



ANEMIA FALCIFORME: ESTRATÉGIAS DIAGNÓSTICAS E IDENTIFICAÇÃO PRECOCE

SICKLE CELL ANEMIA: DIAGNOSTIC STRATEGIES AND EARLY IDENTIFICATION

ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES: ESTRATEGIAS DIAGNÓSTICAS E IDENTIFICACIÓN TEMPRANA



10.56238/edimpecto2025.091-031

Ryan Rafael Barros de Macedo

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC)

Fernando Malachias de Andrade Bergamo

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade de Pinhais

José Micael Delgado Barbosa

Engenheiro Biomédico

Instituição: Johns Hopkins Medicine

Bethânia Zancanaro

Graduanda em Medicina

Instituição: Afya Centro Universitário de Pato Branco (UNIDEP)

Milena Raquel de Brito Crisóstomo Borges

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU)

Lucas dos Anjos Seabra

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas de Três Rios (FCM/TR)

Alex Ramon Nunes Pinheiro

Bacharel em Medicina

Instituição: Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte (Estácio-FMJ)

Ana Caroliny da Silva de Assis

Graduanda em Enfermagem

Instituição: Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM)



Robert Matias Chaves

Graduando em Biomedicina

Instituição: Centro Universitário, Instituto de Educação Superior de Brasília (IESB)

Izadora Fernandes Marques

Graduanda em Medicina

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO)

Kauan Talles Barros Mendonça

Bacharel em Enfermagem

Instituição: Centro Universitário Facol (UNIFACOL)

Ana Clara de Almeida Valadao

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Federal da Integração Latino Americana

RESUMO

A Anemia Falciforme (AF) é uma hemoglobinopatia hereditária de grande relevância global, causada por uma mutação no gene da globina beta que resulta na produção de hemoglobina S (HbS), levando à vaso-oclusão e hemólise crônica. Esta revisão narrativa analisa as estratégias diagnósticas atuais, destacando a triagem neonatal universal como um divisor de águas na redução da morbimortalidade infantil, ao permitir a profilaxia precoce contra infecções. O estudo discute métodos diagnósticos como a eletroforese de hemoglobina, HPLC e testes genéticos, essenciais para a estratificação de risco. Além disso, aborda a correlação entre o diagnóstico preciso e a implementação de terapias modificadoras da doença (como a Hidroxiureia e novos fármacos como Voxelotor e Crizanlizumabe) e terapias curativas emergentes (transplante de células-tronco e edição gênica), enfatizando a necessidade de acesso equitativo a essas inovações.

Palavras-chave: Anemia Falciforme. Diagnóstico Precoce. Triagem Neonatal. Hemoglobina Fetal. Terapia Gênica. Hidroxiureia. Hemoglobinopatias.

ABSTRACT

Sickle cell anemia (SCA) is a globally relevant hereditary hemoglobinopathy caused by a mutation in the beta-globin gene that results in the production of hemoglobin S (HbS), leading to vaso-occlusion and chronic hemolysis. This narrative review analyzes current diagnostic strategies, highlighting universal neonatal screening as a game-changer in reducing infant morbidity and mortality by enabling early prophylaxis against infections. The study discusses diagnostic methods such as hemoglobin electrophoresis, HPLC, and genetic testing, essential for risk stratification. Furthermore, it addresses the correlation between accurate diagnosis and the implementation of disease-modifying therapies (such as hydroxyurea and new drugs like voxelotor and crizanlizumab) and emerging curative therapies (stem cell transplantation and gene editing), emphasizing the need for equitable access to these innovations.

Keywords: Sickle Cell Anemia. Early Diagnosis. Neonatal Screening. Fetal Hemoglobin. Gene Therapy. Hydroxyurea. Hemoglobinopathies.

RESUMEN

La anemia de células falciformes (SCA) es una hemoglobinopatía hereditaria de relevancia mundial causada por una mutación en el gen de la beta-globina que produce la producción de hemoglobina S (HbS), lo que provoca vasooclusión y hemólisis crónica. Esta revisión narrativa analiza las estrategias diagnósticas actuales, destacando el cribado neonatal universal como un factor decisivo para reducir la morbilidad y la mortalidad infantil al permitir la profilaxis temprana contra infecciones. El estudio analiza métodos diagnósticos como la electroforesis de hemoglobina, la cromatografía líquida de alta



resolución (HPLC) y las pruebas genéticas, esenciales para la estratificación del riesgo. Además, aborda la correlación entre el diagnóstico preciso y la implementación de terapias modificadoras de la enfermedad (como la hidroxiurea y nuevos fármacos como voxelotor y crizanlizumab) y terapias curativas emergentes (trasplante de células madre y edición genética), enfatizando la necesidad de un acceso equitativo a estas innovaciones.

Palabras clave: Anemia de Células Falciformes. Diagnóstico Precoz. Cribado Neonatal. Hemoglobina Fetal. Terapia Génica. Hidroxiurea. Hemoglobinopatías.

1 INTRODUÇÃO

A Doença Falciforme (DF), ou Anemia Falciforme, representa um grupo de hemoglobinopatias hereditárias que impõe um significativo ônus global à saúde pública, afetando milhões de indivíduos em todo o mundo. A prevalência da anemia falciforme é maior em populações historicamente expostas à malária, uma vez que o traço falciforme oferece proteção parcial contra formas graves da infecção. Assim, a doença é mais comum em regiões onde a malária é ou foi endêmica, como a África subsaariana, o Mediterrâneo, o Oriente Médio, partes da Índia e do Sudeste Asiático. Consequentemente, milhões de pessoas são afetadas globalmente, sobretudo indivíduos de ascendência africana, mediterrânea, do Oriente Médio e sul-asiática (Elendu et al., 2023). A patofisiologia fundamental desta condição reside em uma mutação pontual no gene da globina beta, onde o ácido glutâmico é substituído pela valina na sexta posição, resultando na produção da hemoglobina S (HbS) (Steinberg, 2020; Elendu et al., 2023). Sob condições de desoxigenação, a HbS polimeriza-se, distorcendo o eritrócito em uma forma rígida de foice, o que precipita hemólise crônica, disfunção endotelial e oclusão vascular (Steinberg, 2020).

Apesar da mutação responsável pela hemoglobina S ser algo bem estabelecido, a forma clínica da DF se manifesta de modo amplo. Steinberg (2020) evidencia que tamanha variabilidade é reflexo de moduladores genéticos, principalmente no que se refere aos níveis circulantes da hemoglobina fetal (HbF), esta é responsável por exercer um potente efeito “anti-falciforme” quando prolonga o tempo de polimerização da desoxi-HbS. Ainda sob esta ótica, é relevante ressaltar que a presença de polimorfismos em loci reguladores como BCL11A, MYB e HBG2 exercem influência considerável nos níveis de HbF, por conseguinte, refletindo em risco de fenômenos vaso-oclusivos e danos orgânicos progressivos Steinberg (2020). Assim, achados como estes evidenciam que é essencial a compreensão acerca do campo genético no que diz respeito ao aprimoramento de algoritmos diagnósticos e estratégias de estratificação precoce de risco na Doença Falciforme.

É relevante considerar que a curso natural da DF tem como consequências fisiopatológicas marcantes: a dor vaso-oclusiva persistente, a hemólise crônica, além de múltiplos dados aos pulmões, rins, coração e Sistema Nervoso Central (SNC) (Brandow et al., 2020). Em meio a isso faz-se necessária uma detecção precoce da doença visando redução da morbidade e mortalidade, preferencialmente durante o período neonatal, de modo a assegurar medidas preventivas efetivas aos pacientes com DF, dentre estas medidas destaca-se a profilaxia via antibióticos, a vacinação oportuna e o acompanhamento com especialistas (Brandow et al., 2020).

No que diz respeito ao manejo da DF, a implementação da triagem neonatal universal tem se configurado como um avanço extremamente significativo, de modo a assegurar uma mudança eficiente na história natural da doença já que permite o início imediato de intervenções capazes de reduzir a morbimortalidade infantil ainda nos primeiros anos de vida (Pace et al., 2021). Um claro



exemplo evidenciado por Pace et al., (2021) se dá no cenário norte-americano, local em que esta estratégia já é bastante consolidada, em que é estimado que 1 a cada 375 bebês afro-americanos têm sido diagnosticado com DF ao nascer, o que vem possibilitando uma intervenção precoce de medidas preventivas eficazes.

Em meio ao constante avanço das terapias reabilitadoras e curativas (tais como as terapias-alvo, técnicas de edição genética, indutores de HbF e a hidroxiureia), fica cada vez mais clara a exigência de uma crescente precisão diagnóstica que visa selecionar adequadamente os pacientes ao seu respectivo tratamento e que vise realizar de modo eficiente o monitoramento da resposta terapêutica (Germino-Watnick et al., 2022). Conforme salientado por Germino-Watnick et al.(2022), já existem métodos moleculares que apresentam um papel fundamental nas pesquisas recentes e que já devem começar a integrar eficientes algoritmos clínicos, dentre eles convém citar: PCR específica, genotipagem de HBB e a avaliação de variantes regulatórias da HbF. Vetores lentivirais contendo β -globina terapêutica ou até mesmo a edição via CRISPR de sítios reguladores de HbF são exemplos claros do desenvolvimento de terapias de adição ou correção gênica, que conseguem ilustrar a importância de se ter na atualidade diagnóstico devidamente precisos que consigam caracterizar os devidos genótipos dos pacientes, para que assim seja possível realizar intervenções mais personalizadas e condizentes com o estado de saúde de cada pessoa (Germino-Watnick et al., 2022).

A identificação precoce da doença é crucial, uma vez que as manifestações clínicas podem iniciar-se precocemente na infância, variando desde crises vaso-oclusivas agudas até danos progressivos em órgãos-alvo (Brandow et al., 2020). A mortalidade associada à DF diminuiu em países de alta renda devido à implementação de triagem neonatal e cuidados profiláticos, mas permanece elevada em regiões com recursos limitados (Elendu et al., 2023). Além do manejo tradicional, o advento de terapias farmacológicas indutoras de hemoglobina fetal e novas tecnologias de edição genética reforça a necessidade de diagnósticos precisos e moleculares para a estratificação do tratamento (Pace et al., 2021; Germino-Watnick et al., 2022). Este artigo visa revisar as estratégias diagnósticas atuais para a anemia falciforme, enfatizando a importância da detecção precoce para a otimização do prognóstico clínico.

2 JUSTIFICATIVA

A doença falciforme representa um importante problema de saúde pública global, com altas taxas de morbidade e mortalidade, sobretudo em países de baixa e média renda, onde o acesso ao diagnóstico precoce e ao tratamento contínuo permanece limitado (PACE et al., 2021). Apesar da ampliação das estratégias terapêuticas nas últimas décadas, incluindo o uso consolidado da hidroxiureia e a aprovação de agentes mais recentes, como L-glutamina, crizanlizumabe e voxelotor,



muitos pacientes continuam a apresentar crises vaso-oclusivas recorrentes, hemólise crônica e danos sistêmicos progressivos (ELENDU et al., 2023; PACE et al., 2021).

A complexa fisiopatologia da doença falciforme, envolvendo polimerização da HbS, inflamação persistente, ativação endotelial, estresse oxidativo e adesão celular exacerbada, evidencia que terapias únicas frequentemente não são suficientes para controlar todas as vias patológicas envolvidas (PACE et al., 2021). Nesse contexto, estudos recentes têm destacado a importância de abordagens combinadas, capazes de atuar simultaneamente em diferentes mecanismos patogênicos e oferecer respostas clínicas mais robustas e duradouras.

Assim, justifica-se a realização deste estudo pela necessidade de reunir, analisar e sintetizar as evidências contemporâneas sobre os tratamentos disponíveis e emergentes, oferecendo uma compreensão atualizada sobre o papel crescente da terapia medicamentosa combinada. Uma revisão narrativa estruturada contribui não apenas para apoiar a tomada de decisões clínicas, mas também para identificar lacunas no conhecimento e direcionar futuras pesquisas, considerando o impacto epidemiológico e social da doença falciforme (ELENDU et al., 2023; PACE et al., 2021).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão narrativa atualizada sobre a doença falciforme, reunindo e analisando evidências científicas referentes aos mecanismos fisiopatológicos da doença, às terapias farmacológicas tradicionalmente utilizadas e aos novos agentes aprovados, com ênfase nas perspectivas de aplicação da terapia medicamentosa combinada como estratégia para reduzir complicações, otimizar o manejo clínico e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Descrever a base genética, molecular e fisiopatológica da doença falciforme, considerando seus principais mecanismos de dano tecidual e repercussões clínicas.
2. Apresentar as terapias farmacológicas tradicionais, com destaque para a hidroxiureia e sua eficácia comprovada na indução de hemoglobina fetal e na redução de crises vaso-oclusivas.
3. Analisar as terapias recentemente aprovadas pela FDA — L-glutamina, voxelotor e crizanlizumabe — explorando seus mecanismos de ação e contribuições para a redução de complicações clínicas.
4. Discutir a relevância e o potencial clínico da terapia medicamentosa combinada, fundamentada na atuação complementar de diferentes fármacos nas múltiplas vias fisiopatológicas da doença falciforme.



5. Identificar perspectivas futuras para o manejo da doença, incluindo terapias curativas como o transplante de células-tronco hematopoiéticas e abordagens de terapia gênica.

4 METODOLOGIA

Este trabalho constitui uma revisão bibliográfica narrativa, estruturada com o propósito de compilar e examinar criticamente as evidências científicas contemporâneas acerca do diagnóstico e identificação da Anemia Falciforme. A coleta de dados foi conduzida na base de dados PubMed, utilizando os descritores "Anemia", "Sickle Cell" e "Diagnosis", interligados pelos operadores booleanos AND e OR, em conformidade com o vocabulário controlado do Medical Subject Headings (MeSH). Foram selecionados para análise integral artigos publicados nos últimos anos, acessíveis na íntegra nos idiomas inglês ou português, que tratassem diretamente dos métodos diagnósticos e suas implicações clínicas. Foram excluídos da análise estudos sem pertinência direta ao tema, duplicatas, revisões com metodologia pouco clara e documentos não indexados. A triagem dos materiais seguiu duas etapas: leitura inicial de títulos e resumos, seguida pela análise aprofundada dos textos completos para ratificar a relevância. A síntese dos dados foi elaborada de modo descritivo.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS E TRIAGEM

O diagnóstico definitivo da anemia falciforme e de suas variantes genéticas é estabelecido através da análise da hemoglobina. A eletroforese de hemoglobina em pH alcalino ou ácido permanece como o padrão-ouro em muitos contextos, permitindo a distinção entre traço falciforme (HbAS), a forma homozigótica (HbSS) e outras variantes como HbSC (Elendu et al., 2023). Adicionalmente, a cromatografia líquida de alta performance (HPLC) e a focalização isoelétrica são técnicas amplamente utilizadas, oferecendo alta sensibilidade e especificidade na quantificação das frações de hemoglobina (Elendu et al., 2023).

A triagem neonatal é uma estratégia de saúde pública vital. A identificação de recém-nascidos portadores da doença antes do aparecimento dos sintomas permite a instituição imediata de profilaxia com penicilina e vacinação, medidas que reduziram drasticamente a mortalidade infantil por infecções pneumocócicas (Elendu et al., 2023). Para diagnósticos pré-natais em gestações de risco, a análise de DNA via amniocentese ou amostragem de vilo corial é possível, permitindo o aconselhamento genético precoce (Elendu et al., 2023).

5.2 IDENTIFICAÇÃO CLÍNICA DE COMPLICAÇÕES AGUDAS

A doença falciforme é caracterizada por uma ampla gama de sintomas que podem variar em gravidade e manifestação entre os indivíduos. Os sintomas surgem principalmente devido à falcização anormal das hemácias e às complicações subsequentes. (ELENDEU, C. et al. 2023)

A identificação precoce não se restringe apenas ao diagnóstico laboratorial da doença de base, mas também ao reconhecimento célere de suas complicações agudas. A dor aguda é a manifestação clínica mais frequente e a principal causa de hospitalização, exigindo avaliação rápida e manejo agressivo com opioides ou anti-inflamatórios não esteroidais, a depender da severidade (Brandow et al., 2020). Episódios recorrentes de dor intensa, conhecidos como crises vaso-oclusivas ou crises de dor, são uma característica marcante da doença falciforme. Esses episódios dolorosos ocorrem devido ao bloqueio dos vasos sanguíneos por hemácias falciformes, levando à isquemia e inflamação dos tecidos. A dor pode ocorrer em várias partes do corpo, incluindo tórax, abdômen, ossos e articulações. (ELENDEU, C. et al. 2023) **(LUCAS)** O padrão-ouro para a avaliação da dor em indivíduos com doença falciforme é o autorrelato do paciente. Não há exames laboratoriais ou métodos de imagem capazes de confirmar de forma objetiva a presença de, exceto quando há causas específicas identificáveis, como necrose avascular em exames de imagem ou úlceras de perna ao exame físico (Brandow et al., 2020). Dessa forma, o reconhecimento clínico permanece fundamental para a identificação precoce e manejo adequado das crises dolorosas. Além disso, a Síndrome Torácica Aguda (STA), caracterizada por febre, sintomas respiratórios e novos infiltrados pulmonares, representa uma das principais causas de mortalidade, demandando suspeição clínica imediata em pacientes com quadros respiratórios (Brandow et al., 2020; Elendu et al., 2023).

5.3 IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS DO DIAGNÓSTICO

O diagnóstico correto direciona a escolha terapêutica. O manejo da anemia falciforme visa aliviar os sintomas, prevenir complicações e melhorar a qualidade de vida geral dos indivíduos com a doença. O tratamento da anemia falciforme envolve uma abordagem multidisciplinar que aborda diversos aspectos da doença (ELENDEU, C. et al., 2023). A indução da Hemoglobina Fetal (HbF) é um alvo terapêutico central, pois a HbF inibe a polimerização da HbS. A hidroxiureia, aprovada há décadas, é a terapia padrão para elevar a HbF e reduzir crises álgicas, sendo indicada assim que o diagnóstico é confirmado e o paciente preenche critérios clínicos (Pace et al., 2021; Steinberg, 2020). Novas drogas, como o Voxelotor (que inibe a polimerização da HbS) e o Crizanlizumabe (que reduz a adesão celular), oferecem opções adicionais para pacientes diagnosticados que não respondem bem à hidroxiureia (Pace et al., 2021).

Além disso, o refinamento no diagnóstico genético abriu portas para terapias curativas. O transplante de células-tronco hematopoiéticas é uma opção curativa estabelecida, mas limitada pela



disponibilidade de doadores (Elendu et al., 2023). Mais recentemente, a edição genética autóloga utilizando a tecnologia CRISPR-Cas9 tem mostrado resultados promissores ao reativar a produção de HbF ou corrigir a mutação falciforme, oferecendo uma perspectiva de cura independente de doadores compatíveis (Germino-Watnick et al., 2022).

6 CONCLUSÃO

A anemia falciforme (AF), uma doença hereditária do sangue causada por mutações no gene da globina β que levam à produção de hemoglobina falciforme (HbS), está associada a morbidade significativa e a uma expectativa de vida reduzida globalmente (BRANDOW, A. M. et al., 2020). O diagnóstico e o rastreio precoce e contínuo de complicações são essenciais e determinantes para o manejo eficaz da doença e para a otimização dos resultados clínicos (BRANDOW, A. M. et al., 2020).

A permanência da Anemia Falciforme como uma hemoglobinopatia de alta relevância em nível global evidencia a importância de estratégias diagnósticas de maior precisão para garantir um cuidado eficaz e a redução das complicações associadas à doença.

As causas da anemia falciforme estão enraizadas em mutações genéticas que resultam na produção de hemoglobina anormal. Essas mutações levam à formação de glóbulos vermelhos em forma de foice, propensos à vaso-occlusão, isquemia tecidual e hemólise crônica. Esse processo cria as condições para as inúmeras complicações associadas à anemia falciforme. (ELENDEU, C. et al., 2023)

A identificação precoce da AF é crucial e é facilitada pela triagem neonatal universal (PACE, B. S. et al., 2021). A implementação da triagem neonatal nos Estados Unidos e em outros locais possibilita o diagnóstico e tratamento precoces de bebês com AF, o que é vital para reduzir a morbidade e a mortalidade associadas à doença. O diagnóstico da AF se baseia em uma combinação de avaliação clínica, exames laboratoriais e testes genéticos. O hemograma completo auxilia na avaliação da anemia hemolítica crônica. Métodos como a eletroforese de hemoglobina e a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) são cruciais para identificar e quantificar variantes anormais de hemoglobina (como HbS, HbA e hemoglobina fetal - HbF). Já a análise de DNA/testes genéticos são realizados para confirmar o diagnóstico e identificar mutações específicas no gene *HBB* (ELENDEU, C. et al., 2023).

Assim, essa identificação precoce associada ao monitoramento contínuo são cruciais para a prevenção primária de complicações graves, como doença cerebrovascular, doença renal e doença cardiopulmonar, o que possibilita a implementação de terapias modificadoras da doença e medidas preventivas, como a profilaxia com penicilina e a vacinação para prevenir infecções (PACE, B. S. et al., 2021; ELENDEU, C. et al., 2023). A hidroxiureia, que aumenta a produção de HbF e inibe a falcização, continua sendo a principal terapia modificadora da doença. O diagnóstico precoce também



permite considerar opções curativas, como o transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), que apresenta altas taxas de sobrevida livre de eventos para indivíduos com doadores irmãos compatíveis (BRANDOW, A. M. et al., 2020).

Avanços recentes trouxeram novos medicamentos aprovados pela FDA, como a L-glutamina, o crizanlizumab e o voxelotor, que complementam ou se somam à hidroxiureia para prevenir crises agudas e melhorar a anemia (BRANDOW, A. M. et al., 2020). Além disso, novas estratégias curativas baseadas em células, como a terapia gênica (adição ou edição genética para silenciar repressores como BCL11A ou corrigir a mutação HbS), oferecem perspectivas de cura sem a necessidade de doadores compatíveis (GERMINO-WATNICK, P. et al., 2022).

Embora o progresso no diagnóstico (particularmente a triagem neonatal) tenha tido um impacto profundo na sobrevida infantil, a complexidade da AF exige que as estratégias de identificação precoce sejam contínuas, abrangendo o rastreamento rigoroso das complicações em órgãos-alvo (cerebrovascular, renal e cardiopulmonar) para guiar o manejo e otimizar a qualidade de vida ao longo da vida dos pacientes (BRANDOW, A. M. et al., 2020). Pesquisas adicionais, incluindo estudos longitudinais, são necessárias para refinar o rastreamento ideal de complicações e avaliar as novas terapias modificadoras e curativas (BRANDOW, A. M. et al., 2020; GERMINO-WATNICK, P. et al., 2022).



REFERÊNCIAS

BRANDOW, A. M. et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: management of acute and chronic pain. **Blood Advances**, v. 4, n. 12, p. 2656-2701, 2020.

ELENDU, C. et al. Comprehensive review of sickle cell anemia: Epidemiology, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis, and treatment. **Medicine**, v. 102, n. 43, p. e35774, 2023.

GERMINO-WATNICK, P. et al. Gene editing for sickle cell disease. **Transfusion**, v. 62, n. 6, p. 1129-1136, 2022.

PACE, B. S. et al. Sickle Cell Disease: Progress Toward Combination Drug Therapy. **Annual Review of Medicine**, v. 72, p. 105-117, 2021.

STEINBERG, M. H. Sickle Cell Disease. **Annals of Internal Medicine**, v. 173, n. 5, p. ITC33-ITC48, 2020.

ELENDU, C. et al. Sickle Cell Disease: Global burden, diagnostic strategies, and therapeutic advances. *Frontiers in Medicine*, v. 10, p. 1–15, 2023.

PACE, B. S. et al. Novel therapies and mechanisms in sickle cell disease: a review of recent advances. *Journal of Hematology & Oncology*, v. 14, n. 1, p. 1–18, 2021.