



## **ANEMIA FALCIFORME: REVISÃO DAS COMPLICAÇÕES CLÍNICAS E AVANÇOS TERAPÊUTICOS COM ÊNFASE NO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS**

Thais Vitoria Barbosa <sup>1</sup>, Evelyn Cristina Schaurich <sup>2</sup>, Anderson Felipe Ferreira <sup>3</sup>, Barbara Sackser Horvath <sup>4</sup>, Everton Padilha <sup>5</sup>, Grazielle Mecabô <sup>6</sup>



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n7p373-396>

Artigo recebido em 27 de Maio e publicado em 07 de Julho de 2025

### ARTIGO DE REVISÃO

#### RESUMO

**Introdução:** A anemia falciforme (AF) constitui uma hemoglobinopatia hereditária causada por uma mutação na cadeia beta da hemoglobina, que leva à produção da hemoglobina. Essa alteração compromete a estrutura dos eritrócitos, promovendo sua falcização, aumento da viscosidade sanguínea, isquemia tecidual e manifestações clínicas graves, como crises vaso-oclusivas (CVOs). Nos últimos anos, além das abordagens tradicionais, terapias inovadoras como o crizanlizumabe, voxelotor e o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) têm se destacado por sua eficácia no controle da doença e possibilidade de cura. **Objetivo:** Analisar, por meio de revisão da literatura, os benefícios terapêuticos do transplante de medula óssea e de tratamentos farmacológicos emergentes no manejo da anemia falciforme, considerando aspectos de eficácia clínica, segurança e aplicabilidade. **Metodologia:** Foi conduzida uma revisão narrativa da literatura em bases científicas reconhecidas, com seleção de artigos em português e inglês que abordassem a anemia falciforme, transplante de medula óssea e terapias medicamentosas recentes, priorizando estudos com dados clínicos consistentes. **Considerações finais:** O transplante de células-tronco hematopoéticas, especialmente na modalidade alogênica com doadores haploidênticos e uso de protocolos imunossupressores adaptados, constitui atualmente a principal alternativa curativa para pacientes com anemia falciforme. Adicionalmente, terapias farmacológicas como o crizanlizumabe e o voxelotor demonstraram resultados promissores na redução das crises vaso-oclusivas e na melhora dos parâmetros hematológicos. Tais avanços representam um marco no tratamento da doença, embora ainda seja necessário ampliar a acessibilidade e a realização de estudos multicêntricos de longo prazo. A combinação entre diagnóstico precoce, acompanhamento multidisciplinar e terapias inovadoras mostra-se essencial para a melhoria da qualidade de vida e do prognóstico dos indivíduos acometidos por essa condição hematológica.

**Palavras-chave:** Anemia falciforme; Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas; Complicações Clínicas;



# Sickle Cell Disease: Review of Clinical Complications and Therapeutic Advances with Emphasis on Hematopoietic Stem Cell Transplantation

## ABSTRACT

**Introduction:** Sickle cell anemia (SCA) is a hereditary hemoglobinopathy caused by a mutation in the beta-globin chain of hemoglobin, leading to the production of hemoglobin S (HbS). This alteration compromises the structure of erythrocytes, promoting their sickling, increased blood viscosity, tissue ischemia, and severe clinical manifestations such as vaso-occlusive crises (VOCs). In recent years, in addition to traditional approaches, innovative therapies such as crizanlizumab, voxelotor, and hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) have stood out for their efficacy in disease control and potential for cure. **Objective:** To analyze, through a literature review, the therapeutic benefits of bone marrow transplantation and emerging pharmacological treatments in the management of sickle cell anemia, considering aspects such as clinical efficacy, safety, and applicability. **Methodology:** A narrative literature review was conducted using recognized scientific databases, selecting articles in Portuguese and English that addressed sickle cell anemia, bone marrow transplantation, and recent drug therapies, prioritizing studies with consistent clinical data. **Final Considerations:** Hematopoietic stem cell transplantation, particularly the allogeneic modality with haploidentical donors and the use of adapted immunosuppressive protocols, currently represents the main curative alternative for patients with sickle cell anemia. Additionally, pharmacological therapies such as crizanlizumab and voxelotor have shown promising results in reducing vaso-occlusive crises and improving hematological parameters. These advances represent a milestone in the treatment of the disease, although greater accessibility and the implementation of long-term multicenter studies are still needed. The combination of early diagnosis, multidisciplinary follow-up, and innovative therapies is essential for improving the quality of life and prognosis of individuals affected by this hematological condition.

**Keywords:** Sickle Cell Disease; Hematopoietic Stem Cell Transplantation; Clinical Complications;

Instituição afiliada – UNIVERSIDADE PARANAENSE - UNIPAR

Autor correspondente: *Thais Vitoria Barbosa* – [Thais.barbosa.04@edu.unipar.br](mailto:Thais.barbosa.04@edu.unipar.br)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).





## **INTRODUÇÃO**

A anemia falciforme (AF) é uma hemoglobinopatia hereditária, de padrão autossômico recessivo, caracterizada pela substituição de um único aminoácido na cadeia  $\beta$  da hemoglobina, resultando na formação da hemoglobina S (HbS). Sob condições de desoxigenação, essa hemoglobina sofre polimerização, promovendo deformações nos eritrócitos, que adquirem formato de foice. Tais alterações levam à oclusão vascular, hemólise crônica e a uma série de manifestações clínicas sistêmicas, tornando a doença uma das principais enfermidades genéticas de relevância clínica e epidemiológica no mundo (SALINAS CISNEROS et al., 2020; BRANDOW; LIEM, 2022).

No Brasil, a AF é considerada um problema de saúde pública devido à sua alta prevalência, sobretudo entre populações afrodescendentes, e às complicações que resultam em hospitalizações recorrentes, perda da qualidade de vida e risco elevado de morte precoce. Apesar dos avanços terapêuticos nas últimas décadas, os tratamentos convencionais ainda não são capazes de oferecer cura à maioria dos pacientes. O uso de medicamentos como a hidroxiureia, transfusões crônicas e cuidados profiláticos reduzem as complicações, mas não impedem a progressão da doença em muitos casos (SPECTOR et al., 2024; HIGGINS et al., 2022).

Diante desse cenário, o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) surge como a única alternativa curativa reconhecida para a AF. Entretanto, seu acesso é limitado pela disponibilidade de doadores HLA-idênticos e pelas complicações associadas ao procedimento. Novas estratégias, como o TCTH haploidêntico com condicionamento imunológico menos agressivo, têm ampliado significativamente a elegibilidade para o transplante e demonstrado taxas promissoras de sobrevida e quimerismo estável (KASSIM et al., 2024; ROSTAMI et al., 2024).

O objetivo deste trabalho é revisar a literatura atual sobre o funcionamento e os benefícios do transplante de medula óssea em pacientes com AF por meio de revisões bibliográficas.



## **METODOLOGIA**

Para a construção desta revisão bibliográfica, foram utilizados como motores de buscas, plataformas reconhecidas pela qualidade e relevância científica dos materiais disponibilizados em PUBMED, Scielo e Google Acadêmico, garantindo o acesso a artigos de alto impacto e atualizados sobre o tema.

Os descritores utilizados na busca foram selecionados estrategicamente para abranger o maior número possível de publicações pertinentes ao tema. Foram utilizados os termos *“sickle cell disease” OR “sickle cell anemia”*, em combinação com os descritores *“transplantation” OR “bone marrow transplantation” OR “allogenic bone marrow transplantation”*, por meio do operador booleano *AND*. Essa metodologia possibilitou a obtenção de artigos que tratam especificamente do transplante de medula óssea em pacientes com AF.

Foram selecionados artigos publicados nos idiomas inglês e português, com foco em pesquisas clínicas, revisões sistemáticas e estudos de caso que abordassem tanto os aspectos fisiopatológicos da doença quanto as indicações, procedimentos e desfechos do transplante de células-tronco hematopoéticas. A seleção dos materiais foi realizada com base na relevância científica, priorizando publicações indexadas em periódicos de alto impacto e diretrizes estabelecidas por entidades de referência na área da hematologia e transplante.

Além disso, a pesquisa seguiu critérios de inclusão e exclusão rigorosos. Foram considerados apenas estudos que apresentassem metodologia clara e reproduzível, excluindo-se trabalhos que não especificassem o tipo de transplante realizado, que não possuíssem dados concretos sobre os desfechos clínicos ou que não estivessem disponíveis na íntegra para análise. Dessa forma, a presente revisão buscou garantir uma abordagem abrangente e atualizada sobre o transplante de medula óssea como alternativa terapêutica para portadores de AF.

## **DESENVOLVIMENTO**

### **FALCIZAÇÃO**

O processo de falcização dos eritrócitos está profundamente ligado às propriedades da polimerização da hemoglobina S, que é responsável pela criação de



macromoléculas, conhecidas como polímeros. Ao longo do processo de falsificação, esses polímeros crescem continuamente e transformam o eritrócito, que assumem a forma de uma foice (drepanócito), tais estruturas poliméricas provocam uma mudança interna no eritrócito, passando de solúvel para insolúvel, e assim provocando uma mudança na viscosidade interna dessa célula, facilitando a formação de cristais de hemoglobina S (Hb S) (VIEIRA; ALMEIDA, 2013).

Os eritrócitos que contêm predominantemente hemoglobina S começam a se deformar, adquirindo um formato alongado e com um diâmetro achatado, devido à polimerização e desoxigenação dessa hemoglobina. Contudo, inicialmente, esse procedimento pode ser invertido se houver uma reoxigenação. No entanto, a reincidência dessa mudança provoca danos nos eritrócitos mais vulneráveis, resultando em uma estrutura rígida e formato de foice que é irreversível, mesmo após a reoxigenação (RODRIGUES; NASCIMENTO; CASTELO, 2012).

Dentre as consequências dos danos ao citoesqueleto e à membrana do eritrócito, destaca-se a desidratação das células, que acontece devido à disfunção da permeabilidade do drepanócito, levando à perda de potássio, sendo essa a principal razão para a desidratação das células, que surgem devido às alterações da desoxigenação da Hb S e da polimerização, o que resulta em lesões que elevam a densidade e a rigidez dos eritrócitos (FERRAZ, 2012).

## **FISIOPATOLOGIA**

Em indivíduos sadios, os eritrócitos são células biconvexas e maleáveis, o que facilita sua circulação pelo sangue, possuindo uma longevidade de 120 dias. Por outro lado, os eritrócitos em pessoas portadoras de AF apresentam circulação prejudicada devido à falcização e rigidez, tornando-os mais suscetíveis ao rompimento da membrana plasmática, o que resulta em um ciclo de vida curto, que oscila entre 16 a 20 dias (RAMOS et al., 2015).

A AF é uma enfermidade de natureza autossômica recessiva que se apresenta apenas em pessoas homozigotas (SS). Ela resulta de uma mutação na sexta posição da cadeia beta ( $\beta$ ) da hemoglobina, onde o ácido glutâmico dá lugar à valina ( $\beta_6$  Glu→Val) fazendo uma modificação no códon GAG para GTG, substituindo assim a base nitrogenada adenina (A) por timina (T). A inserção da valina neste local provoca uma



alteração na forma do eritrócito, dando início ao processo de cristalização e agregação, o que resulta na formação de tactóides (FERRAZ; WEILER, 2012).

A alteração estrutural é mínima, porém causa graves problemas nas características da hemoglobina quando desoxigenada. Por causa da carga negativa do ácido glutâmico, a troca por valina reduz a carga negativa da hemoglobina S. Conseqüentemente, sua mobilidade se torna mais lenta em relação à Hb A (FEISTAUER et al., 2014).

O ácido glutâmico desempenha igualmente o papel de repelir as moléculas de hemoglobina desoxigenada. Contudo, ao substituir o ácido glutâmico pela valina estabelece-se um ambiente propício para a polimerização em ambientes com oxigênio reduzido. Com a desoxigenação, a Hb S adquire uma forma mais comprida e distinta da que apresenta sob oxigenação, o que resulta em uma aproximação mais estreita entre as moléculas, fazendo com que à produção de tetrâmeros de Hb S que se acumulam em grandes polímeros, modificam a forma do eritrócito e o transforme em uma foice (drepanócito) (BENFATO et al., 2007).

Nesta fase, acontece a insolubilização e solidificação que favorecem a mudança na viscosidade e o desenvolvimento dos cristais de Hb S. A mudança de solubilidade para insolubilidade é a característica estrutural mais relevante ligada à presença de Hb S na AF. Já neste cenário, a concentração intracelular, a quantidade de oxigênio e a temperatura têm um impacto significativo na polimerização da Hb S, comprometendo o funcionamento da bomba de sódio e potássio e conseqüentemente levando a uma redução de água e potássio, resultando em células mais densas e favorecendo a formação de polímeros de Hb S. Ademais, há um aumento na concentração intracelular de cálcio devido à falha da bomba cálcio/ATPase, resultando em um aumento na concentração de Hb S desoxigenada (CORDOVIL et al., 2015).

Qualquer alteração no eritrócito causada pelo processo de falcização tem um impacto significativo no fluxo sanguíneo, especialmente o aumento da viscosidade e a adesão dessas células ao endotélio dos vasos. Conforme aumenta a quantidade de células falcizadas na superfície do endotélio menor será a luminosidade aos vasos, o que complica a circulação, podendo ser intensificado por uma redução na temperatura (ZAGO; PINTO, 2007).

Devido à estagnação dos drepanócitos, o paciente com AF sofre uma mudança



clínica, diminuindo o nível de oxigênio e elevando a concentração de Hb S em seu estado desoxigenado, prejudicando assim o fluxo sanguíneo e resultando em bloqueios e danos aos tecidos dos vasos. Os tecidos com deficiência de perfusão podem sofrer isquemia, resultando em necrose e dando origem a crises dolorosas e crônicas (LORENZON; NARDIN; PESENTI, 2015).

### **QUADRO CLÍNICO**

A crise vaso-oclusiva (CVO) constitui a complicação aguda mais prevalente e característica da AF, manifestando-se por episódios de dor intensa e de início geralmente súbito. Embora, na maioria dos casos, as crises apresentem início abrupto e excruciante, há relatos de apresentações com instalação progressiva. Quase todos os indivíduos acometidos por AF desenvolverão ao menos um episódio de CVO ao longo da vida, sendo que sua ocorrência pode ser observada já a partir dos seis meses de idade, com apresentação inicial frequentemente caracterizada por dactilite. Após esse primeiro episódio, a frequência das crises pode variar entre os pacientes. As regiões anatômicas mais comumente afetadas pela dor incluem os membros, o tórax e a região dorsal. (DARBARI, D. S. et al., 2020)

O sequestro esplênico agudo configura-se como uma complicação grave e potencialmente fatal da AF, caracterizando-se pelo acúmulo súbito e volumoso de sangue no baço funcional. Essa condição resulta em uma queda abrupta nos níveis de hemoglobina circulante, frequentemente superior a 2 g/dL em relação ao valor basal, além de um aumento significativo do tamanho do baço. O evento ocorre predominantemente em crianças com o genótipo HbSS, nas quais o baço ainda mantém sua funcionalidade. O quadro clínico do sequestro esplênico agudo manifesta-se com início súbito de palidez cutaneomucosa, letargia e, em casos mais graves, sinais compatíveis com choque hipovolêmico. A esplenomegalia é notável à palpação abdominal, podendo estar acompanhada de dor abdominal. Do ponto de vista laboratorial, observa-se uma hemoglobina marcadamente reduzida, acompanhada de reticulocitose como resposta compensatória à anemia aguda. Em alguns casos, pode haver plaquetopenia associada. Contudo, quando o evento ocorre em conjunto com aplasia medular (como em infecções por parvovírus B19), a resposta reticulocitária pode estar ausente. O reconhecimento precoce e o manejo imediato desta complicação são essenciais para prevenir o óbito, sendo indicada a reposição volêmica com transfusão



sanguínea e o acompanhamento rigoroso da função esplênica e da estabilidade hemodinâmica do paciente (NATIONAL HEART, 2014).

As infecções bacterianas representam complicações frequentes e graves na AF, promovendo risco de asplenia funcional já nos primeiros anos de vida, tornando-os altamente suscetíveis a infecções por bactérias encapsuladas, como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b e *Neisseria meningitidis*. A mortalidade por septicemia nesses pacientes pode ser significativa, sobretudo em crianças não vacinadas ou sem profilaxia adequada. Para redução dos riscos foram indicadas profilaxia antibiótica com penicilina V potássica a partir dos 2 meses de idade até, pelo menos, os 5 anos, vacinação completa contra pneumococo (PCV13 e PPSV23), *H. influenzae* tipo b, meningococo, hepatite B e influenza, vigilância rigorosa em casos de febre, com início precoce de antibioticoterapia empírica em ambiente hospitalar, dado o alto risco de sepse. O acidente vascular cerebral (AVC) é uma das principais causas de incapacidade em pacientes com AF, a forma isquêmica ocorre mais frequentemente na infância, enquanto os eventos hemorrágicos são mais comuns entre a terceira e quarta décadas de vida. Estudos indicam que de 5% a 10% das crianças com AF desenvolverão AVC ao longo do tempo. Diante de um episódio agudo, a transfusão de troca deve ser iniciada imediatamente, sem tratamento preventivo, há alto risco de recorrência. A prevenção primária pode ser realizada por meio do Doppler transcraniano (TCD), que identifica crianças com velocidades sanguíneas cerebrais elevadas, indicativas de maior risco. Nestes casos, institui-se transfusão crônica, que pode ser posteriormente substituída por hidroxiureia (HU) se as velocidades normalizarem. Apesar da eficácia da triagem por TCD comprovada em estudos como STOP e STOP II, dados recentes mostram que sua realização tem diminuído o que aumenta o risco de complicações neurológicas em crianças com AF. A síndrome torácica aguda é a principal causa de morte em pacientes com AF, caracterizada por febre, dor torácica, taquipneia, hipoxemia e infiltrado pulmonar novo em radiografia de tórax, podendo ser desencadeada por infecção respiratória, embolia gordurosa ou infarto pulmonar secundário à vaso-oclusão. Em casos de emergências é necessário oxigenoterapia suplementar para manter a saturação acima de 95%, antibióticos de amplo espectro, como ceftriaxona associada a macrolídeo (ex.: azitromicina), hidratação intravenosa cuidadosa, evitando sobrecarga volêmica,



controle rigoroso da dor, de preferência com opioides, pois a hipoventilação induzida pela dor agrava a hipoxemia e em casos graves ou de rápida piora clínica, está indicada a transfusão de troca ou simples, para reduzir a proporção de hemoglobina S e melhorar a oxigenação tecidual (STEINBERG et al., 2020)

A politransfusão é uma intervenção essencial no manejo de pacientes com AF que apresentam complicações graves ou risco aumentado de eventos vasculares, a transfusão regular promove a redução da hemoglobina S no sangue, o que diminui a agregação e falcização dos eritrócitos, reduzindo significativamente a ocorrência de crises vaso-oclusivas. Além disso, a politransfusão profilática é eficaz na prevenção primária de acidente vascular cerebral (AVC), especialmente em crianças com alto risco identificado pelo exame de Doppler transcraniano, conforme evidenciado pelo STOP Trial. Essa medida preventiva impacta positivamente a morbimortalidade, melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Outra vantagem importante é o controle da anemia grave, que pode ocorrer em episódios de hemólise aguda ou crises aplásticas, proporcionando melhora na capacidade funcional e diminuição dos sintomas relacionados à hipoxia tecidual. Entretanto, a repetição frequente de transfusões está associada a complicações importantes como a sobrecarga de ferro (PORTER., 2013).

A sobrecarga de ferro é particularmente predominante em pacientes que recebem transfusões sanguíneas repetidas, como aqueles com AF ou outras anemias crônicas. Isso ocorre porque o corpo humano não possui um mecanismo fisiológico eficaz para eliminar o excesso de ferro. Cada unidade de sangue transfundido contém aproximadamente 200 a 250 mg de ferro, e o acúmulo contínuo desse mineral supera a capacidade de armazenamento e regulação natural do organismo. Com o tempo, o ferro em excesso se deposita em vários órgãos, principalmente fígado, coração e pâncreas, causando danos teciduais e disfunções progressivas. Devido a esses riscos, o monitoramento rigoroso da sobrecarga de ferro é essencial para a prevenção de complicações clínicas graves. Os exames laboratoriais mais utilizados são Ferritina sérica, saturação de transferrina, capacidade total de ligação de ferro (TIBC). O acompanhamento frequente desses exames permite o ajuste adequado do tratamento quelante, minimizando o risco de complicações associadas à toxicidade do ferro em pacientes com transfusões crônicas (PORTER., 2013).



O priapismo na AF é decorrente do acúmulo de hemácias em forma de foice nos corpos cavernosos do pênis, ocasionando obstrução do fluxo venoso local. Sua incidência pode alcançar até 100% dos indivíduos do sexo masculino ao longo da vida. Clinicamente, essa condição pode se apresentar na forma intermitente, com episódios que duram entre 30 minutos e 4 horas, ou na forma prolongada, caracterizada por ereções que ultrapassam 4 horas de duração, com risco de evolução para fibrose do tecido peniano e disfunção erétil permanente. O manejo inicial do priapismo inclui hidratação venosa adequada, estimulação da micção espontânea, administração de analgésicos para alívio da dor e, quando indicado, a utilização de agonistas adrenérgicos, como a etilefrina. Em casos de priapismo prolongado e refratário às medidas clínicas, é necessária intervenção cirúrgica com drenagem dos corpos cavernosos para evitar danos estruturais permanentes (BÓ, Renata Lima et al., 2020).

Úlceras localizadas nos membros inferiores representam a manifestação dermatológica mais prevalente entre os indivíduos com AF, sendo frequentemente debilitantes, afetando em sua maioria, pessoas jovens. Caracterizam-se por dor persistente de intensidade significativa e por apresentarem alta taxa de recorrência, o que compromete substancialmente a qualidade de vida dos pacientes. Além disso, estão frequentemente associadas a sintomas depressivos e implicam em aumento expressivo dos custos com cuidados médicos contínuos. A doença venosa crônica (DVC) tem envolvimento na fisiopatologia dessas úlceras. A ausência de comprometimento cicatricial em outras regiões do corpo sugere que fatores anatômicos e hemodinâmicos locais exercem papel determinante no desenvolvimento das lesões. Estudos comparativos demonstraram que pacientes com AF apresentam tempos de enchimento venoso reduzidos na região do tornozelo durante atividades físicas, quando comparados a indivíduos sem a doença. Essa alteração foi ainda mais pronunciada em pacientes que apresentavam úlceras ativas. Esses dados sustentam a hipótese de que a insuficiência valvar venosa no sistema de drenagem do tornozelo, associada a uma elevação crônica da pressão venosa local, favorece tanto o retardo do processo cicatricial quanto a formação recorrente das úlceras nos membros inferiores em portadores de AF (GRANJA et al., 2020).



O hemograma é a etapa inicial do diagnóstico laboratorial da AF, permitindo identificar hemácias falcizadas no esfregaço sanguíneo e leucocitose. Na heterozigose HbS-beta-talassemia, observam-se VCM e CHCM reduzidos devido à diminuição dos níveis de hemoglobina por fagocitose das hemácias anormais. O teste de falcização avalia a presença de drepanócitos após indução da desoxigenação. Trata-se de exame de triagem sujeito a interferências, como técnica inadequada, conservação dos reagentes e interpretação do observador. O teste de solubilidade detecta a insolubilidade da HbS, manifestada por opacidade no filtro de papel, mas não é indicado para neonatos devido à predominância de HbF e risco de falso-negativo. A eletroforese alcalina em acetato de celulose distingue HbA, HbF, HbS e HbC, mas pode haver sobreposição de bandas. Por isso, a eletroforese ácida em ágar citrato ou agarose é necessária para confirmação, identificando com precisão as hemoglobinas presentes. A cromatografia líquida de alta performance (HPLC), automatizada, detecta e quantifica variantes hemoglobínicas com rapidez e precisão, sendo eficaz no diagnóstico das hemoglobinopatias. A focalização isoelétrica, também automatizada, separa e identifica as hemoglobinas por seus pontos isoelétricos, proporcionando diagnóstico qualitativo e quantitativo preciso (ALMEIDA, Renata Araujo, 2017).

## **TRATAMENTO**

O diagnóstico precoce da AF permite o início imediato do tratamento, aumentando as possibilidades de controle dos sintomas e aprimorando a qualidade de vida do paciente. O paciente necessita de um tratamento preventivo que trate tanto dos sintomas agudos quanto dos crônicos da AF, este tratamento abrange orientação genética, formação dos familiares e do paciente, acompanhamento da evolução da enfermidade, suplementação com ácido fólico (vitamina do complexo B), exames frequentes para detectar complicações ligadas à vaso-obstrução, avaliação constante da severidade da anemia, transfusões sanguíneas, administração de hidroxiúrea (HU) e como opção terapêutica, o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) (FERRAZ; WEILER, 2012).

Para otimizar o manejo da AF, várias terapias inovadoras têm surgido recentemente. O voxelotor é um medicamento oral que combate a anemia ao se ligar reversivelmente à subunidade  $\alpha$  da hemoglobina, aumentando sua afinidade pelo



oxigênio, impedindo a desoxigenação da HbS e sua polimerização. Isso evita a deformação dos eritrócitos, reduzindo hemólise, anemia e crises vaso-oclusivas. Sem interferir na inflamação ou adesão celular, é uma terapia complementar. O estudo GBT440-001 (fase 1/2, randomizado, duplo-cego, placebo) avaliou segurança, tolerância, farmacocinética e eficácia do voxelotor em adultos com AF e indivíduos saudáveis (18–60 anos,  $\geq 50$  kg). Na fase de 28 dias, 10 receberam 500 mg/dia, 12 tomaram 700 mg/dia, 6 1000 mg/dia e 10 foram placebo, já na de 90 dias, 6 tomaram 700 mg/dia, 6 tomaram 900 mg/dia e 4 foram placebo. Quatro pacientes da fase anterior participaram de uma extensão aberta de seis meses (900 mg/dia). Foram avaliadas Hb, bilirrubina indireta, reticulócitos, DHL e hemácias falciformes, dos 54 participantes, 22% usavam hidroxiureia. Hb inicial: 7,9–9,1 g/dL; maioria com ao menos uma CVO no ano anterior. Após 28 dias, todas as doses reduziram bilirrubina indireta, reticulócitos e hemácias falciformes (–56,4% a –45,7%). Hb aumentou com 500 mg (+0,4 g/dL) e 700 mg (+0,7 g/dL), sem mudanças com 1000 mg ou placebo. O estudo de 28 dias não teve comparações estatísticas. Com uso por  $\geq 90$  dias (700–900 mg/dia), Hb aumentou +1 g/dL no grupo ativo e –0,1 g/dL no placebo ( $P < 0,05$ ), com melhora nos marcadores de hemólise. Apesar dos resultados positivos, o número de pacientes foi pequeno (38 em 28 dias, 16 em 90 dias) e o acompanhamento curto. Efeitos colaterais foram leves a moderados (dor de cabeça, diarreia, vermelhidão); apenas um interrompeu. Não houve crises durante o uso, e os poucos eventos ocorreram após a interrupção. Não houve reações graves, eventos de grau 3 ou aumento de toxicidade. O voxelotor foi bem tolerado mesmo com uso superior a 90 dias (HOWARD et al., 2019).

Complementando essas observações clínicas, foi realizada uma análise detalhada dos perfis farmacocinético (PK) e farmacodinâmico (PD) do voxelotor em voluntários saudáveis e pacientes com AF, demonstrando uma farmacocinética linear e previsível, com alta afinidade pelas hemácias e meia-vida favorável de 38 horas, permitindo administração em dose única diária. A porcentagem de hemoglobina modificada aumentou proporcionalmente à dose, confirmando a eficácia do mecanismo de ação ao manter a hemoglobina em sua forma oxigenada e inibir a polimerização da HbS. No estudo farmacocinético, observou-se absorção rápida ( $T_{max}$  de 2 horas no plasma), ampla distribuição e acúmulo nas hemácias (relação sangue/plasma de 16,6), reforçando sua especificidade como modulador da hemoglobina. A correlação entre os



níveis plasmáticos e a porcentagem de hemoglobina modificada validou a previsibilidade da resposta terapêutica, ponto fundamental para o escalonamento de dose em fases clínicas avançadas (HUTCHALEELAHA et al.,2019).

O crizanlizumabe, um anticorpo monoclonal que age de forma específica na P-selectina – proteína essencial na adesão das células sanguíneas às paredes dos vasos – exemplifica isso. Ao interromper essa ligação, o crizanlizumabe diminui a ocorrência das crises de dor (crises vaso-oclusivas ou CVOs) em pacientes com AF. (ALI et al., 2020).

A pesquisa SOLACE-adultos, teve como objetivo avaliar os perfis farmacocinéticos, farmacodinâmicos, a segurança e a eficácia do crizanlizumabe em pacientes com AF com histórico de crises vaso-oclusivas (CVOs). Esse estudo clínico de fase II, aberto e multicêntrico, incluiu pacientes entre 16 e 70 anos que tiveram pelo menos uma CVO nos 12 meses anteriores. Os participantes foram divididos em dois grupos: um recebeu 5 mg/kg (56% mulheres; média de idade de 32 anos) e o outro 7,5 mg/kg (50% mulheres; média de idade de 27 anos). A administração intravenosa durou cerca de 30 minutos, com duração média do tratamento de 104,7 semanas para o grupo de 5 mg/kg e 85,7 semanas para o de 7,5 mg/kg. Após a infusão, os níveis séricos da medicação aumentaram significativamente e se mantiveram estáveis por até 6 horas, sem acúmulo entre as semanas 1 e 15. A ligação da P-selectina com seu receptor foi inibida de forma eficaz, confirmando a ação do medicamento. A taxa anual mediana de CVOs caiu de 4,0 para 2,25 no grupo de 5 mg/kg e de 2,0 para 1,16 no grupo de 7,5 mg/kg, sendo que 9 pacientes do grupo de menor dose e 5 do grupo de maior dose não apresentaram nenhuma CVO durante o tratamento. Os efeitos colaterais mais comuns foram dor de cabeça, febre e hipocalemia. Complicações graves foram observadas em 37,8% dos 45 participantes do grupo de 5 mg/kg e em 25% dos 24 pacientes do grupo de 7,5 mg/kg, sem relação direta com o medicamento. Infecções ocorreram em 57,8% dos pacientes do grupo de 5 mg/kg (26 pessoas) e em 41,7% do grupo de 7,5 mg/kg (10 pessoas), também sem relação com o crizanlizumabe. Reações fortes durante a infusão foram raras, e não houve formação de anticorpos contra o medicamento, indicando segurança imunológica e boa tolerabilidade durante o tratamento contínuo, com média de até 104 semanas (Kanter et al.,2022)



O estudo “Avaliando os Benefícios a Longo Prazo da Hidroxiureia em Crianças com Anemia Falciforme: Um Estudo com Evidências do Mundo Real” foi conduzido por Logan G. Spector e colaboradores da *University of Minnesota Medical School*, entre outras instituições de saúde pública dos Estados Unidos. Publicado na revista *Blood Advances*, o trabalho teve como principal objetivo avaliar os benefícios clínicos a longo prazo do uso da hidroxiureia (HU) em crianças com AF, utilizando uma abordagem de dados reais. O público envolvido no estudo compreendeu 2.147 crianças com idades entre 1 e 18 anos, acompanhadas entre os anos de 2010 e 2021 através do banco de dados do sistema público de saúde norte-americano (Medicaid), dentre os participantes, 1.240 (58%) utilizaram hidroxiureia em algum momento, sendo que 304 mantiveram uso contínuo por oito anos ou mais. A hidroxiureia foi prescrita em contexto ambulatorial, considerando-se em uso ativo nos anos em que a prescrição esteve presente em mais de 50% das consultas (com análise de sensibilidade a 80%). Como o estudo não teve acesso direto à dispensação da medicação, a adesão foi inferida a partir do volume corpuscular médio (VCM) — considerado elevado quando superava 110% do valor basal. Clinicamente, o uso de hidroxiureia resultou em redução média de 0,36 visitas ao pronto-socorro por ano (IC95%: -0,57 a -0,16) e 0,84 dias de internação por ano (IC95%: -1,51 a -0,17). Esses efeitos foram ainda mais significativos em crianças que iniciaram o tratamento no primeiro ano de vida, período em que os sintomas da doença são atenuados pela presença da hemoglobina fetal. Em termos laboratoriais, observou-se aumento médio de 0,56 g/dL na hemoglobina (IC95%: 0,39 a 0,73), especialmente nos primeiros anos de tratamento, com valores subindo de cerca de 9,4 para até 10,1 g/dL. Contudo, esse benefício se manteve apenas em pacientes com boa adesão, evidenciada por VCM sustentado acima de 90 fL (em contraste com valores basais médios de 75–80 fL). O mecanismo de ação da hidroxiureia inclui a indução da hemoglobina fetal (HbF), que impede a polimerização da hemoglobina S e a falcização dos eritrócitos, além da redução de leucócitos circulantes, o que contribui para menor inflamação e risco de eventos vaso-oclusivos. Os autores destacaram que os maiores benefícios clínicos e hematológicos foram observados nos pacientes com adesão consistente. Já aqueles com uso irregular apresentaram queda progressiva nos níveis de hemoglobina ao longo do tempo, embora ainda tivessem redução nos atendimentos hospitalares. Em conclusão, o estudo demonstrou que a hidroxiureia é eficaz na redução de complicações e na



melhora dos parâmetros laboratoriais em crianças com AF, desde que seja mantida a adesão ao tratamento. Os pesquisadores reforçaram a importância de estratégias para o monitoramento contínuo e o estímulo à adesão, além de sugerirem mais estudos sobre o uso da hidroxiureia em adultos e em combinação com terapias avançadas, como transplante e edição gênica (SPECTOR, 2024).

Publicada em 6 de fevereiro de 2025 no *American Journal of Clinical Nutrition*, a pesquisa intitulada “Suplementação de ácido fólico em crianças com doença falciforme: um ensaio cruzado randomizado, duplo-cego, de não inferioridade” foi conduzida por pesquisadores da University of British Columbia, do BC Children’s Hospital Research Institute e de outros centros canadenses. O estudo teve como propósito avaliar a eficácia e a segurança da suplementação diária com 1 mg de ácido fólico em crianças de 2 a 19 anos com AF. A amostra incluiu 31 crianças, com mediana de idade de 10 anos e 55% do sexo feminino. O estudo utilizou um modelo clínico do tipo randomizado, duplo-cego, cruzado, no qual os participantes receberam diariamente 1 mg de ácido fólico ou placebo por 12 semanas, seguido de período de “washout” de 12 semanas, e depois trocaram de grupo. A suplementação com ácido fólico resultou em aumento significativo dos níveis de folato nos eritrócitos, passando de uma média de 362,2 para 541,6 nmol/L (sem deficiência), embora o grupo sem suplemento não tenha apresentado deficiência absoluta. No entanto, não foram detectadas diferenças significativas em desfechos clínicos como episódios de dor aguda, transfusões, parâmetros hematológicos (hemoglobina total, VCM, reticulócitos) nem nos marcadores metabólicos relacionados (homocisteína, vitamina B<sub>12</sub>). Reportou também a presença de folato sintético não metabolizado (UMFA) em amostras sanguíneas, detectado em 8 dos participantes após tratamento com ácido fólico, em comparação a 2 no grupo placebo. Embora o impacto do UMFA ainda seja incerto, essa observação gera preocupações e justifica estudos futuros. Em conclusão, o artigo indica que, apesar do aumento dos níveis laboratoriais de folato, não houve impacto nas complicações clínicas da doença durante o período avaliado. O benefício sustentável da suplementação com ácido fólico permanece incerto, e sua rota metabólica não apresentou efeitos adversos significativos, exceto pela presença de UMFA. Os autores sugerem que esses resultados justifiquem uma análise mais aprofundada e de maior



escala (WILLIAMS, 2025).

### **ESTUDOS CLÍNICOS RECENTES COM TMO HAPLOIDÊNTICO EM AF**

O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) consiste na substituição da medula óssea doente por células-tronco saudáveis, capazes de reconstituir a hematopoiese normal do paciente. Esse procedimento pode ser realizado a partir de células-tronco obtidas da medula óssea, do sangue periférico ou do sangue do cordão umbilical (APPELBAUM, 2007).

Um ensaio clínico multicêntrico de fase 2, conduzido por Kassim et al., avaliou o transplante de medula óssea haploidêntico com condicionamento não mieloablativo em pacientes com AF sem doador HLA-idêntico. O protocolo incluiu ATG, fludarabina, irradiação de baixa dose, PTCy e, posteriormente, tiotepa, após observação de falhas iniciais de enxerto. Entre 70 pacientes (32 menores de 18 anos), a sobrevida livre de eventos em dois anos foi de 82,6%, e a sobrevida global, de 94,1%. As falhas de enxerto (11,4%) ocorreram exclusivamente em crianças, com recuperação autóloga. O quimerismo do doador foi sustentado (mediana de 100% até o dia +365), e a maioria dos pacientes estava sem imunossupressão após um ano. As taxas de GVHD aguda e crônica foram de 10%, e a mortalidade foi de 7,1%, associada a infecções. O regime mostrou-se seguro, eficaz e mais acessível do que terapias gênicas, especialmente em adultos, embora ajustes sejam necessários para pacientes pediátricos.

Em estudo multicêntrico de fase 2 conduzido em 19 centros norte-americanos, avaliou-se a eficácia de um regime de condicionamento intensificado seguido de transplante de medula óssea haploidêntico em adultos com AF. Dos 54 participantes elegíveis, 42 receberam o protocolo com globulina antitimócito, fludarabina, ciclofosfamida, tiotepa e irradiação corporal total, seguido de profilaxia com ciclofosfamida pós-transplante, micofenolato mofetil e sirolimo. Após mediana de 37,2 meses de acompanhamento, a sobrevida livre de eventos em dois anos foi de 88,0%, e a sobrevida global, de 95,0%. A falha do enxerto foi registrada em três casos, e as taxas de GVHD aguda grave e GVHD crônica em dois anos foram de 4,8% e 22,4%, respectivamente. Os óbitos (7,4%) ocorreram principalmente por infecções precoces. O protocolo demonstrou ser uma alternativa curativa e viável, com perfil de toxicidade aceitável em adultos com AF, inclusive na ausência de doador HLA-idêntico. (WALTERS



et al.,2025).

Além dos estudos recentes com transplante haploidêntico, o transplante alogênico com doador HLA-idêntico aparentado ainda é considerado o tratamento curativo de primeira linha para a AF, especialmente em crianças. Estudos mostram taxas de sobrevida global superiores a 90% e sobrevida livre de doença acima de 85%, com baixa incidência de GVHD crônica (Dedeken et al., 2014; Walters et al., 2021). Contudo, apenas 15% a 25% dos pacientes dispõem de doador HLA-idêntico. O avanço de protocolos com doadores haploidênticos expandiu o acesso ao transplante, particularmente em populações com baixa representação nos bancos de medula. As diretrizes da *American Society of Hematology* (ASH) e da *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) atualizadas indicam que o transplante pode ser considerado precocemente, mesmo antes da ocorrência de complicações graves, sobretudo quando há risco elevado de lesão orgânica progressiva. Além disso, estudos como o de Fitzhugh et al. (2022) demonstraram que adolescentes e adultos jovens submetidos a transplante com condicionamento reduzido alcançaram engraftment estável com baixa toxicidade. A escolha da fonte de células-tronco também influencia os resultados: a medula óssea tem menor risco de GVHD, enquanto o sangue periférico tem maior taxa de enxertia, porém com risco aumentado de toxicidade. Assim, o TCTH permanece como a opção curativa mais acessível atualmente, especialmente frente aos altos custos das terapias gênicas emergentes. (Dedeken et al., 2014; Walters et al., 2021; Fitzhugh et al., 2022).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Por meio da análise de estudos recentes este trabalho permite compreender profundamente os mecanismos fisiopatológicos e as opções terapêuticas mais atuais para a AF. Entretanto, os avanços mais recentes com o uso de doadores haploidênticos e regimes de condicionamento menos tóxicos ampliaram significativamente o acesso ao transplante, inclusive em populações adultas, com taxas promissoras de sobrevida global e livre de eventos. Além disso, a incorporação de novas terapias farmacológicas, como voxelotor, crizanlizumabe e hidroxiureia, contribuiu para a redução das



manifestações clínicas e melhora da qualidade de vida dos pacientes, reforçando a importância de um tratamento multidisciplinar e individualizado.

Como contribuição, este estudo busca atualizar e consolidar o conhecimento sobre as alternativas terapêuticas disponíveis para a AF, destacando o papel crescente do TCTH na prática clínica e sua viabilidade mesmo na ausência de doadores totalmente compatíveis. Além disso, aponta o potencial transformador de terapias gênicas emergentes, ainda que com limitações relacionadas ao custo e à acessibilidade.

Entretanto, as evidências sobre transplantes em populações adultas com comorbidades e sobre o impacto a longo prazo de terapias gênicas ainda são limitadas e requerem seguimento contínuo. Dessa forma, recomenda-se que futuras pesquisas explorem estratégias de ampliação do acesso ao TCTH no sistema público de saúde, avaliações econômicas comparativas entre transplante e terapias farmacológicas de alta complexidade e estudos multicêntricos de longo prazo com foco na segurança e eficácia das terapias gênicas, especialmente em contextos com menor infraestrutura.

Conclui-se que o transplante de células-tronco hematopoéticas, aliado a terapias farmacológicas emergentes, representa uma mudança de paradigma no manejo da AF. O avanço nos protocolos haploidênticos e as estratégias de ampliação do acesso são fundamentais para transformar o cuidado com esses pacientes, especialmente em sistemas públicos de saúde.

## REFERÊNCIAS

ALI, Muhammad Ashar et al. Efficacy and safety of recently approved drugs for sickle cell disease: a review of clinical trials. **Experimental Hematology**, [S.L.], v. 92, p. 11- 18, dez. 2020. Elsevier BV. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2020.08.008>

APPELBAUM, F. R. Hematopoietic-cell transplantation at 50. **New England Journal of Medicine**, v. 357, n. 15, p. 1472-1475, 2007. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMp078166> . Acesso em: 4 julho de 2025.

ALMEIDA, Renata Araujo de; BERETTA, Ana Laura Remédio Zeni. Anemia falciforme e abordagem laboratorial: uma breve revisão de literatura. **Revista Brasileira de Análises**



*Clínicas*, v. 49, n. 2, p. 131–134, 2017. Disponível em: <https://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2017/08/RBAC-vol-49-2-2017-ref.-530-finalizado.pdf>. Acesso em: 16 de junho de 2025.

BENFATO, M. S. et al. A fisiopatologia da anemia falciforme. *Infarma - Ciências Farmacêuticas, Porto Alegre*, v. 19, n. 1/2, 2007. Disponível em: <https://cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/10/infa03.pdf>. Acesso em: 20 junho de 2025.

BÓ, Renata Lima; CALDAS, Fábio Félix; FERREIRA, Marcelo Rufino. Manejo das complicações agudas da doença falciforme. *Revista Médica de Minas Gerais, Belo Horizonte*, v. 30, n. 2, p. 180–181, 2020. Disponível em: <https://revistas.usp.br/rmrp/article/view/180/181>. Acesso em: 27 junho de 2025.

BRANDOW, A. M.; LIEM, R. I. Avanços no diagnóstico e tratamento da doença falciforme. *Journal of Hematology & Oncology*, v. 15, p. 20, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01237-z>. Acesso em: 10 de maio de 2025.

CORDOVIL, K. et al. Revisão das propriedades medicinais de *Cajanus cajan* na doença falciforme. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais, Campinas*, v. 17, n. 4, supl. III, p. 1199-1207, abr. 2015. <https://www.scielo.br/j/rbpm/a/hyBMLMXfCknGbPQjpkmxZrg/>. Acesso em: 4 de fevereiro de 2025.

DARBARI, D. S. et al. The vaso-occlusive pain crisis in sickle cell disease: definition, pathophysiology, and management. *Eur J Haematol*, v. 105, n. 3, p. 237-246, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31851926/>. Acesso em: 7 de maio de 2025.

DEDEKEN, L. et al. Haematopoietic stem cell transplantation for severe sickle cell disease in childhood: a single centre experience of 50 patients. *British Journal of Haematology*, v. 165, n. 3, p. 402-408, nov. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24433465/>. Acesso em: 30 de janeiro de 2025.



FEISTAUER, M. et al. Anemia falciforme: da etiologia à cura. In: **CONGRESSO DE PESQUISA E EXTENSÃO DA FSG, 2.**, 2014, Caxias do Sul. Anais [...]. Rio Grande do Sul: FSG, 2014.

FERRAZ, F. N.; WEILER, E. B. Uma abordagem sobre o uso da hidroxiuréia e do transplante de células-tronco hematopoiéticas no tratamento da anemia falciforme. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR, Umuarama**, v. 16, n. 1, p. 51-58, jan./abr. 2012. Disponível em: <https://unipar.openjournalsolutions.com.br/index.php/saude/article/view/4567>.

Acesso em: 25 de janeiro de 2025.

FERRAZ, S. T. Acompanhamento clínico de crianças portadoras de anemia falciforme em serviços de atenção primária em saúde. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 22, n. 3, p. 315-320, out. 2012. Disponível em: [https://www.researchgate.net/profile/SabrineGrunewald/publication/288837371\\_Clinical\\_followup\\_of\\_children\\_with\\_sickle\\_cell\\_disease\\_at\\_primary\\_health\\_care\\_centers/links/56867bde08ae1e63f1f57f47/Clinical-follow-up-of-children-with-sickle-cell-disease-at-primary-health-care-centers.pdf](https://www.researchgate.net/profile/SabrineGrunewald/publication/288837371_Clinical_followup_of_children_with_sickle_cell_disease_at_primary_health_care_centers/links/56867bde08ae1e63f1f57f47/Clinical-follow-up-of-children-with-sickle-cell-disease-at-primary-health-care-centers.pdf). Acesso em: 10 fevereiro de 2025.

FITZHUGH, C. D. et al. Outcomes after transplantation in adolescents and young adults with sickle cell disease. **New England Journal of Medicine**, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm11113118> Acesso em: 03 março de 2025.

GRANJA, Paula Dadalti; QUINTÃO, Samuel Braulio Magalhães; PERONDI, Franciele; LIMA, Rosemary Bacellar Ferreira de; MARTINS, Cláudia Labriola de Medeiros; MARQUES, Marcos Arêas; OLIVEIRA, Julio Cesar Peclat de. Úlceras de perna em pacientes com anemia falciforme. **Journal of Vascular Brasileiro, Niterói**, v. 19, e20200054, 2020. Disponível em <https://doi.org/10.1590/1677-5449.200054> Acesso em: 4 de maio de 2025.

HIGGINS, T. et al. Avanços no manejo da doença falciforme: novos conceitos e



horizontes futuros. *Journal of Pediatric Pharmacology & Therapeutics*, v. 27, n. 3, p. 206–213, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.5863/1551-6776-27.3.206>. Acesso em: 15 de março de 2025.

HOWARD, Jo; HEMMAWAY, Claire J.; TELFER, Paul; LAYTON, D. Mark; PORTER, John; AWOGBADE, Moji; MANT, Timothy; GRETHER, Daniel D.; DUFU, Kobina; HUTCHALEELAHA, Athiwat; PATEL, Mira; SIU, Vincent; DIXON, Sandra; LANDSMAN, Noel; TONDA, Margaret; LEHRER-GRAIWER, Joshua. A phase 1/2 ascending dose study and open-label extension study of voxelotor in patients with sickle cell disease. *Blood, Baltimore*, v. 133, n. 17, p. 1865–1875, 25 abr. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6484388/>. Acesso em: 22 de abril de 2025.

HUTCHALEELAHA, Athiwat 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, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30743314/>. Acesso em: 1 julho de 2025.

KANTER, J. et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and efficacy of crizanlizumab in patients with sickle cell disease. *Blood Advances*, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022008209>. Acesso em: 12 de abril de 2025.

LORENZON, B. F.; NARDIN, J. M.; PESENTI, E. C. Mecanismos fisiopatológicos pulmonares em pacientes acometidos de anemia falciforme. *Cadernos da Escola de Saúde, Curitiba*, v. 2, n. 14, p. 71-86, ago. 2015. Disponível em: <https://portaldeperiodicos.unibrasil.com.br/index.php/cadernossaude/article/view/2443>. Acesso em: 1 de junho de 2025.

PORTER, John B. Consequences and management of iron overload in sickle cell disease. Hematology. *American Society of Hematology*. Education Program, v. 2013, n. 1, p. 447–456, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2013.1.447> Acesso em: 22 de maio de 2025.



RAMOS, J. T. et al. Mortalidade por doença falciforme em estado do nordeste brasileiro. **Revista de Enfermagem do Centro-Oeste Mineiro, Bahia**, v. 5, n. 2, p. 1604-1612, maio/ago. 2015. Disponível em: <http://www.seer.ufsj.edu.br/index.php/recom/article/view/859/862>. Acesso em: 3 de julho de 2025.

RODRIGUES, A. S. N.; NASCIMENTO, R. E.; CASTELO, N. M. Traço falciforme: o impacto na saúde pública. **Ciência Equatorial, Macapá**, v. 2, n. 2, jun./dez. 2012.

ROSTAMI, T. et al. Transplante de células-tronco hematopoéticas na doença falciforme: uma revisão multidimensional. **Cell Transplantation**, v. 33, p. 1–12, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/09636897241246351>. Acesso em: 12 de junho de 2025.

SALINAS CISNEROS, G.; THEIN, S. L. Avanços recentes no tratamento da doença falciforme. **Frontiers in Physiology**, v. 11, p. 435, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00435>. Acesso em: 30 de março de 2025.

SPECTOR, L. G. et al. Avaliação dos benefícios a longo prazo da hidroxiureia em crianças com anemia falciforme: um estudo com evidências do mundo real. **Blood Advances**, p. 1–10, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023013146>. Acesso em: 25 de abril de 2025

STEINBERG, M. H.; KULASEGARAN, I.; MOHAMMED, S.; et al. Standard management of sickle cell disease. **Hematology/Oncology Clinics of North America, Philadelphia**, v. 34, n. 1, p. 1–20, 2020. Disponível em: [https://journals.lww.com/hosct/fulltext/2020/13020/standard\\_management\\_of\\_sickle\\_cell\\_disease.8.aspx](https://journals.lww.com/hosct/fulltext/2020/13020/standard_management_of_sickle_cell_disease.8.aspx). Acesso em: 27 junho de 2025.

NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE (NHLBI). *Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease: Expert Panel Report, 2014*. Bethesda: NHLBI/NIH, 2014. Disponível em: <https://www.nhlbi.nih.gov/sites/default/files/media/docs/sickle->



[cell-disease-report%20020816\\_0.pdf](#). Acesso em: 4 julho de 2025.

VIEIRA, A. P. R.; ALMEIDA, L. N. R. Doenças falciformes: do diagnóstico ao tratamento. **Revista Saúde**, v. 4, n. 1-2, p. 05-12, jan./dez. 2013. Disponível em: <https://editora.univassouras.edu.br/index.php/RS/article/view/49/pdf> . Acesso em: 9 de junho de 2025.

WALTERS, M.; EAPEN, M.; LIU, Y.; EL RASSI, F.; WALLER, E.; LEVINE, J.; STROUSE, J.; ANTIN, J.; PARIKH, S.; BAKSHI, N.; et al. Hematopoietic cell transplant compared with standard care in adolescents and young adults with sickle cell disease. **Blood Advances**, v. 9, p. 955–965, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024013926>. Acesso em: 19 de abril de 2025.

WALTERS, M. C. et al. Hematopoietic cell transplantation for sickle cell disease: current evidence and future directions. **Blood Advances**, v. 5, n. 5, p. 1164–1171, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002902>. Acesso em: 04 jun. 2025.

WILLIAMS, Brock A. et al. Folic acid supplementation in children with sickle cell disease: a randomized double-blind non-inferiority crossover trial. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 121, n. 10, p. 910–920, fev. 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ajcnut.2025.02.001>. Acesso em: 26 de Fevereiro de 2025.

ZAGO, M. A.; PINTO, A. C. S. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, Ribeirão Preto**, v. 29, n. 3, p. 207-214, jul. 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842007000300003> . Acesso em: 12 de maio de 2025,