

Volker Alencar Brito De Medeiros¹;

<https://orcid.org/0009-0001-4217-0118>

Andrielle Maria Lôbo Rodrigues²;

<https://orcid.org/0009-0007-3409-2168>

Any Kaylanne Duarte De Aquino³;

<http://lattes.cnpq.br/0383975598933002>

Bárbara Fernandes Melo⁴;

<http://lattes.cnpq.br/2060134782456116>

Camila Bezerra Nobre⁵;

<http://lattes.cnpq.br/2372103952520072>

Carlos Renan Batista Tomaz⁶;

<http://lattes.cnpq.br/4375048938398331>

Denyd Renan Feitosa De Lima Saraiva⁷;

<https://orcid.org/0009-0006-8948-6888>

Emanuel de Sousa Lima Sampaio⁸;

<http://lattes.cnpq.br/1691194593732004>

Gislanya Eufrásio Carvalho⁹;

<https://orcid.org/0009-0000-6187-6602>

Givaldo De Alencar Lima Júnior¹⁰;

<http://lattes.cnpq.br/8793417176361856>

Iarny Silvestre De Alencar¹¹;

<http://lattes.cnpq.br/1735294470246983>

Isaac Moura Araújo¹²;

<https://orcid.org/0000-0002-6544-0141>

João Vitor Silva Urbano¹³;

<https://orcid.org/0009-0002-4179-0902>

Júlio César Silva^{*14};

<https://orcid.org/0000-0003-3602-3776>

Laura Bianca Ferreira Lopes¹⁵;

<http://lattes.cnpq.br/2588890549924045>

Letícia Alves Novaes¹⁶;

<http://lattes.cnpq.br/0229616970624974>

Lucas Yure Santos da Silva¹⁷;

<https://orcid.org/0000-0003-1183-4767>

Maria Hellen Garcia Novais¹⁸;

<https://orcid.org/0000-0001-9150-0139>

Raul Felipe Oliveira Vêras¹⁹;

<https://orcid.org/0009-0009-6218-1453>

Thaís Pereira Lopes²⁰;

<https://orcid.org/0000-0002-1757-6685>

Vinícius Bezerra De Freitas Pereira²¹.

<http://lattes.cnpq.br/1452926939953353>

RESUMO: A anemia falciforme é uma doença genética hereditária caracterizada pela produção de hemoglobina S (HbS), o que compromete a circulação sanguínea e causa crises dolorosas, lesões em órgãos e outras complicações. As opções terapêuticas convencionais incluem o uso de hidroxiureia e o transplante de medula óssea; entretanto, ambas as abordagens possuem limitações significativas. Com o avanço da terapia gênica, surgem alternativas promissoras que visam corrigir a base genética da doença. Este estudo tem como objetivo investigar os fatores que influenciam a eficácia e a segurança da terapia gênica para a anemia falciforme, com foco nas variáveis genéticas e socioeconômicas que impactam a resposta dos pacientes ao tratamento. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada a partir da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), onde foram selecionadas publicações dos últimos cinco anos que abordam a relação entre terapia gênica e anemia falciforme. Para a seleção dos estudos, foram priorizadas revisões sistemáticas e pesquisas diagnósticas e prognósticas, incluindo apenas textos completos. A análise será conduzida de forma qualitativa, buscando sintetizar as evidências científicas sobre as intervenções terapêuticas estudadas e seus impactos na prática clínica.

PALAVRAS-CHAVE: Terapia Gênica. Anemia Falciforme. CRISPR-Cas9.

ABSTRACT: Sickle cell anemia is a hereditary genetic disease characterized by the production of hemoglobin S (HbS), which impairs blood circulation and leads to painful crises, organ damage, and other complications. Conventional therapeutic options include the use of hydroxyurea and bone marrow transplantation; however, both approaches have significant limitations. With advances in gene therapy, promising alternatives have emerged to correct the genetic basis of the disease. This study aims to investigate the factors influencing the efficacy and safety of gene therapy for sickle cell anemia, focusing on the genetic and socioeconomic variables that impact patients' response to treatment. This is an integrative literature review conducted using the Virtual Health Library (BVS), selecting publications from the last five years that discuss the relationship between gene therapy and sickle cell anemia. Systematic reviews and diagnostic and prognostic studies were prioritized, including only full-text articles. The analysis will be conducted qualitatively, aiming to synthesize scientific evidence on the therapeutic interventions studied and their impacts on clinical practice.

KEY-WORDS: Gene Therapy. Sickle Cell Anemia. CRISPR-Cas9.

INTRODUÇÃO

A anemia falciforme é uma doença genética hereditária de alta morbidade e mortalidade, que afeta principalmente populações de ascendência africana e outras regiões endêmicas para a malária, como o Oriente Médio, o sul da Ásia e algumas partes do Mediterrâneo. A doença resulta de uma mutação no gene HBB, levando à produção da hemoglobina S (HbS), uma variante anômala da proteína que compromete a integridade das hemácias. Sob condições de baixa oxigenação, as moléculas de HbS polimerizam-se, alterando a forma das células vermelhas do sangue para um formato alongado e rígido, causando bloqueios vasculares e crises vaso-oclusivas dolorosas. Além da dor crônica, a anemia falciforme pode levar a complicações graves como insuficiência orgânica, acidente vascular cerebral e infecções recorrentes (Carvalho, 2023).

Apesar dos avanços no tratamento, as opções terapêuticas continuam limitadas. A hidroxiureia, aprovada pela Food and Drug Administration (FDA), aumenta a produção de hemoglobina fetal (HbF) e reduz a incidência de crises vaso-oclusivas, mas sua eficácia é variável e seus efeitos adversos podem ser significativos. O transplante de células-tronco hematopoéticas é a única opção curativa, mas enfrenta desafios como a necessidade de um doador compatível e o risco de rejeição imunológica e complicações pós-transplante (Larkin, 2022).

Nos últimos anos, a terapia gênica emergiu como uma alternativa promissora ao abordar a raiz genética da doença. A tecnologia CRISPR-Cas9 tem se destacado por

permitir a edição precisa do gene BCL11A, regulador da expressão da HbF, o que possibilita reverter o fenótipo falciforme e restaurar a função eritrocitária normal. Além disso, o uso de vetores lentivirais para inserção de genes terapêuticos também tem sido explorado, embora apresente desafios como o risco de inserções genômicas indesejadas *off-target* e efeitos adversos a longo prazo (Carvalho, 2023).

O problema central desta pesquisa é analisar os fatores que determinam a eficácia e a segurança da terapia gênica para anemia falciforme, levando em conta as diferentes abordagens de edição gênica e as características individuais dos pacientes, incluindo fatores genéticos e ambientais. Conforme discutido na literatura, as variações genéticas em moduladores da hemoglobina fetal (HbF), como BCL11A, exercem um papel fundamental na resposta terapêutica, favorecendo a reativação da HbF e contribuindo para a mitigação dos sintomas da doença. Além disso, fatores ambientais, como a desigualdade no acesso a serviços de saúde e infraestrutura médica limitada, influenciam diretamente a disponibilidade e a efetividade dessa terapia inovadora. A ausência de centros especializados e os altos custos associados ao tratamento representam barreiras significativas, reforçando a necessidade de estratégias que promovam maior equidade na implementação da terapia gênica. (Badawy *et al.*, 2019; Williams; Esrick, 2021).

REVISÃO DE LITERATURA

Anemia Falciforme: Definição e Histórico do Problema

A anemia falciforme é uma doença hereditária do sangue caracterizada por uma mutação no gene da β -globina, resultando na produção da hemoglobina S (HbS). Sob condições de baixa oxigenação, essa hemoglobina sofre polimerização, causando a deformação dos eritrócitos, que adquirem um formato de foice. Essa alteração estrutural leva à obstrução dos vasos sanguíneos, anemia hemolítica e diversas complicações sistêmicas (Rós *et al.*, 2023; Williams; Esrick, 2021).

A doença falciforme tem maior prevalência em regiões onde a malária é endêmica, como a África Subsaariana, o Oriente Médio, a Índia e partes da América do Sul. A seleção natural favoreceu a manutenção do gene da hemoglobina S devido à proteção parcial conferida contra a malária em indivíduos heterozigotos (Makani; Luzzatto, 2023).

A relação entre a hemoglobina anormal e os sintomas clínicos foi descrita pela primeira vez em 1910 pelo médico James Herrick, que observou glóbulos vermelhos em formato de foice no sangue de um paciente com quadro de anemia grave. Posteriormente, estudos genéticos confirmaram que a doença é causada por uma mutação pontual no gene HBB, localizado no cromossomo 11 (Monus *et al.*, 2019).

A descoberta da estrutura da hemoglobina e sua relação com a doença falciforme foi um marco importante para a biologia molecular e a medicina. Em 1949, Linus Pauling demonstrou que a anemia falciforme é uma doença molecular, sendo a primeira condição

médica associada a uma alteração proteica hereditária. Na década de 1950, Vernon Ingram identificou a substituição do aminoácido glutamato por valina na sexta posição da cadeia β da hemoglobina, elucidando a base molecular da doença (Makani; Luzzatto, 2023).

Ao longo do século XX, avanços na genética e na hematologia permitiram o desenvolvimento de estratégias terapêuticas para o manejo da doença falciforme. O transplante de células-tronco hematopoéticas foi identificado como uma opção curativa, mas sua aplicação é limitada pela dificuldade de encontrar doadores compatíveis.

Paralelamente, tratamentos como a hidroxiureia surgiram para aumentar a produção de hemoglobina fetal e reduzir as crises falciformes (Telen, 2020).

No início do século XXI, novas abordagens terapêuticas foram desenvolvidas, incluindo a edição genética com CRISPR-Cas9. Essa tecnologia visa corrigir a mutação causadora da doença ou modular genes reguladores da hemoglobina fetal, oferecendo perspectivas promissoras para um tratamento definitivo. Ensaios clínicos recentes demonstram avanços significativos, ainda que desafios relacionados à segurança e à acessibilidade dessas terapias precisem ser superados (Carvalho, 2023).

Tratamentos Tradicionais: Transfusões e Hidroxiureia

As transfusões sanguíneas e a hidroxiureia são os principais tratamentos tradicionais para a anemia falciforme, auxiliando no manejo dos sintomas e na prevenção de complicações graves. Ambos desempenham um papel fundamental na melhora da qualidade de vida dos pacientes, apesar de apresentarem desafios e efeitos adversos (Telen, 2020).

As transfusões sanguíneas são amplamente utilizadas para reduzir a proporção de glóbulos vermelhos falciformes na circulação. Esse procedimento melhora a oxigenação tecidual e previne complicações como crises vaso-oclusivas e acidentes vasculares cerebrais. As transfusões podem ser administradas de forma episódica, para tratar crises agudas, ou regularmente, como terapia preventiva em pacientes de alto risco. No entanto, a terapia transfusional a longo prazo pode levar à sobrecarga de ferro no organismo, exigindo o uso de agentes quelantes (substâncias químicas capazes de se ligar a íons metálicos por meio de múltiplas ligações coordenadas, formando complexos estáveis chamados complexos de quelato) para evitar toxicidade hepática e cardíaca (Williams; Esrick, 2021).

A hidroxiureia foi introduzida na década de 1990 como uma terapia modificadora da doença falciforme. Esse medicamento estimula a produção de hemoglobina fetal (HbF), que inibe a polimerização da hemoglobina S e reduz a formação de glóbulos vermelhos falciformes. O uso contínuo da hidroxiureia demonstrou reduzir a frequência de crises dolorosas, a necessidade de hospitalizações e melhorar a sobrevida dos pacientes. No entanto, a adesão ao tratamento pode ser um desafio devido a possíveis efeitos colaterais, como mielossupressão -diminuição da atividade da medula óssea- e úlceras cutâneas (Carvalho, 2023).

Embora as transfusões e a hidroxiureia sejam eficazes no manejo da anemia falciforme, ambos os tratamentos apresentam limitações. As transfusões podem levar a aloimunização -formação de anticorpos quando ocorre exposição do indivíduo a antígenos não próprios- e sobrecarga de ferro, enquanto a hidroxiureia exige monitoramento rigoroso para evitar complicações hematológicas. Assim, a busca por novas abordagens terapêuticas continua sendo um objetivo central da pesquisa médica para ampliar as opções de tratamento e garantir melhor qualidade de vida aos pacientes (Makani; Luzzatto, 2023).

Terapia Gênica como Alternativa Curativa

Primeiras Abordagens: Vetores Virais

As primeiras abordagens terapêuticas para a modificação genética da anemia falciforme envolveram o uso de vetores virais para a introdução de genes terapêuticos nas células-tronco hematopoéticas dos pacientes. Os vetores virais foram amplamente estudados devido à sua capacidade de inserir material genético de forma estável no genoma das células-alvo (Magrin *et al.*, 2022).

Os estudos iniciais utilizaram vetores lentivirais para introduzir uma cópia funcional do gene da β -globina, possibilitando a produção de hemoglobina normal e reduzindo a presença da hemoglobina S, característica da anemia falciforme. Essa estratégia foi avaliada em ensaios clínicos, demonstrando que os pacientes tratados apresentaram níveis sustentáveis de hemoglobina normal e redução significativa das crises vaso-oclusivas (Magrin *et al.*, 2022).

No entanto, desafios como a variabilidade na expressão do gene inserido e o risco de inserção gênica em locais indesejados foram identificados, exigindo aprimoramentos na tecnologia dos vetores virais. Além disso, o alto custo da terapia gênica baseada nesses vetores representa uma barreira para a ampla aplicação clínica, especialmente em populações mais vulneráveis (Williams; Esrick, 2021).

Apesar dessas limitações, o desenvolvimento de vetores virais mais seguros e eficientes continua sendo uma prioridade na pesquisa genética. Avanços recentes incluem a engenharia de vetores com elementos reguladores mais precisos para controlar a expressão do gene terapêutico e minimizar efeitos adversos. A terapia gênica baseada em vetores virais representa uma das abordagens mais promissoras para o tratamento definitivo da anemia falciforme e de outras hemoglobinopatias (Makani; Luzzatto, 2023).

Avanço com a Tecnologia CRISPR-Cas9

A tecnologia CRISPR-Cas9 revolucionou a abordagem terapêutica para a anemia falciforme, oferecendo uma alternativa promissora à terapia gênica baseada em vetores virais. Essa ferramenta de edição genética permite a modificação precisa do DNA, corrigindo

mutações no gene HBB ou regulando a expressão de genes envolvidos na produção de hemoglobina fetal (Carvalho, 2023).

Estudos demonstraram que a modulação da expressão do gene BCL11A por meio do CRISPR-Cas9 pode reativar a produção de hemoglobina fetal (HbF), o que ajuda a reduzir a formação de glóbulos vermelhos falciformes e as complicações associadas à doença. Assim, estratégias para modular a expressão desse gene foram investigadas, levando ao desenvolvimento da terapia Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR), cuja tradução seria “repetições palindrômicas curtas agrupadas e regularmente espaçadas” para reativação da hemoglobina fetal em pacientes adultos. Ensaios clínicos iniciais mostraram que pacientes tratados com essa abordagem apresentaram níveis aumentados de HbF e redução significativa dos episódios vaso-oclusivos (Carvalho, 2023; Makani; Luzzatto, 2023).

O estudo clínico conduzido pela Novartis com a terapia gênica OTQ923 utilizou a tecnologia CRISPR-Cas9 para modificar células-tronco hematopoéticas autólogas, promovendo a expressão de hemoglobina fetal. Os resultados indicaram engajamento bem-sucedido das células modificadas nos três pacientes tratados, com níveis de hemoglobina fetal variando entre 19% e 27%, um aumento substancial em relação aos valores pré-tratamento de 0,4% a 1,4%. Apesar da melhora clínica observada, os pacientes ainda apresentaram hemólise leve e alguns sintomas da doença, sem efeitos genéticos *off-target* significativos (Carvalho, 2023).

Apesar dos achados promissores, a Novartis decidiu descontinuar o programa de desenvolvimento do OTQ923 em fevereiro de 2023, devido a fatores éticos e gastos com a pesquisa. No entanto, outras empresas continuam a explorar abordagens para aumentar a hemoglobina fetal em pacientes com doença falciforme. Por exemplo, a Vertex e a CRISPR Therapeutics direcionam seus estudos para a modulação direta do gene BCL11A, enquanto a Editas Medicine investiga a modificação dos promotores dos genes HBG1 e HBG2 com nucleases alternativas (Carvalho, 2023).

Um dos principais avanços com o CRISPR-Cas9 foi a aplicação da tecnologia em células-tronco hematopoéticas autólogas. Essas células são coletadas do próprio paciente, editadas geneticamente em laboratório e reintroduzidas no organismo, reduzindo o risco de rejeição imunológica. Resultados preliminares indicam uma incorporação eficiente das células editadas e uma melhora clínica significativa nos pacientes tratados (Badawy *et al.*, 2021; Williams; Esrick, 2021).

Apesar do grande potencial da tecnologia CRISPR-Cas9, desafios ainda precisam ser superados, como a possibilidade de efeitos *off-target* e a necessidade de infraestrutura avançada para realizar a edição genética com segurança. Além disso, o custo elevado dessas terapias representa uma barreira para sua ampla aplicação, especialmente em países onde a anemia falciforme é mais prevalente (Carvalho, 2023; Salcedo, 2021).

Os avanços contínuos na otimização do CRISPR-Cas9, incluindo o desenvolvimento de métodos mais seguros e eficientes de entrega do sistema de edição genética, podem consolidar essa abordagem como uma solução curativa viável para a anemia falciforme. A pesquisa nessa área segue avançando, com o objetivo de tornar essa tecnologia acessível a um maior número de pacientes no futuro (Carvalho, 2023).

Fatores Genéticos e Ambientais na Eficácia da Terapia Gênica

Influência genética: Variações no Gene BCL11A e HbF

A descoberta de que variantes genéticas no locus BCL11A estão associadas a níveis elevados de hemoglobina fetal (HbF) representou um marco na compreensão dos mecanismos que atenuam os sintomas da doença falciforme. O BCL11A é um gene que codifica uma proteína atuante como fator de transcrição - ou seja, uma molécula que ajuda a regular a ativação ou a repressão de outros genes. Em termos simples, o BCL11A funciona como um “interruptor” que, quando ativo, impede a produção de HbF. Estudos demonstraram que indivíduos portadores de certas variações nesse gene podem apresentar níveis mais altos de HbF, o que reduz a frequência das crises dolorosas, já que a HbF interfere na formação da hemoglobina S, responsável pela deformação dos glóbulos vermelhos (Carvalho, 2023).

O gene BCL11A tem um papel central na transição da hemoglobina fetal para a hemoglobina adulta. Durante o desenvolvimento fetal, a HbF é a principal forma de hemoglobina, mas após o nascimento, essa produção normalmente diminui, sendo substituída pela hemoglobina adulta. A ação repressora do BCL11A é fundamental nesse processo, pois ele ajuda a “desligar” a produção de HbF à medida que o organismo amadurece. Essa transição é essencial para o funcionamento adequado do organismo, mas em condições como a doença falciforme, manter níveis elevados de HbF pode ser benéfico, pois a HbF não sofre a polimerização que a hemoglobina S sofre, prevenindo a deformação dos eritrócitos (Makani; Luzzatto, 2023).

Técnicas avançadas de edição gênica, como o CRISPR-Cas9, têm sido empregadas para modular a atividade do BCL11A. O CRISPR-Cas9 é uma ferramenta que permite editar sequências específicas do DNA com alta precisão, possibilitando “desligar” ou modificar genes indesejados. Ao direcionar essa técnica para o BCL11A, os pesquisadores visam reduzir sua atividade repressora, promovendo a reativação da produção de HbF em adultos. Esse aumento na produção de hemoglobina fetal tem se mostrado promissor em reduzir as complicações da doença falciforme, uma vez que a HbF atua de maneira protetora, inibindo a formação da hemoglobina S anormal (Telen, 2020).

Esses avanços científicos não só aprofundam o entendimento dos mecanismos genéticos envolvidos na regulação da hemoglobina, mas também abrem caminho para o desenvolvimento de terapias inovadoras que possam melhorar significativamente a qualidade

de vida dos pacientes com hemoglobinopatias. Apesar de ainda existirem desafios quanto à segurança e à eficiência dessas técnicas de edição gênica, o potencial para transformar o tratamento da doença falciforme é considerável, especialmente ao oferecer uma alternativa que reduz os episódios de crise e melhora os sintomas associados (Telen, 2020).

Condições socioeconômicas e Acesso à Terapia

As condições socioeconômicas desempenham um papel crucial no acesso ao tratamento da anemia falciforme, impactando diretamente a qualidade de vida dos pacientes. Em países de baixa e média renda, onde a prevalência da doença é alta, o acesso a terapias como transfusões sanguíneas, hidroxiureia e transplante de células-tronco hematopoéticas é severamente limitado devido a restrições financeiras e estruturais. Além da escassez de recursos, muitos sistemas de saúde nessas regiões não dispõem de protocolos padronizados para o manejo da doença, resultando em desigualdades significativas no atendimento médico (Rós *et al.*, 2023; Telen, 2020).

O alto custo das terapias inovadoras, como a terapia gênica baseada em vetores virais e a edição genética CRISPR-Cas9, também representa um desafio significativo. O preço elevado desses tratamentos, que podem custar milhões de dólares por paciente, inviabiliza sua ampla implementação, especialmente em países com poucos recursos para a saúde pública.

Além disso, a infraestrutura médica necessária para a aplicação dessas terapias, incluindo laboratórios especializados e equipes médicas treinadas, está concentrada principalmente em países desenvolvidos, criando um abismo entre os avanços científicos e sua acessibilidade para a população mais afetada pela doença falciforme (Carvalho, 2023).

Mesmo tratamentos convencionais, como a hidroxiureia, apresentam barreiras de acesso. Esse medicamento, que demonstrou reduzir significativamente as complicações da anemia falciforme, ainda é subutilizado em muitas regiões devido a custos elevados, falta de disponibilidade e desafios na adesão ao tratamento. A ausência de campanhas educativas eficazes e a desconfiança em relação a medicamentos modernos também contribuem para a baixa utilização da hidroxiureia. Além disso, a escassez de profissionais de saúde capacitados para monitorar e ajustar a dosagem do medicamento representa um obstáculo adicional, especialmente em áreas rurais ou com acesso limitado a serviços médicos especializados (Makani; Luzzatto, 2023).

O avanço das políticas públicas de saúde é essencial para melhorar o acesso às terapias e reduzir as disparidades no tratamento da anemia falciforme. Medidas como programas de triagem neonatal para o diagnóstico precoce, subsídios governamentais para medicamentos essenciais, desenvolvimento de diretrizes clínicas padronizadas e ampliação da rede de atendimento especializado podem contribuir significativamente para a qualidade de vida dos pacientes. Além disso, iniciativas que promovam parcerias entre

governos, instituições de pesquisa e empresas farmacêuticas são fundamentais para tornar os tratamentos mais acessíveis e sustentáveis a longo prazo. A criação de programas de suporte ao paciente, como distribuição gratuita de medicamentos e monitoramento remoto, também pode ajudar a mitigar os desafios enfrentados por indivíduos que vivem em áreas com poucos recursos médicos (Salcedo, 2021).

Estudos Clínicos Recentes e Perspectivas Futuras

A crescente onda de estudos clínicos na área de terapias genéticas e celulares tem trazido resultados promissores, ampliando as perspectivas para o tratamento de doenças hematológicas como a doença falciforme e a beta-talassemia. Esses estudos clínicos - caracterizados por serem pesquisas realizadas com pacientes para avaliar a segurança e eficácia de novas abordagens terapêuticas - permitem transformar avanços laboratoriais em tratamentos potencialmente curativos e mais eficientes para os pacientes (Carvalho, 2023).

Um dos estudos clínicos recentes que ganhou destaque envolveu a terapia gênica OTQ923, desenvolvida pela Novartis. Nesta pesquisa, a tecnologia CRISPR-Cas9 foi utilizada para modificar geneticamente células-tronco hematopoiéticas de pacientes com doença falciforme, com o objetivo de aumentar a produção de hemoglobina fetal (HbF). A hemoglobina fetal é uma forma de hemoglobina que, em níveis elevados, pode neutralizar os efeitos da hemoglobina S - a forma anormal responsável pelos sintomas da doença. Nos ensaios, os níveis de HbF atingiram valores entre 19% e 27% após o tratamento, em comparação aos baixos valores iniciais (entre 0,4% e 1,4%), e os pacientes demonstraram melhora significativa nos sintomas. Apesar desses resultados animadores, o programa OTQ923 foi descontinuado pela Novartis em função de questões éticas e dos altos custos envolvidos na pesquisa (Carvalho, 2023).

Outro estudo clínico notório é o da terapia denominada exa-cel, descrita por Larkin (2022). Nesta abordagem, as células-tronco hematopoiéticas do próprio paciente são coletadas, modificadas geneticamente para aumentar a produção de HbF e, posteriormente, reinfundidas. Os dados preliminares revelaram que, em pacientes com beta-talassemia dependente de transfusão, um único tratamento com exa-cel eliminou a necessidade de transfusões em 42 de 44 casos. Em pacientes com doença falciforme, os ensaios demonstraram a eliminação das crises vaso-oclusivas, com níveis de HbF aumentando de forma significativa e mantendo a hemoglobina total em níveis estáveis e clinicamente satisfatórios ao longo do tempo (Larkin, 2022).

As perspectivas futuras apontam para a evolução das terapias gênicas e celulares, com o objetivo de tornar esses tratamentos mais acessíveis e seguros. Atualmente, a combinação de abordagens - que pode incluir desde a edição direta de genes, utilizando ferramentas como o CRISPR-Cas9, até o emprego de vetores lentivirais para a introdução de genes terapêuticos - está sendo intensamente investigada para superar desafios técnicos,

como a eficiência na entrega do material genético e a minimização de efeitos colaterais. Além disso, os ensaios clínicos em andamento, tanto nos Estados Unidos quanto na Europa, têm ampliado nosso entendimento sobre a duração dos efeitos terapêuticos e os riscos a longo prazo, contribuindo para o desenvolvimento de protocolos que visam garantir uma terapia curativa definitiva e personalizada para cada paciente (Telen, 2020).

Em resumo, os estudos clínicos recentes demonstram avanços significativos no tratamento de hemoglobinopatias, fornecendo dados promissores que abrem caminho para novas abordagens terapêuticas. As pesquisas atuais não apenas ressaltam a viabilidade de técnicas inovadoras, mas também apontam para um futuro onde a combinação de terapias - com base em dados clínicos sólidos e melhorias contínuas nas tecnologias de edição genética - poderá transformar o manejo dessas doenças, promovendo maior qualidade de vida e resultados duradouros para os pacientes (Larkin, 2022).

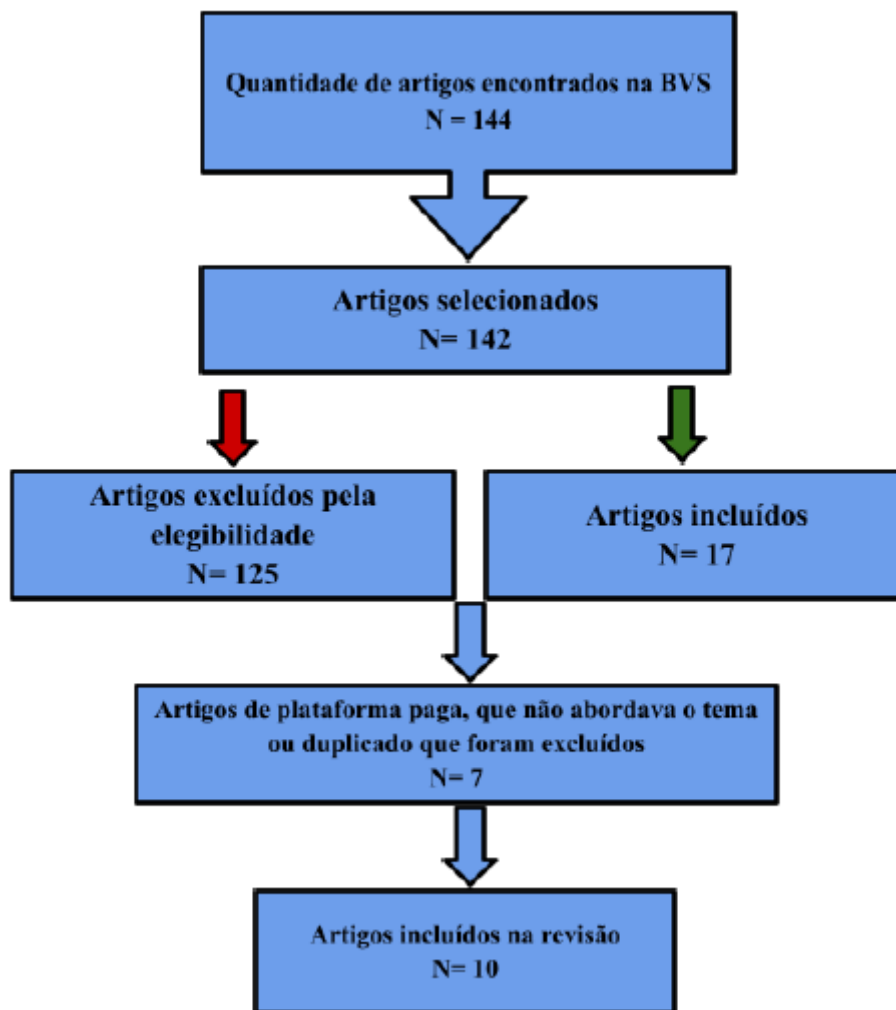
METODOLOGIA

Esta pesquisa trata-se de uma revisão integrativa da literatura, com o objetivo de sintetizar e analisar as evidências científicas sobre a **terapia gênica** no tratamento da **anemia falciforme**. A busca foi realizada na **Biblioteca Virtual de Saúde (BVS)**, utilizando os descritores controlados “Terapia Gênica” e “Anemia Falciforme”, conectados pelo booleano **AND**. Os resultados foram filtrados para incluir apenas estudos publicados nos últimos cinco anos (2018-2023), focando em revisões sistemáticas, estudos diagnósticos e prognósticos, e restringindo a pesquisa a textos completos.

Os critérios de inclusão adotados foram: estudos publicados no período especificado, que abordassem diretamente a terapia gênica como intervenção para anemia falciforme, e que estivessem disponíveis em texto completo. Revisões sistemáticas e estudos de prognóstico e diagnóstico foram priorizados. Foram excluídos artigos que não tratavam da relação entre terapia gênica e anemia falciforme, ou que não atendiam aos critérios de inclusão mencionados.

Inicialmente, foram identificados 144 estudos de texto completo. No entanto, 2 artigos encontravam-se duplicados e, desta forma, foram excluídos do trabalho. Após a triagem de títulos e resumos, 125 artigos foram eliminados por não atenderem aos critérios de inclusão. Os 17 textos completos restantes foram analisados minuciosamente, implicando no resultado final de 10 estudos, uma vez que 7 estavam em plataformas pagas ou não atendiam aos objetivos do trabalho. A análise dos dados foi conduzida de maneira qualitativa, examinando os objetivos, métodos, intervenções e conclusões dos estudos. As contribuições de cada pesquisa para o campo da terapia gênica aplicada à anemia falciforme foram comparadas, considerando seus impactos clínicos e prognósticos. A seguir, apresenta-se o fluxograma que ilustra visualmente a metodologia adotada neste trabalho.

Figura 1. Fluxograma do Processo Metodológico da Revisão Integrativa sobre Terapia Gênica na Anemia Falciforme.



RESULTADOS

Conforme Carvalho (2023) evidencia, os tratamentos tradicionais, como as transfusões sanguíneas e o uso de hidroxiureia, continuam sendo fundamentais no manejo da anemia falciforme, melhorando a oxigenação tecidual e reduzindo crises agudas. Todavia, conforme Badawy et al. (2021), esses métodos apresentam limitações, como a sobrecarga de ferro e a necessidade de monitoramento rigoroso, o que os torna paliativos em termos de tratamento da causa subjacente da doença.

Em contraste, segundo Larkin (2022), as terapias gênicas emergem como uma abordagem inovadora com potencial curativo. As primeiras estratégias utilizando vetores virais demonstraram a viabilidade de inserir uma cópia funcional do gene da β -globina em células-tronco hematopoéticas, embora desafios como a variabilidade na expressão e o risco de inserção gênica indesejada persistam. Segundo Makani e Luzzatto (2023), avanços mais recentes com a tecnologia CRISPR-Cas9, que permite a edição precisa do DNA, têm proporcionado aumentos significativos na produção de hemoglobina fetal (HbF) e redução dos episódios vaso-oclusivos, conforme evidenciado em estudos clínicos com

terapias como OTQ923 e exa-cel. Contudo, os efeitos *off-target*, a segurança a longo prazo e os elevados custos dessas tecnologias ainda são barreiras a serem superadas (Williams; Esrick, 2021).

Outro ponto de destaque refere-se às condições socioeconômicas que impactam o acesso às terapias modernas. Em regiões de baixa e média renda, onde a prevalência da anemia falciforme é elevada, as limitações de infraestrutura e os altos custos restringem a aplicação de abordagens inovadoras, enfatizando a necessidade de políticas públicas e parcerias estratégicas para ampliar a acessibilidade dos tratamentos, consoante Telen (2020).

Como ilustrado na Tabela 1, os achados da revisão de literatura podem ser sintetizados em termos de resultados, desafios, vantagens e observações específicas para cada abordagem terapêutica. Essa tabela reforça a validade dos achados e evidencia o potencial transformador das terapias gênicas, além de destacar as limitações e os aspectos socioeconômicos que influenciam o sucesso dessas intervenções de maneira objetiva.

Tabela 1. Síntese dos achados, desafios, vantagens e observações das abordagens terapêuticas para anemia falciforme.

Abordagem	Achados	Desafios	Vantagens	Observações
Tratamentos Tradicionais (Transfusões e Hidroxiureia)	Melhora na oxigenação tecidual e redução de crises agudas; aumento da produção de HbF com hidroxiureia.	Sobrecarga de ferro, aloimunização, necessidade de monitoramento rigoroso.	Ampla utilização e eficácia comprovada na melhora dos sintomas.	Tratamentos paliativos que não corrigem a causa da doença.
Terapia Gênica com Vetores Virais	Inserção de gene funcional da β -globina em células-tronco; redução de crises vaso-occlusivas.	Variabilidade na expressão e risco de inserção gênica indesejada; alto custo.	Potencial curativo com efeito prolongado.	Necessidade de aprimoramento na tecnologia dos vetores para maior segurança.
Terapia Gênica com CRISPR-Cas9	Edição precisa do DNA, aumento significativo de HbF, redução dos episódios de crise.	Efeitos <i>off-target</i> , questões de segurança a longo prazo, custo elevado.	Intervenções personalizadas com potencial para cura definitiva.	Diversas abordagens estão em desenvolvimento para otimizar a segurança e a eficácia.
Influência Genética (BCL11A e HbF)	Identificação de variantes que elevam HbF, reduzindo crises.	Complexidade na regulação gênica e interação com outros fatores transcricionais.	Possibilita a reativação da HbF em adultos, oferecendo efeito protetor.	Abordagem promissora que reforça a importância da combinação entre genética e terapia clínica.

Estudos Clínicos Recentes e Perspectivas Futuras	Resultados promissores em ensaios clínicos (ex.: OTQ923 e exa-cel) com aumento de HbF e redução de crises.	Desafios éticos, custos elevados e necessidade de dados de longo prazo.	Potencial transformador no manejo das hemoglobino-patias.	Indicam que a combinação de diferentes abordagens pode levar a tratamentos definitivos.
---	--	---	---	---

DISCUSSÃO

Conforme Carvalho (2023), a evolução das técnicas de edição genética, especialmente o uso do CRISPR-Cas9, tem revolucionado as abordagens terapêuticas para doenças genéticas, como a anemia falciforme. Ensaios clínicos recentes, como os realizados com a terapia OTQ923 e a abordagem exa-cel, demonstraram resultados promissores, evidenciando aumentos significativos na produção de hemoglobina fetal (HbF) e uma redução notável dos episódios vaso-oclusivos, o que corrobora os achados de Larkin (2022) e Makani e Luzzatto (2023). Tais resultados ressaltam o potencial da edição genética como uma alternativa curativa, superando as limitações dos tratamentos tradicionais, que, embora eficazes na melhora dos sintomas, permanecem paliativos e associados a complicações como a sobrecarga de ferro e a aloimunização (Rós *et al.*, 2023).

Entretanto, conforme aponta Telen (2020), a implementação da tecnologia CRISPR-Cas9 na edição do genoma humano levanta profundas questões éticas e filosóficas. É imprescindível destacar que os seres humanos não devem ser comparados a modelos animais de laboratório ou organismos geneticamente modificados, como certos vegetais transgênicos. Diante disso, Badawy et al. (2021) cita que somos uma espécie singular, dotada de uma complexidade biológica e cultural que moldou nossa história e identidade. Ao discutir a modificação de embriões, estamos considerando uma alteração permanente na espécie — um assunto que, por décadas, despertou resistência em países desenvolvidos, onde a manipulação de células reprodutivas tem sido rigorosamente debatida e, em muitos casos, restringida.

Além disso, de acordo com Carvalho (2023), embora muitos pesquisadores estejam cientes dos riscos inerentes à edição genética em células reprodutivas, nota-se que nem sempre foram adotadas medidas suficientemente rigorosas para impedir a aplicação indiscriminada dessa tecnologia. Essa postura, que poderia ser interpretada como uma complacência diante dos perigos, potencializa a necessidade de estabelecer salvaguardas éticas e regulamentações internacionais robustas, capazes de direcionar a pesquisa de forma segura e responsável.

A possibilidade de utilizar o CRISPR-Cas9 para editar o DNA humano também suscita inquietações sobre a criação de cenários de “sub-humanos” ou “super-humanos”, configurando uma nova forma de eugenia sofisticada. Tais cenários não apenas abrem espaço para a prática de intervenções que podem privilegiar determinadas características,

mas também carregam o risco de surgimento de doenças ou desvios genéticos imprevistos que poderiam comprometer a saúde das futuras gerações. Essa perspectiva crítica reforça a necessidade de um debate ético contínuo, que equilibre os benefícios terapêuticos com os potenciais riscos de transformar a própria essência do ser humano, conforme destacado por Salcedo (2021).

Ademais, a modificação do DNA humano por meio do CRISPR-Cas9 cria uma “zona cinzenta” que perturba nossa visão de futuro. Por um lado, a tecnologia oferece esperança para centenas de milhares de pessoas acometidas por doenças genéticas, prometendo a cura definitiva de condições até então intratáveis. Por outro lado, trata-se de um empreendimento altamente arriscado, considerando que nosso conhecimento sobre o funcionamento integral do genoma ainda é limitado. Esse cenário demanda cautela extrema, uma vez que os efeitos a longo prazo da edição genética permanecem incertos, e a complexidade das interações genéticas pode revelar consequências inesperadas, de acordo com Telen (2020).

Complementando essas reflexões, a revisão de literatura evidencia que, embora as terapias inovadoras com CRISPR-Cas9 representem um avanço significativo, os desafios técnicos, éticos e socioeconômicos continuam sendo barreiras para a aplicação ampla dessas técnicas. A alta complexidade dos processos de edição, o risco de efeitos *off-target* e os elevados custos associados a essas intervenções reforçam a necessidade de pesquisas contínuas e de uma abordagem multidisciplinar que inclua não apenas a ciência, mas também a ética e políticas públicas robustas. Apenas por meio de um debate amplo e de regulamentações claras poderemos aproveitar os benefícios dessa tecnologia sem comprometer os valores fundamentais que definem nossa humanidade (Magrin *et al.*, 2022).

CONCLUSÃO

Em síntese, conforme Carvalho (2023) e Larkin (2022), a terapia gênica desponta como um dos avanços mais promissores para o tratamento da anemia falciforme, permitindo abordar a raiz genética da doença de maneira precisa e potencialmente definitiva. A partir da análise da literatura científica, observa-se que abordagens como a modulação do gene BCL11A e o uso do CRISPR-Cas9 demonstram resultados encorajadores na reativação da hemoglobina fetal (HbF), reduzindo significativamente as crises vaso-oclusivas e melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

Os ensaios clínicos recentes evidenciam que essas terapias possuem grande potencial curativo, apresentando taxas de sucesso significativas e permitindo a redução da dependência de tratamentos paliativos, como transfusões e o uso de hidroxiureia.

Entretanto, conforme salientado por Telen (2020) e Salcedo (2021), a implementação dessas tecnologias ainda enfrenta desafios consideráveis. A segurança a longo prazo da

edição gênica, a possibilidade de efeitos *off-target* e as limitações estruturais e financeiras que restringem o acesso às terapias inovadoras são questões que precisam ser resolvidas antes que essas intervenções possam ser amplamente aplicadas. Além disso, a discussão ética sobre a manipulação do genoma humano levanta preocupações sobre os limites da ciência e as possíveis implicações da edição genética, especialmente no contexto da modificação de embriões e da criação de desigualdades biológicas entre indivíduos.

Dessa forma, a evolução da terapia gênica deve ser acompanhada de regulamentações rigorosas e um amplo debate bioético, garantindo que seu desenvolvimento beneficie os pacientes sem comprometer valores fundamentais da humanidade. Os avanços científicos devem estar alinhados a políticas públicas que possibilitem o acesso equitativo a essas terapias, evitando que apenas uma parcela privilegiada da população usufrua dos benefícios dessa revolução médica. O futuro da terapia gênica na anemia falciforme é promissor, mas seu sucesso dependerá de um equilíbrio cuidadoso entre inovação, segurança, acessibilidade e responsabilidade ética (Rós *et al.*, 2023).

REFERÊNCIAS

- Badawy, S. M. et al. **A systematic review of quality of life in sickle cell disease and thalassemia after stem cell transplant or gene therapy.** Blood advances, v. 5, n. 2, p. 570–583, 2021.
- Carvalho, T. **Discontinued CRISPR gene therapy for sickle-cell disease improves symptoms.** Nature medicine, v. 29, n. 11, p. 2669–2670, 2023.
- Larkin HD. **Gene Therapy for Sickle Cell Disease, β -Thalassemia Enters Regulatory Reviews.** JAMA. 2022;328(18):1798. doi:10.1001/jama.2022.18448.
- Magrin, E. et al. **Long-term outcomes of lentiviral gene therapy for the β -hemoglobinopathies: the HGB-205 trial.** Nature medicine, v. 28, n. 1, p. 81–88, 2022.
- Makani, J.; Luzzatto, L. **Of mice and men: From hematopoiesis in mouse models to curative gene therapy for sickle cell disease.** Cell, v. 185, n. 8, p. 1261–1265, 2022.
- Monus, Taylor MS; Howell, Christopher M. DSc, MPAS, PA-C, MBA. **Current and emerging treatments for sickle cell disease.** Journal of the American Academy of Physician Assistants 32(9):p 1-5, September 2019. | DOI: 10.1097/01.JAA.0000578812.47138.99.
- Rós, F. A. et al. **A systematic review of clinical trials for gene therapies for β -hemoglobinopathy around the world.** Cytotherapy, v. 25, n. 12, p. 1300–1306, 2023.
- Salcedo, J.; Bulovic, J.; Young, C. M. **Cost-effectiveness of a hypothetical cell or gene therapy cure for sickle cell disease.** Scientific reports, v. 11, n. 1, p. 10838, 2021.
- Telen, M. J. **Curative vs targeted therapy for SCD: does it make more sense to address**

the root cause than target downstream events? Blood advances, v. 4, n. 14, p. 3457–3465, 2020.

Williams, D. A.; Esrick, E. **Investigational curative gene therapy approaches to sickle cell disease.** Blood advances, v. 5, n. 23, p. 5452, 2021.