

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DA TECNOLOGIA CRISPR-CAS9, COMO TERAPIA GÊNICA NO TRATAMENTO DA ANEMIA FALCIFORME

MATEUS MACHADO¹, LAUREN PIETA CANAN², JOSIELI SALET TISCHER², LAURA FOSCHERA², LIZIARA FRAPORTI²

¹ Acadêmico do curso de Biomedicina - Unidade Central de Educação FAI Faculdades –UCEFF/ Chapecó, SC, Brasil.

² Docente do curso de Biomedicina - Unidade Central de Educação FAI Faculdades – UCEFF/ Chapecó, SC, Brasil.

RESUMO

A Anemia Falciforme (AF) é uma hemoglobinopatia hereditária autossômica recessiva, caracterizada por mutação no gene da β -globina que resulta na produção de hemoglobina S (HbS) e na deformação das hemácias em formato de foice. O estudo teve como objetivo analisar e comparar a eficácia, os avanços e as limitações das terapias tradicionais — como o uso da hidroxiureia, transfusões sanguíneas e tratamentos de suporte — em relação à terapia gênica baseada em CRISPR-Cas9, destacando seu potencial curativo e os desafios clínicos e éticos envolvidos. Trata-se de uma pesquisa de caráter qualitativo, exploratório e bibliográfico, fundamentada na análise de artigos científicos, revisões sistemáticas e publicações recentes de 2013 a 2025 disponíveis em bases de dados como PubMed, Scielo e ScienceDirect, que abordam a fisiopatologia da AF, os tratamentos convencionais e os avanços da edição gênica. Os estudos analisados demonstram que os tratamentos convencionais proporcionam melhora sintomática e redução das complicações, porém não promovem a cura definitiva e podem causar efeitos adversos. Em contrapartida, a terapia gênica por CRISPR-Cas9 mostra resultados promissores, com redução da falcização eritrocitária, prevenção das crises vaso-oclusivas e preservação da função orgânica, sugerindo potencial curativo. Contudo, ainda há desafios técnicos, éticos e sociais, especialmente relacionados à segurança da edição genética, à eficiência dos vetores e à acessibilidade do tratamento para comunidade científica. A análise comparativa evidencia que, enquanto os tratamentos tradicionais mantêm o controle sintomático temporário, a terapia gênica baseada em CRISPR-Cas9 tem potencial para modificar o curso clínico da Anemia Falciforme, oferecendo uma abordagem personalizada e potencialmente duradoura se melhor estudada e explorada. Apesar dos desafios ainda existentes, a edição gênica representa um avanço significativo nas perspectivas de cura e na qualidade de vida dos pacientes com AF.

Palavras-chave: Anemia Falciforme. Terapia gênica. CRISPR-Cas9. Hemoglobina S. Tratamento.

ABSTRACT

This research addresses Sickle Cell Anemia (SCA) and the innovative therapeutic perspectives associated with gene editing using the CRISPR-Cas9 system, in comparison to conventional treatments. **Objective:** The study aims to analyze and compare the effectiveness, advances, and limitations of traditional therapies—such as

the use of hydroxyurea, blood transfusions, and supportive treatments—with gene therapy based on CRISPR-Cas9, highlighting its curative potential and the clinical and ethical challenges involved. This is a qualitative, exploratory, and bibliographic research based on the analysis of scientific articles, systematic reviews, and recent publications (2013 – 2025) available in databases such as PubMed, SciELO, and ScienceDirect, which address the pathophysiology of SCA, conventional treatments, and advances in gene editing. The analyzed studies show that conventional treatments provide symptomatic improvement and reduce complications; however, they do not offer a definitive cure and may cause adverse effects. In contrast, gene therapy using CRISPR-Cas9 has shown promising results, including reduced erythrocyte sickling, prevention of vaso-occlusive crises, and preservation of organ function, suggesting curative potential. Nonetheless, there are still technical, ethical, and social challenges, especially regarding the safety of genetic editing, vector efficiency, and the accessibility of treatment for the scientific community. The comparative analysis shows that while conventional treatments maintain temporary symptomatic control, CRISPR-Cas9–based gene therapy has the potential to modify the clinical course of Sickle Cell Anemia, offering a personalized and potentially long-lasting approach if further studied and developed. Despite the remaining challenges, gene editing represents a significant advance in the prospects for cure and in improving the quality of life of patients with SCA.

Keywords: Sickle Cell Anemia. Gene Therapy. CRISPR-Cas9. Hemoglobin S. Treatment.

1. INTRODUÇÃO

A Anemia Falciforme (AF) é uma doença hemolítica hereditária autossômica recessiva, resultante de uma mutação no gene da hemoglobina no cromossomo 11, que provoca a substituição do ácido glutâmico por valina na cadeia beta da hemoglobina. Essa alteração gera a Hemoglobina S (HbS), que, sob condições de hipóxia, induz a polimerização dos glóbulos vermelhos, fazendo com que assumam o formato de foice. As células falciformes têm sua flexibilidade comprometida, dificultando a circulação sanguínea, o que pode causar obstrução nos pequenos vasos sanguíneos e gerar isquemia tecidual ¹. (De Almeida, 2017).

O principal mecanismo da Anemia Falciforme (AF) é a vaso-oclusão, causada pela adesão das hemácias falciformes e leucócitos ao endotélio vascular, resultando em obstrução nos microcapilares e levando a hipóxia e necrose tecidual. Na forma crônica da doença, ocorrem inflamações recorrentes, aumento da viscosidade sanguínea, redução do fluxo e oxigenação sanguínea, além de maior número de hemácias falciformes em condições de baixo oxigênio, intensificando a fagocitose das

células. O quadro de anemia surge com a diminuição das hemácias circulantes devido à hemólise constante das hemácias falciformes, reduzindo a concentração de hemoglobina. Quedas rápidas nos níveis de hemoglobina podem desencadear crises aplásticas. A hemólise excessiva também causa sequestro esplênico, aumentando o volume do baço e agravando a anemia e hipovolemia. A autoesplenectomia ocorre quando o sequestro das hemácias é recorrente, levando à fibrose e calcificação do baço ¹.

Neste contexto, a terapia gênica surge como uma alternativa promissora de tratamento e até mesmo cura para as doenças genéticas, no caso em questão a AF. Ela tem como objetivo a modificação do material genético, por meio da correção de genes mutados defeituosos ou da introdução de alterações em regiões específicas do DNA ².

Com os avanços nas áreas de tecnologia, ciência e medicina, essas técnicas estão se tornando cada vez mais acessíveis, especialmente após a descoberta da ferramenta CRISPR-Cas9. Essa ferramenta permite substituir partes do DNA, corrigir erros genéticos ou inserir características benéficas, além de possibilitar a ativação ou inibição de certos códons conforme a necessidade. Inicialmente descoberta em bactérias como um mecanismo de defesa contra elementos invasores, o CRISPR-Cas9 funciona quando o sistema imunológico bacteriano detecta o DNA viral e utiliza a enzima Cas9 para clivar e destruir esse DNA, armazenando fragmentos dele no próprio DNA da bactéria em repetições palindrômicas curtas e regularmente espaçadas do inglês *“clustered regularly interspaced short palindromic repeats”* (CRISPR) ³.

Diante disso, esse trabalho teve como objetivo compreender o uso da tecnologia CRISPR-Cas9 como terapia gênica no tratamento da anemia falciforme, através de uma revisão bibliográfica. Além disso, buscou-se pontuar os desafios técnicos envolvidos na aplicação do CRISPR-Cas9 no tratamento da anemia falciforme, entender suas implicações na segurança e eficácia da terapia, a e identificou-se as questões éticas e sociais relacionadas ao uso da tecnologia CRISPR-Cas9 como terapia gênica

2. METODOLOGIA

A presente pesquisa foi realizada através de um estudo de natureza teórico-bibliográfica de caráter exploratório com busca de conhecimentos específicos sobre o assunto abordado, em referências de documentos e autores nacionais e estrangeiros. Segundo Rodrigues e Neubert, a pesquisa bibliográfica é desenvolvida com base em material já elaborado, constituído principalmente por livros e artigos científicos, sendo particularmente útil quando se pretende analisar e discutir teorias e contribuições já consolidadas ⁴. Severino complementa que esse tipo de pesquisa possibilita a construção de um referencial teórico consistente, a partir da análise crítica das produções já existentes sobre o objeto de estudo, servindo como base para a delimitação e aprofundamento da problemática investigada ⁵.

Para a realização do trabalho foram consultadas as seguintes bases de dados *PubMed*, *Scielo*, *Google Acadêmico* e *Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD)*, bem como sites oficiais do governo. Essas plataformas foram selecionadas devido à sua abrangência e relevância na área de pesquisa médica e científica.

Como critérios de busca foram utilizados os termos de busca (anemia falciforme, terapia gênica, doença falciforme, tratamentos anemia falciforme, fisiopatologia da AF, *Crispr- Cas9*), combinados com os conectores lógicos “*and*” e “*or*”, juntamente com seus correspondentes descritores em inglês.

A seleção de estudos para esta revisão bibliográfica incluiu publicações entre 2013 e 2025, sendo considerados os estudos que correspondem diretamente ao tema de pesquisa, que possuem texto completo disponível e de acesso público, e cuja relevância é confirmada pelo título e resumo. A busca pelos estudos, realizada com base nas palavras-chave, resultou em 283 artigos. Foram excluídos os que se repetiam nas bases de dados, estavam fora do recorte temporal definido ou não apresentavam relação direta com o tema proposto. Assim, 37 artigos foram selecionados para compor a amostra desta pesquisa.

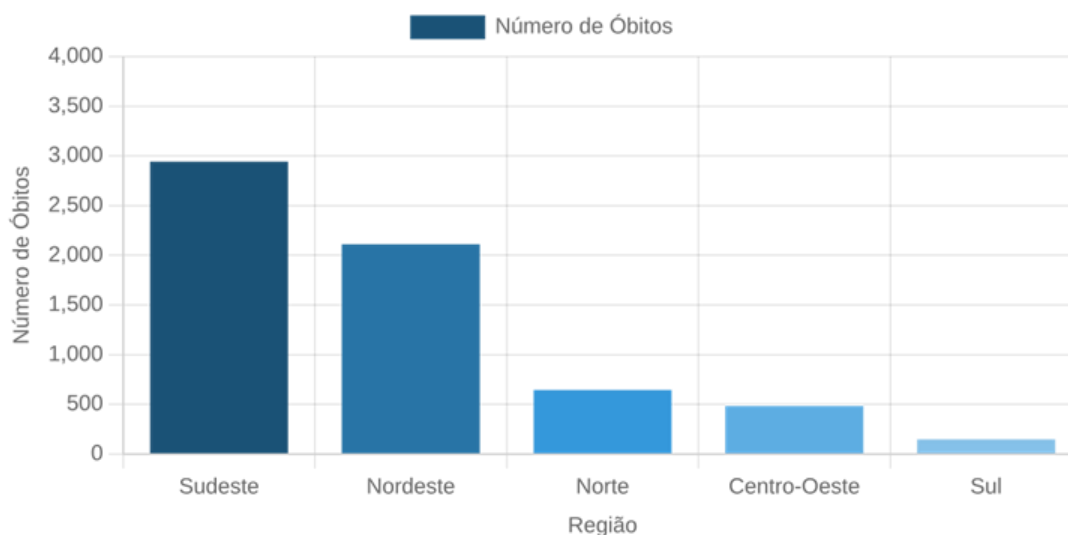
3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. EPIDEMIOLOGIA DA ANEMIA FALCIFORME

De acordo com um estudo realizado por Alegre e colaboradores em 2022, o Brasil é um dos países com os índices mais altos de casos de Doença Falciforme (DF), isso se dá por conta de sua grande miscigenação racial especialmente sob a descendência de povos africanos. Estima-se que no Brasil nasçam por ano cerca de 3000 nascidos vivos com DF ⁶. Já segundo Sousa, estudos indicam que aproximadamente 4% da população brasileira é portadora do traço falciforme, sendo que essa prevalência atinge cerca de 10% da população negra ou afrodescendente. Sousa destaca ainda que as regiões Norte e Nordeste do Brasil apresentam as maiores taxas de incidência do traço falciforme, quando comparadas a outras áreas do país ⁷.

Entre os anos de 2000 e 2020, o Brasil registrou 7.857 óbitos relacionados à Doença Falciforme, com maior concentração nas regiões Sudeste (3.653) e Nordeste (2.621). A distribuição por raça/cor evidencia que indivíduos pardos representaram 47% das mortes e pretos, 25%, refletindo disparidades étnico-raciais significativas.

Figura 1 - Distribuição de Óbitos por Região (2000-2020)



Fonte: Adaptado de Gayoso, et al., ⁸.

Os estados com maior número de registros foram São Paulo, Bahia e Pará. Já as regiões Sul e Centro-Oeste apresentaram os menores números absolutos, embora também com predominância de óbitos entre pessoas pardas conforme figuras 1.

Esses dados reforçam a necessidade de atenção específica às populações vulneráveis no enfrentamento da doença ⁸.

3.2. ANEMIA FALCIFORME: DEFINIÇÃO E FISIOPATOLOGIA

Segundo Sousa a Anemia Falciforme é uma doença hereditária crônica do sangue, com alta prevalência no Brasil, caracterizada por uma mutação no gene da β -globina. Essa alteração faz com que os glóbulos vermelhos adquiram o formato de foice devido à deficiência de oxigênio. A AF é uma das hemoglobinopatias mais comuns, inserida no grupo das Doenças Falciformes, e suas manifestações clínicas variam, impactando significativamente a qualidade de vida dos pacientes e gerando custos elevados para o sistema de saúde ⁷.

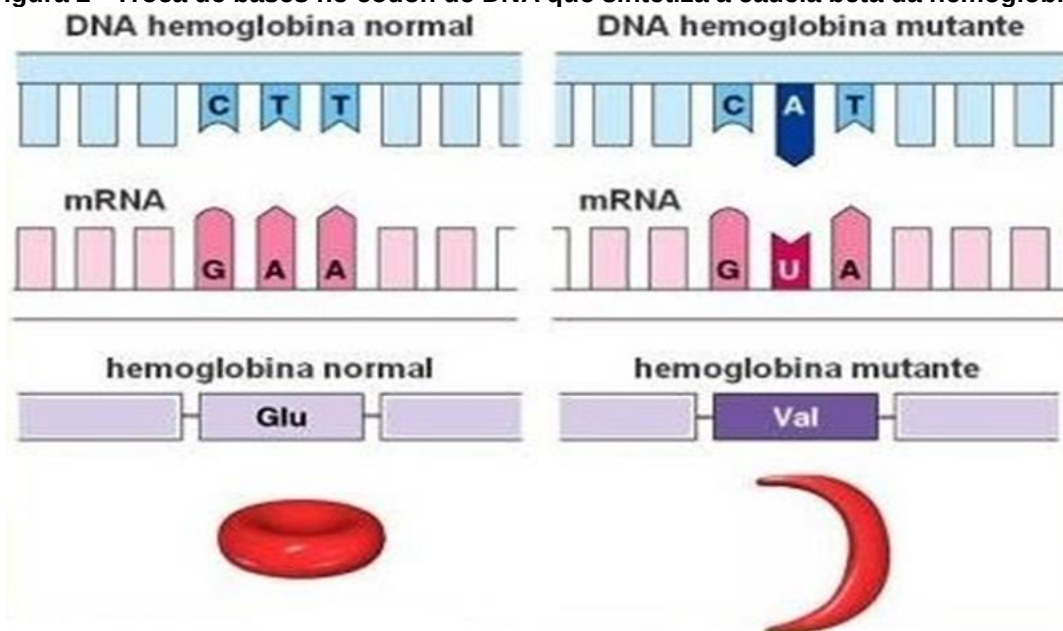
Segundo Gorgônio, a fisiopatologia da anemia falciforme está associada a uma mutação pontual no sexto códon do gene responsável pela codificação da cadeia beta da hemoglobina (HBB), localizado no cromossomo 11. Essa alteração genética resulta na substituição do aminoácido ácido glutâmico por valina, modificando a estrutura conformacional da hemoglobina e originando a hemoglobina S (HbS). Em condições de baixa tensão de oxigênio, a HbS sofre polimerização, processo que desencadeia alterações na morfologia dos eritrócitos, levando-os a adquirir uma forma alongada e em foice. Essa deformação compromete a flexibilidade das células, dificulta sua passagem pelos vasos sanguíneos de pequeno calibre e favorece eventos vaso-oclusivos ⁹. Esses processos estão ilustrados nas figuras 2, 3 e 4.

A pesquisa de Santos destaca que a crise vaso-oclusiva (CVO) é uma complicação comum e recorrente da doença falciforme, sendo a principal causa de dor, atendimento médico e internações nesses pacientes. Pode surgir a partir dos seis meses de idade e ocorrer ao longo da vida. A crise resulta da obstrução dos pequenos vasos sanguíneos por hemácias falcizadas, levando à isquemia tecidual, dor intensa e agravamento do quadro inflamatório. Sua duração costuma variar entre 4 a 6 dias, podendo se estender. Fatores como infecção, febre, desidratação, acidose, esforço físico e frio podem desencadeá-la, embora em muitos casos não haja causa identificável ¹⁰.

Para Souza a circulação inadequada dos eritrócitos na microvasculatura pode resultar tanto na obstrução do fluxo capilar quanto na destruição precoce dessas células. Um exemplo clínico relevante ocorre no baço, cuja estrutura e condições circulatórias favorecem a falcização dos eritrócitos, ocasionando infartos recorrentes. Esses eventos levam à fibrose progressiva e, frequentemente, à destruição completa do órgão, sendo necessária a realização de esplenectomia na maioria dos casos ¹¹.

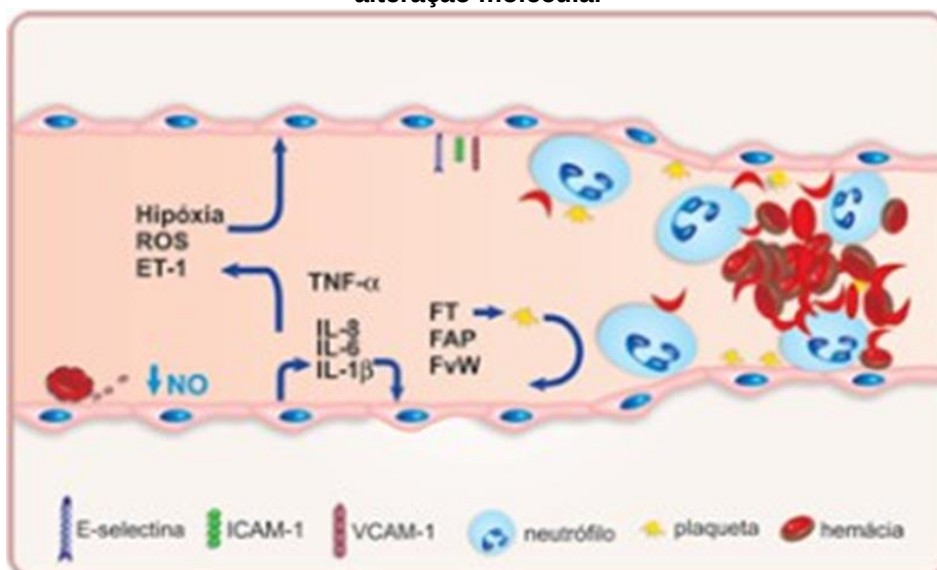
Souza complementa ainda que é importante destacar que, na ausência da polimerização da hemoglobina, o processo de falcização não se manifesta de forma significativa na maior parte das hemácias, e que a inflamação crônica representa uma característica marcante da patologia. Observa-se também lesão da microvasculatura, ativação da cascata de coagulação e exposição do fator tecidual devido ao dano endotelial. Esses processos fisiopatológicos desencadeiam mecanismos que provocam dor intensa, isquemia tecidual aguda, anemia hemolítica e disfunções orgânicas, como insuficiência renal, configurando um quadro de comprometimento sistêmico progressivo¹¹.

Figura 2 - Troca de bases no códon de DNA que sintetiza a cadeia beta da hemoglobina



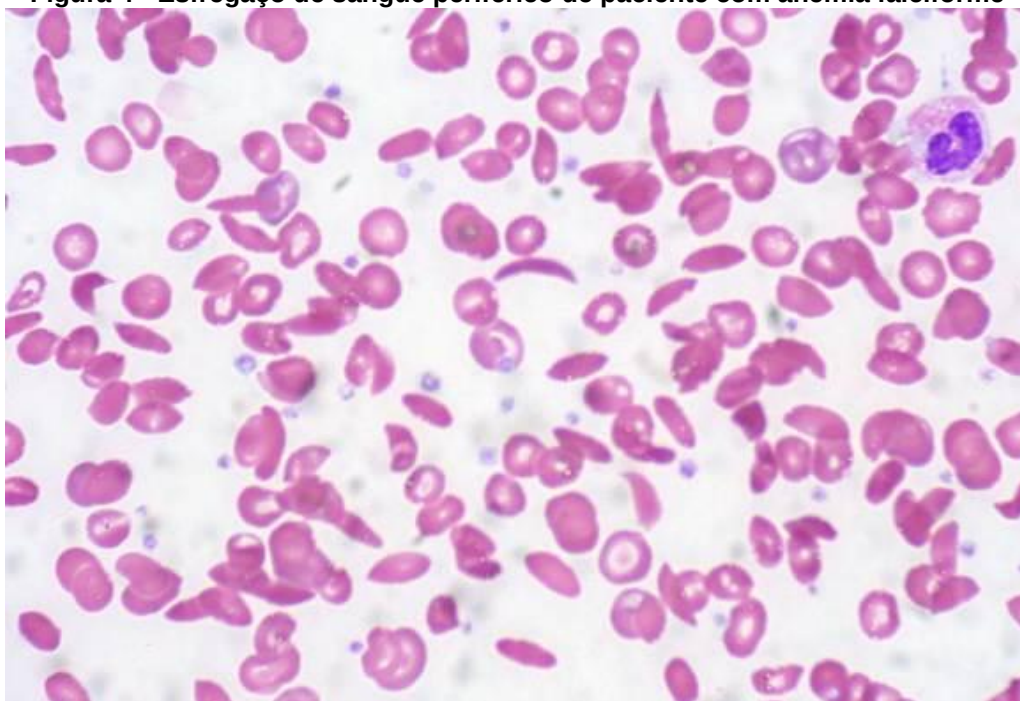
Fonte: Oakis; Bento; Silva¹³.

Figura 3 - Processo de vaso-oclusão promovido por vários mediadores endoteliais devido à alteração molecular



Fonte: Moraes¹⁴.

Figura 4 - Esfregaço de sangue periférico de paciente com anemia falciforme



Fonte: Maruvada¹⁵.

A sintomatologia da anemia pode apresentar ampla variabilidade, a depender tanto da etiologia quanto do grau de severidade do quadro clínico. Os sinais mais leves incluem fadiga, palidez cutaneomucosa e episódios de tontura, frequentemente associados a uma sensação contínua de exaustão e à redução da tolerância ao esforço físico em atividades cotidianas. Em casos mais avançados, podem surgir

manifestações clínicas mais significativas, como dor torácica e palpitações cardíacas, decorrentes da sobrecarga imposta ao miocárdio na tentativa de compensar a diminuição da oferta de oxigênio aos tecidos periféricos ¹².

3.3. DIAGNÓSTICO DA ANEMIA FALCIFORME

O hemograma é, geralmente, o primeiro exame complementar solicitado na investigação diagnóstica dessa enfermidade, devido ao seu baixo custo e fácil acessibilidade. Essa análise permite não apenas a detecção de anemia por meio da diminuição dos níveis de hemoglobina (Hb), como também a visualização, via esfregaço sanguíneo, de hemácias com morfologia anormal, denominadas hemácias falcizadas, drepanócitos ou, ainda, hemácias em forma de foice. De maneira recorrente, observam-se alterações nos índices hematimétricos, como o volume corpuscular médio (VCM) e a concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), os quais podem apresentar-se reduzidos ou elevados, conforme a progressão clínica do quadro ¹⁶.

Nesse contexto, métodos laboratoriais avançados têm sido amplamente empregados para conferir maior precisão e agilidade ao diagnóstico das hemoglobinopatias. Dentre esses, destaca-se a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC, do inglês *High Performance Liquid Chromatography*), considerada um dos métodos de escolha devido à sua elevada sensibilidade, especificidade e rapidez na detecção e quantificação de hemoglobinas variantes. Plataformas automatizadas, como as desenvolvidas pela Bio-Rad, possibilitam a triagem eficiente de hemoglobinas anormais, além de fornecerem dados quantitativos precisos sobre as frações presentes. Para a confirmação e caracterização de hemoglobinas como a hemoglobina A (HbA), hemoglobina fetal (HbF), hemoglobina C (HbC) e hemoglobina S (HbS), é comumente empregada a técnica de eletroforese em meio ácido, utilizando gel de ágar citrato ou agarose, reconhecida por sua capacidade de separação eletroforética de proteínas com base em suas cargas elétricas ¹⁷.

Para Das Chagas Araújo et al., ainda existem alguns exames laboratoriais que, apesar de apresentarem custos mais elevados, oferecem resultados de alta precisão na detecção de hemoglobinas instáveis. Dentre esses métodos, destacam-se a

focalização isoeletrica e a eletroforese em meio alcalino utilizando acetato de celulose, ambas técnicas amplamente reconhecidas pela sua capacidade de diferenciar variantes hemoglobínicas com grande sensibilidade¹⁸. Outro exame utilizado é o teste de solubilidade da hemoglobina, que verifica a insolubilidade da HbS, resultando em uma opacidade observada no filtro de papel. Contudo, esse teste não é indicado para recém-nascidos, pois pode gerar resultados falso-negativos, mesmo em indivíduos portadores da HbSS¹⁸.

No Brasil, a partir de 2021, a doença falciforme e outras hemoglobinopatias passaram a ser oficialmente incluídas no escopo do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), popularmente conhecido como "teste do pezinho", conforme estabelecido pela Lei Federal nº 14.154, de 26 de maio de 2021¹⁹.

Essa medida representa um avanço significativo no diagnóstico precoce, acompanhamento e manejo clínico da anemia falciforme, assim como de outras alterações hemoglobínicas, consolidando-se como um marco importante nas políticas públicas de saúde voltadas para doenças genéticas e hereditárias.

3.4. TRATAMENTOS CONVENCIONAIS

Segundo Souza as terapias convencionais controlam os sintomas, mas não oferecem cura e podem gerar efeitos adversos. Diante disso, novas alternativas terapêuticas vêm sendo desenvolvidas com foco na melhora da qualidade de vida dos pacientes. A *Food and Drug Administration* (FDA), agência reguladora norte-americana responsável pela aprovação de medicamentos, autorizou recentemente o uso de três fármacos: L-glutamina, que reduz o estresse oxidativo; Crizanlizumabe, que diminui as crises vaso-oclusivas por inibir a P-selectina; e Voxelotor, que impede a polimerização da hemoglobina S, melhorando a anemia e a morfologia eritrocitária²⁰.

Para Arruda, no Brasil, o tratamento da Anemia Falciforme (AF) envolve, prioritariamente, medicamentos disponibilizados pela Farmácia Básica, como o ácido fólico, a penicilina (em formulações oral e injetável — está de uso obrigatório até os cinco anos de idade), além de antibióticos como a Fenoximetilpenicilina Potássica Benzilpenicilina Benzatina e o Estolato de Eritromicina. Também são frequentemente

utilizados anti-inflamatórios e analgésicos, com o objetivo de aliviar os sintomas da doença. Em situações clínicas de maior complexidade, são incluídos no cuidado terapêutico medicamentos como a hidroxiureia (HU) e os quelantes de ferro, voltados ao controle de complicações mais severas da enfermidade ²¹.

Arruda destaca ainda que a hidroxiureia, cuja fórmula molecular é $\text{CH}_4 \text{N}_2 \text{O}_2$, é um agente quimioterápico oral considerado o único tratamento aprovado especificamente para a AF. Sua eficácia está relacionada à capacidade de induzir a produção de hemoglobina fetal (HbF), que atua inibindo a falcização das hemácias, prevenindo a vaso-oclusão e reduzindo os episódios de hemólise. Além disso, evidências científicas demonstram que esse fármaco interfere diretamente na síntese do DNA, ao inibir a ação da enzima ribonucleotídeo redutase, o que contribui para o seu efeito terapêutico ²¹.

Neste contexto, segundo De Oliveira Maia, embora a anemia falciforme não possui cura definitiva, seu manejo clínico pode ser conduzido por meio de estratégias preventivas individualizadas, considerando as particularidades de cada paciente. Entre as principais intervenções, destacam-se a manutenção de uma nutrição adequada, hidratação constante, profilaxia de infecções, suporte transfusional e o uso de analgesia para controle da dor ²².

De Oliveira Maia destaca ainda que a prevenção de complicações associadas à doença está diretamente relacionada ao diagnóstico precoce viabilizado pelo teste de triagem neonatal, popularmente conhecido como "teste do pezinho", à atualização do calendário vacinal e ao uso profilático de antibióticos, como a penicilina, especialmente em crianças pequenas ²².

De modo geral, observa-se que o tratamento convencional da anemia falciforme tem evoluído de forma significativa, ampliando o arsenal terapêutico disponível e possibilitando uma maior sobrevida e qualidade de vida aos pacientes. Ainda assim, os desafios permanecem, especialmente no tocante ao controle das crises, à redução das complicações crônicas e ao acesso equitativo às terapias mais avançadas. Com isso, torna-se evidente a necessidade contínua de pesquisa e desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas, incluindo terapias gênicas e estratégias de modulação molecular, que possam futuramente oferecer não apenas controle clínico, mas a possibilidade de cura.

3.5. TERAPIA GÊNICA

Segundo Almeida a terapia gênica tem emergido como uma estratégia terapêutica inovadora e altamente promissora no campo das doenças genéticas, atuando diretamente na causa molecular das enfermidades. Essa abordagem baseia-se na modificação do material genético do paciente, por meio da correção ou substituição de genes mutados que comprometem funções fisiológicas essenciais.

No contexto das hemoglobinopatias, como a Doença Falciforme (DF), os avanços recentes em biotecnologia, especialmente com a introdução de ferramentas de edição genômica como o sistema CRISPR-Cas9, têm ampliado significativamente as possibilidades de tratamento. Além disso, o desenvolvimento de vetores virais de alta eficiência e especificidade tem permitido a entrega mais segura e eficaz dos genes terapêuticos às células-alvo. Esses progressos científicos têm contribuído para a reformulação do paradigma terapêutico da DF, oferecendo perspectivas de intervenções curativas e individualizadas, que vão além do manejo sintomático tradicional ²³.

A terapia gênica busca corrigir defeitos genéticos por meio da introdução de genes funcionais no interior das células afetadas. A proposta central é recuperar a atividade normal dessas células, reduzindo ou eliminando os impactos causados por mutações. Essa abordagem pode ser realizada de duas formas distintas: na técnica *ex vivo*, as células são coletadas do paciente, modificadas geneticamente em laboratório e depois reinseridas no organismo; já na técnica *in vivo*, os genes terapêuticos são entregues diretamente no corpo por meio de vetores, que podem ser virais ou não virais, conduzindo o material genético até o local afetado.

No campo da bioética, a intervenção em células somáticas é vista como uma tentativa de restaurar funções comprometidas, semelhante a um procedimento médico restaurador. Por outro lado, a modificação de células germinativas, que afeta a herança genética, é alvo de controvérsias por levantar preocupações relacionadas à manipulação genética de futuras gerações, remetendo a discussões sobre eugenia ²⁴.

4. DISCUSSÕES

4.1. TRATAMENTOS CONVENCIONAIS PARA ANEMIA FALCIFORME

Conforme apontam as pesquisas realizadas, as terapias convencionais para Anemia Falciforme demonstram eficácia na redução das crises vaso-oclusivas, no aumento da hemoglobina fetal, na prevenção de infecções, no alívio da dor e na melhoria geral da qualidade de vida dos pacientes, conforme detalhado na Tabela 01.

Tabela 1 - Tratamentos convencionais para AF

TRATAMENTO	OBJETIVO/EFEITO	TIPO DE TRATAMENTO	REFERÊNCIA
Hidroxiureia (HU)	Induz produção de hemoglobina fetal (HbF), prevenindo falcização das hemácias, vaso-oclusão e hemólise; interfere na síntese de DNA	Medicamento específico para AF	Arruda, 2022; De Oliveira Maia, 2017.
Transfusões sanguíneas	Suporte clínico para aliviar anemia e complicações graves	Suporte clínico	De Oliveira Maia, 2017.
Suporte clínico geral (nutrição, hidratação, analgesia)	Prevenção de complicações e controle da dor	Manejo clínico	De Oliveira Maia, 2017.
Ácido fólico	Suporte nutricional para síntese de hemácias	Medicamento da Farmácia Básica	Arruda, 2022.
Penicilina (oral e injetável)	Profilaxia de infecções em crianças	Medicamento profilático	Arruda, 2022; De Oliveira Maia, 2017.
Fenoximetilpenicilina	Profilaxia antibiótica	Medicamento profilático	Arruda, 2022.
Potássica Benzilpenicilina Benzatina	Profilaxia antibiótica	Medicamento profilático	Arruda, 2022.
Estolato de Eritromicina	Profilaxia antibiótica	Medicamento profilático	Arruda, 2022.
Anti-inflamatórios	Alívio de sintomas inflamatórios	Suporte clínico	Arruda, 2022.
Analgésicos	Controle da dor	Suporte clínico	Arruda, 2022.
Quelantes de ferro	Controle da sobrecarga de ferro em transfusões frequentes	Suporte farmacológico	Arruda, 2022.
L-glutamina	Reduz estresse oxidativo	Medicamento aprovado pelo FDA	Souza, 2024.
Crizanlizumabe	Diminui crises vaso-oclusivas por inibir P-selectina	Medicamento aprovado pelo FDA	Souza, 2024.
Voxelotor	Impede polimerização da hemoglobina S, melhorando anemia e morfologia eritrocitária	Medicamento aprovado pelo FDA	Souza, 2024.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Apesar de seus benefícios, os tratamentos convencionais apresentam limitações importantes como: não oferecem cura definitiva e dependem de uso

contínuo para manutenção dos efeitos terapêuticos, podendo gerar efeitos adversos, como sobrecarga de ferro e mielossupressão. Seu foco principal é o manejo sintomático e a prevenção de complicações, oferecendo alívio temporário, mas sem alterar a causa genética da doença.

Em contraste a essa perspectiva, a terapia gênica atua diretamente na origem da enfermidade. Ao corrigir a mutação do gene HBB ou reativar a produção de hemoglobina fetal (HbF) em células do paciente, ela não apenas melhora os sintomas, mas também oferece potencial curativo, podendo reduzir ou eliminar permanentemente a falcização das hemácias, prevenir crises vaso-oclusivas e diminuir a dependência de transfusões e medicamentos de suporte. Assim, enquanto os tratamentos convencionais mantêm a doença sob controle, a terapia gênica tem a capacidade de modificar seu curso clínico, oferecendo resultados duradouros e individualizados ^{23, 25, 26, 27}.

Desta forma, conforme visto na literatura apesar de seus benefícios, os tratamentos convencionais apresentam limitações importantes como: não oferecem cura definitiva e dependem de uso contínuo para manutenção dos efeitos terapêuticos, podendo gerar efeitos adversos, como sobrecarga de ferro e mielossupressão. Seu foco principal é o manejo sintomático e a prevenção de complicações, oferecendo alívio temporário, mas sem alterar a causa genética da doença.

4.2. TECNOLOGIA CRISPR-CAS 9

O sistema CRISPR- Cas9, sigla em inglês para *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* (em português, “repetições palindrômicas curtas agrupadas e regularmente interespaçadas”), é uma ferramenta avançada de edição genômica ²⁸. Esse mecanismo foi identificado inicialmente em bactérias como *Streptococcus pyogenes*, nas quais o sistema imunológico adaptativo reconhece a presença de DNA viral e aciona a enzima Cas9, que realiza cortes precisos nesse material genético invasor, promovendo sua degradação ³.

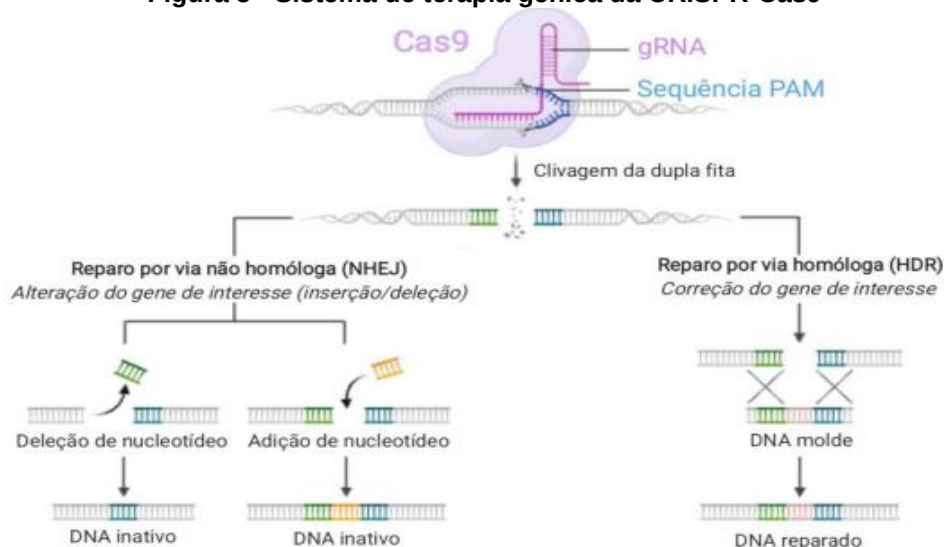
Segundo Dimitrievska e colaboradores o funcionamento do CRISPR-Cas9 envolve três etapas principais: reconhecimento, clivagem e reparo. Ele é constituído

principalmente pelo RNA guia (*guide RNA* — gRNA) e pela proteína Cas9. No genoma bacteriano, o *locus* CRISPR apresenta repetições curtas separadas por sequências únicas chamadas espaçadores, que são transcritos para originar o RNA CRISPR (crRNA) e o RNA transativador (tracrRNA). Além disso, genes associados ao CRISPR codificam as proteínas Cas, responsáveis pela atividade de corte do DNA ²⁹.

Asmamaw & Zawdie descrevem que o processo de edição começa quando o gRNA direciona a Cas9 até a sequência-alvo no DNA, identificada pela complementaridade de bases e pela presença do PAM (*Protospacer Adjacent Motif*), um pequeno segmento de 2 a 5 pares de bases fundamental para que a Cas9 reconheça e corte o DNA. Quando ativada, a Cas9 cliva ambas as fitas de DNA no local específico. Em seguida, a célula inicia o reparo da quebra por duas vias distintas.

A primeira via, chamada junção de extremidades não homólogas (*Non-Homologous End Joining* — NHEJ), é um processo rápido, mas propenso a erros, podendo gerar inserções, deleções e mutações *frameshift*. A segunda via, conhecida como recombinação homóloga (*Homology-Directed Repair* — HDR), utiliza um molde de DNA para inserir ou corrigir sequências de maneira precisa. Esse mecanismo é mais eficiente durante as fases S, em que ocorre a síntese de DNA, e G2, fase pré-mitótica do ciclo celular, quando há cópias recentes do DNA disponíveis, o que favorece reparos de alta fidelidade, conforme figura 5 ³⁰.

Figura 5 - Sistema de terapia gênica da CRISPR-Cas9



Fonte: Lima *et al.*²⁶.

Legenda: Clivagem no locus alvo pela Cas9 ativada e o mecanismo de reparo pela via de reparação não homóloga (NHEJ) que pode produzir uma inserção ou deleção causando mutações e a via de reparação homóloga (HDR) que possui um DNA doador para localizar o gene de interesse para maior precisão no reparo.

4.3. TRATAMENTO DA ANEMIA FALCIFORME COM O USO DA CRISPR-CAS9

Segundo Lopes, a tecnologia CRISPR/Cas9 apresenta grande flexibilidade e pode ser aplicada em diferentes abordagens de engenharia gênica, tanto realizadas diretamente no organismo (*in vivo*) como em células tratadas fora do corpo e depois reinseridas (*ex vivo*). No entanto, quando a técnica é utilizada diretamente no corpo do paciente, ainda existem dificuldades importantes, principalmente relacionadas aos métodos de entrega do sistema de edição ao tecido-alvo ²⁵.

Na pesquisa de Lopes, foi demonstrado que o sistema CRISPR/Cas9 associado a vetores virais rAAV6 pode corrigir a mutação da hemoglobina S no gene *HBB* em células-tronco hematopoiéticas CD34+ *ex vivo*. Foram utilizados dois tipos de doadores: um vetor contendo um SNP corretivo e outro contendo um DNA complementar terapêutico (HbAS3) vinculado ao promotor EF1 α (fator de alongamento 1-alfa), capaz de garantir a expressão do alelo corrigido. Para evitar que a enzima Cas9 cortasse novamente a região editada, foram inseridas mutações silenciosas no vetor. Inicialmente, as células foram testadas em um modelo *in vivo* com ratos imunodeficientes e, em seguida, aplicadas diretamente em células de pacientes com anemia falciforme ²⁵. Resultados semelhantes já haviam sido apontados por Dimirci e colaboradores, que destacam a importância de estratégias inovadoras para corrigir ou contornar os efeitos da hemoglobina S ²⁷.

As etapas descritas por Lopes incluíram a identificação das células editadas por fluorescência (GFP), em que mais de 95% apresentaram modificação bem-sucedida. Com o doador contendo SNP corretivo, cerca de 50% dos alelos mutantes foram convertidos em alelos saudáveis (HbA), e aproximadamente 45% dos clones passaram a ter pelo menos uma cópia corrigida. Já com o DNAC terapêutico, a taxa de integração foi de 11%, confirmada por PCR. Mesmo após o processo de edição, as células ainda foram capazes de se diferenciar em eritrócitos maduros, expressando hemoglobina adulta, o que indica preservação da função biológica. Os testes de expressão mostraram que as células tratadas com o SNP exibiram produção de 56%

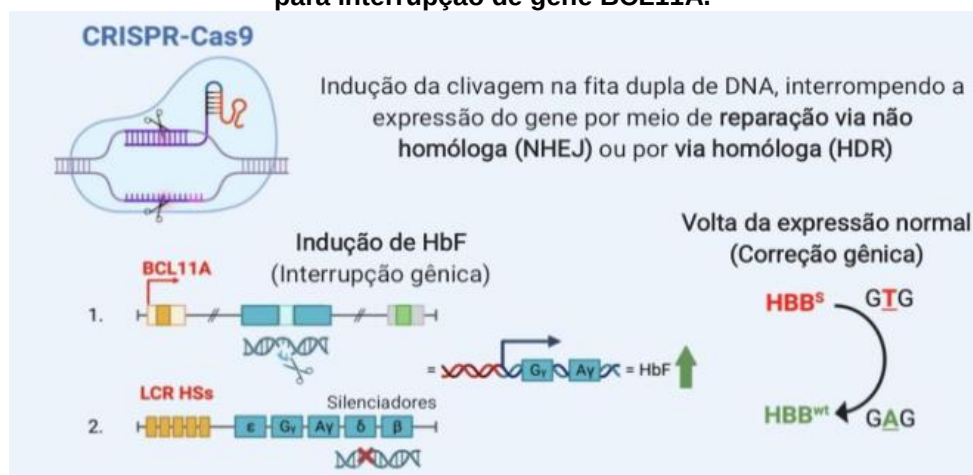
de RNAm de HbA, enquanto as tratadas com DNAc expressaram 20% de HbAS3, podendo chegar a 70% quando enriquecidas ²⁵. Esses resultados reforçam, conforme apontam Lima e colaboradores, que o sucesso terapêutico está associado tanto à correção da mutação quanto à preservação da função celular ²⁶.

Dimirci e colaboradores destacam como estratégia promissora a reativação da hemoglobina fetal (HbF), capaz de inibir a polimerização da hemoglobina S (HbS), principal responsável pelas manifestações clínicas da doença. Como os recém-nascidos apresentam níveis naturalmente elevados de HbF, eles permanecem protegidos nos primeiros meses de vida, o que evidencia seu potencial terapêutico ²⁷. Nesse contexto, Lima e colaboradores ressaltam que indivíduos que mantêm concentrações elevadas de HbF na vida adulta costumam apresentar quadros clínicos mais leves ou até mesmo ausência de sintomas ²⁶.

Ainda, Dimirci e colaboradores destacam que o BCL11A, um gene (fator de transcrição essencial na regulação da eritropoiese), atua como repressor da hemoglobina fetal (HbF), silenciando sua expressão após o período neonatal. Dessa forma, a edição genética desse gene surge como estratégia para restaurar a produção de HbF em eritrócitos adultos, oferecendo um potencial efeito curativo na anemia falciforme.

Essa abordagem fundamenta-se no reconhecimento de sequências específicas de DNA e na indução de quebras de dupla fita (DSBs), reparadas por mecanismos celulares como a junção de extremidades não homólogas (NHEJ) ou o reparo direcionado por homologia (HDR), conforme ilustrado na figura 6. Ensaios clínicos em β -hemoglobinopatias já apontam resultados encorajadores, embora ainda restritos pelo número reduzido de pacientes e pelo tempo limitado de acompanhamento ²⁷.

Figura 6 - Mecanismo de junção de extremidades NHEJ ou pela via de reparo dirigida por HDR para interrupção de gene BCL11A.



Fonte: Lima *et al.* ²⁶.

Legenda: Tecnologia de edição genética para Anemia Falciforme: CRISPR-Cas9: A) CRISPR-Cas9 sendo usada para corrigir a mutação para o tipo normal ou induzir a expressão de hemo-globina Fetal, induzindo uma mudança no potenciador específico gene BCL11A ou exclusão de parte dos silenciadores de HbF, que é controlada em partes hipersensíveis nas regiões de controle de mini-locus (LCR).

Li e colaboradores apontam que estudos clínicos realizados em pacientes humanos com anemia falciforme, conduzidos principalmente nos Estados Unidos e no Reino Unido, têm demonstrado resultados promissores com o uso da tecnologia CRISPR/Cas9. Conforme análise atualizada sobre o desenvolvimento de terapias baseadas nessa técnica, cujo as investigações preliminares de fases 1 e 2 confirmam seu potencial quando aplicada *ex vivo* às células-tronco hematopoéticas (CTH), com foco na interrupção do gene BCL11A para estimular a produção de hemoglobina fetal (HbF) ³¹.

No estudo CLIMB-111 (registro clínico NCT03745287), descrito por Frangoul e colaboradores, a terapia gênica CTX001, também denominada exa-cel (exagamglogene autotemcel), aplica a tecnologia CRISPR/Cas9 para editar o gene BCL11A em CTH autólogas, provenientes do próprio paciente. Após a edição, as células corrigidas foram reinfundidas no organismo. O tratamento foi administrado a sete participantes, resultando em elevação da HbF acima de 40% da hemoglobina total e redução da hemoglobina S (HbS) para valores inferiores a 20%, após pelo menos 12 meses de acompanhamento. Nesse grupo, três pacientes tornaram-se independentes de transfusões sanguíneas, sem ocorrência de crises vaso-oclusivas

graves ou complicações associadas diretamente à modificação genética, e os efeitos adversos observados restringiram-se a uma neutropenia transitória ³².

De forma complementar, o estudo conduzido por Esrick e colaboradores apresentaram dados de um ensaio clínico de fase 1 (NCT03282656) que empregou o silenciamento genético pós-transcricional do BCL11A. Nessa investigação, dois indivíduos tratados demonstraram aumento dos níveis de HbF entre 30% e 40%, redução na frequência de episódios vaso-oclusivos e integração eficaz das células geneticamente modificadas. Um dos casos apresentou independência transfusional superior a um ano, com incidência mínima de edições fora do alvo (off-target) ³³.

4.4. IMPLICAÇÕES NA SEGURANÇA, ÉTICA E SOCIAIS NO USO DA CRISPR-CAS 9

De Assis Zanini e Queiroz, o desenvolvimento de tecnologias de manipulação genética, como a CRISPR-Cas9, deve ser analisado à luz de marcos históricos da Bioética e da legislação internacional. Após os horrores da Segunda Guerra Mundial, o Código de Nuremberg (1947) estabeleceu princípios fundamentais para a pesquisa científica envolvendo seres humanos, ressaltando a importância do consentimento voluntário, da proteção contra danos e da prioridade do bem-estar dos participantes. Posteriormente, documentos como a Declaração de Helsinque (1964) e legislações nacionais e internacionais, como o Acordo Internacional sobre Direitos Civis e Políticos (ONU, aprovado em 1992 pelo Congresso Nacional Brasileiro), passaram a regulamentar experiências com seres humanos, reforçando a responsabilidade ética dos pesquisadores e definindo limites claros para experimentos que possam afetar a vida humana ³⁴.

Em 2012, Doudna e Charpentier adaptaram a nuclease Cas9 — guiada por RNA — para realizar cortes específicos no DNA, permitindo a correção ou inserção de sequências genéticas com precisão ²⁸. Essa abordagem revolucionou a biotecnologia, oferecendo aplicações em terapias gênicas, modelos animais e pesquisa funcional de genes.

Em 2015, Junjiu Huang, pesquisador da Universidade Sun Yat-Sen, em Guangzhou (China), foi o primeiro a relatar o uso do sistema CRISPR-Cas9 para

realizar modificações genéticas em embriões humanos. O objetivo do estudo era promover uma mutação específica no gene *HBB*, responsável pela síntese da hemoglobina e cuja alteração pode levar ao desenvolvimento da talassemia beta. O artigo intitulado “*CRISPR/Cas9-mediated Gene Editing in Human Trippronuclear Zygotes*” (“Edição de genes mediada por CRISPR/Cas9 em zigotos tripronucleares humanos”) foi rejeitado por grandes revistas científicas, como *Nature* e *Science*, sob a justificativa de que o trabalho era eticamente inaceitável ³⁵.

Em 2018, o cientista chinês He Jiankui anunciou ter usado a tecnologia CRISPR-Cas9 para editar geneticamente embriões humanos, alterando o gene CCR5 a fim de torná-los resistentes ao HIV. O procedimento resultou no nascimento das gêmeas *Lulu* e *Nana*, mas foi amplamente condenado por questões éticas, riscos de mutações indesejadas e pela possibilidade de transmissão hereditária das alterações ²⁸.

Com base em um estudo detalhado dos conceitos historicamente elaborados da Bioética, Mota destaca que esse episódio de edição de embriões humanos, contrariou princípios éticos fundamentais, impulsionando assim discussões mais amplas sobre o uso da tecnologia CRISPR-Cas, tanto em células germinativas quanto em somáticas. Como desdobramento, parte da comunidade científica propôs uma moratória para a edição hereditária do genoma, buscando evitar aplicações prematuras até que houvesse maior clareza sobre riscos e implicações. Para o autor, nenhuma tecnologia deve ser utilizada de forma a prejudicar grupos sociais, cabendo às legislações nacionais e internacionais assegurar que os avanços científicos beneficiem a coletividade ³⁶.

No cenário brasileiro, segundo Rabelo a aplicação prática da terapia gênica ainda enfrenta desafios significativos, mesmo após mais de vinte anos desde a autorização do primeiro teste clínico envolvendo técnicas de transferência genética. Até o momento, os resultados obtidos permanecem limitados e aquém das expectativas iniciais, em grande parte devido a barreiras tecnológicas, regulatórias e econômicas que dificultam a implementação em larga escala ³⁶.

Nesta perspectiva, Mota destaca que, em muitos países, predomina uma postura de proibição e controle em vez de um diálogo efetivo com a sociedade civil e legislativa, o que retarda o desenvolvimento de aplicações terapêuticas benéficas e

que essa contradição é reforçada pelo fato de que, em apenas dez anos, quase seis mil artigos sobre CRISPR-Cas foram publicados no PubMed, revelando a ampla disseminação do conhecimento científico, enquanto a regulamentação permanece superficial e insuficiente. Sendo assim Mota ressalta ainda que compreender o funcionamento da ferramenta, analisar seu status legislativo e discutir seus impactos sobre o bem-estar humano e de outras formas de vida é essencial para garantir uma evolução saudável e responsável dessa tecnologia ³⁷.

5. CONCLUSÃO

A pesquisa realizada enfocou o uso da tecnologia CRISPR-Cas9 como estratégia terapêutica no tratamento da Anemia Falciforme, destacando seu potencial de atuar diretamente na origem genética da doença. A análise comparativa com tratamentos convencionais, considerando eficácia e limitações, indica que a terapia gênica apresenta perspectivas promissoras, oferecendo soluções duradouras, redução de complicações e melhora significativa na qualidade de vida dos pacientes, superando limitações dos métodos tradicionais.

No entanto, a aplicação dessa tecnologia ainda enfrenta desafios importantes, como precisão e segurança da edição genética, entrega eficiente do sistema às células-alvo e questões éticas e sociais. Entre estes desafios, destaca-se o acesso ainda limitado, consequência de políticas restritivas baseadas no histórico de testes genéticos anteriores, que resultaram em resultados clínicos insatisfatórios e geraram controvérsias éticas, remetendo a episódios sensíveis do passado científico da humanidade. A ampla adoção da CRISPR-Cas9 exigirá não apenas o aprimoramento técnico, mas também a construção de uma estrutura regulatória e ética robusta que garanta a equidade no acesso e a proteção dos direitos dos pacientes, evitando a reprodução de desigualdades sociais e econômicas no campo da saúde genômica.

Além disso, estudos de longo prazo são cruciais para avaliar a durabilidade dos efeitos terapêuticos e a segurança em pacientes tratados. A exploração de modelos de financiamento e políticas públicas que promovam o acesso equitativo a essas terapias avançadas também se mostra fundamental para que os benefícios da edição

genética possam alcançar todos os que necessitam, consolidando a CRISPR-Cas9 como uma ferramenta transformadora na medicina e na sociedade.

REFERÊNCIAS

- 1 - Almeida RA, Beretta ALRZ. Anemia falciforme e abordagem laboratorial: uma breve revisão de literatura. Rev Bras Anal Clin. 2017;49(2):131-4. Disponível em: <https://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2017/08/RBAC-vol-49-2-2017-ref.-530-finalizado.pdf>. Acesso em: 19 mar. 2025.
- 2 - Barboza CMS, et al. A técnica de CRISPR-Cas9 na terapia gênica: uma revisão da literatura. Rev Transformar. 2020;14(1):562-98. Disponível em: <https://www.fsj.edu.br/transformar/index.php/transformar/article/view/348>. Acesso em: 19 mar. 2025.
- 3 - Bernardes VA, et al. A utilização da técnica CRISPR-Cas9 na terapia gênica. Pesq Soc Desenv. 2021;10(14):e75101421778. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/21778>. Acesso em: 6 ago. 2025.
- 4 - Rodrigues RS, Neubert PS. Introdução à pesquisa bibliográfica. Florianópolis: Ed. UFSC; 2023. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/373506797_Introducao_a_pesquisa_bibliografica. Acesso em: 19 maio 2025.
- 5 - Severino AJ. Metodologia do trabalho científico. 24ª ed. São Paulo: Cortez; 2017. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=uBUUpDgAAQBAJ>. Acesso em: 19 maio 2025.
- 6 - Alegre LB, et al. Elaboração de um livro infantil para conversar sobre anemia falciforme. Res Soc Develop. 2022;11(2):e56411226232. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/26232>. Acesso em: 20 mar. 2025.
- 7 - Sousa GHM, et al. Anemia falciforme. Rev Ibero-Am Hum Ciên Educ. 2021;7(11):195-209. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/3054>. Acesso em: 21 mar. 2025.
- 8 - Gayoso TGL, Raposo LM, Oliveira SG. Perfil epidemiológico dos óbitos de indivíduos afrodescendentes portadores de anemia falciforme. Scire Salutis. 2023;13(3):59-68. Disponível em: <https://www.sustenere.inf.br/index.php/sciresalutis/article/view/8348>. Acesso em: 4 maio 2025.
- 9 - Gorgônio JC. Influência dos moduladores genéticos nos níveis de hemoglobina fetal na anemia falciforme: revisão literária [Trabalho de Conclusão de Curso]. Natal: UFRN; 2022. Disponível em: <https://acervo.ufrn.br/Record/ri-123456789-45899/Details>. Acesso em: 4 maio 2025.

- 10 - Santos FLS. Complicações agudas na doença falciforme: crise vaso-oclusiva. 2018. Disponível em: <https://hcrp.usp.br/revistaqualidade/uploads/Artigos/164/164.pdf>. Acesso em: 17 maio 2025.
- 11 - Souza JM, et al. Fisiopatologia da anemia falciforme. Rev Transformar. 2016;8(8):162-78. Disponível em: <https://www.fsj.edu.br/transformar/index.php/transformar/article/view/60>. Acesso em: 5 maio 2025.
- 12 - Pozzer E, et al. Anemia falciforme: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. Rev Ciên Saúde-Reviva. 2024;3(2). Disponível em: <https://revistas.uceff.edu.br/reviva/article/view/566>. Acesso em: 5 maio 2025.
- 13 - Oakis LL, Bento ACG, Silva NA. Anemia falciforme: os malefícios ocasionados pela anemia falciforme em indivíduos homozigóticos. Rev Fiar. 2013;2(1):149-71. Disponível em: <https://silo.tips/download/anemia-falciforme-os-maleficios-ocasionados-pela-anemia-falciforme-em-individuos>. Acesso em: 25 ago. 2025.
- 14 - Moraes AR. Avaliação do papel dos eosinófilos nos processos iniciais da vaso-oclusão utilizando camundongos transgênicos para anemia falciforme: participação da via Rho-quinase [Dissertação de Mestrado]. Campinas: UNICAMP; 2018. Disponível em: <https://repositorio.unicamp.br/Acervo/Detalhe/1082700>. Acesso em: 15 maio 2025.
- 15 - Maruvada S. Sick cell anemia. Natl Cent Biotechnol Inf (NCBI). 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482164/>. Acesso em: 5 abr. 2025.
- 16 - Castro JWG, et al. Anemia falciforme: dos aspectos clínicos aos achados laboratoriais. Conexões Interdisc. 2024;1(1). Disponível em: <https://www.conexoesinterdisciplinares.com/rci/index.php/ojs/article/view/15>. Acesso em: 6 maio 2025.
- 17 - Da Silva NCH, et al. Principais técnicas para o diagnóstico da anemia falciforme: uma revisão de literatura. Cad Grad Ciênc Biol Saúde UNIT-PE. 2017;3(2):33-33. Disponível em: <https://periodicos.grupotiradentes.com/unitsaude/article/view/5154>. Acesso em: 6 maio 2025.
- 18 - Das Chagas Araújo F, et al. Diagnóstico precoce da anemia falciforme: uma revisão da literatura. Res Soc Develop. 2020;9(4):e79942516. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/2516>. Acesso em: 6 maio 2025.
- 19 - Brasil. Lei nº 14.154, de 26 de maio de 2021. Disponível em: . Acesso em: 6 maio 2025.

- 20 - Souza LVD, et al. Atualizações em terapias inovadoras para anemia falciforme: uma revisão de literatura. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2024;46(Supl 4):S102-S103. DOI: 10.1016/j.htct.2024.09.172. Disponível em: <https://www.htct.com.br/pt-atualizacoes-em-terapias-inovadoras-para-articulo-S2531137924005054>. Acesso em: 6 ago. 2025.
- 21 - Arruda EL, Silva JP. A importância do uso da hidroxiuréia na anemia falciforme. 2022. Disponível em: <https://repositorio2.unifc.edu.br/handle/123456789/248>. Acesso em: 6 maio 2025.
- 22 - De Oliveira Maia A, et al. A importância do diagnóstico precoce da anemia falciforme. 2017. Disponível em: <https://jmhp.fiponline.edu.br/pdf/cliente=13-1dbc842be03eb32c949a29ba3cf557e2.pdf>. Acesso em: 6 maio 2025.
- 23 - Almeida MH, Tucci TM. Terapia gênica como inovação no tratamento da doença falciforme. 2024. Disponível em: <http://repo.saocamilo-sp.br:8080/dspace/handle/123456789/2253>. Acesso em: 6 maio 2025.
- 24 - De Paiva JCC. Terapia gênica e suas aplicações no tratamento de doenças [Tese de Doutorado]. Brasília: Centro Universitário de Brasília; 2017. Disponível em: <https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/110591066/21413350-libre.pdf>. Acesso em: 6 maio 2025.
- 25 - Lopes JD, Silva MN. A aplicação da terapia gênica por CRISPR/Cas9 no tratamento de anemia falciforme. 2023. Disponível em: <http://repo.saocamilo-sp.br:8080/dspace/handle/123456789/1566>. Acesso em: 6 ago. 2025.
- 26 - Lima SRB, et al. Aplicação da técnica de CRISPR-Cas9 para o tratamento da anemia falciforme. *Cad Pedagógico.* 2024;21(7):e5917. Disponível em: <file:///D:/Usu%C3%A1rios/Vig.%20Sanit%C3%A1ria/Downloads/CADERNO+PEDAG%C3%93GICO+192.pdf>. Acesso em: 6 ago. 2025.
- 27 - Dimirci E, et al. Edição combinada de intensificadores BCL11A+58 e +55 produz eficiência, especificidade e indução de HbF excepcionais em modelos pré-clínicos humanos e de NHP. *Blood.* 2021;138:1852. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497121038167>. Acesso em: 6 set. 2025.
- 28 - Sganzerla A, Pessini L. Edição de humanos por meio da técnica do CRISPR-Cas9: entusiasmo científico e inquietações éticas. *Saúde Debate.* 2020;44(125):527-40. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/sdeb/2020.v44n125/527-540/pt/>. Acesso em: 6 ago. 2025.
- 29 - Dimitrievska M, et al. Revolucionando a cura: o avanço da edição genética contra a anemia falciforme. *Blood Rev.* 2024;65: 101185. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0268960X24000183>. Acesso em: 6 ago. 2025.

- 30 - Asmamaw M, Zawdie B. Mecanismo e aplicações da edição genômica mediada por CRISPR/Cas9. *Biol Alvos Terap.* 2021;353-61. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2147/BTT.S326422>. Acesso em: 6 ago. 2025.
- 31 - Li T, et al. CRISPR/Cas9 therapeutics: progress and perspectives. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8. DOI: 10.1038/s41392-023-01309-7. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01309-7>. Acesso em: 12 out. 2025.
- 32 - Frangoul H, Locatelli F, Sharma A, Bhatia M, Mapara M, O'Donnell J, et al. Exagamglogene autotemcel for severe sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2024 May 2;390(18):1649-62. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2309676>. Acesso em: 12 out. 2025.
- 33 - Esrick EB, et al. Post-transcriptional genetic silencing of BCL11A to treat sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2021;384(3):205-15. DOI: 10.1056/NEJMoa2029392. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2029392>. Acesso em: 12 out. 2025.
- 34 - De Assis Zanini LE, Queiroz ONC. A bioética, os direitos da personalidade e a pesquisa envolvendo seres humanos. *Rev JurisFIB.* 2023;14(14). Disponível em: <https://revistasfib.emnuvens.com.br/jurisfib/article/view/621/563>. Acesso em: 23 ago. 2025.
- 35 - Furtado C. Edição do genoma humano: mapeamento do debate sobre o uso da tecnologia CRISPR-Cas9 em embriões [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2017. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/24219/2/claudia_furtado_ensp_mest_2017.pdf. Acesso em: 6 ago. 2025.
- 36 - Rabelo AC, et al. Realidades e perspectivas do uso de terapia gênica no tratamento de doenças. *Rev Fac Ciênc Méd Sorocaba.* 2018;20(3):122-7. Disponível em: <https://revistas.pucsp.br/RFCMS/article/view/35040>. Acesso em: 6 ago. 2025.
- 37 - Mota MS. Utilização da ferramenta CRISPR-Cas na edição genômica humana sobre preceito bioético e legislativo. 2022. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/entities/publication/c9982b04-d9ab-4cb3-8095-33cb19bb3506>. Acesso em: 20 ago. 2025.