



UNIVERSIDADE PARANAENSE – UNIPAR
Curso de farmácia modalidade de educação a distância
Metodologia Semipresencial



EUGENIA APARECIDA DE AMORIM

ANEMIA FALCIFORME: Avanços no tratamento

**Umuarama-PR
2022**

EUGENIA APARECIDA DE AMORIM

ANEMIA FALCIFORME: Avanços no tratamento

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Examinadora do Curso de Farmácia – Modalidade Semipresencial, da Universidade Paranaense – Campus Sede como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof. Dra. Grazielle Mecabô

**Umuarama-PR
2022**

Dedico

A minha querida e amada mãezinha Sebastiana
Marques de Amorim (*In memoriam*)

AGRADECIMENTOS

À Deus, pela fé que me manteve firme nessa longa jornada, e pela oportunidade de me permitir chegar até aqui.

À minha família, em especial à minha mãe, Sebastiana (*In memorian*), que mesmo dentro de sua simplicidade sempre me estimulou e ficou feliz por cada sonho e conquista em minha vida. Ao meu pai, Jorge, pelo seu exemplo de integridade e esforço para ofertar o melhor para seus filhos. À Dione, pelo apoio, amor e pela compreensão.

À minha querida orientadora, pelos seus direcionamentos, apoio e principalmente por suas palavras de estímulo que me fizeram acreditar que eu seria capaz de realizar esse trabalho. A distância não permitiu o nosso convívio, mas ainda assim foi uma honra tê-la neste momento como orientadora.

À minha amiga e colega de trabalho Nadir, pela amizade, pelos ouvidos e por todo o apoio e incentivo!

Aos professores do Curso de Farmácia – Modalidade Semipresencial! A educação é o pilar da sociedade, e o professor o principal agente de transformação. Minha eterna gratidão por todos os ensinamentos, conhecimento e amizade! Minha gratidão especial à Prof Dra Zilda Cristina Gazin, pelos estímulos, amizade e paciência.

À prof. Dra Samantha Wietzskoski por ter sido uma coordenadora sempre aberta, receptiva, séria e muito respeitosa, com quem tenho a honra de compartilhar o mesmo local de trabalho.

Às profissionais Nayana Belliato, Sâmia Alli e Adriana Vanazzi que me guiaram pelos estágios com assertividade e se tornaram amigas. As guardarei como exemplo de profissionalismo. Minha gratidão e amizade!

Aos amigos de curso, com quem convivi intensamente durante os últimos anos, por todo o companheirismo ao longo deste percurso e pela troca de experiências que me permitiram crescer não só como formanda, mas também como pessoa.

UNIPAR, a qual foi essencial no meu processo de formação profissional, obrigada por tudo o que aprendi dentro destes espaços (virtual e físico) ao longo dos anos do curso.

A todos que de alguma forma contribuíram para execução e término desse trabalho e que acreditaram em mim.

“Ninguém ignora tudo. Ninguém sabe Tudo. Todos nós sabemos alguma coisa. Todos nós ignoramos alguma coisa. Por isso, aprendemos sempre”.

Paulo Freire

RESUMO

A anemia falciforme é uma doença crônica, hereditária, causada por uma mutação pontual, no gene que codifica a cadeia β -globina da hemoglobina (Hb β). A hemoglobina mutante (HbS) se polimeriza em fibras, que a tornam rígida, distorcendo sua forma em formato de foice. Tal formato, dificulta sua passagem pelos vasos sanguíneos causando a vaso-oclusão, o que resulta em dores agudas e em outros desdobramentos clínicos. Para compreender os avanços nessa área, o presente trabalho objetivou descrever os principais e novos tratamentos farmacológicos para a anemia falciforme. Para isso, adotou-se o método qualitativo. Foram realizadas buscas em artigos de revistas indexadas em acervos eletrônicos como os sites da Scientific Electronic Library Online (Scielo), Banco de Dados da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e no National Center for Biotechnology Information (NCBI), além de livros. Através da presente revisão, foi possível compreender que a hidroxiureia foi o primeiro medicamento testado e aprovado para tratamento da anemia falciforme, contudo dada a variabilidade dos resultados de seu tratamento, e de seus efeitos adversos, tem surgido a necessidade de novas moléculas que além de aumentarem a eficiência do tratamento, possam baratear os custos, e ser de mais fácil administração, alcançando um número maior de pacientes. Identificou-se que novos medicamentos como a L-Glutamina, Crizalizumab, Voxelotor e Rivipansel (GMI- 1070), estão em fase de teste clínico *in vivo*, e todos tem contribuído para a redução significativa dos principais sintomas da anemia falciforme. Alguns medicamentos como o Rivipansel (GMI- 1070), têm reduzido ainda a necessidade de terapia de suporte.

Palavras – Chave: Farmacodinâmica, Anemia falciforme, falcização, hemoglobina.

ABSTRACT

Sickle cell anemia is a chronic and inherited disorder caused by a point mutation, in the gene that encodes the β -globin chain of hemoglobin (Hb β). The mutant hemoglobin (HbS) is polymerized into fibers, which turns Hb rigid, distorting its morphology into "sickle". Such form, turns difficult them to move in the blood vessels causing vaso-occlusion, in turn it results to the patient acute episodes of pain and others clinical manifestations. In order to understand the advances in this field, the present work aimed to describe the main and new pharmacological treatment for sickle cell anemia. For this, the qualitative method was adopted. The researches were carried out on articles from journals indexed in electronic collections such as the Scientific Electronic Library Online (Scielo), Latin American and Caribbean Literature Database on Health Sciences (LILACS) and the National Center for Biotechnology Information (NCBI), in addition, books were used. Through the present review, it was possible to understand that hydroxyurea was the first drug tested and approved for the treatment of sickle cell anemia, however due to the variability in the results of its treatment, and its adverse effects, has emerged the need for new molecules that, in addition to increasing the efficiency of the treatment, may reduce treatment costs, with oral administration in order to reach a higher number of patients. It was identified that new drugs such as L-Glutamine, Crizalizumab, Voxelotor and Rivipansel (GMI-1070), are in the *in vivo* clinical test phase, and all of them have contributed to the significant reduction of the main symptoms of sickle cell anemia. Some drugs, such as Rivipansel (GMI-1070), have even reduced the patient's need for supportive therapy.

Keywords: Pharmacodynamics, Sickle cell anemia, sickling, hemoglobin.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação estrutural tetramérica da hemoglobina.....	19
Figura 2 - Alterações genéticas em HBB.....	21
Figura 3 - Representação Esquemática dos Aminoácidos substituídos	22
Figura 4 - Representação esquemática da polimerização da hemoglobina	22
Figura 5 - Representação da infecção por malária em indivíduos com traços falciformes.	25
Figura 6 - Ulceração na perna em paciente com anemia falciforme.....	30
Figura 7 - (A) Desbridamento cirúrgico; (B) Re-epitelização após 15 dias de oxigenoterapia contínua transdérmica.....	31
Figura 8 - Fontanela em recém-nascidos (Indicada pela seta preta).....	32
Figura 9 - 1) Técnica de imagem com primeira camada convolucional	34
Figura 10 - Representação esquemática da eletroforese	36
Figura 11 - Representação esquemática da eletroforese em folha de acetato e em ágar citrato.....	37
Figura 12 - Representação esquemática da focagem isoelétrica para detecção de anemia falciforme (HbSS)	39
Figura 13 - Cromatograma de HPLC.....	41
Figura 14 - Representação esquemática de foto bio detecção.....	43
Figura 15 - (a) Glóbulos vermelhos, hemoglobina e estrutura heme.....	43
Figura 16 - Estrutura química da hidroxiuréia.....	46
Figura 17 - Região polimórfica em HLA.....	51
Figura 18 - Mapa dos genes para a região do antígeno leucocitário humano (HLA)	52

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Classificação funcional das variantes de hemoglobina (Hb)	20
Quadro 2 - Incidência de nascidos vivos diagnosticados com doença falciforme em alguns estados brasileiros	18
Quadro 3 - Incidência de nascidos vivos diagnosticados com traços falciformes em alguns estados brasileiros	18

LISTA DE ABREVIATURAS

AF	Anemia Falciforme
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CDDU	Color Doppler Duplex <u>Ultrasound</u> (ultrassonografia com doppler colorido)
Chcm	Concentração da Hemoglobina Corpuscular Média
DF	Doenças Falciformes
DL	Dililitro
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EO	Estresse Oxidativo
g	Gramma
HbA	Hemoglobina (Fenótipo normal)
HbAS	Traço Falciforme (Heterozigose)
HbSS	Anemia Falciforme (Homozigose)
HLA	Antígeno Leucocitário Humano (Human leukocyte antigen)
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Performance (High Performance Liquid Chromatography)
HU	Hidroxiuréia
Kg	Quilo
Mg	Miligrama
mL	Mililitro
MLP	Técnica de Aprendizagem de Máquina- Learning machine
mm	Milímetro
NM	Nanômetro
NO	Óxido Nítrico
pH	Potencial Hidrogeniônico
pKa	Constante de dissociação
PNTN	Programa Nacional de Triagem Neonatal
Rdw	Red cell Distribution Width
SNP	Single Nucleotide Polymorfism
SUS	Sistema Único de Saúde
SVM	Máquinas de Vetores de Suporte- Support Vector Machine
TCOT	Oxigenoterapia Transdérmica Contínua

TCTH	Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas
TDC	Doppler Transcraniano
TF	Traço Falciforme
TMO	Transplante de Medula Óssea
TS	Transfusão Sanguínea
µL	Microlitro
O₂	Oxigênio
Vcm	Volume Corpuscular Médio

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	13
1.1 JUSTIFICATIVA	14
1.2 OBJETIVO GERAL	15
2. METODOLOGIA	15
3. DESENVOLVIMENTO	16
3.1 Anemia falciforme	16
3.1.1 História	16
3.1.2 Incidência no Brasil	17
3.2 Características	19
3.3 Sinais e Sintomas	26
3.3.1 Complicações dos sintomas na anemia falciforme	27
3.3.1.1 Anemia severa	27
3.3.1.2 Priapismo	28
3.3.1.3 Ulcerações	29
3.4 Diagnóstico	31
3.4.1 Teste do pezinho e triagem neonatal	31
3.4.1.1 Doppler transcraniano (TDC)	31
3.4.2 Hemograma completo	32
3.4.3 Classificação	33
3.4.4 Eletroforese alcalina e ácida de hemoglobina	35
3.4.4.1 Teste de solubilidade	37
3.4.5 Focagem isoelétrica	38
3.4.6 Cromatografia Líquida de Alta Performance	40
3.4.7 Testes moleculares	41
3.4.7.1 Reação de Polimerase em Cadeia – PCR	41
3.4.8 Teste de determinação rápida da anemia falciforme:	42
3.5 Prevenção e Tratamento	44
3.5.1 Hidroxiuréia	44
3.5.2 Novos medicamentos	47
3.5.2.1 L-glutamina	47
3.5.2.2 Crizanlizumabe	48
3.5.2.3 Voxelotor	48

3.5.2.4 Rivipansel (GMI- 1070).....	49
3.6 Tratamento não medicamentoso	50
3.6.1 Transplante de medula óssea	50
3.6.2 Transfusão sanguínea e uso de quelante de ferro	52
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	55
REFERÊNCIAS.....	56

INTRODUÇÃO

A cada ano, cerca de 300 mil crianças nascem com anemia falciforme (AF), deste total, mais de 200 mil registros ocorrem principalmente na África (Ali et al., 2020). Apenas nos Estados Unidos, anualmente são registrados cerca de 72 mil novos casos, e 2 milhões de pessoas são consideradas portadoras de genes para outras doenças falciformes (DF) (MBURU; ODAME, 2019). No Brasil a maior incidência de AF é registrada no Estado da Bahia, onde há mais afrodescendentes, com aproximadamente 1-3/1000 nascidos vivos (ARDUINI et al., 2017).

A anemia falciforme é causada pela mutação do gene da β - globina. Nessa mutação, ocorre a substituição do nucleotídeo timina (T) por adenina (A) no 17º nucleotídeo (sexto códon) no éxon 1 do gene da β -globina ocasionando a substituição do ácido glutâmico por valina no sexto aminoácido, no cromossomo 11 (ADIO et al., 2022). Essa substituição, ocasiona a polimerização de uma hemoglobina, com cadeias retorcidas helicoidalmente, conferindo-lhe rigidez, que sob condições de desoxigenação, resultará em uma hemoglobina muito menos solúvel e uma célula com formato de foice (BISWALL et al. 2018).

Essas características determinarão os desdobramentos dos sintomas clínicos da doença, os quais envolvem, vaso-oclusão, episódios de dor aguda, hemólise, anemia severa, inflamações crônicas, síndrome torácica aguda, acidente vascular isquêmico, e até morte precoce (ADIO et al., 2022)

O medicamento, inicialmente, testado e aprovado para o tratamento da anemia falciforme, foi a hidroxiuréia (HU), que atua na redução dos níveis de moléculas de adesão, diminuindo, por exemplo, a vaso-oclusão, e em consequência episódios de dores, e síndrome torácica aguda (RYAN et al., 2020).

Apesar de considerado eficaz, a resposta dos pacientes ao tratamento com HU apresenta variabilidade, principalmente em virtude da idade em que alcança melhores respostas, e em países em desenvolvimento, ligando essa variabilidade ao custo do tratamento, e a não resolução total da vaso-oclusão (MONTALEMBERT et al., 2021). Alguns estudos ainda apontam que não existem evidências de que o medicamento seja capaz de prevenir

complicações crônicas da doença a longo prazo (RANKINE-MULLINGS; NEVITT, 2022).

Ainda há relatos na literatura relacionando o medicamento a infertilidade, mutagenicidade, carcinogenicidade ou teratogenicidade (POWER-HAYS, WARE, 2020). Ainda, em tratamentos de longo prazo, são descritos alguns efeitos adversos como neutropenia e trombocitopenia (MONTALEMBERT et al. 2021).

Em decorrência destes e outros fatores, cresce cada vez mais o interesse em novas moléculas, que possam, primeiramente, serem utilizadas oralmente, a fim de facilitar o tratamento, alcançando um número maior de pacientes, aumentar a capacidade de prevenção da vaso-oclusão, diminuir o tempo de hospitalização, ou de técnicas e metodologias que possam evitar a polimerização que forme uma hemoglobina mais rígida (GARDNER et al., 2018). Ou que até mesmo que possam ser utilizados de forma combinada com a HU, potencializando o tratamento de pacientes com anemia falciforme (GLAROS et al., 2021)

1.1 JUSTIFICATIVA

A anemia falciforme (AF) é uma doença de relevante importância médica, uma vez que afeta 1 indivíduo a cada 2500 nascimentos, somando anualmente mais de 300 mil novos casos ao redor do mundo (LATTANZI et al., 2021). Os indivíduos com esta doença, tendem a ter uma vida com diversas complicações oriundas dos desdobramentos da doença, como, por exemplo, hepatite, infarto esplênicos, anemia severa, hipostenúria, dentre outros (SEN et al., 2021).

Recentes estudos realizados sobre o tratamento da anemia falciforme e outras doenças falciformes, têm demonstrado que novas moléculas podem ajudar a melhorar a qualidade de vida de pacientes, atuando de modo sinérgico ao tratamento com hidroxiuréia ou isoladamente (BALLAS; BALLAS FACP, 2020; GARDNER, 2018; HERITY et al., 2021). Deste modo, a presente pesquisa procura reunir dados sobre estas novas drogas, e sobre o progresso na compreensão da fisiopatologia e complexidades patobiológicas da doença.

Assim, espera-se contribuir com a comunidade científica em novos insights para o desenvolvimento de drogas cada vez mais eficientes e que elevem a qualidade de vida dos pacientes com AF.

1.2 OBJETIVO GERAL

Compreender a fisiopatologia da Anemia Falciforme (AF) e descrever os principais tratamentos farmacológicos, através de um levantamento bibliográfico.

2. METODOLOGIA

Para esta revisão, adotou-se o método qualitativo, centrando-se na compreensão e explicação da dinâmica das relações entre doença, tratamento e novos medicamentos. Para Minayo (2001), a pesquisa qualitativa trabalha com o universo de significados, motivos, aspirações, crenças, valores e atitudes, o que corresponde a um espaço mais profundo das relações, dos processos e dos fenômenos que não podem ser reduzidos à operacionalização de variáveis.

Foram realizadas buscas em artigos de revistas indexadas em acervos eletrônicos como os sites da Scientific Eletronic Library Online (Scielo), Banco de Dados da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e no Nacional Center for Biotechnology Information (NCBI), google scholar, além de livros. Os termos utilizados para as buscas foram: Anemia falciforme (sickle cell anemia), farmacologia (pharmacology), tratamento (treatment), medicamentos (drugs), doenças falciformes (sickle cell diseases). A pesquisa considerou artigos publicados a partir do ano de 2010, incluindo publicações no idioma em português e inglês.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1 Anemia falciforme

3.1.1 História

A anemia falciforme foi inicialmente relatada em 1910, por James Herrick, ao observar as características peculiares das células sanguíneas de um de seus alunos. Em 1917, foi sugerido por Emmel, após estudos realizados com uma família, que poderia ser uma doença de origem genética, com característica autossômica recessiva. Como os casos relatados, envolviam sempre pessoas afrodescendentes, ficou conhecida neste período como “doença negra”, sendo nomeada apenas em 1922 como anemia falciforme por Vernon Mason (DESAI; DHANANI, 2010).

Seu mecanismo foi descrito apenas uma década depois, em 1927, por Hahn e Gillespie, atribuindo a desoxigenação a hemoglobina, e que células com mudança morfológica para a o formato de foice, apresentava outras características como viscosidade e propensão à adesão (GARDNER, 2018). Ainda, sob o aspecto clínico, descreveram que os pacientes apresentavam repetidos episódios de dor, em decorrência da vaso-oclusão, que poderia ocasionar também, danos aos órgãos (OMISORE; OGUNS, 2020). Apenas na década de 40, estudos realizados por Sherman sugere que a desoxigenação induz a mudanças estruturais na Hb (ÖZTAŞ; BOŞGELMEZ, 2020).

Em 1945, Linus Pauling e colaboradores, observaram que a hemoglobina com falcização e com outras DF, apresenta uma rede de cargas positivas na ordem de 2 à 4 vezes maior que as presentes nas hemoglobinas normais, demonstrando essas diferenças em um experimento usando eletroforese, conquistando, dessa forma, o Prêmio Nobel (OMISORE; GUNS, 2020).

Em um estudo sobre a herança da anemia falciforme, Neel, em 1949, estabeleceu a distinção entre traço falciforme, onde o portador recebe apenas um gene de seus pais, e o que recebe dois genes, homocigotos recessivos, desenvolvendo assim a AF, e apenas um ano depois a (ALSOWAIDI et al., 2021). Após, em 1957, outros estudos genéticos confirmam que uma mutação pontual, causada pela substituição dos nucleotídeos T por A, produziram diferentes aminoácidos, capazes de induzir, sob condições de hipóxia, a polimerização de uma estrutura mais rígida (ÖZTAŞ; BOŞGELMEZ, 2020).

Já no Brasil, a AF, foi mencionada pela primeira vez em 1835, pelo médico José Martins da Cruz Jobim, em uma Sessão da Sociedade de Medicina e Cirurgia do Rio de Janeiro (BRASIL, 2015).

Em decorrência de estudos que apontavam a prevalência da AF em pessoas negras, entre 1940 e 1950, iniciaram-se fortes debates para que fosse reconfigurado o significado de doença racial para a anemia falciforme. O que levou o Brasil, em 1990, a iniciar debates sobre a adoção de políticas de ação afirmativa, e a criação de políticas voltadas para a “saúde da população negra” (CAVALCANTI; MAIO, 2011).

Após diversas lutas e quebra de paradigmas, sua testagem foi incluída em 2001, pelo Ministério da Saúde, por meio da Portaria nº 822/01, no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) a fim de proporcionar um diagnóstico precoce (BRASIL, 2015).

3.1.2 Incidência no Brasil

O aumento do número da população negra (negros e pardos), expandiu 2 à 8% o número de casos registrados de anemia falciforme no Brasil (MIRANDA; MATALOBOS, 2021).

Em decorrência disso, a AF e outras doenças falciformes, foram incluídas na Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da População Negra, sendo atendida pelo Sistema Único de Saúde (SUS) através da Portaria MS/GM nº 2.048, artigos 187 e 188, de 3 de setembro de 2009, que definem as diretrizes da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme (Brasil, 2009). Os hemocentros, desde então, têm sido considerados os locais de referência para o atendimento para as DF, em pelo menos cinco estados brasileiros (BRASIL, 2015).

Em relação aos custos, estima-se que, anualmente, os gastos com tratamento de DF, incluindo a anemia falciforme ultrapasse os U\$D 400 milhões (SILVA-PINTO et al., 2022).

A distribuição dos casos de AF no país é heterogênea em virtude das características étnicas da população. Até o ano de 2016, em todo o país o número de nascidos vivos com heterozigose para o alelo β^S eram superiores a 30.000 (KATO et al., 2018).

Entre os Estados Brasileiros que apresentam maior número de pessoas com AF e DF, está a Bahia com 1:650 (uma para cada 650 nascidos vivos) e 1:17 (uma para cada 17 nascidos vivos) (Quadro 1 e 2), respectivamente (BRASIL, 2015).

Quadro 1- Incidência de nascidos vivos diagnosticados com traços falciforme em alguns estados brasileiros

Bahia	1:650
Rio de Janeiro	1:1.300
Pernambuco	1:1.400
Maranhão	1:1.400
Minas Gerais	1:1.400
Goiás	1:1.400
São Paulo	1:4.000
Rio Grande do Sul	1:11.000
Santa Catarina	1:13.500
Paraná	1:13.500

Quadro 2- Incidência de nascidos vivos diagnosticados com anemia falciforme em alguns estados brasileiros

Bahia	1:17
Rio de Janeiro	1:20
Pernambuco	1:23
Maranhão	1:23
Goiás	1:25
Espírito Santo	1:28
Minas Gerais	1:30
São Paulo	1:35
Rio Grande do Sul	1:65
Santa Catarina	1:65
Paraná	1:65

Entre as crianças, a taxa de letalidade concentra-se em idades inferiores a nove anos, com 37.5%, demonstrando a severidade da doença (MIRANDA; MATALOBOS, 2021).

As infecções são as causas mais comuns de morte em pacientes com DF no Brasil, com a maioria ocorrendo em pacientes com anemia falciforme, considerado o genótipo mais comum e a apresentação clínica grave da doença (ARDUINI; RODRIGUES; TROVÓ DE MARQUI, 2017).

3.2 Características

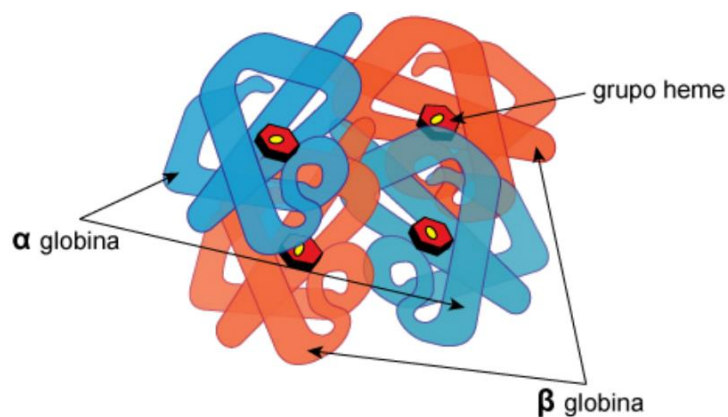
A anemia falciforme (AF) tem maior prevalência dentro de comunidades pretas e seus afrodescendentes (KATO et al., 2018). É uma condição considerada hereditária, pois é necessário que ambos os pais possuam o gene responsável pela codificação da subunidade β da hemoglobina com a mutação pontual (STROUSE, 2016).

No Brasil, cerca de 10% dos afrodescendentes possuem genes para o traço falciforme, sendo considerada a doença de ordem genética mais prevalente (SOUZA et al., 2021). Segundo Wastnedge et al., (2018) a média global estimada em relação à prevalência da anemia falciforme até 2018 foi de 111.91/100.000 nascidos vivos, ainda estima-se que cerca de 5% da população no mundo possui genes responsáveis por outras hemoglobinopatias, o que anualmente contribui para o nascimentos de 300 mil indivíduos com traços falciforme (WHO, 2015).

Era considerada uma doença fatal, uma vez que os indivíduos que a desenvolvem sofrem de doenças secundárias como insuficiência renal ou cardíaca, infecções, trombozes, dentre outros (WHO, 2021).

A Hemoglobina (Hb) é uma proteína tetramérica (Fig. 3) composta por diferentes combinações de subunidades de globina, que levam este nome dado a sua forma circular; cada subunidade de globina está associada ao cofator heme, que pode transportar uma molécula de oxigênio (ASHWOOD et al., 2021).

Figura 1 -Representação estrutural tetramérica da hemoglobina



. (Fonte: BRASIL, 2015)

Vários genes codificam diferentes tipos de proteínas globinas e suas várias combinações tetraméricas geram vários tipos de Hb, que dependendo de onde ocorra alguma mutação, podem ocasionar doenças distintas (Quadro 1). Dentre as hemoglobulinas, a forma mais abundante é a HbA (HbA), (> 90%), a qual possui duas subunidades de α -globina e duas subunidades de β -globina, sendo esta considerada a de expressão gênica normal (KATO et al., 2018).

A forma não normal de Hb, é resultado de uma mutação, onde ocorre a substituição de um único aminoácido (SUNDD; GLADWIN; NOVELLI, 2019). Esse tipo de mutação genética é chamado de polimorfismo de nucleotídeo único (SNP – Single Nucleotide Polymorfism), pois causam mutações pontuais, dando origem a diferentes alelos contendo bases alternativas em uma dada posição dentro de um locus (posição que o gene ocupa em um cromossomo) (YUE; LI; MOULT, 2005)

Quadro 3 - Classificação funcional das variantes de hemoglobina (Hb)

I. Homozigose: Polimorfismos da hemoglobina: Variantes mais comuns		
Hb S: $\alpha_2\beta_2^{6Val}$ Anemia hemolítica severa, falcização		
Hb C: $\alpha_2\beta_2^{6Lys}$ anemia hemolítica leve Hb D-Punjab: $\alpha_2\beta_2^{12Gln}$ (sem anemia) Hb E: $\alpha_2\beta_2^{26Lys}$ (anemia microcítica leve)		
II. Heterozigotos: Variantes de hemoglobina que causam aberrações ou anemia hemolítica no estado heterozigoto		
A. Hemoglobinas Associadas à Metemoglobinemia e Cianose	B. Hemoglobinas Associadas à Afinidade de Oxigênio Alterada	C. Hemoglobinas instáveis
Hb M-Boston: $\alpha_2^{58Tyr}\beta_2$ Hb M-Iwate: $\alpha_2^{87Tyr}\beta_2$ Hb Auckland: $\alpha_2^{87Asn}\beta_2'$ Hb Chile: $\alpha_2\beta_2^{28Met}$ Hb M-Saskatoon: $\alpha_2\beta_2^{63Tyr}$ Hb M-Milwaukee-1: $\alpha_2\beta_2^{67Glu}$ Hb M-Milwaukee-2: $\alpha_2\beta_2^{92Tyr}$ Hb F-M-Osaka: $\alpha_2\gamma_2^{63Tyr}$ Hb F-M-Fort Ripley: $\alpha_2\gamma_2^{92Tyr}$	1. Com Afinidade de Oxigênio Alterada Hb Chesapeake: $\alpha_2^{92Leu}\beta_2$ Hb J-Capetown: $\alpha_2^{92Gln}\beta_2$ Hb Malmo: $\alpha_2\beta_2^{97Gln}$ Hb Yakima: $\alpha_2\beta_2^{99His}$ Hb Kempsey: $\alpha_2\beta_2^{99Asn}$ Hb Ypsi (Ypsilanti): $\alpha_2\beta_2^{99Tyr}$ Hb Hiroshima: $\alpha_2\beta_2^{146Asp}$ Hb Rainier: $\alpha_2\beta_2^{145Cys}$ Hb Bethesda: $\alpha_2\beta_2^{145His}$ 2. Afinidade diminuída (pode ter anemia leve ou cianose) Hb Kansas: $\alpha_2\beta_2^{102Thr}$ Hb Titusville: $\alpha_2^{94Asn}\beta_2$ Hb Providence: $\alpha_2\beta_2^{82Asn}$ Hb Agenogi: $\alpha_2\beta_2^{90Lys}$ Hb Beth Israel: $\alpha_2\beta_2^{102Ser}$ Hb Yoshizuka: $\alpha_2\beta_2^{108Asp}$	1. A hemoglobina pode precipitar como corpos de Heinz após esplenectomia a) Hemólise grave: sem melhora após esplenectomia Hb Bibba: $\alpha_2^{136Pro}\beta_2$ Hb Hammers' mith: $\alpha_2\beta_2^{42Ser}$ Hb Bristol-Alesha: $\alpha_2\beta_2^{67Asp}$ ou $67Met$ Hb Olmsted: $\alpha_2\beta_2^{141Arg}$ b) Hemólise grave: melhora após esplenectomia Hb Torino: $\alpha_2^{43Val}\beta_2$ Hb Ann Arbor: $\alpha_2^{80Arg}\beta_2$ Hb Genova: $\alpha_2\beta_2^{28Pro}$ Hb Shepherds Bush: $\alpha_2\beta_2^{74Asp}$ Hb Köln: $\alpha_2\beta_2^{98Met}$ Hb Wien: $\alpha_2\beta_2^{130Asp}$

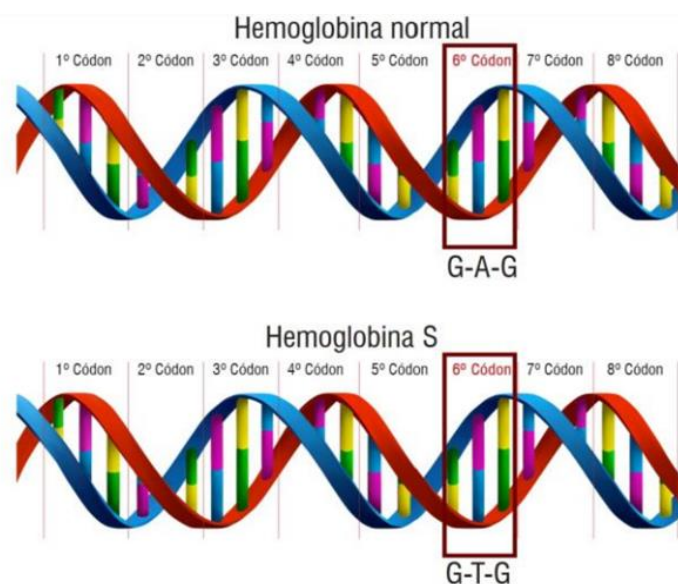
		<p>c) Hemólise leve: exacerbações intermitentes</p> <p>Hb Hasharon: $\alpha_2^{47\text{His}} \beta_2$ Hb Leiden: $\alpha_2\beta_2$ or $^{7(\text{Glu deleted})}$ Hb Freiburg: $\alpha_2\beta_2^{23(\text{Val deleted})}$ Hb Seattle: $\alpha_2\beta_2^{70\text{Asp}}$ Hb Louisville: $\alpha_2\beta_2^{42\text{Leu}}$ Hb Zurich: $\alpha_2\beta_2^{63\text{Arg}}$ Hb Gun Hill: $\alpha_2\beta_2^{91-95}$ (5 amino acids deleted)</p> <p>d) Sem doença Hb Etobicoke: $\alpha_2^{84\text{Arg}} \beta_2$ Hb Sogn: $\alpha_2\beta_2^{14\text{Arg}}$ Hb Tacoma: $\alpha_2\beta_2^{30\text{Ser}}$</p> <p>2. Tetrâmeros de cadeias normais; aparecem nas α-talassemias Hb Bart: γ_4 Hb H: β_4</p>
--	--	--

Fonte: adaptado de (RANDOLPH, 2020).

Condições de heterozigose ou homozigose e o códon mutante, determinarão a forma como a anomalia será manifestada: Traço falciforme, doença falciforme ou anemia falciforme (ARISHI; ALHADRAMI; ZOUROB, 2021).

No caso da anemia falciforme, a substituição do nucleotídeo ocorre no 6º códon (Figura 2) da cadeia da β -globina do cromossomo 11 (LATTANZI et al., 2021).

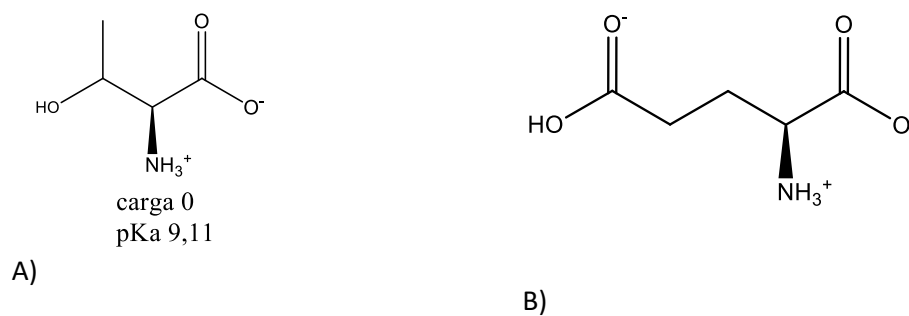
Figura 2- Alterações genéticas em Hb



(Fonte: BRASIL, 2015)

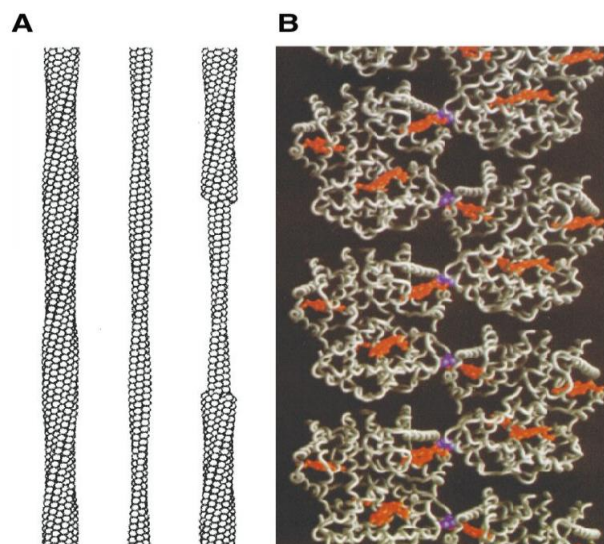
Cada aminoácido possui características específicas, como conformação espacial, sítios de carga e peso molecular (KATO et al., 2018; GARFIN, 1990). A valina produzida no lugar do ácido glutâmico (Figura 3 A e B), sob pKa 9,11, sua carga é nula, permitindo interações entre as moléculas de hemoglobina, através das 2 valinas $\beta 6$ que foram sintetizadas no lugar do ácido glutâmico (Figura 4), (PURNELL; RAMSEY, 2019; EATON; BUNN, 2017).

Figura 3- Representação Esquemática dos Aminoácidos substituídos. **A)** Estrutura da Valina sob condições de nulidade de carga. **B)** Estrutura do Ácido Glutâmico



(Adaptado de: PURNELL; RAMSEY, 2019)

Figura 4- Representação esquemática da polimerização da hemoglobina. **A)** Cada tetrâmero de HbS é representado como uma esfera. **B)** Estrutura atômica da desoxi-HbS determinada por cristalografia de raios X mostrando que 1 das 2 valinas $\beta 6$ (roxo) em cada tetrâmero faz contato intermolecular com uma fita adjacente próxima ao local contendo os grupos hemes (laranja).



(Fonte: EATON; BUNN, 2017)

Sob condições de desoxigenação (ou seja, quando a Hb não está ligada ao oxigênio), tetrâmeros de Hb que incluem duas dessas subunidades

mutantes de β -globina falciforme (ou seja, HbS) podem polimerizar (Figura 4) e fazer com que os eritrócitos assumam uma forma crescente ou falciforme, dando nome a doença (SRINIVASAN et al., 2022).

A presença de apenas um alelo da globina beta A, combinado com outro alelo da globina beta S, apresenta um padrão genético AS (heterozigose) que não produz manifestações da doença falciforme, sendo o indivíduo caracterizado como portador de traço falciforme (TF) (ILYAS; SIMONSON; ASGHAR, 2020).

Células falciformes possuem uma vida mais curta (10-20 dias) que as células normais (100-120 dias), o que leva a anemia grave. O decurso crônico da doença está relacionado com a elevada proporção de células falciformes, o que pode também levar o paciente ao choque (TEBBI, 2022).

Dentre as características da doença, está a alteração da concentração de ácido siálico, o qual é responsável pela falcização dos glóbulos vermelhos, e a hemólise, em decorrência da exposição dos sítios de ligação da manose na superfície das hemoglobinas, ocasionado pelo estresse (ASHWOOD et al., 2021).

Estudos anteriores revelaram alterações nos níveis de ácido siálico associados à falcização dos glóbulos vermelhos e mostraram que os glóbulos vermelhos estressados apresentam estruturas de manose terminais agrupadas expostas à superfície mediando a hemólise, mas as estruturas detalhadas de glicano e anticorpos anti-glicano na doença falciforme permanecem pouco estudados (ASHWOOD et al., 2021; KISER et al., 2018).

3.2.1 Malária e anemia falciforme

A malária é considerada uma doença causada pelo parasita do gênero *Plasmodium*, o qual é transmitido por mosquitos fêmeas do gênero *Anopheles*, tendo como principais centros de endemismo regiões tropicais e subtropicais (ROLDÁN-ISAZA et al., 2020). Por ser capaz de infectar um elevado número de pessoas anualmente (200-400 milhões), é considerada um problema de saúde pública em mais de 90 países (CAO; VICKERS, 2021). Segundo a Organização Pan-Americana de Saúde – (OPAS, 2022), em 2020, mais de 600 mil casos foram registrados nas Américas, sendo 137 mil registros apenas no Brasil.

Um dos problemas causados pela infecção por malária é a hemólise dos eritrócitos, disfunção da medula óssea em função da diseritropoiese, e sequestro das hemácias pelos órgãos parasitados (HOKAMA et al., 2002). Em áreas de alta transmissão de malária, quase todos os bebês e crianças pequenas, e muitas crianças mais velhas e adultos têm como resultado uma concentração reduzida de hemoglobina, levando a quadros severos de anemia (DAS; SHARMA, 2020).

A resposta a infecção parasitaria dependerá de diversos fatores, como local, econômico, grau/frequência de exposição aos vetores e fatores genéticos (WHITE, 2018)

Em relação aos fatores genéticos, sugere-se que as anormalidades estruturais da hemoglobina, decorrentes da mutação pontual de um aminoácido para a anemia falciforme, seja capaz de influenciar os padrões de distribuição da malária nos locais onde é endêmica. Contudo, sugere-se que essa influência esteja diretamente ligada apenas ao traço falciforme (HbAS, forma heterozigota), sendo esta capaz de ofertar mecanismos de defesa contra a infecção por malária (HENRICI et al., 2021).

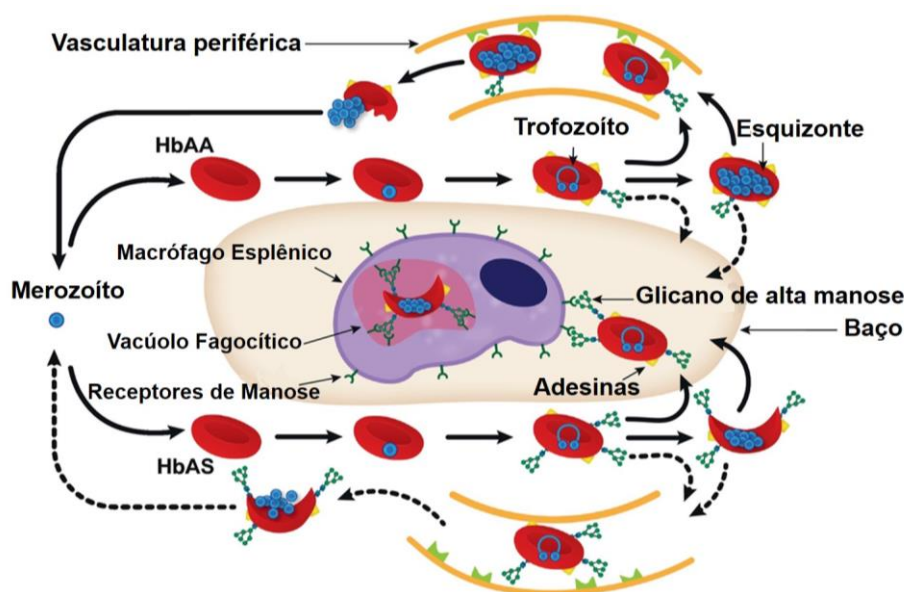
Embora os mecanismos pelos quais a HbAS protege contra a malária não estejam completamente elucidados, estes, incluem o crescimento reduzido do parasita e a remoção aumentada de células parasitadas por meio de processos imunológicos inatos ou adquiridos (CAO; VICKERS, 2021). Estudo realizado por Uyoga et al., (2022), com crianças com traços falciformes (HbAS), demonstrou que a imunidade adquirida foi o principal mecanismo de proteção contra (i) o estabelecimento de infecções sanguíneas; (ii) o desenvolvimento de altas densidades do número de parasitas; (iii) progressão da infecção.

A partir desses pressupostos, outros pontos têm sido revelados através de estudos clínicos com indivíduos com heterozigose para anemia falciforme: (i) heterozigotos contraem malária; (ii) Os heterozigotos HbAS com malária tendem a ter números mais baixos de glóbulos vermelhos parasitados no sangue; (iii) Os heterozigotos AS têm uma incidência diminuída das duas formas de malária grave reconhecidas como de risco imediato à vida; (iv) Muito raramente os heterozigotos AS morrem de malária, mesmo nos raros casos em que desenvolvem malária cerebral (GORDEUK et al., 2020).

Quando o parasita infecta o indivíduo (Figura 5), os merozoítos invadem os eritrócitos de HbA normal, estes passam a se replicar e a se desenvolver para os próximos estágios trofozoíto e esquizonte, quando o parasita infecta eritrócitos HbS, em virtude da falcização, estes aumentam o estresse oxidativo (EO), promovendo reações cruzadas entre as macromoléculas. Uma dessas reações é a incitação à produção de glicanos de alta manose, que por sua vez gerarão um sinal para que estas células sejam destruídas através da fagocitose, sendo captadas pelos receptores de manose presentes no macrófago esplênico; e redução da expressão de adesinas, levando a um menor número de ligação aos receptores expressos na parede do endotélio vascular periférico, um menor sequestro para os tecidos hipóxicos e passagem mais frequente de hemácias infectadas através do baço (CAO; VICKERS, 2021; SUNDD; GLADWIN; NOVELLI, 2019; UYOGA et al., 2022)

Por isso, segundo CAO; VICKERS, (2021) a resistência apresentada por pessoas heterozigotas para AF, está relacionada ao EO, sendo a resposta do estímulo a fagocitose aumentada pelas células falciformes, em virtude de eventos de hemólise, que geram o aumento da produção de oxigênio reativos (ROS) e por conseguinte maior EO, e mais reações cruzadas entre as moléculas. Desta forma, pessoas com genótipo HbAS são consideradas resistentes a malária (ROLDÁN-ISAZA et al., 2020)

Figura 5- Representação da infecção por malária em indivíduos com traços falciformes.



Fonte: (CAO; VICKERS, 2021)

3.3 Sinais e Sintomas

Após o nascimento, os sinais clínicos da doença se manifestam apenas após os seis meses de idade, e quando não identificados precocemente, podem levar ao óbito. Na África, onde há maior prevalência da AF, cerca de 50-90% das crianças nascidas com a doença, não chegam ao quinto ano de vida (UYOGA et al., 2019).

Os sintomas da anemia falciforme são decorrentes de fatores intrínsecos e extrínsecos à doença, pois podem ser agravados por infecções, traumas localizados ou febre (TEBBI, 2022).

Os fatores intrínsecos, relacionam-se aos desdobramentos causados pela forma que a célula da hemácia adquire em função da mutação dos genes para Hb. A substituição de um único aminoácido tem efeitos de longo alcance nas interações da hemoglobina, na morfologia das hemácias e na hemodinâmica (SUNDD; GLADWIN; NOVELLI, 2019).

A mutação do gene que promove a substituição do aminoácido ácido glutâmico por valina, produzindo assim hemoglobina (Hb) produz uma unidade estrutural retorcida, com ligação entre cadeias, resultando na polimerização de uma hemoglobina relativamente rígida, com uma variedade de formas alongadas, gerando o primeiro conjunto de sintomas em pacientes com HbSS (ALENZI; ALSHAYA, 2019; LATTANZI et al., 2021).

Como o formato alongado não é favorável ao transporte pelo sistema vascular, ocasionará, inicialmente, eventos de vaso-oclusão os quais são complicados por conta de produtos oriundos da hemólise, podendo ser descrito pelos pacientes, dores de cabeça leve-moderada, dormência inexplicável, confusão ou tontura (HEBBEL; BELCHER; VERCELLOTTI, 2020).

O acúmulo da hemoglobina nos vasos, na AF crônica tende a ocasionar a hemólise, sendo uma das consequências o esgotamento do óxido nítrico, uma vez que a hemoglobina livre tem 1000 vezes mais capacidade de destruir o NO que a hemoglobina intra-eritrócita (GLADWIN; KATO, 2005). O esgotamento do óxido nítrico, diminui a sinalização entre as células endoteliais e o músculo liso vascular, promovendo o acúmulo destas células nos vasos (BISWAL et al., 2018).

Células heme são consideradas indutoras do processo inflamatório, o que, por consequência, tende a ativar expressão de citocinas e moléculas de

adesão pelo endotélio e células sanguíneas (HEBBEL; BELCHER; VERCELLOTTI, 2020). Os produtos da hemólise se combinam a diferentes mecanismos promovendo vasculopatia crônica ou aguda e são considerados as principais causas de internação de pessoas com anemia falciforme (GENTINETTA et al., 2022).

Tais eventos envolvem danos em vários órgãos, e dentre os principais sintomas estão as crises de dor aguda, fortes dores de cabeça, síndrome torácica aguda, sequestro esplênico agudas, necrose papilar renal, fígado falciforme agudo, infartos cerebrais, vaso-oclusão aguda da retina(SUNDD; GLADWIN; NOVELLI, 2019). Estes pacientes, além de dor, também podem apresentar como sintomas clínicos, irritabilidade, febre, além de estarem sujeitos à infecções secundárias(JACOB; DWORKIN; ROMANOS-SIRAKIS, 2020).

Estudos de caso, utilizando registro médicos de pacientes hospitalizados e diagnosticados com anemia falciforme, também descrevem que a vaso – oclusão pode acarretar uma variedade de complicação trombóticas, como acidente vascular isquêmico e trombo embolismo venoso (LADEIRA et al., 2021; SUNDD; GLADWIN; NOVELLI, 2019).

3.3.1 Complicações dos sintomas na anemia falciforme

3.3.1.1 Anemia severa

A anemia é o principal sintoma da AF, e é considerada um desdobramento da polimerização da hemoglobina HbS, podendo chegar ao quadro clínico severo quando a hemoglobina (Hb) for inferior à 6 g/dl, e em decorrência disso, oportunizar o surgimento de infecções secundárias, principalmente em crianças (BELLO-MANGA et al., 2020; UYOGA et al., 2022).

Os principais sintomas de anemia severa é a hipovolemia, que pode ser traduzida em tonturas, síncope, dor de cabeça, fraqueza (HOWARD, 2016). Está, ainda, associada aos danos no sistema nervoso, tendo como principais sinais a confusão mental, fala arrastada, o qual pode levar ao aumento dos números de morbidade e mortalidade em 30-50%, em pacientes com AF (FAROOQ; TESTAI, 2019; MBURU; ODAME, 2019).

A anemia severa em mulheres com AF, podem causar complicações na gravidez. Alguns estudos apontam que há o aumento do risco de parto

premature, restrição de crescimento intrauterino (AFOLABI et al., 2021; WHITTINGTON et al., 2021).

Condições de hipóxia de maior gravidade podem contribuir para o desenvolvimento anormal da placenta, o qual está relacionado a pré-eclâmpsia, sugerindo que as desordens hipertensivas sejam consideradas sinais da AF (CHEN et al., 2018; LACOBELLI; BONSANTE; ROBILLARD, 2017; MOL et al., 2016).

Ainda, a redução da taxa metabólica global de oxigênio tem implicações bastante severas para o cérebro, uma vez que levam a isquemia, acidentes vasculares (AVC) e infartos cerebrais, principalmente quando acompanhados de estenose da carótida (VU et al., 2021)

Estudos realizados por Venugopal et al., (2020), apontam que a anemia pode ser agravada em decorrência da pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9. A presença dessa proteína está associada ao aumento dos lipídios circulantes, os quais podem desempenhar um papel na homeostase da membrana eritrocitária, além de modular os processos inflamatórios, desencadeando a vaso-oclusão (RUSCICA et al., 2019).

3.3.1.2 Priapismo

É considerada uma complicação da AF, principalmente em adultos, desde o ano de 1934, e atingem cerca de 35-40% dos homens diagnosticados com AF (COSTA et al., 2018).

Apesar de ser considerada uma complicação comum na AF, há a reluta de muitos pacientes em relatar os eventos para os médicos, por se sentirem constrangidos, o que pode levar a resultados menos satisfatórios do tratamento, com consequências a longo prazo (ARDUINI; TROVÓ DE MARQUI, 2018).

Em decorrência das características morfofisiológicas do pênis, a presença de corpos cavernosos laterais e esponjosos que circundam a uretra, promovem o aumento e alongamento do músculo quando este é irrigado por um grande volume de sangue, o qual é mantido por uma obstrução parcial da drenagem venosa e pela túnica albugínea, localizada ao redor do corpo cavernoso. O óxido nítrico (NO) é considerado o principal neurotransmissor

liberado pelos nervos terminais e células endoteliais responsáveis pela ereção (AHUJA et al., 2021)

Quando os neurotransmissores são liberados para sinalizar uma ereção, há o relaxamento do músculo liso através de uma série de cascatas de eventos, que diminuem o cálcio intracelular e abertura dos canais de potássio, resultando no enchimento dos sinusóides, com compressão final do fluxo venoso e retenção do sangue. Interrompido o estímulo para sua produção, o NO é então facilmente eliminado através da hemoglobina intra-eritrócita (AHUJA et al., 2021).

Uma das principais características de pacientes com AF é que as alterações estruturais da hemoglobina, e a hemólise crônica alteram a regulação do NO, diminuindo assim, a sinalização entre as células endoteliais e o músculo liso vascular, fazendo com que ocorra o priapismo de baixo fluxo, ou isquêmico, o qual é definido como evento de ereção com duração de mais de 4 horas (ARDUINI; TROVÓ DE MARQUI, 2018). Pode ainda ser classificado como de elevado fluxo, o qual geralmente está relacionado a traumas externos e, portando, raramente associado ao isquêmico (<5% dos casos) (AHUJA, et al., 2021).

A diminuição do óxido nítrico acarretará o acúmulo de células endoteliais. O corpo cavernoso do pênis ficará obstruído, impedindo o fluxo do sangue, incitando a hipóxia, ocasionando ainda, edema e eventos de crises de dor (COSTA et al., 2018).

Através da ultrassonografia com doppler colorido (CDDU) do pênis poderá ser notada a falta de fluxo sanguíneo nas artérias cavernosas, o que, sem o tratamento rápido e assertivo, levará ao desenvolvimento de fibrose e disfunção erétil, a qual pode ser irreversível (AHUJA et al., 2021).

3.3.1.3 Ulcerações

O surgimento de ulcerações são consideradas comuns em pacientes diagnosticados com anemia falciforme, alguns estudos apontam que raramente ocorrem antes da idade de 10 anos, e entre os 10-19 anos a taxa de incidência pode chegar de 3/100 pessoas por ano, chegando a uma com frequência ainda maior, principalmente em homens, após os 20 anos 19/100 pessoas (AYOOLA et al., 2018; MONFORT; SENET, 2020).

Esta complicação cutânea pode surgir em outras DF, contudo é considerada muito mais comum para HbSS, sendo de cicatrização lenta e muitas vezes recidiva, causando impactos físicos, emocionais e econômicos negativos substanciais (GRANJA et al., 2020; MORGANTE; DESTRI, 2019).

Quando surgem nos membros inferiores, alguns estudos correlacionam a espessura da artéria femoral, e o histórico clínico do paciente anterior ao diagnóstico de AF, como fatores importantes que predispõe o surgimento desta complicação nos membros inferiores (AYOOLA et al., 2018; MORGANTE; DESTRI, 2019). Ayoola et al., (2018) apontam que pacientes com espessura da artéria femoral <0.9 mm apresentam nove vezes mais chances de desenvolverem ulcerações nas pernas (Figura 6).

Figura 6- Ulceração na perna em paciente com anemia falciforme.



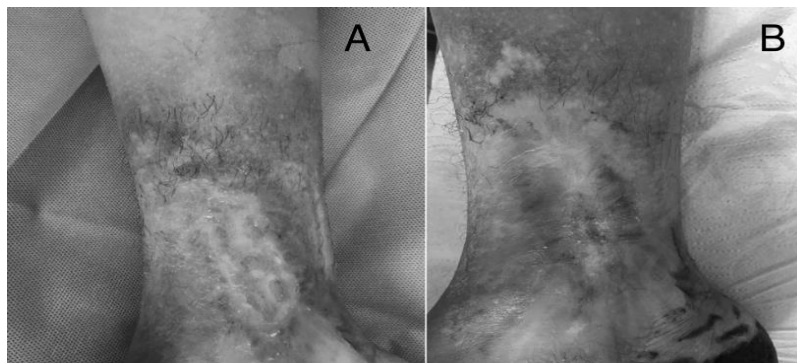
(Fonte: MONFORT; SENET, 2020)

Outros fatores também são considerados importantes para o surgimento de ulcerações em outras partes do corpo, como obstrução mecânica por eritrócitos que sofreram falcização, infecções bacterianas, desregulação autonômica, trombose *in situ*, redução da capacidade de transporte de oxigênio em decorrência da anemia severa e função endotelial prejudicada devido à biodisponibilidade reduzida de óxido nítrico em função de eventos de hemólise (AYOOLA et al., 2018; GRANJA et al., 2020).

Uma desbridação meticulosa deve ser o primeiro passo para remoção dos tecidos necrosados, e biofilmes bacterianos, e somado a oxigenoterapia transdérmica contínua (TCOT) (Figura 7), contribuem para a melhora não apenas física do paciente, mas sobretudo psicológica, uma vez que isso

permite a re-epitelização e cicatrização do local ulcerado (MORGANTE; DESTRI, 2019).

Figura 7- (A) Desbridamento cirúrgico; (B) Re-epitelização após 15 dias de oxigenoterapia contínua transdérmica.



(Fonte: (MORGANTE; DESTRI, 2019))

3.4 Diagnóstico

3.4.1 Teste do pezinho e triagem neonatal

A fim de reduzir as taxas de morbidade e mortalidade, as doenças falciformes e outras hemoglobinopatias foram incluídas através da Portaria GM/MS nº 822, de 6 de junho de 2001, como um dos testes a serem realizados em neonatos (BRASIL, 2015). O que foi extremamente importante, pois, no caso da anemia falciforme, seus sinais e sintomas característicos, se manifestam apenas seis meses após o nascimento (SRINIVASAN et al., 2022).

O teste do pezinho deve ser realizado após 48 horas do nascimento, sendo melhor que a coleta de sangue seja realizada em até sete dias após o nascimento, contudo, é aceito até o tempo limite de 30 dias (BRASIL, 2015).

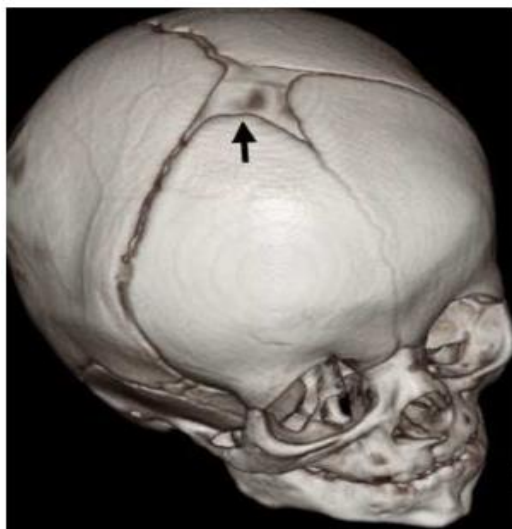
A coleta do sangue, inicia com a massagem e aquecimento do local onde será realizada a punção. Após o calcânhar deve sofrer assepsia com algodão esterilizado, embebido em álcool 70%. Após a punção é realizada com lancetas específicas, a primeira gota deve ser desprezada, e a coleta da nova gota, feita em papel filtro (SILVA et al., 2020).

3.4.1.1 Doppler transcraniano (TDC)

O TDC é considerada uma ferramenta não invasiva, barata e amplamente disponível, sendo utilizado principalmente em crianças com idade

inferior aos 18 meses, pois estas ainda possuem as fontanelas abertas (Figura 8) para o diagnóstico de anormalidades arteriais ou lesões arteriais em pacientes com AF (FURTADO et al., 2022).

Figura 8- Fontanela em recém-nascidos (Indicada pela seta preta)



(FURTADO et al., 2022)

A utilização do TDC é extremamente importante para a mensuração do fluxo sanguíneo nas artérias cerebrais, principalmente por que a velocidade do fluxo está associada a elevação em 40% do risco de acidente vascular cerebral isquêmico e infarto silencioso em pacientes até os 3 anos, quando a velocidade for ≥ 200 cm/s, o que pode acarretar sequelas motoras e neurocognitivas (BERNAUDIN et al., 2019).

A identificação de anormalidades quanto a velocidade do fluxo sanguíneo, podem ainda orientar os médicos sobre a necessidade de iniciar a transfusão sanguínea (TS), ou sobre a segurança da interrupção da TS crônica, para não causar sequelas neurológicas, dado a eventos como o derrame (BERNAUDIN et al., 2019; KANTER et al., 2021).

3.4.2 Hemograma completo

O hemograma completo é considerado um exame primário que servirá para fundamentar o diagnóstico dos diferentes tipos de anemias (AL-QUDAH; SUEN, 2021). Os dados obtidos através dos analitos eritrócitos, hemoglobina, hematócrito, Vcm, Chcm, Rdw, leucócitos totais, neutrófilos absolutos, eosinófilos absolutos, basófilos absolutos, linfócitos absolutos, monócitos

absolutos, plaquetas e volume plaquetário médio, são comparados à intervalos de valores de referência, que devem levar em consideração idade e sexo (GASPARINE et al., 2021).

A mutação da hemoglobina afetará os parâmetros hematológicos. Pacientes com mutações homozigóticas SS e heterozigóticas S/ β^0 geralmente apresentam anemia hemolítica onde os glóbulos vermelhos (hemácias), hemoglobina e hematócrito são baixos. Em contraste, as contagens de glóbulos brancos e plaquetas estão elevadas e podem flutuar (AL-QUDAH; SUEN, 2021).

Estudos realizados por (AKINBAMI et al., 2012), através de um estudo de caso-controle, com pacientes diagnosticados com anemia falciforme SS (homozigose), corroboram os autores citados anteriormente, pois verificou-se que os pacientes apresentaram valores mais baixos de glóbulos vermelhos (7.93 ± 1.47 g/dl), e valores mais altos para glóbulos brancos ($10.27 \pm 3.94 * 10^3/\mu\text{l}$) e plaquetas ($412.71 \pm 145.09 * 10^3/\mu\text{l}$) em comparação com pacientes do grupo controle com fenótipo AA, onde os valores para hemoglobina foram de 13.83 ± 1.32 g/dl; glóbulos brancos $5.67 \pm 1.59 * 10^3/\mu\text{l}$ e $222.82 \pm 57.62 * 10^3/\mu\text{l}$.

Em uma análise documental realizada por BINDEWALD, (2017), em um município do Estado de Rondônia, entre os anos de 2015 e 2016, de pacientes diagnosticados para anemia falciforme, apontou a média para os seguintes valores: hemácias- $2,40/\text{mm}^3$; hemoglobina- 7,25 g/dL de hemoglobina, 20,7% de hematócrito e $13.400/\text{mm}^3$ de leucócitos totais.

Outros exames complementares como, exames de sangue para função renal, hepática, medição de eletrólitos, proteínas e glicose, podem ser solicitados para que se tenha um painel metabólico mais abrangente sobre a condição do paciente (DEBAUN et al., 2020; TEBBI, 2022)

3.4.3 Classificação

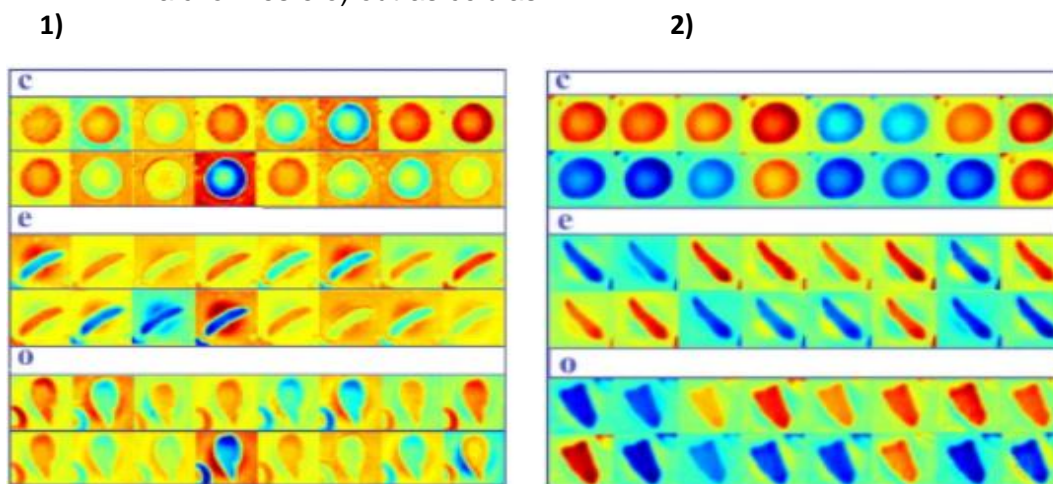
Em decorrência do amplo espectro das doenças falciformes (DF) (Quadro 1) a classificação das hemácias deve ser o primeiro passo para um diagnóstico preciso, que auxilia na avaliação do nível de risco da doença falciforme (RANDOLPH, 2020; SEN et al., 2021). A classificação manual foi e ainda é muito utilizada, contudo, alguns estudos apontam que além de

demandar muito tempo, é possível que erros possam ser cometidos ao longo da etapa de classificação (ALZUBAIDI et al., 2020).

Por isso, novas técnicas têm sido utilizadas para diagnosticar as células usando processamento de imagens e/ou inteligência artificial. Para isso alguns algoritmos, como o algoritmo de nblack, foram propostos para segmentar imagens pré-postas e detectar as células doentes e não doentes (SEN et al., 2021).

Além disso, alguns modelos também têm surgido como o sugerido por Alzubaidi et al., (2020), para classificação dos eritrócitos, onde os autores buscaram desenvolver um modelo menos robusto e que pudesse melhorar a performance da técnica na microscopia de imagem, diminuindo a quantidade de filtros e camadas necessárias para a identificação da doença (Figura 9).

Figura 9- 1) Técnica de imagem com primeira camada convolucional **2)** Filtro com segunda camada convolucional, com filtros mais simplificados, sugerido por Alzubaidi et al., (2020), onde: c) células normais, e) células falciformes e o) outras células.



Assim, os autores sugerem que os eritrócitos sejam divididos apenas em três classes: circulares (normais), alongados (células falciformes) e outros conteúdos sanguíneos. Com esse novo modelo, os autores conseguiram alcançar uma precisão de 99.54% na identificação das células (ALZUBAIDI et al., 2020).

Buscando avaliar métodos que pudessem ter melhor interpretabilidade nas amostras de sangue de pacientes com DF, Petrović et al., (2020), selecionaram vários parâmetros como perímetro, área, raio mínimo e máximo

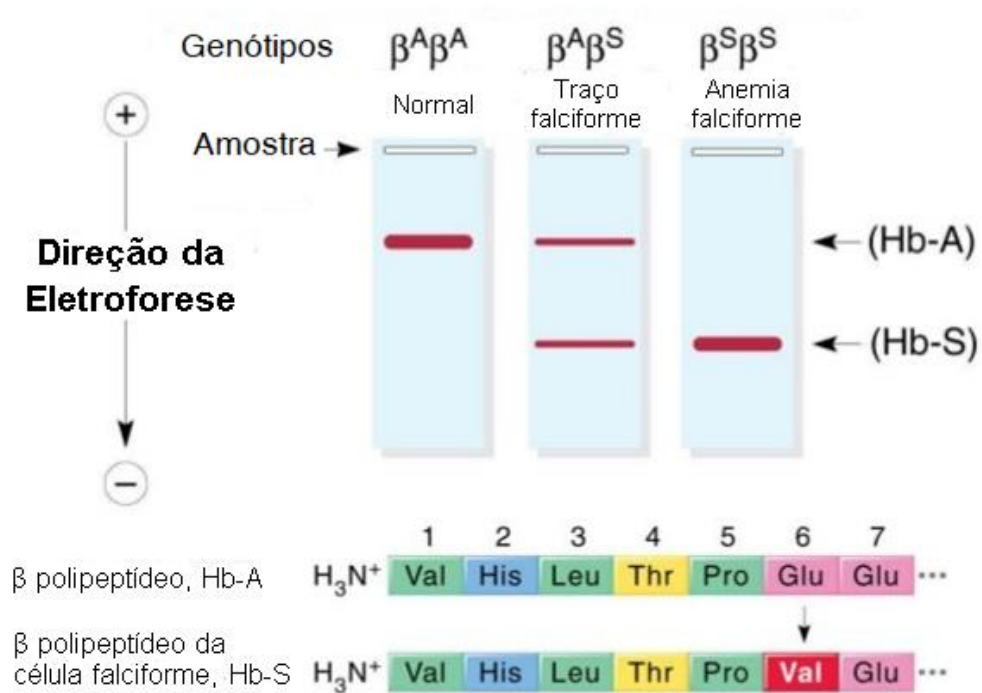
circular, maior e menor distancia paralela da célula, concavidade, convexidade, dentre outros, baseado no estado da arte. Os autores apontam, que a quantidade de parâmetros, utilizados para a classificação de células, através do método de imagem, podem resultar em um conjunto de dados com unidades e intervalos diferentes, dificultando sua interpretação, afetando assim os resultados de classificação, principalmente em relação aos classificadores SVM (máquinas de vetores de suporte- support vector machine) e MLP (técnica de aprendizagem de máquina, Learning machine), utilizados com a técnica.

3.4.4 Eletroforese alcalina e ácida de hemoglobina

Após a classificação, a AF pode ser diagnosticada por eletroforese de hemoglobina (HbA), a qual pode ser realizada em com acetato de celulose em pH alcalino e/ou ágar citrato em pH ácido. O pH a ser definido dependerá de quais hemoglobinas se pretende a identificação (ADEKUNLE et al., 2021).

Por ser uma proteína negativamente carregada, a HbA quando disposta em um gel de acetato celulose, se moverá em direção ao eletrodo positivo (ânodo) em um campo elétrico (ARISHI; AL-HADRAMI; ZOUROB, 2021). A maioria das variantes de hemoglobina é separada da HbA durante a eletroforese porque a anormalidade estrutural geralmente envolve alterações isoelétricas, ou seja, em suas cargas, fazendo com que estas se separem, enquanto o mesmo não ocorre para a hemoglobina sem alterações isoelétricas em seus aminoácidos (Figura 10) (CHRISTOPHER et al., 2022; DAS; SHARMA, 2020).

Figura 10- Representação esquemática da eletroforese.



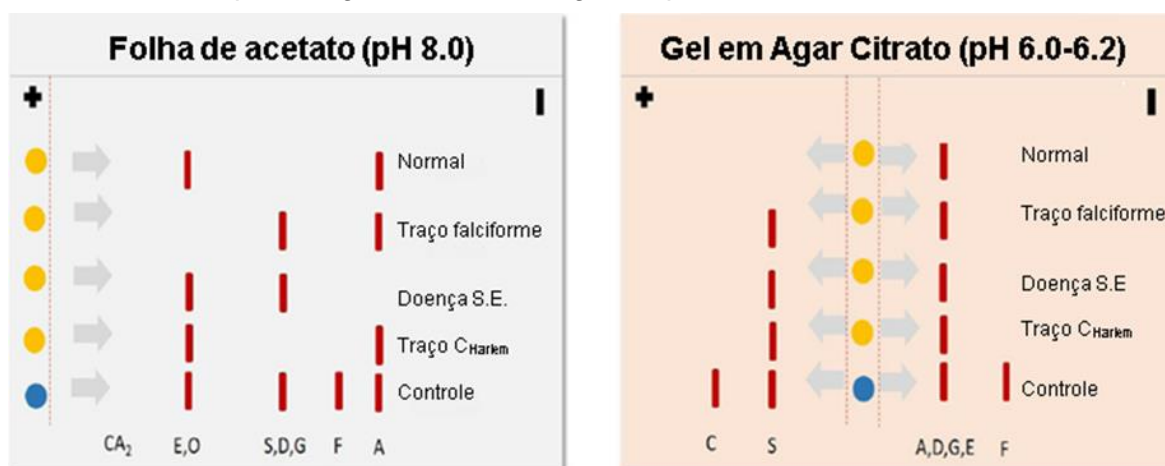
Fonte: RUSSEL, (2020)

A eletroforese em meio alcalino (pH 8,4-8,9) tem a vantagem de separação rápida de hemoglobinas, facilidade de manuseio e trabalho preparatório mínimo (DAS; SHARMA, 2020; HAMID et al., 2018). Contudo, dada ao amplo espectro das doenças falciformes, algumas proteínas, convergem em relação à suas características químicas, como peso molecular e quantidade de sítios de carga (DAS; SHARMA, 2020). Em decorrência disso, certas hemoglobinas que migram neste pH incluem HbS, HbD e HbG, neste pH HbA₂, HbC, HbE e HbO podem ocupar a mesma posição no gel (RANDOLPH, 2020; RUTHERFORD-PARKER et al., 2020). Além disso, quando pequenas frações de hemoglobina ocorrem perto de uma banda larga, a fração menor pode ser perdida, especialmente em recém-nascidos, quando altos níveis de HbF podem fazer com que a presença de HbA ou HbS seja perdida (PULS; PULS, 2021).

Dado a isso, metodologias como a eletroforese alcalina podem não ser suficientes para o diagnóstico mais preciso da doença, necessitando de outros métodos comprobatórios, como a eletroforese ácida, métodos moleculares, teste de falcização ou solubilidade, para que se possa fornecer um diagnóstico adequado e confiável (HUANG et al., 2022; RANDOLPH, 2020).

A separação de variantes de hemoglobina pela eletroforese ácida (Figura 11), é determinada pela afinidade relativa para agarosectina por certos grupos de superfície de hemoglobina (AHMAD et al., 2016). É realizado em pH de 6,0-6,2 e delinea hemoglobinas que migram em pH alcalino e outros casos que não podem ser resolvidos neste pH (HAMID et al., 2018). É particularmente útil no diagnóstico da doença falciforme ao nascimento, uma vez que o neonato apresenta uma grande quantidade de hemoglobina fetal (HbF). No entanto, é tecnicamente difícil de manusear, uma vez que todas as hemoglobinas A, D,E,G, H migram nesse pH (AHMAD et al., 2016).

Figura 11- Representação esquemática da eletroforese em folha de acetato e em ágar citrato para diagnóstico de hemoglobinopatias



(Fonte: Ahmad, Aria, 2015).

3.4.4.1 Teste de solubilidade

Apesar de ser considerado um teste que não oferece alta especificidade, ainda é um teste amplamente utilizado no mundo, em combinação com o exame de sangue e eletroforese, principalmente por ser um teste simples e de baixo custo (SRINIVASAN et al., 2022). Contudo, não é recomendado para a realização em recém-nascidos prematuros, ou até os seis meses de idade, dada ao fato da HbF não ter se modificado para a hemoglobina do adulto (ARISHI; AL-HADRAMI; ZOUROB, 2021).

Pode ser realizado através de uma gota de sangue, em indivíduos adultos, segmentos de concentrados de hemácias, ou unidades de hemácia contendo soluções aditivas (MOHANTY et al., 2022; SRINIVASAN et al., 2022).

No estado desoxigenado a HbS se apresenta de forma menos solúvel que a HbA, e em decorrência desse estado, quando colocada em um tubo contendo um tampão hipotônico gera turbidez (KUMAR et al., 2022). Os reagentes para o teste são compostos de hidrossulfeto de sódio, saponinas, e um buffer de fosfato. As saponinas têm como papel principal, a lise das células vermelhas, enquanto que o hidrossulfeto de sódio, sendo um agente redutor é capaz de reagir com o Fe presente na hemoglobina reduzindo-o (MOHANTY et al., 2022). Enquanto que outras hemoglobinas permanecem em solução sob estas condições, a HbS reduzida se torna mais insolúvel em tampão de fosfato concentrado, formando uma nuvem, com turbidez suspensa que pode ser rapidamente visualizada, sugerindo teste positivo para HbS (GOWDA et al., 2021; KUMAR et al., 2022).

Apesar da rapidez do teste, como ele não é capaz de discriminar a diferença entre homozigose (S/S) ou heterozigose (A/S) para anemia falciforme (S/S), ou outras condições para o espectro de doenças falciformes, outros testes complementares devem ser utilizados (DUNSETH; SCHLUETER; KNUDSON, 2020).

Alguns estudos sugerem ainda, que falsos positivos podem ocorrer ao se utilizar o teste. Isto por que alguns pacientes podem apresentar eritrocitose, hiperglobulinemia, leucocitose extrema, ou hiperlipídia, assim como outras doenças hemolíticas raras, como hemoglobina C Harlem e Hemoglobina C Georgetown (DUNSETH; SCHLUETER; KNUDSON, 2020; GOWDA et al., 2021; KUMAR et al., 2022; STEELE et al., 2019).

3.4.5 Focagem isoelétrica

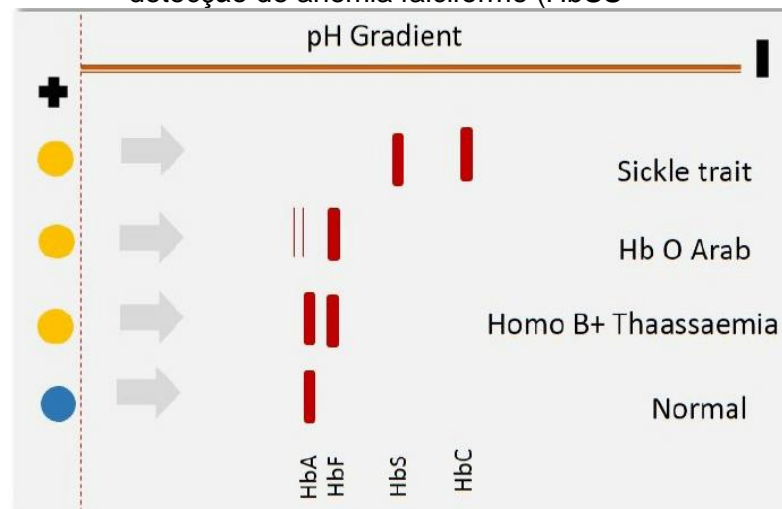
É um método eletrocinético baseado na diferença dos pontos isoelétricos das proteínas, dentro de um gradiente de pH, podendo desta forma, avaliar a complexidade de extratos de proteínas e identificar componentes de interesse (ILYAS; SIMONSON; ASGHAR, 2020).

Se assemelha a eletroforese de hemoglobinas realizada em acetato de celulose, contudo, diferencia-se em decorrência da obtenção de melhor nitidez e resolução durante a separação das bandas em um gel de poliacrilaminada. O qual é aplicado formando um gradiente de pH (Figura 12) (ARISHI; AL-HADRAMI; ZOUROB, 2021).

A base conceitual da técnica está fundamentada na carga presente na estrutura das proteínas de Hb, e como estas são ionizadas (Christopher et al., 2022). Condições de pH, onde este esteja abaixo do ponto de carga (pI) da proteína, fará com que ela migre em direção ao cátodo (+). Meios, onde os valores de pH, estejam acima do pI da proteína, fará com que esta migre em direção ânodo (-) (ILYAS; SIMONSON; ASGHAR, 2020). Quando uma proteína está em isoeletricidade, ou seja, quando o pH do meio for igual ao ponto de carga zero (pH_{pcz}), as cargas presentes em sua estrutura estão anuladas (KOSMULSKI, 2016) e então, esta, não migrará em nenhuma direção (CHRISTOPHER et al., 2022).

Logo, as proteínas migrarão dentro desse gradiente até atingirem seu ponto isoelétrico, formando bandas que podem ser facilmente observadas no gel de poliacrilamida (ARISHI et al., 2021).

Figura 12- Representação esquemática da focagem isoelétrica para detecção de anemia falciforme (HbSS)



(Fonte: AHMAD, ARIA, 2015).

Apesar de ser um método altamente efetivo e sensível, é considerado um método caro pois requer equipe altamente treinada para realizar o procedimento de purificação das proteínas, e para interpretar os resultados (KUMAR et al., 2022).

3.4.6 Cromatografia Líquida de Alta Performance (High Performance Liquid Chromatography –HPLC)

Mesmo que tenha sido realizado outras técnicas eletroforéticas para diagnóstico da AF, se recomenda que outros métodos mais refinados sejam utilizados em conjunto uma vez que algumas variantes de Hb com mutação podem possuir o mesmo campo isoelétrico, obtendo-se assim perfis semelhantes nos resultados (CHRISTOPHER et al., 2022; MOHANTY et al., 2022; NAIR, 2018).

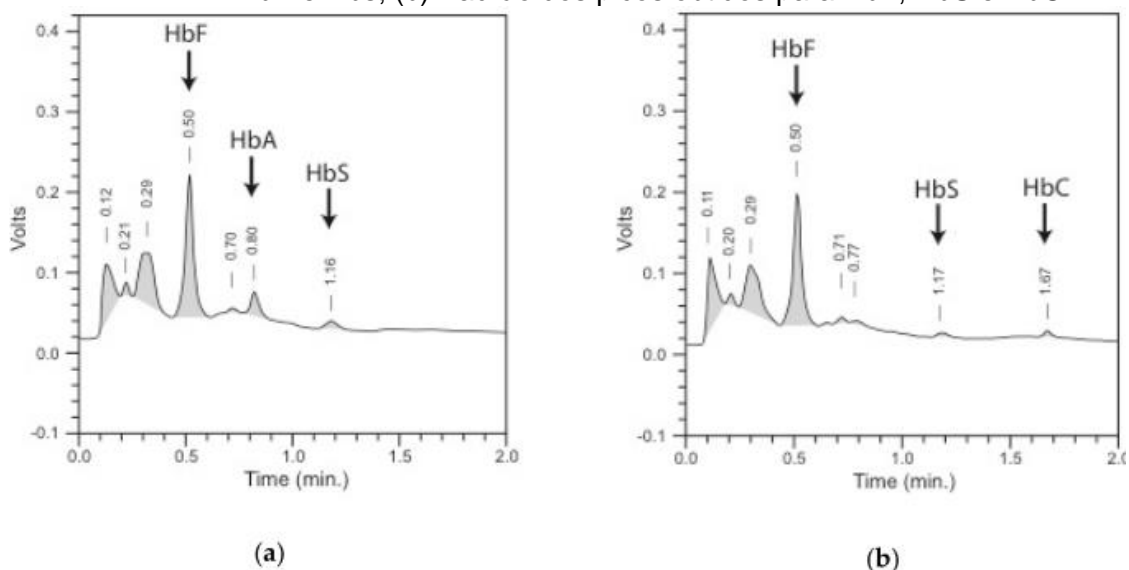
O HPLC é considerado uma técnica de ponta e de alta resolução, por ser capaz de realizar uma clara separação e quantificação de frações de hemoglobina, sendo considerado, junto com as técnicas moleculares, diagnóstico confirmatório para a AF (TSITSIKAS et al., 2021). Por sua precisão, é utilizado tanto para a triagem neonatal quanto para o diagnóstico em adultos para anemia falciforme e outras DF (FRÖMMEL, 2018).

Para realização do exame, é coletado o sangue do paciente e separada a fração da hemoglobina, a qual é eluída a uma fase sólida ao longo do tempo em um tampão com gradiente de pH. Após, as amostras são levadas até a coluna de HPLC, onde a Hb eluída é injetada sob condições de tempo e temperatura específicas, para sua retenção na coluna, e obtenção dos resultados (NAIR, 2018).

A Hb ionizada na coluna, é detectada através de um comprimento de onda dupla e quantificada, como cada Hb tem um peso molecular e tamanho específicos, serão retidas na coluna em tempos diferentes, sendo esses valores (Peso Molecular x Tempo x pH x Volts) expressos através de um cromatograma (Figura 13) (MOMODU; YUSUF, 2020).

Após a obtenção do cromatograma, a identificação é realizada através de comparação dos picos obtidos com cromatogramas já descritos com os respectivos tempos de retenção de cada variante de Hb (TSITSIKAS et al., 2021).

Figura 13- Cromatograma de HPLC. (a) Padrão dos picos obtidos para HbF, HbA e Hbs; (b) Padrão dos picos obtidos para HbF, HbS e HbC



(Fonte: FRÖMMEL, 2018).

3.4.7 Testes moleculares

Tendo em vista a gama de doenças falciforme, o emprego de ferramentas moleculares que possam realizar a identificação específicas do alelo mutante da doença tem fornecido a possibilidade de um diagnóstico médico mais preciso. Dentre estas técnicas, são consideradas as principais a PCR em tempo real, PCR e para o diagnóstico pré-natal o ARMS-PCR (YANG et al., 2017; ZHU et al., 2020).

3.4.7.1 Reação de Polimerase em Cadeia – PCR (Polymerase Chain Reaction)

Originalmente a PCR surgiu para a detecção de mutações no gene HBB que causa a anemia falciforme, sendo, portanto, as sequências do gene da β -globina selecionadas como as primeiras para amplificação enzimática (ZHU et al., 2020).

Dentre as técnicas de PCR utilizadas para diagnóstico da doença, está a PCR quantitativa (qPCR), também conhecida por PCR em tempo real. É uma técnica amplamente utilizada no diagnóstico de DF, por ser capaz de amplificar sequências específicas de ácidos nucleicos e medir sua concentração simultaneamente (SANTOS et al., 2020). Além disso apresenta outras vantagens como alta sensibilidade, capacidade de processar várias amostras

simultaneamente e de fornecer informações imediatas (ARISHI; AL-HADRAMI; ZOUROB, 2021).

Para o diagnóstico pré-natal outra técnica de PCR é o Sistema de Mutação Refratário (ARMS-PCR) (YANG et al., 2017). É uma técnica barata, rápida, simples e eficiente para o diagnóstico pré-natal, para pessoas com mutação falciforme conhecida. A sensibilidade do ARMS-PCR pode ser aumentada usando técnicas adequadas para detectar a contaminação do DNA das células maternas (DAS et al., 2021).

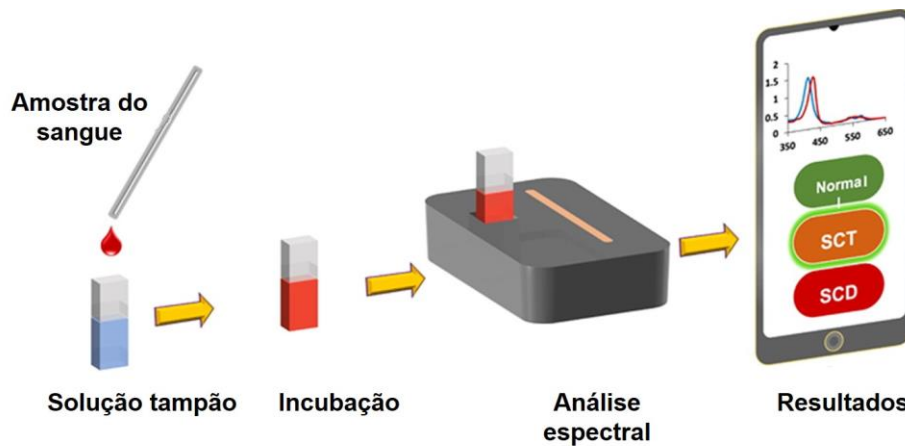
Na técnica, o DNA extraído é submetido à amplificação utilizando o PCR e os produtos gerados da amplificação são submetidos a um gel de eletroforese. Geralmente, os resultados obtidos em ARMS –PCR são validados utilizando o método de Sanger, onde a variante é sequenciada para confirmação dos resultados (YANG et al., 2017).

3.4.8 Teste de determinação rápida da anemia falciforme: Análise espectral ou Foto-bio detecção

Um novo método tem sido descrito na literatura com o objetivo de detectar de forma rápida e com um menor custo a anemia falciforme. Dentre eles está a análise espectral, ou foto-bio detecção (Figura 14), sendo inicialmente proposta em 2013 para anemia falciforme e outras doenças (JADAH; SHAMKHI, 2021; MASILAMANI, 2013; MASILAMANI et al., 2018).

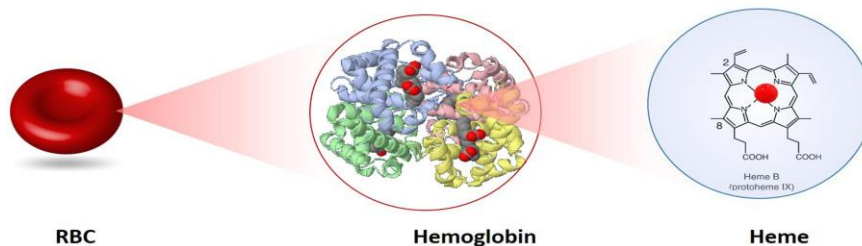
O feixe de luz emitido pelo equipamento, em um determinado comprimento de onda, é capaz de interagir com as biomoléculas, refletindo um outro comprimento de luz, gerando sinais digitais das moléculas, a difração gerada por estes sinais em análise por espectroscopia de Raman ou por fluorescência, é influenciada pela desoxigenação e oxigenação das moléculas (Figura 15) (SRINIVASAN et al., 2022). Após tempo de leitura, estas moléculas podem então ser identificadas e quantificadas para a construção do diagnóstico (MASILAMANI et al., 2018).

Figura 14- Representação esquemática de foto bio detecção.

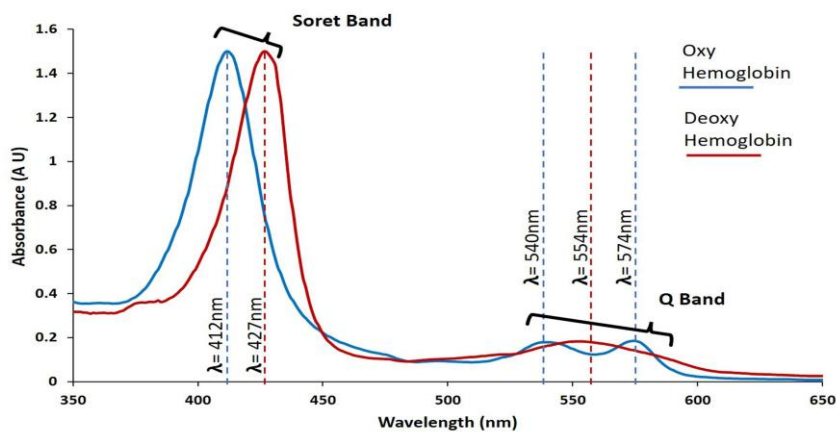


(Adaptado de SRINIVASAN et al., 2022).

Figura 15- (a) Glóbulos vermelhos, hemoglobina e estrutura heme. (b) Espectro de absorvância da hemoglobina sob condições oxigenadas e desoxigenadas



(a)



(b)

(SRINIVASAN et al., 2022)

Algumas pesquisas sugerem que a foto-bio detecção é capaz de distinguir, a partir da concentração desproporcional dos aminoácidos e coenzimas, os diferentes tipos de doenças falciforme, de anemia ferropriva em

pacientes sem DF, ou com anemia falciforme (DEVANESAN et al., 2021; SRINIVASAN et al., 2022).

Estudos realizados por Devanesan et al (2021), com amostras de sangue de pacientes com doenças falciformes e grupo controle (sem DF), dentro do comprimento de ondas de 290 -505 nm, demonstraram que a análise espectral apresentou sensibilidade e especificidade superiores a 90% na detecção de anemia falciforme e de outras doenças falciformes, através da diferença dos 4 picos principais formados em 325nm, 363nm, 525nm e 585nm, os quais foram menores que os do grupo controle. Os autores enfatizam que além de ser uma técnica mais barata que as convencionais, foram necessários apenas 5 mL de sangue por amostra, e o resultado gerado em apenas 20 minutos, demonstrando a rapidez para obtenção do diagnóstico.

Em um teste validado clinicamente com amostras de sangue de 438 pacientes hospitalizados e diagnosticados com doenças falciformes, Srinivasan et al., (2022), objetivaram avaliar a eficiência da foto detecção para diferenciar a anemia falciforme de outras DF. Para isso, os autores utilizaram 5 µL de cada amostra, e com tempo de incubação de 15 minutos, realizaram a análise no comprimento de onda entre 400 - 650 nm, com intervalos de leitura de 1 min. Os autores constataram que a análise espectral apresentou uma média de sensibilidade de 97% e especificidade de 98,6% para as amostras avaliadas.

Este método tem sido apontado como uma ferramenta barata e capaz de fornecer um diagnóstico preciso e rápido para anemia falciforme (SRINIVASAN et al., 2022; DEVANESAN et al, 2021; JADAH, SHAMKHI, 2020).

3.5 Prevenção e Tratamento

A partir da inclusão da triagem das hemoglobinopatias no Programa Nacional de Triagem Neonatal, por meio da Portaria n.822 de 2001 do Ministério da Saúde, foi possível aumentar a taxa de sobrevivência de pessoas com AF, e assim oferecer acompanhamento em centros de referência especializados, com atendimento multidisciplinar (TRINDADE et al., 2019).

3.5.1 Hidroxiuréia

A dificuldade de encontrar doadores compatíveis para que o transplante de células tronco hematopoiéticas se tornasse o principal tratamento para a

anemia falciforme, fez com que, a hidroxiuréia (HU) fosse considerada por mais de 20 anos, o único agente terapêutico para tratamento da anemia falciforme (LEIBOVITCH et al., 2022).

No Brasil, o primeiro estudo randomizado que comprovou a eficácia da terapia com HU, foi realizado na década de 90. Desde então o tratamento tem sido utilizado e relacionado com a redução de episódios dolorosos, redução de internação e do número de transfusões de hemácias (SILVA-PINTO et al., 2013).

A Portaria nº 55, de 29 de janeiro de 2010 do Ministério da Saúde estabelece que o tratamento com HU pode ser iniciado a partir dos três anos de vida do paciente desde que o mesmo tenha apresentado o seguinte histórico: três episódios ou mais de crises vaso-oclusivas, com atendimento médico; crise torácica aguda recidivante; um ou mais acidentes vasculares encefálicos; priapismo recorrente; e anemia grave e persistente nos últimos 12 meses (BRASIL, 2014).

A HU é um agente mielossupressor considerado efetivo na redução de até 50% da frequência dos episódios de dores em pacientes adultos ou crianças (AGRAWAL et al., 2014). Dada sua capacidade de aumentar a hemoglobina fetal (HbF), inibindo a polimerização da hemoglobina variante S, contribui para a diminuição das taxas de hospitalização, transfusões sanguíneas e mortalidade (YAHOUÉDÉHOU et al., 2018).

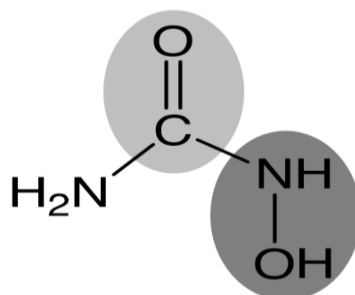
A HU é um medicamento de administração oral e considerado de rápida absorção, com uma biodisponibilidade em torno de 79% (PANDEY; ESTEPP; RAMKRISHNA, 2021). Com uma distribuição rápida, seu pico plasmático pode chegar ao equilíbrio entre 1-4 horas após a administração, concentrando-se principalmente em células como eritrócitos e leucócitos (GOUR et al., 2021; PANDEY; ESTEPP; RAMKRISHNA, 2021). Estudos de efeitos de longo prazo com a HU, demonstram que a dose máxima tolerada por crianças e adultos variam entre 14,2 a 35, 5 mg/kg/dia (DONG; MCGANN, 2021; PANDEY; ESTEPP; RAMKRISHNA, 2021). O aumento da dose, pode gerar um aumento desproporcional da concentração média no plasma e a área sob a curva (ASC) pode ser então observada (AGRAWAL et al., 2014; GOUR et al., 2021).

Metabolicamente, a HU pode ser degradada pela uréase encontrada nas bactérias intestinais, podendo ser excretada por dois caminhos: (1) via metabolismo hepático e (2) por excreção renal de primeira ordem.

Outras moléculas que possuem efeitos antifalciformes, como a rutina e o ácido gálico, curcumina, fenilalanina, cajaminose, limonóide, ácido lunularico, epigallocatequina galato, vanilina, SCD-101, NIPRISAN, resveratrol, angelicina, cucurbitacina, dimetilbutirato, l-arginina, goma arábica, ácido docosaheptaenóico, estão sendo estudadas para serem conjuntamente administrados com a HU, com isso espera-se ocorra uma diminuição dos efeitos adversos da HU, ou potencialização do tratamento (GOUR et al., 2021).

A HU age inibindo a ação da enzima ribonucleotídeo redutase (RR), através de dois sítios de carga (Carbonil e hidroxil), presentes na molécula (Figura 16), inibindo diretamente sua subunidade M2, a qual é responsável pela transformação dos ribonucleosídeos em deoxiribonucleosídeos, que servem como blocos construtores para a síntese do DNA (AGRAWAL et al., 2014). Assim que a administração da droga é retirada, a regeneração da atividade da enzima ocorre espontaneamente, e por isso seu efeito é considerado transitório.

Figura 16- Estrutura química da hidroxauréia. O grupo carbonil está envolvido com a inibição da RR (indicado pela cor cinza clara). O ciclo de morte celular e produção de óxido nítrico e estimulação da ciclase guanilato envolve o grupo funcional hidroxil (indicado pela cor cinza escura)



(Fonte: YAHOUÉDÉHOU et al., 2018)

Apesar do seu alto potencial anti-falciforme a resposta dos pacientes ao tratamento com HU apresenta variabilidade, provavelmente em decorrência de fatores fisiológicos, socioeconômicos, ambientais, metabólicos e/ou genéticos (YAHOUÉDÉHOU et al., 2018).

3.5.2 Novos medicamentos

Diversos testes clínicos têm demonstrado a existência de várias drogas promissoras em desenvolvimento para o tratamento a curto ou a longo prazo da anemia falciforme e de outras doenças falciformes, as quais atuam através de diferentes mecanismos farmacocinéticos (ALI et al., 2020; GARDNER, 2018; LILES et al., 2020).

3.5.2.1 L-glutamina

Alguns estudos realizados sugerem que o estresse oxidativo desempenha um papel importante na patofisiologia da anemia falciforme e de outras doenças falciformes (QUINN, 2018; SADAF; QUINN, 2020). Isto ocorre por que, metabolicamente, estes pacientes produzem de modo contínuo espécies de oxigênios reativos (ROS), levando a disfunções endoteliais e inflamação aguda (ANTWI-BOASIAKO et al., 2019). Somado a isso, pacientes com AF sob estresse oxidativo tendem a apresentar altos níveis de hemoglobina livre e elevada oxidação de HbS (WANG; ZENNADI, 2021).

A L-glutamina, recentemente aprovada pela USFDA, tem reduzido as complicações mais severas em pacientes com AF, por meio da redução do estresse oxidativo (GOUR et al., 2021), uma vez que desempenha um papel na produção de antioxidantes como a glutathiona reduzida, de cofatores NAD(H) e NADP(H), e óxido nítrico (SADAF; QUINN, 2020). A glutamina é um aminoácido não essencial, mas considerado condicionalmente essencial para o catabolismo (Alyssa et al., 2018). Seu estereoisômero, a l-glutamina, é um imunonutriente cujo substrato para produção de energia é preferencialmente os enterócitos e linfócitos. A l-glutamina também influencia a produção de citocinas derivadas da linhagem T, além de ser importante na proliferação de linfócitos (TINA, JOHN, 2018).

Estudos realizados utilizando a metodologia de duplo cego, com homens e mulheres em idade entre 5 – 58 anos, demonstram que a dosagem recomendada de L-glutamina para pessoas com peso ≤ 35 kg é de 5 g e com peso superior à 65 kg é de 5 – 10 g, administrado duas vezes ao dia por via oral (CIERI-HUTCHERSON et al., 2019).

A L-glutamina foi capaz de reduzir os episódios de dor e de diminuir o número hospitalizações, mesmo quando utilizada em doses inferiores (2-3 g)

das recomendações. Os efeitos adversos relatados foram náusea de baixo grau, dor torácica não cardíaca, e fadiga (NIIHARA et al., 2018).

3.5.2.2 Crizanlizumabe

O Crizanlizumabe é um anticorpo monoclonal que inibe a ação das moléculas de adesão endotelial (moléculas de adesão vascular e intercelular), reduzindo a vaso oclusão através da inibição da atividade da molécula P-seletina (HOPPE; NEUMAYR, 2019; THOM et al., 2020a).

Estudos realizados com pacientes com idade superior a 18 anos, demonstraram que o risco de oclusão vascular foi menor com a utilização do Crizanlizumabe quando comparada a L-glutamina, apresentando também menores taxas de hospitalização mesmo com a utilização da menor dose recomendada (5mg/kg) (THOM et al., 2020; NIIHARA et al., 2018)

Estudos clínicos têm demonstrado que Crizanlizumabe pode ser utilizado por infusão, na dosagem de 2,5 a 5.0 mg/kg, sendo considerada a dosagem máxima segura até 7,5 mg/kg para adultos e adolescentes (ABBOUD et al., 2019; LILES et al., 2020; THOM et al., 2020).

Após a infusão do medicamento, os níveis plasmáticos máximos são alcançados em 30 minutos, permanecendo estável até 6 horas no organismo (LILES et al., 2020).

3.5.2.3 Voxelotor

O Voxelotor ou GBT440 é um modulador da hemoglobina (Hb) capaz de aumentar a afinidade entre a Hb e o oxigênio, reduzindo assim a polimerização da Hb e a falcização das células vermelhas do sangue, fornecendo assim, uma nova abordagem em relação ao tratamento da doença. Administrado oralmente e apenas uma vez ao dia, apresenta um perfil farmacocinético linear e meia vida de 61-85 horas (HUTCHALEELAHA et al., 2019; SILVA et al., 2021).

Para aumentar a afinidade entre Hb e oxigênio (O₂), o Voxelotor forma uma ligação covalente reversível com o terminal-N da Valina presente na cadeia α da Hb, promovendo uma modificação alostérica de Hb elicitando um aumento da afinidade com o O₂ (GLAROS et al., 2021; HUTCHALEELAHA et al., 2019).

Estudos clínicos de fase 3, multicêntricos, randomizados, controlados por placebo, duplo-cegos, de grupos paralelos, demonstraram que como a HbS oxigenada não polimeriza, o Voxelotor atuou na prevenção da falcização das células vermelhas do sangue interrompendo a patogeneidade molecular da doença, diminuindo ainda a viscosidade do sangue, prolongando a meia vida dos eritrócitos, reduzindo a anemia e a hemólise *in vivo* (HERITY et al., 2021; VICHINSKY et al., 2019)

Estudos realizados (*ex vivo*) com HbS incubada com diferentes dosagens do medicamento, apresentaram desoxigenação de 76%, após 2 h, não sendo verificado o mesmo efeito em amostras incubadas estequiometricamente, o que sugere que a eficiência do medicamento está relacionada com as dosagens utilizadas, ou seja, dosagem-dependente (GLAROS et al., 2021). É ainda, considerado o primeiro medicamento que atua em patologias subjacentes de anemia falciforme (VICHINSKY, et al., 2019).

Os efeitos adversos do Voxelotor são considerados leves e moderados e geralmente bem tolerados pelos pacientes: diarreia, náuseas e vômitos (HERITY et al., 2021; SILVA et al., 2021).

3.5.2.4 Rivipansel (GMI- 1070)

Rivipansel é um inibidor pan-seletivo que reduz a necessidade de opiáceos parenterais nas crises agudas da anemia falciforme e doenças falciformes, pois age na inibição da ação da P-selectina e E-selectina, que são altamente expressas em células endoteliais e plaquetas de pacientes (SAGI et al., 2021).

As selectinas atuam na prevenção da adesão de células sanguíneas ao endotélio dos vasos sanguíneos, promovendo assim melhor fluxo sanguíneo (DAMPIER et al., 2022), além de facilitar a interação entre hemácias falciformes, plaquetas, leucócitos e células endoteliais (NAYAK et al., 2021).

Estudos clínicos na fase 3, realizados através da metodologia do duplo cego, com placebo como controle, com crianças e jovens em idade entre 6 e 18 anos, demonstram que o tratamento precoce com Rivipansel foi capaz de diminuir o tempo de internação e de promover a descontinuação antecipada do uso de opióides intravenosos, quando comparado aos pacientes que receberam o placebo (DAMPIER et al., 2020).

Estudos clínicos na fase 1, que possuem como objetivo avaliar sua farmacocinética, demonstram que o medicamento é linear e previsível, e possui meia vida de 7-8 h, com volume de distribuição baixo (12 L), ligação proteica moderada (cerca de 60%) com excreção de mais de 90% do fármaco na urina (NAYAK; TAMMARA; HARNISCH, 2021; TAMMARA et al., 2020).

Sendo a via de eliminação renal, estudos clínicos não randomizados, com pacientes com idade entre 18-45 anos, com função renal e hepática normal, e com algum grau de insuficiência renal e/ou hepática demonstraram que doses únicas de 840 mg do medicamento, administrada por via intravenosa, por 20 minutos, foram bem toleradas tanto nos indivíduos com funções renal e hepática normais, como no grupo com indivíduos com insuficiência (TAMMARA et al., 2020).

As doses de manutenção de 20 mg/kg, administradas a cada 12 horas, por até 7 dias, também se mostraram seguras mesmo para os indivíduos com algum grau de insuficiência hepática e/ou renal (DAMPIER et al., 2020).

3.6 Tratamento não medicamentoso

3.6.1 Transplante de medula óssea

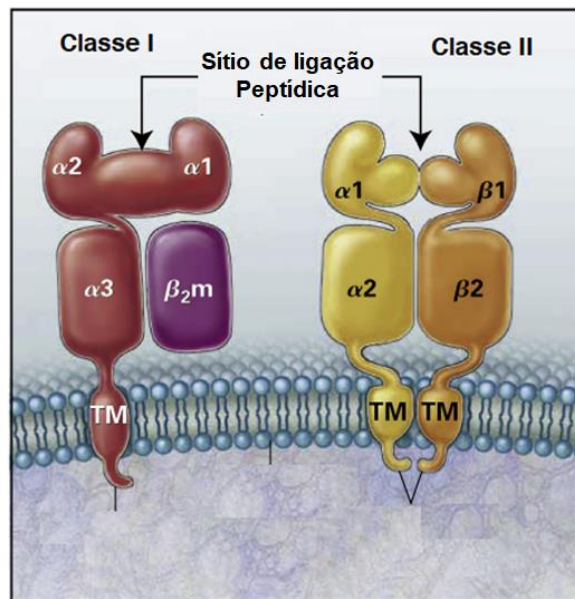
Os medicamentos utilizados para a anemia falciforme, promovem a amenização de alguns dos sintomas causados pela falcização das células vermelhas, contudo, não conseguem fazer com que as hemácias sejam produzidas corretamente, sendo, portanto, considerados muitas vezes como formas paliativas de tratamento (ASHOROBİ; BHATT, 2019).

Por isto, o transplante de medula óssea (TMO) surge como uma possibilidade de devolver ao paciente sua qualidade de vida, uma vez que é considerado uma terapia curativa em potencial (BAKSHI et al., 2020).

Apesar de ser uma esperança para a maioria dos pacientes, nem todos são elegíveis para o TMO de células tronco hematopoiéticas (TCTH) em virtude da toxicidade associada, sendo, portanto, indicada inicialmente para pacientes que apresentam graves sintomas clínicos, com complicações, incluindo acidente vascular cerebral, síndrome torácica aguda, crise de dor recorrente e exsanguíneotransfusão, nefropatia, retinopatia, osteonecrose de múltiplas articulações e priapismo (ASHOROBİ; BHATT, 2019).

Outro fator que dificulta o TMO é em decorrência do antígeno leucocitário humano (HLA), os quais são codificados por um conjunto de genes altamente polimórficos (moléculas se apresentam em distintos arranjos e/ou conformações), (SAMPAIO et al., 2021). O polimorfismo é localizado principalmente no sulco de ligação peptídica, ou seja, nos receptores de superfície celular (GLUCKMAN et al., 2020) (Figura 17).

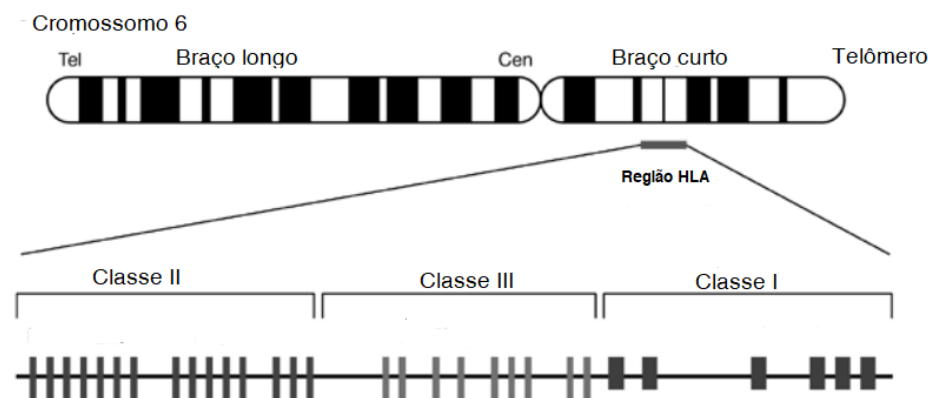
Figura 17- Região polimórfica em HLA



(Fonte: ESPINO, NÚÑEZ, 2021)

A família de multigenes de HLA envolve mais de 240 genes, os quais, quando expressos, permitem a ordenação da HLA em três classes, de acordo com sua posição em relação ao telômero: (I) HLA-A, HLA-B, e HLA-C, como a região mais telomérica; (II) HLA-DR, HLA-DQ, e HLA-DP; e (III) não clássica HLA-E, HLA-F, HLA-G, HLA-DM e HLA-DO, região intermediária entre as classes I e II (Figura 18) (ESPINO; NÚÑEZ, 2021).

Figura 18- Mapa dos genes para a região do antígeno leucocitário humano (HLA)



(Adaptado de BILLEN et al., (2008))

Em decorrência do polimorfismo do complexo de genes dessa família, a probabilidade de encontrar um doador idêntico ideal varia entre grupos raciais e étnicos, sendo a menor probabilidade entre negros com ascendência sul ou centro americana (16%), e com maior probabilidade entre brancos de ascendência europeia (75%) (GLUCKMAN et al., 2020).

Estudos qualitativos realizados por BAKSHI et al., (2020) com pacientes com AF apontaram que um outro ponto que tem dificultado a TMO é a falta de disseminação de informações para o aumento da captação de doares, e em relação aos pacientes com AF, o conhecimento limitado sobre o procedimento, riscos e taxas de mortalidade e morbidade, diminuem a adesão ao tratamento.

3.6.2 Transfusão sanguínea e uso de quelante de ferro

A transfusão sanguínea (TS) é considerada importante e tem sido utilizada desde a década de 50 como uma terapia importante, principalmente em casos severos da doença (DIOP; PIRENNE, 2021). Contribui para a redução do número de eventos de hipertensão pulmonar, do nível de anemia, por diluir os glóbulos vermelhos falciformes e aumentando o nível de oxigênio no sangue, e do bloqueio dos vasos sanguíneos, e assim diminuindo a ocorrência de eventos mais severos (BENCHEIKH et al., 2022; ESTCOURT et al., 2020).

O percentual de pacientes encaminhados para esse tratamento é considerado alto (30-90%), sendo as variações do número relacionadas

principalmente a fatores como região, disponibilidade de sangue, dificuldade em acesso aos centros de transfusão, e ainda fatores genéticos (DE MONTALEMBERT et al., 2021; DIOP; PIRENNE, 2021).

Contudo, apesar do alto percentual desta terapia, pacientes com níveis de Hb na faixa de 7,0 a 11,0 g/dL em seu estado de equilíbrio, geralmente são tratados com hidratação venosa para controlar as crises agudas de dor, não requerendo, nesses casos, a transfusão sanguínea (DIOP; PIRENNE, 2021).

Embora seja considerada uma terapia não medicamentosa e muito importante, alguns estudos apontam que também envolve alguns riscos e efeitos adversos, como a aloimunização, ou seja, hemólise do sangue transfundido devido a anticorpos pré-formados presentes no plasma do receptor, e excesso/sobrecarga de ferro (DIOP; PIRENNE, 2021; PIRENNE; YAZDANBAKHSI, 2018; TEBBI, 2022).

Alguns estudos sugerem que a aloimunização pode ser minimizada quando se previne a reação transfusional hemolítica tardia através da realização de testes moleculares com biomarcadores de risco de aloimunização, da correta/exata correspondência de antígenos presentes no sangue do doador e receptor, além de terapia medicamentosa, paralela e pós-transfusão (PIRENNE; YAZDANBAKHSI, 2018; SALINAS CISNEROS et al., 2021; TEBBI, 2022).

Ainda, como cada pacote de sangue pode conter cerca de 200-250 mg de ferro, o seu acúmulo em decorrência da saturação de transferrina, torna-se um grave problema para pacientes submetidos a transfusões de sangue crônicas (BALLAS et al., 2018).

Em indivíduos normais (HbA), a quantidade de ferro encontra-se entre 3,5-4,0 g, sendo que desta quantidade, apenas o percentual entre 1-2% é absorvido pelo organismo (CANÇADO, 2007). Valores superiores aos normais são tratados como excesso/sobrecarga de ferro, estando esse evento associado principalmente a danos no fígado, baço, miocárdio, glândulas endócrinas e medula óssea (CANÇADO, 2007; WILSON et al., 2021)

Indivíduos submetidos a 10 ou mais TS, tendem a acumular o ferro no organismo (WILSON et al., 2021), conforme demonstrado por estudos clínicos, randomizados, com pacientes diagnosticados com AF e com transfusões crônicas, os valores de ferro foram encontrados em quantidades $\geq 5,0$ g, sendo

necessário a intervenção medicamentosa com 9-12 mg/kg/dia de Deferasirox e/ou 75–99 mg/kg/dia de Deferiprona (ELALFY et al., 2022; RAJ et al., 2022).

Estudos comparativos têm demonstrado que a terapia de ferro quelante, particularmente os agentes orais de segunda geração, parece estar associada à melhora da sobrevida global e diminuição dos eventos de acúmulo de ferro tanto em pacientes adultos ou crianças dependentes de transfusão (BALLAS et al., 2018; ELALFY et al., 2022; RADWAN; BOŞGELMEZ, 2019).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A anemia falciforme causa a polimerização da hemoglobina, que sob condições de desoxigenação, modifica a morfologia da hemácia para um formato não favorável para o seu transporte dentro dos vasos. O acúmulo das células nos vasos e hemólise, desencadeiam vários processos inflamatórios, e a obstrução é piorada pela entrada de células de adesão. Em virtude desses fatores, vários outros processos que causam os sintomas característicos da doença são desencadeados, e quando não tratados podem levar a morte precoce.

A Hidroxiuréia foi o único medicamento aprovado, na década de 90, juntamente com a terapia de suporte (hidratação e uso de opióides) para tratamento da anemia falciforme e outras doenças falciformes. Contudo, em decorrência do seu custo, variabilidade de resultados, não resolução completa da vaso-oclusão a longo prazo, e efeitos adversos, novos medicamentos surgiram como alternativas de tratamento.

A L-Glutamina e o Crizanlizumab têm sido descritos na literatura como capazes de reduzir consideravelmente o número de episódios de crise falciforme, enquanto o Voxelotor tem contribuído para o aumento do nível de hemoglobina em pacientes com doença falciforme. Alguns medicamentos, têm reduzido ainda a necessidade de terapia de suporte, como o Rivipansel (GMI-1070).

Novos medicamentos que possam impedir/modular a produção da pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9, poderiam atuar em sinergismo com os medicamentos existentes, para reduzir a vaso-oclusão, que é um dos principais problemas para pacientes com anemia falciforme, diminuindo assim, os episódios de dor e contribuindo de modo significativo para a melhoria da qualidade de vida do indivíduo.

Sendo o transplante de medula ainda o único tratamento com potencial curativo para a AF, a disseminação de informação para a captação de novos doadores torna-se imprescindível, principalmente em relação aos pacientes afrodescendentes onde a variabilidade do complexo HLA aparenta ser maior.

REFERÊNCIAS

- ABBOUD, M. R. et al. Crizanlizumab Versus Placebo, with or without Hydroxyurea/Hydroxycarbamide, in Adolescent and Adult Patients with Sickle Cell Disease and Vaso-Occlusive Crises: A Randomized, Double-Blind, Phase III Study (STAND). **Blood**, v. 134, n. Supplement_1, p. 998–998, 13 nov. 2019.
- ADEKUNLE, M. O. et al. Prevalence, Determinants and Impact of Haemoglobin Phenotype Misdiagnosis Among Parents of Children Living with Sickle Cell Disease in Nigeria. **The Journal of Pediatric Research**, v. 8, n. 3, p. 239–245, 2021.
- AFOLABI, B. B. et al. Low-dose aspirin for preventing intrauterine growth restriction and pre-eclampsia in sickle cell pregnancy (PIPSICKLE): a randomised controlled trial (study protocol). **BMJ Open**, v. 11, n. 8, p. e047949, 1 ago. 2021.
- AGRAWAL, R. K. et al. Hydroxyurea in Sickle Cell Disease: Drug Review. **Indian Journal of Hematology & Blood Transfusion**, v. 30, n. 2, p. 91, 2014.
- AHMAD, Y. . et al. Proteomics in Diagnosis: Past, Present and Future. **Journal of Proteomics & Genomics**, v. 1, n. 1, p. 1–9, 2016.
- AHUJA, G. et al. Priapism and Sickle Cell Disease: Special Considerations in Etiology, Management, and Prevention. **Urology**, v. 156, p. e40–e47, 1 out. 2021.
- AKINBAMI, A. et al. Haematological values in homozygous sickle cell disease in steady state and haemoglobin phenotypes AA controls in Lagos, Nigeria. **BMC Research Notes**, v. 5, p. 396, 2012.
- AL-QUDAH, R.; SUEN, C. Y. Improving blood cells classification in peripheral blood smears using enhanced incremental training. **Computers in Biology and Medicine**, v. 131, p. 104265, 1 abr. 2021.
- ALENZI, F. Q.; ALSHAYA, D. S. Biochemical and Molecular analysis of the beta-globin gene on Saudi sickle cell anemia. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 26, n. 7, p. 1377–1384, 1 nov. 2019.
- ALI, M. A. et al. Efficacy and safety of recently approved drugs for sickle cell disease: a review of clinical trials. **Experimental Hematology**, v. 92, p. 11-18.e1, 1 dez. 2020.
- ALSOWAIDI, M. A. et al. Percentage and Features of Anxiety, Depression and Stress in Adolescents and Adults with Sickle Cell Disease in Bahrain. **Bahrain Medical Bulletin**, v. 43, n. 4, p. 732–736, 2021.
- ALZUBAIDI, L. et al. Deep Learning Models for Classification of Red Blood Cells in Microscopy Images to Aid in Sickle Cell Anemia Diagnosis. v. 9, p. 427, 2020.

ANTWI-BOASIAKO, C. et al. medical sciences Oxidative Profile of Patients with Sickle Cell Disease. **Medical Science**, v. 7, 2019.

ARDUINI, G. A. O.; RODRIGUES, L. P.; TROVÓ DE MARQUI, A. B. Mortality by sickle cell disease in Brazil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 39, n. 1, p. 52–56, 1 jan. 2017.

ARDUINI, G. A. O.; TROVÓ DE MARQUI, A. B. Prevalence and Characteristics of Priapism in Sickle Cell Disease. <https://doi.org/10.1080/03630269.2018.1452760>, v. 42, n. 2, p. 73–77, 4 mar. 2018.

ARISHI, W. A.; AL-HADRAMI, H. A.; ZOUROB, M. Techniques for the Detection of Sickle Cell Disease: A Review. **Micromachines**, v. 12, n. 5, 2021.

ASHOROBI, D.; BHATT, R. Bone Marrow Transplantation In Sickle Cell Disease. **StatPearls**, 13 mar. 2019.

ASHWOOD, H. E. et al. Characterization and statistical modeling of glycosylation changes in sickle cell disease. **Blood Advances**, v. 5, n. 5, p. 1463–1473, 9 mar. 2021.

AYOOLA, O. O. et al. Intima-media thickness of the common femoral artery as a marker of leg ulceration in sickle cell disease patients. 2018.

BAKSHI, N. . et al. Assessment of Patient and Caregiver Attitudes and Approaches to Decision-Making Regarding Bone Marrow Transplant for Sickle Cell Disease: A Qualitative Study. **JAMA Network Open**, v. 3, n. 5, p. 1–10, 2020.

BALLAS, S. K. et al. **The effect of iron chelation therapy on overall survival in sickle cell disease and β -thalassemia: A systematic review** **American Journal of Hematology**, 2018.

BALLAS, S. K.; BALLAS FACP, S. K. Citation: Ballas S.K. The evolving pharmacotherapeutic landscape for the treatment of Sickle Cell Disease. **Mediterr J Hematol Infect Dis**, v. 12, n. 1, p. 2020010, 2020.

BELLO-MANGA, H. et al. Low educational level of head of household, as a proxy for poverty, is associated with severe anaemia among children with sickle cell disease living in a low-resource setting: evidence from the SPRING trial. 2020.

BENCHEIKH, L. et al. **Preclinical evaluation of the preservation of red blood cell concentrates by hypoxic storage technology for transfusion in sickle cell disease** **Haematologica**, 2022.

BERNAUDIN, F. et al. Association of Matched Sibling Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Transcranial Doppler Velocities in Children with Sickle Cell Anemia. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v.

321, n. 3, p. 266–276, 2019.

BILLEN, E. V. A. . et al. **Clinical relevance of pretransplant donor-directed antibodies detected by single antigen beads in highly sensitized renal transplant patients.** 1. ed. Maastricht: Universitaire Pers Maastricht, 2008. v. 85

BINDEWALD, M. S. Exames laboratoriais em Anemia Falciforme: Um estudo de caso. **AC&T CIENTÍFICA**, v. 1, n. 2003, p. 1–11, 2017.

BISWAL, S. . et al. Oxidative stress, antioxidant capacity, biomolecule damage, and inflammation symptoms of sickle cell disease in children. **Hematology**, v. 24, n. 1, p. 1–9, 2018.

BRASIL. **Ministério Da Saúde Hidroxiureia : Uso E Acesso Uso E Acesso.** 1. ed. Brasília-DF: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. **Doença Falciforme: Conhecer para cuidar.** Brasília: [s.n.].

C. PURNELL, M.; D. RAMSEY, R. The Influence of the Golden Ratio on the Erythrocyte. **Erythrocyte**, 23 out. 2019.

CANÇADO, R. D. Sobrecarga e quelação de ferro na anemia falciforme. **Rev. bras. hematol. hemoter**, v. 29, n. 3, p. 316–326, 2007.

CAO, H.; VICKERS, M. A. Oxidative stress, malaria, sickle cell disease, and innate immunity. **Trends in Immunology**, v. 42, n. 10, p. 849–851, 1 out. 2021.

CAVALCANTI, J. M.; MAIO, M. C. Between black and miscegenated population groups: sickle cell anemia and sickle cell trait in Brazil in the 1930s and 1940s. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, v. 18, n. 2, p. 377–406, jun. 2011.

CHEN, C. et al. Severe anemia, sickle cell disease, and thalassemia as risk factors for hypertensive disorders in pregnancy in developing countries. 2018.

CHRISTOPHER, H. et al. Potential of point of care tests for newborn screening for sickle cell disease: Evaluation of HemotypeSC™ and sickle SCAN® in Tanzania. **International Journal of Laboratory Hematology**, 2022a.

CHRISTOPHER, H. et al. Potential of point of care tests for newborn screening for sickle cell disease: Evaluation of HemotypeSC™ and sickle SCAN® in Tanzania. 2022b.

CIERI-HUTCHERSON, N. E. et al. Systematic Review of l-glutamine for Prevention of Vaso-occlusive Pain Crisis in Patients with Sickle Cell Disease. **Pharmacotherapy**, v. 39, n. 11, p. 1095–1104, 1 nov. 2019.

COSTA, D. O. et al. Self-care of men with priapism and sickle cell disease. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 71, n. 5, p. 2418–2424, 1 set. 2018.

DAMPIER, C. D. et al. Early Initiation of Treatment with Rivipansel for Acute Vaso-Occlusive Crisis in Sickle Cell Disease (SCD) Achieves Earlier Discontinuation of IV Opioids and Shorter Hospital Stay: Reset Clinical Trial Analysis. **Blood**, v. 136, n. Supplement 1, p. 18–19, 5 nov. 2020.

DAMPIER, C. D. et al. A Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Rivipansel for Sickle Cell Vaso-occlusive Crisis (VOC). **Blood**, 18 ago. 2022.

DAS, R.; SHARMA, P. Disorders of abnormal hemoglobin. **Clinical Molecular Medicine: Principles and Practice**, p. 327–339, 1 jan. 2020.

DAS, S. et al. Sickle Cell Hemoglobin E Disorder-A Case Study in Balasore District of Odisha. **India. Front Med Case Rep**, v. 2, n. 6, p. 1–08, 2021.

DE MONTALEMBERT, M. et al. Real-Life experience with hydroxyurea in patients with sickle cell disease: Results from the prospective ESCORT-HU cohort study. **American Journal of Hematology**, v. 96, n. 10, p. 1223–1231, 1 out. 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. 2020.

DESAI, D. .; DHANANI, H. . Sickle Cell Disease: History And Origin. **Journal of Hematology**, v. 1, p. 1–4, 2010.

DEVANESAN, S. et al. Fluorescence spectroscopy as a novel technique for premarital screening of sickle cell disorders. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 34, 1 jun. 2021.

DIOP, S.; PIRENNE, F. Transfusion and sickle cell anemia in Africa. **Transfusion Clinique et Biologique**, v. 28, n. 2, p. 143–145, 1 maio 2021.

DONG, M.; MCGANN, P. T. Changing the Clinical Paradigm of Hydroxyurea Treatment for Sickle Cell Anemia Through Precision Medicine. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 109, n. 1, p. 73–81, 1 jan. 2021.

DUNSETH, C. D.; SCHLUETER, A. J.; KNUDSON, C. M. False positive testing for sickle hemoglobin in a blood donor with mild erythrocytosis and hemoglobin Geldrop St. Anna. **Transfusion and Apheresis Science**, v. 59, n. 3, 1 jun. 2020.

EATON, W. A.; BUNN, H. F. Treating sickle cell disease by targeting HbS polymerization. **Blood**, v. 129, n. 20, p. 2719–2726, 18 maio 2017.

ELALFY, M. S. et al. Deferiprone for transfusional iron overload in sickle cell disease and other anemias: open-label study of up to 3 years. **Blood Advances**, 2022.

ESPINO, L.; NÚÑEZ, C. The HLA complex and coeliac disease. **International**

Review of Cell and Molecular Biology, v. 358, p. 47–83, 1 jan. 2021.

ESTCOURT, L. J. et al. Preoperative blood transfusions for sickle cell disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2020, n. 7, 2 jul. 2020.

FAROOQ, S.; TESTAI, F. D. Neurologic Complications of Sickle Cell Disease. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, v. 19, n. 4, 1 abr. 2019.

FRÖMMEL, C. Newborn Screening for Sickle Cell Disease and Other Hemoglobinopathies: A Short Review on Classical Laboratory Methods—Isoelectric Focusing, HPLC, and Capillary Electrophoresis. **International Journal of Neonatal Screening 2018, Vol. 4, Page 39**, v. 4, n. 4, p. 39, 5 dez. 2018.

FURTADO, L. M. F. et al. Anterior fontanelle closure and diagnosis of non-syndromic craniosynostosis: a comparative study using computed tomography. **Jornal de Pediatria**, v. 98, n. 4, p. 413–418, 1 jul. 2022.

GARDNER, R. V. Sickle Cell Disease: Advances in Treatment. **Ochsner Journal**, v. 18, n. 4, p. 377–389, 21 dez. 2018.

GARFIN, D. E. Isoelectric focusing. **Methods in Enzymology**, v. 182, n. C, p. 459–477, 1 jan. 1990.

GASPARINE, A. et al. Leucemia aguda de linhagem ambígua: relato de caso de leucemia biclonal b e mieloide com alteração no cromossoma 11Q23. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 43, p. S427–S428, out. 2021.

GENTINETTA, T. et al. Plasma-Derived Hemopexin as a Candidate Therapeutic Agent for Acute Vaso-Occlusion in Sickle Cell Disease: Preclinical Evidence. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 3, p. 630, 2022.

GLADWIN, M. T.; KATO, G. J. **Sickle Cell Disease: Advances in Pathogenesis and Management Cardiopulmonary Complications of Sickle Cell Disease: Role of Nitric Oxide and Hemolytic Anemia Hematology**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<http://ashpublications.org/hematology/article-pdf/2005/1/51/645297/051.pdf>>.

GLAROS, A. K. . et al. Voxelotor: alteration of sickle cell disease pathophysiology by a first-in-class polymerization inhibitor. **Therapeutic Advances in Hematology**, v. 12, p. 1–16, 2021.

GLUCKMAN, E. et al. Alternative donor hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease in Europe. **Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy**, v. 13, n. 4, p. 181–188, 1 dez. 2020.

GORDEUK, V. R. et al. The CYB5R3c.350C>G and G6PD A alleles modify severity of anemia in malaria and sickle cell disease. **American Journal of Hematology**, v. 95, n. 11, p. 1269–1279, 1 nov. 2020.

GOUR, A. et al. Effect of Concomitant Hydroxyurea Therapy with Rutin and Gallic Acid: Integration of Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Approaches. **ACS Omega**, v. 6, n. 22, p. 14542–14550, 8 jun. 2021.

GOWDA, L. et al. Screening of blood donors for sickle cell trait using a DNA-based approach: Frequency in a multiethnic donor population. 2021.

GRANJA, P. D. et al. Leg ulcers in sickle cell disease patients. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 19, p. 1–8, 11 nov. 2020.

HAMID, A. et al. Screening Significant Haemoglobin Disorders HPLC Vs Electrophoresis. **P J M H S**, v. 12, n. 2, p. 709–710, 2018.

HEBBEL, R. P.; BELCHER, J. D.; VERCELLOTTI, G. M. The multifaceted role of ischemia/reperfusion in sickle cell anemia. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 130, n. 3, p. 1062–1072, 2 mar. 2020.

HENRICI, R. C. et al. Decreased parasite burden and altered host response in children with sickle cell anemia and severe anemia with malaria. **Blood Advances**, v. 5, n. 22, p. 4710–4720, 23 nov. 2021.

HERITY, L. B. et al. Voxelotor: A Novel Treatment for Sickle Cell Disease. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 55, n. 2, p. 240–245, 1 fev. 2021.

HOKAMA, N. et al. Interferência da malária na fisiologia e na fisiopatologia do eritrócito: parte 2: Fisiopatologia da malária, da anemia falciforme e suas inter-relações. **J. bras. med**, p. 40–48, 2002.

HOPPE, C.; NEUMAYR, L. Sickle Cell Disease: Monitoring, Current Treatment, and Therapeutics Under Development. **Hematology/Oncology Clinics of North America**, v. 33, n. 3, p. 355–371, 1 jun. 2019.

HOWARD, J. Sickle cell disease: when and how to transfuse. **Hematology**, v. 2016, n. 1, p. 625–631, 2 dez. 2016.

HUANG, G. et al. PlyAB Nanopores Detect Single Amino Acid Differences in Folded Haemoglobin from Blood**. **Angewandte Chemie - Int. Ed.**, v. 61, p. 1–8, 2022.

HUTCHALEELAHA, A. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of voxelotor (GBT440) in healthy adults and patients with sickle cell disease. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 85, n. 6, p. 1290–1302, 1 jun. 2019.

IACOBELLI, S.; BONSANTE, F.; ROBILLARD, P. Y. Comparison of risk factors and perinatal outcomes in early onset and late onset preeclampsia: A cohort based study in Reunion Island. **Journal of Reproductive Immunology**, v. 123, p. 12–16, 1 set. 2017.

ILYAS, S.; SIMONSON, A. E.; ASGHAR, W. Emerging point-of-care

technologies for sickle cell disease diagnostics. **Clinica Chimica Acta**, v. 501, p. 85–91, 1 fev. 2020.

JACOB, S.; DWORKIN, A.; ROMANOS-SIRAKIS, E. A pediatric patient with sickle cell disease presenting with severe anemia and splenic sequestration in the setting of COVID-19. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 67, n. 12, 1 dez. 2020.

JADAH, N. A.; SHAMKHI, I. A. Determination of the suitability of 650 nm laser wavelength for rapid detection of sickle cell anaemia (SCA): Photo diagnostic approach. **Lasers in Engineering**, v. 50, n. 1–3, p. 105–116, 2021.

KANTER, J. et al. Transcranial doppler screening in a current cohort of children with sickle cell anemia: Results from the DISPLACE Study. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, v. 43, n. 8, p. 1062–1068, 2021.

KATO, G. J. et al. Sickle cell disease. **Nature Reviews Disease Primers 2018 4:1**, v. 4, n. 1, p. 1–22, 15 mar. 2018.

KISER, Z. M. et al. Decreased Erythrocyte Binding Capability for Neutrophil Siglec-9 Is a Source of Oxidative Stress in Sickle Cell Disease. **Blood**, v. 132, n. Supplement 1, p. 3650, 29 nov. 2018.

KOSMULSKI, M. Isoelectric points and points of zero charge of metal (hydr)oxides: 50 years after Parks' review. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 238, p. 1–61, 1 dez. 2016.

KUMAR, R. et al. Evaluation of Paper-Based Point of Care Screening Test for Sickle Cell Disease. **Indian Journal of Clinical Biochemistry**, v. 37, n. 2, p. 185–191, 1 abr. 2022.

LADEIRA, V. S. et al. Thrombin generation in vivo and ex vivo in sickle cell disease patients. **Thrombosis Research**, v. 197, p. 165–171, 2021.

LATTANZI, A. et al. Development of beta^s-globin gene correction in human hematopoietic stem cells as a potential durable treatment for sickle cell disease. **Science Translational Medicine**, v. 13, n. 598, 16 jun. 2021.

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

LILES, D. et al. Pharmacokinetics/Pharmacodynamics, Safety and Efficacy of Crizanlizumab in Patients with Sickle Cell Disease and a History of Vaso-Occlusive Crises: Results from the Phase II, Multicenter, Open-Label Solace-Adults Study. **Blood**, v. 136, n. Supplement 1, p. 17–19, 5 nov. 2020.

MASILAMANI, K. V. Image Sharpness Measure for Blurred Images in Frequency Domain. **Procedia Engineering**, v. 64, p. 149–158, 1 jan. 2013.

- MASILAMANI, V. et al. A Novel Technique of Spectral Discrimination of Variants of Sickle Cell Anemia. 2018.
- MBURU, J.; ODAME, I. Sickle cell disease: Reducing the global disease burden. **International Journal of Laboratory Hematology**, v. 41, n. S1, p. 82–88, 8 maio 2019.
- MIRANDA, J. F. .; MATALOBOS, A. R. L. Prevalência da anemia falciforme em crianças no Brasil. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 6, p. 26903–26908, 2021.
- MOHANTY, S. S. et al. Prevalence of sickle cell anemia, β -thalassemia and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency among the tribal population residing in the Aravali hills of Sirohi region of Rajasthan state. **Clinical Epidemiology and Global Health**, v. 13, p. 100916, 1 jan. 2022.
- MOL, B. W. J. et al. Pre-eclampsia. **The Lancet**, v. 387, n. 10022, p. 999–1011, 5 mar. 2016.
- MOMODU, I.; YUSUF, A. A. The Percentage Levels of HbS, HbF and HbA2 in Patients with Sickle Cell Diseases Using HPLC: A Diagnostic Guide to the Physicians. **International Journal of Advances in Medical Sciences**, v. 0, n. 0, p. 08–14, 19 jan. 2020.
- MONFORT, J. B.; SENET, P. **Leg Ulcers in Sickle-Cell Disease: Treatment Update**. 9. ed. [s.l.] Mary Ann Liebert, Inc., publishers 140 Huguenot Street, 3rd Floor New Rochelle, NY 10801 USA , 2020. v. 9
- MORGANTE, A. .; DESTRI, A. L. . Skin ulcers complicating sickle cell disease: an interlinked reparative model. **Giornale di Chirurgia**, v. 40, n. 2, p. 64–70, 2019.
- NAIR, S. B. Potential Pitfalls in Using HPLC and its Interpretation in Diagnosing HbS. **Journal of Rare Diseases Research & Treatment**, v. 3, n. 3, p. 9–12, 1 ago. 2018.
- NAYAK, S.; TAMMARA, B.; HARNISCH, L. O. Population Pharmacokinetic Analysis of Rivipansel in Healthy Subjects and Subjects with Sickle Cell Disease. **Drugs in R and D**, v. 21, n. 2, p. 217–229, 1 jun. 2021.
- NIIHARA, Y. et al. A Phase 3 Trial of L-Glutamine in Sickle Cell Disease. **The New England journal of medicine**, v. 379, n. 3, p. 226–235, 19 jul. 2018.
- OMISORE, A. G. .; OGUNS, O. History of sickle cell disease. In: ALEBIOSU, C. . (Ed.). . **Sickle cell disease**. 1. ed. Newcastle: Cambridge Scholars, 2020. v. 1p. 380.
- OPAS. **Brasil lança plano nacional para eliminação da malária no país, com apoio da OPAS - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde**. Brasília - DF: [s.n.]. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/noticias/12-5->

2022-brasil-lanca-plano-nacional-para-eliminacao-da-malaria-no-pais-com-apoio-da-opas>. Acesso em: 6 out. 2022.

ÖZTAŞ, Y.; BOŞGELMEZ, İ. İ. Oxidative stress in sickle cell disease and emerging roles for antioxidants in treatment strategies. **Pathology: Oxidative Stress and Dietary Antioxidants**, p. 65–75, 1 jan. 2020.

PANDEY, A.; ESTEPP, J. H.; RAMKRISHNA, D. Hydroxyurea treatment of sickle cell disease: towards a personalized model-based approach. **Journal of Translational Genetics and Genomics**, v. 5, n. 1, p. 22–36, 26 jan. 2021.

PETROVIĆ, N. et al. Sickle-cell disease diagnosis support selecting the most appropriate machine learning method: Towards a general and interpretable approach for cell morphology analysis from microscopy images. **Computers in Biology and Medicine**, v. 126, p. 104027, 1 nov. 2020.

PIRENNE, F.; YAZDANBAKHS, K. How I safely transfuse patients with sickle-cell disease and manage delayed hemolytic transfusion reactions. **Blood**, v. 131, n. 25, p. 2773–2781, 21 jun. 2018.

PULS, M.; PULS, A. Avaliação clínico-terapêutica das hemoglobinopatias falciformes em serviço médico especializado. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 43, p. S17–S18, 1 out. 2021.

QUINN, C. T. L-Glutamine for sickle cell anemia: more questions than answers. **Blood**, v. 132, n. 7, p. 689–693, 16 ago. 2018.

RADWAN, B.; BOŞGELMEZ, İ. İ. The Safety of Chelators for Iron Overload in Sickle Cell Disease: A Brief Systematic Review. **Acta Medica**, v. 50, n. 3, p. 50–60, 30 set. 2019.

RAJ, A. et al. Iron Chelation Therapy With Deferasirox in Sickle Cell Disease With End-Stage Renal Disease. 2022.

RANDOLPH, T. R. Hemoglobinopathies (structural defects in hemoglobin). In: KEOHANE, E. M.; WALENGA, J. M. .; OTTO, C. N. (Eds.). . **Rodak's Hematology: Clinical Principles and Applications**. 1. ed. [s.l.] Elsevier, 2020. v. 1p. 394–423.

RANKINE-MULLINGS, A. E.; NEVITT, S. J. Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for sickle cell disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2022, n. 9, 1 set. 2022.

ROLDÁN-ISAZA, M. et al. Anemia falciforme y la resistencia a la malaria. Revisión narrativa. **Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud Universidad del Cauca**, v. 22, n. 2, p. 34–42, 2020.

ROSENFELD, L. G. et al. Valores de referência para exames laboratoriais de hemograma da população adulta brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 22, 7 out. 2019.

RUSCICA, M. et al. PCSK9 inhibition and inflammation: A narrative review. **Atherosclerosis**, v. 288, p. 146–155, 1 set. 2019.

RUSSEL, P. J. **iGenetics**. 5. ed. Michigan: Benjamin Cummings, 2020.

RUTHERFORD-PARKER, N. J. et al. Voxelotor Treatment Interferes With Quantitative and Qualitative Hemoglobin Variant Analysis in Multiple Sickle Cell Disease Genotypes. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 154, n. 5, p. 627–634, 13 out. 2020.

SADAF, A.; QUINN, C. T. L-glutamine for sickle cell disease: Knight or pawn? **Experimental Biology and Medicine**, v. 245, n. 2, p. 146–154, 1 jan. 2020a.

SADAF, A.; QUINN, C. T. L-glutamine for sickle cell disease: Knight or pawn? **Experimental Biology and Medicine**, v. 245, n. 2, p. 146–154, 27 jan. 2020b.

SAGI, V. et al. Pain in sickle cell disease: current and potential translational therapies. **Translational Research**, v. 234, p. 141–158, 1 ago. 2021.

SALINAS CISNEROS, G. et al. Impact of universal irradiation on chronic transfusion for sickle cell disease. 2021.

SAMPAIO, G. M. et al. Frequência do alelo HLA-DRB1 em portadores de anemia falciforme atendidos na Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas. **Revista de Ciências da Saúde da Amazônia**, n. 1, p. 67–83, 29 dez. 2021.

SANTOS, F. L. S. et al. Vaso-occlusive crisis in a sickle cell patient after transfusion-transmitted dengue infection. 2020.

SEN, B. et al. “Deep Learning based diagnosis of sickle cell anemia in human RBC”. **Proceedings of 2021 2nd International Conference on Intelligent Engineering and Management, ICIEM 2021**, p. 526–529, 28 abr. 2021.

SILVA-PINTO, A. C. et al. Clinical and hematological effects of hydroxyurea therapy in sickle cell patients: a single-center experience in Brazil. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 131, n. 4, p. 238–243, 2013.

SILVA-PINTO, A. C. et al. Economic burden of sickle cell disease in Brazil. **PLoS ONE**, v. 17, n. 6 June, p. 1–15, 2022.

SILVA, B. M. R. DA et al. Atuação de enfermagem frente a coleta do teste do pezinho. revisão sistemática da literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 6, p. 19087–19097, 2020.

SILVA, S. DE J. L. DA et al. VOXELOTOR: UMA NOVA PERSPECTIVA NO TRATAMENTO DA ANEMIA FALCIFORME. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, v. 2, n. 1, p. 39, 16 set. 2021.

SOUZA, G. H. M. . et al. ANEMIA FALCIFORME. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 7, n. 11, p. 195–209, 30 nov. 2021.

SRINIVASAN, R. et al. Optical absorbance-based rapid test for the detection of sickle cell trait and sickle cell disease at the point-of-care. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 279, 15 out. 2022.

STEELE, C. et al. Point-of-care screening for sickle cell disease in low-resource settings: A multi-center evaluation of HemoTypeSC, a novel rapid test. **American Journal of Hematology**, v. 94, n. 1, p. 39–45, 1 jan. 2019.

STROUSE, J. Sickle cell disease. **Handbook of Clinical Neurology**, v. 138, p. 311–324, 1 jan. 2016.

SUNDD, P.; GLADWIN, M. T.; NOVELLI, E. M. Pathophysiology of Sickle Cell Disease HHS Public Access. **Annu Rev Pathol**, v. 14, p. 263–292, 2019.

TAMMARA, B. K. et al. Effect of Renal or Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Intravenous Rivipansel. **Clinical Pharmacology in Drug Development**, v. 9, n. 8, p. 918–928, 1 nov. 2020.

TEBBI, C. K. . Sickle cell disease: A review. **Hematology**, v. 3, n. 2, p. 341–366, 2022.

THOM, H. et al. Original research: Crizanlizumab and comparators for adults with sickle cell disease: a systematic review and network meta-analysis. **BMJ Open**, v. 10, n. 9, 17 set. 2020a.

THOM, H. et al. Crizanlizumab and comparators for adults with sickle cell disease: a systematic review and network meta-analysis. **BMJ open**, v. 10, n. 9, 17 set. 2020b.

TINA, M.; JOHN, S. T. Chronic Hepatitis. In: **Integrative Medicine: Fourth Edition**. 4. ed. [s.l.] Elsevier, 2018. v. 1p. 198-210.e5.

TRINDADE, E. L. DA et al. Distribuição por mesorregião dos casos de anemia e traço falciforme que realizaram a triagem neonatal no Estado do Pará, Brasil no período de 2013 a 2017. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 2, n. 6, p. 5477–5487, 4 dez. 2019.

TSITSIKAS, D. A. et al. Hb S (HBB: c.20A>T) Characteristics by High Performance Liquid Chromatography in Patients with Sickle Cell Disease Receiving the Novel Agent Voxelotor. **Hemoglobin**, v. 45, n. 6, p. 355–357, 2021.

UYOGA, S. et al. The epidemiology of sickle cell disease in children recruited in infancy in Kilifi, Kenya: a prospective cohort study. **The Lancet Global Health**, v. 7, n. 10, p. e1458–e1466, 1 out. 2019.

UYOGA, S. et al. Sick cell anaemia and severe Plasmodium falciparum malaria: a secondary analysis of the Transfusion and Treatment of African Children Trial (TRACT). **The Lancet Child & Adolescent Health**, v. 6, n. 9, p. 606–613, 1 set. 2022.

VENUGOPAL, J. et al. Non-hematopoietic deficiency of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 deficiency leads to more severe anemia in a murine model of sickle cell disease. **Scientific Reports 2020 10:1**, v. 10, n. 1, p. 1–7, 5 out. 2020.

VICHINSKY, E. et al. A Phase 3 Randomized Trial of Voxelotor in Sickle Cell Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 381, n. 6, p. 509–519, 2019.

VU, C. et al. Reduced global cerebral oxygen metabolic rate in sickle cell disease and chronic anemias. **Am J Hematol**, p. 96, 2021.

WANG, Q.; ZENNADI, R. The Role of RBC Oxidative Stress in Sickle Cell Disease: From the Molecular Basis to Pathologic Implications. **Antioxidants 2021, Vol. 10, Page 1608**, v. 10, n. 10, p. 1608, 13 out. 2021.

WASTNEDGE, E. et al. The global burden of sickle cell disease in children under five years of age: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Global Health**, v. 8, n. 2, p. 1–9, 2018.

WHITE, N. J. Anaemia and malaria. **Malaria Journal 2018 17:1**, v. 17, n. 1, p. 1–17, 19 out. 2018.

WHITTINGTON, J. R. et al. Evidence for Prophylactic Transfusion during Pregnancy for Women with Sickle Cell Disease. **Southern Medical Journal**, v. 114, n. 4, p. 231–236, 1 abr. 2021.

WHO. **Sickle-cell anaemia**. Viena: 2021. Disponível em: <<https://www.afro.who.int/health-topics/sickle-cell-disease>> Acessado em: 15 set.2022.

WHO. Sickle-Cell Disease: a strategy for the WHO African Region. 2015. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/1682>. Acessado em: 15 set.2022.

WILSON, S. R. et al. Gaps in the diagnosis and management of iron overload in sickle cell disease: a “real-world” report from the GRNDaD registry. **British journal of haematology**, v. 195, n. 5, p. e157–e160, 1 dez. 2021.

YAHOUÉDÉHOU, S. C. M. A. et al. Hydroxyurea in the management of sickle cell disease: pharmacogenomics and enzymatic metabolism. **Pharmacogenomics Journal**, v. 18, n. 6, p. 730–739, 1 dez. 2018.

YANG, L. et al. Evaluation of amplification refractory mutation system (ARMS) technique for quick and accurate prenatal gene diagnosis of em CHM variant in choroideremia. **The Application of Clinical Genetics**, v. 11, p. 1–8, 19 dez. 2017.

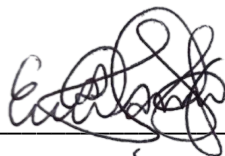
YUE, P.; LI, Z.; MOULT, J. Loss of Protein Structure Stability as a Major Causative Factor in Monogenic Disease. **Journal of Molecular Biology**, v. 353, n. 2, p. 459–473, 21 out. 2005.

ZHU, H. et al. PCR past, present and future. **BioTechniques**, v. 69, n. 4, p. 317–325, 1 out. 2020.

DECLARAÇÃO DE AUTORIA

Declaro para os devidos fins que eu, Eugenia Aparecida de Amorim RG: 5.202.799-3 SSP-PR, aluna do Curso de Farmácia Campus de Umuarama da Universidade Paranaense sou autor do trabalho intitulado: “ANEMIA FALCIFORME: Avanços no tratamento”, que agora submeto à banca examinadora do Trabalho de Conclusão de Curso – Farmácia.

Também declaro que é um trabalho inédito, nunca submetido à publicação anteriormente em qualquer meio de difusão científica.



Eugenia Aparecida de Amorim

Assinatura digital