOS DIRECIONADOS À DOR	60
6.6.1. Memantina	60
6.7. TERAPIA GÊNICA	61
6.8. CONSIDERAÇÕES A RESPEITO DAS NOVAS PERSPECTIVAS DE TRATAMENTO PARA ANEMIA FALCIFORME	62
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	66

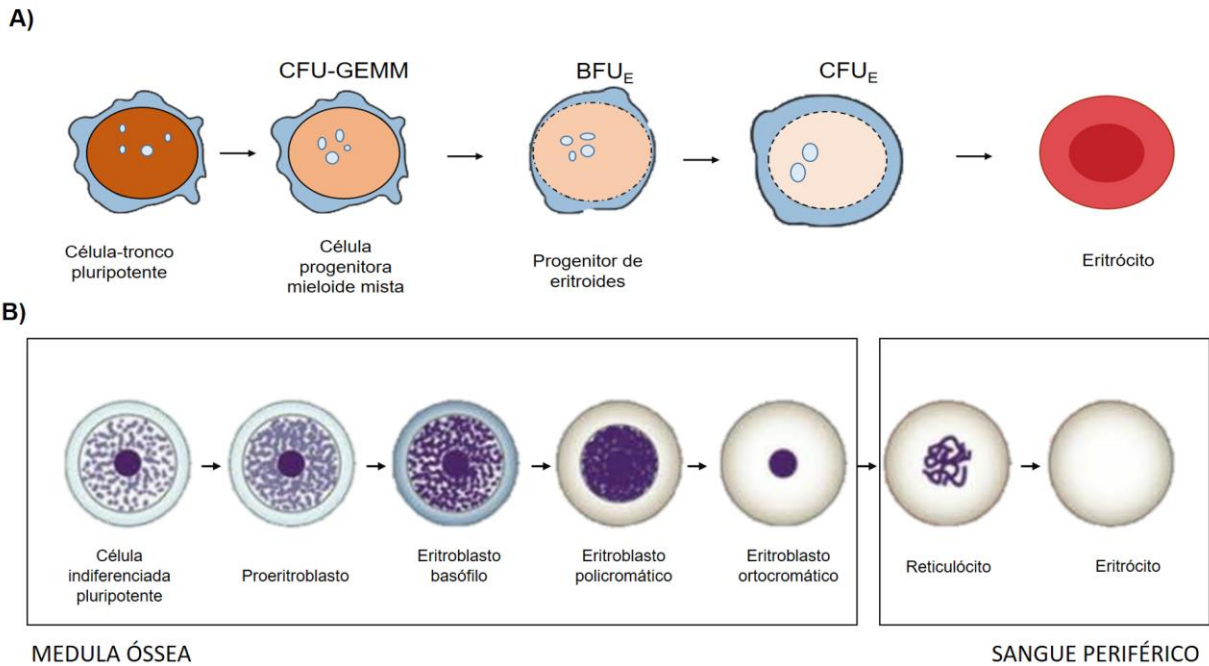
1. INTRODUÇÃO

1.1. ERITROPOESE

O sangue constitui um tecido fluido que circula pelo organismo carreando diversas substâncias e células, como as hemácias (eritrócitos) e outras células sanguíneas, que são produzidas a partir do processo denominado hematopoese (HOFFBRAND; MOSS, 2013). Como os eritrócitos possuem uma vida útil de 120 dias, em média, é necessário que sejam produzidos constantemente através da eritropoese que ocorre como parte da hematopoese (DE MACÊDO, LUÃ BARBALHO et al., 2015).

A eritropoese consiste em um complexo processo que ocorre na medula óssea (MO) e que é iniciado através da diferenciação de uma célula-tronco multipotente (Figura 1.A), originando os progenitores eritrocitários (Figura 1.B) e posteriormente os eritrócitos, que são células morfológicamente bicôncavas, anucleadas e arredondadas (DE MACÊDO, LUÃ BARBALHO et al., 2015; ZIVOT et al., 2018). Este processo é regulado pela eritropoetina, um hormônio produzido principalmente pelos rins e fígado, que atua estimulando a eritropoese por meio do aumento de células precursoras das hemácias. Este hormônio tem a sua produção incitada quando há escassez ou redução do oxigênio (O₂) na atmosfera, ou ainda, quando ocorre alguma perturbação pulmonar, cardíaca ou renal (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

Figura 1. Produção e diferenciação da linhagem celular eritroide.



A) Representação da produção celular eritrocitária. Para que a produção ocorra, é necessário que a célula-tronco pluripotente se diferencie em progenitores celulares eritroides até originar os glóbulos vermelhos. B) Diferenciação celular dos progenitores eritroides presentes na medula óssea e no sangue periférico. Proeritroblasto é o primeiro progenitor proveniente da medula óssea passível de identificação morfológica. CFU-GEMM= Unidade Formadora de Colônia Granulocítica, Eritroide, Monocítica e Megacariocítica; BFU_E= Unidade Formadora Explosiva Eritroide; CFU_E= Unidade Formadora de Colônia Eritroide. Fonte: Adaptado de LORENZI, T. F., 2006.

1.2. HEMOGLOBINA

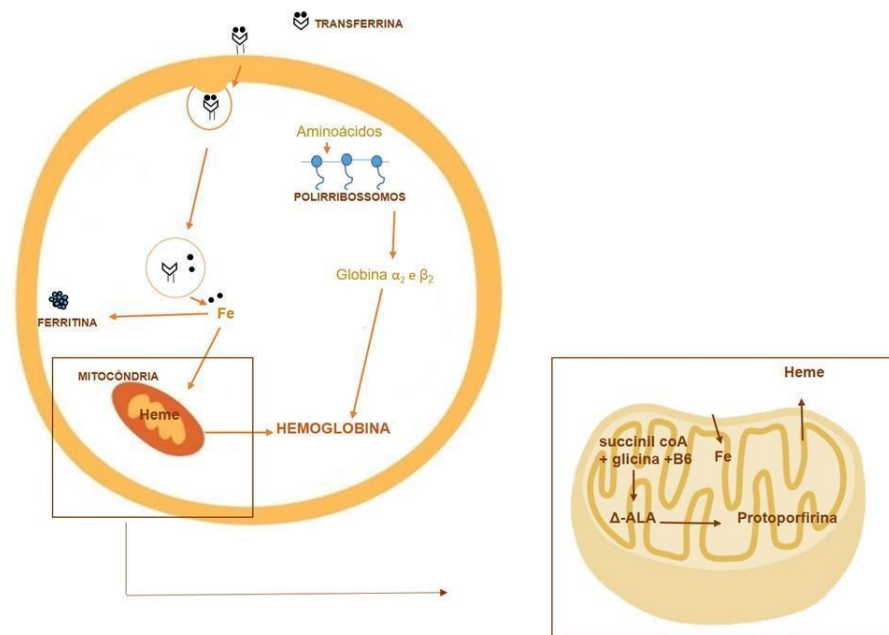
Os glóbulos vermelhos atuam principalmente no transporte de oxigênio (O₂) aos tecidos e do dióxido de carbono (CO₂) aos pulmões. Para que essas funções sejam efetivamente exercidas, faz-se necessária a atividade da hemoglobina (Hb), que é uma proteína que realiza o processo de hematose (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

O grupo heme constitui a parte da Hb que comporta o átomo de Ferro (Fe). Esse grupamento se encontra inserido na porção hidrofóbica do tetrâmero (Figura 3.A) e se mantém estabilizado através da ligação dos resíduos proximal e distal do aminoácido histidina e por vários aminoácidos inseridos nas globinas ligados por interações covalentes, permitindo que o O₂ se ligue às subunidades de hemoglobina de forma estável. Para que o oxigênio se ligue à Hb e seja carregado, é necessário que o ferro esteja em sua forma ferrosa (Fe²⁺) e não em sua forma férrica (Fe³⁺), pois esta proporciona a

formação da metahemoglobina, que é altamente instável e não permite que a ligação e o transporte de oxigênio aconteçam de maneira eficaz (THOM et al., 2013).

A síntese de hemoglobina e do heme (Figura 2) é iniciada pela entrada de ferro na célula, por meio de seu transportador (transferrina) e em seguida, pela entrada na mitocôndria. Através da condensação de succinil-coenzima A (succinil coA) e de glicina, por intermédio da enzima ácido δ -aminolevulínico sintetase, forma-se o ácido delta aminolevulínico (ALA), que ao se juntar com outra molécula de ALA, origina um anel pirrólico. Com a formação de um anel tetrapirrólico, origina-se a protoporfirina, que ao unir-se ao ferro, ocasiona a formação do grupo heme (HOFFBRAND; MOSS, 2013., LORENZI, T. F., 2006). Após a constituição das cadeias de globina nos polirribossomos, há a formação do tetrâmero, que contém cada cadeia de globina ligada à uma molécula de heme, originando finalmente a hemoglobina (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

Figura 2. Síntese do heme e da hemoglobina.



Síntese do heme e da hemoglobina no interior de precursores eritrocitários. Representação do heme no interior da mitocôndria. Heme e cadeias de globina se unem para formar a hemoglobina. Ferro em excesso é armazenado na forma de ferritina no citoplasma (sideroblastos).

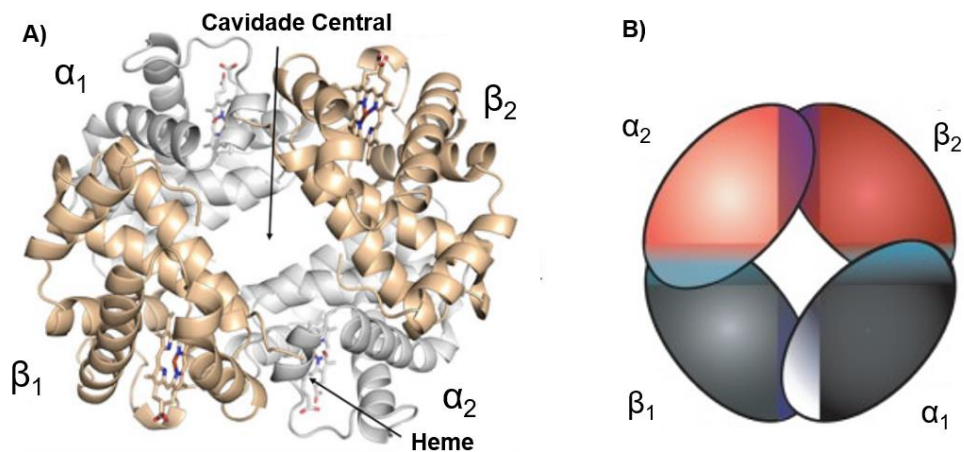
Fonte: Elaborado pelos autores.

As hemoglobinas são formadas estruturalmente por quatro cadeias polipeptídicas (globinas) e por quatro grupos heme. A síntese das globinas é determinada por genes, sendo a globina α (alfa) formada a partir de um gene contido no cromossomo 16, e as globinas beta (β), gama (γ) e delta (δ) formadas a partir de genes contidos no cromossomo 11 (LORENZI, T. F., 2006).

Para que as cadeias de globina se liguem ao grupo heme de forma consistente, as subunidades de Hb dispõem de sete ou oito hélices nominadas A-H, que atuam realizando o dobramento da hemoglobina e garantindo o equilíbrio da ligação (THOM et al., 2013).

A principal hemoglobina presente no homem na fase adulta, é a HbA, que contém duas subunidades α e duas subunidades β (figura 3.B). Outras hemoglobinas presentes em menor quantidade são Hb A2 e HbF, que possuem subunidades $\alpha_2\delta_2$ e $\alpha_2\gamma_2$, respectivamente (tabela 1) (AHMED; GHATGE; SAFO, 2020.,HOFFBRAND; MOSS, 2013).

Figura 3. Estrutura da Hemoglobina A.



A) Estrutura quaternária da HbA. Cadeias α representadas em cinza e cadeias β representadas em dourado. B) Estrutura do tetrâmero da HbA, representado por quatro subunidades dispostas em dois dímeros, $\alpha_1\beta_1$ (cinza) e $\alpha_2\beta_2$ (vermelho).

Fonte: Adaptado de AHMED; GHATGE; SAFO, 2020., THOM et al., 2013.

Tabela 1. Hemoglobinas normalmente presentes no sangue de um adulto.

	Hb A	Hb A2	Hb F
Estrutura	$\alpha_2\beta_2$	$\alpha_2\delta_2$	$\alpha_2\gamma_2$
Quantidade normal (%)	96-98	1,5-3,2	0,5-0,8

Fonte: Adaptado de HOFFBRAND; MOSS, 2013.

1.3. ANEMIA

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (*World Health Organization - WHO*, 2021), a anemia é uma condição da qual a quantidade de hemácias e a concentração de hemoglobinas presente está reduzida. Essa redução no valor de hemoglobina é responsável pela redução do transporte de oxigênio para os tecidos do corpo. O valor de hemoglobinas varia de acordo com cada paciente e suas características, como idade, sexo, alimentação, tabagismo, alcoolismo, entre outras. As causas mais comuns são ligadas a deficiência nutricional de ferro causada por dieta pobre, perda crônica de sangue, sangramentos uterinos e gastrointestinais, prematuridade, gravidez, além de deficiência nutricional relacionada ao folato e vitamina B12 (HOFFBRAND; MOSS, 2013). Outras doenças também estão relacionadas ao quadro de anemia, como hemoglobinopatias, doenças infecciosas, malária, tuberculose, HIV e parasitoses. Sintomas como fadiga, fraqueza, náuseas, falta de ar são comumente relacionados ao quadro.

As anemias são geralmente classificadas morfolologicamente com base nos índices hematimétricos disponibilizados em um hemograma (Tabela 2), sendo eles: hemoglobina (g/dL), hematócrito (%), contagem de eritrócitos ($\times 10^{12}/L$), hemoglobina corpuscular média - HCM (pg), volume corpuscular médio - VCM (fL), concentração hemoglobínica

corpuscular média - CHCM (g/L ou %) e contagem de reticulócitos ($\times 10^9/L$) (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

Avaliando-se o valor do VCM e a partir da comparação com o valor de referência, a anemia pode ser classificada morfológicamente como microcítica, macrocítica ou normocítica. O mesmo se aplica ao HCM, que é um índice que pode classificar a anemia como normocrômica ou hipocrômica (FAILACE, R., 2015).

Tabela 2. Classificação geral das anemias.

<i>Microcítica, hipocrômica</i>	<i>Normocítica, normocrômica</i>	<i>Macroscítica</i>
VCM < 80 fL HCM < 27 pg	VCM = 80-95 fL HCM \geq 27 pg	VCM > 95 fL
Anemia ferropriva Talassemias Anemia de doença crônica (alguns casos) Intoxicação por chumbo Anemia sideroblástica	Muitas anemias hemolíticas Anemia de doença crônica (alguns casos) Nefropatias Deficiências mistas Insuficiência da medula óssea (pós-quimioterapia, infiltração por carcinoma, etc).	Megaloblástica (deficiências de vitamina B12 e folato) Não megaloblástica (abuso de álcool, hepatopatias, mielodisplasias, anemia aplásica, etc).

VCM= Volume corpúscular médio; HCM= hemoglobina corpúscular média.
Fonte: Adaptado de HOFFBRAND; MOSS, 2013.

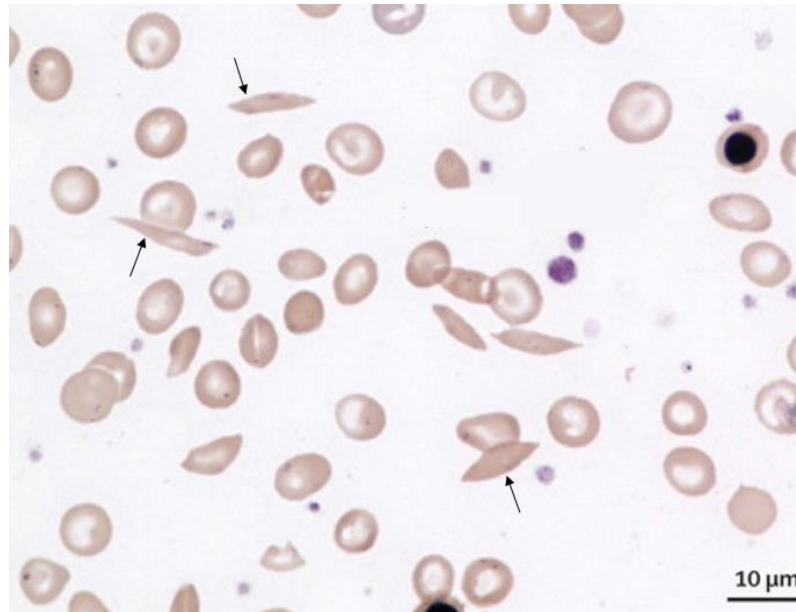
1.4. ANEMIA FALCIFORME

A ocorrência de disfunções oriundas de mutações nos genes responsáveis pela síntese das hemoglobinas se enquadra como um grupo distinto de doenças, denominado de hemoglobinopatias, que são caracterizadas por possuírem caráter hereditário autossômico recessivo, acarretando uma série de sinais e sintomas característicos para cada quadro. Dentro desta classificação são encontradas enfermidades como as α -Talassemias, β -Talassemias, hemoglobinopatias C, D, e E e por fim, a anemia hemolítica (AH) conhecida como anemia falciforme (AF) (DA CRUZ; ANTUNES, 2018; KOHNE, 2011).

A anemia falciforme é classificada como anemia hemolítica e está inserida nesta classificação por apresentar um ritmo aumentado de destruição precoce das hemácias, causando uma descompensação da medula óssea, que não consegue acompanhar e realizar a eritropoese normalmente (RUIZ; CERVANTES, 2015.,HOFFBRAND; MOSS, 2013).

Dentro do grupo de anemias hemolíticas, encontram-se doenças que se originam com a alteração do gene produtor de hemoglobina, dentre elas a anemia falciforme, da qual a alteração ocorre no cromossomo 11, afetado por uma mutação do tipo substituição, na sequência de nucleotídeos Guanina-Adenina-Guanina (GAG) por Guanina-Timina-Guanina (GTG) no sexto códon do gene produtor de β -globina (SUNDD; GLADWIN; NOVELLI, 2019). Esta alteração resulta na tradução errônea da fita de RNAm, produzindo um resíduo de Valina (VAL) ao invés de um resíduo de Glutamato (GLU) na cadeia β da hemoglobina, ocasionando um tetrâmero mutado de hemoglobina do tipo HbS ($\alpha_2\beta_s_2$), do qual é responsável por promover a ligação das cadeias β_1 e β_2 entre moléculas de hemoglobina mutadas. Quando em ausência de oxigênio, há a cristalização da proteína, acarretando na morfologia característica das hemácias acometidas por essa doença, hemácias em forma de foice, denominadas drepanócitos (Figura 4) (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010; TOLEDO et al., 2020).

Figura 4. Drepanócitos



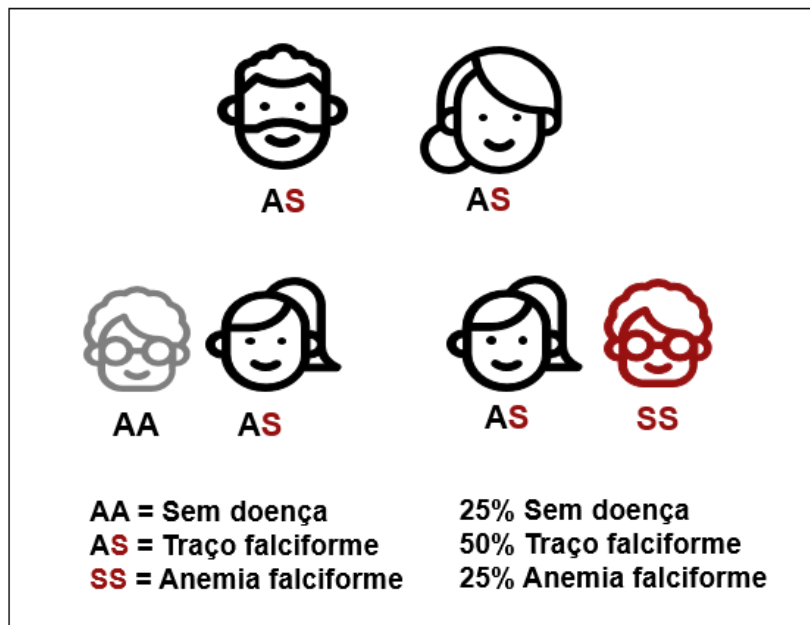
Esfregaço de sangue periférico (SP) de um paciente com anemia falciforme. Células falciformes sinalizadas pelas setas em cor preta.

Fonte: Adaptado de REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010.

Inserida nas síndromes falcêmicas na população falciforme, existe também a circunstância em que o indivíduo apresenta herança genética heterozigótica AS, onde herda apenas um gene para hemoglobina A e outro gene para hemoglobina S, esse padrão é característico para o quadro de Traço Falciforme (AS) (JESUS J. A., 2010). Apesar de possuírem herança genética da hemoglobina S, os indivíduos portadores do traço falciforme não apresentam quadros de anemia nem sintomatologia característica, pois não constitui uma doença e nem uma forma amenizada da anemia falciforme (BRASIL, 2014., MURAO; FERRAZ, 2007).

Tendo em vista que a anemia falciforme se trata de uma doença herdada geneticamente, é de suma importância e necessidade que seja realizado o aconselhamento genético, a fim de que, os portadores do traço falcêmico sejam orientados a respeito das características da doença e também sobre decisões relacionadas a reprodutividade, pois para pais que apresentam heterozigose para o gene da hemoglobina S, a probabilidade de uma criança nascer com o traço falciforme é de 50%. Já a probabilidade de nascer com ou sem a anemia falciforme é a mesma, 25 % (Figura 5) (BRASIL, 2014., GUIMARÃES; COELHO, 2008).

Figura 5. Probabilidade de herança genética falciforme em filhos nascidos de pais portadores de traço falcêmico.



Fonte: Elaborado pelos autores.

1.5. HISTÓRICO E EPIDEMIOLOGIA

A anemia falciforme é uma doença que teve suas características descritas pela primeira vez por volta de 1910, por Herrick (BRASIL, 2015a). Apesar do que pouco se sabe sobre o histórico, acredita-se que essa enfermidade foi originada no continente africano e que possivelmente migrou para a América por meio do tráfico de escravos, tendo exposta a hipótese de estar relacionada à hereditariedade, somente em 1947, pelo médico Jessé Accioly (BRASIL, 2015a; INUSA et al., 2019; LERVOLINO et al., 2011).

Como esperado, a maior incidência da doença falciforme se concentra na África, sendo responsável, em 2010, por aproximadamente 75% dos nascidos com a enfermidade no mundo (KATO et al., 2018).

No Brasil, por conta da intensa miscigenação da população, a Anemia Falciforme é bastante prevalente, principalmente no estado da Bahia, que concentra a maior parte da população afrodescendente (Tabela 3) (BRASIL, 2015a; SILVA et al., 2017).

Tabela 3. Incidência da doença e do traço falciforme em estados brasileiros.

ESTADOS	INCIDÊNCIA DA DOENÇA FALCIFORME	ESTADOS	INCIDÊNCIA DO TRAÇO FALCIFORME
Bahia	1:650	Bahia	1:17
Rio de Janeiro	1:1.300	Rio de Janeiro	1:20
Pernambuco, Maranhão, Goiás e Minas Gerais	1:1.400	Pernambuco e Maranhão	1:23
Espírito Santo	1:1.800	Goiás	1:25
Rio Grande do Sul	1:11.000	Espírito Santo	1:28
Paraná	1:13.500	Minas Gerais	1:30
Santa Catarina	1:13.500	São Paulo	1:40
-	-	Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul	1:65

Fonte: Adaptado de BRASIL, 2015a.

De acordo com os dados disponibilizados pelo Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), em 2019, houveram 511 óbitos ligados a transtornos falciformes no país (Tabela 4). Dentre esse quantitativo, 428 óbitos ocorreram em hospitais e 331 ocorreram em indivíduos com faixa etária entre 20 e 59 anos, evidenciando a baixa expectativa de vida dos acometidos pela AF (DATASUS, 2019).

A baixa qualidade de vida apresentada pelos indivíduos com AF se dá através de uma associação entre as manifestações clínicas da doença e outros fatores relevantes, como limitações socioeconômicas e nutricionais (SANTOS; NETO, 2013). Em um estudo realizado com 32 indivíduos portadores da doença, com idade entre 18 e 55 anos, foi

demonstrado que a maioria apresentava baixo nível de escolaridade, desemprego e renda per capita de até um salário mínimo e meio. Essas limitações nutricionais e econômicas se destacam particularmente na população infantil e adolescente, refletindo em complicações no desenvolvimento dos componentes deste grupo (JESUS et al, 2018). Outro estudo, desenvolvido com 107 crianças diagnosticadas, evidenciou que 17,8 e 46,8 % se encontravam em afastamento escolar por apresentarem quadros de depressão e falta de contribuição para atividades escolares, respectivamente (SALIH, 2019).

Tabela 4. Óbitos por transtornos falciformes no Brasil em 2019.

REGIÃO	NÚMERO DE ÓBITOS
Sudeste	230
Nordeste	172
Centro-Oeste	52
Norte	33
Sul	24
Total	511

Fonte: DATASUS, 2019.

1.6. FISIOPATOLOGIA DA ANEMIA FALCIFORME

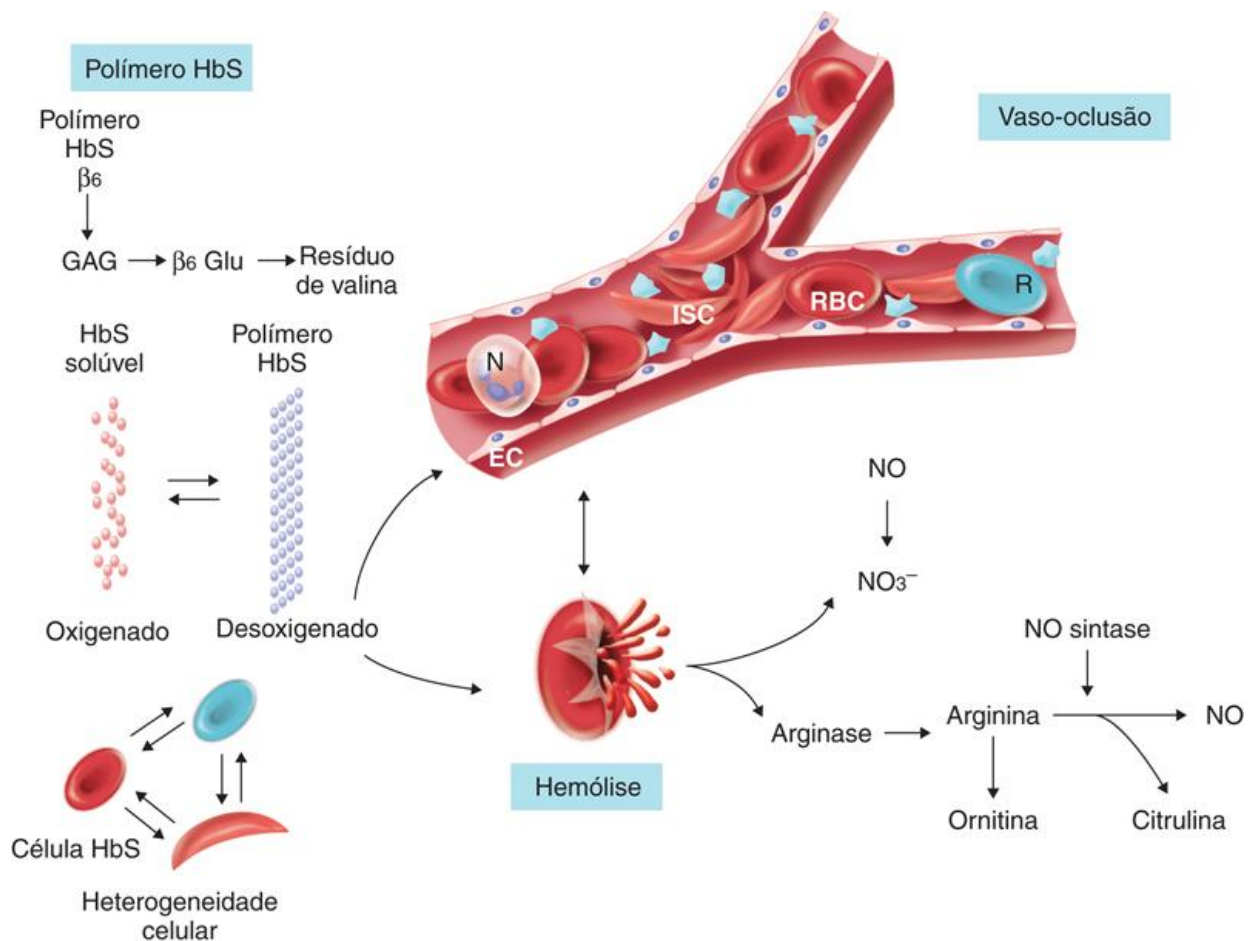
Através da desoxigenação na circulação sanguínea, as moléculas de HbS tem sua conformação modificada. Esse evento se dá pela exposição dos resíduos hidrofóbicos de valina que se polimerizam rigidamente e modificam a morfologia da hemácia, por causarem danos ao citoesqueleto da célula. Quando a molécula de oxigênio se liga ao eritrócito, a célula é recomposta em sua morfologia original, contudo, a repetição do processo de falcização, ocasiona danos irreversíveis às membranas, fazendo com que as células adquiram formato de foice permanente (BARABINO; PLATT; KAUL, 2010).

A morfologia em foice do eritrócito é a principal responsável pelos aspectos fisiopatológicos da doença, visto que quando a Hb se polimeriza, a oxigenação é reduzida, o eritrócito se torna mais rígido, e posteriormente interage com leucócitos e

outros componentes endoteliais, causando vaso-oclusão. Este fenômeno pode resultar em infarto e hemólise, justificando a baixa vida média das hemácias e o quadro de severa anemia hemolítica que é instalado (BRASIL, 2015b., REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010).

Quando ocorre hemólise intravascular das hemácias, a HbS fica livre no plasma e reage com o óxido nítrico ocasionando a perda de sua função vasodilatadora e provocando a formação de metahemoglobina e, dessa forma, contribuindo para o agravamento de episódios vaso-oclusivos e de vasculopatias. Além disso, o restabelecimento do fluxo sanguíneo pós-isquemia, ocasiona danos oxidativos no endotélio vascular a partir da formação de radicais livres (Figura 6) (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010; STEINBERG, 2008).

Figura 6. Fisiopatologia da anemia falciforme.



Fisiopatologia da doença falciforme. A polimerização da HbS lesiona o eritrócito e eventualmente provoca danos irreversíveis à membrana celular interna da hemácia. As células falcizadas seguem vias que causam vaso-oclusão no endotélio, hemólise, e seus produtos reagem com o óxido nítrico, reduzindo a hemoglobina em metahemoglobina e nitrato e ocasionando vaso-oclusão, com o equilíbrio entre vasodilatação e vasoconstricção sendo afetado pela via da arginase. A = Adenina, G = Guanina, EC = Célula Epitelial, ISC = Célula Falciforme Irreversível, RBC = Células Sanguíneas Vermelhas - Hemácias, R = Reticulócito, NO = Óxido Nítrico, NO₃⁻ = Nitrato, HbS = Hemoglobina S.
Fonte: GOLDMAN; SCHAFFER, 2018.

1.7. ASPECTOS CLÍNICOS

A apresentação sintomatológica da doença se inicia ainda no primeiro ano de vida, podendo variar de acordo com a idade (Quadro 1) e de indivíduo para indivíduo (BRASIL, 2012). Dentre as manifestações clínicas, a anemia, a ocorrência de constantes quadros infecciosos, as crises de dor e o quadro de icterícia se enquadram como as mais comumente apresentadas e são responsáveis por diminuir, em média, de 25 a 30 anos a expectativa de vida de indivíduos acometidos pela AF (BRASIL, 2015a; INGOH, 2020).

Quadro 1. Quadro clínico e causas de óbito em pacientes com anemia falciforme.

	Sintoma ou Sinal	Fase da vida		
		Bebê e Criança	Adolescente	Adulto
Principal quadro clínico	Maior risco de infecção	■		
	Dactilite Falciforme (Síndrome mão-pé)	■		
	Sequestro Esplênico	■		
	Síndrome Torácica Aguda (STA)		■	■
	Infecções		■	
	AVC		■	
	Degeneração crônica dos órgãos			■
	Crises Álgicas			■
	Úlceras de perna		■	■
Principais causas de óbito	SEPSE	■		
	Sequestro Esplênico	■		
	Síndrome Torácica Aguda (STA)	■	■	■
	Degeneração crônica dos órgãos			■

Sintomatologia, quadro clínico e principais causas de óbito apresentado em diferentes fases da vida por pacientes com anemia falciforme.

Fonte: Adaptado de Brasil, 2015a.

A anemia apresentada não ocorre por deficiência de ferro, e sim pelo decréscimo quantitativo de hemácias e hemoglobina, por conta da incessante hemólise e caracterizando fisicamente um quadro sintomático de cansaço e fraqueza (BRASIL, 2015a).

Sabe-se que o baço atua dentre as suas funções, como um órgão de defesa imunológica (CANNAS; MERAZGA; VIROT, 2019). Como os indivíduos com anemia falciforme apresentam um quadro hipo esplênico provocado por constantes processos de falcização e conseqüente isquemia, os pacientes com AF se tornam consideravelmente vulneráveis a infecções bacterianas recorrentes, sendo uma das principais causas de morte nos países subdesenvolvidos (CANNAS; MERAZGA; VIROT, 2019; OCHOCINSKI et al., 2020). Os patógenos que geram maior preocupação para esse grupo são: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Influenzavirus*, *Neisseria meningitides* e *Salmonella spp.* (INUSA et al., 2019).

A asplenia funcional associada à exposição a microrganismos e à vaso-oclusão, amplia as chances do desenvolvimento da Síndrome Torácica Aguda (STA), que se caracteriza como um infiltrado pulmonar, acarretando um quadro de febre, tosse e intensa dor torácica, que atreladas a insuficiência respiratória gerada, torna-se uma das principais causas de mortalidade na AF (RAFFETIN et al., 2020).

A dor, que pode ser aguda ou crônica, é um dos sintomas que mais afeta a vida do indivíduo e que se apresenta de forma mais intensa no decorrer da vida, estando presente cronicamente em cerca de 30 a 40% dos jovens e adultos que vivem com a doença (CHOU et al., 2020).

Os episódios agudos de dor geralmente se dão em decorrência das crises vaso-oclusivas, que podem suceder de forma repentina e assídua, e que acontecem comumente por hipóxia na região periférica dos membros e lesões isquêmicas profundas, provocando inflamação e estresse oxidativo, evoluindo conseqüentemente para um quadro doloroso (TRAN; GUPTA; GUPTA, 2017).

O contínuo processo de lise dos eritrócitos, gera danos ao sistema hepatobiliar, sendo responsável por cerca de 10% das internações hospitalares (ISSA, 2010; RAZA et al., 2020). As manifestações hepáticas podem se apresentar como uma insuficiência funcional do órgão, que está relacionado ao sequestro de células falciformes e

consequente hiperbilirrubinemia, propiciando a ocorrência de náuseas, icterícia, hepatomegalia e dor abdominal (RAZA et al., 2020).

Outra manifestação clínica responsável por internações e mortalidade em indivíduos com anemia falciforme, é o acidente vascular cerebral (AVC), que ocorre em cerca de 10% dos pacientes e que pode se apresentar muitas das vezes de forma silenciosa, provocando isquemia em consequência da oclusão de artérias cerebrais (BRASIL, 2015a; DEBAUN et al., 2020).

1.8. DIAGNÓSTICO

A anemia falciforme é uma hemoglobinopatia cujo diagnóstico se inicia com o Programa Nacional de Triagem Neonatal, no qual é realizada uma detecção precoce da doença (NOGUEIRA; SILVA; PAIVA, 2013). Conhecido popularmente como “Teste do Pezinho”, o exame é feito em recém-nascidos através da coleta de gotas de sangue do calcanhar no período entre 48h após sua primeira alimentação e seu quinto dia de vida (BRASIL, 2015a). Em alguns países, como no Reino Unido, a triagem pré-natal também é preconizada de acordo com a região e sua prevalência para casos de anemia falciforme e talassemias (RYAN et al., 2010). O procedimento de triagem permite que seja iniciada uma linha de cuidados terapêuticos nas crianças em que os testes laboratoriais apontaram a presença da doença, dessa forma, contribuindo para a contenção de agravos e sequelas no desenvolvimento da criança (BOTLER, J. et al., 2010).

O diagnóstico tardio da doença ocorre por meio de situações diversas como em doações de sangue, visto que os hemocentros realizam o rastreio de HbS, em exames solicitados durante acompanhamento médico e em gestantes durante o pré-natal (BRASIL, 2015a). Para a triagem confirmatória de alterações em hemoglobinas de pacientes e acompanhamento de seu perfil, são utilizadas as técnicas de eletroforese de proteínas e cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), pois tais métodos apresentam vantagens como praticidade, custos e capacidade de realização de vários testes consecutivos (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010).

Outros testes como o teste de falcização ou teste de solubilidade podem ser utilizados na triagem clínica, porém apresentam importantes desvantagens quando comparadas as técnicas de eletroforese de proteínas e HPLC.

O teste de falcização consiste em uma técnica da qual a hemácia estudada é submetida a baixas concentrações de oxigênio em solução de metabissulfito de sódio, adquirindo a conformação de hemácias em formato de foice, característica da anemia falciforme. Esta técnica possui como principais desvantagens o longo tempo de espera do procedimento e baixa sensibilidade, além de não definir o genótipo do paciente, necessitando assim, de uma complementação de técnicas mais específicas e sensíveis de biologia molecular (SILVA et al., 2017). Já o teste de solubilidade se procede em submeter a hemácia alvo em uma solução redutora da qual irá precipitar apenas a hemoglobina S de hemácias previamente lisadas, deixando a solução turva e visualmente identificando a presença deste tipo de hemoglobinopatia. Apesar deste procedimento ser inicialmente desenvolvido para leitura visual, alguns aparelhos automatizados já foram desenvolvidos para aumentar a sensibilidade neste procedimento (TUBMAN; FIELD, 2015).

1.9. ASSISTÊNCIA A PACIENTES PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME PELO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS)

Nacionalmente, o Ministério da Saúde aborda a doença falciforme em duas estratégias, que são, o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) e a Rede Cegonha. Além destas estratégias, uma série de portarias que abordam a anemia falciforme e hemoglobinopatias estão instituídas no Brasil.

O PNTN, de acordo com a Portaria N° 822 de 6 de Junho de 2001, tem como objetivo o desenvolvimento de ações de triagem neonatal, diagnóstico, acompanhamento e tratamento de doenças congênitas, das quais são contempladas as doenças; fenilcetonúria, hipotireodismo congênito, doenças falciformes e hemoglobinopatias e a fibrose cística. O programa estabelece o direito ao recém-nascido de ser contemplado pelos testes requisitados pela triagem do programa, até o 30º dia de vida, e suas respectivas confirmações diagnósticas, além de garantir o acompanhamento e tratamento das doenças detectadas (BRASIL, 2001, 2015a).

Em 2005, foi instituída a portaria N° 1391, que abrange as diretrizes para a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme e outras Hemoglobinopatias no âmbito do SUS, estabelecendo a promoção e integralização dos

pacientes ao SUS, além de prover assistência para pacientes de diagnóstico tardio, com a criação de um cadastro nacional de doentes falciformes e outras hemoglobinopatias. Em concordância foi instituída a portaria Nº 1018 em 1 de Julho de 2005, que institui no âmbito do Sistema Único de Saúde, o Programa Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme e outras Hemoglobinopatias, com as diretrizes do programa sendo abordadas na portaria Nº 55 de 29 de Janeiro de 2010 (BRASIL, 2005, 2010).

A Rede Cegonha, instituída no SUS pela Portaria Nº 1459 de 24 de Junho de 2011, visa garantir acompanhamento e planejamento da mulher em sua gravidez, do parto ao puerpério, com foco em uma atenção humanizada, e à criança, o nascimento, crescimento e desenvolvimento saudável (BRASIL, 2021).

Apesar da doença se apresentar de forma variável, a maior parte dos indivíduos com AF expressam a forma mais grave da doença, que conseqüentemente ocasiona intercorrências que necessitam de acompanhamento terapêutico diferenciado. Por isso, a assistência à saúde desses pacientes deve abranger desde os serviços de atenção básica até os de alta complexidade, garantindo ao usuário a integralidade do tratamento no SUS (BRASIL, 2015b).

Tendo em vista o exposto, o presente trabalho visa discorrer sobre os tratamentos disponíveis e preconizados no Brasil para pacientes portadores da anemia falciforme, além de levantar dados sobre as novas perspectivas e estratégias de terapia, visto que, apesar de possuírem assistência diagnóstica e terapêutica, os indivíduos ainda são intensamente acometidos pela grave sintomatologia da doença, a qual é responsável pela baixa qualidade e expectativa de vida.

3. OBJETIVO

3.1. OBJETIVOS GERAIS

Conforme a relevante morbimortalidade associada à doença e índice de indivíduos portadores de anemia falciforme em território brasileiro, o presente trabalho objetiva revisar os tratamentos preconizados e disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde e abordar novas perspectivas terapêuticas no controle e combate da doença.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- I. Abordar os métodos terapêuticos oferecidos pelo SUS para o tratamento de pacientes com anemia falciforme;
- II. Discutir a respeito do impacto terapêutico dos métodos de tratamento atuais na qualidade de vida dos pacientes;
- III. Revisar as novas terapias em estudo para o tratamento da anemia falciforme.

4. METODOLOGIA

4.1. TIPO DE ESTUDO

A presente pesquisa foi desenvolvida através de uma revisão bibliográfica sobre a Anemia Falciforme.

4.2. OBTENÇÃO DE DADOS

A pesquisa do tratamento atual para a anemia falciforme foi fundamentada em consulta ao Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme do ano de 2018.

Para a pesquisa literária sobre as novas perspectivas terapêuticas, foram utilizadas as bases de periódicos Pubmed, Scielo (*Scientific Electronic Library Online*), Google Acadêmico e Lilacs (Centro Latino Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde).

A pesquisa de artigos científicos foi realizada através do uso de palavras-chave em inglês e português. Na consulta em inglês foram empregados os seguintes termos: “sickle cell anemia”; “treatment”; “new therapies”. Na consulta em português foram empregados os seguintes termos: “anemia falciforme”; “tratamento”; “novas terapias”;

Foram utilizados como critérios de inclusão as publicações relacionadas às novas terapias em estudo para a anemia falciforme no período de 2018 a 2021. Foram utilizados como critérios de exclusão artigos com abordagens divergentes ao tema proposto e publicações fora da data delimitada.

5. TRATAMENTO ATUAL DA ANEMIA FALCIFORME NO BRASIL

5.1. A DOENÇA FALCIFORME NO SUS

Por se tratar de uma enfermidade com prevalência relevante em âmbito nacional e possuir caráter progressivo de comprometimento clínico, evidenciando a necessidade de acompanhamento diagnóstico e terapêutico multidisciplinar por meio de serviços prestados por profissionais capacitados, em 2005, o Ministério da Saúde instaurou no SUS, a Política e o Programa Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme e Outras Hemoglobinopatias (PNAIPDF), a fim de determinar as competências dos gestores federais, estaduais e municipais frente à oferta integral de assistência e acompanhamento diagnóstico e terapêutico, em todos os níveis de atenção, aos usuários do sistema diagnosticados com anemia falciforme (BRASIL, 2005a e b).

Na Atenção Básica, após a constatação diagnóstica realizada na triagem neonatal ou em qualquer outra fase da vida, a família é encaminhada para aconselhamento genético e posteriormente, o usuário é conduzido para o tratamento ofertado pelo centro de referência para doença falciforme (DF) de sua respectiva região, por meio dos hemocentros, hospitais referências e emergências, sendo acompanhado pelo resto da vida por uma equipe multiprofissional (BRASIL, 2015a; 2018a e b).

Os centros de referência devem ainda, contar com a presença do farmacêutico para dispensar os medicamentos aos pacientes, seguindo sempre as regras vigentes para a liberação de cada medicamento de acordo com seu respectivo componente da Assistência Farmacêutica, além de consultar a presença dos mesmos na Relação Nacional de Medicamentos (RENAME) (BRASIL, 2015b; 2018a).

O serviço contemplado pela Atenção Especializada deve conceder assistência ambulatorial conforme determinado pelos protocolos estabelecidos pelo Ministério da Saúde (MS), além de conter ligação direta com a hemorrede, que deve ser capaz de fornecer sangue e hemoderivados e especialistas capacitados para realizar os procedimentos de contenção em casos de agravos e intercorrências (BRASIL, 2015b).

Cabe aos serviços de urgência e emergência, a responsabilidade de prestar atendimento aos pacientes com alguma intercorrência que necessite de assistência hospitalar emergencial, mantendo sempre a comunicação com o centro de referência e

realizando os procedimentos necessários sempre por profissionais capacitados para este fim (BRASIL, 2015b).

5.2. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

Para que os usuários do Sistema Único de Saúde possam receber a melhor assistência frente a uma doença ou agravo à saúde, o Ministério da Saúde estabelece através dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), as orientações e tecnologias necessárias para que estes direitos sejam garantidos, além atuar como material educativo aos gestores de saúde.

Em 2018, através da Portaria Conjunta nº 05, o MS aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme (PCDTDF), que visa determinar as diretrizes nacionais para o diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença e que estão enquadrados dentro da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) para anemia falciforme com crise, anemia falciforme sem crise e transtornos falciformes heterozigóticos duplos, representados respectivamente pelos códigos D57.0; D57.1; D57.2.

Através do PCDTDF são determinadas as condições e os critérios para que os usuários tenham o direito de ser contemplados com a assistência terapêutica, que pode ser medicamentosa e não medicamentosa (Quadro 2).

Quadro 2. Terapia determinada pelo PCDTDF.

TERAPIA MEDICAMENTOSA	TERAPIA PRINCIPAL	<ul style="list-style-type: none"> - Hidroxiureia - Fenoximetilpenicilina potássica - Benzilpenicilina benzatina - Estolato de eritromicina
	TERAPIA ADJUVANTE	<ul style="list-style-type: none"> - Ácido fólico - Analgésicos - Anti-inflamatórios - Quelantes de ferro*
TERAPIA NÃO MEDICAMENTOSA	Transplante de células-tronco hematopoéticas	

*Quelantes de ferro podem ser indicados para tratamento da sobrecarga de ferro, e devem seguir o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Sobrecarga de Ferro.

5.2.1 Hidroxiureia

Considera-se que o uso de Hidroxiureia (HU) seja o tratamento farmacológico capaz de proporcionar maior eficácia terapêutica para os portadores da doença falciforme. O fármaco exerce sua atividade através da inibição da enzima ribonucleotídeo redutase, interferindo na conversão de ribonucleotídeos em desoxirribonucleotídeos, ocasionando uma depleção de precursores necessários para a síntese de DNA da qual resulta na parada do ciclo celular na fase S (MALATO et al., 2020). A ação da Hidroxiureia proporciona aumento da produção de HbF e óxido nítrico, da taxa hemoglobínica e da hidratação do glóbulo vermelho, além de reduzir a expressão de moléculas de adesão e hemólise (SILVA; SHIMAUTI, 2006).

Os resultados obtidos com o uso desse fármaco diminuem significativamente a incidência de crises vaso-oclusivas e promovem melhora do quadro clínico dos pacientes. Contudo, o tratamento necessita de monitorização frequente das células sanguíneas, pois o uso de HU possui risco de toxicidade hematológica, além de apresentar potencial carcinogênico e teratogênico.

O PCDTDF determina em seu conteúdo os critérios que devem incluir ou excluir o direito do paciente diagnosticado com DF de receber o tratamento com este medicamento (Quadro 3 e Quadro 4). Para ser contemplado pelo tratamento o paciente deve apresentar todos os critérios de inclusão estabelecidos.

Quadro 3. Critérios de inclusão para uso de hidroxiureia.

Critério de Inclusão
<ul style="list-style-type: none"> - Eletroforese de hemoglobina compatível com o diagnóstico de DF* - Idade igual ou maior que 2 anos** - Possibilidade de comparecer às reavaliações periódicas - Beta-HCG sérico negativo para mulheres em idade reprodutiva - Ter apresentado pelo menos uma das seguintes complicações nos últimos 12 meses: - Três ou mais episódios de crises vaso-oclusivas com necessidade de atendimento médico; - Dois episódios de síndrome torácica aguda***; - Um episódio de priapismo grave ou priapismo recorrente; - Necrose isquêmica óssea; - Insuficiência renal; - Proteinúria de 24 h maior ou igual a 1 g; - Anemia grave e persistente****; - Desidrogenase láctica (DHL) elevada duas vezes acima do limite superior nas crianças ou adolescentes e acima de três vezes do limite superior no adulto; - Alterações no eco-Doppler transcraniano acima de 160 e até 200 cm/s; - Retinopatia proliferativa; - Quaisquer outras situações em que haja comprovação de lesão crônica de órgão(s).

*Exames que são compatíveis com doença falciforme ao detectar bandas ou picos de hemoglobina (SS, SC, SD ou SBetaTal). **Ou a partir de 9 meses (casos especiais), quando criteriosamente analisado e cumprindo um dos critérios como dactilite (no primeiro ano de vida), concentração de Hb menor que 7 g/dL (média de 3 valores fora de evento agudo), ou contagem de leucócitos maior que 20.000/mm³ (média de 3 valores fora de evento agudo).*** Definida como dor torácica aguda com infiltrado pulmonar novo, febre de 37,5 °C ou superior, taquipneia, sibilos pulmonares ou tosse. ****Hb menor que 6 g/dL em três dosagens no período de 3 meses.

Quadro 4. Critérios de exclusão para uso de hidroxiureia.

Critérios de Exclusão
<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes que tenham intolerância ou hipersensibilidade ao medicamento; - Contagem de neutrófilos abaixo de 2.000/mm³; - Hb abaixo de 4,5 g/dL; - Reticulócitos abaixo de 80.000/mm³ (quando Hb menor que 8 g/dL); - Contagem de plaquetas abaixo de 80.000/mm³; - Gestação.

O tratamento com hidroxiureia é feito através da administração de cápsulas de 500 mg do fármaco. O planejamento terapêutico é definido com base no peso do paciente e ocorre em dose única por via oral. A dose inicial é calculada de acordo com o peso real ou ideal, usando-se aquele que for menor. O esquema de administração se inicia com o uso de 15 mg/kg/dia do fármaco, e deve-se aumentar a dosagem em 5 mg/kg/dia a cada intervalo de 4 semanas até que a dose máxima de 35 mg/kg/dia seja atingida.

O uso pediátrico da HU pode ser realizado através da manipulação de formulação líquida. Para favorecer a administração da dose correta em relação ao peso da criança, é recomendada a dissolução da cápsula em 10 mL de água filtrada ou destilada a fim de que seja alcançada a concentração de 50 mg/mL. A manipulação deve ocorrer em farmácias habilitadas, seguindo as Boas Práticas de Manipulação de preparações magistrais e officinais, visto que, se trata de um fármaco citotóxico.

A duração do tratamento com este medicamento deve ser mantida enquanto o paciente apresentar resposta clínica e laboratorial satisfatória, com duração de pelo menos 2 anos, devendo ser suspensa somente quando não houver mais resposta terapêutica ou nas 4 semanas que antecedem a preparação para a realização do transplante.

5.2.1.1 MONITORIZAÇÃO PARA USO DE HIDROXIUREIA

A fase que antecede o início do tratamento com o fármaco consiste na realização de exames basais para avaliar a situação clínica dos pacientes com ênfase no aspecto hematológico (Quadro 5).

Quadro 5. Monitorização inicial para uso de hidroxiureia.

ANÁLISE PRÉVIA AO TRATAMENTO
<ul style="list-style-type: none">- Hemograma com contagem de plaquetas e reticulócitos;- Eletroforese de Hb com dosagem de HbF;- Sorologias para hepatite B, hepatite C e HIV;- Dosagem sérica de transaminases/transferases [aspartato aminotransferase (TGO/AST), alanina aminotransferase TGP/ALT]] e creatinina;- Dosagem de ácido úrico;- Beta-HCG sérico

Após a introdução do fármaco como terapia medicamentosa de escolha, o monitoramento (Quadro 6) deve ocorrer de maneira contínua e com espaçamento definido, pois apesar de apresentar benefícios clínicos consideráveis, a Hidroxiureia é uma droga com alto potencial de risco toxicológico.

Quadro 6. Monitorização durante a terapia com hidroxiureia.

INTERVALO DE TEMPO	ANÁLISE LABORATORIAL
A cada 2 semanas até atingir a dose de manutenção; após, a cada 4 semanas.	<ul style="list-style-type: none"> - Hemograma - Reticulócitos
A cada 4 semanas até atingir a dose de manutenção; após, a cada 12 semanas.	<ul style="list-style-type: none"> -ALT, AST, creatinina, Gamaglutamiltranspeptidase (GGT) -Beta-HCG
A cada 8 semanas até atingir a dose de manutenção; após, a cada 24 semanas.	<ul style="list-style-type: none"> - HbF - Lactato desidrogenase

A supervisão dos pacientes pediátricos deve ocorrer a cada intervalo de 2 semanas durante os 2 primeiros meses de uso terapêutico de HU, sendo necessário monitorar o peso, altura e perímetro cefálico. Ao atingir a dose de manutenção, a periodicidade deve ser aumentada para 1 mês.

Se for averiguado caso de toxicidade durante o acompanhamento ao paciente, a terapia deve ser interrompida até que seja retomada a estabilidade dos índices hematológicos, tendo como base os níveis aceitáveis e tóxicos de cada componente sanguíneo (tabela 6). Após a recuperação hematológica, o tratamento deve ser retomado utilizando uma dose inicial 5 mg/kg/dia menor que a dose usada ao detectar toxicidade, seguindo o esquema terapêutico definido para o fármaco e respeitando a dose máxima de 35 mg/kg/dia.

Tabela 6. Parâmetros hematológicos para avaliação de toxicidade e ajuste da dose de HU.

PARÂMETRO	NÍVEIS ACEITÁVEIS	NÍVEIS TÓXICOS*
Neutrófilos (cel/mm ³)	Maior que 2.500	Menor que 2.000
Plaquetas (cel/mm ³)	Maior que 85.000	Menor que 80.000
Hemoglobina (g/dL)	Maior que 5,3	Menor que 4,5
Reticulócitos (cel/mm ³) **	Maior que 95.000	Menor que 80.000

*Se qualquer parâmetro apresentar níveis tóxicos a terapia deve ser suspensa até que sejam alcançados níveis superiores aos aceitáveis. Desse modo, inicia-se novamente o tratamento, com dose 5 mg/kg/dia inferior a dose usada anteriormente, seguindo o esquema de aumento gradual a cada intervalo de 4 semanas. A ocorrência de dois casos de toxicidade para a mesma dosagem, torna esta a dose máxima tolerada, não devendo ser utilizada novamente. ** É necessário realizar a contagem de reticulócitos até que seja atingido valor maior que 9 g/dL de hemoglobina.

5.2.2 Tratamento preventivo contra infecções

Devido às consequências vaso-oclusivas, lesões teciduais e em órgãos, causadas pela alteração da morfologia da hemácia, pacientes acometidos pela anemia falciforme possuem uma maior susceptibilidade em desenvolver infecções bacterianas, principalmente quadros de septicemia e infecções do trato respiratório, intrinsecamente relacionados à disfunção esplênica, da qual é responsável pela ineficácia do sistema imune. *Streptococcus pneumoniae* é descrita como a espécie principal envolvida em infecções em casos de doença falciforme, onde estudos também apontam *Staphylococcus aureus*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* e *Escherichia coli* como patógenos capazes de causar quadros de septicemia nestes pacientes. Estudos randomizados controlados por duplo-cego e placebo demonstraram que o tratamento preventivo em crianças com idade inferior ou igual a 5 anos é eficaz na redução da

mortalidade por infecção bacteriana em casos de anemia falciforme, estes resultados foram atualizados e revisados sistematicamente em 2014, onde a eficácia ainda é demonstrada. (GASTON et al., 1986; HIRST; OWUSU-OFORI, 2017).

5.2.2.1 Fenoximetilpenicilina potássica

No Brasil, como descrito no PCDTDF, a Penicilina V (fenoximetilpenicilina potássica) é utilizada como antibiótico de escolha no tratamento preventivo para crianças de até 5 anos de idade e diagnosticadas com doença falciforme, a partir de dois a três meses de idade. A Penicilina V é um medicamento da classe dos antibióticos betalactâmicos, responsáveis por inibir a síntese da parede bacteriana, promovendo a morte do microrganismo (ARRUDA, 2019; AZEVEDO, 2014). A penicilina V é administrada em doses de 125 mg (equivalente a 200.000 UI) para crianças de até 3 anos a cada 12 horas (250 mg/dia). Para a faixa etária de 3 a 5 anos a dose é dobrada para 250 mg (equivalente 400.000 UI) (500 mg/dia). Além de sua eficácia, o fármaco possui como vantagem a administração por via oral, característica importante preconizada para o grupo pediátrico. Quando a administração oral não é possível (Quadro 7), a alternativa utilizada é a administração por via intramuscular do medicamento Penicilina G (Benzilpenicilina benzatina). Este antimicrobiano é administrado em um intervalo de 12 a 28 dias, em doses de 25.000 a 50.000 UI/kg/dose para crianças menores de 1 ano, 600.000 UI em crianças de até 25 kg e para crianças acima de 25 kg utiliza-se a dose de 1.200.000 UI. Em caso de sensibilidade à penicilina é realizada a substituição no tratamento para o Estolato de Eritromicina por via oral.

O critério de exclusão para o uso dos antimicrobianos é que estes não devem ser utilizados em casos em que os pacientes apresentem alguma intolerância ou hipersensibilidade às medicações.

Quadro 7. Outros medicamentos utilizados na terapia da anemia falciforme.

Substância	Situação de utilização
Penicilina G	Utilizada quando não é possível a administração oral da Penicilina V.
Estolato de Eritromicina	Utilizado quando o paciente apresenta sensibilidade a penicilina e seus derivados.

5.2.3. Transfusão

A transfusão sanguínea é indicada para pacientes com detecção de velocidade de fluxo sanguíneo cerebral (VSFC) médio maior que 200 cm/s, evidenciado em pelo menos dois exames consecutivos de Doppler Transcraniano (DTC), que é um exame realizado para identificar possíveis riscos para desenvolvimento de intercorrências neurológicas graves, como o acidente vascular cerebral (AVC).

Este recurso terapêutico é geralmente inserido de forma crônica, quando possível, dada a sua eficácia comprovada na profilaxia e recorrência do AVC.

A transfusão de hemácias é realizada de acordo com avaliação e indicação médica, podendo ocorrer com um intervalo de geralmente 3 a 6 semanas. Para a sua execução, devem ser utilizadas hemácias desleucotizadas e fenotipadas, além do concentrado ser negativo para a presença de HbS. Além disso, o paciente deve apresentar um nível de HbS pré-transfusional menor do que 50% e deve ser mantido com dosagem de Hb máxima de até 10 g/dL.

A fenotipagem do paciente a receber a transfusão deve ser feita, quando possível, para os sistemas Kell, Kidd, Duffy, e MNS e para o concentrado a ser transfundido, para os sistemas ABO, RH e Kell.

5.2.4. Tratamento adjuvante

O tratamento adjuvante é aquele que engloba os medicamentos que devem ser utilizados com objetivo de conter as intercorrências causadas pela Anemia Falciforme e que são adicionados ao tratamento de acordo com a necessidade de cada paciente. Dentre as classes de medicamentos empregados, tem-se os analgésicos, que são aplicados para as manifestações dolorosas; anti-inflamatórios; ácido fólico, que deve ser usado continuamente por conta do quadro crônico de anemia; e quelantes de ferro, que devem ser utilizados quando há sobrecarga de ferro devido à realização de eventuais transfusões sanguíneas. Para este, sua utilização é indicada quando o paciente tenha recebido mais de vinte unidades de concentrado de hemácias, além de apresentar nível sérico de ferritina de 1.000 ng/mL, siderose hepática grau III e IV ou concentração hepática de ferro maior ou igual a 4 mg de ferro/grama de peso seco.

5.2.5. Transplante

Atualmente, o único tratamento curativo da doença falciforme preconizado é o Transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH). A categoria de transplante utilizada para casos de anemia falciforme é o TCTH alogênico aparentado mieloablativo, ou seja, quando há obrigatoriamente consanguinidade entre doador e receptor, de sangue de cordão umbilical, de sangue periférico ou de medula óssea com HLA (*Human Leukocyte Antigens*) idêntico. O paciente deve ter diagnóstico confirmado de doença falciforme do tipo SS ou S β -talassêmico, estar em uso de Hidroxiureia e apresentar pelo menos uma das condições descritas no quadro 8 (SBTMO, 2019).

Quadro 8. Condições concomitantes para transplante alogênico aparentado mieloablativo de células-tronco hematopoéticas.

<p>Condições concomitantes para pacientes falciformes SS ou Sβ-talassêmico</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Acidente vascular encefálico, causador de alteração neurológica que persista por mais de 24 horas ou alteração de exame de imagem; - Caso o paciente apresente concomitantemente doença falciforme e doença cerebrovascular; - Duas ou mais crises vaso-oclusivas graves no último ano; - Mais de um episódio de priapismo; - Presença de mais de dois anticorpos em pacientes sob hipertransusão ou um anticorpo de alta frequência; - Osteonecrose em mais de uma articulação.
---	---

5.3. CONSIDERAÇÕES ACERCA DO TRATAMENTO ATUAL

Por ser uma doença congênita, de alta relevância e gravidade, a anemia falciforme é responsável pela baixa expectativa de vida dos acometidos. Entretanto, a partir da incorporação do diagnóstico precoce, aconselhamento genético e tratamento disponibilizados pelo SUS por meio do PNTN e PNAIPDF, os pacientes com anemia falciforme passaram a ter melhor prognóstico e qualidade de vida. A instauração do PNAIPDF no ano de 2005 definiu a oferta da assistência integral à saúde por meio do estabelecimento dos deveres de cada gestor no seu respectivo nível de atenção, para que dessa forma o tratamento fosse garantido aos portadores da doença. Em decorrência disso, a criação do PCDTDF foi um marco importante para instituir as formas de

tratamento e esquema terapêutico preconizados, além de educar os gestores na incorporação das tecnologias definidas.

Apesar da existência de programas e protocolos que viabilizem a assistência terapêutica ao paciente com AF, sua oferta acontece, na maioria das vezes, de forma centralizada nos hemocentros, evidenciando a necessidade de descentralização de forma a proporcionar um maior envolvimento da Atenção Básica de Saúde (ATB) no cuidado a essas pessoas. De acordo com o Ministério da Saúde (2015b), a carência de atendimento ao paciente com DF na ATB, é consequência da invisibilidade da doença no decorrer dos anos, e que apesar da melhora no oferecimento do tratamento, a falta de visibilidade ainda persistente necessita ser reparada. A disponibilidade de tratamento centralizado em locais de referência pode dificultar a adesão ao tratamento por conta de questões relevantes, como distanciamento geográfico e condições socioeconômicas.

A terapia medicamentosa e o tratamento preventivo de infecções definidas no PCDTDF trouxeram uma nova perspectiva para os níveis de atenção da saúde e para pessoas acometidas pela doença falciforme, mas como demonstrado por Silva e Shimauti (2006), a Hidroxiureia também apresenta efeitos adversos importantes relatados nestes pacientes, como efeitos genotóxicos e teratogênicos. Tal característica é importante e está diretamente relacionada com a adesão ao tratamento medicamentoso pelo paciente, onde apesar de apresentar efeito crucial em diminuir a ocorrência de crises vasculares, se torna necessário o monitoramento do tratamento e suas possíveis consequências.

A transfusão de hemácias se enquadra como um recurso fundamental para tratar e prevenir as complicações da DF, como o AVC. No entanto, o emprego desta metodologia de forma crônica, como mencionado por Linder e Chou (2021), pode acarretar em efeitos prejudiciais, como a aloimunização, que é caracterizada pela exposição do indivíduo a antígenos não próprios, acarretando na formação de anticorpos, além da sobrecarga de ferro e reações transfusionais hemolíticas agudas e tardias.

Apesar do TCTH ser a única terapia curativa atualmente, sua acessibilidade é restrita, já que há a necessidade e disponibilidade de doadores compatíveis, além de questões econômicas, sociais e culturais. Além disso, ao se realizar esta abordagem, deve-se considerar as possíveis complicações, como a ocorrência de rejeição ao enxerto

e consequente óbito do paciente. Dentre as recomendações de Angelucci et al (2014), o transplante deve ser realizado o quanto antes em pacientes sintomáticos e jovens, quando há um doador com compatibilidade HLA, que deve ser preferencialmente um irmão. Para o autor, o transplante entre doador não relacionado só deve ser considerado quando o paciente não apresenta respostas satisfatórias com a terapia medicamentosa e manifesta agravamentos como crise vaso-oclusiva grave, vasculopatia cerebral, síndrome torácica aguda, entre outros.

Em estudo realizado por Gluckman et al (2017), a idade se mostrou como um elemento prognóstico relevante a ser considerado, já que a taxa de sobrevida de transplante realizado em pacientes com 16 anos ou menos foi significativamente maior do que em indivíduos mais velhos. Além disso, os efeitos a longo prazo devem ser investigados através de estudos prospectivos, a fim de se comparar a relevância do procedimento e da terapia de suporte, principalmente em pacientes graves e mais velhos.

6. PERSPECTIVAS A RESPEITO DO TRATAMENTO DE ANEMIA FALCIFORME

6.1. TRATAMENTOS DIRECIONADOS AO MECANISMO DE ADESÃO

As células falciformes possuem uma maior tendência de adesão à parede endotelial, tal capacidade ocorre através da atividade e interação de moléculas adesivas. As selectinas representam um grupo de proteínas responsáveis por mediar o rolamento dos leucócitos no endotélio e permitir que, ao reduzirem sua velocidade no fluxo sanguíneo, ocorra interação com as quimiocinas endoteliais provocando forte aderência. A expressão da selectina-E pelas células endoteliais leva a ativação de Mac-1 nos neutrófilos e permite a captação das células vermelhas. Dessa forma, é evidenciado o importante papel dessas proteínas nos episódios vaso-oclusivos (CHANG; JUNGSHAN et al., 2010; TELEN; MARILYN et al., 2015; MANWANI, 2020; MOERDLER, 2018).

6.1.1. Rivipansel

O Rivipansel é uma droga com forte atividade antagonista contra selectina-E. Um estudo com camundongos portadores de anemia falciforme mostrou que o medicamento proporcionou inibição da atividade da selectina-E (Figura 7) e da interação entre as células falciformes e leucócitos, além de levar à melhora do fluxo sanguíneo e maior sobrevida (CHANG; JUNGSHAN et al., 2010). Um estudo de fase 3, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (NCT02187003), de grupos paralelos para avaliar a eficácia e segurança do Rivipansel (GMI-1070) no tratamento da crise vaso-oclusiva avaliou 345 indivíduos, com idade a partir de 6 anos, hospitalizados com doença falciforme. O medicamento é administrado por via intravenosa com intervalo de 12 horas, admitindo o máximo de 15 doses por evento vaso-oclusivo recebidas por cada paciente. O estudo não possui resultados publicados até o momento (MOERDLER; SCOTT, MANWANI; DEEPA, 2018).

6.1.2. Crizanlizumabe

Crizanlizumabe (Adakveo®) é um anticorpo monoclonal humanizado que atua contra a selectina-P (Figura 7). Essa proteína também proporciona o recrutamento de neutrófilos e adesão das hemácias ao endotélio, visto que se encontra no próprio endotélio e nas plaquetas (MOERDLER, 2018).

Em um estudo de fase 2 (NCT01895361), randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, 198 participantes foram submetidos a um tratamento intravenoso com Crizanlizumabe administrado 14 vezes, em um período de 52 semanas. Os pacientes apresentavam idade entre 16 e 65 anos e apresentaram pelo menos de 2 a 10 episódios vaso-oclusivos dolorosos no ano anterior à inscrição no estudo. Após a realização do estudo, foi constatado que a droga em questão resultou em um decréscimo de 45% de crises vaso-oclusivas, diminuindo consequente e significativamente as crises de dor quando comparada ao placebo, além de apresentar baixa incidência de eventos adversos. Além disso, não foi detectada nenhuma resposta de anticorpos contra a droga. (ATAGA et al., 2017; KARKI, 2021; MOERDLER, 2018).

Atualmente, está em recrutamento um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e de fase 3 (NCT03814746) que visa a comparar a eficácia e segurança de 2 doses de Crizanlizumabe com placebo, em diferentes doses, em pacientes adolescentes e adultos com DF e com histórico de crise vaso-oclusiva. Estima-se que o estudo contará com 240 participantes e será concluído em 2027 (CARDEN, 2019).

Em um trabalho de revisão, foram identificados 51 estudos e 9 ensaios clínicos randomizados em 14 tratamentos com o uso de Crizanlizumabe para a prevenção de crises vaso-oclusivas. Concluiu-se, neste estudo, que o medicamento em questão quando comparado ao placebo, diminuiu as crises vaso-oclusivas e período de internação (THOM et al., 2020).

No Brasil, desde 2020, o medicamento é aprovado pela ANVISA com indicação para a prevenção de crises vaso-oclusivas em pacientes com doença falciforme de 16 anos de idade ou mais (ANVISA, 2020). Nos Estados Unidos, a droga foi aprovada em 2019 para o mesmo fim (FDA, 2019).

6.1.3. Sevuparin

Devido à afinidade de drogas anticoagulantes pelo endotélio, este grupo abrange substâncias que podem ser alteradas quimicamente para apresentarem funções farmacológicas distintas de seu composto de origem. Vide exemplo uma derivação da heparina, denominada Sevuparin, onde alterações em sua estrutura química reduzem consideravelmente a atividade anticoagulante e risco de hemorragias presentes na heparina, enquanto provém atividade antiaderente para o endotélio interferindo na funcionalidade da P-Selectina e E-Selectina, comprometendo a adesão de hemácias e o recrutamento de leucócitos para os vasos (Figura 7), sendo então, possível alvo de estudos para o tratamento de crises vaso-oclusivas de pacientes acometidos pela anemia falciforme (SALINAS, 2020; MATTE, 2021). Um estudo de fase 2 (NCT02515838) abordou a utilização desta droga e foi concluído em 2019, porém sem resultados divulgados (MOERDLER, 2018).

6.1.4. Imunoglobulina Humana

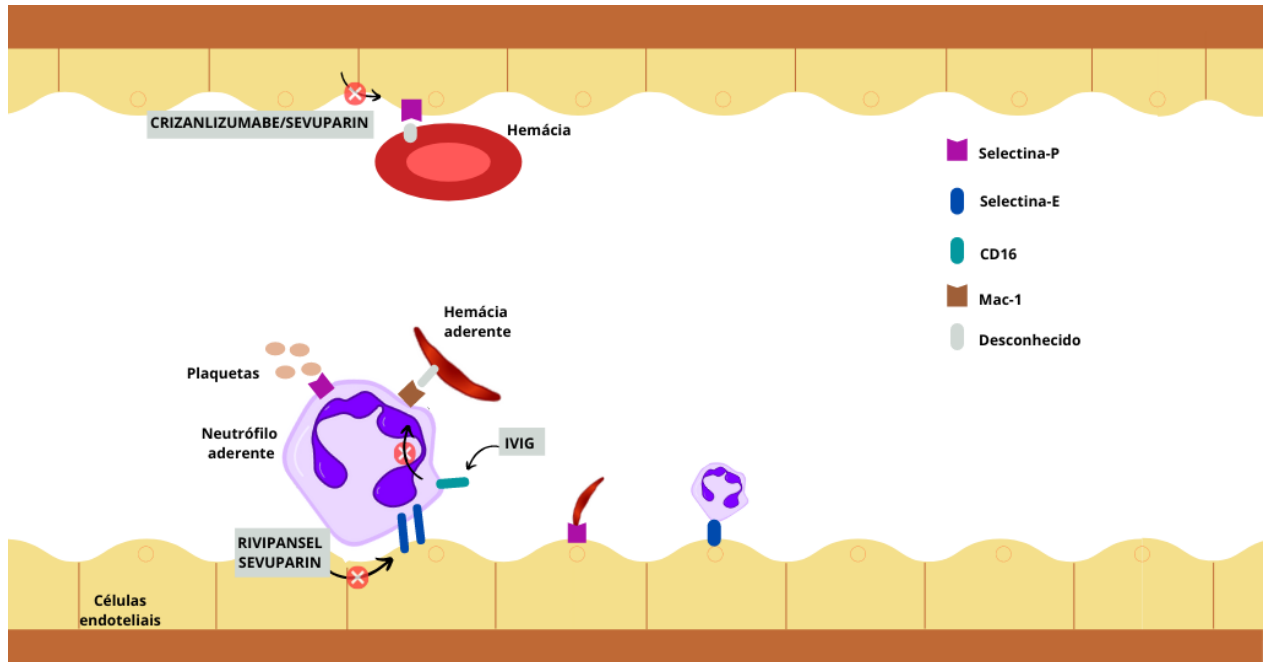
A Imunoglobulina Humana Intravenosa (IVIG) atua se ligando ao receptor de CD16 presente nos neutrófilos, ocasionando o recrutamento da proteína tirosina fosfatase (SHP-1), que inibe a integrina Mac-1. Dessa forma, os neutrófilos não conseguem capturar e se aderir aos eritrócitos (Figura 7) (MANWANI, 2020).

Em um estudo clínico de fase I para pacientes com AF apresentando quadros de dor, os indivíduos foram submetidos a infusão de IVIG com dose de até 800mg/kg, com avaliação das moléculas de adesão pré e pós-infusão. Foi constatado que a integrina Mac-1 teve sua função diminuída consideravelmente desde a infusão de dose baixa (200-400 mg/kg), além de não evidenciar aumento relevante de neutrófilos, sugerindo desta forma, que IVIG interfere na adesão neutrófila por inibição funcional de Mac-1 (MANWANI, 2015; MOERDLER, 2018).

Resultados preliminares de um estudo randomizado de fase 2 em andamento (NCT01757418), evidenciaram a diminuição de biomarcadores de ativação de neutrófilos no grupo tratado com uma única dose de IVIG. Já o grupo tratado com placebo, demonstrou aumento desses biomarcadores, além da progressão de eventos vaso-oclusivos. Este estudo objetiva determinar se a administração intravenosa de

imunoglobulina é segura e eficaz no tratamento agudo de crises dolorosas em pacientes com doença falciforme, além de monitorar os eventos secundários da adesão, como síndrome vaso-oclusiva (MANWANI, 2020).

Figura 7. Mecanismo de novos medicamentos direcionados à adesão.



Os eritrócitos falcizados, neutrófilos e plaquetas tendem a aderir à parede endotelial através da interação com moléculas adesivas, como as selectinas e Mac-1, causando vaso-oclusão. Rivipansel atua como antagonista da selectina-E e Crizanlizumabe como anticorpo que inibe a atividade da Selectina-P. Sevuparin atua com efeito inibitório sobre as duas selectinas e IVIG inibe a atividade de Mac-1 através da ligação ao receptor CD16. IVIG= Imunoglobulina Humana Intravenosa.

Fonte: Elaborado pelos autores.

6.2. TRATAMENTOS DIRECIONADOS AO MECANISMO DA INFLAMAÇÃO

O processo inflamatório é desencadeado através de diferentes estímulos. A hemólise, por exemplo, potencializa o evento pró-inflamatório através da liberação de Hb, espécies reativas de oxigênio (EROs) e arginase. Em consequência dessa cascata de liberação, o óxido nítrico (NO) acaba sendo eliminado pela Hb livre, gerando consequentemente vasoconstrição, ativação plaquetária e adesão endotelial. Em condições normais, quando o NO se liga à guanilato ciclase solúvel (GCs), há estimulação para a síntese de guanosina monofosfato cíclico (GMPc), que exerce uma

importante função de aumento da expressão de HbF e ocasiona relaxamento muscular liso, que conseqüentemente melhora a função vascular (MOERDLER, 2018; POTOKA, 2018).

6.2.3. Riociguate

O Riociguate causa a restauração da via NO-GCs-GMPc. Atua estimulando a GCs que conseqüentemente potencializa a síntese de GMPc, normalizando a função vascular e diminuindo a adesão de leucócitos (Figura 8) (MOERDLER, 2018; POTOKA, 2018; RAI, 2020).

Atualmente, um estudo multicêntrico de Fase 2, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (NCT02633397), está em fase de recrutamento e visa a avaliar a segurança, tolerabilidade e eficácia de Riociguate em pacientes com doença falciforme (MOERDLER, 2018).

6.2.4. IMR - 687

A Fosfodiesterase-9 (PDE9) pertence a uma família de enzimas que degradam GMPc e Adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (AMPc). PDE9 se encontra demasiadamente expressa em células eritroides e em neutrófilos de pacientes com DF (MCARTHUR, 2020; MOERDLER, 2018).

IMR-687 inibe seletivamente a PDE9, causando por consequência, aumento dos níveis intracelulares de GMPc, resultando no decréscimo da adesão de células e aumento da expressão de HbF (Figura 8) (MCARTHUR, 2020; RAI, 2020).

Em um estudo realizado com células eritroleucêmicas K562 e células derivadas de pacientes com AF, IMR-687 induziu um aumento de GMPc e aumentou a expressão de HbF. No mesmo estudo, camundongos com a doença que foram expostos à droga demonstraram redução de inflamação pulmonar e de falcização de hemácias associados ao aumento dos níveis de GMPc e HbF (MCARTHUR, 2020).

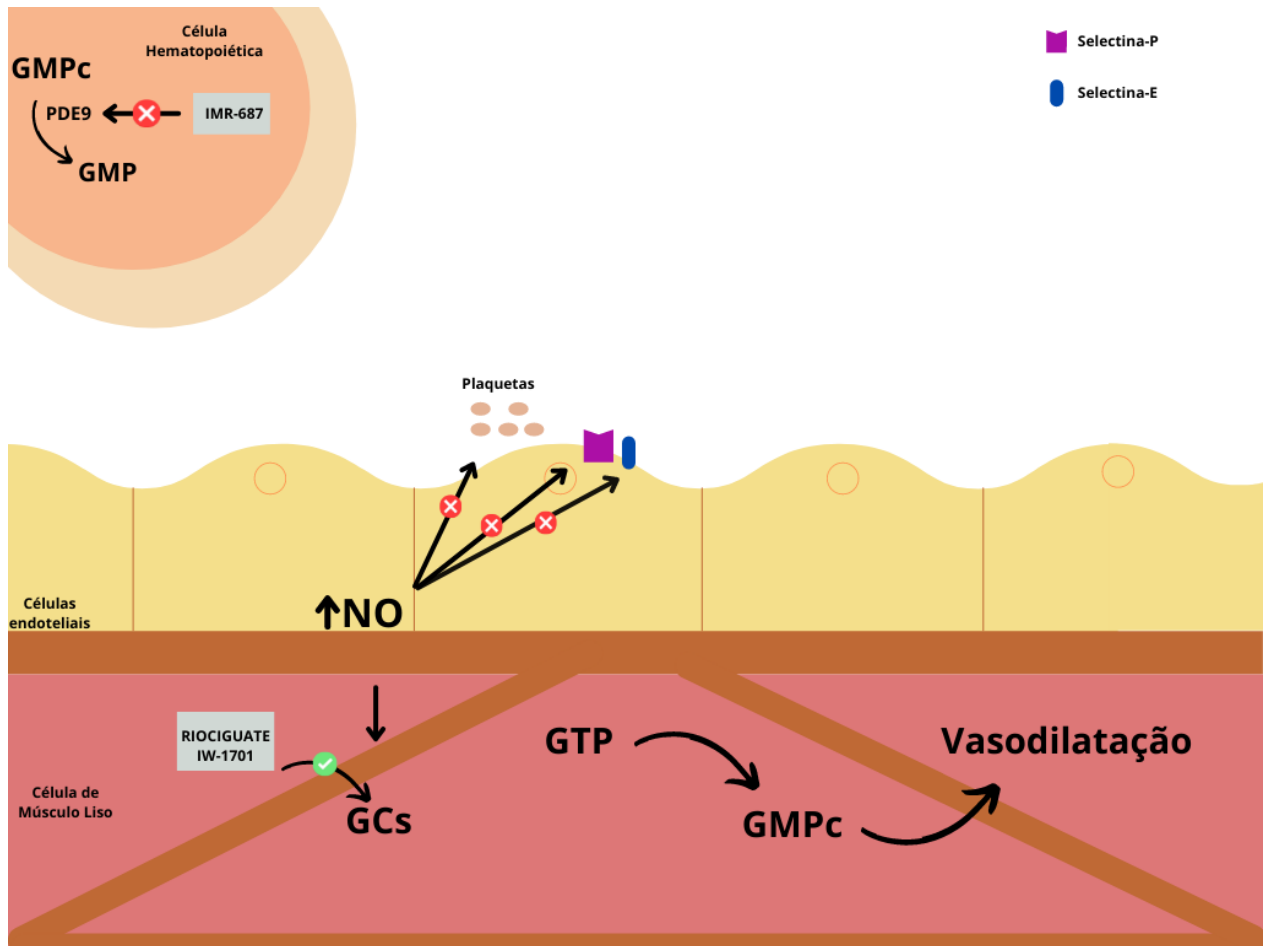
No último ano, foi concluído um estudo de fase 2 (NCT03401112), randomizado, duplo-cego, controlado por placebo de IMR-687 em pacientes adultos com anemia falciforme, mas que ainda não teve seus resultados publicados.

6.2.5. IW-1701

Drogas que exercem atividade sobre a via e regulação do NO tem sido alvo de estudos recentes para possível utilização em casos de anemia falciforme. Um dos mecanismos abordados nesses estudos analisam o efeito do Olinciguat, previamente nomeado como IW-1701, em ativar a guanilatociclase solúvel (GCs) (Figura 8) (MOERDLER, 2018). A GCs é um heterodímero composto de três domínios, o primeiro, de duas subunidades α e β , um domínio de dimerização e um domínio catalítico e é responsável por converter GTP (guanosina trifosfato) em GMPc (guanosina monofosfato cíclico). Essa reação de conversão é controlada pelo nível de NO disponível, que se liga no grupo heme no domínio das subunidades α e β e então ativa a funcionalidade do heterodímero. Esta ativação promove o aumento dos níveis de GMPc, inositol trifosfato (IP_3), sequestro de Ca^{2+} no citoplasma, desfosforilação da cadeia leve da miosina, inibição do influxo de Ca^{2+} , ativação de proteínas quinases e abertura de canais para K^+ , os quais são mecanismos conhecidos e relacionados para explicar o efeito vasodilatador da substância (LUCAS, 2000; MOSCOSO, 2018).

Um estudo de fase 2 foi concluído em 2020 (NCT03285178), de estrutura randomizada e controlado por placebo, para avaliar a segurança e farmacodinâmica na utilização de uma dose oral por dia do Olinciguat em pacientes com anemia falciforme estável. Este estudo ainda não teve seus resultados divulgados.

Figura 8. Mecanismo de novos medicamentos direcionados à inflamação.



A inflamação pode ser potencializada através da liberação de Hb, espécies reativas de oxigênio e arginase, gerada por hemólise. A Hb livre ocasiona a eliminação de óxido nítrico e consequente vasoconstrição, ativação plaquetária e adesão endotelial. Em condições normais, o NO se liga à GCs e estimula a síntese de GMPc, que ocasiona consequente vasodilatação e relaxamento muscular, melhorando as condições vasculares. PDE9 atua degradando GMPc e se encontra muito expressa em eritrócitos e neutrófilos de pacientes com AF. Riociguate atua estimulando a GCs, restaurando a via NO-GCs-GMPc, normalizando a função vascular e diminuindo a adesão de leucócitos. IMR-687 inibe seletivamente a PDE9. IW-1701 atua ativando GCs. GCs= Guanilato Ciclase Solúvel; GMPc= Guanosina Monofosfato Cíclico; NO=Óxido Nítrico; PDE9= Fosfodiesterase-9.

Fonte: Elaborado pelos autores.

6.3. TRATAMENTOS DIRECIONADOS A INDUÇÃO DE HB FETAL

6.3.1. Metformina

A Metformina é um medicamento da classe das biguanidas, que possuem efeito antiglicêmico, e é um dos medicamentos mais prescritos desde sua liberação para o tratamento de casos de diabetes mellitus do tipo 2. Entretanto, várias descobertas e novas perspectivas sobre sua utilização para outros quadros clínicos estão sendo explorados, como por exemplo, atividade antitumoral, proteção cardiovascular, efeito neuroprotetor, entre outros. Seu mecanismo antiglicêmico principal está relacionado a capacidade de ativação da proteinocinase ativada por AMP, enquanto outros efeitos subjacentes cooperam na redução da glicose, como a redução da gliconeogênese renal, redução da absorção de glicose pelo trato gastrointestinal, aumento da retirada de glicose no sangue e redução dos níveis plasmáticos de glucagon (KATZUNG, 2014; WANG, 2017; COLL, 2020).

Estudos em fases iniciais demonstraram possíveis efeitos benéficos para casos de anemia falciforme por estimulação do fator de transcrição *Forkhead Box O3* (FOXO3) (Figura 9), aumento na expressão de γ -globina, propriedades anti-inflamatórias e produção de óxido nítrico. Um estudo, de identificação NCT02981329, para avaliar alterações na HbF (%) e hemoglobina total no período de um ano em pacientes com anemia falciforme foi concluído em fase 1 em julho de 2020, porém ainda não houveram resultados divulgados (ALBUQUERQUE, 2018. MOERDLER, 2018. BADAWY; PAYNE, 2019. CARDEN; LITTLE, 2019).

6.3.1. Panobinostat

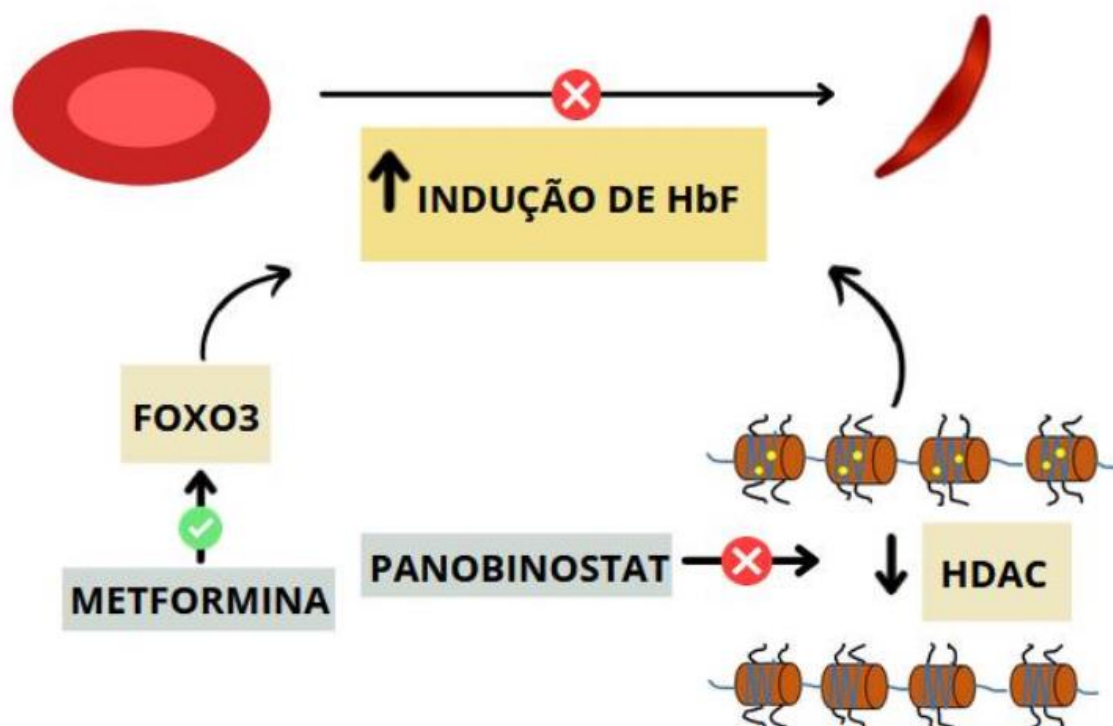
Estudos anteriores demonstram que níveis elevados de hemoglobina F inibem a polimerização exacerbada da hemoglobina falciforme. É conhecido que a HbF é composta por duas subunidades α e duas subunidades γ ($\alpha_2\gamma_2$), e que fatores da transcrição e enzimas modificadoras de cromatina interferem na expressão do gene da γ -globina (BUNN; FRANKLIN, 1997, BRADNER; JAMES et al., 2010).

O Panobinostat é um inibidor não seletivo da Histona Desacetilase (HDAC), uma enzima modificadora de cromatina (Figura 9). Sua atividade é responsável por induzir a

produção de HbF, pois proporciona a acetilação aumentada do promotor de γ -globina, além de inibir a inflamação das células. Atualmente encontra-se registrado um estudo de fase I (NCT01245179), que objetiva estabelecer a segurança e tolerabilidade de doses crescentes de Panobinostat (LBH589) em pacientes com doença falciforme. O estudo está ativo, porém ainda não está em fase de recrutamento. O fármaco apresenta um mecanismo de ação promissor, e estima-se que seu uso possa contribuir no tratamento da DF (MOERDLER; SCOTT, MANWANI; DEEPA, 2018).

Figura 9. Mecanismo de novos medicamentos direcionados à indução de HbF.

• Acetilação de Histonas



Metformina estimula FOXO3, induzindo o aumento da expressão de γ -globina. Pabinostat atua inibindo a HDAC, proporcionando a acetilação aumentada do promotor no gene da γ -globina, aumentando por consequência os níveis de HbF. FOXO3= Fator de Transcrição *Forkhead Box O3*; HDAC= Histona Desacetilase.

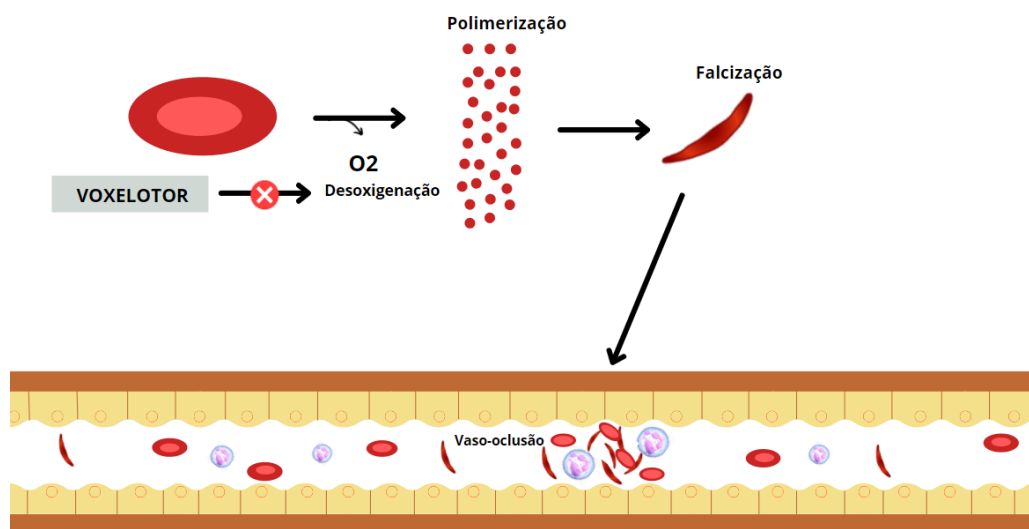
Fonte: Elaborado pelos autores.

6.4. TRATAMENTOS DIRECIONADOS A AGENTES ANTI-FALCIZAÇÃO

6.4.1 Voxelotor

Em 2019 o FDA adicionou o Voxelotor (Oxbryta®) na lista de medicamentos de aprovação acelerada para utilização em casos de anemia falciforme em pacientes acima dos 12 anos. Este medicamento tem como alvo a polimerização acentuada da cadeia HbS, a qual é responsável pelo formato falciforme das hemácias. O fármaco atua por meio da formação de uma ligação covalente com o N-terminal da cadeia de valina da hemoglobina, prevenindo a falcização das hemácias, aumentando a afinidade pelo oxigênio e mantendo a morfologia saudável e funcional da célula (Figura 10). A eficácia foi demonstrada por um estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com dose crescente em voluntários adultos saudáveis e em pacientes com AF. Estudos, de identificação NCT02285088 (fase 1), NCT03041909 (fase 2), NCT03036813 (fase 3) e NCT03943615 (aprovado para uso), demonstraram risco-benefícios favoráveis em relação à droga, por melhora no quadro de falcização, anemia, marcadores de hemólise, com ausência de hipóxia tecidual (NEUMAYR et al., 2019; HOWARD et al., 2019).

Figura 10. Mecanismo de novos medicamentos direcionados à anti-falcização.



Voxelotor atua aumentando a afinidade da Hb pelo oxigênio, evitando a polimerização e consequente falcização da hemácia.

Fonte: Elaborado pelos autores.

6.5 TRATAMENTOS DIRECIONADOS A AGENTES ANTICOAGULANTES

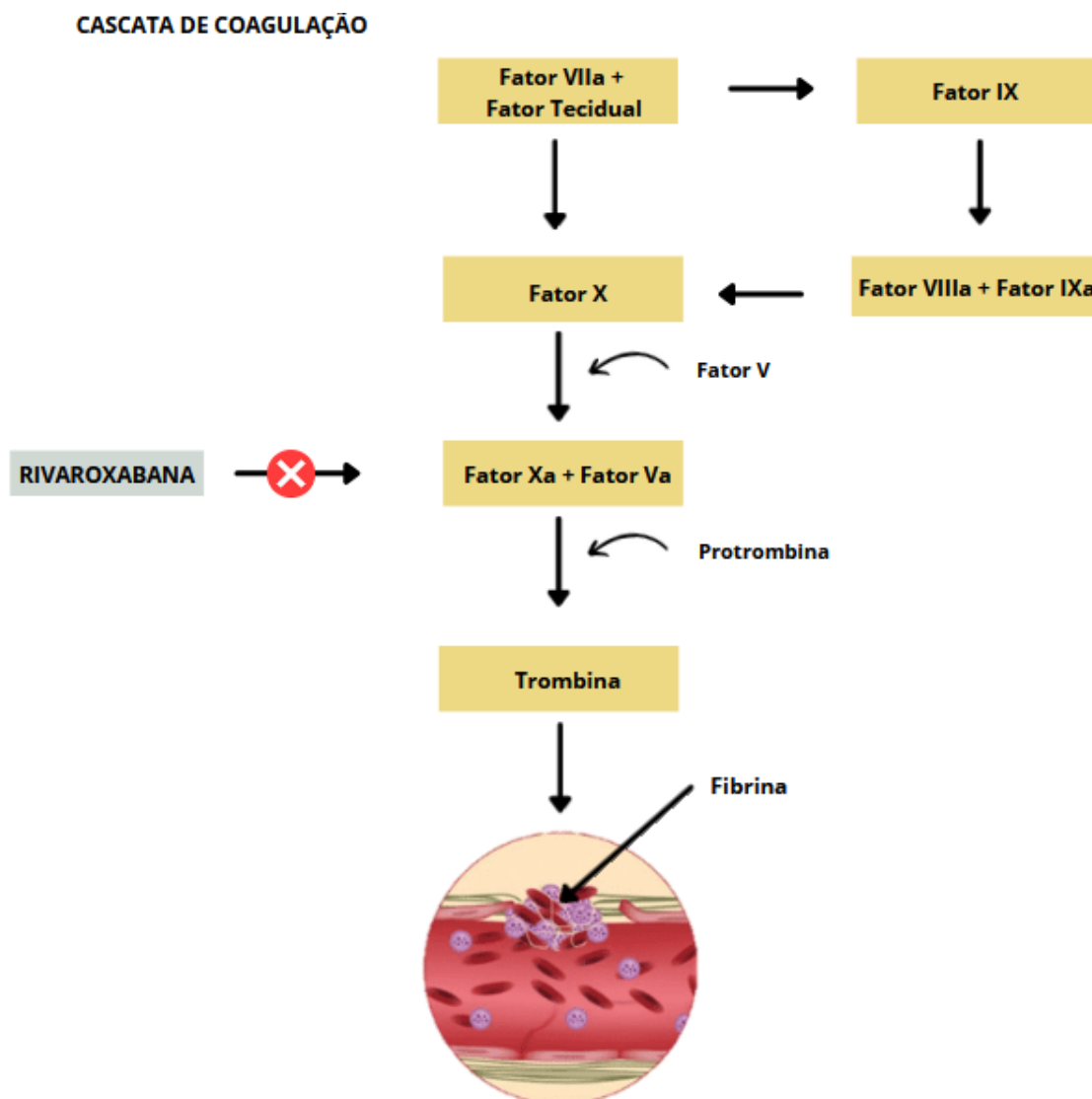
O quadro trombótico apresentado pelos pacientes com doença falciforme tende a ser multifatorial. Por conta dos processos inflamatórios, hemólise, deficiência de NO, adesão endotelial, dentre outros, os pacientes apresentam um quadro de hipercoagulação com aumento de ativação plaquetária, decréscimo de anticoagulantes naturais e aumento de precursores de trombina (NOUBOUOSSIE, 2016).

6.5.1. Rivaroxabana

Rivaroxabana é um medicamento com atuação direcionada à cascata de coagulação. Atua como um inibidor seletivo do fator Xa (FXa), impedindo a conversão de protrombina em trombina, e conseqüentemente contendo a formação do coágulo de fibrina (Figura 11). Um estudo realizado em modelo de camundongo com doença falciforme mostrou que uso de anticoagulantes inibidores de FXa e trombina reduziram as complicações trombóticas e respostas inflamatórias locais e sistêmicas (SPARKENBAUGH; ERICA et al., 2014).

Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, cruzado, controlado por placebo (NCT02072668) avaliou 14 participantes com o objetivo de analisar a capacidade da Rivaroxabana em reduzir inflamação, coagulação, ativação das células endoteliais e melhorar o fluxo sanguíneo microvascular em pacientes portadores de anemia falciforme no decorrer do período estacionário sem crise. Resultados mostraram que o medicamento foi seguro, mas não reduziu de maneira significativa os alvos propostos, e faz-se necessário a realização de novos estudos de maior potência para avaliar a atividade e eficácia do fármaco no tratamento da anemia falciforme (ATAGA; KENNETH et al., 2021).

Figura 11. Mecanismo de novos medicamentos direcionados à anticoagulação.



Rivaroxabana é um anticoagulante que inibe seletivamente o fator Xa, impedindo a formação do coágulo de fibrina.

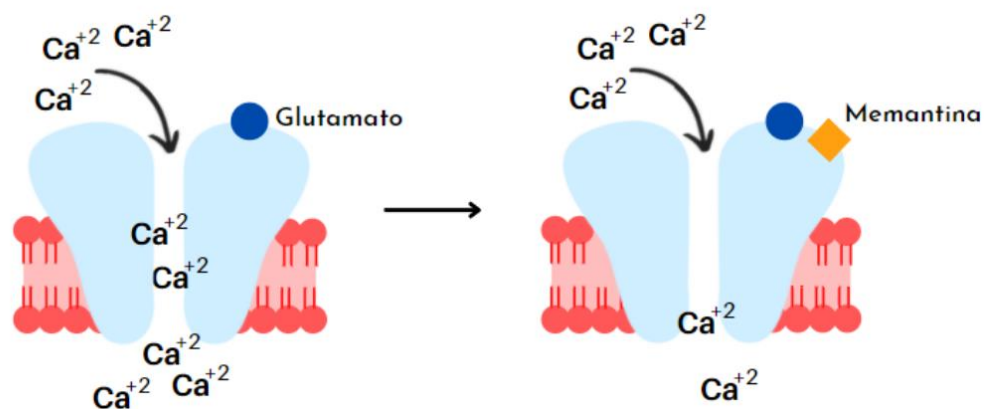
Fonte: Elaborado pelos autores.

6.6. TRATAMENTOS DIRECIONADOS À DOR

6.6.1. Memantina

A Memantina é um antagonista não-competitivo de receptores NMDA (N-Metil-D-Aspartato), do qual diminui a atividade do neurotransmissor glutamato no receptor (MOERDLER, 2018). O glutamato é responsável por diversas funções no sistema nervoso, porém, quando em excesso, é apontado como fator importante em danos celulares por promover um fluxo excessivo de cálcio na doença de Alzheimer, sendo a Memantina atualmente indicada para proteção neuronal por prevenção desta excitação tóxica por excesso de glutamato (FORLENZA, 2005; MCSHANE, 2019). Estudos ainda em fase inicial buscam avaliar a incidência e severidade de efeitos adversos relacionados a tratamentos com Memantina, incluindo valores clinicamente significativos em pacientes jovens e adultos com anemia falciforme sintomática. Este estudo, de identificação NCT03247218, em fase 2, demonstrou redução na presença de células falcizadas e alteração no influxo de cálcio em pacientes tratados pelo medicamento, porém ainda é necessário maior amostragem e tempo para se obter dados mais conclusivos a respeito do uso da Memantina para a redução de dores e sintomas característicos associados a doença (MAHKRO, 2020).

Figura 12. Mecanismo de novos medicamentos direcionados à dor.



Mecanismo atual da memantina sobre receptores NMDA e sua modulação frente ao neurotransmissor glutamato.

Fonte: Elaborado pelos autores.

6.7. TERAPIA GÊNICA

Como o TCTH é a única chance de cura para os pacientes com AF, se faz necessária a busca por novas alternativas para este fim, já que para o manejo dessa terapia existem restrições importantes, visto que, trata-se de um transplante alogênico com necessidade de um doador compatível (SBTMO, 2019). Neste contexto, a terapia gênica surge como uma possibilidade, já que se baseia em técnicas que utilizam células-tronco do próprio paciente com DF, que são modificadas geneticamente *in vitro* e introduzidas no paciente, eliminando a necessidade de um doador e de terapia imunossupressora, evitando desta forma, a ocorrência de rejeição (LIDEN, 2010; SALINAS, 2021).

Dentre as diversas metodologias que estão sendo estudadas e desenvolvidas para o transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas, destaca-se a adição de genes anti-falciformes ou que expressam a codificação de γ -globina visando ao aumento de HbF (SALINAS, 2021; VENKATESAN et al., 2020).

Em um estudo clínico de fase 3 (NCT04293185), ativo, mas ainda não finalizado, a metodologia empregada é a utilização de células-tronco CD34⁺ autólogas transduzidas *ex vivo* com um lentivírus que expressa uma β -globina modificada (LentiGlobin BB305) com propriedades anti-falciformes. Neste estudo, 35 indivíduos com idade entre 2 e 50 anos receberão tratamento com uma dose única de medicamento fabricado com as células-tronco autólogas coletadas e posteriormente transduzidas com o vetor lentiviral que codifica o gene da beta-globina humana.

Em um outro estudo de fase 1 e 2 com a mesma metodologia (NCT02151526), 50 indivíduos adultos serão acompanhados por 13 anos para que seja monitorada a segurança e a eficácia do tratamento após a infusão do medicamento. O estudo foi suspenso por um período, pois alguns participantes desenvolveram leucemia mieloide aguda (LMA) e síndrome mielodisplásica (SMD) pós-transplante. Dentre as possibilidades para a ocorrência desses casos, estima-se que possam estar associados ao uso de bussulfano, um antineoplásico utilizado como protocolo quimioterápico pré-transplante; mutagênese por inserção; ou ainda, o estresse gerado pela mudança hematopoética regenerativa ocasionada por células transplantadas que possivelmente

impulsionaram a transformação de clones de células leucêmicas pré-existentes (JONES; SALINAS, 2021).

De acordo com Leonard (2021), a ocorrência de LMA e SMD causada pela metodologia empregada com lentivírus foi desconsiderada, visto que o vetor não foi encontrado entre os blastos. Foi proposto que danos causados às células-tronco hematopoéticas por meio de eritropoese de estresse crônico podem elevar o risco dos pacientes com DF desenvolverem LMA ou SMD.

6.8. CONSIDERAÇÕES A RESPEITO DAS NOVAS PERSPECTIVAS DE TRATAMENTO PARA ANEMIA FALCIFORME

Nacionalmente, na atual conjuntura, a única oportunidade de cura se dá através do TCTH, que para ser realizado exige que haja compatibilidade entre doador e receptor, limitando a terapia a um número reduzido de indivíduos contemplados. O surgimento da terapia medicamentosa com Hidroxiureia representou um grande avanço no tratamento da AF, entretanto, seu uso não abrange todos os pacientes e também não impede a progressão da doença, e dessa forma, evidencia a necessidade do desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas.

Através do melhor entendimento da fisiopatologia da doença e suas apresentações clínicas, se tornou possível o direcionamento de estudos que visem a novos alvos terapêuticos, visto que a anemia falciforme é uma doença que se manifesta por meio de vários mecanismos. De acordo com Neumayr, Hoppe e Brown (2019), com o desenvolvimento de opções inovadoras e que atuem com diferentes finalidades, o tratamento da doença poderá ser aprimorado de acordo com a individualidade de cada paciente, sendo possível o uso de uma terapia isolada ou em associação, já que essa metodologia é empregada em outras doenças como o câncer.

Dentre as pesquisas direcionadas a medicamentos que interferem na adesão de células vermelhas, as drogas que atuam sobre as selectinas, como o Rivipansel, Crizanlizumabe e Sevuparin vem se mostrando como opções promissoras, já que atuam de forma a evitar a ocorrência de crise vaso-oclusiva, que é uma das principais manifestações da doença. Crizanlizumabe por exemplo, tem atraído interesse, já que a partir da demonstração de resultados positivos relacionados a vaso-oclusão em um

estudo de fase 2, a droga passou a ser aprovada pela FDA em 2019 e pela ANVISA em 2020 com indicação para prevenção de crises vaso-oclusivas em pacientes com doença falciforme de 16 anos de idade ou mais.

IVIG atua contra a adesão através de um alvo terapêutico diferente e também apresentou resultados positivos em estudos de fase 1 e 2. Assim como o Crizanlizumabe, a Imunoglobulina Humana, já é aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, mas ainda não constam no PCDTDF, demonstrando a necessidade de investimento em pesquisa e estudos clínicos no país para medicamentos inovadores destinados ao tratamento da AF.

Dentre os sintomas característicos da anemia falciforme, a inflamação é um dos sintomas mais deletérios para o paciente acometido, e esta característica demonstra a necessidade de desenvolvimento de novas metodologias que amenizem tal anormalidade. IW-1701 e IMR-687 são drogas inovadoras que estão atualmente em estudo em fase 2 avaliando a segurança em sua utilização, porém, sem resultados divulgados, mas demonstrando interesse em se abordar essa aproximação. Fármacos já conhecidos, como o Riociguate, estão sendo revisitados e estudados como possível tratamento para AF. O Riociguate é atualmente utilizado para quadros de hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC), um quadro grave e raro, o que possivelmente reflete no custo elevado do medicamento, o que o torna um medicamento de difícil prospectiva para pacientes com AF.

Como se sabe, a HbS é resultado de uma mutação genética que ocasiona o formato de foice e rigidez dos eritrócitos. Estudos apontam que a presença de HbF em quantidades aumentadas inibe a polimerização da HbS, e conseqüentemente, bloqueia a falcização das células vermelhas. Segundo Paikari E Sheehan (2018), a HbF é ainda mais potente do que HbA no impedimento da polimerização. A pesquisa de medicamentos atuantes no mecanismo de indução de HbF tem se tornado uma importante vertente na busca de novas terapias. A Metformina e o Panobinostat são fármacos com atividade direcionada à HbF, promovendo aumento da expressão de γ -globina, porém não possuem resultados publicados até o momento, já que estão em estágios preliminares.

O quadro de vaso-oclusão apresentado pelos pacientes com AF é promovido por múltiplos fatores, dentre eles, o formato falciforme das células vermelhas e a coagulação acentuada, tal condição clínica é de grande prevalência entre os portadores e representa um alvo importante para introdução de novos tratamentos. Voxelotor e Rivaroxabana são medicamentos que atuam como agentes anti-falcização e anticoagulante respectivamente, e o uso de ambas terapias, com segurança e eficácia comprovadas, possibilitaria uma melhor resolução do quadro vaso-oclusivo e conseqüentemente, a melhora clínica dos pacientes. O Voxelotor se encontra em estado de aprovação acelerada, e representa a terapia farmacológica em estágio mais avançado dentre as novas perspectivas, já sendo recomendado pelo FDA para pacientes refratários a outros tratamentos. Já a Rivaroxabana, aprovada no Brasil para o tratamento de trombose venosa profunda e embolia pulmonar, ainda não possui indicação específica para o manejo da AF. Apesar de ser uma droga promissora para essa classificação terapêutica, necessita de estudos de maior amplitude para averiguar seu efeito neste quadro.

Como apontado por Farrell et al (2019), a dor é o sintoma mais comum na AF e sua etiologia é complexa e multifatorial. Sendo classificada de acordo com a intensidade, a dor está intrinsecamente interligada com aspectos previamente abordados como a inflamação e vaso-oclusão, sendo relatadas como as características mais limitantes na qualidade de vida do paciente em todas as faixas etárias. Diversas aproximações farmacológicas estão sendo estudadas para verificar a eficiência em amenizar a dor ocasionada pela doença, entre elas a utilização da memantina como moderador do fluxo celular de cálcio, evitando a falcização da hemácia e, por conseqüência, reduzindo dano endoteliais e dor relacionados à morfologia das células vermelhas. No Brasil, o PCDTDF, não aponta nenhuma terapia adjuvante específica para o tratamento ou redução da dor nos pacientes acometidos e estudos futuros com drogas como a memantina podem alterar este paradigma, expandindo a capacidade de ação medicamentosa do tratamento atual com posterior melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

Com o surgimento da terapia gênica, a possibilidade de cura de um indivíduo com AF passou a ter uma nova abordagem, o transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas, que vem sendo explorado por diferentes metodologias empregadas em ensaios clínicos. Por se tratar de uma nova perspectiva no âmbito genético, é necessário

que as pesquisas considerem a possibilidade do surgimento de intercorrências pós-transplante, como o desenvolvimento de LMA, SMD, dentre outras.

De acordo com Salinas (2021), para a realização de técnicas como esta, sugere-se que seja efetuado antes do transplante o rastreamento de células progenitoras pré-leucêmicas e pesquisa de mutações somáticas em genes reguladores que estão associados a um risco aumentado do desenvolvimento de câncer em células sanguíneas. Ainda de acordo com o autor, um fator limitante para a realização do TCTH autólogo é o método de obtenção de células CD34⁺ em quantidade e qualidade ideais, visto que o uso do fator estimulante de colônias granulocíticas (G-CSF), quando utilizado, desencadeia um maior risco do desenvolvimento de dor aguda e síndrome torácica aguda, já que eleva a contagem de leucócitos, sendo conseqüentemente uma condição determinante e impeditiva para pacientes com a doença.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo foi desenvolvido através de revisão bibliográfica e a partir dos dados apresentados foi possível discutir e compreender o atual cenário da terapêutica para anemia falciforme no Brasil e discorrer a respeito das novas possibilidades de abordagens para o manejo da doença.

A partir da incorporação dos programas disponibilizados pelo SUS foi possível observar que os pacientes com AF passaram a obter acompanhamento diagnóstico e terapêutico. A assistência clínica tem início desde a fase neonatal através do programa de triagem e estende-se continuamente por toda a vida. Os portadores da doença recebem tratamento farmacológico e não farmacológico de acordo com a determinação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, a fim de promover melhora das complicações decorrentes da anemia falciforme, porém, as metodologias empregadas não são capazes de garantir qualidade de vida a todos os indivíduos, evidenciando a necessidade de investir-se em novas abordagens terapêuticas, devido às condições restritivas para a realização do transplante alogênico aparentado mieloablativo, que é, atualmente, a única terapia curativa disponibilizada pelo Sistema Único de Saúde.

O investimento em ensaios clínicos para descoberta de novos agentes farmacológicos poderá possibilitar ao portador um tratamento de maior abrangência, tendo em vista que a AF é uma doença com manifestações clínicas multifatoriais, permitindo uma atuação estratégica em diferentes alvos. Além disso, a realização de estudos científicos tem tornado a terapia gênica uma tecnologia emergente com potencial curativo, mas, apesar de promissora, ainda requer muita cautela, pois apresenta fatores limitantes e de risco genético, necessitando de acompanhamento clínico a longo prazo.

Possibilitar a inserção de novas tecnologias ao Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme, além de permanecer com a realização de aconselhamento genético e educação continuada para pacientes e profissionais da saúde, são ferramentas importantes que poderão influenciar e impactar na expectativa e qualidade de vida dos portadores.

8. REFERÊNCIAS

AHMED, M. H.; GHATGE, M. S.; SAFO, M. K. Hemoglobin: Structure, Function and Allostery. **Sub-cellular biochemistry**, v. 94, p. 345–382, jul., 2020.

ALBUQUERQUE, Flávia P. **Análise funcional do gene foxo3 na indução de hemoglobina fetal em células K562**. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, fev., 2018.

ANGELUCCI, Emanuele et al. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. **Haematologica**, v. 99, n. 5, p. 811–820, maio, 2014.

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Adakveo® (Crizanlizumabe): novo registro**. Novos Medicamentos e Indicações, 2021. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/adakveo-r-crizanlizumabe-novo-registro>>. Acesso em: 18, jul., 2021.

ARRUDA, Camila J. M. et al. Revisão Bibliográfica de Antibióticos Beta-lactâmicos. Bibliographic review of Beta-lactam antibiotics. **Revista Saúde em Foco**. Edição nº 11. p.982-995. Indaiaduba, São Paulo. 2019.

ATAGA; Kenneth et al. A pilot study of the effect of rivaroxaban in sickle cell anemia. **Transfusion**, v. 61, n. 6, p. 1694-1698, jun., 2021.

ATAGA, Kenneth I. et al. Crizanlizumab for the Prevention of Pain Crises in Sickle Cell Disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 5, p. 429–439, fev., 2017.

AZEVEDO, Sílvia M. M. **Farmacologia dos Antibióticos Beta-lactâmicos**. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas). Faculdade de Ciências da Saúde - Universidade Fernando Pessoa, . p.19-29. Portugal, Porto, 2014.

BADAWY, Sherif M.; PAYNE, Amanda B. Association between clinical outcomes and metformin use in adults with sickle cell disease and diabetes mellitus. **Blood Advances**, v. 3, n. 21, p. 3297-3306, nov., 2019.

BARABINO, Gilda A; PLATT, Manu O; KAUL, Dhananjay K. Sickle Cell Biomechanics. **Annual Review of Biomedical Engineering**, v. 12, n. 1, p. 345–367, jul., 2010.

BOTLER, Judy et al. Triagem neonatal - o desafio de uma cobertura universal e efetiva. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, n. 2, p. 493-508, mar., 2010.

BRADNER, James et al. Chemical genetic strategy identifies histone deacetylase 1 (HDAC1) and HDAC2 as therapeutic targets in sickle cell disease. **PNAS**, v. 107, n. 28, p. 12617–12622, jul., 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Doença Falciforme: Conhecer para Cuidar**. Brasília, 2015a. Disponível em: <https://telelab.aids.gov.br/moodle/pluginfile.php/39506/mod_resource/content/4/Doenca_a_Falciforme_SEM.pdf>. Acesso em: 27, fev., 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Doença falciforme: Condutas Básicas para Tratamento**. Departamento de Atenção Especializada. Brasília, 2012. Disponível em : <https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doenca_falciforme_condutas_basicas.pdf>. Acesso em: 30, jun., 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Doença falciforme: Diretrizes Básicas da Linha de Cuidado**. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. Brasília, 2015b. Disponível em: <https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doenca_falciforme_diretrizes_basicas_linha_cuidado.pdf>. Acesso em: 24, fev., 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Doença falciforme: O Que se Deve Saber Sobre Herança Genética.** Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. Brasília, 2014. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doenca_falciforme_deve_saber_sobre_heranca.pdf>. Acesso em: 27, fev., 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 1391 de 16 de Agosto de 2005.** 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. Brasília, 2005b. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2005/prt1391_16_08_2005.html>. Acesso em: 27 mar. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria Conjunta Nº 05, de 19 de Fevereiro de 2018.** Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Doença Falciforme. Brasília, 2018a. Disponível em: < <https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2018/fevereiro/22/Portaria-Conjunta-PCDT-Doenca-Falciforme.fev.2018.pdf> >. Acesso em: 28 jun. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 55 de 29 de Janeiro de 2010.** Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme. Brasília, 2010. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2010/prt0055_29_01_2010.html>. Acesso em: 27 mar. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 1018 de 1 de Julho de 2005.** Institui no âmbito do Sistema Único de Saúde, o Programa Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme e outras Hemoglobinopatias. Brasília, 2005a. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2005/prt1018_01_07_2005.html>. Acesso em: 27 mar. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 1459 de 24 de Junho de 2011.** Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS - a Rede Cegonha. Brasília, 2011. Disponível

em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt1459_24_06_2011.html>.

Acesso em: 27 fev. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 822 de 06 de Junho de 2001**. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde, o Programa Nacional de Triagem Neonatal - PNTN.

Brasília, 2001. Disponível em:

<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2001/prt0822_06_06_2001.html>.

Acesso em: 27 fev. 2021.

BRASIL. Ministério da Educação. **Rede Cegonha**. Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares - EBSEH, 2021. Disponível em: <<http://www2.ebserh.gov.br/web/mco-ufba/rede-cegonha>>.

Acesso em: 27 fev. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Relatório de Recomendação** - Protocolos e Diretrizes Terapêuticas Doença Falciforme. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC, n. 312, Brasília, fev., 2018b. Disponível em:

<http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_PCDT_Doenca_Falciforme.pdf>.

Acesso em: 29 jun., 2021.

BUNN, FRANKLIN. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 337, n. 11, p. 762-769, set., 1997.

CANNAS, Giovanna; MERAZGA, Salima; VIROT, Emilie. Sickle cell disease and infections in high- And low-income countries. **Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases**, v. 11, n. 1, p. 1-9, jul., 2019.

CARDEN, Marcus A.; LITTLE, Jane. Emerging disease-modifying therapies for sickle cell disease. **Haematologica**, v. 104, n. 9, p. 1710–1719, set., 2019.

CHANG, Jungshan et al. GMI-1070, a novel pan-selectin antagonist, reverses acute vascular occlusions in sickle cell mice. The American Society of Hematology. **Blood**, v.116, n.10, p. 1779-1786, maio, 2010.

CHOU, Stella T. et al. American society of hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: Transfusion support. **Blood Advances**, v. 4, n. 12, p. 2656-2701, jan., 2020.

COLL, Anthony P et al. GDF15 mediates the effects of metformin on body weight and energy balance Europe PMC Funders Group. **Nature**, v. 578, n. 7795, p. 444–448, fev., 2020.

CRUZ, Tatyale. ANTUNES, Liana. Fisiopatogenia e métodos diagnósticos das anemias hemolíticas: uma revisão integrativa. **Revista Saúde e Desenvolvimento Humano**, v. 6, n. 2, p. 49-61, jun., 2018.

DATASUS - Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. **Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM**. Tabnet, Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>>. Acesso em: 31, mar., 2021.

DEBAUN, M. R. et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: Prevention, diagnosis, and treatment of cerebrovascular disease in children and adults. **Blood Advances**, v. 4, n. 8, p. 1554–1588, abr., 2020.

DE MACÊDO, Luã Barbalho et al. A eritropoiese e o eritrograma: Uma Revisão. **Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal: RBHSA**, v. 9, n. 4, p. 716-732, 2015.

FAILACE, RENATO. **Hemograma: Manual de Interpretação**. 6 ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.

FARREL, A. T. et al. End points for sickle cell disease clinical trials: patient-reported outcomes, pain, and the brain. **Blood advances**, v. 3, n. 23, p. 3982–4001, 2019.

FDA - Food and Drug Administration. **Novel Drug Approvals for 2019**. Disponível em: <<https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2019>>. Acesso em: 26 jul., 2021.

FORLENZA, Orestes V. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. **Archives of Clinical Psychiatry**, v. 32, n. 3, p. 137–148, jun., 2005.

GASTON, Marilyn H. et al. Prophylaxis with Oral Penicillin in Children with Sickle Cell Anemia. **New England Journal of Medicine**, v. 314, n. 25, p. 1593–1599, jun., 1986.

GLUCKMAN, Eliane et al. Sickle cell disease: an international survey of results of HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. **Blood**, v. 129, n. 11, p. 1548–1556, mar., 2017.

GOLDMAN, L. SCHAFFER, A. I. **Goldman-Cecil Medicina**. 25 ed., v. 2. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2018.

GUIMARÃES, Cintia Tavares Leal; COELHO, Gabriela Ortega. A importância do aconselhamento genético na anemia falciforme. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, n. 1,, p. 1733-1740, jun., 2010.

HIRST, Cery.; OWUSU-OFORI, Shirley. Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2014, n. 3, p.1-15, out., 2017.

HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H. **Fundamentos em Hematologia**. 6 ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

HOWARD, Jo et al. A phase 1/2 ascending dose study and open-label extension study of voxelotor in patients with sickle cell disease. **Blood**, v. 133, n. 17, p. 1865–1875, abr., 2019.

INSTITUTO GOIANO DE ONCOLOGIA E HEMATOLOGIA - INGOH. **Doença Falciforme**. Jun., 2020. Disponível em: < <https://ingoh.com.br/doenca-falciforme/> >. Acesso em: 04, maio, 2021.

INUSA, Baba P. D. et al. Sickle cell disease genetics, pathophysiology, clinical presentation and treatment. **International Journal of Neonatal Screening**. v. 5, n. 2, p. 1-15, maio, 2019.

ISSA, Hussain. Hepatobiliary Manifestations of Sickle Cell Anemia. **Gastroenterology Research**, v. 3, n. 1, p. 1, fev., 2010.

JESUS, Amanda Cristina da Silva de et al. Características Socioeconômicas e Nutricionais de Crianças e Adolescentes com Anemia Falciforme: Uma Revisão Sistemática. **Revista Paulista de Pediatria**. v. 36, n. 04, p. 491-499. Dez., 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1984-0462/;2018;36;4;00010>>. Acesso em: 13, set. 2021.

JESUS, Joice Aragão. Doença Falciforme no Brasil. **Gazeta Médica da Bahia**, v. 80, n. 3, p. 8-9, out., 2010.

JONES, Rick J.; DEBAUN, Michael R. Leukemia after gene therapy for sickle cell disease: insertional mutagenesis, busulfan, both or neither. **Blood**, jun., 2021.

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, mar., 2021.

KATO, Gregory J. et al. Sickle cell disease. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 4, n. 18010, mar., 2018.

KATZUNG, Bertram G. MASTERS, Susan B. TREVOR, Anthony J. **Farmacologia Básica e Clínica**. 12. Ed., Porto Alegre: Artmed, 2014.

KOHNE, Elisabeth. Hemoglobinopathies: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. **Deutsches Arzteblatt international**, v. 108, n. 31-32 p. 532-540, ago., 2011.

LEONARD, Alexis; TISDALE, John F. A pause in gene therapy: Reflecting on the unique challenges of sickle cell disease. **Molecular Therapy**, v. 29, n. 4, p. 1355–1356, abr., 2021.

LERVOLINO, Luciana Garcia et al. Prevalência da doença falciforme e do traço falciforme em estudos nacionais de triagem neonatal. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 33, n. 1, p. 49-54, fev., 2011.

LINDEN, Rafael. Terapia gênica: o que é, o que não é e o que será. **Estudos Avançados**, v. 24, n. 70, p. 31–69, nov., 2010.

LINDER, Grace E.; CHOU, Stella T. Red cell transfusion and alloimmunization in sickle cell disease. **Haematologica**, v. 106, n. 7, p. 1805–1815, abr., 2021.

LORENZI, T. F. **Atlas de Hematologia: Clínica Hematológica Ilustrada**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

LUCAS, Kurt et al. Guanylyl cyclases and signaling by cyclic GMP. **Pharmacological reviews**, v. 52, n. 3, p. 375-414, set., 2000.

MAHKRO, Asya et al. A pilot clinical phase II trial MemSID: Acute and durable changes of red blood cells of sickle cell disease patients on memantine treatment. **eJHaem**, v. 1, n. 1, p. 23–34, jul., 2020.

MALATO, Alessandra et al. Drug-related cutaneous adverse events in philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms: A literature review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 11, abr., 2020.

MANWANI, Deepa et al. Randomized phase 2 trial of Intravenous Gamma Globulin (IVIg) for the treatment of acute vaso-occlusive crisis in patients with sickle cell disease: Lessons learned from the midpoint analysis. **Complementary Therapies in Medicine**, v. 52, n. 102481, ago., 2020.

MANWANI, Deepa et al. Single-dose intravenous gammaglobulin can stabilize neutrophil Mac-1 activation in sickle cell pain crisis. **American Journal of Hematology**, v. 90, n. 5, jan., 2015.

MATTE, A et al. New therapeutic options for the treatment of sickle cell disease. **Mediterr J Hematol Infect Dis**, v. 11, n. 1, p. 1-12, jan., 2019.

MCARTHUR, James G. et al. A novel, highly potent and selective phosphodiesterase-9 inhibitor for the treatment of sickle cell disease. **Haematologica**, v. 105, n. 3, p. 623–631, mar., 2020.

MCSHANE, Rupert et al. Memantine for dementia. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 3, n. 3154, p. 1–446, mar., 2019.

MOERDLER, Scott; MANWANI, Deepa. New insights into the pathophysiology and development of novel therapies for sickle cell disease. **Hematology**, v. 1, p. 493-506, nov., 2018.

MOSCOSO, Julio A. **Caracterização farmacológica da guanilato ciclase solúvel em preparações de artéria mesentérica isolada de ratos normotensos e hipertensos.**

Dissertação (Doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, São Paulo, 2012.

MURAO, Mitiko; HELENA, Maria; FERRAZ, C. Traço falciforme-heterozigose para hemoglobina S. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, n. 3, p. 223-225, jul., 2007.

NEUMAYR, Lynne D.; HOPPE, Carolyn C.; BROWN, Clark. Sick cell disease: current treatment and emerging therapies. **The American journal of managed care**, v. 25, n. 18, nov., 2019.

NOGUEIRA, Kerlem D. A.; SILVA, Willy D. S; PAIVA, Sabrina G. Diagnóstico Laboratorial da Anemia Falciforme. **Revista Científica do ITPAC**, v. 6, n. 4, p. 1-5, out., 2013.

NOUBOUOSSIE, Denis; KEY, Nigel S.; ATAGA, Kenneth I. Coagulation abnormalities of sickle cell disease: Relationship with clinical outcomes and the effect of disease modifying therapies. **Blood Reviews**, v. 30, n. 4, p. 245–256, jul., 2016.

OCHOCINSKI, Dominik et al. Life-Threatening Infectious Complications in Sickle Cell Disease: A Concise Narrative Review. **Frontiers in Pediatrics**, v. 8, n. 38, p. 1-22, fev., 2020.

PAIKARI, Alireza; SHEEHAN, Vivien A. Fetal haemoglobin induction in sickle cell disease. **British Journal of Haematology**, v. 180, n. 2, p. 189–200, jan., 2018.

POTOKA, Karin P. et al. Nitric Oxide–Independent Soluble Guanylate Cyclase Activation Improves Vascular Function and Cardiac Remodeling in Sickle Cell Disease. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**, v. 58, n. 5, p. 636–647, maio, 2018.

RAFFETIN, A. et al. Molecular testing for respiratory pathogens in sickle cell disease adult patients presenting with febrile acute chest syndrome. **Medecine et Maladies Infectieuses**, v. 50, n. 1, p. 49–56, fev., 2020.

RAI, Parul; ATAGA, Kenneth I. Drug Therapies for the Management of Sickle Cell Disease. **F1000Research**, v. 9, n. 592, p. 1-15, jun., 2020.

RAZA, Syed Musa et al. Asymptomatic Hepatic Sequestration with Extreme Hyperbilirubinemia in an Adult Homozygous Sickle Cell Patient. **Cureus**, v. 12, n. 3, 8 mar., 2020.

REES, David C.; WILLIAMS, Thomas N.; GLADWIN, Mark T. Sickle-cell disease. **Elsevier B.V.**, v. 376, n. 9757, p. 2018–2031, dez., 2010.

RUIZ, Eloy F. CERVANTES, Miguel A. Diagnostic approach to hemolytic anemias in the adult. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 37, n. 6, p.423-425, nov., 2015.

RYAN, Kate et al. Significant haemoglobinopathies: Guidelines for screening and diagnosis. **British Journal of Haematology**, v.149, n. 1, p. 35-49. abr., 2010.

SALIH, Karimeldin M.A. The impact of sickle cell anemia on the quality of life of sicklers at school age. **Journal of family medicine and primary care**, v. 8, n. 2, p. 468, Fev., 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30984656/>>. Acesso em: 13 set. 2021.

SALINAS, Gabriel C. THEIN, Swee L. Recent Advances in the Treatment of Sickle Cell Disease. **Frontiers in Physiology**, v. 11, n. 435, p. 1-15, maio, 2020.

SALINAS, Gabriel C. THEIN, Swee L. Research in Sickle Cell Disease: From Bedside to Bench to Bedside. **HemaSphere**, v. 5, n. 6, p. 584, jun., 2021.

SANTOS, Juliana Pereira dos; NETO, Mansueto Gomes. Sociodemographic aspects and quality of life of patients with sickle cell anemia. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 35, n. 4, p. 242, 2013. Disponível em: </labs/pmc/articles/PMC3789427/>. Acesso em: 13 set. 2021.

SBTMO - Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea. **Regulamento Técnico - Transplante de Células Tronco Hematopoéticas**. Anexo I. Rio de Janeiro, 2019. Disponível em: <https://sbtmo.org.br/userfiles/anexos/arquivo_20110809135317.pdf>. Acesso em: 3 jun., 2021

SILVA, Michele; SHIMAUTI, Eliana. Eficácia e toxicidade da hidroxiuréia em crianças com anemia falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 28, n. 2, p. 144-148, 2006.

SILVA, Neila C. H. et al. Principais técnicas para o diagnóstico da anemia falciforme: uma revisão de literatura. **Caderno De Graduação - Ciências Biológicas E Da Saúde**, v. 3, n. 2, p. 33-46, nov., 2017.

SPARKENBAUGH, Erica et al. Differential contribution of FXa and thrombin to vascular inflammation in a mouse model of sickle cell disease. **Blood**, v. 123, n.11, p. 1747-1756, mar., 2014.

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, dez., 2008.

SUNDD, Prithu; GLADWIN, Mark T.; NOVELLI, Enrico M. Pathophysiology of Sickle Cell Disease. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, v. 14, p. 263-292, out., 2019.

TELEN, Marilyn et al. Randomized phase 2 study of GMI-1070 in SCD: reduction in time to resolution of vaso-occlusive events and decreased opioid use. **Blood**, v. 125, n. 17, p. 2656-2664, mar., 2015.

THOM, Christopher S. et al. Hemoglobin variants: Biochemical properties and clinical correlates. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 3, n. 3, p. 1-23, mar., 2013.

THOM, Howard et al. Crizanlizumab and comparators for adults with sickle cell disease: a systematic review and network meta-analysis. **BMJ Open**, v. 10, n. 9, set., 2020.

TOLEDO et al. Avaliação da qualidade de vida de pacientes com Doença Falciforme. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 30, p. 2-7, ago., 2019.

TRAN, Huy; GUPTA, Mihir; GUPTA, Kalpna. Targeting novel mechanisms of pain in sickle cell disease. **Hematology**, v. 130, n. 22, p. 2377-2385, dez., 2017.

TUBMAN, Venée N. FIELD, Joshua J. Sickle solubility test to screen for sickle cell trait: What's the harm? **Bulgarian Medical Society of Hematology**, v. 1, p. 433-435, dez., 2015.

VENKATESAN, Vigneshwaran et al. Manipulation of Developmental Gamma-Globin Gene Expression: an Approach for Healing Hemoglobinopathies. **Molecular and Cellular Biology**, v. 41, n. 1, p. 1-18, dez., 2020.

WANG, Yi-Wei et al. Metformin: a review of its potential indications. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 11, p. 2421-2429, ago., 2017.

WHO - World Health Organization. **Anemia**. Health Topics, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/anaemia#tab=tab_1>. Acesso em: 6 fev., 2021.

ZIVOT, Andrea et al. Erythropoiesis: Insights into pathophysiology and treatments in 2017. **Molecular Medicine**, v. 24, n. 11, p. 1-15, mar., 2018.