

AVANÇOS NO TRATAMENTO E CURA DA DOENÇA FALCIFORME: UMA REVISÃO INTEGRATIVA SOBRE MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

ADVANCES IN THE TREATMENT AND CURE OF SICKLE CELL DISEASE: AN INTEGRATIVE REVIEW OF CLINICAL MANIFESTATIONS

 <https://doi.org/10.63330/armv1n5-011>

Submetido em: 16/07/2025 e Publicado em: 22/07/2025

Eva dos Santos Silva

Faculdade Anhanguera de Brasília, DF
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0144-2416>

Gregório Otto Bento de Oliveira

Faculdade Anhanguera de Brasília, DF
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9326-9450>

Paulo Henrique Martins

Centro Universitário LS – UniLS. Taguatinga, Brasília. DF
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2031-9839>

Scarlat Goulart

Universidade Cruzeiro do Sul. DF
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2413-1562>

Alexandra Barbosa da Silva

Universidade Cruzeiro do Sul. DF
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5893-4573>

Jackson Henrique Emmanuel de Santana

Faculdade Anhanguera de Brasília, DF
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0785-9240>

Hellen Dinne Nascimento

Centro Universitário UniProjeção. Campus I. DF
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2967-2509>

Wellyngton Oliveira

Centro Universitário Internacional UNINTER. Brasília. DF
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2385-6017>

Felipe Monteiro Lima

Centro Universitário UniProjeção. Campus I. DF
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8692-8966>

Geraldo Claudino de Freitas

Faculdade Anhanguera de Brasília. DF
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9056-5380>



RESUMO

A Doença Falciforme (DF), originada por uma mutação na hemoglobina S, disseminou-se globalmente com a migração africana no século XIX. Sua alta prevalência e impacto clínico — incluindo crises vaso-oclusivas, anemia grave e complicações neurológicas — a tornam um relevante problema de saúde pública, especialmente nas Américas. Esta revisão aborda diagnóstico, terapias (farmacológicas e transplante) e aspectos psicossociais, avaliando eficácia terapêutica e prognóstico. Metodologicamente, realizou-se uma revisão integrativa com seleção criteriosa de artigos científicos nas bases de dados, utilizando descritores como *Anemia Falciforme* e *hemoglobinopatias*. Discutem-se manifestações clínicas, desafios sociais (estigma, acesso à educação/emprego) e avanços terapêuticos, como medicamentos modificadores da doença e transplante de medula óssea. O aconselhamento genético destaca-se como estratégia preventiva. Conclui-se que o manejo eficaz da DF exige abordagem multidisciplinar, políticas públicas equitativas e capacitação profissional para reduzir disparidades. A conscientização social é crucial para melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Investimentos em pesquisa e acesso a terapias inovadoras são essenciais para transformar o panorama atual da doença.

Palavras-chave: Anemia Falciforme; Doença Falciforme; Hemoglobinopatias.

ABSTRACT

Sickle cell disease (SCD), caused by a mutation in hemoglobin S, spread globally with African migration in the 19th century. Its high prevalence and clinical impact - including vaso-occlusive crises, severe anemia and neurological complications - make it a major public health problem, especially in the Americas. This review addresses diagnosis, therapies (pharmacological and transplantation) and psychosocial aspects, evaluating therapeutic efficacy and prognosis. Methodologically, an integrative review was carried out with careful selection of scientific articles in databases, using descriptors such as *Sickle Cell Anemia and hemoglobinopathies*. Clinical manifestations, social challenges (stigma, access to education/employment) and therapeutic advances such as disease-modifying drugs and bone marrow transplantation are discussed. Genetic counseling is highlighted as a preventive strategy. In conclusion, effective management of FD requires a multidisciplinary approach, equitable public policies and professional training to reduce disparities. Social awareness is crucial to improving patients' quality of life. Investments in research and access to innovative therapies are essential to transform the current panorama of the disease.

Keywords: Sickle Cell Anemia; Sickle Cell Disease; Hemoglobinopathies.



1 INTRODUÇÃO

A doença falciforme (DF) é uma doença genética que decorre de uma modificação (mutação) no gene da globina (DNA), que ao invés de produzir a hemoglobina A resulta em uma hemoglobina mutante chamada S. Existem outras hemoglobinas mutantes por exemplo C, D, E, que em par com a hemoglobina S constituem o grupo chamado doença falciforme (Brasil, 2014). Anemia hemolítica e suas sequelas, síndromes dolorosas e problemas relacionados e complicações que afetam os órgãos são as principais manifestações clínicas da doença falciforme (Soler, 2021). Danos sistêmicos a diferentes órgãos resultam de isquemia e infartos teciduais, consequências da vaso-oclusão causada pela hemoglobina falcêmica (Diaz et al., 2024).

Com a miscigenação resultante da grande imigração no século XIX, a doença falciforme tem sido cada vez mais reconhecida como um problema de saúde global. Devido às barreiras médicas e socioeconômicas, o caminho para a cura é repleto de desafios. No entanto, o tratamento com hidroxiureia e o desenvolvimento de novas medicações além do transplante de células-tronco oferecem esperança de uma vida mais longa e de uma possível cura (Cardem, 2019). A alta incidência da Doença Falciforme nas Américas e a gravidade de suas manifestações clínicas, que impactam a vida social e cotidiana dos portadores, justificam esta revisão (Soler, 2021). A questão norteadora deste estudo baseou-se na necessidade de compreender se atualmente, há uma abordagem terapêutica eficaz e um prognóstico otimista relacionado às pesquisas voltadas para o tratamento e a possível cura da Doença Falciforme.

O objetivo desta revisão integrativa é explorar as abordagens terapêuticas e as pesquisas voltadas ao tratamento e possível cura da Doença Falciforme. Além disso, busca compreender as manifestações clínicas e as dificuldades sociais enfrentadas pelos portadores, como na interação social, relações familiares, educação e emprego.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 METODOLOGIA

Esta revisão integrativa, de natureza exploratória, qualitativa e descritiva, foi desenvolvida a partir de um levantamento bibliográfico rigoroso. A busca foi realizada em diversas bases de dados eletrônicas, incluindo Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), National Library of Medicine (NIH) PUBMED, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) AND Google Acadêmico, AND Scilit. Como estratégia de pesquisa, utilizamos os descritores "Anemia Falciforme" OR "Doença Falciforme" OR "Hemoglobinopatias". Os critérios de inclusão para a seleção dos artigos foram: publicações completas de até cinco anos, com temática relacionada ao assunto, disponíveis integralmente, online AND gratuitamente. Artigos sem resumo completo, pagos OR que não possuíam tradução foram excluídos.



Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foi realizada a seleção literária dos artigos. Inicialmente, foram identificados 533 artigos, dos quais 58 foram pré-selecionados para leitura completa. Destes, 22 artigos foram considerados elegíveis e incluídos no presente estudo, conforme detalhado no processo de seleção apresentado na Tabela 1.

Tabela 1: artigos selecionados com base no título, autores, revista, base de dados e objetivos.

TÍTULO	AUTORES/ ANO	REVISTA	BASE DE DADOS	OBJETIVOS
Perfil sociodemográfico, econômico e de saúde de adultos com doença falciforme.	AMARAL et al., 2015	<i>Rede de enfermagem do nordeste</i> , v. 16, n. 3, p. 296-305	<i>Scielo</i>	Descrever características sociodemográfica s e econômicas, hábitos de vida, manifestações clínicas, medicamentos em uso e acompanhamento de adultos com doença falciforme.
Doença falciforme: o que se deve saber sobre herança genética.	Brasil, 2014	Secretaria de atenção à saúde. Departament o de atenção hospitalar e de urgência.	BVS	Mudar a história Natural da DF no Brasil, promovendo Longevidade com qualidade de vida, orientando as pessoas com traço e informando a população em geral.
A dor silenciada da doença falciforme.	Brito, 2020	Núcleo de Ação e Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina: da UFMG	<i>Lilacs</i>	Discute-se sobre a maneira que a doença falciforme interfere na condição preexistente de exclusão social da referida população e a exacerba.
Terapias modificadoras da doença emergentes para a doença falciforme.	Carden, 2024	Vol. 104, no. 9, september 2019. <i>Haematologica</i> .	<i>Lilacs</i>	Revisões de outras abordagens genéticas para modificação ou cura da DF.
Genótipo da doença, holótipos, diagnóstico e estudos associados na anemia falciforme.	Diaz et al., 2021	Rev. Méd. Chile, Santiago, v. 149, n. 9, p. 1322-1329	<i>Lilacs</i>	Relatar os avanços recentes da anemia falciforme, que indicam que essa doença não só foi encontrada em populações de origem africana, mas também em outros grupos étnicos.
Anemia falciforme: 110 anos após a descrição do primeiro caso.	Fernandes Águila, et al., 2020	Rev. Cubana Hematol Immunol Hemoter, Havana City, v. 36, n. 2	<i>Scielo</i>	Destacar os avanços recentes e a esperança na tradução do conhecimento científico sobre a anemia falciforme em tratamentos eficazes que melhorem a vida dos pacientes. Ele enfatiza como, apesar de um progresso lento no passado, novas abordagens genômicas, o desenvolvimento de medicamentos e a evolução da terapia gênica estão transformando o cenário do tratamento da doença.
Transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas não mieloablativas compatíveis com HLA para fenótipo grave de células falciformes.	Hsieh et al., (2014)	Jama. 2 de julho de 2014; 312(1):4856.	PubMed	Determinar a eficácia, segurança e resultado na função do órgão-alvo com este regime de baixa intensidade para o fenótipo falciforme com ou sem talassemia.
Doença falciforme na nova era: avanços no tratamento medicamentoso.	Lee, 2024	Transfusão e ciência da aférese, v. 61, n. 5, p. 103555	<i>Lilacs</i>	Discutir os quatro medicamentos atualmente aprovados em detalhes e resumir os ensaios clínicos em andamento de novos medicamentos ou indicações de medicamentos para o tratamento da doença falciforme em diferentes fases de desenvolvimento, excluindo aqueles relacionados a terapias celulares.



Edição gênica por nuclease de dedo de zinco em células tronco hematopoiéticas resulta na reativação da hemoglobina fetal na doença falciforme.	Lessard <i>et al.</i> , 2014	Rep. 2024 16 de outubro; 14(1):24298	PubMed	Investigar a eficácia da edição gênica (especificamente usando nucleases de dedo de zinco ou outras tecnologias como CRISPR-Cas9) para reativar a produção de hemoglobina fetal (HbF) em pacientes com doença falciforme. A HbF é benéfica porque não polimeriza como a hemoglobina S (HbS), que causa a falcização das células vermelhas do sangue.
Testes de triagem neonatal no brasil: taxas de prevalência e desigualdades regionais e socioeconômicas	Mallmann, 2020	Jornal de pediatria, 2020	Scielo	Identificar a prevalência e os fatores associados à realização dos testes de Guthrie, audição e triagem do reflexo vermelho no Brasil.
Âgô sankofa: um olhar sobre a trajetória da doença falciforme no brasil nos últimos 20 anos	Mota <i>et al.</i> , 2024	Ciência & saúde coletiva,	Scielo	Mostrar e discutir as persistentes formas de produzir negligência quando se trata de uma doença prevalente entre a população negra no brasil, grupo populacional majoritário no país.
Gestação na anemia falciforme e suas principais complicações	Neto <i>et al.</i> , 2022	Caderno de graduação - ciências biológicas e da saúde v. 6 n. 2.	Scielo	Descrever as principais complicações materno-fetais em gestantes portadoras de anemia falciforme.
O estado atual do traço falciforme: implicações para o aconselhamento reprodutivo e genético	Peckerenaik, 2018).		Pub Med	destacar as implicações reprodutivas e clínicas do SCT e fornecerá uma estrutura para recomendações de aconselhamento para indivíduos com SCT.
Doença falciforme	Piel <i>et al.</i> , 2017).	NEJM 2017; 376(16):156 1-1573.	Pub Med	Atualizar a comunidade médica e científica sobre o estado da arte da doença falciforme, consolidando informações cruciais para a prática clínica e a pesquisa.
Novos aspectos moleculares e fisiopatológicos da anemia falciforme	Soler, 2021	Rev cubana med, ciudad de la habana, v. 60, n. 1,	Scielo	Descrever os novos aspectos moleculares e fisiopatológicos e o diagnóstico da anemia falciforme.
Ser homem com doença falciforme: discursos sobre adoecer e cuidar de si.	Souza <i>et al.</i> , 2021	Acta paul enferm.	Scielo	Compreender a experiência da masculinidade no adoecimento de homens com doença falciforme e os desafios para cuidar de si.
Atualizações sobre anemia falciforme – hidroxiureia	Silva <i>et al.</i> , 2021	JRG de Estudos Acadêmicos, Brasil, São Paulo, v. 4, n. 8, p. 318– 326	Scilit	Relatar as atualizações acerca da anemia falciforme, por meio da pesquisa integrativa.
Doença falciforme e gravidez: análise de 34 pacientes acompanhadas no Hemocentro Regional de Ribeirão Preto, Brasil.	Silva <i>et al.</i> , 2014	Rev Bras Hematol Hemoter. 2014; 36(05):329– 333	Scielo	O objetivo deste estudo foi verificar a evolução da gestação em pacientes falciformes acompanhadas em uma instituição durante um período de 12 anos (janeiro de 2000 a junho de 2012).
Doença falciforme e aspectos previdenciários	Sudário <i>et al.</i> , 2020	Brazilian journal of health review 3.6	Scilit	Verificar o número de aposentadorias pelo sistema de Securidade brasileiro pelo cid 10: d57.
O processo de consentimento livre e esclarecido nas pesquisas em doença falciforme	Valencio, 2016).	Revista bioética, 24(3), 469– 477.	Scielo	Pretende-se contribuir com o debate sobre o assunto e incentivar a reflexão crítica de pesquisadores e profissionais da área da saúde, bem como sensibilizar as pessoas que vivem com DF.

Fonte: Autora, 2025



2.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO

James Hendrick, um médico de Chicago, descreveu as células falciforme de uma amostra de sangue do paciente Walter Clement Noel, um estudante de odontologia de Granada que apresentava dores e anemia recorrentes. Após esse relato o termo Anemia falciforme foi adotado (Fernandes Águila, et al, 2020). Com relação de como a herança da hemoglobina S se apresenta, é descrito na tabela 2.

Tabela 2 - Probabilidades de Herança: entendendo a anemia falciforme e o traço falciforme

Cenário de Pais	Possíveis Genótipos dos Filhos	Probabilidade de Cada Genótipo	Significado para a Criança
Cenário 1: Ambos os pais têm o traço falciforme (HbAS x HbAS)	HbAA	25%	Não tem anemia falciforme nem o traço.
	HbAS	50% (dividido em 25% HbS e 25% HbA, o que é 50% HbAS no total)	Tem o traço falciforme, mas geralmente não manifesta a doença.
	HbSS	25%	Tem anemia falciforme.
Cenário 2: Um dos pais é portador do traço falciforme (HbAS) e o outro não (HbAA x HbAS)	HbAA	50% (referido como 50% HbA, ou seja, HbAA)	Não tem anemia falciforme nem o traço.
	HbAS	50% (referido como 50% HbS, ou seja, HbAS)	Tem o traço falciforme, mas geralmente não manifesta a doença.
	HbSS	0%	Não terá anemia falciforme.

Fonte: Diaz, 2021

De acordo com a tabela 2, é possível observar como ocorre essa herança. Se ambos os pais tiverem traço falciforme, serão geradas as seguintes probabilidades: 25% de probabilidade de que a criança seja saudável, ou seja, herde hemoglobina normal de ambos os pais; 25% de probabilidade de a criança herdar a Hb S de ambos os pais e, portanto, corresponder ao homocigoto para a doença (HbSS), essa criança apresentaria anemia falciforme; 50% de probabilidade de a criança herdar hemoglobina normal de um dos pais e hemoglobina S do outro, ou seja, heterocigótica (HbAS). Se um dos pais é portador de HbS (traço falciforme) e o outro não, há probabilidade de que 50% das crianças sejam portadoras e os outros 50% saudáveis (Diaz,2021). Anemia hemolítica e suas sequelas, síndromes dolorosas e problemas relacionados e complicações que afetam os órgãos são as principais manifestações clínicas da doença falciforme (Soler, 2021). Danos sistêmicos a diferentes órgãos resultam de isquemia e infartos teciduais, consequências da vaso-oclusão causada pela hemoglobina falcêmica (Diaz et al., 2024).

O formato de foice das hemácias impossibilita a oxigenação correta dos tecidos o que ocasionam manifestações frequentes de fortes dores ósseas, infecções e viroses, surgimento repentino de graves



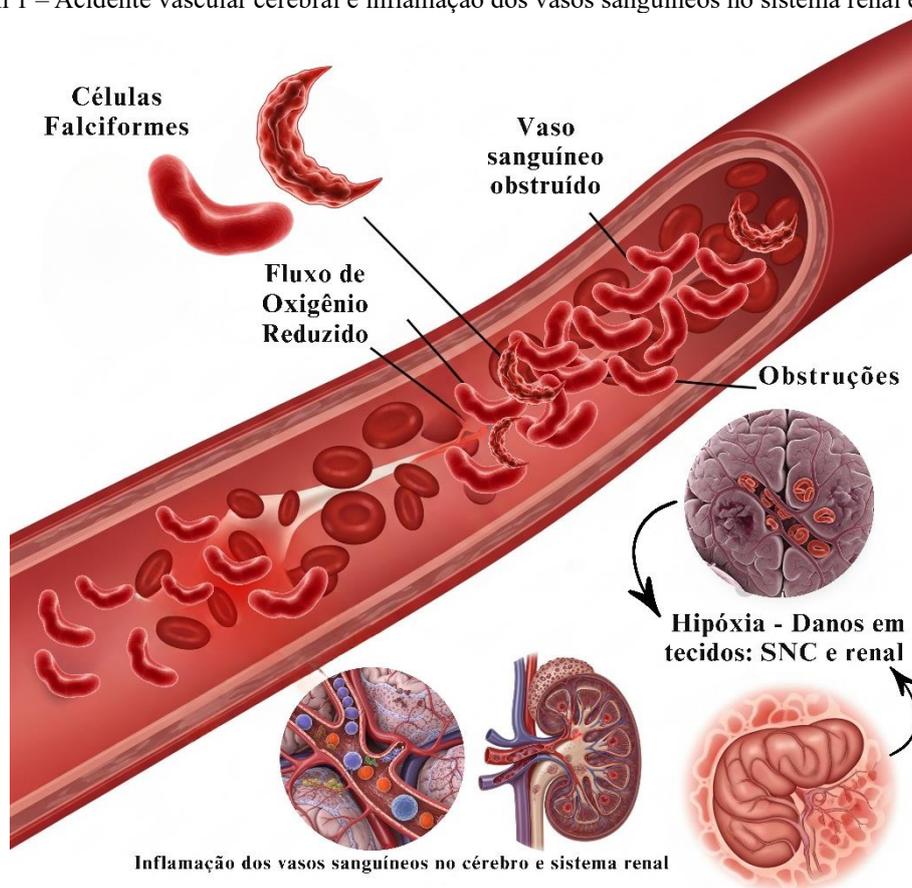
anemias ferroprivas, inchaço das mãos e dos pés, acidente vascular cerebral, icterícia, pneumonia, ulceração e aplasia medular, como demonstrado na imagem 1 (Brito,2020). Os órgãos sofrem riscos decorrentes da lenta circulação do sangue, tensão de oxigênio e pH baixos (imagem 2). “A lesão dos tecidos é produzida principalmente por hipóxia resultante da obstrução dos vasos sanguíneos por acúmulo de eritrócitos falcizados” (imagem 3) (Souza et al., 2016, p. 166).

Tabela 3 - Distribuição Regional do Traço Falciforme (TF) no Brasil

Região do Brasil	Prevalência do Traço Falciforme (Taxa de Heterozigotos para Hb S)
Norte e Nordeste	Entre 6% e 10%
Sul e Sudeste	Entre 2% e 3%
Geral (Média Nacional)	Entre 2% e 8% (considerando todas as regiões)

Fonte: Amaral *et al.*, 2015.

Imagem 1 – Acidente vascular cerebral e inflamação dos vasos sanguíneos no sistema renal e cerebral



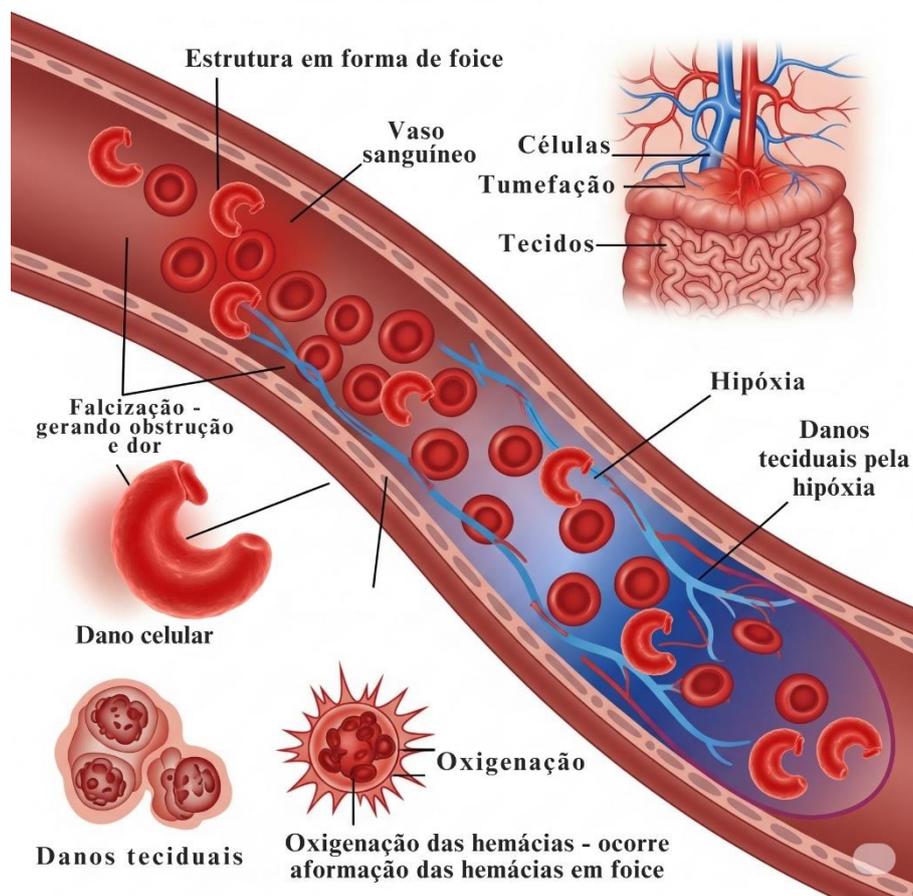
Fonte: (Adaptada). Autora, 2025

Uma das características mais marcantes da doença falciforme são as crises de mialgia, que frequentemente levam o paciente à internação. Isso impacta diretamente a qualidade de vida, afetando os aspectos sociais, econômicos e familiares, com um impacto ainda mais significativo nas crianças (Souza et al,2020). O ideal masculino, pautado pela força e virilidade, é colocado em xeque quando confrontado com problemas gerados pelas dores agudas. Essas dores não apenas castram profissionalmente, mas também



muitas vezes impossibilitam a atividade sexual, tanto pela dor quanto pela disfunção sexual (Souza et al, 2021).

Imagem 2 – Danos teciduais decorrente de obstrução do fluxo sanguíneo como consequência das hemácias em foice



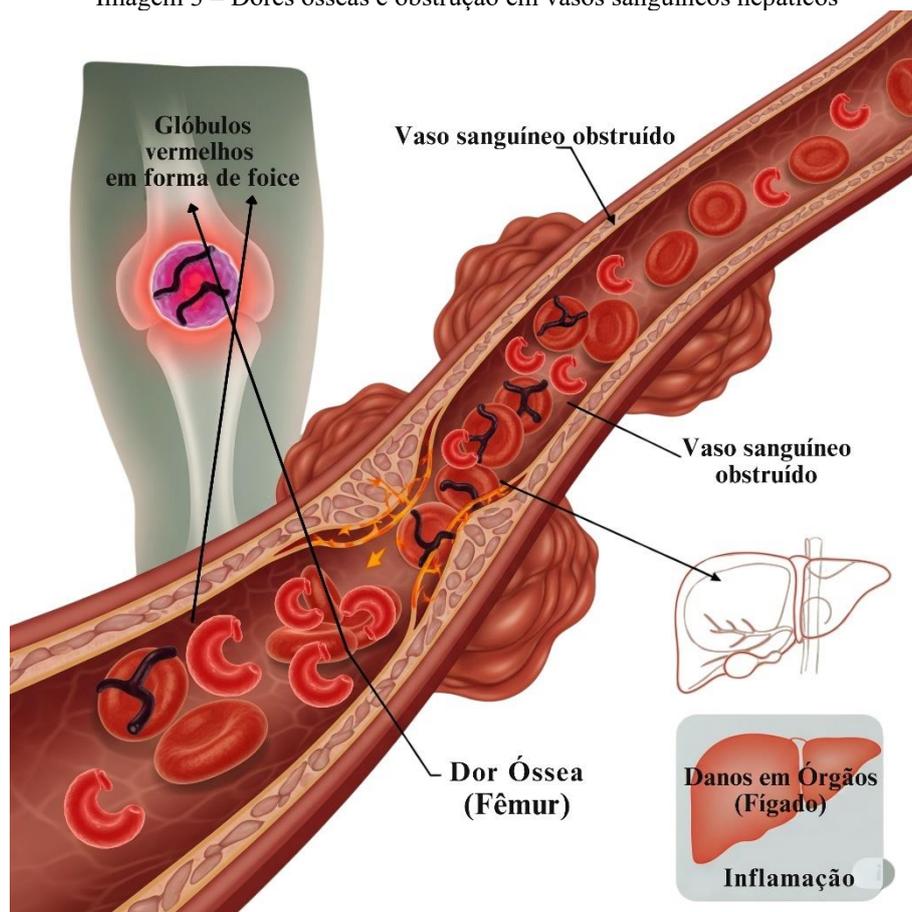
Fonte: (Adaptada). Autora, 2025

O teste do pezinho passou a ser obrigatório em 1992, com a Portaria nº 22 do Ministério da Saúde, que instituiu o Programa de Diagnóstico Precoce do hipotireoidismo congênito e fenilcetonúria. Ha ampliação da triagem neonatal, com objetivo de cobrir 100% dos nascidos aconteceu em 2001. em algumas regiões do país, a chance de realização é maior no Sudeste e no Sul, em seguida Centro-Oeste e Nordeste, em comparação com o Norte. Desigualdades em relação a cor/etnia bem como condição econômica e social são pontos de desigualdades apontadas (Mallmann, 2020).

A sobrevivência e a qualidade de vida de crianças com anemia falciforme estão diretamente ligadas ao desenvolvimento econômico e social do país em que vivem, bem como à disponibilidade e ao acesso aos cuidados de saúde. Embora a prevalência da doença tenda a crescer globalmente, nos países desenvolvidos o aumento no número de casos está associado à maior expectativa de vida proporcionada pelas intervenções em saúde (Piel *et al.*, 2017).



Imagem 3 – Dores ósseas e obstrução em vasos sanguíneos hepáticos



Fonte: (Adaptada). Autora, 2025

O aconselhamento genético pré e pós-concepção é essencial para indivíduos que portam o gene da anemia falciforme, uma vez que existe o risco de terem filhos acometidos pela doença. Embora esse traço seja considerado uma condição benigna, ele representa um fator de risco para diversos desfechos clínicos. Entre as complicações potenciais estão: lesões raras associadas ao esforço físico, carcinoma medular renal, além de condições médicas mais comuns, como tromboembolismo venoso e doença renal crônica (Peckerenaik, 2018).

Durante a gestação, a mulher enfrenta alterações fisiológicas, como aumento do fluxo sanguíneo e ajustes na hemostasia. Em casos de anemia falciforme, podem surgir complicações hematológicas, obstétricas e fetais, como parto prematuro, sofrimento fetal e aumento da mortalidade perinatal (Neto *et al.*, 2022). Grávidas com Doença Falciforme (DF) necessitam de um acompanhamento pré-natal especializado e mais frequente, devido ao risco de complicações em fases iniciais da gestação. O cuidado deve contar com uma equipe multidisciplinar para garantir a saúde materna e fetal (Silva *et al.*, 2014).

Estão sendo investigadas diversas abordagens terapêuticas. Dentre elas a inibição da polimerização da hemoglobina S, como por indução de hemoglobina fetal ou aumentando a afinidade da hemoglobina oxigênio, tal como a intervenção de vias a jusante, incluindo inibição da adesão celular, redução da



inflamação e estresse oxidativo, modulação da ativação plaquetária e anormalidades de coagulação e direcionamento da sinalização de óxido nítrico (Lee, 2024).

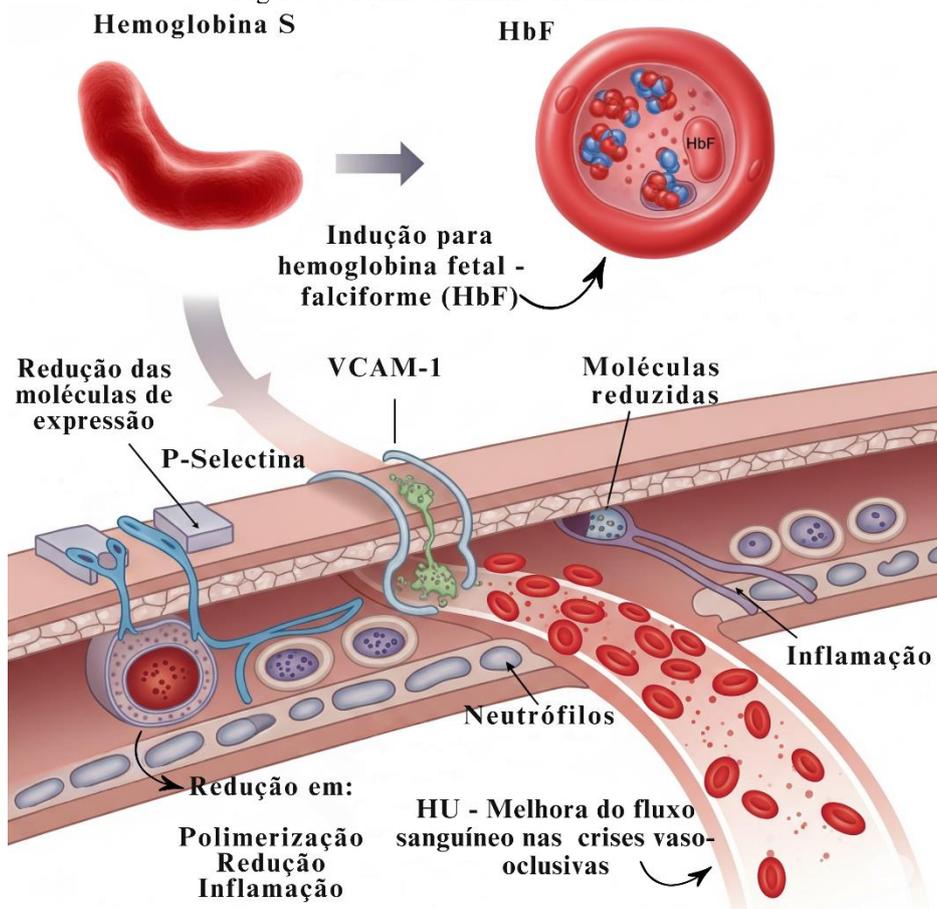
Foram aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) dos E.U.A, três novos medicamentos com diferentes mecanismos de ação, agentes farmacológicos estão evoluindo rapidamente nos últimos anos como a L-glutamina, o Crizanlizumabe (um anticorpo monoclonal anti-P-selectina) e o Voxelotor (um inibidor da polimerização da hemoglobina S). Várias abordagens terapêuticas direcionadas a diferentes vias na fisiopatologia da doença estão sendo investigadas (Lee,2022). A hidroxiureia (HU) é o único medicamento comprovadamente eficaz na recuperação da qualidade de vida de pacientes com anemia falciforme (DF). Na figura 4, é detalhado o mecanismo de ação da hidroxiureia. Entre as terapias disponíveis, a HU reduz crises, número de hospitalizações e tempo de internação. Além disso, a HU diminui a taxa de óbito, crises vaso-oclusivas, tempo de internação, síndrome torácica aguda (STA) e possivelmente eventos neurológicos agudos.

Segundo Hsieh *et al.*, (2014), o transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) mieloblástico é curativo em crianças com doença falciforme grave, mas a toxicidade pode ser um fator proibitivo para adultos. Os resultados de estudos pré-clínicos mostram que a edição mediada por Zinc Finger Nuclease (ZFN) é altamente eficiente, com edição bi alélica enriquecida e alta frequência de indels no alvo, produzindo HSC capaz de enxerto multilinhagem de longo prazo *in vivo* e expressar HbF na progênie eritróide. Os dados sugerem que BIVV003 representa uma terapia celular nova e convincente para o tratamento potencial da DF (Lessard S *et al.*, 2014).

No Brasil, não há um painel de monitoramento dedicado aos casos de Doença Falciforme (DF). Em contraste, nos Estados Unidos, a experiência com DF e COVID-19 resultou em uma rede colaborativa global de profissionais de saúde. Essa iniciativa permitiu atender pacientes com DF, registrar e monitorar casos confirmados de COVID-19, além de compilar dados essenciais para planejar ações e tomar decisões informadas (Mota *et al.*, 2024).



Figura 4 – Farmacodinâmica da Hidroxiureia



Fonte: (Adaptada). Autora, 2025

Nota:

A hidroxiureia (HU) é um pilar no tratamento da anemia falciforme, e sua eficácia reside em um conjunto de mecanismos interligados que abordam as principais patologias da doença. Vamos detalhar cada um deles: 1. Indução da Hemoglobina Fetal (HbF) e Prevenção da Falcização: O com tratamento com HU é sua capacidade de aumentar a produção de hemoglobina fetal (HbF). Para entender isso, é crucial saber que a anemia falciforme é causada por uma mutação genética que leva à produção de hemoglobina S (HbS), que é anormal. Em condições de baixo oxigênio, a HbS se polimeriza (aglomera-se), deformando os glóbulos vermelhos em uma forma de foice rígida. 2. Inibição da Ribonucleotídeo Redutase: A HU atua como um inibidor da ribonucleotídeo redutase, uma enzima crucial para a síntese de DNA. Ao inibir essa enzima, a HU desacelera a proliferação celular, especialmente na medula óssea. 3. Estresse Eritropoiético e Reativação Gênica: Essa inibição cria um "estresse eritropoiético" (um sinal para o corpo que a produção de glóbulos vermelhos está comprometida). Em resposta, a medula óssea é estimulada a reativar genes que normalmente são silenciados após o nascimento, incluindo o gene da HbF. A HbF tem uma estrutura diferente da HbS e, crucialmente, impede a polimerização da HbS. 4. Glóbulos Vermelhos Mais Flexíveis: Com mais HbF dentro dos glóbulos vermelhos, a tendência da HbS de se aglomerar é drasticamente reduzida. Isso significa que, mesmo em baixos níveis de oxigênio, as células permanecem mais flexíveis, com formato normal, e conseguem fluir mais facilmente pelos vasos sanguíneos, evitando os bloqueios. 5. Redução da Adesão de Hemácias ao Endotélio Vascular: Na anemia falciforme, a parede interna dos vasos sanguíneos (o endotélio) torna-se ativada e expressa mais moléculas de adesão. Essas moléculas agem como "ganchos", permitindo que as hemácias falcizadas (já rígidas e com maior tendência a aderir) e outras células sanguíneas se prendam ao endotélio. 6. Moléculas de Adesão-Chave: as principais moléculas de adesão envolvidas incluem a VCAM-1 (Molécula de Adesão de Células Vasculares-1) e a P-selectina. 7. Ação da HU: A hidroxiureia comprovadamente diminui a expressão dessas moléculas de adesão. Ao fazer isso, ela reduz significativamente a "aderência" ao endotélio, dificultando a adesão das hemácias falcizadas e de outras células (como leucócitos), o que é um passo fundamental na formação das crises vaso-oclusivas. 8. Efeito sobre os Neutrófilos: A inflamação crônica é uma característica importante da anemia falciforme e contribui para o dano vascular e as crises de dor. Os neutrófilos são um tipo de glóbulo branco (leucócito) que desempenha um papel chave na resposta inflamatória. 9. Redução da Contagem de Neutrófilos: A HU tem um efeito mielossupressor suave (suprime a medula óssea), que inclui a redução da contagem de neutrófilos. 10. Diminuição da Inflamação: Ao diminuir o número de neutrófilos circulantes, a HU ajuda a mitigar a resposta inflamatória sistêmica, que de outra forma agravaria o dano vascular e as crises dolorosas. Menos neutrófilos significa menos liberação de substâncias pró-inflamatórias e menos contribuição para a oclusão dos vasos. 11. Melhoria do Fluxo Sanguíneo e Redução da Viscosidade: Todos esses mecanismos culminam em uma melhoria drástica no fluxo sanguíneo. 12. Menos Falcização: Com mais HbF, as hemácias mantêm sua forma e flexibilidade,



movendo-se livremente. 13. Menos Adesão: A redução da adesão ao endotélio impede que as células se prendam e formem bloqueios. 14. Menos Inflamação: A diminuição dos neutrófilos e da inflamação reduz o dano e o inchaço nos vasos, permitindo um fluxo mais suave. Isso se traduz em uma redução significativa na viscosidade do sangue (tornando-o menos "espesso" e mais fluido), prevenindo as isquemias (falta de fluxo sanguíneo para os tecidos), os infartos ósseos (morte de tecido ósseo por falta de suprimento sanguíneo) e, crucialmente, as crises de dor. 15. Efeitos Clínicos Benéficos Abrangentes: Em última análise, a ação multifacetada da hidroxiureia leva a uma série de benefícios clínicos que transformam a vida dos pacientes com anemia falciforme: I - Redução das Crises Dolorosas. Menos falcização e melhor fluxo sanguíneo significam menos episódios de dor intensa. II - Diminuição das Hospitalizações: Menos crises e complicações resultam em menos necessidade de internações. III - Menor Ocorrência de Síndrome Torácica Aguda e AVC: Complicações graves são significativamente reduzidas devido à prevenção de oclusões em órgãos vitais. IV - Aumento da Sobrevida e Qualidade de Vida: Ao mitigar os danos progressivos da doença, a HU contribui para uma vida mais longa e com menos sofrimento.

Pesquisas científicas na área da saúde podem expandir o entendimento sobre a doença e possibilitar a descoberta de novas técnicas, procedimentos e medicamentos, melhorando a qualidade de vida de pessoas com DF. No entanto, como em qualquer estudo clínico, é essencial garantir que os procedimentos sejam conduzidos eticamente, visando à segurança dos participantes (Valencio, 2016).

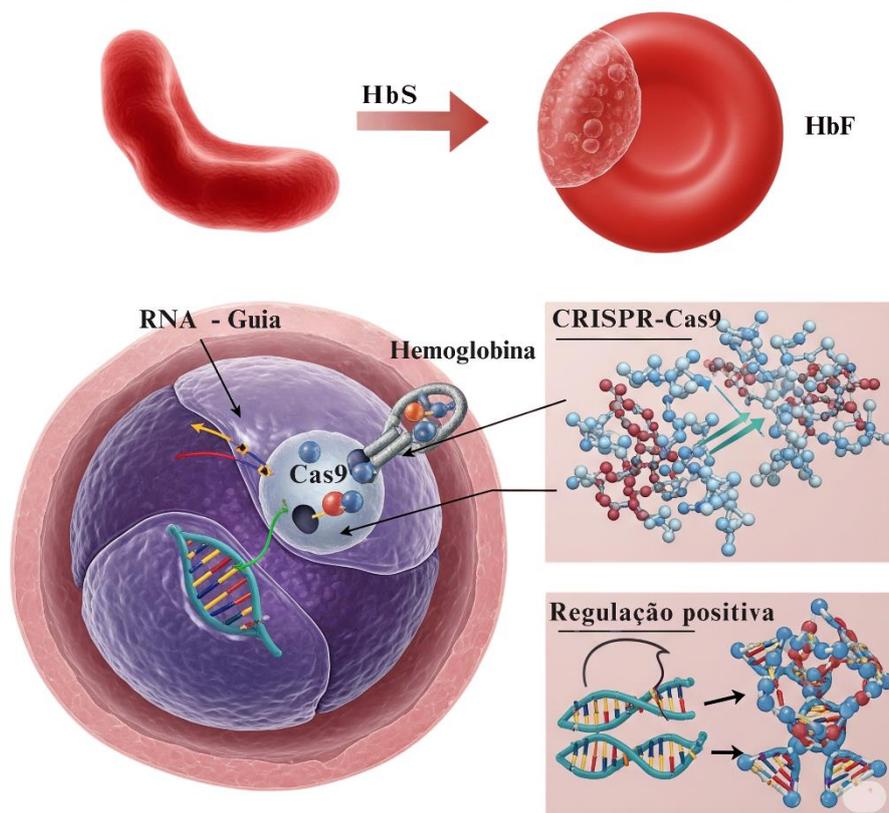
Investigar a eficácia da edição gênica (especificamente usando nucleases de dedo de zinco ou outras tecnologias como CRISPR-Cas9), tem-se tornado uma alternativa de tratamento para reativar a produção de hemoglobina fetal (HbF) em pacientes com doença falciforme. A HbF é benéfica porque não polimeriza como a hemoglobina S (HbS), que causa a falcização das células vermelhas do sangue. Explorar o potencial da edição gênica (figura 5), como uma terapia curativa para a doença falciforme, oferecendo uma alternativa aos tratamentos existentes que são apenas sintomáticos ou que apresentam riscos significativos (como o transplante de células-tronco hematopoiéticas) (Lessard *et al.*, 2014).

A maioria dos portadores de DF enfrenta episódios de agravamento da doença, frequentemente resultando em internações prolongadas e períodos de incapacidade laboral. Em alguns casos, as complicações levam à incapacidade permanente e aposentadoria por invalidez. Em 2017, foram concedidos 3.549 auxílios-doença e 234 aposentadorias por invalidez, destacando a gravidade da situação (Sudário *et al.*, 2020).

A transição do Programa de DF da Anvisa para a Coordenação da PNAIPDF foi crucial para conquistar respaldo político no Ministério da Saúde e desenvolver uma política de atenção no SUS. Durante esse processo, o termo "anemia falciforme" foi substituído por "doença falciforme", abrangendo outras hemoglobinopatias ligadas à mutação Hb S. O diagnóstico precoce desempenha um papel crucial para combater a invisibilidade da Doença Falciforme (DF). Isso também permite obter dados consistentes que podem orientar o planejamento de ações eficazes (Mota *et al.*, 2024).



Figura 5 - Edição genética de células-tronco CRISPR-Cas9: reativação da hemoglobina fecal (HbF)



Fonte: (Adaptada). Lessard *et al.*, 2014

Nota:

A imagem 5, detalhada mostra a edição gênica de células-tronco hematopoiéticas usando a tecnologia CRISPR-Cas9 para reativar a produção de hemoglobina fetal (HbF). A imagem representa uma célula falciforme (HbS) sendo transformada em uma hemácia normal devido à presença de HbF, simbolizando a melhora clínica e uma potencial cura para a doença falciforme. A ilustração enfatiza a precisão da edição gênica sem efeitos "off-target", destacando os mecanismos moleculares envolvidos na regulação positiva do gene da gama-globina. Inclui representações dos componentes CRISPR-Cas9, como o RNA guia e a nuclease Cas9, interagindo com o DNA dentro do núcleo da célula-tronco, visualizando o processo de edição gênica que leva à mudança benéfica na morfologia das hemácias. A ilustração também apresenta uma representação em nível molecular do processo de edição gênica, enfatizando as sequências de DNA específicas visadas pelo CRISPR-Cas9 e as mudanças resultantes na expressão gênica.

3 CONCLUSÃO

A distribuição desigual do gene S no Brasil, com maior concentração nas regiões Norte e Nordeste, reflete a influência da miscigenação na prevalência da Doença Falciforme. As crises de dor, um sintoma central e debilitante, representam um desafio constante para os pacientes e suas famílias, com impactos significativos nas dimensões emocional e social de suas vidas. A implementação obrigatória do rastreamento neonatal constitui um avanço crucial para o diagnóstico precoce da DF, possibilitando intervenções mais oportunas.

Os avanços terapêuticos na Anemia Falciforme têm proporcionado novas perspectivas para o manejo da doença. A aprovação de L-glutamina, Crizanlizumabe e Voxelotor pela FDA fortalece a abordagem medicamentosa, enquanto a hidroxiureia permanece essencial na redução de crises e complicações. O transplante de células-tronco hematopoiéticas representa uma opção curativa para crianças, e a edição genética via Zinc Finger Nuclease surge como uma alternativa promissora. A transição



do Programa de DF para a Coordenação da PNAIPDF consolidou respaldo político no Ministério da Saúde, contribuindo para políticas mais eficazes no SUS e ampliando o acesso ao cuidado especializado.

A Anemia Falciforme impõe desafios significativos às populações afetadas, causando impactos pessoais e econômicos. O manejo eficaz exige uma abordagem multidisciplinar, reunindo diversos especialistas para garantir assistência integral. Além disso, a conscientização social e a capacitação dos profissionais de saúde são essenciais para reduzir o estigma e assegurar acesso equitativo a tratamentos, promovendo melhor qualidade de vida aos pacientes.



REFERÊNCIAS

AMARAL, Lamese Júlia; ALMEIDA, Nívea Aparecida; SILVEIRA SANTOS, Paula; PERES DE OLIVEIRA, Patrícia; MOURA LANZA, Fernanda. Perfil sociodemográfico, econômico e de saúde de adultos com doença falciforme. *Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste*, v. 16, n. 3, p. 296305, maio/jul. 2015. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brasil.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. Doença falciforme: o que se deve saber sobre herança genética / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRITO, M. Núcleo de Ação e Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina: da UFMG. A dor silenciada da doença falciforme. Disponível em: <https://www.nupad.medicina.ufmg.br/a-dor-silenciada-da-doenca-falciforme>.

CARDEN, M. A.; Little, J. Vol. 104, No. 9, September 2019. *Haematologica*. Disponível em: <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.207357>. Acesso em: 12 set. 2024.

DIAZ-Matallana, Marcela et al. Disease genotype, haplotypes, diagnosis and associated studies in sickle cell anemia. *Rev. méd. Chile*, Santiago, v. 149, n. 9, p. 1322-1329, Sept. 2021. Available from <http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-

FERNANDEZ-Águila, Júlio D. Anemia falciforme: 110 anos após a descrição do primeiro caso. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*, Havana City, v. 36, n. 2, p., jun. 2020. Disponível em <http://scielo.sld/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892020000200001&lng=es&nrm=iso>. acessado em 12 de setembro 2024. Epub 01-out-2020.

HSIEH MM, Fitzhugh CD, Weitzel RP, Link ME, Coles WA, Zhao X, Rodgers GP, Powell JD, Tisdale JF. Transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas não mieloablativas compatíveis com HLA para fenótipo grave de células falciformes. *JAMA*. 2 de julho de 2014; 312(1):48-56. DOI: 10.1001/jama.2014.7192. PMID: 25058217; PMCID: PMC4698790.

LEE, M. T. et al. Doença falciforme na nova era: avanços no tratamento medicamentoso. *Transfusão e Ciência da Aférese*, v. 61, n. 5, p. 103555, 2019.

LESSARD, S. et al. A edição de genes mediada por nuclease de dedo de zinco em células-tronco hematopoiéticas resulta na reativação da hemoglobina fetal na doença falciforme. *Sci Rep*. 2024 16 de outubro; 14(1):24298. DOI: 10.1038/S41598024-74716-7. PMID: 39414860; PMCID: PMC11484757.

MALLMANN MB, Tomasi YT, Boing AF. Neonatal screening tests in Brazil: prevalence rates and regional and socioeconomic inequalities. *J Pediatr (Rio J)* 2020; 96(4):487-494.

MOTA CS, Lira ADS, Queiroz MCA, Santos MPAD. Àgô Sankofa: um panorama da progressão da doença falciforme no Brasil nas últimas duas décadas. *Cien Saúde Colet*. Março de 2024; 29(3):e06772023. Português, inglês. DOI: 10.1590/1413-81232024293.06772023. Epub 2024 21 de janeiro. PMID: 38451649.

NETO, J. L. dos S., de Freitas, L. A., Vilela, G. S., Santos, M. C. R., Medeiros, L. D. dos S., & de Melo, G. B. (2020). GESTAÇÃO NA ANEMIA FALCIFORME E SUAS PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES. *Caderno*



De Graduação - Ciências Biológicas E Da Saúde - UNIT - ALAGOAS, 6(2), 114. Recuperado de <https://periodicos.set.edu.br/cdgsaude/article/view/7499>.

PECKER, Lydia H.; NAIK, Rakhi P. The current state of sickle cell trait: implications for reproductive and genetic counseling. *Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book*, v. 2018, n. 1, p. 474-481, 2018. Piel FB, Steinberg MH, Rees, DC. Sickle cell disease. *NEJM* 2017; 376(16):1561-1573.

SILVA, M. P. P. e.; SILVA, K. C. P. F. da.; SANTOS, W. L. dos. ATUALIZAÇÕES SOBRE ANEMIA FALCIFORME – HIDROXIUREIA. *Revista JRG de Estudos Acadêmicos*, Brasil, São Paulo, v. 4, n. 8, p. 318–326, 2021. DOI: 10.5281/zenodo.4648381. Disponível em: <https://www.revistajrg.com/index.php/jrg/article/view/241>. Acesso: 8 mar. 2025.

SILVA-Pinto AC, de Oliveira Domingues Ladeira S, Brunetta DM, De Santis GC, de Lucejáulo I, Covas DT. Doença falciforme e gravidez: análise de 34 pacientes acompanhadas no Hemocentro Regional de Ribeirão Preto, Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2014; 36(05):329–333. DOI: 10.1016/j.bjhh.2014.07.002.

SOLER, Noda Gilberto; Escalona Munhoz, Lilia Zenaida; Pena Leiva, Kirenia. Novos aspectos moleculares e fisiopatológicos da anemia falciforme. *Rev cubana med, Ciudad de la Habana*, v. 60, n. 1, p., março de 2021. Disponível em <http://scielo.sld./scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475232021000100012&lng=es&nrm=iso>. acessado em 12 de setembro 2024. Epub 25 de fevereiro de 2021.

SOUZA, AR, et al 2021. Ser homem com doença falciforme: discursos sobre adoecer e cuidar de si. *Acta Paul Enferm.* 2021;34:eAPE03384.

Sudário, Lysla Cardoso, et al. Doença Falciforme e aspectos previdenciários. *Brazilian Journal of Health Review* 3.6 (2020): 18259-18270.

Valêncio, L. F. S., & Domingos, C. R. B. (2016). O processo de consentimento livre e esclarecido nas pesquisas em doença falciforme. *Revista Bioética*, 24(3), 469–477. <https://doi.org/10.1590/198380422016243146>.