

ANEMIA FALCIFORME E NOVO ALVO TERAPÊUTICO

FALCIFORM ANEMIA AND NEW THERAPEUTIC TARGET

CLÁUDIA LUCIANA FERREIRA DA SILVA¹, CYLEMI VIEIRA DA SILVA²,

WALKENYA RIBEIRO XAVIER³, ARISSA FELIPE BORGES⁴

RESUMO:

Este estudo trata sobre a anemia falciforme, uma doença genética autossômica recessiva traduzida por mutação na estrutura da hemoglobina. Essa mutação se originou na África e se espalhou pelo mundo afetando principalmente negros e afrodescendentes. A hemoglobina sem alteração é diferenciada com base na composição das cadeias de globina produzidas nas diferentes fases de desenvolvimento. Já a hemoglobina S (HbS) é uma mutação no gene regulador da síntese da hemoglobina A (HbA), no ponto (GAG>GTG) no gene da globina beta (β) da hemoglobina que origina a hemoglobina S (HbS). Será abordada a anemia falciforme, suas manifestações clínicas, o tratamento convencional e o novo alvo terapêutico – o voxelotor, fármaco que promete tratar a causa e não apenas as consequências da doença. Foram utilizados artigos científicos das bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde, PubMed, SciELO, Google acadêmico e Science Direct. Os critérios de inclusão: livros e artigos científicos publicados a partir de 2010, originais revisões analíticas críticas, sistemáticas e/ou meta-análise usados na construção dos resultados. Como critério de exclusão descartou-se publicações anteriores a 2010, artigos com experimentos com animais, estudos prospectivos em andamento, notícias editoriais e textos não científicos. O voxelotor vem gerando boas perspectivas para o tratamento efetivo da anemia falciforme, agindo como modulador de afinidade de oxigênio da hemoglobina e tem potencial de modificação da doença.

Palavras-chave: Hemoglobina S. Anemia falciforme. Doença falciforme. Profilaxia. Tratamento.

ABSTRACT:

This study deals with sickle cell anemia, an autosomal recessive genetic disease translated by a mutation in the structure of hemoglobin. This mutation originated in Africa and spread throughout the world, affecting mainly blacks and Afro-descendants. Normal hemoglobin is differentiated based on the composition of the globulin chains produced at different stages of development. Hemoglobin without alteration is, on the other hand, is a mutation in the regulating gene for normal hemoglobin A (HbA), at the point (GAG> GTG) in the hemoglobin beta globin (β) gene that originates hemoglobin S (HbS). Sickle cell anemia, its clinical manifestations, conventional treatment and the new therapeutic target will be addressed - the voxelotor, a drug that promises to treat the cause and not just the consequences of the disease. Scientific articles from the databases were used: Virtual Health Library, PubMed, Scielo, Google Scholar and Science Direct. Inclusion criteria: books and scientific articles published from 2010 onwards, original critical, systematic and / or meta-analysis reviews used in the construction of the results. As an exclusion criterion, publications prior to 2010, articles with animal experiments, prospective studies in progress, editorial news and non-scientific texts were discarded. The voxelotor has been generating good prospects for the effective treatment of sickle cell anemia. It acts as an oxygen affinity modulator of hemoglobin and has the potential to modify the disease.

Keywords: Hemoglobin S. Sickle cell anemia. Sickle cell disease. Prophylaxis. Treatment.

¹ Graduanda do curso de Farmácia da Faculdade Unida de Campinas – FacUnicamps, Goiânia/GO. E-mail: claudinha.luciana75@gmail.com

² Graduanda do curso de Farmácia da Faculdade Unida de Campinas – FacUnicamps, Goiânia/GO. E-mail: cylemi233@gmail.com

³ Graduanda do curso de Farmácia da Faculdade Unida de Campinas – FacUnicamps, Goiânia/GO. E-mail: walkenya.xavier@gmail.com

⁴ Orientadora Prof^a Dr^a Arissa Felipe Borges – FacUnicamps, Goiânia/GO. E-mail: arissa.facunicamps.edu.com.br

INTRODUÇÃO

A doença falciforme (DF) é considerada uma condição genética autossômica recessiva resultante de defeito na estrutura da hemoglobina (Hb) e pode estar associada a defeitos em sua síntese. É uma patologia hematológica muito comum no mundo todo e a doença hereditária mais prevalente no Brasil. A Anemia Falciforme (AF) é a manifestação mais comum e mais grave da doença falciforme. É considerada uma anemia hemolítica crônica que leva a fenômenos vasos-oclusivos, crises dolorosas agudas e lesão tecidual e orgânica crônica e progressiva. Nesse processo, o indivíduo apresenta complicações e sintomas que lesionam progressivamente diversos tecidos e órgãos, necessitando de acompanhamento ambulatorial para avaliação periódica (ALMEIDA; BERETTA, 2017).

Até recentemente, o principal medicamento utilizado para o tratamento da anemia falciforme era a hidroxiuréia antineoplásica, mas apesar de seus efeitos benéficos, esse fármaco ainda está associado a alguns efeitos nocivos que dificultam o seu uso seguro. Muitos pacientes não respondem ao tratamento com a hidroxiuréia, a eficácia do fármaco pode diminuir com o tempo ou até mesmo desaparecer após o tratamento crônico (SANTOS E CHIN, 2012).

No entanto, um novo fármaco, recentemente aprovado, surge como uma esperança para os portadores da anemia falciforme – o voxelotor, que age como um modulador que se liga à hemoglobina e aumenta sua afinidade pelo oxigênio, estabilizando a célula falciforme e prevenindo a polimerização e falcização (ALI *et al.*, 2020).

Esta revisão buscou reunir os conhecimentos atuais e as abordagens para a descoberta de novas moléculas capazes de tratar não apenas os sintomas, mas as causas da anemia falciforme. À luz do planejamento de fármacos baseados nas estratégias de modificação molecular, serão apresentadas substâncias capazes de induzir a produção de hemoglobina fetal, modificar a estrutura da hemoglobina S, prevenir a desidratação dos eritrócitos, diminuir a sobrecarga de ferro por quelação; aumentar a biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) e modificar as propriedades reológicas do sangue. Assim, o presente trabalho visa apresentar uma nova estratégia terapêutica que vem sendo testada para o tratamento da anemia falciforme.

2 METODOLOGIA

Este projeto propõe uma revisão bibliográfica, mediante conteúdo de artigos científicos nas seguintes bases de dados e redes eletrônicas: BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), PubMed, SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), Google acadêmico e Science Direct.

Foram utilizados os descritores: hemoglobina S, anemia falciforme, doença falciforme, profilaxia e tratamento, sendo realizado o cruzamento entre os descritores.

Adotou-se os seguintes critérios de inclusão: artigos científicos publicados a partir do ano de 2010, originais, incluindo relatos de casos como estudos prospectivos e transversais, assim como revisões analíticas críticas, sistemáticas e/ou meta-análise usados na construção dos resultados. Como critério de exclusão optou-se por descartar publicações anteriores ao ano de 2010, artigos com experimentos com animais, artigos prospectivos em andamento, notícias editoriais, artigos com metodologia incompleta e textos não científicos.

A seleção dos artigos foi realizada de forma a confirmar sua pertinência com a temática investigada, primeiramente averiguando título, resumo, palavras-chave e ano de publicação. Os artigos elegidos foram lidos na íntegra, categorizados e analisados.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Anemia Falciforme

A anemia falciforme é uma alteração genética caracterizada pela hemoglobina mutante denominada hemoglobina S (HbS), que provoca a distorção das hemácias fazendo-as tomar o formato de “foice” ou “meia lua”. Essas hemácias alteradas morrem mais cedo e comprometem a distribuição de oxigênio para os tecidos, provocando febre e dores musculares (JESUS, 2010).

Mais especificamente, a anemia falciforme é uma mutação gênica que ocorre na cadeia beta (β) da hemoglobina A (HbA) provocando a mudança de um dos nucleotídeos, o que resulta na troca do aminoácido ácido glutâmico por valina na molécula da hemoglobina S, resultando na falcização dos eritrócitos – alteração conformacional da célula sanguínea, e a polimerização anormal das moléculas de hemoglobina S (COLOMBO E KOHLER, 2012).

Essa mutação da hemoglobina se originou no continente africano e espalhou-se por várias populações ao redor do mundo. Sua maior incidência ocorre na África, Arábia Saudita

e Índia. No Brasil, como herança do trabalho escravo, os negros vieram a formar a base da população, de forma que a doença falciforme faz parte de uma série de doenças e agravos que afetam principalmente a população negra e afrodescendente no país (JESUS, 2010).

A anemia falciforme foi relatada pela primeira vez em 1910 pelo médico americano James Herrick, mas a doença permaneceu pouco conhecida no Brasil mesmo após o trabalho desenvolvido por José Acioly em 1947, que estudou a doença e sua elevada incidência no país. Apesar de sua importância, esse trabalho permaneceu ignorado por muito tempo por ter sido publicado em Português e em revista de circulação local onde poucos pesquisadores tiveram acesso a ele. Entretanto, o geneticista James Neel chegou às mesmas conclusões de Acioly, publicando seu trabalho em revista de grande circulação na área e ficou conhecido como o primeiro a identificar os mecanismos de herança da anemia falciforme (ANDRADE, 2016).

A partir de 1973, Acioly passou a ser considerado, juntamente com Neel, pioneiro na identificação genética da doença, devido ao trabalho de Eliane Azevedo, que traduziu os estudos de Acioly e solicitou a prioridade da descoberta para o pesquisador brasileiro (ANDRADE, 2016).

Atualmente, a anemia falciforme faz parte do grupo de doenças listadas na Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da População Negra, do Ministério da Saúde (MS), e foi incluída na Portaria nº 2.048 de 03 de setembro de 2009. Os artigos 187 e 188 desta Portaria definem as diretrizes da Política Nacional de Atenção Integral ao Paciente com Doença Falciforme. A legislação brasileira também prevê que o serviço de referência em triagem neonatal (Teste do Pezinho) seja utilizado para o diagnóstico precoce desde a primeira semana de nascimento (JESUS, 2010).

Dados fornecidos pelo Ministério da Saúde do Brasil, segundo o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN/MS), demonstram que foram diagnosticados no ano de 2019, 1.214 novos casos de doença falciforme (DF) e 61.021 casos de Traço Falciforme HbAS. Estudos apontam que se não receberem o tratamento adequado a tempo, apenas 20% dessas crianças terão chance de atingir cinco anos de idade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

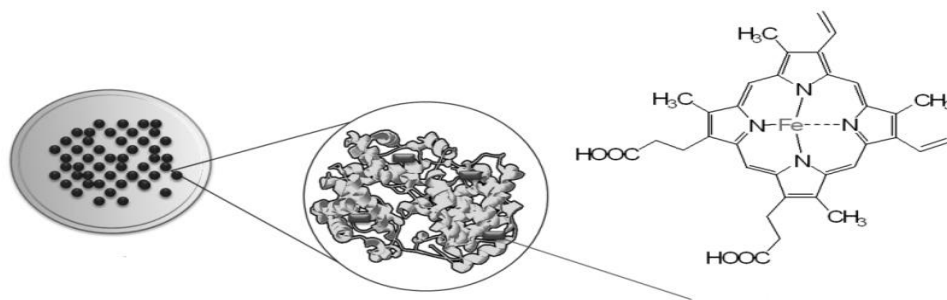
3.2 Causas da Anemia Falciforme

A anemia falciforme é uma doença congênita passada dos pais para os filhos. É determinada por um grupo de alterações genéticas da hemoglobina S. As hemácias, glóbulos vermelhos ou eritrócitos, são células em formato de disco bicôncavo que não possuem núcleo,

formadas por hemoglobinas e globulinas, produzidas pela medula óssea e vivem por cerca de 120 dias. A função primordial das hemácias é o transporte de oxigênio dos pulmões para os tecidos e dióxido de carbono dos tecidos para os pulmões (SANTOS E CHIN, 2012).

A molécula de hemoglobina é um tetrâmero composto por duas subunidades da cadeia globínica, cada uma conectada a um grupo heme, conforme demonstrado na Figura 1, a seguir. O grupo heme consiste em protoporfirina IX (anel de porfirínico) conectado ao átomo central de ferro (Fe^{+2}) e é responsável por captar o oxigênio, pois se liga a ele com facilidade devido à troca de aminoácidos na região onde o tetrâmero pode se mover durante a oxigenação (SANTOS E CHIN, 2012).

Figura 1. Representação da hemácia, hemoglobina e grupo heme.



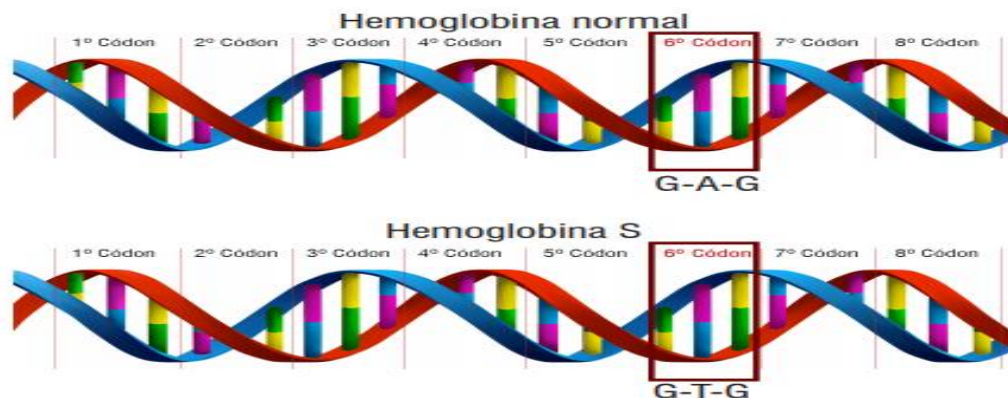
Fonte: Santos e Chin, 2012.

As hemoglobinas são diferenciadas com base na composição das cadeias globínicas que são produzidas nas diferentes fases de desenvolvimento do indivíduo. Existem vários tipos de hemoglobinas, os mais comuns são: HbA é composta por duas cadeias alfa (α) e duas cadeias beta (β) ($\alpha_2\beta_2$), corresponde a cerca de 96% do total das moléculas de hemoglobinas em indivíduos saudáveis; a hemoglobina A2 (HbA2), composta por duas cadeias alfa (α) e duas cadeias delta (δ) ($\alpha_2\delta_2$) que são sintetizadas a partir dos primeiros três meses de vida e representam de 2,5 a 3% da hemoglobina nos indivíduos saudáveis; e a hemoglobina fetal (HbF) composta por duas cadeias alfa (α) e duas cadeias gama (γ) ($\alpha_2\gamma_2$), que tem seu nível de produção reduzido em idade adulta (SANTOS E CHIN, 2012).

A HbS é a responsável pela anemia falciforme. A causa da anemia falciforme é uma mutação no gene regulador da síntese da hemoglobina A (HbA), no ponto (GAG > GTG) no gene da globina beta (β) da hemoglobina, dando origem a uma hemoglobina mutante. Esta mutação ocorre devido a substituição de um ácido glutâmico por uma valina na posição 6 da cadeia beta (β), observável na Figura 2, com modificação físico-química na hemoglobina

(SANTOS E CHIN, 2012).

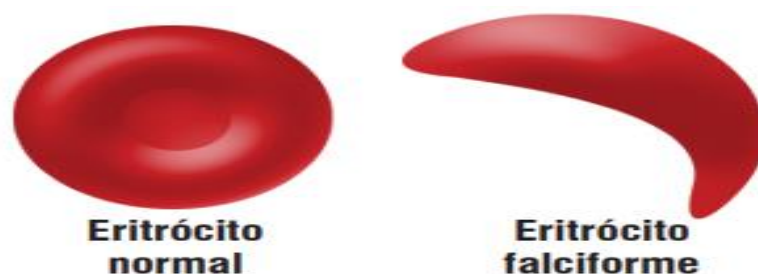
Figura 2. Mutação da hemoglobina.



Fonte: Ministério da Saúde, 2015.

Essas moléculas sofrem polimeriza o, com falciza o das hemácias, conforme demonstrado na Figura 3, ocasionando uma vida média mais curta dos glóbulos vermelhos levando a casos de vaso-oclusão, episódios de dor e lesão de tecidos e  rg os (SANTOS E CHIN, 2012).

Figura 3. Altera o da morfologia da hemácia.



Fonte: Ministério da Saúde, 2015.

A anemia Falciforme é determinada pela presença da hemoglobina S em homozigose (SS), ou seja, os pais podem ser portadores assintomáticos de um único gene afetado, o chamado traço falciforme (TF) onde há a presença de apenas um gene para hemoglobina S combinado com outro gene para hemoglobina A, configurando um padrão genético AS (heterozigose) que não produz manifesta es da doença e a pessoa é identificada como portador de traço falciforme (TF). Os pais transmitem o gene alterado para a criança, que o recebe em dose dupla - homozigoto SS (JESUS, 2010).

Existem outras hemoglobinas mutantes como, a C, D e E que, associadas à HbS ou em homozigose, genótipo SS, pertencem ao grupo das doenças falciformes (Figura 4). Apesar das

variáveis que as determinam, todas as manifestações da doença falciforme têm repercussões clínicas e hematológicas semelhantes e compõem o grupo das Hemoglobinopatias (JESUS, 2010).

Figura 4. Relação entre diagnóstico e determinação do genótipo da doença falciforme.

Diagnóstico	Determinação do genótipo
Padrão normal	Hb AA
Doença falciforme	Hb SS, Hb SC, Hb SD, Hb S/ β tal.
Traço falciforme	Hb AS
Traço	Hb AC, Hb AD, Hb E

Fonte: Ministério da Saúde, 2015.

Em alguns casos, polímeros dos eritrócitos formados destroem a estrutura da membrana dos glóbulos vermelhos, levando a um fenômeno denominado de hemólise. A diminuição do número de glóbulos vermelhos causada pela hemólise leva à anemia, que está presente nos pacientes com anemia falciforme. Durante a hemólise, o conteúdo citoplasmático dos glóbulos vermelhos extravasa liberando a hemoglobina e a arginase. A arginase é responsável pela conversão da arginina em ornitina e ureia, reduzindo a concentração plasmática de arginina, que atua como substrato para o óxido nítrico (NO) endotelial sintase, produzindo óxido nítrico. O grupo heme contendo heme liberado também pode isolar o óxido nítrico endotelial e reduzir seu nível fisiológico. A deficiência de óxido nítrico causada pela hemólise está relacionada a diversas manifestações clínicas da anemia falciforme como hipertensão pulmonar, priapismo, úlceras de perna e infarto, além de contribuir para fenômenos de vaso constrição e vasoclusão (SANTOS E CHIN, 2012).

3.3 Fisiopatologia

Como visto, a anemia falciforme é determinada pela presença da hemoglobina S em homozigose (SS) e é considerada uma mutação anormal da hemoglobina (JESUS, 2010). Tal mutação deforma o eritrócito modificando seu formato de disco para foice, provoca a perda de potássio e de água, o aumento da concentração intracelular de cálcio e de hemoglobina corpuscular média (CHCM), levando à diminuição da permeabilidade celular. Os eritrócitos falciformes aumentam a capacidade de adesão ao endotélio vascular devido alteração celular e a elevação dos níveis de fibrinogênio, que ocorre como resposta natural às infecções. Como resultado do aumento de eritrócitos alterados, ocorre a redução da luz dos capilares, que pode

se intensificar com a diminuição da temperatura do ambiente acarretando hipóxia tecidual e levando mais 166 moléculas de hemoglobina S no estado desoxigenado, o que pode piorar a situação circulatória, lesionar tecidos, causar infartos com necrose e fibrose. Esses eventos podem gerar lesões tissulares agudas com crises dolorosas (SOUZA *et al.*, 2016).

Para Brunetta *et al.* (2010), a fisiopatologia da anemia falciforme é complexa porque envolve quadros de infecção, embolia gordurosa, trombose pulmonar *in situ* e vasoclusão. A etiologia infecciosa da doença abrange microrganismos atípicos, vírus e outras bactérias comuns, o que dificulta a definição da gravidade do paciente. Ao longo da vida, indivíduos com anemia falciforme podem apresentar acúmulo de alterações funcionais em diversos órgãos e tecidos. As principais manifestações clínicas se devem a dois fenômenos principais: vasoclusão dos glóbulos vermelhos seguida de infarto em diversos órgãos e tecidos, e os fatores decorrentes da hemólise crônica e seus mecanismos compensadores.

Apesar da complexa fisiopatologia, alguns pacientes levam uma vida quase normal e sem crises, outros sofrem graves crises desde os primeiros meses de nascimento (SOUZA *et al.*, 2016). As manifestações clínicas são muito variadas e embora existam diversos estudos na área, a variabilidade genética por si só não é capaz de explicar o espectro fenotípico da doença, tais como as diferenças na frequência da dor, as complicações crônicas e a mortalidade, posto que as mutações gênicas são limitadas (FERREIRA E GOUVÊA, 2018).

3.4 Diagnóstico

A avaliação laboratorial das hemoglobinopatias, dentre as quais se enquadra a anemia falciforme, carece de diagnóstico precoce por serem doenças genéticas recessivas e sem cura, que necessitam de cronograma de triagem e suporte para a melhoria da qualidade de vida do portador. Segundo Ferreira e Bach (2019), a eletroforese qualitativa e quantitativa de hemoglobina é o principal método de triagem para detecção das hemoglobinopatias e está englobado no teste do pezinho em recém-nascidos. A eletroforese qualitativa em pH alcalino (pH 8,6), realizada em acetato de celulose, separa as hemoglobinas normais HbA, HbF e Hb A2 das variantes mais comuns, como HbS e HbC. Sabe-se que a hemoglobina variante S é padrão de traço falciforme (AS) ou anemia falciforme íntegra (SS), então é o método mais utilizado para o diagnóstico (FERREIRA E BACH, 2019). Entretanto, este teste apresenta limitações, já que não permite a separação das hemoglobinas variantes que migram juntas com hemoglobina S e a hemoglobina C, nesses casos se utiliza a eletroforese em pH ácido em ágar-fosfato que faz a separação das hemoglobinas instáveis (FERREIRA E BACH, 2019).

O diagnóstico da anemia falciforme também pode ser realizado por cromatografia líquida de alta eficiência ou focalização isoelétrica. No Brasil, a triagem neonatal para hemoglobinopatias foi introduzida em 2001 e tem sido a principal forma de detecção precoce da presença de HbS (FERREIRA E GOUVÊA, 2018).

Os testes laboratoriais são divididos em 4 grupos (A, B, C e D) de acordo com a necessidade da fase da doença ou tratamento. São eles:

Grupo A: Confirmatórios da hemoglobina S – consiste na retirada do oxigênio da hemoglobina por meio de drogas, com materiais entre lâminas e lamínula com vedação. Isso induz a falcização das hemácias possibilitando a observação de drepanócitos ao microscópio; Teste de Solubilidade – se baseia na menor solubilidade da hemoglobina S do que a hemoglobina A. O sangue analisado é misturado em solução hipertônica com droga redutora, se ocorrer turvação indica a presença de hemoglobina S (NAOUM, 2012).

Grupo B: Eletroforese Alcalina de Hemoglobina – a solução tampão utilizada possui pH variante de 8 a 9, no qual a HbS possui carga negativa em relação a HbA. Nesse processo, a HbS se move eletronicamente de forma mais lenta; Eletroforese Ácida de Hemoglobina – realizado em pH entre 5 e 6, em gel de agarose. Esse processo se deve ao grau de afinidade das hemoglobinas à agarose, o que permite separar a HbS das demais; Isoeleto Focalização – eletroforese que consiste no fracionamento das proteínas em pH com intervalo de 5 a 14, onde as proteínas são separadas pelo ponto isoelétrico apresentado ao longo da variação do pH; Dosagem de Hb Fetal – se baseia na relação entre a hemoglobina fetal associada à hemoglobina S, o nível total de hemoglobina e o hematócrito. A concentração pode ser observada devido à sua resistência a alcalinidade; HpLC – as várias formas de hemoglobinas podem ser separadas devido a sua afinidade pela fase estacionária em relação à mesma pela fase móvel (NAOUM, 2012).

Grupo C: Biologia Molecular – estuda o grupo de genes da hemoglobina no cromossomo 11 (NAOUM, 2012).

Grupo D: Hemograma – na realização do hemograma pode-se fazer a contagem das células vermelhas, observar a concentração da hemoglobina e a morfologia eritrocitária. Além do que, o VCM e HCM são parâmetros valiosos para diferenciar a HbS/ss da HbS/talassemia; Contagem de Reticulócitos – observa-se a presença de eritrócitos maduros na corrente sanguínea, assim como a contagem dessas células; Dosagem de Ferritina – quando se observa os valores a ferritina reduz consideravelmente antes da redução do ferro sérico e das alterações da forma das hemácias; Dosagem da Bilirrubina – é o principal produto da degradação eritrocitária e indica o nível da normalidade ou não normalidade da destruição das

hemácias; Dosagem Lática (LD4) – é uma enzima presente em todas as células e quando há o aumento do nível sérico indica a destruição exagerada de um ou mais grupos de células; e a Pesquisa de Corpos de Heinz – forma precipitada de globinas aderidas à membrana celular dos eritrócitos pela oxidação da hemoglobina (NAOUM, 2012).

3.5 Manifestações Clínicas da Anemia Falciforme – Sinais e Sintomas

De acordo com Ferreira e Gouvêa (2018), a anemia falciforme apresenta diferentes graus de severidade clínica, podendo ir de assintomática até casos severos e fatais. Os sintomas surgem após alguns meses de vida e decorrem da hemólise e vasclusão. As manifestações agudas mais comuns são: crise vasclusiva, dor, infarto pulmonar, priapismo surdez e anemia aguda. As manifestações crônicas incluem anemia, dor e alterações no funcionamento de órgãos vitais.

Indivíduos com anemia falciforme apresentam anemia crônica e recorrente, casos de dor devido ao processo de vasclusão que dificulta ou impede a livre circulação sanguínea. Pode ocorrer a interrupção do fluxo sanguíneo, a morte de células e tecidos e hipóxia. Esses pacientes têm maior susceptibilidade a infecções bacterianas, à síndrome torácica aguda, ao sequestro esplênico, e outros agravos em sua saúde (JESUS, 2010).

De acordo com Brunetta *et al.* (2010), cerca de 90% das internações de pacientes com anemia falciforme derivam de complicações vasclusivas e o quadro de dor está associado à isquemia tecidual secundária e à falcização das hemácias. Esse quadro resulta em dispneia, dor torácica, febre, tosse e pode progredir para a síndrome da angustia respiratória, que é a complicação mais grave da doença.

Para Ferreira e Bach (2019), uma das características de pacientes com anemia falciforme são os corpos de Heinz decorrentes da desoxigenação da hemoglobina S, que leva à metaemoglobinização (meta-HbS) e ao aumento desse fragmento dentro da hemácia, desencadeando a degradação da meta-HbS, com formação de subprodutos do grupo heme e a precipitação da globina S, sendo assim oxidada sob forma desses corpos de Heinz, de modo que a hemoglobina S pode acarretar a deformação das hemácias e levar à vasclusão e a episódios de dor e lesões de órgãos.

3.6 Formas de Prevenção da Doença

Embora a anemia falciforme seja uma doença comum no mundo todo, poucas

orientações são divulgadas a respeito de sua prevenção. Por ter como causa uma mutação genética, o cuidado que se deve ter é basicamente o aconselhamento genético, entretanto, a maioria das pessoas não tem conhecimento sobre a presença do traço falciforme no seu material genético. A incidência da Doença Falciforme é de 1 a cada 1000 pessoas, enquanto que o traço falciforme é consideravelmente maior, sendo 1 a cada 35 pessoas. A Doença Falciforme requer equipe multidisciplinar e multiprofissional para sua assistência, tratamento clínico e acompanhamento. Já as pessoas com o traço falciforme necessitam apenas de orientação e informação genética do parceiro para que seja informado a probabilidade de ter filhos com anemia falciforme (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Os aconselhamentos oferecem aos portadores do traço falciforme um esclarecimento sobre a doença e seus agravos, não sendo um critério de proibição em ter filhos mas sim informativo. Vale ressaltar que em alguns países o aborto terapêutico é uma opção para evitar o nascimento de um indivíduo com doenças falciforme, no Brasil o aborto terapêutico para doenças falciformes não é permitido.

4 TRATAMENTO CONVENCIONAL

Não existe um tratamento específico para anemia falciforme, a melhora da sobrevida e da qualidade de vida dos pacientes se baseia em medidas gerais e preventivas para estabilidade do quadro, com hidratação e nutrição adequadas. A conduta para o tratamento é diferente de acordo com a crise que o paciente apresenta. O tratamento convencional consiste na administração via endovenosa de soro fisiológico a 0,9% para a hidratação, ajuste da deficiência do transporte de gases com oxigênio e controle da dor com a combinação de analgésicos, podendo se utilizar também transfusões sanguíneas (COLOMBO E KOHLER, 2012).

Os quadros de dor são tratados com hidratação, aquecimento, analgésicos, anti-inflamatórios não esteroidais e opioides. Quando há crise torácica aguda utiliza-se inalação de O₂, espirometria incentivada e transfusão sanguínea. Em caso de sequestro esplênico é necessária a transfusão sanguínea. Em casos de acidente vascular cerebral ou infecções de bacterianas, o protocolo é o mesmo utilizado para qualquer indivíduo, levando-se em consideração os riscos de hemorragia (FERREIRA E GOUVÊA, 2018). Vale ressaltar que são tratados apenas os sintomas e não a doença em si.

Os casos que requerem a transfusão sanguínea (anemia severa, anemia com

repercussão hemodinâmica, sequestro esplênico, aplasia pura de células vermelhas e hiperhemólise) (MARQUES, 2011) devem ser tratados com cuidado para não elevar o hematócrito acima de 30%. A transfusão simples é indicada até o hematócrito máximo de 30%, caso não haja correção da hipoxemia neste momento, deve-se iniciar a transfusão de troca, a fim de diminuir a HbS para valores inferiores a 30%, observando sempre o quadro clínico do paciente (BRUNETTA *et al.*, 2010). Importante destacar que transfusões sanguíneas mensais podem gerar sequelas para o paciente, principalmente no fígado e no coração, em decorrência da sobrecarga de ferro (FERREIRA E GOUVÊA, 2018).

O aumento dos níveis de ferro, advindo de sucessivas transfusões sanguíneas, pode acarretar uma sobrecarga de ferro secundária (POMPEO *et al.*, 2019) necessitando do uso de agentes quelantes para diminuir os níveis de ferro (SANTOS E CHIN, 2012). Isto ocorre porque o organismo humano, mesmo com sobrecarga de ferro, não tem capacidade de aumentar a excreção do metal. Quando a quantidade de ferro absorvida ultrapassa a capacidade ferroquelante do organismo, o metal sai dos macrófagos para a circulação, circulam livremente e se armazenam no fígado e em outros órgãos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). Os pacientes com sobrecarga de ferro secundária precisam ser tratados com agentes quelantes. A desferroxamina é um agente quelante que se liga ao ferro permitindo sua excreção pela urina e bile. Outro agente quelante capaz de diminuir a concentração de ferro é a adferiprona de uso oral, mas a literatura ainda não permite uma conclusão definitiva e comparativa desta com a desferroxamina. O deferasirox é um agente quelante considerado como alternativa para os pacientes intolerantes à desferroxamina e à deferiprona. Os estudos a respeito deste fármaco mostram que ele é eficaz em reduzir a concentração de ferro no organismo (PORTARIA SAS/MS, 2013).

Até recentemente, o único fármaco para tratamento da anemia falciforme era a hidroxiuréia, que altera a enzima ribonucleotídeo redutase resultando no atraso da fase S do ciclo celular e, por mecanismo ainda não esclarecido, aumenta a produção de hemoglobina fetal. Esta hemoglobina fetal é responsável pela alteração nos sítios de contatos entre as moléculas de hemoglobina S, de tal maneira a prejudicar a formação do polímero e ocasionar a redução do processo de falcização. Entretanto, a resposta individual ao fármaco é muito variável (COLOMBO E KOHLER, 2012; FERREIRA E GOUVÊA, 2018).

A medida terapêutica capaz de curar a anemia falciforme é o transplante de células tronco hematopoiéticas, mas o procedimento traz consigo problemas de rejeição, necessidade de medicação imunossupressora e a pequena taxa de doadores compatíveis. O grande promissor para o tratamento da anemia falciforme é a terapia gênica que visa mudar a

expressão e a conformação do gene e, com isso, mudar a configuração da hemoglobina (FERREIRA E GOUVÊA, 2018).

5 NOVO ALVO TERAPÊUTICO

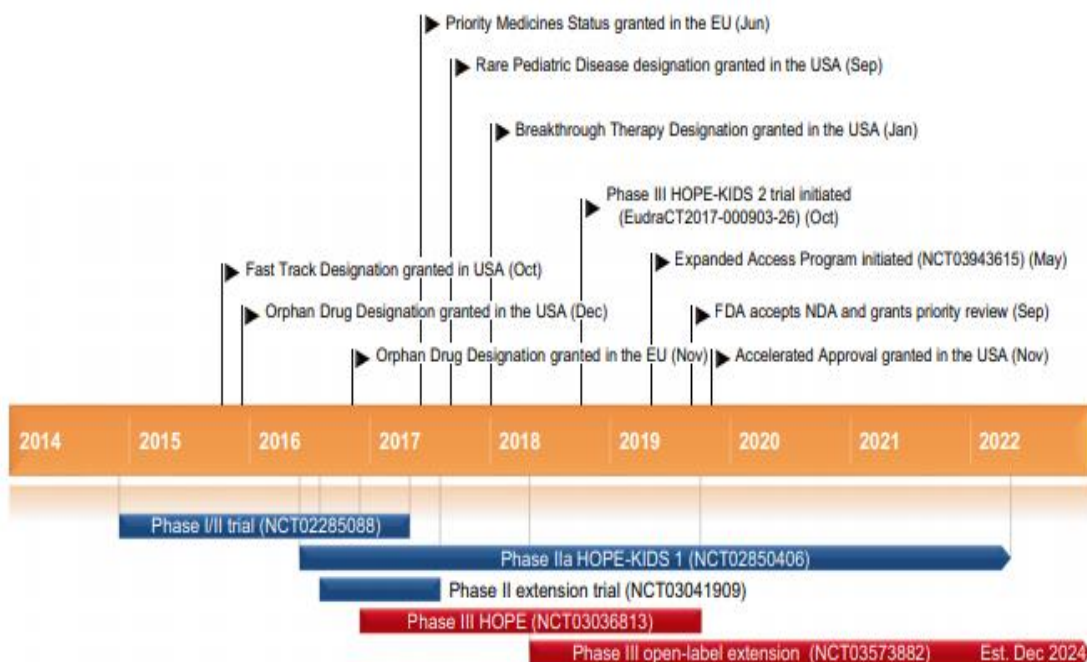
5.1 Voxelotor – Oxbryta®

5.1.1 Indicação

O tratamento convencional da anemia falciforme utiliza a hidroxiuréia e transfusões de sangue crônicas como tratamentos basilares. Até o final de 2019 não existiam medicamentos e/ou tratamentos aprovados capazes de modificar o mecanismo da doença (LEHRER-GRAIWER *et al.*, 2020). Entretanto, um novo fármaco, o Voxelotor, foi recentemente aprovado nos Estados Unidos pela *Food And Drug Administration* (FDA), sendo o primeiro medicamento oral modulador de hemoglobina para tratamento da anemia falciforme (ALDALLAL, 2020). Pertence à classe de medicamentos chamados de inibidores da polimerização da hemoglobina S (HbS), aumentando a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, estabilizando a célula falciforme e prevenindo a polimerização (HAN, SARAF E GORDEUK, 2020, ALI *et al.*, 2020).

Para alcançar sua aprovação para o tratamento da doença falciforme, o voxelotor percorreu longo caminho, conforme demonstrado na figura abaixo:

Figura 5. Marcos importantes no desenvolvimento do voxelotor.



Fonte: BLAIR, 2020.

O voxelotor, aprovado em novembro de 2019, foi desenvolvido pela *Global Blood Therapeutics* com o nome comercial de Oxbryta[®]. Ele atua como inibidor da polimerização da hemoglobina S, de forma a tratar a anemia falciforme agindo diretamente na via fisiopatológica causal da doença (ALDALLAL, 2020).

5.1.2 Características Farmacológicas

O voxelotor é uma pequena molécula que se liga à hemoglobina e aumenta a afinidade da proteína pelo oxigênio, ajudando a hemoglobina a permanecer no estado oxigenado e, assim, inibe a polimerização da hemoglobina evitando que os glóbulos vermelhos se deformem. O medicamento demonstrou eficácia em vários parâmetros, tais como: melhora na deformabilidade dos eritrócitos, melhora na capacidade de transporte de oxigênio, melhora no fornecimento de oxigênio aos tecidos, diminuição da viscosidade do sangue, acompanhada por aumentos rápidos e clinicamente significativos na hemoglobina e hemólise reduzida (LEHRER-GRAIWER *et al.*, 2020).

Segundo Richards, Nowood e Brown (2020), o voxelotor reduz a incidência anual de crise de dor vasclusiva, a anemia, a homólise e a bilirrubina indireta em pacientes com anemia falciforme. Ele está disponível comercialmente com formulação oral, que deve ser administrada uma vez ao dia, observando os ajustes necessários da dosagem em pacientes

com insuficiência hepática grave.

Os estudos indicaram que o novo medicamento possui rápida absorção um tempo de maior concentração plasmático ($T_{m\acute{a}x}$) de 2 horas. 62,6% da dose de voxelotor administrada e seus metabólitos são encontrados nas fezes (33,3% como fármaco inalterado) e 35,5% na urina (com apenas 0,08% do fármaco inalterado). O fármaco é metabolizado em 2 fases: fase I – oxidação e redução, e fase II – glucuronidação. A meia-vida de eliminação plasmática do medicamento em pacientes com doença falciforme é de aproximadamente 35,5 horas (BIBLIOTECA NACIONAL DE MEDICINA, 2020).

As medições da Constante de ionização de substâncias ácidas e básicas (PK) demonstram que o voxelotor é absorvido de forma rápida com alta partição em eritrócitos *versus* plasma e as concentrações em eritrócitos e plasma foram proporcionais à dose administrada (HAN, SARAF E GORDEUK, 2020).

Segundo Blair (2020), depois de ser absorvido pelo sangue, o voxelotor é distribuído nas hemácias, devido à sua ligação preferencial à hemoglobina e exibe uma farmacocinética linear. A droga é ligada a proteínas (99,8%) e a proporção sangue/plasma em pacientes com doença falciforme é de 15:1. O metabolismo do fármaco envolve a oxidação, redução e glucuronidação. Na oxidação, é catalisado principalmente por enzimas do complexo Citocromo P450, CYP3A4 e, em menor grau, por CYP2B6, CYP2C9 e CYP2C19. Após a administração de voxelotor radiomarcado, aproximadamente 63% da radioatividade é excretada nas fezes (33% como droga inalterada) e 36% é excretado na urina (0,1% na forma inalterada). A depuração aparente estimada após a administração do voxelotor em pacientes com doença falciforme é de 6,7 L/h

5.1.3 Contraindicações

A única contra-indicação absoluta para o voxelotor é a hipersensibilidade ao medicamento, previamente investigada e documentada. O voxelotor pode interagir com exames laboratoriais, interferindo, por exemplo, na cromatografia líquida de alto desempenho para determinação do tipo de hemoglobina, com de variantes de hemoglobina (HbA, HbS, HbF) (FANTASIA E MORSE, 2020).

Não há dados sobre o uso de voxelotor por gestantes, pois elas não foram incluídas em ensaios clínicos. Por causa dos potenciais efeitos adversos relacionados à hemopoiese infantil, mulheres lactantes não devem fazer uso do voxelotor, devendo decorrer duas semanas entre a última dose do medicamento e o início da lactação ou a administração de leite materno

bombeado (FANTASIA E MORSE, 2020).

5.1.4. Interações Medicamentosas

O voxelotor é metabolizado principalmente por CYP3A4 e o seu uso concomitante com indutores moderados de CYP3A4 e inibidores de CYP3A4 como cetoconazol e Fluconazol devem ser evitados, assim como o uso associado à substratos de CYP3A4 (Midazolam) (HAN, SARAF E GORDEUK, 2020), pois a coadministração pode aumentar ou reduzir as concentrações plasmáticas do voxelotor podendo aumentar o risco de toxicidade ou impedir seu efeito terapêutico desejado. Caso o uso conjunto seja inevitável, é necessário ajustar a dosagem do voxelotor de acordo com a combinação terapêutica (BLAIR, 2020).

5.1.5. Reações Adversas

Os estudos mostram que o voxelotor foi bem tolerado pelos voluntários, ocorrendo alguns eventos adversos no tratamento que incluem: dor de cabeça e diarreia em voluntários saudáveis, diarreia, náuseas e vômitos no grupo com doença falciforme, todos considerados efeitos leves (grau 1) ou moderados (grau 2). O grupo com doença falciforme apresentou também erupção cutânea com gravidade semelhante nas coortes de 28 dias, 90 dias e 6 meses (HAN, SARAF E GORDEUK, 2020).

A maior parte dos eventos adversos relatados foi de grau 1 ou 2 em gravidade e foram considerados não relacionados ao tratamento do estudo. Os eventos adversos relacionados ao tratamento ocorreu em 25% dos pacientes no voxelotor de 900 mg uma vez ao dia, voxelotor de 1500 mg uma vez ao dia e grupos de placebo, respectivamente. Os eventos adversos mais comuns e que ocorreram em aproximadamente 5% dos pacientes foram: náusea, dor abdominal, dor de cabeça e erupção cutânea. O Voxelotor também foi bem tolerado em adolescentes com doença falciforme no ensaio HOPE-KIDS (BLAIR, 2020).

Após 6 meses de uso do voxelotor os indivíduos relataram poucos eventos adversos graves. Os mais relatados (cerca de 10% dos indivíduos) foram: diarreia, náusea, vômito, dor abdominal, febre, erupção na pele e dor de cabeça. A anafilaxia foi rara e ocorreu em menos de 1% dos voluntários (FANTASIA E MORSE, 2020).

5.1.6 Posologia e Modo de Usar

Recomenda-se para adultos e adolescentes a partir de 12 anos de idade a dosagem de 1500 mg de voxelotor uma vez ao dia, com ou sem comida. Nos pacientes com insuficiência hepática grave e os que fazem uso concomitante de fortes inibidores do CYP3A4 ou fluconazol, a dose administrada deve ser reduzida para 1000 mg. No caso de pacientes recebendo fortes indutores de CYP3A4, a dosagem pode ser aumentada para 2500 mg. O fármaco pode ser administrado com ou sem a hidroxauréia (BLAIR, 2020, HAN SARAF E GORDEUK, 2020).

5.1.7. Resultados de Eficácia

As publicações analisadas referentes às fases I e II de estudo do voxelotor utilizou dois centros, randomizados, duplo-cego e estudo controlado por placebo (GBT440-001) para avaliar segurança, tolerabilidade, farmacocinética e farmacodinâmica do fármaco. Obteve-se resposta farmacocinética e farmacodinâmica dependente da dose. No geral, o medicamento foi bem tolerado em voluntários saudáveis e em pacientes com doença falciforme. Em outro estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, de fase III (estudo HOPE), constatou-se que um percentual maior de pacientes randomizados para o tratamento com voxelotor tiveram aumento da hemoglobina (> 1 g/dl do valor basal) em comparação com o placebo e maior redução dos marcadores hemolíticos. Há um estudo em andamento, o HOPE-KIDS, que visa avaliar o uso de voxelotor em pacientes pediátricos mais jovens com doença falciforme (HAN, SARAF, GORDEUK, 2020).

Segundo Fantasia e Morse (2020), as informações sobre o voxelotor baseiam-se em dados de ensaios clínicos e informações mais contundentes sobre sua eficácia e eventos adversos apenas serão conhecidos depois que os dados de pós-comercialização estiverem acessíveis.

Houward (2019), conduziu um estudo de fase I e II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e voxelotor em 108 voluntários saudáveis e com doença falciforme entre 18 e 60 anos de idade e com massa corporal superior a 50 kg. O voxelotor foi administrado em doses múltiplas de (500, 700 ou 1000 mg) por 28 dias, e doses múltiplas de (700 ou 900 mg) por 90 dias. A administração do medicamento foi por via oral na forma de cápsulas de 100 mg ou de 300 mg com placebo correspondente. A dosagem de 300 mg foi

introduzida para a coorte de 900 mg de 90 dias. Oito pacientes foram inscritos em cada coorte de dose e randomizados de 6:2 para receber o voxelotor ou placebo. Duas coortes de dose (500 e 700 mg por 28 dias) foram expandindo até incluir 16 pacientes, de forma a caracterizar melhor a segurança e o efeito do medicamento em anemia e hemólise.

Inicialmente, utilizou-se a dosagem de 700 mg em pacientes com doença falciforme por 28 dias, baseado em uma meta de modificação da hemoglobina de 20%. A eficácia foi avaliada por meio de medidas laboratoriais de hematologia clínica padrão e percentual de células vermelhas falciformes. Na coorte de 28 dias, as medidas laboratoriais foram coletadas nos dias 4, 8, 15, 22 e 28. Na coorte de 90 dias, foram coletadas nos dias 4, 15, 22, 28, 44, 60, 75 e 90 e depois mensalmente para os pacientes inscritos no estudo de extensão. Para as coortes de 28 dias, 38 pacientes foram randomizados para receber: 500 mg de voxelotor (n = 10), 700 mg de voxelotor (n = 12), 1000 mg de voxelotor (n = 6) ou placebo (n = 10). Para as coortes de 90 dias, 16 pacientes foram randomizados para receber 700 mg/dia de voxelotor (n = 6), 900 mg/dia de voxelotor (n = 6) ou placebo (n = 4). Quatro pacientes da coorte de 900 mg do estudo randomizado receberam voxelotor 900 mg no estudo de extensão por 6 meses (HOUWARD *et al.*, 2019).

Como resultados deste estudo, observou-se após duas semanas de tratamento que todas as dosagens administradas do medicamento resultaram em aumento nos níveis médios de hemoglobina e/ou redução nos marcadores laboratoriais de hemólise. A dosagem de longo prazo com 900 mg mostrou que essas melhorias duraram os 6 meses de tratamento, com aumento médio da hemoglobina de aproximadamente 1 g/dL e 46 % dos pacientes alcançaram um aumento na hemoglobina ≥ 1 g/dL. Houve melhora na bilirrubina não conjugada, nos reticulócitos e redução na porcentagem de células falciformes, em favor do voxelotor. Todas as doses de tratamento demonstraram um rápido aumento inicial de hemoglobina com uma atenuação transitória do efeito na hemoglobina entre os dias 22 e 28. Com dosagem de longa duração por até 6 meses a 700 mg e 900 mg, foi observado um aumento sustentado e durável na hemoglobina (HOWARD *et al.*, 2019).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Indivíduos portadores da doença falciforme podem apresentar graves complicações de saúde porque os eritrócitos morfológicamente alterados, falcizados, dificultam a circulação sanguínea e provocam casos de vasclusão e hemólise que desencadeiam os demais eventos

da doença, como: anemia severa, infarto, isquemia, dor, necrose, disfunções e danos a tecidos e órgãos. No que se refere à farmacoterapia, o desenvolvimento de novos medicamentos e tratamentos caminha lentamente, em relação a sua alta taxa de prevalência.

O principal protocolo aprovado para o tratamento da anemia falciforme – a hidroxiureia – não é específico para a doença, embora tenha uma contribuição significativa, não é a escolha ideal em muitos casos. O voxelotor, comercializado como Oxbryta[®], foi aprovado recentemente e vem gerando boas perspectivas para o tratamento efetivo da anemia falciforme, agindo como modulador de afinidade de oxigênio da hemoglobina. Isto significa que o novo medicamento traz uma nova esperança para os pacientes, pois pode tratar a anemia falciforme com menor toxicidade e maior segurança. No entanto, ainda não é uma realidade para a maioria da população afetada, seja pela dificuldade de ser encontrado ou pelo alto valor comercial. Por ser um fármaco novo, os estudos sobre sua efetividade e real benefício clínico ainda continuam e a ampliação do uso para menores de 12 anos de idade estão sendo analisados pois são os que mais sofrem com os danos da doença.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, R. A.; BERETA, A. L. R. Z. Anemia Falciforme e abordagem laboratorial: uma breve revisão de literatura. *In: RBAC*. 2017; 49(2):131-4, 2017.

ALDALLAL, S. M. Voxelotor: um raio de esperança para a doença falciforme. *In: Cereus Publishing Beyond Open Acces*, 2020.

ALI, M. A. et al. Efficacy and safety of recently approved drugs for sickle cell disease: a review of clinical trials. *In: – Society for Hematology and Stem Cells*. Published by Elsevier Inc. All rights reserved. <https://doi.org/10.1016/j.exphem>, 2020.

ANDRADE, Rodrigo de Oliveira. À sombra da história. *In: American Journal of human genetics*, 2016.

BIBLIOTECA NACIONAL DE MEDICINA, 2020. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Voxelotor>. Acesso em: 10 nov. 2020.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAUDE. **Doença Falciforme** – Saúde Bucal: Prevenção e cuidado. Brasília – DF, 2014.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Doença Falciforme, diretrizes básicas da linha de cuidado**. Brasília – DF, 2015.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Ministério da Saúde reforça a importância da detecção da Doença Falciforme**. Brasília – DF, 2020. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/ministerio-da-saude-reforca-a-importancia-da-deteccao-da-doenca-falciforme>>. Acesso em: 02 out. 2020.

BRASIL. **Portaria nº 1.324 SAS/MS**. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas – sobrecarga de ferro, 2013.

BLAIR, Hannah A. Voxelotor. **First Approval Drugs 80**, 209–215 (2020). <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01262-7>.

BRUNETTA D. M. et al. **Manejo das complicações agudas da doença falciforme**, 2010 p.231 -237. Disponível em: <<http://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/180/181>> Acesso em: 10 mai. 2020.

COLOMBO, D. S. e KOHLER, L. M. Utilização da hidroxuréia em paciente com anemia falciforme: estudo de caso. *In: Revista Educação, Meio Ambiente e Saúde – REMAS*, p. 72-81. 2012.

FANTASIA, H. C.; MORSE, B. **Voxelotor for the Treatment of Sickle Cell Q1 Disease**, 2020.

FERREIRA, L. S.; BACH, S. L. Hemoglobinopatias: distúrbios da hemoglobina no Brasil e diagnósticos laboratoriais. *In: Revista Eletrônica Biociências, Biotecnologia e Saúde*, nº 23, jan.-abr. 2019.

FERREIRA, R.; GOUVÊA, C. M. C. P. Recentes avanços no tratamento da anemia falciforme. *In: RMMG - Revista Médica de Minas Gerais - Recentes avanços no tratamento da anemia falciforme*, 2018.

HAN, J.; SARAF, S. H. L.; GORDEUK, V. R. Systematic Review of Voxelotor: A First-in-Class Sickle Hemoglobin Polymerization Inhibitor for Management of Sickle Cell Disease. *In: PHARMACOTHERAPY*, Volume 40, Number 6, 2020.

HOUWARD, J. et al. A phase 1/2 ascending dose study and open-label extension study of voxelotor 2 in patients with sickle cell disease. *In: Blood First Edition Paper*, prepublished online January 17, 2019; DOI 10.1182/blood-2018-08-868893.

JESUS, J. A. Doença Falciforme No Brasil – Sickle Cell Disease In Brazil – **Revista Gazeta Médica Bahia**, p. 8, 2010.

LEHRER-GRAIWER, J. et al. **Accelerated approval of Oxbryta® (voxelotor)**: A case study on novel endpoint selection in sickle cell disease, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33010428/>. Acesso em: 09 nov. 2020.

MARQUES, V. **Revido a anemia falciforme: sintomas, tratamentos e perspectivas.** Monografia apresentada ao curso de Graduação em Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA. ARIQUEMES – RO 2011.

NAOUM, P. C. **Eletroforeses-Hemoglobinopatias, Proteínas Séricas, Lipoproteínas.** São Paulo: Santos, 2012.

POMPEO, C. M. et al. Fatores de risco para mortalidade em pacientes com doença falciforme: uma revisão integrativa. **In: Escola Anna Nery** 2020;24(2):e20190194, 2019.

RICHARDS, T.; NOWOOD, D.; BROWN, J. Avanços no tratamento da doença falciforme. **In: U.S. Pharmacist.** The Pharmacist's Resource for Clinical Excellence, 2020.

SANTOS, J. L.; CHIN, C. M. Anemia falciforme: desafios e avanços na busca de novos fármacos. **Ins: Química Nova**, Vol. 35, No. 4, p. 783-790. 2012.

SOUZA, J. M. et al. **Fisiopatologia da anemia falciforme**, 2016.

TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO

Eu Cláudia Funciona Ferreira da Silva RA 26526

Declaro, com o aval de todos os componentes do grupo a:

AUTORIZAÇÃO

NÃO AUTORIZAÇÃO ()

Da submissão e eventual publicação na íntegra e/ou em partes no Repositório Institucional da Faculdade Unida de Campinas – FACUNICAMPS e da Revista Científica da FacUnicamps, do artigo intitulado: Anemia Falciforme e seus

Alvo Terapêutico

De autoria única e exclusivamente dos participantes do grupo constado em Ata com supervisão e orientação do (a) Prof. (a): Arissa Felipe Borges

O presente artigo apresenta dados válidos e exclui-se de plágio.

Curso: Farmácia . Modalidade afim _____

Cláudia Funciona F. da Silva
Assinatura do representante do grupo

Assinatura do Orientador (a):

Obs: O aval do orientador poderá ser representado pelo envio desta declaração pelo email pessoal do mesmo.

Goiânia, 18 de dezembro de 2020