



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA
COORDENAÇÃO DE BIOMEDICINA

NILANA COELHO LEMOS
MOZART COBO SILVA NETO

PERSPECTIVAS GENÉTICAS E IMUNOLÓGICAS DA ANEMIA FALCIFORME

GOIÂNIA

2025

NILANA COELHO LEMOS
MOZART COBO SILVA NETO

PERSPECTIVAS GENÉTICAS E IMUNOLÓGICAS DA ANEMIA FALCIFORME

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Pontifícia Universidade Católica de Goiás -
Escola de Ciências Médicas e da Vida para
composição da nota final de N2 e obtenção do
título de bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Profa. Ma. Ivanise Correia da Silva
Mota

GOIÂNIA
2025

RESUMO

A anemia falciforme (AF) é a doença hereditária crônica mais comum no Brasil, caracterizada por uma mutação pontual no gene da β -globina (HBB), localizada no cromossomo 11. Essa alteração leva à substituição do ácido glutâmico por valina na posição 6, originando a hemoglobina S (HbS). Em condições de desoxigenação, a HbS se polimeriza, deformando os eritrócitos em forma de foice, o que compromete a oxigenação tecidual e resulta em manifestações clínicas graves. O presente trabalho teve como objetivo identificar e atualizar as principais perspectivas genéticas e imunológicas envolvidas na anemia falciforme, destacando a importância da compreensão molecular e imunológica da doença para o manejo clínico adequado. A pesquisa foi desenvolvida por meio de revisão narrativa de literatura, com abordagem qualitativa, utilizando as bases SciELO, PubMed, Google Acadêmico, Portal CAPES e MEDLINE. Os estudos analisados mostram que a gravidade da doença varia conforme o genótipo, sendo mais severa em indivíduos HbSS. Genes moduladores, como BCL11A e HBS1L-MYB, influenciam a expressão da hemoglobina fetal (HbF), que tem efeito protetor, enquanto mutações como o UGT1A1 e genes ligados ao estresse oxidativo afetam a resposta inflamatória e a severidade clínica. Do ponto de vista imunológico, a perda funcional do baço compromete a defesa contra infecções, especialmente por bactérias encapsuladas. Alterações em células T reguladoras e B também foram observadas, contribuindo para a imunidade deficiente. Por esse motivo, protocolos de imunização ampliados são essenciais para reduzir complicações infecciosas. Concluiu-se que a anemia falciforme é uma doença genética e imunológica complexa, cujas manifestações dependem de múltiplos fatores moleculares. A compreensão dessas interações é fundamental para a adoção de estratégias terapêuticas e preventivas personalizadas, promovendo melhor qualidade de vida aos pacientes.

PALAVRAS-CHAVE – Anemia Falciforme; Doença Falciforme; Doença da Hemoglobina; Resposta Imune; Hemoglobina Falciforme.

ABSTRACT

Sickle Cell Anemia (SCA) is the most common chronic hereditary disease in Brazil, characterized by a point mutation in the β -globin (HBB) gene located on chromosome 11. This mutation leads to the substitution of glutamic acid by valine at position 6, resulting in the formation of hemoglobin S (HbS). Under deoxygenated conditions, HbS polymerizes, deforming red blood cells into a sickle shape, which impairs tissue oxygenation and leads to severe clinical manifestations. This study aimed to identify and update the main genetic and immunological perspectives involved in sickle cell anemia, highlighting the importance of molecular and immunological understanding of the disease for proper clinical management. The research was conducted through a narrative literature review with a qualitative approach, using databases such as SciELO, PubMed, Google Scholar, CAPES Portal, and MEDLINE. The analyzed studies show that the severity of the disease varies according to the genotype, being more severe in HbSS individuals. Modulating genes such as BCL11A and HBS1L-MYB influence the expression of fetal hemoglobin (HbF), which has a protective effect, while mutations such as UGT1A1 and genes related to oxidative stress affect the inflammatory response and clinical severity. From an immunological perspective, the functional loss of the spleen compromises defense against infections, especially those caused by encapsulated bacteria. Alterations in regulatory T and B cells have also been observed, contributing to impaired immunity. For this reason, expanded immunization protocols are essential to reduce infectious complications. It is concluded that sickle cell anemia is a complex genetic and immunological disease, whose manifestations depend on multiple molecular factors. Understanding these interactions is essential for the adoption of personalized therapeutic and preventive strategies, promoting a better quality of life for patients.

KEYWORDS – Sickle Cell Anemia; Hemoglobinopathy; Sickle Cell Disease; Immune Response; Sickle Hemoglobin.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	5
2. METODOLOGIA	6
3. DESENVOLVIMENTO	6
3.1. FATORES GENÉTICOS	6
3.2. FATORES IMUNOLÓGICOS	7
3.2.1 Imunização	8
3.3. ANEMIA FALCIFORME DURANTE A GESTAÇÃO	11
3.4. MÉTODOS DE DETECÇÃO DIAGNÓSTICA	12
3.5. TRATAMENTO	13
3.5.1 Terapia medicamentosa	13
3.5.2 Terapia celular	13
3.5.3 Terapia gênica	14
4. CONCLUSÃO	15
5. REFERÊNCIAS	15

1 INTRODUÇÃO

A Anemia Falciforme (AF) é a doença hereditária crônica mais comum no Brasil¹, sendo caracterizada por uma mutação no gene HBB, que codifica a cadeia beta da hemoglobina, levando à produção da hemoglobina S (HbS). Sob condições de desoxigenação, essa hemoglobina anômala se polimeriza, distorcendo a morfologia dos glóbulos vermelhos para a característica em forma de foice (células falciformes), prejudicando sua função e transporte de oxigênio^{2,3}.

Geneticamente, a mutação de ponto responsável pela AF ocorre no *locus* cromossômico 11p15.4 (1068 pb), que substitui o ácido glutâmico por valina na posição 6 da cadeia beta da hemoglobina. Em indivíduos homozigotos, a substituição completa da hemoglobina A (HbA) pela HbS provoca mudanças significativas nas propriedades físico-químicas da molécula, resultando na rigidez das células falciformes e seu agrupamento. As células falciformes possuem uma vida útil reduzida e tendem a se acumular, bloqueando pequenos vasos sanguíneos, o que desencadeia crises dolorosas, episódios de isquemia tecidual e inflamações⁴.

A AF é uma doença que não afeta apenas os aspectos hematológicos, mas também tem um impacto considerável no sistema imunológico do indivíduo. O baço, órgão responsável pela filtragem de patógenos e pela resposta imune, é frequentemente atingido pelo acúmulo de células falciformes, aumentando o risco de infecções bacterianas⁵⁻⁷.

Estima-se que uma parte da população brasileira tenha o chamado traço falciforme, ou seja, são heterozigotos (heterozigose simples). Isso significa que essas pessoas carregam uma cópia normal do gene da hemoglobina e uma cópia alterada, mas geralmente não apresentam sintomas da doença, pois é necessário herdar duas cópias alteradas (uma de cada pai) para desenvolver a AF; salvo na presença de penetrância gênica^{5,6,8}.

Entre os anos de 2014 e 2024, a média anual de diagnóstico de AF pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) foi de 1.087, numa incidência de 3,75 a cada 10.000 nascidos vivos. Estatisticamente, estima-se a existência de 60.000 a 100.000 pacientes com AF no país, tendo uma distribuição nacional bastante heterogênea, envolvendo afrodescendente e mestiços, onde a Bahia, Rio de Janeiro, Distrito Federal, Maranhão e Minas Gerais são as unidades federativas de maior incidência e prevalência^{1,9-12}.

Diante destes fatos, este trabalho tem por objetivo apresentar perspectivas sobre a AF, abordando seus aspectos genéticos e imunológicos, destacando a importância do diagnóstico e tratamento precoces, inclusão de terapias, vigilância e compreensão dos seus impactos na

qualidade de vida dos indivíduos afetados.

2 METODOLOGIA

Procedimento revisional narrativo envolvendo pesquisa exploratória de abordagem qualitativa através de fontes de informações bibliográficas e eletrônicas das bases SciELO, PubMed, Google Acadêmico, Portal CAPES e Medline. As palavras-chave utilizadas em português foram: Anemia falciforme, Doença da Hemoglobina, Doença Falciforme, Resposta Imune, Hemoglobina Falciforme; e no inglês: Sickle Cell Anemia; Hemoglobin Disease; Sickle Cell Disease; Immune Response; Sickle Hemoglobin.

Para a inclusão de artigos científicos foram utilizados aqueles que em seu contexto apresentavam os dados necessários para a explicação detalhada, rigorosa, minuciosa e exata ao assunto proposto nesta pesquisa científica, tendo como critérios, os estudos publicados entre o período de 2015 e 2025.

Os critérios de exclusão dos artigos corresponderam aos que não apresentavam conteúdo relevante para a presente revisão e estudos de delineamento metodológico que não permitiam identificar o objetivo proposto.

3 DESENVOLVIMENTO

A AF é uma doença monogênica de caráter recessivo que afeta diretamente a estrutura e funcionalidade dos glóbulos vermelhos no organismo, resultando em uma série de complicações clínicas graves, as quais interferem na qualidade de vida dos indivíduos afetados¹².

3.1 FATORES GENÉTICOS

A AF é uma doença autossômica, cuja gravidade varia conforme o genótipo. Os três principais genótipos são HbS/HbS (forma mais grave), HbS/HbC e HbS/beta-talassemia. Fatores genéticos, como polimorfismos no gene da beta-globina e em regiões reguladoras como BCL11A (cromossomo 2)¹³ e HBS1L-MYB (cromossomo 6)¹⁴, influenciam a expressão da Hemoglobina S, reduzindo a sua polimerização e melhorando os sintomas da doença. No gene UGT1A1¹⁵, por exemplo, compromete a eficiência enzimática, favorecendo o acúmulo de bilirrubina não conjugada no organismo - substância que já apresenta concentrações elevadas em indivíduos com AF, em detrimento de hemólise persistente¹⁶.

Vários fatores adicionais contribuem para as manifestações clínicas pleiotrópicas da AF, incluindo a existência de múltiplos polimorfismos no agrupamento de genes da beta-

globina, com pelo menos cinco haplótipos distintos. O haplótipo é um indicador prognóstico na AF, estando relacionado tanto à expressão fenotípica quanto à gravidade da doença, além de influenciar os níveis residuais de HbF no paciente. A presença de HbF diminui a concentração de HbS, e as cadeias de gama-globina, ao se incorporarem ao tetrâmero de hemoglobina, inibem a polimerização da Hb¹⁵.

Alguns fatores genéticos influenciam a regulação da expressão do gene da globina, incluindo promotores e regiões de controle do locus (LCRs), que contêm sítios hipersensíveis à DNase (HSs). O LCR da alfa-globina possui quatro intensificadores, conhecidos como sequências conservadas multiespécies R1–4. Já o LCR da beta-globina apresenta cinco HSs (HS1–5) que atuam como regiões reguladoras na ativação da transcrição do gene da globina do tipo beta. No locus da beta-globina, o LCR interage por meio de um looping com os promotores dos genes-alvo, promovendo e regulando sua expressão¹⁶.

As alterações genéticas em genes envolvidos na resposta ao estresse oxidativo - SOD(rs35652124), MPO (rs2333227), XO(rs207454) e NFE2L2 (rs35652124) ajudam a explicar as diferenças individuais no curso clínico da doença. O estresse oxidativo é elevado na AF e exerce papel central na fisiopatologia, favorecendo lesões eritrocitárias, processos inflamatórios e disfunção endotelial. Dessa forma, polimorfismos em genes que atuam como promotores ou neutralizadores desse estresse podem influenciar diretamente na gravidade do quadro clínico¹⁵.

Alguns polimorfismos em genes que não participam da eritropoiese também podem influenciar a manifestação clínica da AF e sua resposta ao respectivo tratamento. Esses polimorfismos incluem a região promotora do gene UGT1A1, que realiza a codificação da Uridina Difosfato Glucuronosiltransferase. Este polimorfismo reduz de forma significativa a produção dessa enzima, e, portanto, aumenta o volume de bilirrubina não conjugada que já se encontra elevada nestes pacientes, resultando na maior incidência de cálculos e doenças biliares¹⁵.

3.2 FATORES IMUNOLÓGICOS

O baço é o órgão linfóide responsável pela filtração do sangue, eliminação de hemácias danificadas e microorganismos remanescentes. É constituído pela polpa vermelha, responsável pela depuração de hemácias e pela polpa branca, responsável pela resposta imune adaptativa. Em pacientes com AF, foram encontrados danos significativos no baço, nódulos chamados de corpos Gamna-Gandy, resultantes de hemorragia periarteriolar, seguido de fibrose, impregnação de ferro e atrofia do órgão. Devido a isto, pacientes com AF maiores de

5 anos de idade, podem apresentar função esplênica e IgM reduzidos^{17, 18}.

Pesquisas iniciais mostram que o aumento da suscetibilidade de pacientes com AF às diversas infecções, pode estar diretamente relacionada a deficiente atividade da via alternativa do sistema complemento, principalmente relacionado ao fator B. O número de pacientes com AF com complicações é inversamente relacionado à atividade da via alternativa do sistema complemento¹⁸.

Pacientes com AF mostram deficiência na explosão oxidativa do progenitor de neutrófilos, no entanto, não há na degradação, que é associada à hemólise e expressão de Heme oxygenase 1 (HO-1). Por outro lado, foi notado que a heme induz armadilhas extracelulares de neutrófilos (NET), contribuindo para a vaso-oclusão estado inflamatório. Os componentes característicos da NET foram observados no plasma de pacientes com AF e associados a casos graves da doença^{17, 18}.

Foram descritas na AF, diversas alterações nas células T reguladoras. Além de seu aumento em número e frequência, elas também foram mais ativadas em pacientes com AF, evidenciado pelo aumento acentuado da expressão dos imunoregulares CTLA-4 e CD39, e sinais de diminuição da expressão do receptor de quimiocinas CCR7, o que propõe uma capacidade migratória prejudicada. Esses achados reforçam a complexidade da disfunção imune na AF e apontam para a necessidade de estudos que investiguem as consequências funcionais dessas alterações no contexto clínico da enfermidade¹⁸.

Devido a baixa disponibilidade de estudos voltados à caracterização dos subconjuntos de células B em pacientes com AF, algumas investigações *in vitro* têm revelado alterações relevantes no seu perfil imunológico. Em especial, observam-se níveis reduzidos das imunoglobulinas IgM, IgA e IgG em comparação com os valores encontrados em indivíduos saudáveis. Esses achados sugerem uma possível disfunção das células B ou uma maturação incompleta desses linfócitos, o que pode comprometer a resposta humoral e contribuir para a maior susceptibilidade a infecções comumente observadas nesses pacientes^{18- 19}.

3.2.1 Imunização

A vulnerabilidade imunológica de pacientes com AF justifica uma abordagem diferenciada em relação às estratégias de imunização. A perda funcional do baço, muitas vezes evidente nos primeiros anos de vida, compromete significativamente a capacidade do organismo de montar respostas efetivas contra bactérias encapsuladas. Além disso, esses indivíduos apresentam alterações quantitativas e funcionais em diversas populações de células do sistema imune, incluindo neutrófilos, linfócitos T e células B¹⁴.

Esse comprometimento imune, aliado à exposição frequente a ambientes hospitalares e procedimentos invasivos, coloca esses pacientes em um grupo de risco elevado para infecções potencialmente letais. Assim, o emprego de esquemas vacinais ampliados e reforçados é fundamental para minimizar os riscos e promover uma melhor qualidade de vida^{13, 14}.

As diretrizes de imunização para pessoas com AF envolvem um conjunto ampliado de vacinas em comparação com o calendário básico proposto para a população geral. A disfunção esplênica progressiva, muitas vezes presente desde os primeiros anos de vida, limita a capacidade de resposta imune eficaz, tornando indispensável uma cobertura vacinal rigorosa e, em alguns casos, reforçada por esquemas especiais. Entre as vacinas prioritárias, destacam-se¹⁴:

- **Vacinas Pneumocócicas (PCV13 e PPSV23):** A prevenção contra infecções causadas por *Streptococcus pneumoniae* é um dos pilares da imunização em pacientes com AF. A vacina conjugada pneumocócica 13-valente (PCV13) é administrada em esquemas iniciais, promovendo resposta imune robusta, especialmente em crianças pequenas. Já a vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente (PPSV23) amplia a proteção ao incluir sorotipos não cobertos pela PCV13. A combinação sequencial dessas duas vacinas é fundamental para garantir uma cobertura abrangente e sustentada ao longo do tempo. Estudos demonstram que essa estratégia reduz significativamente a incidência de pneumonia, sepse e meningite pneumocócica entre os indivíduos com AF¹⁴.
- **Vacinas Meningocócicas (MenACWY e MenB):** Devido ao risco aumentado de infecções por *Neisseria meningitidis*, especialmente em jovens e adolescentes com AF, recomenda-se a imunização contra os sorogrupos A, C, W e Y (MenACWY) e contra o sorogrupo B (MenB), cuja prevalência tem aumentado em diversos países. O esquema vacinal pode variar conforme a faixa etária e o histórico imunológico do paciente, sendo necessário o reforço periódico em algumas situações. A vacinação adequada oferece proteção eficaz contra quadros de meningite meningocócica, que podem evoluir de forma fulminante e com elevada taxa de mortalidade ou sequelas neurológicas permanentes¹⁴.
- **Vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib):** A infecção por *Haemophilus influenzae* tipo b, ainda que menos prevalente nas populações vacinadas, representa risco elevado para pacientes com AF, especialmente nas primeiras fases da vida, quando a imunidade natural ainda está em desenvolvimento. A vacina Hib é indicada rotineiramente na infância, mas pode ser administrada em qualquer idade caso o

indivíduo não tenha sido previamente imunizado. Ela previne meningites, epiglotites, pneumonias e septicemias associadas a esse agente, contribuindo para a redução de hospitalizações e complicações graves¹⁴.

- **Vacina contra Influenza (Gripe):** A vacinação anual contra o vírus influenza é fortemente recomendada para pessoas com AF. As infecções virais respiratórias, além de seu potencial inflamatório, podem atuar como desencadeadores de crises falciformes, aumentando o risco de dor intensa, hospitalizações e, em casos mais graves, complicações pulmonares como a síndrome torácica aguda. A imunização deve ser atualizada anualmente, uma vez que a composição da vacina varia conforme a cepa viral predominante em cada estação¹⁴.
- **Vacinas contra Hepatites A e B:** Pacientes com AF, em razão da frequência de transfusões sanguíneas ao longo da vida, estão mais expostos à possibilidade de contaminação por vírus hepatotrópicos. Além disso, infecções crônicas pelo vírus da hepatite B (HBV) ou hepatite A (HAV) podem ter evolução mais grave nesses pacientes. Assim, a imunização contra hepatites A e B deve ser assegurada, preferencialmente ainda na infância, com testes sorológicos realizados quando necessário para confirmar a imunogenicidade da resposta vacinal¹⁴.

No **Quadro 1** está exposto esquema vacinal recomendado pelo Governo Federal para indivíduos com AF.

Quadro 1 – ESQUEMA VACINAL RECOMENDADO PARA INDIVÍDUOS COM ANEMIA FALCIFORME

VACINA	IDADE RECOMENDADA	ESQUEMA INICIAL	REFORÇOS
Pneumocócica Conjugada (PCV13)	< 2 anos	3 doses (2, 4 e 12 meses) + 1 reforço	Dose única adicional em qualquer idade se não vacinado
Pneumocócica Polissacarídica (PPSV23)	≥ 2 anos	1 dose 8 semanas após PCV13	Reforço após 5 anos (máximo de 2 doses na vida)
Meningocócica Conjugada ACWY	≥ 2 meses	2 doses com intervalo de 2 meses (depende da idade)	Reforço a cada 5 anos até os 18 anos
Meningocócica B (MenB)	≥ 2 meses (Bexsero)	2 ou 3 doses conforme idade na primeira dose	1 reforço após 1 ano (dependendo do imunizante)
Haemophilus influenzae tipo b	< 5 anos	3 doses (2, 4 e 6 meses) + reforço com 12-15 meses	Dose única se >5 anos e nunca vacinado
Influenza (gripe)	≥ 6 meses	1 ou 2 doses na primeira vez (conforme idade)	Reforço anual
Hepatite B	Ao nascimento	3 doses (0, 1 e 6 meses)	Verificar anti-HBs e repetir esquema se necessário
Hepatite A	≥ 12 meses	2 doses com intervalo de 6 meses	Sem reforço após 2ª dose completa

Fonte: Autoral

3.3 ANEMIA FALCIFORME DURANTE A GESTAÇÃO

A gestação em pacientes portadores da AF estão diretamente associados a resultados perinatais adversos, a mortalidade aumenta de forma significativa em pacientes grávidas com AF comparativamente com as que não a possuem. A Síndrome Coronariana Aguda (SCA) e pneumonia ocorrem em 6,5% das mulheres grávidas portadoras da AF, com distúrbios

pulmonares que contribuem para 88% das mortes maternas em pacientes com AF¹⁸.

Morbidades graves são associadas a AF durante a gravidez, incluindo infecções bacterianas, tromboembolismo pulmonar e hipertensão pulmonar, além de complicações obstétricas com o pré-eclâmpsia, eclâmpsia e nascimento prematuro^{2, 18}.

Riscos perinatais são aumentados de forma semelhante em gestações associadas a AF, que inclui crescimento fetal restringido, baixo peso ao nascer e aumento considerável do risco de morte neonatal¹⁸.

Além dos cuidados pré-natais, a suplementação de Ácido Fólico é recomendada para pacientes gestantes que são portadoras da AF, devido a rotatividade de hemácias ocorrer com mais frequência nas mesmas; a reposição de ácido fólico é indicada para hematopoiese².

Os riscos de uma transfusão de sangue durante o período gestacional incluem aqueles inerentemente relacionados a transfusões em pacientes comuns, já os riscos adicionais incluem sobrecarga de ferro e aloimunização¹⁸.

3.4 MÉTODOS DE DETECÇÃO DIGNÓSTICA

A detecção da AF é realizada através de uma série de testes moleculares e bioquímicos. Quando diagnosticada de forma precoce, a AF pode ter sua mortalidade grandemente reduzida. Os principais exames utilizados são a Contagem completa de Células Sanguíneas (hemograma), Eletroforese de Hb, Cromatografia de Alta Eficiência e Teste de Guthrie (Teste do Pezinho). Esses métodos são considerados padrão ouro para diagnóstico da AF^{16, 17}.

Pacientes com mutações SS homozigóticas e β heterozigóticas apresentam, por diversas vezes, anemia hemolítica no hemograma, onde hematócrito, hemoglobina e glóbulos vermelhos se mostram baixos; em contrapartida, glóbulos brancos e plaquetas podem ter flutuações quantitativas. As contagens de reticulócitos são variáveis e dependem de alguns fatores como o grau de anemia, sequestro, e resposta da medula óssea. O Volume Corpuscular Médio (VCM) em geral se mostra elevado em pacientes com AF¹⁶.

A eletroforese de Hemoglobina é uma ferramenta que tem sido amplamente utilizada para detectar Talassemia e AF em pH 8,4. A eletroforese de hemoglobina pode diferenciar a HbS e HbC, que são variantes clinicamente mais significativas, mas não consegue distinguir entre variantes de hemoglobina com a mesma carga elétrica, e, por isso fornece o mesmo padrão de migração como Hemoglobina D(HbD) e Hemoglobina G(HbG). Por esta razão, cuidados extras devem ser tomados para detectar HbS de forma confiável¹⁶.

A Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC) consegue detectar diferentes tipos de hemoglobina com base no tempo de retenção e no formato do pico, cada hemoglobina tem tempo de retenção específico e pode ser comparada com o tempo de hemoglobinas conhecidas. Esse método é utilizado para detectar e quantificar HbF; HbA2; HbS; HbC entre outras variantes¹⁶.

A reação em cadeia polimerase (PCR) é um dos melhores e mais utilizados métodos, onde enzimas são usadas para amplificar partes específicas de materiais genéticos. O sistema amplificação-mutação refratário (ARMS) é uma técnica simples que pode detectar uma mutação pontual. Seu princípio é utilizar primers com sequências específicas para amplificar o DNA na presença do alelo alvo¹⁶.

Além desses métodos laboratoriais, o teste do pezinho ou teste de Guthrie é um exame laboratorial incluso no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) e seu propósito é a identificação precoce de doenças congênitas, genéticas ou infecciosas de forma precoce através da coleta de sangue do calcanhar do recém nascido. Esse método é a principal forma de diagnóstico precoce de AF e outras hemoglobinopatias no Brasil¹⁷.

3.5 TRATAMENTO

Um dos principais desafios do tratamento da AF é a sua complexidade e extrema variabilidade clínicas que não podem ser explicadas somente pelo genótipo da doença, a previsão da gravidade da doença e seu curso¹⁸.

Para selecionar uma terapia diretiva para AF, diferentes sociedades internacionais forneceram recomendações baseadas nas evidências: Avaliação, Desenvolvimento e Classificação de Recomendações. Transfusões pré-operatórias, são baseadas no genótipo: hemoglobina basal total. Outros tratamentos, como troca de hemácias, são considerados dependentes de indicação clínica e idade do paciente¹⁹.

3.5.1 Terapia Medicamentosa

A hidroxiureia (HU) permaneceu como única terapia aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) por décadas. A HU demonstrou capacidade de aumentar os níveis de hemoglobina fetal e modificar a gravidade da AF, permanecendo até o momento como a opção mais viável para o tratamento de crianças e adultos afetados, devido principalmente a facilidade de administração e segurança¹⁹.

Nos últimos cinco anos, houveram desenvolvimentos e aprovações das terapias medicamentosas - L-glutaminda, Crizanlizumab e Voxelotor²⁰.

3.5.2 Terapia Celular

Abordagens terapêuticas que envolvem o potencial de células ou células-tronco são muito estudadas no tratamento para AF; embora sejam considerados as ideais, ainda enfrentam desafios tecnológicos e regulatórios consideráveis^{8, 20}.

O Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH) é usado para substituir as fontes de hemácias defeituosas pela medula de um doador saudável. Os riscos associados, são os mesmos de outros transplantes alogênicos, tendo como limitação, o fato de um doador compatível estar disponível para menos de 15% dos pacientes^{8, 20}.

3.5.3 Terapia Gênica

Devido ao defeito monogênico bem caracterizado subjacente ligado a AF desde sua identificação, a mesma se apresenta como um candidato promissor para terapias de modificação ou reposição de genes. Devido a isso, a terapia genética surge como um caminho atraente para encontrar uma possível cura²¹.

O sistema CRISPR/CAS9, é uma ferramenta inovadora e versátil de edição do genoma e emergiu como tecnologia central no campo da manipulação genética, devido principalmente a sua adaptabilidade. Consiste em dois componentes essenciais: a proteína CAS9, uma nuclease programável e o RNA de guia único (sgRNA), responsável por direcionar a proteína para o site de DNA selecionado^{16, 21}.

Casgevy, foi a primeira aplicação terapêutica aprovada pela FDA do CRISPR, projetada para abordar a DF em pacientes com 12 anos ou mais, bem como em indivíduos portadores de doenças vaso-oclusivas recorrentes. Através da administração de células tronco hematopoiéticas essas sofrem modificações precisas utilizando o CRISPR-CAS9, permitindo alterações direcionadas para segmentos específicos do DNA^{16, 21}.

Em um ensaio clínico realizado, pesquisadores direcionaram a região aprimorada específica do eritroide do gene BCL11A nas células hematopoiéticas e progenitoras, resultando na diminuição da expressão do BCL11A em células eritroides e aumentos da y-globina^{16, 21}.

O resultado dessa modificação genética em células-tronco hematopoiéticas a longo prazo é a elevação notável dos níveis de hemoglobina fetal, acompanhada de uma redução em eventos vaso-oclusivos e evitando a necessidade de transfusões sanguíneas^{19, 20}.

4 CONCLUSÃO

A AF é uma doença genética complexa, de envolvimento hemato-imunológico, cujas manifestações dependem de múltiplos fatores moleculares. A compreensão dessas interações, a combinação entre diagnóstico precoce, acompanhamento multidisciplinar e terapias inovadoras é fundamental para a adoção de estratégias terapêuticas personalizadas, promovendo a melhoria da qualidade de vida e do prognóstico dos indivíduos acometidos por essa condição hematológica.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Díaz-Matallana M, Márquez-Benítez Y, Martínez-Lozano JC, Briceño-Balcázar I, Benavides-Benítez E, Bernal JE. Anemia falciforme: una revisión sobre el genotipo de la enfermedad, haplotipos, diagnóstico y estudios asociados. Revista médica de Chile 2021 Sep;149(9):1322–9.
2. Cayupe B, Barra R. Caracterización poblacional de mutaciones relevantes para la Anemia Falciforme y su tratamiento: Un paso hacia la personalización de la enfermedad. Andes Pediatrica 2024 Feb 27 2024 May 12];95(1):41–52.
3. Radimack C, Beatriz A, Victoria Maso Panassol, Carneiro E, Rocha G, Freitas V, et al. Avanços na terapia genética para tratamento de doenças hereditárias. Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação. 2023 Aug 21;9(7):1227–37.
4. Pereira BT, Souza GS de. Anemia falciforme: letalidade, agravos e fatores epidemiológicos/ Sick cell anemia: lethality, injuries and epidemiological factors. Brazilian Journal of Health Review.2022 Mar 24;5(2):5001–7.
5. Silva MPP e, Silva KCPF da, Santos WL dos. Atualizações sobre anemia falciforme – hidroxiureia. Revista JRG.30º de março de 2021 [cited 2024 May 12];4(8):318-26.
6. Paula de Andrade Conceição Louzeiro A, Lima de Assis K, Gonçalves Barbosa M, Batista Dias S, de Jesus do Nascimento V, Thomé da Silva R. Anemia Falciforme. 15º de dezembro de 2023 2024 May 12;17.

7. Dalellaste S, Reiser MN, Kuse EA. Anemia Falciforme e gestação: principais complicações. *Rev Cient Fac Educ e Meio Ambient*. 28º de outubro de 2022 [cited 2024 May 12];13(2):173-9.
8. Mendes AC de S, Alves CC, Oliveira CJ de, Souza NR, Andrade HH de. Transplante de células tronco hematopoiéticas como tratamento na anemia falciforme: uma revisão sistemática da literatura. 11º de outubro de 2023 [citado 26º de abril de 2025];9(9):1857-69.
9. Lima R, Dos Santos OM, Oliveira AL, Santos EM, Ferreira DA, Brasileiro IV, Silva JS, Gama MV, Mendonça TD, Lima UJ. Anemia falciforme: uma abordagem clínica e laboratorial. *Rev Eletronica Acervo Saude*. 30 set 2023 [citado 29 mar 2025];23(9):e13812.
10. Coelho R. Saúde da População Negra - Internações e mortalidade por Doença Falciforme segundo raça/cor (2012-2023) - IEPS. 2024.
11. Obeagu EI, Obeagu GU. Immunization strategies for individuals with sickle cell anemia: A narrative review. *Medicine* 20 set 2024 [citado 29 mar 2025];103(38):e39756.
12. Hardouin G, Magrin E, Corsia A, Cavazzana M, Miccio A, Semeraro M. Sickle Cell Disease: From Genetics to Curative Approaches. *Annu Rev Genom Hum Genet* 25 ago 2023 [citado 29 mar 2025];24(1):255-75.
13. Arishi WA, Alhadrami HA, Zourob M. Techniques for the Detection of Sickle Cell Disease: A Review. *Micromachines* 5 maio 2021 [citado 10 abr 2025];12(5):519.
14. de Azevedo JT, Malmegrim KC. Immune mechanisms involved in sickle cell disease pathogenesis: current knowledge and perspectives. *Immunol Lett* .Ago 2020 224:1-11.
15. Ministério da Saúde (BR). Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE). 5. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2022.
16. Singh, Ajeet MBBS um ; Irfan, Hamza MBBS b ; Fátima, Eeshal MBBS c ; Nazir, Zainab MBS um ; Verma, AMOGH MBBS d ; Akilimali, Aymar MD e,* . Avanço revolucionário: a FDA aprova Casgevy, a primeira terapia genética CRISPR/CAS9 para doença das células falciformes. *Anais de Medicina e Cirurgia* 86 (8): p 4555-4559,
17. Rachel G. Sinkey, Foluso J. Ogunsile, Julie Kanter, Cynthia Bean, Mara Greenberg, Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #68: Sickle cell disease in pregnancy,

American Journal of Obstetrics and Gynecology, Volume 230, Issue 2, 2024, Pages B17-B40, ISSN 0002-9378

18..Sousa GHM, Fonseca INS, Miranda K de S, Horacio WF, Oliveira MC de. Anemia Falciforme. Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação. 2021 Nov 30;7(11):195–209.

19.Barbosa et al. Anemia Falciforme: Revisão das complicações clínicas e avanços terapêuticos com ênfase no transplante de células-tronco hematopoéticas. Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences, 2025. 7(7), 373–96.

20. Bó, R. L.; Caldas, F. F.; Ferreira, M. R.. Manejo das complicações agudas da doença falciforme. Revista Médica de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2020.v. 30, n. 2, p. 180–1.

21. Higgins et al. Avanços no manejo da doença falciforme: novos conceitos e horizontes futuros. Journal of Pediatric Pharmacology & Therapeutics, 2022. v. 27, n. 3, p. 206–13.