


AVANÇOS NO TRATAMENTO DA ANEMIA FALCIFORME

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.93719124021210>

Data de aceite: 05/12/2024

Keith Almeida

Acadêmico(a) do curso de Biomedicina das Faculdades Integradas de Fernandópolis - FIFE, Fernandópolis-SP

Ingrid Garcia

Acadêmico(a) do curso de Biomedicina das Faculdades Integradas de Fernandópolis - FIFE, Fernandópolis-SP

Eduarda Queiroz

Acadêmico(a) do curso de Biomedicina das Faculdades Integradas de Fernandópolis - FIFE, Fernandópolis-SP

Vania Lucatti

Mestre em Ciências Farmacêuticas, orientadora e professora do curso de Biomedicina das Faculdades Integradas de Fernandópolis - FIFE, Fernandópolis-SP

RESUMO: A Anemia Falciforme (AF), é uma doença crônica na qual envolve certas condições clínicas decorrentes de alterações hereditárias, genéticas e recessivas. A hipótese é que a abordagem terapêutica com a combinação de tratamentos, possa melhorar a qualidade de vida e prolongue a sobrevivência, causando redução das crises de dor e das complicações vasculares do

paciente. O objetivo geral, é apresentar possíveis avanços no tratamento da Anemia falciforme, explorar novos medicamentos e terapias, que possam impedir a progressão da doença, e reduzir complicações, podemos concluir que tratamento da anemia falciforme atualmente é um dos maiores desafios na medicina, exigindo uma abordagem multidisciplinar que abrange desde medidas preventivas até terapias avançadas como os compostos fitoterápicos o desenvolvimento de novas drogas específicas e a exploração de terapias gênicas, oferecem expectativas para pacientes e profissionais, onde consequentemente em um período de tempo o impacto da anemia falciforme possa ser significativamente minimizado. No entanto, o acesso desigual a esses tratamentos ainda é um obstáculo, principalmente em países de baixa e média renda, onde a prevalência da doença é maior.

PALAVRAS-CHAVES: Anemia falciforme; doença; hereditária; medicamentos, genéticas.

ADVANCES IN THE TREATMENT OF SICKLE CELL ANEMIA

ABSTRACT: Sickle cell anemia (SCA) is a chronic disease involving certain clinical conditions resulting from hereditary, genetic and recessive changes. The hypothesis is that the therapeutic approach with the combination of treatments can improve the quality of life and prolong survival, causing a reduction in the patient's pain attacks and vascular complications. The general objective is to present possible advances in the treatment of sickle cell anemia, explore new medications and therapies that can prevent the progression of the disease, and reduce complications. We can conclude that treating sickle cell anemia is currently one of the biggest challenges in medicine, requiring a multidisciplinary approach that ranges from preventative measures to advanced therapies such as herbal compounds, the development of new specific drugs and the exploration of gene therapies, offers expectations for patients and professionals, where consequently over a period of time the impact of anemia sickle cell disease can be significantly minimized. However, unequal access to these treatments remains an obstacle, especially in low- and middle-income countries, where the prevalence of the disease is higher.

Keywords: Sickle cell anemia; illness; hereditary; medicines; genetics.

INTRODUÇÃO

A Anemia Falciforme (AF), é uma doença crônica na qual envolve certas condições clínicas decorrentes de alterações hereditárias, genéticas e recessivas (KATO et al., 2017). Essas alterações são causadas por uma única mutação genética na qual desencadeia um distúrbio multissistêmico caracterizado pela presença de hemoglobina S (HbS). Ocorre a diminuição da tensão de oxigênio, onde o eritrócito é alterado morfológicamente devido ao processo de polimerização da HbS, fazendo com que a hemácia adquira uma forma de foice (PIEL et al., 2017; NAOUM et al., 2016).

Decorre de uma substituição da Adenina por Timina, no primeiro éxon do gene B globina, que determina a troca de Glutamato por Valina na posição 6 da cadeia proteica onde desencadeia a origem da cadeia variante beta S. Assim, a mutação de um alelo determina o portador ou traço falcêmico (HbAS), que geralmente não apresenta sintomas e a mutação nos dois alelos determina a forma clássica da anemia falciforme (HbSS) (NEVILLE et al., 2015; TELEN et al., 2016).

A cadeia beta S globina, forma um tetrâmero assimétrico, que se polimeriza em baixa pressão parcial de O₂, formando assim longas fibrilas, as quais as hemácias se transformam rígidas e modificam sua forma, tornando-as falciformes. A falcização pode ser revertida com o aumento da pressão parcial de O₂, porém, sucessivas falcizações alteram a estrutura da membrana da hemácia, favorecendo a formação da célula, irreversivelmente, falcizada. A HbS pode formar tetrâmeros com a hemoglobina A, normal do adulto (HbA), mas apresenta pouca interação com a hemoglobina fetal (HbF). As alterações fisiopatológicas devem-se a alteração das propriedades bioquímicas da HbS, alterando assim, a morfologia, as propriedades da membrana e vias de sinalização do eritrócito, causando a anemia hemolítica de vaso-oclusão (FERRONE et al., 2016; TAM et al., 2015).

O diagnóstico da anemia falciforme baseia-se na análise da hemoglobina por cromatografia líquida de alta eficiência, eletroforese ou focalização isoelétrica. A triagem neonatal para hemoglobinopatias no Brasil, foi introduzida em 2001 e tem sido a forma principal de detecção precoce da presença de HbSS (CHAKRAVORTY et al., 2015; LOBO et al., 2014).

A triagem neonatal (conhecido como “teste do pezinho”), visa detectar a doença falciforme de maneira mais rápida, possibilitando a condição de tratamento mais qualificado, tornando possível a prevenção das complicações, minimizando as intercorrências, aumentando a sobrevida com melhoria da qualidade de vida dos portadores (RODRIGUES, 2015). Os diagnósticos tardios são realizados diante alguns agravos, causando prejuízos aos pacientes, por conta da complexidade de sintomas, fazendo com que a DF possa ser confundida com outras doenças como epilepsia e artrite reumatoide (LOPES, 2013).

A justificativa deste trabalho é mediante as complicações clínicas causadas pelas alterações genéticas da anemia falciforme, ressaltando a importância do diagnóstico precoce, para que assim os pacientes consigam ter acesso e entendimento conseguindo dar início a um tratamento adequado e eficaz.

A hipótese é que a abordagem terapêutica com a combinação de tratamentos, possa melhorar a qualidade de vida e prolongue a sobrevida, causando redução das crises de dor e das complicações vasculares do paciente.

Portanto o objetivo deste artigo é apresentar possíveis avanços no tratamento da Anemia falciforme, explorar novos medicamentos e terapias, que possam impedir a progressão da doença, e reduzir complicações, possibilitando uma melhora na qualidade de vida dos pacientes.

METODOLOGIA

No presente trabalhamos usamos como descritores as palavras chaves -Anemia falciforme, Vaso oclusão e Tratamento.

Realizamos pesquisas bibliográficas sobre o tema abordado e coletamos o máximo de informações necessárias de revistas científicas nacionais e internacionais para escolha de artigos através de um computador com acesso à internet.

Foram realizadas uma abordagem do grupo selecionando as informações encontradas listando os principais avanços nos tratamentos e diagnósticos para a Anemia Falciforme.

DESENVOLVIMENTO

Com a descoberta de novos medicamentos e terapias para o tratamento da AF, as possibilidades de usos combinatórios não irão resultar em uma cura, porém deverá alterar o curso da doença, muitas vezes diminuindo ou amenizando complicações (STEINBERG, 2020).

Os tratamentos disponíveis hoje são:

HIDROXIUREIA

A hidroxiuréia é recomendada para quase todos os pacientes que tem anemia falciforme, induzindo a hemoglobina fetal (HbF), retardando a polimerização da desoxiHbS. Este fármaco é um inibidor da ribonucleotídeo redutase, que desencadeia o aumento da produção de hemoglobina fetal (HbF) por meio da eritropoiese de estresse, reduzindo o processo inflamatório, aumentando o óxido nítrico e diminuindo a adesão celular (STEINBERG, 2020) (A).

Além disso, a Hidroxiureia altera a mielopoiese, levando a neutropenia dose-dependente reversível, reduz a expressão de moléculas de superfície que aderem ao endotélio, diminui o grau de inflamação crônica, aumenta os níveis de óxido nítrico e nucleotídeos cíclicos que podem facilitar a dilatação vascular e induz HbF, e produz efeitos benéficos diretos sobre o endotélio vascular. (KAPOOR et al., 2018).

A hidroxiuréia é apontada como um tratamento paliativo e não curativo (MOORE et al., 2021).

VOXELOTOR

O Voxelotor é um inibidor de polimerização da hemoglobina S. O Voxelotor se liga reversivelmente à cadeia α da Hb e modula a afinidade da Hb pelo oxigênio. Ao estabilizar as hemácias em um estado oxigenado, a polimerização da Hb é bloqueada e as subseqüentes falcização e destruição das hemácias são impedidas. Além disso, é possível que a redução da falcização dos eritrócitos melhore a sua malformação e prolongue a sua meia-vida, o que diminui a viscosidade do sangue total, hemólise e anemia subseqüente (STEINBERG, 2020) (A).

CRISANLIZUMAB

O Crisanlizumab é um anticorpo monoclonal bloqueador da selectina P, e um medicamento intravenoso (21-25 infusões mensais) que previne a adesão endotelial das células falciforme, fazendo com que assim possa reduzir as fases agudas e dolorosas da anemia falciforme (STEINBERG, 2020) (A).

TRANSFUSÃO SANGUÍNEA

A transfusão de eritrócitos é um dos recursos essenciais no tratamento dos pacientes com anemia falciforme, proporcionando uma melhor sobrevivência embora exista algumas contrariedades associadas com a doença. A transfusão proporciona a pacientes com anemia falciforme, a redução da parcela de HbS por diluição e conseqüentemente o aumento do hematócrito com supressão relativa na produção de hemácias, causando assim diminuição na produção de hemoglobina S, ocasionando uma notável melhora no transporte de oxigênio para os tecidos e prevenindo os efeitos na vascularização referente a falcização (JUNQUEIRA et al., 2009)

Devido as complicações relacionadas a doença, os pacientes portadores da anemia falciforme necessitam rotineiramente de transfusões. No entanto apesar de ser uma forma considerável de tratamento, transfusões frequentes podem trazer um risco para a saúde do paciente, fazendo com que a utilização da terapia transfusional seja bem cautelosa. A aloimunização contra os antígenos das hemácias é uma das complicações mais frequentes da transfusão sanguínea em pacientes falciformes. O sistema imune produz contra o antígeno eritrocitário os aloanticorpos, que causam reações transfusionais hemolíticas agudas tornando a obtenção de eritrócitos compatíveis mais complicada. A fenotipagem sanguínea realizada nos pacientes e doadores é importante para a redução de risco de aloimunização e de reações transfusionais hemolíticas (BARROS et al., 2019).

A sobrecarga de ferro é outra reação transfusional, pois os pacientes que necessitam de transfusões periódicas ou esporádicas geralmente apresentam sobrecarga de ferro devido as frequentes transfusões (CANÇADO et al., 2007).

TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO

O transplante de células tronco hematopoiética (TCTH), é a única forma de tratamento curativo da doença falciforme fazendo a eliminação das células em forma de foice por células tronco de um doador alogênico compatível. O transplante é utilizado quando as vantagens da cura superam os riscos de toxicidades associadas ao transplante e quando à compatibilidade com o doador. Um dos benefícios do TCTH é eritropoiese fisiológica normal, prevenção de danos a órgãos alvo e diminuição morbimortalidade relacionado a doença falciforme (KAPOOR, LITTLE e PECKER, 2018).

Os transplantes mieloablativos, com o doador HLA idênticos proporcionam uma sobrevida livre de doença de 80 a 85% em paciente com doença avançada e grave. Transplantes não-mieloablativos possuem menor toxicidade relacionada ao tratamento quando comparada aos mieloablativos, entretanto ocasionam maior índice de rejeição do enxerto e recidiva da doença. Transplantes não-relacionados e com o sangue do cordão umbilical torna-se uma opção para pacientes gravemente acometidos e que não possua um doador relacionado (PIERONI et al., 2007).

Sobre o TCTH possuem preocupações com a seleção dos pacientes (de acordo com a idade, com base na gravidade da doença e órgão alvo lesão), risco de toxicidade a curto prazo como (síndrome de encefalopatia posterior reversível, infecção e morte), pode ocorrer também a falha do enxerto, a possibilidade de efeitos adversos (doença do enxerto contra o hospedeiro, infertilidade) na distinção na preparação de um regime preparativo eficaz e minimamente tóxico (não mieloblático e mieloblático) e um doador limitado (KAPOOR, LITTLE e PECKER, 2018).

TERAPIA GÊNICA

Nos últimos anos foram realizados inúmeros estudos sobre terapia gênica para o tratamento de anemia falciforme. O desenvolvimento e o uso clínico foram descobertos pela expressão e regulação dos genes do grupamento B globina e ainda são necessários estratégias eficiente para transferência e a expressão do gene introduzido. Testes clínicos utilizando lentivírus como vetor do gene β globina humano funcional ou γ globina para sua introdução nas células tronco hematopoiéticas. O gene β globina utilizado apresenta mutação, que preserva as propriedades de ligação ao O₂ e inibe polimerização da HbS. Híbridos β/γ e apenas γ têm sido estudados, tendo em vista que a HbF previne a polimerização da HbS. Essa técnica requer quimioterapia ablativa da medula óssea e o desenvolvimento de estratégia mais eficiente para a transferência e expressão duradoura do gene introduzido, além do risco de transformação maligna. (FERREIRA; GOUVÊA, 2018)

Na terapia genica as células tronco hematopoiéticas introduzida ao receptor CD34+ (CTH) são coletadas do doador autólogo, posteriormente ao condicionamento químico e/ou radioterápico da medula para o recebimento das CTH com o gene b globina funcional. Este gene é introduzido através do vetor lentiviral, obtendo o gene b ou g funcional. O gene b globina que é utilizado contém mutação, que preserva as estruturas de ligação de O₂ e inibe a polimerização da HBS. .(FERREIRA; GOUVÊA, 2018)

Uma nova estratégia molecular que busca a cura da anemia falciforme é a edição genética. Nesta técnica, ocorre a substituição da região genética com mutação pela sequência original, empregando um conjunto de procedimentos em que a nuclease age em uma determinada sequência do DNA para modifica-la, prosseguindo de uma nova síntese. (ABRAHAM, JACOBSON e BOLLARD, 2016)

É utilizado um processo natural, através do fenômeno CRISPR, que é usado por bactérias para incorporar material genético de vírus em seus genomas. A tecnologia CRISPR-Cas9 aplica esse mecanismo como uma “tesoura molecular” para cortar específicos segmentos de DNA com a enzima Cas9, realizando a desativação do gene-alvo. Após isso, é adicionado uma nova sequência de DNA criado em laboratório ou com nucleotídeos incorporados pelas células, ocorrendo assim, a reparação do DNA que possui mutação. O resultado desse processo resulta na desativação permanente do gene onde a enzima Cas9 atuou. No tratamento da anemia falciforme, a CRISPR-Cas9 realiza a reativação da produção da hemoglobina fetal $\alpha_2\gamma_2$, decorrente da inativação de proteínas e genes que reprimem essa produção. (ALVES, 2023)

OUTROS TRATAMENTOS EM ESTUDO:

NIPRISAN

Niprisan® é um medicamento fitoterápico para anemia falciforme desenvolvido no Instituto Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento Farmacêutico (NIPRD). É um extrato liofilizado de sementes de Piper guineenses, caule de Pterocarpus osun, fruto de Eugenia caryophyllum e folhas de Sorghum bicolor, (também conhecido como Nicosan) capaz de reduzir as crises dolorosas, sem causar efeitos adversos graves. (OBODOZIE et al., 2010)

CIKLAVIT (Cajanus cajan)

O Ciklavit, composto por extrato etanólico da planta Cajanus cajan, aminoácidos essenciais, vitaminas e minerais também parece diminuir as crises dolorosas, mas não apresenta resultados suficientes para alguma conclusão sobre sua eficácia na anemia falciforme. (FERREIRA; GOUVÊA, 2018)

EXTRATO DE CHÁ VERDE

O extrato de chá verde e o extrato de chá preto foram avaliados eles possuem o potencial de inibir a formação de células densas que contribuem para a vaso-oclusão. O extrato de chá verde é apontado como um possível inibidor da desidratação de hemácias falciformes. A epicatequina é um dos principais constituintes do extrato de chá verde. (Ohnishi et al., 2001)

CONCLUSÃO OU CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento da anemia falciforme atualmente é um dos maiores desafios na medicina, exigindo uma abordagem multidisciplinar que abrange desde medidas preventivas até terapias avançadas como os compostos fitoterápicos. O manejo adequado da doença, baseado em estratégias como a administração de hidroxiureia, transfusões sanguíneas e profilaxias contra infecções, tem sido essencial para a redução da mortalidade e das complicações graves associadas à doença.

Avanços recentes, como o desenvolvimento de novas drogas específicas e a exploração de terapias gênicas, oferecem expectativas para pacientes e profissionais, onde consequentemente em um período de tempo o impacto da anemia falciforme possa ser significativamente minimizado. No entanto, o acesso desigual a esses tratamentos ainda é um obstáculo, principalmente em países de baixa e média renda, onde a prevalência da doença é maior.

Portanto, é indispensável investir em políticas públicas que promovam o diagnóstico precoce, a ampliação do acesso às terapias disponíveis e a educação em saúde. Além disso, a contínua realização de pesquisas científicas é fundamental para aprimorar o manejo clínico e, possivelmente, alcançar a cura definitiva, transformando a realidade das pessoas afetadas por esta condição genética.

REFERÊNCIAS

- ABRAHAM, A.; JACOBSON, D. A.; BOLLARD, C. M. Cellular therapy for sickle cell disease. **Cytotherapy**, v. 18, n. 11, p. 1360–1369, nov. 2016. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27421743/>
- BANDEIRA, F. M. G. DE C. et al. Diagnóstico da hemoglobina S: análise comparativa do teste de solubilidade com a eletroforese em pH alcalino e ácido no período neonatal. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 3, n. 3, p. 265–270, set. 2003. <https://www.scielo.br/j/rbsmi/a/j7RyFnBSDjDWZn-f6PmBNpxy/abstract/?lang=pt#>
- BARROS, R. F. L.; SILVA, R. R. DA; MOTA, M. S. DE A. TRANSFUSÃO DE HEMÁCIAS EM PACIENTES FALCÊMICOS. **Revista Remecs - Revista Multidisciplinar de Estudos Científicos em Saúde**, p. 10–10, 4 set. 2019. <http://dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20180006>.
- CANÇADO, R. D.; JESUS, J. A. A doença falciforme no Brasil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, n. 3, set. 2007. <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/NHyThBfzrf3ZSQDwD5M8Zmp/>
- CHAKRAVORTY, S.; WILLIAMS, T. N. Sickle cell disease: a neglected chronic disease of increasing global health importance. **Archives of Disease in Childhood**, v. 100, n. 1, p. 48–53, 19 set. 2014. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25239949/>
- DUPSKI, D. S. **Anemia falciforme: diagnóstico e tratamento**. Faculdade de Educação e Meio Ambiente, Ariquemes, 2017. https://www.oasisbr.ibict.br/vufind/Record/FAEMA1_9c7be771bb50725a03fb-5686941f06ea
- FERREIRA, R.; GOUVÊA, C. M. C. P. Recent advances in the sickle cell anemia treatment. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 28, 2018. <http://dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20180006>.
- FERRONE, F. A. Sickle cell disease: Its molecular mechanism and the one drug that treats it. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 93, p. 1168–1173, dez. 2016. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27667542/>
- FIGUEIREDO, A. K. B. DE et al. ANEMIA FALCIFORME: ABORDAGEM DIAGNÓSTICA LABORATORIAL. **Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança**, v. 12, n. 1, p. 98–105, 15 jun. 2014. <https://revista.facene.com.br/index.php/revistane/article/view/453>
- JUNQUEIRA, P. C.; HAMERSCHLAK, N.; ROSENBLIT, J. **Hemoterapia Clínica**. São Paulo: Roça, 2009. https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/tecnico_hemoterapia_livro_texto.pdf
- KAPOOR, S.; LITTLE, J. A.; PECKER, L. H. Advances in the Treatment of Sickle Cell Disease. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 93, n. 12, p. 1810–1824, dez. 2018. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.08.001>.
- LOBO, C.; MARRA, V. N.; SILVA, R. M. G. Crises dolorosas na doença falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, n. 3, set. 2007. <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/hNzT595wdJwVKWV-qgfFrcZD/abstract/?lang=pt>
- Lopes WSL. **O impacto social da doença falciforme em comunidades quilombolas de Paracatu**, Minas Gerais, Brasil [dissertação]. Coimbra: Universidade de Coimbra; 2013. <https://estudogeral.uc.pt/handle/10316/30802>
- MATOS, J. S. O Transplante da medula óssea na doença falciforme: uma revisão sistemática. **Deleted Journal**, v. 9, 1 jan. 2021. <http://dx.doi.org/10.5935/2674-7960.v9-0005>.

Naoum PC, Naoum FA. **Anthropological aspects related to the origin and dispersion of the Hb S gene in Brazil.** In: Ivo ML, Kikuchi BA, Melo ES, Freitas SL. Interdisciplinaridade na saúde: doença falciforme. Campo Grande: UFMS; 2016.

<https://inisa.ufms.br/files/2019/04/A-DOEN%C3%87A-FALCIFORME-EM-PA%C3%8DSES-DA-%C3%81FRICA-SUBSAARIANA-revis%C3%A3o-integrativa-da-literatura.pdf>

NEVILLE, K.; PANEPINTO, J. Pharmacotherapy of Sickle Cell Disease in Children. **Current Pharmaceutical Design**, v. 21, n. 39, p. 5660–5667, 16 nov. 2015. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26517528/>

OBODOZIE, O. O. et al. A normative study of the components of niprisan--an herbal medicine for sickle cell anemia. *Journal of Dietary Supplements*, v. 7, n. 1, p. 21–30, 1 mar. 2010. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22435571/>

OHNISHI, S. TSUYOSHI.; OHNISHI, T.; OGUNMOLA, G. B. Green Tea Extract and Aged Garlic Extract Inhibit Anion Transport and Sickle Cell Dehydration in Vitro. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, v. 27, n. 1, p. 148–157, jan. 2001. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11358376/>

PIEL, F. B.; STEINBERG, M. H.; REES, D. C. Sickle Cell Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 16, p. 1561–1573, 20 abr. 2017. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1510865>

PIERONI, F. et al. Transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) em doenças falciformes. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, n. 3, set. 2007. <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-84842007000300026>.

SHARMA, A. et al. CRISPR-Cas9 Editing of the HBG1 and HBG2 Promoters to Treat Sickle Cell Disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 389, n. 9, p. 820–832, 31 ago. 2023. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2215643>

SIMÕES, B. P. et al. Consenso brasileiro em transplante de células-tronco hematopoéticas: comitê de hemoglobinopatias. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, p. 46–53, maio 2010. <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-84842010005000020>.

STEINBERG, M. H. Fetal Hemoglobin in Sickle Cell Anemia. **Blood**, v. 136, n. 21, 17 ago. 2020. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2020007645> (A)

STEINBERG, M. H. Treating sickle cell anemia: A new era dawns. **American Journal of Hematology**, v. 95, n. 4, 21 jan. 2020. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.25724>. (B)

TAM, M. F. et al. Sickle Cell Hemoglobin with Mutation at α His-50 Has Improved Solubility. **Journal of Biological Chemistry**, v. 290, n. 35, p. 21762–21772, ago. 2015. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26187468/>

TELEN, M. J.; MALIK, P.; VERCELLOTTI, G. M. Therapeutic strategies for sickle cell disease: towards a multi-agent approach. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 18, n. 2, p. 139–158, 4 dez. 2018. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30514970/>

ZAMARO, P. J. A. et al. Diagnóstico laboratorial de hemoglobinas semelhantes à HbS. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 38, n. 4, p. 261–266, 2002. <https://www.scielo.br/j/jbpm/a/DyGbrDjqggrm3CB6QKkVcdD/>