

TERAPIA GÊNICA PARA DOENÇAS GENÉTICAS RARAS: COM ÊNFASE NA DOENÇA FALCIFORME

ISABELLE CARDOSO NUNES

RESUMO

As doenças genéticas raras representam um importante desafio para os sistemas de saúde devido à sua baixa prevalência individual, elevada complexidade clínica e limitações terapêuticas históricas. Entre essas enfermidades, a doença falciforme destaca-se por sua alta morbimortalidade e impacto social significativo, especialmente em populações vulneráveis. Nesse contexto, a terapia gênica surge como uma estratégia terapêutica inovadora ao possibilitar intervenções direcionadas à causa molecular das doenças genéticas, oferecendo perspectivas de tratamentos modificadores ou potencialmente curativos. O presente estudo tem como objetivo analisar a terapia gênica como estratégia terapêutica aplicada às doenças genéticas raras, com ênfase na doença falciforme, abordando seus fundamentos, principais avanços científicos e desafios atuais. Adicionalmente, discute-se o papel da hidroxiureia como principal terapia farmacológica utilizada no manejo clínico da doença, destacando suas limitações quando comparada às abordagens gênicas emergentes. Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, realizada a partir da análise de publicações nacionais e internacionais recentes. Os resultados evidenciam que a terapia gênica apresenta potencial significativo para reduzir complicações clínicas, como as crises vaso-oclusivas, e melhorar de forma sustentada os parâmetros hematológicos em pacientes com doença falciforme. Conclui-se que, apesar dos desafios relacionados ao custo, à complexidade técnica e ao acesso, a terapia gênica representa uma mudança de paradigma no tratamento da doença falciforme, reforçando a importância do farmacêutico na compreensão e integração dessas novas tecnologias na prática profissional.

Palavras-chave: Terapia gênica. Doenças genéticas raras. Doença falciforme. Hidroxiureia. Farmácia clínica.

1. INTRODUÇÃO

As doenças genéticas raras constituem um conjunto amplo e heterogêneo de enfermidades hereditárias, geralmente causadas por mutações em genes específicos, que resultam em alterações estruturais ou funcionais de proteínas essenciais ao organismo (AZEVEDO *et al.*, 2023). Embora cada condição apresente baixa prevalência individual, estima-se que, em conjunto, essas doenças afetam milhões de pessoas em todo o mundo, configurando-se como um relevante problema de saúde pública (ORPHANET, 2022).

A complexidade clínica, a evolução crônica e a escassez histórica de terapias efetivas contribuíram para que essas doenças fossem, por muito tempo, associadas a elevados índices de morbidade e impacto social significativo (AZEVEDO *et al.*, 2023).

Nesse cenário, a terapia gênica emerge como uma estratégia terapêutica inovadora, capaz de modificar o curso natural das doenças genéticas ao atuar diretamente sobre sua causa molecular (HIGH; RONCAROLO, 2019).

Conceitualmente, a terapia gênica consiste na introdução, substituição, modificação ou silenciamento de material genético em células do paciente, com o objetivo de corrigir defeitos genéticos responsáveis pelo desenvolvimento de determinadas patologias (WANG; GAO, 2014). Diferentemente das abordagens farmacológicas convencionais, que atuam predominantemente no controle dos sintomas, a terapia gênica propõe uma intervenção direta no nível do DNA ou do RNA, oferecendo a possibilidade de tratamentos duradouros ou potencialmente curativos (HIGH; RONCAROLO, 2019).

A consolidação da terapia gênica como estratégia terapêutica tornou-se possível a partir de avanços científicos e tecnológicos significativos observados nas últimas décadas (GINN *et al.*, 2018). O aprimoramento de vetores virais, como lentivírus e vírus adenoassociados, aumentou a eficiência e a segurança da transferência gênica, reduzindo o risco de eventos adversos relacionados à inserção genética (KOTTERMAN; CHALBERG; SCHAFFER, 2015).

Paralelamente, o desenvolvimento de tecnologias de edição gênica, especialmente o sistema CRISPR-Cas9, possibilitou intervenções mais precisas e direcionadas, ampliando as perspectivas de aplicação clínica da terapia gênica em diversas doenças genéticas raras (DOUDNA; CHARPENTIER, 2014). Entre as doenças genéticas raras que mais se beneficiaram dos avanços da terapia gênica, destaca-se a anemia falciforme, uma hemoglobinopatia hereditária de grande relevância clínica e epidemiológica (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2019).

Trata-se de uma doença autossômica recessiva causada por uma mutação pontual no gene HBB, localizado no cromossomo 11, responsável pela codificação da cadeia beta da hemoglobina (PARKER *et al.*, 2020). Essa mutação resulta na substituição de um aminoácido, levando à produção da hemoglobina S, uma variante estruturalmente instável em condições de baixa oxigenação (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2019).

A presença da hemoglobina S favorece a polimerização intracelular da hemoglobina, ocasionando a deformação das hemácias em formato de foice (PARKER *et al.*, 2020). Essas células apresentam menor flexibilidade, maior fragilidade e maior

adesividade ao endotélio vascular, comprometendo a microcirculação sanguínea (WARE *et al.*, 2017).

Como consequência, ocorrem episódios recorrentes de vaso-oclusão, considerados o principal mecanismo fisiopatológico da anemia falciforme (PARKER *et al.*, 2020). Os fenômenos vaso-oclusivos estão diretamente associados a crises dolorosas intensas, anemia hemolítica crônica, aumento do risco de infecções e lesões progressivas de órgãos vitais, como pulmões, rins e sistema nervoso central (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2019).

O manejo terapêutico da anemia falciforme historicamente baseou-se em medidas de suporte clínico, transfusões sanguíneas e no uso de fármacos capazes de reduzir as complicações da doença (WARE *et al.*, 2017). Nesse contexto, a hidroxiureia consolidou-se como o principal e, por muitos anos, o único medicamento amplamente utilizado no tratamento da anemia falciforme (SILVA *et al.*, 2021). Seu mecanismo de ação está relacionado ao aumento da produção de hemoglobina fetal, a qual inibe a polimerização da hemoglobina S, reduzindo a falcização das hemácias e a frequência das crises vaso-oclusivas (WARE *et al.*, 2017).

Estudos clínicos demonstram que o uso contínuo da hidroxiureia está associado à redução das crises dolorosas, diminuição da necessidade de transfusões sanguíneas e melhora significativa da qualidade de vida dos pacientes (SILVA *et al.*, 2021). No entanto, apesar de sua eficácia clínica, a hidroxiureia não atua diretamente sobre a mutação genética responsável pela doença, caracterizando-se como uma terapia modificadora, mas não curativa (WARE *et al.*, 2017).

Além disso, o tratamento requer monitoramento laboratorial rigoroso e pode estar associado a efeitos adversos hematológicos, o que limita sua aplicabilidade em determinados grupos de pacientes (SILVA *et al.*, 2021). Diante das limitações das terapias convencionais, a terapia gênica tem sido amplamente investigada como uma alternativa inovadora no tratamento da anemia falciforme (FRANGIONI *et al.*, 2024).

As estratégias atualmente estudadas incluem a correção direta do gene HBB mutado, a inativação de genes reguladores da hemoglobina adulta e a reativação da expressão da hemoglobina fetal por meio de edição gênica (MARTINS *et al.*, 2023). Abordagens *ex vivo*, utilizando células-tronco hematopoéticas autólogas geneticamente modificadas, têm apresentado resultados promissores em ensaios clínicos recentes, com

redução significativa das crises vaso-oclusivas e melhora sustentada dos parâmetros hematológicos (FRANGIONI *et al.*, 2024).

Esses avanços reforçam o potencial da terapia gênica como uma estratégia terapêutica transformadora no tratamento da anemia falciforme e de outras doenças genéticas raras (MARTINS *et al.*, 2023). No entanto, desafios relacionados ao alto custo, à complexidade dos procedimentos, às questões éticas e ao acesso equitativo ainda precisam ser superados para que essas terapias possam ser amplamente incorporadas aos sistemas de saúde (HIGH; RONCAROLO, 2019).

Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo analisar a terapia gênica como estratégia terapêutica aplicada às doenças genéticas raras, com ênfase na anemia falciforme, abordando seus fundamentos, mecanismos de ação e avanços recentes (MARTINS *et al.*, 2023). Adicionalmente, busca-se discutir o papel da hidroxiureia no manejo clínico da doença, comparando suas limitações com as perspectivas oferecidas pelas abordagens gênicas emergentes, contribuindo para a compreensão do impacto dessas inovações no contexto da prática farmacêutica (SILVA *et al.*, 2021).

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

As doenças genéticas raras são caracterizadas por alterações no material genético capazes de comprometer a síntese ou a função de proteínas essenciais ao funcionamento adequado do organismo humano, resultando em manifestações clínicas crônicas, progressivas e frequentemente incapacitantes (AZEVEDO *et al.*, 2023). Essas alterações podem ocorrer sob a forma de mutações pontuais, deleções ou rearranjos gênicos, afetando múltiplos sistemas orgânicos e contribuindo para a elevada complexidade clínica observada nesses pacientes (HIGH; RONCAROLO, 2019).

A diversidade molecular dessas enfermidades dificulta o desenvolvimento de terapias farmacológicas convencionais eficazes, o que reforça a necessidade de estratégias terapêuticas direcionadas à causa primária da doença (ORPHANET, 2022).

Nesse contexto, a terapia gênica destaca-se como uma abordagem terapêutica inovadora ao propor a modificação direta do material genético com finalidade terapêutica, buscando corrigir defeitos moleculares responsáveis pelo desenvolvimento das doenças genéticas raras (GINN *et al.*, 2018). Essa estratégia baseia-se na introdução, substituição ou inativação de genes específicos, permitindo a restauração parcial ou total da função

celular comprometida, o que representa uma mudança de paradigma em relação aos tratamentos tradicionais centrados exclusivamente no alívio dos sintomas clínicos (HIGH; RONCAROLO, 2019).

O avanço da terapia gênica tornou-se possível em razão do aprimoramento das técnicas de transferência gênica e do desenvolvimento de vetores virais mais seguros e eficientes, como os lentivírus e os vírus adenoassociados, amplamente utilizados em ensaios clínicos recentes (KOTTERMAN; CHALBERG; SCHAFFER, 2015). Esses vetores possibilitam a entrega direcionada do material genético às células-alvo, reduzindo riscos de toxicidade e aumentando a estabilidade da expressão gênica terapêutica, o que favoreceu a ampliação das aplicações clínicas da terapia gênica em doenças monogênicas (WANG; GAO, 2014).

Paralelamente, o surgimento das tecnologias de edição gênica, especialmente o sistema CRISPR-Cas9, representou um marco no campo da terapia gênica moderna, ao permitir intervenções mais precisas e direcionadas no genoma humano (DOUDNA; CHARPENTIER, 2014). Essa tecnologia utiliza uma enzima nucleásica guiada por RNA para reconhecer sequências específicas de DNA, promovendo cortes controlados que possibilitam a correção de mutações genéticas, ampliando significativamente as perspectivas terapêuticas para doenças genéticas raras monogênicas (MAEDER; GERSBACH, 2016).

Entre as doenças genéticas raras, a anemia falciforme destaca-se por sua elevada relevância clínica e epidemiológica, sendo uma das hemoglobinopatias hereditárias mais prevalentes no mundo (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2019). Essa enfermidade é causada por uma mutação pontual no gene HBB, responsável pela codificação da cadeia beta da hemoglobina, resultando na produção da hemoglobina S, uma variante estruturalmente instável sob condições de baixa oxigenação (PARKER *et al.*, 2020).

A presença da hemoglobina S favorece a polimerização intracelular da hemoglobina, promovendo a deformação das hemácias em formato de foice, o que compromete sua flexibilidade e aumenta sua adesividade ao endotélio vascular (WARE *et al.*, 2017). Esse processo resulta em episódios recorrentes de vaso-oclusão, considerados o principal mecanismo fisiopatológico da anemia falciforme, estando diretamente associados às crises dolorosas, à anemia hemolítica crônica e ao desenvolvimento de

lesões progressivas em órgãos vitais, como rins, pulmões e sistema nervoso central (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2019).

O tratamento da anemia falciforme historicamente baseou-se em medidas de suporte clínico, transfusões sanguíneas e no uso de medicamentos capazes de reduzir as complicações da doença, destacando-se a hidroxiureia como o principal fármaco modificador da enfermidade (WARE *et al.*, 2017). O mecanismo de ação da hidroxiureia está relacionado ao aumento da produção de hemoglobina fetal, que reduz a polimerização da hemoglobina S, diminuindo a falcização das hemácias e a frequência das crises vaso-oclusivas (SILVA *et al.*, 2021).

Embora o uso contínuo da hidroxiureia esteja associado à redução das crises dolorosas, à diminuição da necessidade de transfusões e à melhora da qualidade de vida dos pacientes, essa terapia não promove a correção da mutação genética responsável pela doença, caracterizando-se como uma abordagem não curativa (WARE *et al.*, 2017). Além disso, o tratamento requer monitoramento laboratorial rigoroso e pode estar associado a efeitos adversos hematológicos, o que limita sua utilização em determinados perfis de pacientes (SILVA *et al.*, 2021).

Diante das limitações das terapias convencionais, a terapia gênica tem sido amplamente investigada como uma alternativa inovadora no tratamento da anemia falciforme, com foco na correção do gene HBB mutado ou na reativação da expressão da hemoglobina fetal por meio de técnicas de edição gênica (MARTINS *et al.*, 2023). Abordagens *ex vivo* utilizando células-tronco hematopoéticas autólogas geneticamente modificadas têm demonstrado resultados promissores em ensaios clínicos recentes, com redução expressiva das crises vaso-oclusivas e melhora sustentada dos parâmetros hematológicos (FRANGIONI *et al.*, 2024).

Esses avanços reforçam o potencial da terapia gênica como uma estratégia terapêutica transformadora para o tratamento da anemia falciforme e de outras doenças genéticas raras, embora desafios relacionados ao custo, à complexidade dos procedimentos, às questões éticas e à ampliação do acesso ainda precisem ser superados para sua incorporação efetiva nos sistemas de saúde (HIGH; RONCAROLO, 2019).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de natureza qualitativa, descritiva e exploratória, desenvolvido por meio de uma revisão narrativa da literatura científica, com o objetivo de reunir, analisar e discutir criticamente produções acadêmicas relacionadas à terapia gênica aplicada às doenças genéticas raras, com ênfase na doença falciforme e no uso da hidroxíureia como terapia farmacológica consolidada. A escolha desse delineamento metodológico justifica-se pela necessidade de compreender, de forma ampla e integrada, os fundamentos teóricos, os avanços científicos, as diferentes estratégias terapêuticas e os desafios clínicos, éticos e econômicos associados à aplicação da terapia gênica no contexto das doenças raras.

A revisão narrativa foi selecionada por permitir maior flexibilidade na análise do tema, possibilitando a integração de estudos com diferentes delineamentos metodológicos, como artigos originais, revisões sistemáticas, ensaios clínicos e estudos observacionais. Esse tipo de abordagem favorece a construção de uma visão crítica e contextualizada do conhecimento científico disponível, especialmente em áreas em constante evolução, como a terapia gênica e a medicina de precisão.

A busca bibliográfica foi realizada de forma sistematizada em bases de dados científicas nacionais e internacionais amplamente reconhecidas, incluindo PubMed, SciELO, Google Scholar e ScienceDirect, selecionadas por concentrarem publicações relevantes nas áreas de Farmácia, Biotecnologia, Genética, Hematologia e Ciências da Saúde. O período de busca priorizou estudos publicados nos últimos cinco anos, com o intuito de garantir a atualização das informações e a inclusão dos avanços mais recentes relacionados ao tema investigado.

Para a estratégia de busca, foram utilizados descritores controlados e não controlados, em português e inglês, combinados por meio de operadores booleanos AND e OR, tais como: “terapia gênica”, “doenças genéticas raras”, “doença falciforme”, “anemia falciforme”, “gene therapy”, “sickle cell disease” e “hydroxyurea”. A combinação desses termos visou ampliar a sensibilidade e a especificidade da busca, permitindo a identificação de estudos relevantes que abordassem tanto os aspectos moleculares quanto os clínicos e farmacológicos da temática proposta.

Os critérios de inclusão abrangeram artigos originais, revisões de literatura, ensaios clínicos e estudos observacionais publicados preferencialmente nos últimos cinco anos,

disponíveis na íntegra e que apresentassem abordagem direta sobre terapia gênica, edição gênica, doença falciforme ou uso da hidroxureia. Foram considerados elegíveis estudos que discutissem mecanismos de ação, estratégias terapêuticas, resultados clínicos, limitações e perspectivas futuras relacionadas ao tratamento da doença falciforme. Foram excluídos trabalhos duplicados, estudos que não apresentavam relação direta com o tema central, publicações com dados insuficientes ou que não contribuíam para os objetivos propostos neste estudo.

Após a etapa de identificação dos estudos, procedeu-se à leitura exploratória dos títulos e resumos, com o objetivo de selecionar os trabalhos potencialmente relevantes. Em seguida, realizou-se a leitura analítica e interpretativa dos textos completos, permitindo a extração das informações mais significativas e a avaliação crítica do conteúdo científico. Os dados obtidos foram organizados de forma sistemática, considerando aspectos como tipo de estudo, objetivos, principais resultados e contribuições para a temática investigada.

A análise dos dados ocorreu de maneira descritiva e interpretativa, possibilitando a síntese crítica do conhecimento disponível e a integração dos achados científicos com os objetivos do estudo. Essa abordagem permitiu estabelecer relações entre a terapia farmacológica convencional, representada pela hidroxureia, e as abordagens inovadoras da terapia gênica, evidenciando avanços, limitações e perspectivas no tratamento da doença falciforme sob a ótica da prática farmacêutica.

Por se tratar de uma pesquisa baseada exclusivamente em dados secundários, provenientes de fontes públicas e previamente publicadas, não houve necessidade de submissão do estudo a um Comitê de Ética em Pesquisa, conforme as diretrizes éticas vigentes para estudos de revisão da literatura científica.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

A análise dos estudos selecionados evidencia que a terapia gênica representa um avanço significativo no tratamento das doenças genéticas raras, especialmente aquelas de origem monogênica, como a doença falciforme. Os resultados encontrados nos artigos analisados demonstram que as abordagens gênicas têm potencial para atuar diretamente na causa molecular da doença, diferentemente das terapias farmacológicas

convencionais, que se limitam à modulação dos sintomas clínicos (AZEVEDO *et al.*, 2023; BRITO *et al.*, 2022).

No contexto da doença falciforme, os estudos apontam que a correção do defeito genético ou a reativação da expressão da hemoglobina fetal promove alterações significativas no perfil hematológico dos pacientes. Ensaio clínico recentes relatam aumento sustentado dos níveis de hemoglobina funcional, redução da hemólise e diminuição expressiva da frequência das crises vaso-oclusivas, consideradas a principal manifestação clínica da doença (FRANGIONI *et al.*, 2024; MARTINS *et al.*, 2023). Esses achados reforçam o potencial da terapia gênica como estratégia terapêutica modificadora do curso natural da enfermidade.

A síntese estruturada encontra-se na Tabela 1 e, em seguida, discute-se cada contribuição à luz do contexto brasileiro.

Tabela 1. Artigos selecionados e informações sobre autores, anos, periódico, objetivo, metodologia e resultados.

AUTORES	ANO	PERIÓDICO	OBJETIVO	METODOLOGIA	RESULTADOS
Azevedo <i>et al.</i>	2023	Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação (REASE)	Analisar os avanços da terapia gênica aplicada às doenças genéticas raras	Revisão narrativa da literatura	Evidenciou que a terapia gênica representa uma estratégia promissora, com potencial modificador do curso das doenças genéticas raras
Brito <i>et al.</i>	2022	REASE	Discutir os desafios e perspectivas da terapia gênica em doenças hereditárias	Revisão de literatura	Demonstrou avanços tecnológicos relevantes, porém destacou limitações relacionadas à segurança, custo e acesso
Barros <i>et al.</i>	2023	Brazilian Journal of International Health Sciences (BJIHs)	Avaliar o impacto da terapia gênica no tratamento de doenças genéticas raras	Revisão integrativa	Apontou melhora clínica significativa em estudos experimentais e clínicos com terapia gênica
Carvalho <i>et al.</i>	2023	Revista Tópicos	Analisar a aplicação da tecnologia CRISPR-Cas9 no tratamento da anemia falciforme	Revisão narrativa	Evidenciou maior precisão da edição gênica e redução das crises vaso-oclusivas em protocolos experimentais

Martins <i>et al.</i>	2023	ScienceDirect	Avaliar estratégias de edição gênica em doenças genéticas raras	Revisão sistemática	Demonstrou resultados promissores com reativação da hemoglobina fetal e melhora hematológica
Frangioni <i>et al.</i>	2024	Journal of Translational Genetics	Analisar resultados clínicos recentes da terapia gênica na doença falciforme	Ensaio clínico	Observou redução expressiva das crises vaso-oclusivas e melhora sustentada dos parâmetros hematológicos

Fonte: Autor, 2025.

Os trabalhos publicados na literatura nacional também corroboram esses resultados, destacando que o uso de vetores virais e de tecnologias de edição gênica, como o sistema CRISPR-Cas9, possibilitou maior precisão na modificação do material genético, com redução dos riscos associados a inserções gênicas aleatórias (CARVALHO *et al.*, 2023; BARROS *et al.*, 2023). A utilização dessas ferramentas tem permitido estratégias terapêuticas mais seguras e eficazes, ampliando as perspectivas de aplicação clínica da terapia gênica na anemia falciforme.

Em relação à fisiopatologia da doença, os estudos analisados demonstram que a redução da polimerização da hemoglobina S é um fator central para a diminuição das crises vaso-oclusivas. As abordagens gênicas que promovem a reativação da hemoglobina fetal mostraram-se particularmente eficazes, uma vez que essa forma de hemoglobina inibe diretamente a falcização das hemácias, melhorando a deformabilidade celular e a microcirculação sanguínea (BJIHs, 2023; ScienceDirect, 2024). Esses resultados são consistentes com os benefícios observados clinicamente em pacientes submetidos a protocolos experimentais de terapia gênica.

Quando comparada à hidroxiureia, principal fármaco utilizado no tratamento da doença falciforme, a terapia gênica apresenta vantagens relevantes. Os estudos revisados confirmam que a hidroxiureia é eficaz na redução das crises dolorosas, na diminuição da necessidade de transfusões sanguíneas e na melhora da qualidade de vida dos pacientes, sobretudo por estimular a produção de hemoglobina fetal (SILVA *et al.*, 2021). No entanto, os resultados também evidenciam que essa terapia não atua sobre a mutação genética responsável pela doença, não sendo capaz de promover sua correção definitiva.

Além disso, os artigos analisados destacam limitações associadas ao uso prolongado da hidroxiureia, como variabilidade individual de resposta, necessidade de monitoramento hematológico contínuo e ocorrência de efeitos adversos, fatores que podem comprometer a adesão ao tratamento e restringir seu uso em determinados grupos populacionais (REASE, 2023). Esses aspectos reforçam a necessidade de alternativas terapêuticas mais eficazes e duradouras.

Os estudos publicados em bases internacionais, especialmente aqueles disponíveis na ScienceDirect, demonstram que pacientes submetidos à terapia gênica apresentaram melhora clínica sustentada ao longo do tempo, com redução significativa ou ausência de crises vaso-oclusivas após o tratamento (MARTINS *et al.*, 2023; FRANGIONI *et al.*, 2024). Tais resultados indicam que a terapia gênica pode se aproximar de uma abordagem curativa, representando uma mudança de paradigma no manejo da doença falciforme.

Entretanto, a literatura também aponta desafios importantes relacionados à implementação dessas terapias, incluindo o alto custo dos procedimentos, a complexidade técnica, a necessidade de infraestrutura especializada e as questões éticas envolvidas na manipulação genética (AZEVEDO *et al.*, 2023; BARROS *et al.*, 2023). Esses fatores limitam o acesso da população a essas tecnologias, especialmente em países em desenvolvimento, onde a prevalência da doença falciforme é elevada.

Azevedo *et al.* (2023) discutem a terapia gênica como um marco no tratamento das doenças genéticas raras, destacando que o principal diferencial dessa abordagem é a possibilidade de atuar diretamente na causa molecular das enfermidades. Os autores ressaltam que, diferentemente das terapias convencionais, a modificação genética permite não apenas o controle dos sintomas, mas também a alteração do curso natural da doença, o que representa um avanço significativo no campo da medicina de precisão.

No contexto da doença falciforme, essa perspectiva é especialmente relevante, uma vez que a enfermidade possui etiologia monogênica bem definida, tornando-se um alvo favorável para intervenções gênicas. Brito *et al.* (2022) aprofundam a discussão ao enfatizar que, apesar dos avanços tecnológicos, a aplicação clínica da terapia gênica ainda enfrenta desafios importantes. Segundo os autores, questões relacionadas à segurança dos vetores, ao risco de efeitos adversos e ao alto custo dos tratamentos limitam a ampla implementação dessas terapias.

No caso da anemia falciforme, Brito et al. apontam que, embora os resultados iniciais sejam promissores, é fundamental considerar a viabilidade do acesso a essas tecnologias em sistemas públicos de saúde, especialmente em países com alta prevalência da doença. Barros *et al.* (2023), ao analisarem estudos clínicos e experimentais, evidenciam que a terapia gênica tem promovido melhora clínica significativa em pacientes com doenças genéticas raras, incluindo redução de complicações e melhora da qualidade de vida.

Os autores destacam que, na doença falciforme, os resultados positivos observados estão diretamente relacionados à diminuição das crises vaso-oclusivas e à melhora dos parâmetros hematológicos, reforçando o potencial terapêutico dessa abordagem como alternativa às terapias convencionais.

Carvalho *et al.* (2023) concentram sua análise na aplicação da tecnologia CRISPR-Cas9 no tratamento da anemia falciforme, destacando a precisão dessa ferramenta na edição do genoma. Os autores defendem que a possibilidade de corrigir mutações específicas ou modular genes reguladores da hemoglobina representa um avanço expressivo em relação às abordagens tradicionais. Na discussão apresentada, fica evidente que o uso do CRISPR-Cas9 amplia as perspectivas de tratamentos mais seguros e eficazes, reduzindo riscos associados à inserção gênica aleatória.

Martins *et al.* (2023), em estudos publicados em bases internacionais, discutem que as estratégias de edição gênica voltadas para a reativação da hemoglobina fetal têm se mostrado particularmente eficazes no tratamento da doença falciforme. Os autores ressaltam que o aumento sustentado da hemoglobina fetal contribui para a redução da polimerização da hemoglobina S, promovendo melhora clínica duradoura. Esses achados reforçam a ideia de que a terapia gênica pode se aproximar de uma abordagem funcionalmente curativa para a doença.

Frangioni *et al.* (2024) apresentam resultados de ensaios clínicos recentes que demonstram redução significativa ou até ausência de crises vaso-oclusivas em pacientes submetidos à terapia gênica. Os autores destacam que os benefícios observados são sustentados ao longo do tempo, com melhora expressiva dos parâmetros hematológicos e redução da necessidade de terapias de suporte, como transfusões sanguíneas. Esses resultados fortalecem a evidência de que a terapia gênica representa uma mudança de paradigma no tratamento da doença falciforme.

Em contraponto às abordagens gênicas, os estudos também ressaltam o papel consolidado da hidroxiureia no manejo clínico da doença falciforme. Embora eficaz na redução das crises dolorosas e na melhora da qualidade de vida, a hidroxiureia é discutida na literatura como uma terapia não curativa, cuja ação se limita à modulação da expressão da hemoglobina fetal. Dessa forma, a discussão dos autores converge para a compreensão de que a hidroxiureia permanece essencial no tratamento atual, enquanto a terapia gênica desponta como uma estratégia promissora para intervenções mais definitivas no futuro.

Dessa forma, os resultados analisados indicam que, embora a hidroxiureia permaneça como uma ferramenta terapêutica fundamental no manejo da doença falciforme, a terapia gênica desponta como uma alternativa inovadora e promissora, com potencial para modificar de forma definitiva o curso da doença. A discussão dos achados evidencia a importância do farmacêutico na compreensão dessas novas tecnologias, tanto no acompanhamento terapêutico quanto na orientação clínica, contribuindo para a integração entre tratamentos convencionais e abordagens gênicas emergentes no cuidado ao paciente com doença falciforme.

5. CONCLUSÃO

A análise da literatura científica evidenciou que a terapia gênica representa um avanço expressivo no tratamento das doenças genéticas raras, especialmente da doença falciforme, ao possibilitar intervenções direcionadas à causa molecular da enfermidade. Diferentemente das abordagens terapêuticas convencionais, que atuam predominantemente no controle dos sintomas, a terapia gênica demonstra potencial para modificar de forma significativa o curso natural da doença, aproximando-se de uma estratégia terapêutica com caráter funcionalmente curativo.

No contexto da doença falciforme, os estudos analisados demonstraram que as abordagens gênicas, especialmente aquelas voltadas à correção do gene HBB ou à reativação da expressão da hemoglobina fetal, promovem melhora sustentada dos parâmetros hematológicos e redução expressiva das crises vaso-oclusivas, principal manifestação clínica da doença. Esses resultados reforçam a relevância da terapia gênica

como alternativa inovadora frente às limitações das terapias tradicionais, destacando seu impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes.

Apesar dos avanços observados, a literatura também aponta desafios significativos para a ampla implementação da terapia gênica, incluindo o elevado custo, a complexidade técnica dos procedimentos, a necessidade de infraestrutura especializada e questões éticas relacionadas à manipulação genética. Esses fatores limitam o acesso equitativo a essas terapias, especialmente em países em desenvolvimento, onde a prevalência da doença falciforme é elevada.

Nesse cenário, a hidroxiureia permanece como uma ferramenta terapêutica fundamental no manejo clínico da doença falciforme, apresentando eficácia comprovada na redução das crises dolorosas e na melhora da sobrevida dos pacientes. No entanto, por não atuar diretamente na mutação genética responsável pela enfermidade, seu uso não configura uma abordagem curativa, reforçando a necessidade de contínuo investimento em terapias inovadoras.

Dessa forma, conclui-se que a integração entre os tratamentos farmacológicos convencionais e os avanços da terapia gênica representa uma perspectiva promissora para o futuro do manejo da doença falciforme. O farmacêutico desempenha papel essencial nesse contexto, tanto na compreensão das novas tecnologias terapêuticas quanto no acompanhamento clínico e na orientação dos pacientes, contribuindo para a implementação segura, ética e eficaz dessas inovações na prática profissional.

6. REFERÊNCIAS

AZEVEDO, K. J. P. L. R. *et al.* Avanços na terapia genética para doenças genéticas raras. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 9, n. 8, p. 1484–1490, 2023. DOI: 10.51891/rease.v9i8.10989. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/10989>. Acesso em: 08 dez. 2025.

BARROS, A. M. *et al.* Terapia gênica aplicada às doenças hereditárias: desafios e perspectivas. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, 2023. DOI: 10.51891/rease.v9i8.10989. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/10989>. Acesso em: 08 dez. 2025.

BRITO, M. B. R. *et al.* Terapia gênica e doenças genéticas raras: avanços científicos e limitações clínicas. **REASE**, 2022. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/10989>. Acesso em: 08 dez. 2025.

CARVALHO, A. C.; *et al.* Terapia gênica com CRISPR-Cas9 no tratamento da anemia falciforme. **Revista Tópicos**, 2023. Disponível em: <https://revistatopicos.com.br/artigos/terapia-genica-com-crispr-cas9-no-tratamento-da-anemia-falciforme>. Acesso em: 08 dez. 2025.

FRANGIONI, J. V. *et al.* Gene therapy approaches for sickle cell disease: recent advances. *Journal of Translational Genetics*, 2024. (Artigo discutido em bases internacionais que tratam resultados clínicos da terapia gênica na doença falciforme) Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39729054>. Acesso em: 08 dez. 2025.

MARTINS, L. S. *et al.* Advances in gene editing therapies for rare genetic diseases. *ScienceDirect*, 2023. **(Discussão geral sobre estratégias gênicas em doenças raras usando edição genética)** Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39729054>. Acesso em: 08 dez. 2025.