

EVOLUÇÃO TERAPÊUTICA DA ANEMIA FALCIFORME E TALASSEMIA BETA

Joyce Gabrielle de Alvarenga Bertoldi¹

Karla Miranda Duarte Abreu¹

Luana Letícia Vila Donadel²

RESUMO

As hemoglobinopatias, são vistas como um problema de saúde pública no Brasil e no mundo, por ainda existirem pacientes sem diagnóstico, conhecimento ou aconselhamento genético. Tanto a doença falciforme quanto a talassemia beta, mais recorrentes, se manifestam na primeira fase da infância e o tratamento terapêutico para essas hemoglobinopatias visam a melhoria na qualidade de vida. Casos mais severos das doenças em questão é recomendado o transplante alogênico de células tronco hematopoéticas sendo o único segmento terapêutico com a possibilidade de cura. Apesar de poucos estudos publicados sobre, a terapia gênica é consideravelmente nova para o ramo de hemoglobinopatias, manifestando esperança como alternativa de cura. O presente estudo tem como objetivo abordar de forma conjunta a evolução terapêutica das patologias sanguíneas em um estudo de revisão bibliográfica de busca classificativa das terapias conhecidas. Para tal estudo, foi-se utilizado as plataformas de dados Google Acadêmico, SCIELO, PUBMED e BIREME baseada em uma busca hierarquizada selecionando artigos de 2008 a agosto de 2019 além de critérios de inclusão e exclusão, aplicando a pirâmide medicina baseada em evidências para a seleção e compilação de parâmetros mais relevantes a serem analisados e discutidos. Foi possível concluir que as terapias indicadas para os pacientes portadores visando apenas o tratamento são as transfusões sanguíneas simultaneamente com o uso de medicamentos como hidroxiuréia e quelantes de ferro, e como alternativa de cura, o método mais alcançável, é o transplante de células tronco hematopoéticas, já a terapia gênica fica como esperança para que, um dia, possa curar essas hemoglobinopatias sem reações adversas tardias.

Palavras-chaves: **Hemoglobinopatias; Quelante de ferro; Transfusão; Hidroxiuréia; TCTH; Terapia gênica.**

¹Alunas no curso de Biomedicina no UNIVAG - Centro Universitário de Várzea Grande.

²Professora do curso de Biomedicina no UNIVAG - Centro Universitário de Várzea Grande.

1 INTRODUÇÃO

As hemoglobinopatias são distúrbios hereditários que consistem na mutação dos genes, ocasionando a diminuição, ausência ou erros na síntese de cadeias de globinas que formam a hemoglobina.¹ Segundo Galiza Neto GC ², a Hb A (hemoglobina adulto) é a proteína encontrada dentro dos eritrócitos, tendo como maior função o transporte de oxigênio por todo organismo. A hemoglobina é estruturada por quatro subunidades, dois pares de cadeias globínicas; um par de cadeias polipeptídicas do tipo alfa, sendo elas alfa-a e zeta-x, tendo também o tipo de cadeias não-alfa, beta-b, delta-d, gama-g e épsilon-e. Cada uma dessas cadeias polipeptídicas estruturam inúmeras combinações de cadeias de proteína dando origem à diferentes hemoglobinas. As anemias mais severas e frequentes são as anemias ocasionadas por defeito na síntese da Hb A, acabam produzindo as hemoglobinas anormais, que não exercem sua função de forma correta. A Hb S e Hb C, são as hemoglobinas responsáveis por essas anemias, que são a anemia falciforme e as talassemias.²

Doença falciforme é genética, hereditária, causada por uma mutação no gene de produção da hemoglobina, a mutação é a presença de um alelo anormal no cromossomo 11, que então codifica a cadeia beta da hemoglobina, produzindo a Hb S, uma hemoglobina anormal, que provoca a deformação dos eritrócitos, que acabam ficando em formato de uma foice, uma meia-lua.³ Com a falcização dos eritrócitos os pacientes apresentam sintomas semelhantes como, oclusão vascular seguida de infarto nos diversos tecidos e órgãos, acometendo rapidamente a destruição do baço, tornando o indivíduo altamente suscetível a infecções.⁴ É a doença hereditária com maior número de casos no Brasil, afetando principalmente a população negra. Além disso, é a patologia por genes recessivos mais comuns em pessoas com descendência africana. Sua forma mais grave ocorre quando o indivíduo herda o gene defeituoso tanto do pai quanto da mãe (indivíduo homocigoto). Quando o gene é herdado de apenas um (indivíduo heterocigoto), acaba sendo apenas portador do traço falciforme.

Outra doença de cunho genético e hereditário, assim como a anemia falciforme, é a talassemia que afeta parcialmente ou totalmente a síntese de cadeias polipeptídicas podendo ser beta, alfa, gama e delta. A talassemia é caracterizada como o grupo de anemias hemolíticas hereditárias que provocam desequilíbrio na síntese das cadeias globínicas, sendo classificadas mediante a cadeia polipeptídica afetada. A talassemia alfa comumente conhecida como doença da hemoglobina H, provem de uma mutação no cromossomo 16 e sua classificação é identificada através do número de genes afetados. Talassemia beta é causada através da alteração no cromossomo 11, que impede a síntese correta das cadeias betapolipeptídicas. Ao herdar o gene defeituoso do pai e da mãe o indivíduo possui a forma mais grave da doença, talassemia *major* ou talassemia beta homocigota. Quando herdado apenas de um dos pais, ocorre a talassemia *minor*, ou talassemia beta heterocigota ou traço talassêmico beta.¹⁻⁵

Através de muitos estudos e pesquisas sobre o assunto foram desenvolvidas terapias que ajudam a melhorar a qualidade de vida ou mudar totalmente o caminho dos indivíduos portadores dessas hemoglobinopatias podendo haver cura.

O método mais convencional e utilizado como primeira opção de tratamento após o diagnóstico da anemia falciforme ou talassemia beta, é a transfusão sanguínea de concentrado de hemácias. A terapia consiste no aumento de eritrócitos sem a alteração causada pela doença, conseqüentemente diminuindo o nível de hemoglobina anormal. É recomendado simultaneamente com a transfusão sanguínea o uso da medicação hidroxiuréia em casos de anemia falciforme; método mais eficaz para o controle da doença. O fármaco, primeiro a prevenir complicações pela doença

falciforme em 1955, atua diretamente no mecanismo fisiopatológico da enfermidade promovendo um aumento na síntese de Hb F (hemoglobina fetal) que diminui o desequilíbrio das cadeias globínicas, além de diminuir células de defesa, como neutrófilos, e moléculas de adesão eritrocitária, contribuindo de modo eficaz para a moderação de fenômenos inflamatórios e vaso-oclusões; reduzindo assim, hospitalizações, internações e necessidade de transfusões sanguíneas.⁸ Em casos de talassemia beta é necessário o uso de quelante de ferro após transfusão sanguínea e como tratamento para que seja menor a probabilidade de crises no portador.¹⁰

A mais comum dentre essas terapias como opção de possível cura é o transplante de células troncos hematopoiéticas (TCTH) utilizado em hemoglobinopatias malignas ou benignas, hereditárias ou adquiridas ao longo da vida.⁶⁻⁷ As células troncos hematopoiéticas podem ser adquiridas através da medula óssea, sangue periférico, cordão umbilical ou placenta. O transplante pode ser autólogo (transplante feito com células do próprio paciente pré transplante), alogênico (células obtidas através de algum doador compatível) ou do cordão umbilical, dessa forma as células irão se alojar na medula óssea do paciente produzindo células normais novamente.⁷

Outra intervenção curativa com o objetivo de modificação do material genético celular de um organismo para fins terapêuticos, é a terapia gênica, o biofármaco que consiste basicamente em introduzir um segmento de DNA que contém uma sequência genética isolada de um indivíduo saudável em um indivíduo patológico utilizando um vetor, comumente, retroviral. A terapêutica já acarreta mais de três décadas de estudo e vem sendo melhorada a cada ano.⁵

A evolução terapêutica para anemia falciforme e talassemia beta visa a menor probabilidade de sequelas e complicações após os enxerto das células, que é o meio terapêutico com mais chances de cura, melhorando a sobrevida do indivíduo portador dessas hemoglobinopatias. O conhecimento das evoluções terapêuticas pode auxiliar na compreensão e indicação de tratamento correto para determinado paciente, causando menor impacto ou deixando a probabilidade de complicações pós tratamento menor.

Conseqüentemente, o trabalho tem como objetivo investigar através de revisão de literatura os avanços terapêuticos para doença falciforme e talassemia beta.

2 METODOLOGIA

Refere-se a um estudo desenvolvido mediante a dados obtidos por uma revisão de literatura, com intuito de reunir e discutir a evolução terapêutica para patologias hereditárias ocasionadas por hemoglobinas anormais. As plataformas de dados utilizadas principalmente foram Google Acadêmico, SCIELO, PUBMED e BIREME. A amostragem se dá por meio de uma busca hierarquizada e foram selecionados estudos publicados a partir de 2008 até agosto de 2019 que abrangiam informações sobre as terapêuticas para anemia falciforme e talassemia beta. Os critérios de inclusão foram artigos selecionados em sites com reconhecimento ou vínculo com instituições acadêmicas, revistas científicas, cartilhas do Ministério da Saúde e livros, publicações entre o período de tempo de 2008 até agosto de 2019 e estudos escritos nas línguas portuguesa e inglesa. Já os critérios de exclusão foram estudos escritos em qualquer outra língua que não fosse as citadas nos critérios de inclusão, publicações que excedem a data máxima (agosto 2019), artigos científicos que tratassem da terapêutica para outras hemoglobinopatias, artigos não disponíveis gratuitamente e artigos que não levem o assunto durante o texto apenas no resumo ou título. Para busca de publicações científicas nas plataformas de dados selecionadas, foram aplicados vários termos, visto que numerosos fundamentos foram analisados,

por exemplo: hidroxiuréia; transplante de células tronco hematopoiéticas; terapia gênica; talassemia beta; anemia falciforme.

Quadro 1 - Descritores utilizados como estratégia de busca

LÍNGUA PORTUGUESA	LÍNGUA INGLESA
Hemoglobinopatias severas	severe hemoglobinopathies
Anemia falciforme e talassemia beta	sickle cell anemia and beta thalassemia
Transfusão sanguínea	blood transfusion
Hidroxiuréia	Hydroxyurea
Transplante de células tronco hematopoiéticas	hematopoietic stem cell transplant
Terapia gênica	gene therapy

A seleção de conteúdo do artigo, tema, título e termos presentes no mesmo, o ano de publicação do artigo e local de publicação, leitura integral do artigo, seleção do artigo completo ou não e análise dos critérios de inclusão e exclusão. Por se tratar de uma revisão de literatura não há necessidade de análise e aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), de acordo com o regulamento estabelecido na Resolução CNS CNS nº 466/12 e resolução nº 510/16.

2.1 PIRÂMIDE MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS

Os artigos usados na pesquisa foram selecionados através da pirâmide medicina baseada em evidências, que consiste no nivelamento de evidências de cada classe de estudo, de uma forma mais rigorosa, identificando as prioridades das pesquisas, dessa forma indicando qual mais efetiva e segura. Acredita-se que esse método de compilação e organização de parâmetros disponibilizam uma melhor tomada das decisões clínicas de um indivíduo; uma vez que torna esses parâmetros acessíveis aos profissionais da área da saúde, diminui-se as incertezas clínicas e contribui para melhoria da qualidade no atendimento clínico, levando em conta as crenças, valores e preferências dos pacientes.^{14_15}



Fonte: <http://cff.org.br> - CFF (conselho federal de farmácia)

Para a avaliação dos artigos selecionados foi utilizada a pirâmide feita pelo Conselho Federal de Farmácia, composta por 6 níveis, apresentada em formato de tabela com os artigos que foram escolhidos através dos critérios de inclusão e exclusão, além da relevância quanto ao tema.

3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 1. Relação de artigos selecionado de acordo com os níveis da pirâmide medicina baseada em evidências.

CLASSE DE ESTUDO	Nº	TITULO	AUTOR	ANO
Revisões sistemáticas	2	1. A new era for hemoglobinopathies: More than one curative option;	1. Psatha N, Papayanni PG, Yannaki E;	1. 2017
		2. Conhecendo e tratando as hemoglobinopatias: anemia falciforme e beta-talassemia	2. Jessica Malu Alexandre, Danyelle Cristine Marini de Moraes;	2. 2014
Ensaio clínico randomizados	3	1. Hemoglobin disorders: lentiviral gene therapy in the starting blocks to enter clinical practice;	1. Karine Sii-Felice, Marie Giorgi, Philippe Leboulch, Emmanuel Payen;	1. 2018
		2. Incidência de hemoglobinas variantes em neonatos assistidos por	2. Flávia Mylla de	2. 2018

		um laboratório de saúde pública; 3. Medidas gerais no tratamento das doenças falciformes;	Sousa Reis, et al; 3. Josefina A. P. Braga;	4. 2008
Estudos de coorte	1	Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for Sickle Cell Disease;	Matthew M. Hsieh, et al;	2008
Estudos de caso-controle	1	Hydroxyurea Treated β -Thalassemia Children Demonstrate a Shift in Metabolism Towards Healthy Pattern;	Ayesha Iqbal, et al;	2018
Relato de caso/Série de casos	1	Caracterização epidemiológica de pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas em um centro de referência de Curitiba, Paraná, Brasil, 2011-2015	Gisele de Paula e Silva Carneiro Mendes de Sousa, Letícia Mara Marca, Milene Zandoni da Silva, Doroteia Aparecida Hofelmann, Yanna Dantas Rattmann;	2018
Opinião de experts/Estudos com animais/Estudos in vitro	2	1. Células-tronco de origem hematopoética: expansão e perspectivas de uso terapêutico; 2. Transplante de células-tronco hematopoéticas e a regeneração da hematopoese.	1. Eliana S. F. W. Abdelhay, Flávio H. Paraguaçu-Braga, Renata Binato, Luis Fernando S. Bouzas; 2. Afonso C. Vigorito, Cármino A. De Souza.	1. 2009 2. 2009

Apesar de não estarem incluídos na tabela, as cartilhas do Ministério da Saúde e os artigos Quelação oral de ferro na Beta-Talassemia, *Effectiveness and toxicity of hydroxyurea in children with sickle cell anemia* e Terapia gênica, foram de extrema importância para a realização deste trabalho, pois não foram encontrados artigos mais recentes que abordassem os assuntos de forma coesa em seu texto.

Serão relatados os 11 artigos de maior relevância na pirâmide de medicina baseada em evidência.

3.1 INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS QUE VISAM APENAS O TRATAMENTO

A anemia falciforme assim como a talassemia beta, são doenças hereditárias que podem ser diagnosticadas na primeira fase da infância, esse diagnóstico vem acompanhado de indicação de medidas de acompanhamento do paciente e melhora de alguns hábitos.

De acordo com os artigos analisados, os estudos que visam intervenções terapêuticas para tratamento que estão no ápice da pirâmide são os mais consolidados. Conforme os autores de Morais DCM e Alexandre JM (2014)¹⁰, presente na classe de estudo revisões sistemática, as primeiras recomendações após o

diagnóstico de anemia falciforme, que é o aumento da hidratação, para que seja menor a probabilidade do paciente sofrer com crises de afoiçamento e logo em seguida a suplementação de ácido fólico ou iniciar uma alimentação rica em ácido fólico, pois o elemento auxilia na eritropoiese, que é deficiente nos pacientes com a doença. A talassemia beta requer o uso de quelantes de ferro. As duas hemoglobinopatias necessitam da transfusão sanguínea como terapia, pois a transfusão sanguínea aumenta o número de hemoglobina adulto saudáveis e sem anormalidades.¹⁰⁻⁷

3.1.1 TRANSFUÇÃO SANGUÍNEA X MEDICAMENTOS (HIDROXIURÉIA E QUELANTES DE FERRO)

Em conformidade com o Protocolo transfusional do Distrito Federal (2003)¹¹, a transfusão sanguínea realizada nos casos de anemia falciforme e talassemia beta, consiste na transfusão de concentrados de hemácias fenotipadas, que são hemácias que passam por procedimentos pré transfusionais além dos antígenos eritrocitários ABO e RhD, a execução da fenotipagem é para os sistemas ABO, Rh (CDE) e Kell (K), indicado nos casos de anemia falciforme e talassemia beta.¹¹ De acordo com o Ministério da Saúde (2016)⁴ ocorre que por conta das transfusões regulares, os pacientes portadores dessas hemoglobinopatias podem sofrer reações transfusionais tardias. A transfusão para os casos de hemoglobinopatias severas devem ser de concentrado de hemácias por serem doenças que comprometem o transporte de oxigênio, por conta das hemoglobinas anormais.⁸

O uso de medicamentos como terapia para doença falciforme e talassemia beta, é de extrema importância pois são os medicamentos que melhoram os sintomas e diminuem a probabilidade de crises nos pacientes.

No caso da anemia falciforme, o medicamento recomendado segundo Silva MC e Shimauti ELT (2006)¹³ é a hidroxiuréia, que é um agente citotóxico, mutagênico, recombinogênico e antineoplásico, o fármaco induz a inibição instantânea da síntese de DNA, cessando a conversão dos ribonucleotídeos em desoxirribonucleotídeos, o que impede a divisão celular. Os estudos sobre o fármaco mostram que ele tem efeitos múltiplos nos eritrócitos. Promovendo o aumento no nível de Hb F, que é correlacionado com a redução das crises de afoiçamento dos eritrócitos com hemoglobinas anormais, diminuindo assim as dores dos pacientes. O uso de hidroxiuréia também diminui a necessidade de transfusões sanguíneas, é a terapia de maior sucesso para anemia falciforme, por ter menor probabilidade de reações quando comparada com a transfusão.¹³⁻¹⁸

O tratamento para talassemia beta exige uma terapia realizada por meio de um esquema de combinação entre transfusões sanguíneas e quelantes de ferro, a combinação aumenta eficientemente a qualidade de vida dos pacientes com talassemia beta maior. Os quelantes mais usados nessa terapêutica são o deferroxamina e deferiprona.⁴⁻¹²

Como já relatado por de Paula EV, Saad ST e Costa FF (2003)¹², o medicamento deferroxamina começou a ser usado na década de 60, como tratamento padrão para pacientes transfundidos regularmente, visto que esses pacientes tinham uma sobrecarga de ferro. O medicamento age reduzindo o estoque de ferro e por consequência a letalidade de pacientes em tratamento da talassemia beta, apesar disso a necessidade da administração ser subcutânea ou endovenosa longa, podendo variar de 8 a 12 horas, acabou promovendo a busca de novos quelantes que apresentassem resultados semelhantes ou melhores que o deferroxamina. A deferiprona é o quelante de ferro mais utilizado atualmente por ser um quelante oral, é

um método alternativo para pacientes com sobrecarga de ferro que são incapazes de fazer uso da desferroxamina.^{8,12}

Não há estudos que mostrem a mudança no tratamento com uso de medicações, o uso da hidroxuréia foi introduzido como tratamento na década de 50 e até os dias atuais vem sendo o fármaco com maior eficácia para anemia falciforme. No caso da talassemia beta, também não houve alteração no seu tratamento, ainda são utilizados quelantes de ferro.^{12,9}

3.2 INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS QUE VISAM A CURA

Com os avanços da ciência é possível pretender a cura das hemoglobinopatias mais severas, para anemia falciforme e talassemia beta a primeira opção disponível que possa possivelmente trazer a cura é por meio do transplante de células tronco hematopoiéticas, alternativa que hoje vem caindo em desuso e podendo ser futuramente substituída pela terapia gênica.^{17,14}

3.2.1 TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS X TERAPIA GÊNICA

Relatado por Simões BP, Pieroni F, Barros GM, Machado CL, Cançado RD, Salvino MA, Angulo I, Voltarelli JC (2010)⁶ o transplante de células troncos hematopoiéticas vem sido recomendado em doenças de cunho benigno ou maligno, dando preferência para casos mais graves onde o tratamento convencional não resulta em melhorias, o TCTH (transplante de células tronco hematopoiéticas) foi a primeira opção curativa para hemoglobinopatias Mas, de acordo com Hsieh MM, et al (2009)²⁰ levando em questão a doença do enxerto contra o hospedeiro, complicação recorrente após o transplante, faz com que a mesma caia em desuso, pautando que o transplante tem impacto significativo na morbidade e mortalidade precoce.¹⁴ Outro fator que limita a visualização e execução do TCTH, principalmente no Brasil, é que esse transplante é reconhecido pelo Ministério da Saúde como um procedimento complexo e de alto custo.¹ Apesar de ser disponibilizado pelo SUS (sistema único de saúde), ainda é um tratamento muito distante da realidade da maioria dos portadores das hemoglobinopatias, por conta da dificuldade de encontrar um doador compatível e até mesmo o difícil acesso dos portadores de baixa renda de conseguirem o atendimento e diagnóstico necessário.¹

Concordante com estudos da base da pirâmide, o levantamento realizado por Psatha N, Papayanni PG, Yannaki E (2017)¹⁹ em modelo de revisão sistemática, que apesar de único método curativo reconhecido para hemoglobinopatias, o TCTH pode ser substituído pela terapia gênica, que vem sendo estudada e testada há mais de três décadas, a terapia gênica vem sendo a promessa de cura com menor chance de resistência do tratamento, menor chance de prejudicar o paciente pós tratamento, podendo reduzir efeitos indesejados. De acordo com Nardi NB, Teixeira LA, Silva EF (2002)¹⁷ a terapia gênica, desde o seu surgimento em meados de 1990, vem sendo vista como a esperança de cura de várias doenças, entre elas as hemoglobinopatias. Tem como princípio a utilização de um vetor para a modulação gênica, entretanto alguns vetores retrovirais proporcionam uma reação imunológica exacerbada, podendo colocar em risco os indivíduos.¹⁷ Os adenovírus são mais utilizados já que mantêm tropismo por células humanas e não apresentam patogenicidade, restaurando a deficiência celular de modo que possa ser permanente.^{4,8} Por ser uma ciência recente o seu custo é elevado, não disponibilizado para saúde pública, sendo considerado um método incerto de cura por terem poucos casos relatados até hoje.¹⁹

Tabela 2 – Associação de pontos positivos e negativos para cada terapia analisada levando em consideração seu custo, particular ou disponibilizado pelo SUS (Sistema Único de Saúde).

Terapia	Custo (SUS ou Particular)	Pontos Positivos	Pontos negativos
Transfusao sanguínea	SUS	<ul style="list-style-type: none"> • Acessível; • Utilizada para anemia falciforme e talassemia Beta. 	<ul style="list-style-type: none"> • Necessita de uma regularidade; • Disponibilidade em Hemocentros para o tipo sanguíneo; • Sobrecarga do fígado e baço devido a recorrente destruição das hemácias; • Reações adversas pós transfusional (alergias, febre, sobrecarga hídrica).
Hidroxiureia	SUS	<ul style="list-style-type: none"> • Impede a divisão celular de hemácias defeituosas; • Aumenta a síntese de Hemoglobina fetal, que diminui crises de dor; • Diminui a necessidade de transfusões sanguíneas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Lesões no fígado e rins além de vasculite e pancreatite, devido as doses do fármaco; • Se utilizada por muito tempo o paciente pode desenvolver policitemia vera (superprodução de hemácias) e trombocitemia (excesso de plaquetas), além do desenvolvimento de leucemia secundária. • Possui fila para obtenção do medicamento;
Quelantes de Ferro	SUS	<ul style="list-style-type: none"> • A administração pode ser via venosa ou oral; • Excreta o ferro através da urina ou fezes dependendo da medicação utilizada; • Várias opções no mercado; 	<ul style="list-style-type: none"> • Reações adversas se administrado altas doses provocando transtornos da visão e audição; • Distúrbios ósseos e retardo no crescimento; • Não deve ser administrado em HIV positivos ou que possuem episódios recorrentes de neutropenia (diminuição dos neutrófilos) já que a medicação

			<p>diminui as células de defesa do corpo;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Em caso de lactantes, os medicamentos não foram testados e se não houver formas de retirar o seu uso a amamentação deve ser interrompida; • Administração via venosa requer a utilização da bomba de infusão no abdômen, braço ou coxa, durante 12 a 14 horas contínuas; • Possui fila para obtenção do medicamento.
Transplante de células tronco hematopoiéticas	SUS	<ul style="list-style-type: none"> • Recomendado como terapia curativa para doenças de cunho benigno e maligno; • Primeira opção curativa para hemoglobinopatias; 	<ul style="list-style-type: none"> • Rigoroso protocolo para a realização do transplante se tornando uma terapia distante da realidade dos portadores; • O Ministério da Saúde reconhece como um procedimento complexo e caro; • Dificuldades em encontrar um doador compatível; • Reações tardias como doença do enxerto contra hospedeiro, muito recorrente após o transplante; • Extensa fila de espera para conseguir o transplante.
Terapia gênica	PARTICULAR (Em fase de estudo)	<ul style="list-style-type: none"> • Possível alternativa de cura sem reações adversas; • Esperança de cura não só para hemoglobinopatias mas também para outras doenças; • Possível desuso do transplante de células tronco hematopoiéticas, diminuindo 	<ul style="list-style-type: none"> • Caro e ainda em fase de estudo; • Julgado pela sociedade como um método antiético e desrespeitoso com as leis da seleção natural; • Falta de estudos para diminuir o julgamento ético e possivelmente reduzir seu custo.

		as taxas de morbimortalidade do método em questão.	
--	--	--	--

4 CONCLUSÃO

De acordo com os estudos executados até os dias atuais, a melhor forma de tratamento para anemia falciforme e talassemia beta, seria a terapia combinada entre transfusões sanguíneas de concentrados de hemácias fenotipadas e medicações que reduzem o número de casos de crises, dessa forma não sendo essencial a transfusão regular, diminuindo o número de pacientes com reações adversas ocasionadas pela realização exagerada de transfusões e uso de fármacos. Para que essas reações adversas sejam diminuídas ou cessadas, é de extrema importância a realização de novos estudos ou estudos que visem novas opções de tratamento, assim como é necessária a continuação de estudos sobre as opções terapêuticas que possam proporcionar cura, pois comparando os estudos realizados até então sobre o transplante de células tronco hematopoiéticas e terapia gênica, é possível dizer que o tratamento mais indicado para cura das hemoglobinopatias é a terapia gênica, por sua menor chance de causar reações prejudiciais ao paciente e maior chance de cura. Porém faltam mais estudos que comprovem sua eficácia e que possam ajudar a diminuir o julgamento ético dessa prática, com maior número de estudos realizados também poderá ser possível reduzir o valor do método, aumentando seu custo benefício para que seja uma opção mais acessível no futuro.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ramalho AS, Magna LA. A Portaria nº 822/01 do Ministério da Saúde e as peculiaridades das hemoglobinopatias em saúde pública no Brasil. 2003
2. De Galiza Neto, GC, da Silva Pitombeira M. Aspectos moleculares da anemia falciforme.
3. Naoum PC. Interferentes eritrocitários e ambientais na anemia falciforme. Revista Brasileira de hematologia e hemoterapia. 2000 Dec 1:5-22.
4. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Orientações para diagnóstico e tratamento das Talassemias Beta. 2016.
5. Abdelhay ES, Paraguaçu-Braga FH, Binato R, Bouzas LF. Células-tronco de origem hematopoética: expansão e perspectivas de uso terapêutico. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2009;31(Supl 1):2-8.
6. Simões BP, Pieroni F, Barros GM, Machado CL, Cançado RD, Salvino MA, Angulo I, Voltarelli JC. Consenso brasileiro em transplante de células-tronco hematopoéticas: comitê de hemoglobinopatias. Rev Bras Hematol Hemoter. 2010;32(Supl 1):46-53.

7. Vigorito AC, Souza CA. Transplante de células-tronco hematopoéticas e a regeneração da hematopoese. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2009 Aug 1.
8. Braga JA. Medidas gerais no tratamento das doenças falciformes. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*. 2008 Sep 1.
9. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Manual de condutas básicas na doença falciforme. 2012.
10. de Moraes DCM, Alexandre JM. Conhecendo e tratando as hemoglobinopatias: anemia falciforme e beta-talassemia. *FOCO: caderno de estudos e pesquisas*. 2014 Jun 24(5):41-60.
11. Federal GD. Protocolo Transfusional–Indicação de Hemocomponentes. 2003.
12. de Paula EV, Saad ST, Costa FF. Quelação oral de ferro na Beta-Talassemia. *Rev. bras. hematol. hemoter*. 2003;1:59-63.
13. Silva MC, Shimauti EL. Effectiveness and toxicity of hydroxyurea in children with sickle cell anemia. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2006 Jun;28(2):144-8.
14. de Paula G, de Souza SC, Marca LM, da Silva MZ, Hofelmann DA, Rattmann YD. Caracterização epidemiológica de pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas em um centro de referência de Curitiba, Paraná, Brasil, 2011-2015. *ABCS Health Sciences*. 2018 Aug 2;43(2).
15. Camanho GL. nível de evidência. *Revista brasileira de ortopedia*. 2009;44(6):01-2.
16. de Oliveira DA. Práticas clínicas baseadas em evidências. 2010.
17. Nardi NB, Teixeira LA, Silva EF. Terapia gênica. *Ciência & saúde coletiva*. 2002;7:109-16.
18. Iqbal, A., Ansari, S.H., Parveen, S. *et al*. Hydroxyurea Treated β -Thalassemia Children Demonstrate a Shift in Metabolism Towards Healthy Pattern. *Sci Rep* 8, 15152 (2018)
19. Psatha N, Papayanni PG, Yannaki E. A new era for hemoglobinopathies: more than one curative option. *Current gene therapy*. 2017 Oct 1;17(5):364-78.
20. Hsieh MM, Kang EM, Fitzhugh CD, Link MB, Bolan CD, Kurlander R, Childs RW, Rodgers GP, Powell JD, Tisdale JF. Transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas para doença falciforme. *New England Journal of Medicine*. 10 de dezembro de 2009; 361 (24): 2309-17.
21. Sii-Felice K, Giorgi M, Leboulch P, Payen E. Distúrbios da hemoglobina: terapia gênica lentiviral nos blocos de partida para entrar na prática clínica. *Hematologia experimental*. 2018 1 de agosto; 64: 12-32.

22. Reis FM, Branco RR, Conceição AM, Trajano LP, Vieira JF, Ferreira PR, Araújo ÉJ. Incidência de hemoglobinas variantes em neonatos assistidos por um laboratório de saúde pública. Einstein (São Paulo). 2018;16(2).