

CRISPR-CAS9: APLICAÇÕES NA ANEMIA FALCIFORME**CRISPR-CAS9: APPLICATIONS IN SICKLE CELL ANEMIA**

Ana Kelly Da Silva Cajazeira Balieiro¹ ; Karoline Da Cruz Santos¹ ; Alessandro Martins Ribeiro² ; Vivian Miranda Lago¹ 

¹Graduada em Biomedicina, Faculdade do Sul da Bahia (FASB), Teixeira de Freitas – BA, Brasil.

²Mestre em Ciências da Saúde, Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM).

Tutor da Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC) Bahia, Brasil.

¹Doutora em Ciências Biológicas-Biofísica (IBCCF/UFRJ). Docente da Faculdade do Sul da Bahia (FASB), Bahia, Brasil.

*Autor correspondente: vivian.lagoffassis@gmail.edu.br

Recebido: 07/01/2026 | Aprovado: 20/01/2026 | Publicado: 22/01/2026

RESUMO: A anemia falciforme (AF), doença genética monogênica, caracteriza-se pela hemoglobina S (HbS), cuja polimerização induz falcização eritrocitária, hemólise crônica e crises vaso-occlusivas, com isso, terapêuticas convencionais como hidroxiureia, transfusões e transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) mitigam sintomas, porém não corrigem a mutação no gene HBB, evidenciando limitações como toxicidade cumulativa, aloimunização e escassez de doadores HLA-compatíveis. O sistema CRISPR/Cas9 surge como uma estratégia promissora de edição gênica, capaz de corrigir diretamente o gene HBB ou modular a expressão da hemoglobina fetal por meio da inibição do gene BCL11A. Este trabalho teve como objetivo revisar e discutir as aplicações, os avanços e as limitações da tecnologia CRISPR/Cas9 no tratamento da anemia falciforme. Foi realizado uma revisão integrativa nas bases PubMed, SciELO, Google Acadêmico e OMS, contemplando artigos publicados entre 2018 e 2025. Os resultados evidenciam que a edição *ex vivo* de células-tronco hematopoiéticas apresenta elevada eficácia clínica, com aumento de hemoglobina fetal, redução das crises vaso-occlusivas e independência transfusional. Contudo, desafios permanecem, incluindo custos elevados, necessidade de quimioterapia para condicionamento, riscos de efeitos fora do alvo e questões éticas relacionadas à manipulação genética. Conclui-se que a tecnologia CRISPR/Cas9 representa uma das abordagens mais inovadoras e promissoras para o tratamento da anemia falciforme, podendo trazer condições de melhoria de vida para os pacientes, mas, sua implementação requer aprimoramento técnico, acompanhamento a longo prazo e políticas que garantam segurança, acessibilidade e equidade no uso dessa terapia.

Palavras-chave: Hemoglobina (HbA). Hemoglobina Fetal (HbF). Células-Tronco Hematopoéticas. Doença Genética.

ABSTRACT: Sickle cell anaemia (SCA), a monogenic genetic disease, is characterised by haemoglobin S (HbS), whose polymerisation induces erythrocyte sickling, chronic haemolysis and vaso-occlusive crises. Consequently, conventional therapies such as hydroxyurea, transfusions, and haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) mitigate symptoms but do not correct the mutation in the HBB gene, highlighting limitations such as cumulative toxicity, alloimmunisation, and a shortage of HLA-compatible donors. The CRISPR/Cas9 system emerges as a promising gene editing strategy, capable of directly correcting the HBB gene or modulating foetal haemoglobin expression by inhibiting the BCL11A gene. This study aimed to review and discuss the applications, advances, and limitations of CRISPR/Cas9 technology in the treatment of sickle cell anaemia. An

integrative review was conducted in the PubMed, SciELO, Google Scholar, and WHO databases, covering articles published between 2018 and 2025. The results show that ex vivo editing of haematopoietic stem cells has high clinical efficacy, with increased foetal haemoglobin, reduced vaso-occlusive crises, and transfusion independence. However, challenges remain, including high costs, the need for conditioning chemotherapy, risks of off-target effects, and ethical issues related to genetic manipulation. It is concluded that CRISPR/Cas9 technology represents one of the most innovative and promising approaches for the treatment of.

Keywords: Haemoglobin (HbA). Foetal haemoglobin (HbF). Haematopoietic stem cells. Genetic disease.

1. INTRODUÇÃO

A anemia falciforme é uma doença genética hereditária de caráter autossômico recessivo, causada por uma mutação no gene que codifica a cadeia β da hemoglobina, localizado no cromossomo 11. Descrita pela primeira vez por Herrick em 1910, é uma enfermidade frequente, embora não exclusiva, em indivíduos de origem africana (Machado *et al.*, 2018).

Nessa alteração genética, ocorre a substituição do aminoácido glutâmico por valina na cadeia da β globina, originando uma forma modificada e denominada β s. Essa modificação altera a estrutura e a conformação dos eritrócitos. A união dos dímeros de globina β s com os dímeros de globina α , proteínas normais codificadas no cromossomo 16, resulta na formação do tetrâmero α/β s. A incorporação de quatro átomos de ferro aos grupos heme desse tetrâmero dá origem à Hemoglobina S, ou HbS (Machado *et al.* 2018).

Quando a hemoglobina S encontra-se em estado desoxigenado, tende a polimerizar-se, formando fibras longas no interior das hemárias, compostas por pares de filamentos (moléculas de hemoglobina S agregadas) entrelaçados. Esse processo altera a consistência do citosol, tornando-o mais viscoso, e leva à deformação progressiva dos glóbulos vermelhos, que adquirem a característica forma de foice. As células resultantes, denominadas drepanócitos tornam-se mais rígidas, frágeis e desidratadas, reduzindo significativamente sua sobrevida (Machado *et al.*, 2018).

Essa alteração morfológica, decorrente da mutação genética na hemoglobina, caracteriza a anemia falciforme, uma doença marcada por anemia hemolítica crônica, lesões em múltiplos órgãos e crises vaso-occlusivas, principais causas de hospitalização e mortalidade precoce (Lima *et al.*, 2024). Estudos realizados na África Equatorial indicam que cerca de 40% da população apresenta o traço da doença falciforme, enquanto de 2% a 3% convivem com a forma ativa da doença. No Brasil, a anemia falciforme se destaca como a condição genética mais prevalente entre a pessoas de origem afrodescendente, afetando entre 0,1% e 0,3% da

população. Devido à intensa miscigenação no país, observa-se uma tendência de aumento nos casos. Além disso, pesquisas recentes apontam que a hemoglobina S tem sido identificada com frequência crescente em pessoas com fenótipo mais claro no tom da pele, refletindo a diversidade genética do Brasil (Machado *et al.*, 2018).

Embora a base genética da anemia falciforme seja conhecida há mais de 60 anos, as opções terapêuticas disponíveis atualmente são limitadas, incluindo transfusões sanguíneas, o uso de medicamentos como hidroxiureia que melhora a qualidade do sangue ao impedir que as hemácias se deformem, além de medidas para controle da dor. Contudo, nenhum dos tratamentos mencionados aborda a causa subjacente da patologia nem promove a resolução completa das manifestações clínicas. O transplante de medula óssea representa uma possibilidade de cura para a anemia falciforme, embora menos de 20% dos pacientes sejam elegíveis para o procedimento ou possuam um doador compatível com o antígeno leucocitário humano (Lima *et al.*, 2024).

Atualmente, o principal tratamento medicamentoso para anemia falciforme é o antineoplásico hidroxiureia (HU). Estudos demonstram que o uso desse medicamento demonstra redução significativa na ocorrência de crises vaso-occlusivas, além de contribuir na melhora do estado clínico dos pacientes. No entanto, o tratamento exige acompanhamento contínuo dos parâmetros hematológicos, uma vez que a HU pode provocar toxicidade sanguínea, bem como apresentar risco carcinogênico e teratogênico (Souza *et al.*, 2021).

As transfusões de sangue representam um importante recurso terapêutico no manejo das complicações agudas e crônicas da Doença Falciforme (DF). Elas são indicadas tanto para tratar condições com risco de vida quanto de forma profilática, visando reduzir a ocorrência de complicações, como o acidente vascular cerebral e a síndrome torácica aguda. Além de elevar os níveis de hemoglobina e melhorar a oxigenação, as transfusões diminuem a porcentagem de hemoglobina S (HbS), especialmente quando reduzida para valores abaixo de 30%, o que reduz a propensão à vaso-occlusão (Souza *et al.*, 2021). O procedimento é amplamente utilizado em situações clínicas e comprovadamente diminuem a morbimortalidade, como na prevenção de Acidente Vascular Cerebral (AVC) e de eventos vaso-occlusivos graves. Entretanto, não deve ser empregado como substituto do controle da dor, nem indicado para 7 pacientes assintomáticos com hemoglobina entre 7 e 8 g/dL ou em crises álgicas simples. A decisão pela transfusão deve considerar o nível basal de hemoglobina e a contagem de reticulócitos, distinguindo variações normais da doença de quedas clinicamente significativas (Batista *et al.*, 2025).

Além dos tratamentos tradicionais, novas tecnologias como o CRISPR/Cas9 destacam-se como alternativas promissoras no campo terapêutico, origina-se de um mecanismo de imunidade adaptativa em procariontes, identificado em 1987 por Yoshizumi Ishino em *Escherichia coli*, ele permite inserir, remover ou modificar sequências específicas de DNA em células vivas, por meio de três etapas: adaptação (aquisição de espaçadores virais), expressão (síntese de crRNA) e interferência (clivagem do invasor) onde os locos CRISPR formam matrizes repetitivas associadas a genes *Cas*, que codificam nucleases para degradar ácidos nucleicos virais, diante disso, isso na anemia falciforme essa ferramenta edita precisamente o gene defeituoso da β -globina, oferecendo perspectivas terapêuticas significativas (Zhan *et al.*, 2019; Zhu *et al.*, 2022).

Quando a proteína Cas9 realiza o corte na dupla fita do DNA, o sistema de reparo celular é ativado, abrindo a possibilidade para introdução, remoção ou substituição de sequências genéticas (Batista *et al.*, 2023). Contudo, a terapia genética para o tratamento da anemia falciforme vem tornando-se promissora através da CRISPR-Cas9, que corrige a mutação para que as células-tronco hematopoiéticas sejam capazes de produzir hemácias saudáveis. Os resultados iniciais dos estudos clínicos têm produzido resultados positivos, com o aumento da produção de células normais e diminuição dos sintomas da doença (Lima *et al.* 2024).

Diante a caracterização da aplicação dessa metodologia terapêutica, esse estudo buscou revisar e discutir as aplicações, os avanços e as limitações da tecnologia CRISPR/Cas9 no tratamento da anemia falciforme.

2. METODOLOGIA

Este trabalho consistiu em uma revisão integrativa sobre a uso da tecnologia CRISPR/Cas9 no tratamento da anemia falciforme, destacando seus principais avanços, desafios e limitações.

A seleção dos estudos foi realizada por meio de buscas nas bases de dados Google Acadêmico, Biblioteca Nacional de Medicina dos EUA (NLM) PubMed, Scientific Electronic Library Online (Biblioteca Eletrônica Científica Online) SciELO, Web of Science e Google Scholar e Organização Mundial da Saúde (OMS) nos idiomas português e inglês. Os termos utilizados para a busca dos artigos incluíram os descritores:

Quadro 1 – descritores de busca do estudo.

Descritores	Repositórios de Busca
<i>Hemoglobina (HbA).</i>	Web of Science e Google Scholar e Organização Mundial da Saúde (OMS)
<i>Hemoglobina Fetal (HbF).</i>	Biblioteca Nacional de Medicina dos EUA (NLM) PubMed
<i>Células-Tronco Hematopoéticas.</i>	Scientific Electronic Library Online (Biblioteca Eletrônica Científica Online) SciELO
<i>Doença Genética.</i>	Google Acadêmico

Fonte: Elaborado pelos Autores (2026).

Adotando o objetivo de revisar e discutir as aplicações, os avanços e as limitações da tecnologia CRISPR/Cas9 no tratamento da anemia falciforme, esse estudo propunhava investigar nos diferentes contextos “Qual é o estado atual das aplicações, avanços e limitações da tecnologia CRISPR/Cas9 no tratamento da anemia falciforme?”.

Adotou a revisão integrativa da literatura. A revisão integrativa é um método de pesquisa amplo e sistemático que sintetiza resultados de estudos já publicados, incorporando evidências científicas à prática profissional na saúde. Diferencia-se de outros tipos de revisão por admitir diversos delineamentos metodológicos, promovendo uma visão abrangente do fenômeno investigado. Seu processo envolve seis etapas essenciais: formulação da pergunta norteadora, busca na literatura, coleta de dados, análise crítica dos estudos, discussão dos resultados e apresentação final, com ênfase no rigor metodológico para assegurar validade e reduzir vieses (Dantas *et al.*, 2022).

Essa abordagem delimitada, permitiu de forma abrangente revisar sobre o tema, com ênfase na técnica CRISPR/Cas9, no tratamento da anemia falciforme.

Foram adotados como critérios de inclusão, artigos científicos publicados entre 2018 e 2025, redigidos em português ou inglês, que abordassem diretamente as aplicações da terapia genética baseada em CRISPR/Cas9 no tratamento da anemia falciforme.

Foram encontrados 31 estudos nos repositórios e bancos de dados. Foram excluídos 21 estudos em outros idiomas, publicações anteriores a 2018, artigos duplicados e trabalhos que não apresentarão relação direta com o tema proposto. Após aplicação dos critérios, foram incluídos 10 estudos.

A análise dos dados foi realizada de maneira interpretativa e integradora, permitindo identificar os progressos científicos, os mecanismos moleculares envolvidos, os efeitos clínicos observados, as limitações tecnológicas e as perspectivas futuras da aplicação do CRISPR/Cas9 no tratamento da anemia falciforme.

Esse procedimento oferece uma visão abrangente, reunindo evidências internacionais e experiências brasileiras, contribuindo para um entendimento mais profundo das possibilidades e desafios associados à terapia gênica.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

De dez artigos no total dessa revisão, oito descreveram a tecnologia CRISPR/Cas9, como estratégia terapêutica para a anemia falciforme e dois artigos que destacam o conceito da doença e a epidemiologia estão descritas no Quadro 2. Síntese dos estudos sobre anemia falciforme, CRISPR/Cas9 e terapias associadas, abaixo.

Quadro 2. Síntese dos estudos sobre anemia falciforme, CRISPR/Cas9 e terapias associadas.

TÍTULO	AUTOR (ES) E ANO	OBJETIVO	REVISTA/ PUBLICAÇÃO	CONCLUSÃO
Rompendo barreiras na saúde: o CRISPR como tratamento para hemoglobinopatias com ênfase na anemia falciforme	Batista et al., 2023	Analizar o potencial da tecnologia CRISPR como alternativa terapêutica para hemoglobinopatias, com foco na anemia falciforme	Revista de Estudos Multidisciplinares UNDB	O estudo conclui que o CRISPR representa uma estratégia promissora e inovadora, com potencial para modificar definitivamente o curso da doença, apesar de desafios éticos e de acesso.
Aplicação da técnica de CRISPR-Cas9 para o tratamento da anemia falciforme	Lima et al., 2024	Discutir a aplicabilidade da técnica CRISPR-Cas9 no tratamento da anemia falciforme	Caderno Pedagógico	Os autores destacam que a técnica apresenta elevada eficácia experimental, podendo futuramente substituir terapias convencionais, desde que superadas limitações técnicas e financeiras.
Anemia falciforme: aspectos clínicos e epidemiológicos	Machado et al., 2018	Descrever os principais aspectos clínicos e epidemiológicos da anemia falciforme	Anais do XXIII Seminário Interinstitucional da UnICruz	Conclui-se que a doença possui alta morbimortalidade, especialmente em populações vulneráveis, reforçando a necessidade de políticas públicas

				e diagnóstico precoce.
Transplante de células-tronco hematopoéticas na anemia falciforme	Quitaiski, Riker & Santana, 2024	Avaliar o transplante de células-tronco hematopoéticas como opção terapêutica para a anemia falciforme	JNT – Facit Business and Technology Journal	O estudo aponta o transplante como tratamento curativo potencial, porém restrito devido à compatibilidade, riscos e custos elevados.
Terapia gênica com CRISPR/Cas9 no tratamento da anemia falciforme	Santana et al., 2025	Revisar avanços da terapia gênica com CRISPR/Cas9 no tratamento da anemia falciforme	Revista Tópicos	Os autores concluem que a terapia gênica demonstra resultados clínicos animadores, podendo representar uma mudança paradigmática no manejo da doença.
Avanços da terapia gênica com CRISPR/CAS na abordagem da doença falciforme: uma revisão de literatura	Silva et al., 2025	Revisar os principais avanços científicos no uso do CRISPR/CAS na doença falciforme	Revista Interdisciplinar – Afya UNINOVAFAPI	O estudo evidencia avanços significativos na eficácia e segurança da técnica, embora ressalte a necessidade de ensaios clínicos de longo prazo.
Anemia falciforme: tratamento atual no Brasil e perspectivas futuras	Souza et al., 2021	Analizar os tratamentos atualmente disponíveis no Brasil e perspectivas futuras	Trabalho de Conclusão de Curso – UFES	Conclui-se que, apesar dos avanços, o tratamento ainda é limitado, sendo urgente a incorporação de novas tecnologias terapêuticas no SUS.
CRISPR/Cas9 in the treatment of sickle cell disease (SCD) and its comparison with traditional treatment approaches: a review	Tariq et al., 2024	Comparar o tratamento com CRISPR/Cas9 às abordagens terapêuticas tradicionais	Medicine	Os autores concluem que o CRISPR apresenta maior potencial curativo em comparação aos tratamentos tradicionais, embora ainda enfrente barreiras regulatórias.

CRISPR/Cas9 for cancer research and therapy	Zhan et al., 2019	Discutir a aplicação do CRISPR/Cas9 na pesquisa e terapia do câncer	Seminars in Cancer Biology	O estudo demonstra que a tecnologia CRISPR revolucionou a pesquisa biomédica, abrindo caminhos para terapias personalizadas.
Advances in CRISPR/Cas9	Zhu et al., 2022	Revisar os avanços recentes na tecnologia CRISPR/Cas9	BioMed Research International	Os autores concluem que os avanços tecnológicos ampliaram a precisão e segurança do CRISPR, fortalecendo seu uso clínico futuro.

Fonte: Elaborado pelos Autores (2025).

O quadro 2, faz uma descrição dos artigos 10 artigos seguindo a metodologia da revisão integrativa proposta, a síntese revisa e discuti as aplicações, os avanços e as limitações da tecnologia CRISPR/Cas9 no tratamento da anemia falciforme, respondendo a lacuna de pesquisa sobre qual é o estado atual das aplicações, avanços e limitações da tecnologia CRISPR/Cas9 no tratamento da anemia falciforme. Os artigos contribuiram desde os fundamentos moleculares da técnica até sua viabilidade clínica, evidenciando o crescente interesse científico em estratégias de edição gênica de alta precisão. Esses estudos contribuiram para a compreensão teórica da fisiopatologia da doença e a justificativa para o uso de abordagens inovadoras como a terapia gênica mediada por CRISPR/Cas9.

Os trabalhos de Machado et al. (2018) e Souza et al. (2021) colaboraram com a revisão abordando as principais características genéticas, a epidemiologia, a prevalência da doença no mundo e o impacto da doença na saúde pública. O trabalho de Machado e colaboradores (2018) destacou os aspectos gerais da doença falciforme, incluindo suas características clínicas e bases genéticas, epidemiologia da enfermidade, apresentando dados sobre prevalência, distribuição populacional e impacto na saúde pública.

Machado et al. (2018) descreve em seu estudo que a anemia falciforme é ocasionada por uma mutação na posição 6 da extremidade N-terminal do cromossomo 11, onde acontece a substituição de um ácido glutâmico pela valina. A HbS é responsável pela polimerização dos eritrócitos em condições de hipóxia, fazendo com que esses assumam o formato de foice. Esses

polímeros podem lesar a estrutura da membrana eritrocítica, provocando hemólise. Outro ponto discutido pelo autor foi a anemia falciforme como um grave problema de saúde pública no Brasil e no mundo, pois afeta predominantemente populações negras e historicamente vulnerabilizadas, levando em conta sua cronicidade e sua taxa de morbimortalidade, estima-se que de 50 a 90% das crianças vivendo na África Subsaariana morrerão até os 5 anos de idade, antes mesmo que o diagnóstico seja estabelecido (Machado *et al.*, 2018). No Brasil, por conta da intensa miscigenação da população, a Anemia Falciforme é bastante prevalente, principalmente no estado da Bahia, que concentra a maior parte da população afrodescendente (Quitaiski; Riker & Santana, 2024).

De acordo com os dados disponibilizados pelo Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), em 2019, houve 511 óbitos ligados a anemia 15 falciforme no país, desses 428 óbitos ocorreram em hospitais e 331 óbitos foram em indivíduos com faixa etária entre 20 e 59 anos, evidenciando a baixa expectativa de vida dos acometidos pela anemia (Souza *et al.*, 2021). De acordo com os artigos avaliados o manejo clínico da anemia falciforme ainda depende majoritariamente dos tratamentos convencionais, os quais permanecem fundamentais para reduzir a morbimortalidade associada à doença. Os artigos corroboram ao afirmar que, historicamente, os tratamentos tradicionais têm como objetivo minimizar os efeitos da hemólise crônica, prevenir complicações e melhorar a qualidade de vida, já que a cura definitiva ainda é limitada a procedimentos de alta complexidade.

O trabalho de Silva e colaboradores (2025) descreve os métodos convencionais mais relevantes como o uso da hidroxiureia, que desempenha um papel central na modulação das manifestações clínicas. Este medicamento atua principalmente por meio da indução da hemoglobina fetal (HbF), reduzindo a polimerização da hemoglobina S e, consequentemente, a frequência das crises vaso-occlusivas. Seu uso é indicado para pacientes que apresentam crises vaso-occlusivas recorrentes, hemólise acentuada, síndrome torácica aguda ou comprometimento significativo da qualidade de vida. O fármaco tem sua administração por via oral, geralmente em dose única diária, a terapia é iniciada com doses calculadas de acordo com o peso corporal, sendo administrado 15 mg/kg/dia, podendo ser ajustado progressivamente até atingir a dose máxima suportada pelo paciente.

Esse ajuste gradual ocorre em intervalos de semanas e depende diretamente do monitoramento laboratorial, uma vez que a hidroxiureia exerce ação citotóxica moderada sobre a medula óssea. De acordo com os autores (Silva *et al.*, 2025) a hidroxiureia é uma terapia estabelecida e amplamente utilizada, sendo considerada o principal recurso farmacológico

disponível antes do desenvolvimento da terapia gênica.

Contudo, sua eficácia pode variar entre os pacientes, e seu uso demanda monitoramento hematológico contínuo devido ao risco de efeitos adversos e toxicidade hematopoiética. Ainda sobre os tratamentos Souza et al. (2021) descrevem a importância da transfusão de hemácias no manejo clínico, sendo empregada tanto em situações agudas quanto em estratégias profiláticas. A transfusão é realizada de forma programada e contínua, geralmente em intervalos de três a seis semanas, pois sua eficácia está associada à manutenção de níveis seguros e estáveis de hemoglobina S (HbS). O objetivo principal das transfusões é reduzir a proporção de eritrócitos falcizados 16 circulantes e, consequentemente, diminuir a viscosidade sanguínea e a predisposição ao fenômeno vaso-occlusivo. Para o paciente receber a transfusão precisa apresentar níveis de HbS inferiores a 50% antes da transfusão, sendo mantida uma concentração máxima de hemoglobina total de até 10 g/dL após o procedimento. Esses parâmetros precisam ser bem avaliados a fim de evitar o aumento da viscosidade sanguínea, que pode exacerbar crises vaso-occlusivas e comprometer o fluxo microvascular. Suas principais indicações são para o tratamento da síndrome torácica aguda, acidente vascular cerebral e anemias graves. Os autores relatam que, apesar de sua importância, a transfusão crônica pode levar a complicações relevantes, principalmente, sobrecarga de ferro e reações transfusionais, exigindo rigoroso acompanhamento laboratorial e hematológico dos pacientes submetidos a essa prática (Souza *et al.*, 2021).

Machado et al. (2018) descreve em seu estudo o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) como única abordagem curativa disponível dentre as terapias convencionais. Porém, sua aplicabilidade é limitada, pois apenas cerca de 25% dos pacientes dispõem de um doador compatível, e o procedimento envolve riscos como rejeição do enxerto, câncer e toxicidade associada ao regime de condicionamento pré transplante. Esse tratamento baseia-se na substituição da medula óssea doente por células-tronco saudáveis, capazes de restabelecer a produção normal das linhagens sanguíneas. O transplante inicia-se pela seleção de um doador compatível, normalmente avaliado por meio da tipagem HLA, sendo preferencialmente um irmão com compatibilidade.

Após a identificação do doador, o paciente é submetido ao regime de condicionamento, etapa que envolve o uso de quimioterapia em altas doses, radioterapia e imunossupressores. A finalidade desse procedimento é eliminar a medula óssea deficiente, criar espaço para o enxerto e reduzir a atividade do sistema imunológico, diminuindo o risco de rejeição. É nessa fase que surgem muitos dos efeitos adversos associados ao transplante, como imunossupressão intensa,

náuseas, mucosite e maior suscetibilidade a infecções oportunistas. No entanto, como apenas uma parcela reduzida dos pacientes dispõe desse tipo de doador, alternativas como doadores não aparentados ou sangue de cordão umbilical também podem ser utilizadas. Além disso, eventos adversos prévios, como a sobrecarga de ferro decorrente de transfusões, podem comprometer a elegibilidade e o sucesso do transplante, exigindo avaliação criteriosa dos candidatos ao procedimento (Quitaiski; Riker & Santana, 2024).

Segundo Lima et al. (2024), a técnica CRISPR-Cas9 realiza uma edição precisa nas células-tronco hematopoiéticas, principalmente por meio da interrupção do gene BCL11A, que suprime a expressão da hemoglobina fetal (HbF). A inativação desse gene resulta em aumento significativo da HbF, reduzindo a polimerização da hemoglobina S (HbS) e, consequentemente, as crises vaso-occlusivas. Os autores destacam que os resultados obtidos em modelos pré-clínicos e clínicos demonstram melhora funcional do sistema hematopoiético e redução de complicações agudas.

Em consonância com a literatura o estudo de Silva et al. (2025) reforça que o CRISPR/Cas9 é atualmente uma tecnologia promissora para doenças monogênicas como a anemia falciforme, por permitir tanto a correção direta da mutação no gene HBB quanto a modulação da expressão gênica por vias alternativas, como o aumento da HbF. O trabalho descreve um ensaio clínico de pacientes tratados com a técnica e apresentaram aumento sustentado da hemoglobina fetal, redução da dor crônica e diminuição expressiva da necessidade de intervenções de suporte médico. A terapia utilizada foi Casgevy (exagamglogene autotemcel) que consiste na tecnologia CRISPR, onde as células-tronco hematopoiéticas CD34⁺ retiradas do paciente e modificadas para inibir o gene BCL11A, responsável por bloquear a produção de hemoglobina fetal. Com essa inibição, os níveis de hemoglobina fetal aumentam, compensando a deficiência de hemoglobina adulta. As células editadas são reinfundidas no paciente (Santana et al., 2025).

Silva e colaboradores (2025) demonstraram que o tratamento busca reduzir transfusões em casos de β talassemia e diminuir crises vaso-occlusivas na doença falciforme. O mesmo estudo acompanhou duas pacientes que usaram a terapia Casgevy, a primeira com β-talassemia dependente de transfusão (TDT) e a segunda com doença falciforme (DF) foram tratadas com a mesma técnica CTX001, os resultados demonstraram que a edição do gene BCL11A por meio da tecnologia CRISPR-Cas9 18 em células-tronco hematopoéticas de longa duração foi bem-sucedida. Observou-se um enxerto sólido, manutenção elevada e contínua da hemoglobina fetal e, de forma marcante, a ausência tanto de crises vaso-occlusivas quanto da necessidade de

transfusões.

O estudo de Batista et al. (2023) também descreveu a técnica de edição utilizada que consiste na remoção das células-tronco hematopoiéticas do próprio paciente, seguida da correção da mutação no gene da hemoglobina por meio do CRISPR/Cas9 e posterior reinfusão dessas células geneticamente modificadas. Esse processo permite a produção contínua de hemácias normais, reduzindo o aparecimento das características falcizadas e, consequentemente, os sintomas clínicos da doença. Entre suas principais vantagens, destaca-se a possibilidade de uma intervenção definitiva, evitando complicações associadas ao transplante de medula óssea alogênico, como rejeição e doença do enxerto contra o hospedeiro.

Segundo o trabalho de Tariq e colaboradores (2024) a eficácia da terapia gênica foi elevada, os autores destacam que a maioria dos protocolos clínicos em andamento apresenta taxas superiores a 80–90% de resposta positiva, com manutenção dos efeitos terapêuticos por anos após o procedimento, superando a eficácia dos tratamentos convencionais.

Os estudos realizados por Santana et al. (2025) e Batista et al. (2023) afirmam que essa abordagem representa um dos avanços mais relevantes na medicina de precisão aplicada às doenças hematológicas. De acordo com os trabalhos analisados os principais resultados clínicos foram aumento expressivo e sustentado dos níveis de HbF, redução importante das crises vaso-occlusivas e, em muitos casos, eliminação de episódios graves após o procedimento.

Esses resultados foram descritos nos trabalhos de Tariq et al., (2024) e Lima et al. (2024) que analisaram ensaios clínicos de Aplicação da técnica de CRISPR-Cas9 para o tratamento da anemia falciforme. Outro resultado apontado e de grande impacto na qualidade de vida dos pacientes foi a independência transfusional observada após o tratamento, evidenciando melhora clínica significativa e duradoura.

O trabalho de Lima et al. (2024) evidencia que o uso da técnica CRISPR-Cas9 representa um avanço significativo no tratamento da anemia falciforme, contribuindo diretamente para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes. Os estudos revisados mostram que a edição gênica é capaz de aumentar os níveis de hemoglobina fetal 19 (HbF), o que reduz a polimerização da hemoglobina S e, consequentemente, diminui crises vaso-occlusivas, dores intensas e danos progressivos aos órgãos. Além disso, os ensaios clínicos iniciais demonstraram melhora clínica consistente, refletida na redução dos sintomas e na produção de hemácias mais saudáveis, trazendo perspectivas reais de um tratamento mais eficaz, menos invasivo e com potencial de cura.

Por outro lado, Tariq et al. (2024) mostra que um estudo empregou HSPCs CD34⁺ de

doadores saudáveis e de indivíduos com doença falciforme (DSC), editando-as com CRISPR/Cas9 e gRNA-68, o que permitiu modificações precisas sem mutações fora do alvo. Após diferenciação *in vitro* ou transplante em camundongos imunodeficientes, as células editadas produziram níveis elevados de hemoglobina fetal (HbF). Três participantes receberam OTQ923 (terapia genética experimental da Novartis/Intellia Therapeutics) após condicionamento mieloablativo e foram acompanhados por 6 a 18 meses. Todos os pacientes apresentaram aumento estável da HbF, variando de 19,0% a 26,8% da hemoglobina total, com ampla distribuição entre os glóbulos vermelhos (69,7% a 87,8% de células F).

Embora o CRISPR/Cas9 apresente grande potencial, ainda existem desafios, como garantir o direcionamento preciso, minimizar os efeitos fora do alvo e lidar com a necessidade de hospitalização e quimioterapia durante o tratamento. Novas pesquisas e estudos clínicos que ainda estão sendo conduzidos ajudarão a validar a eficácia e a segurança a longo prazo desse tratamento (Silva *et al.*, 2025).

Os artigos também apontaram os custos associados aos tratamentos convencionais e o tratamento utilizando a edição genética no manejo clínico da anemia falciforme. Os estudos estimam que em média as despesas acumuladas ao longo da vida de uma pessoa com anemia falciforme que chegar aos 50 anos possam atingir cerca de US\$ 8 milhões de dólares ou R\$ 42.970.000 mil em reais. O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) também representa um alto investimento financeiro no primeiro ano de tratamento. Em adultos, com doenças malignas ou não malignas, o custo inicial varia de US\$ 96 mil (R\$ 515.692,80) a US\$ 204 mil (R\$ 1.095.735,00) dependendo do regime de condicionamento, do tipo de aloenxerto e da origem das células do doador. Já em crianças, o custo médio no primeiro ano fica em torno de US\$ 413 mil (R\$ 2.218.326,25), sugerindo que características específicas do público pediátrico tornam esse tratamento ainda mais caro (Quitaisk; Riker & Santana, 2024).

Por outro lado, estima-se que a terapia genética utilizando CRISPR para o tratamento da anemia falciforme tenha um custo aproximado de US\$ 2 milhões (R\$ 10.742,50) por paciente. A falta de clareza nas regulamentações sobre cobertura financeira dos planos de saúde o que inicialmente pode dificultar o acesso a essa tecnologia para grande parte da população, que já enfrenta barreiras significativas dentro do sistema de saúde (Quitaisk; Riker & Santana, 2024).

Assim, a aplicação da CRISPR no tratamento da anemia falciforme apresenta desafios éticos importantes, que demandam análise cuidadosa e debates contínuos para assegurar que os benefícios aos pacientes sejam ampliados enquanto os riscos sejam reduzidos (Lima *et al.*, 2024).

Dessa forma, os resultados analisados indicam que a edição gênica por CRISPR Cas9 configura uma abordagem inovadoras e eficazes para o tratamento da anemia falciforme. Foi evidenciado melhora clínica relevante, alta eficácia e possibilidade real de uma cura funcional. No entanto, custo, acesso, segurança a longo prazo, aspectos éticos e desafios operacionais permanecem como barreiras importantes. Ainda assim, os resultados disponíveis reforçam que a terapia gênica baseada em CRISPR/Cas9 tem potencial para revolucionar o manejo da doença, desde que acompanhada de políticas públicas que democratizem seu acesso e assegurem sua aplicação ética e segura.

A revisão também destacou outro ponto importante que precisa ser mais discutido que são as limitações da técnica. Entre os fatores mais discutidos foram alguns dilemas éticos, especialmente no que diz respeito à possível edição de embriões humanos, ao uso de células-tronco e aos processos de tomada de decisão e regulamentação. Somado a isso, surgem preocupações quanto ao equilíbrio entre os riscos aceitáveis e os benefícios que a técnica pode oferecer em cada situação.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A revisão permitiu compreender, os fundamentos da técnica, suas aplicações terapêuticas e os avanços obtidos até o momento. Foi possível descrever os princípios e mecanismos moleculares da tecnologia CRISPR/Cas9 e as aplicações clínicas e pré-clínicas da técnica na anemia falciforme, destacando-se principalmente a edição de células-tronco hematopoiéticas e a modulação da expressão da hemoglobina fetal por meio da inibição de BCL11A.

A análise dos estudos revisados evidenciou que a tecnologia CRISPR/Cas9 é uma estratégia promissora no tratamento de doenças monogênicas, apresentando potencial clínico na anemia falciforme. Ensaios clínicos têm demonstrado aumento sustentado da hemoglobina fetal, redução das crises vaso-occlusivas e melhorias significativas na qualidade de vida dos pacientes, indicando uma perspectiva de cura funcional. Entretanto, permanecem desafios importantes a serem superados, especialmente no que se refere à segurança a longo prazo, à infraestrutura necessária para sua aplicação clínica e ao elevado custo do tratamento, fatores que ainda limitam sua ampla implementação. A terapia CRISPR/Cas9 para tratar a anemia falciforme representa uma estratégia de maior eficácia comparada com tratamentos tradicionais.

As terapias tradicionais, incluindo medicamentos, transfusões sanguíneas e transplantes de medula óssea têm limitações importantes, como a falta de doadores compatíveis, o risco de doença do enxerto contra o hospedeiro e a necessidade de acompanhamento contínuo ao longo da vida. Já a terapia CRISPR/Cas9 oferece uma técnica precisa e flexível capaz de agir diretamente na causa genética da doença, corrigindo a mutação presente no gene HBB.

No entanto, apesar de seu enorme potencial, a terapia com CRISPR/Cas9 também enfrenta desafios importantes, como garantir uma edição gênica direcionada, evitar alterações indesejada no DNA e lidar com a necessidade de quimioterapia e hospitalização, ainda presentes no processo terapêutico. Ensaios clínicos em andamento serão essenciais para confirmar sua segurança e eficácia a longo prazo.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste estudo. Agradecem também às instituições envolvidas pelo apoio técnico e institucional, bem como aos colegas e pesquisadores que, por meio de discussões, sugestões e trocas de conhecimentos, enriqueceram o processo de construção científica. Destaca-se que o presente estudo é fruto do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC), desenvolvido no âmbito da Faculdade do Sul da Bahia (FASB) para o curso de graduação em Biomedicina.

REFERÊNCIAS

- BATISTA, A. *et al.* Rompendo barreiras na saúde: o CRISPR como tratamento para hemoglobinopatias com ênfase da anemia falciforme. **Revista de Estudos Multidisciplinares UNDB**, v. 3, n. 3, 2023. Disponível em: <https://periodicos.undb.edu.br/index.php/rem/article/view/189>. Acesso em: 10 jan. 2026.
- DANTAS, A. *et al.* Como elaborar uma revisão integrativa: sistematização do método científico. **Revista Recien – Revista Científica de Enfermagem**, v. 12, n. 37, p. 334–345, 2022. DOI: 10.24276/rrecien2022.12.37.334-345.
- LIMA, A. *et al.* Aplicação da técnica de CRISPR-Cas9 para o tratamento da anemia falciforme. **Caderno Pedagógico**, v. 21, n. 7, e5917, 2024. DOI: 10.54033/cadpedv21n7-192.
- MACHADO, A. *et al.* Anemia falciforme: aspectos clínicos e epidemiológicos. In: Seminário Interinstitucional Da Unicruz, 23., 2018, Cruz Alta. **Anais...** Cruz Alta: Universidade de Cruz Alta, 2018. Disponível em: <https://home.unicruz.edu.br/seminario/anais2018/XXIII%20SEMINARIO%20INTERINSTITUCIONAL/Ciencias%20Biologicas%20e%20da%20Saude/Mostra%20de%20Iniciacao%20Cientifica%20->

%20TRABALHO%20COMPLETO/ANEMIA%20FALCIFORME%20ASPECTOS%20CL%
C3%8DNICOS%20E%20EPIDEMIOL%C3%93GICOS.pdf. Acesso em: 10 jan. 2026.

QUITAISKI, C. A. C.; RIKER, E. C.; SANTANA, D. L. Transplante de células-tronco hematopoéticas na anemia falciforme. **JNT – Facit Business and Technology Journal**, v. 1, n. 55, p. 144–160, 2024. Disponível em: <http://revistas.faculdadefacit.edu.br>. Acesso em: 10 jan. 2026.

SANTANA, A. *et al.* Terapia gênica com CRISPR/Cas9 no tratamento da anemia falciforme. **Revista Tópicos**, 2025. DOI: 10.5281/zenodo.16945414. Disponível em:
<https://revistatopicos.com.br/artigos/terapia-genica-com-crispr-cas9-no-tratamento-da-anemia-falciforme>. Acesso em: 10 jan. 2026.

SILVA, A. *et al.* Avanços da terapia gênica com CRISPR/Cas na abordagem da doença falciforme: uma revisão de literatura. **Revista Interdisciplinar**, v. 18, n. 2, art. 2033, 2025. Revista Interdisciplinar – Afya Centro Universitário UNINOVAFAPI. DOI: 10.29327/2393773.1.18-20.

SOUZA, Y. G. *et al.* **Anemia falciforme: tratamento atual no Brasil e perspectivas futuras**. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 2021. Disponível em:
https://farmacia.vitoria.ufes.br/sites/farmacia.vitoria.ufes.br/files/field/anexo/de_souza_y_g_santos_n_s_r_souza_a_m_anemia_falciforme_tratamento_atual_no_brasil_e_perspectivas_futuras.pdf. Acesso em: 10 jan. 2026.

TARIQ, H. *et al.* CRISPR/Cas9 in the treatment of sickle cell disease (SCD) and its comparison with traditional treatment approaches: a review. **Medicine**, v. 86, n. 10, e2478, 2024. DOI: 10.1097/MS9.0000000000002478. Disponível em:
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11444630/>. Acesso em: 10 jan. 2026.

ZHAN, T. *et al.* CRISPR/Cas9 for cancer research and therapy. **Seminars in Cancer Biology**, v. 55, p. 106–119, 2019. DOI: 10.1016/j.semcaner.2018.04.001. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1044579X17302742>. Acesso em: 10 jan. 2026.

ZHU, Y. *et al.* Advances in CRISPR/Cas9. **BioMed Research International**, v. 2022, p. 9978571, 2022. DOI: 10.1155/2022/9978571. Disponível em:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2022/9978571>. Acesso em: 10 jan. 2026.