

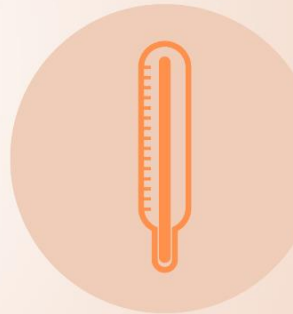
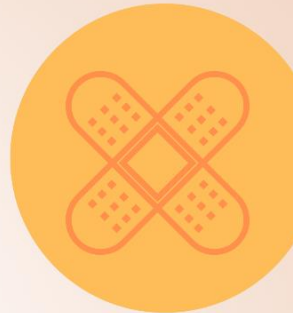
# EVIDÊNCIAS EM SAÚDE PÚBLICA

# 2

VOLUME

## ORGANIZADORES

IARA NADINE VIEIRA DA PAZ SILVA  
PAULO SÉRGIO DA PAZ SILVA FILHO  
LENNARA PEREIRA MOTA



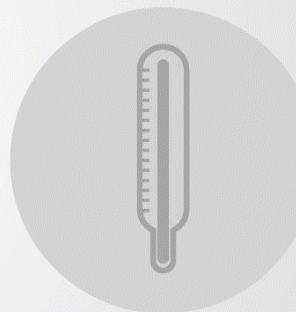
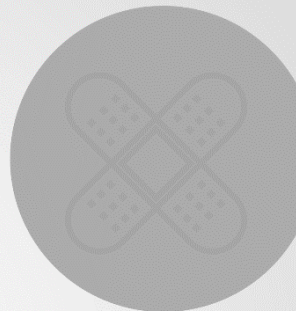
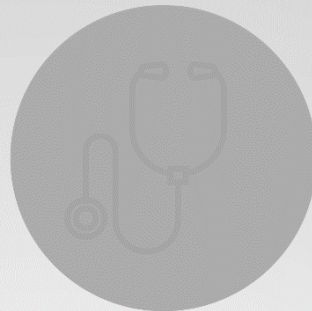
# EVIDÊNCIAS EM SAÚDE PÚBLICA

2

VOLUME

## ORGANIZADORES

IARA NADINE VIEIRA DA PAZ SILVA  
PAULO SÉRGIO DA PAZ SILVA FILHO  
LENNARA PEREIRA MOTA





O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial do SCISAUDE. Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.



**LICENÇA CREATIVE COMMONS**

A editora detém os direitos autorais pela edição e projeto gráfico. Os autores detêm os direitos autorais dos seus respectivos textos. EVIDÊNCIAS EM SAÚDE PÚBLICA 2 de [SCISAUDE](#) está licenciado com uma Licença [Creative Commons - Atribuição-NãoComercial-SemDerivações 4.0 Internacional](#). (CC BY-NC-ND 4.0). Baseado no trabalho disponível em <https://www.scisaude.com.br/catalogo/evidencias-em-saude-publica-2/58>

2024 by SCISAUDE

Copyright © SCISAUDE

Copyright do texto © 2024 Os autores

Copyright da edição © 2024 SCISAUDE

Direitos para esta edição cedidos ao SCISAUDE pelos autores.

Open access publication by SCISAUDE



## EVIDÊNCIAS EM SAÚDE PÚBLICA 2

### ORGANIZADORES

**Enf. Iara Nadine Vieira da Paz Silva**

<http://lattes.cnpq.br/3158922554159966>

<https://orcid.org/0000-0002-5027-200X>

**Me. Paulo Sérgio da Paz Silva Filho**

<http://lattes.cnpq.br/5039801666901284>

<https://orcid.org/0000-0003-4104-6550>

**Esp. Lennara Pereira Mota**

<http://lattes.cnpq.br/3620937158064990>

<https://orcid.org/0000-0002-2629-6634>

**Editor chefe**

Paulo Sérgio da Paz Silva Filho

**Projeto gráfico**

Lennara Pereira Mota

**Diagramação:**

Paulo Sérgio da Paz Silva Filho

Lennara Pereira Mota

**Revisão:**

Os Autores



## Conselho Editorial

Ana Flavia de Oliveira Ribeiro	Elane da Silva Barbosa	Juliane Maguetas Colombo Pazzanese
Ana Florise Morais Oliveira	Francine Castro Oliveira	Júlia Maria do Nascimento Silva
André de Lima Aires	Giovanna Carvalho Sousa Silva	Kaline Malu Gerônimo Silva dos Santos
Angélica de Fatima Borges Fernandes	Heloísa Helena Figuerêdo Alves	Laíza Helena Viana
Camila Tuane de Medeiros	Jamile Xavier de Oliveira	Leandra Caline dos Santos
Camilla Thaís Duarte Brasileiro	JEAN CARLOS LEAL CARVALHO DE MELO FILHO	Lennara Pereira Mota
Carla Fernanda Couto Rodrigues	João Paulo Lima Moreira	Luana Bastos Araújo
Daniela de Castro Barbosa Leonello	Juliana Britto Martins de Oliveira	Maria Isabel Soares Barros
Dayane Dayse de Melo Costa	Juliana de Paula Nascimento	Maria Luiza de Moura Rodrigues
Maria Vitalina Alves de Sousa	Raissa Escandiusi Avramidis	Wesley Romário Dias Martins
Maryane Karolyne Buarque Vasconcelos	Renata Pereira da Silva	Wilianne da Silva Gomes
Paulo Sérgio da Paz Silva Filho	Sanny Paes Landim Brito Alves	Willame de Sousa Oliveira
Mayara Stefanie Sousa Oliveira	Suellen Aparecida Patricio Pereira	Naila Roberta Alves Rocha
Michelle Carvalho Almeida	Thamires da Silva Leal	Neusa Camilla Cavalcante Andrade Oliveira
Márcia Farsura de Oliveira		



**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**  
**(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)**

Evidências em saúde pública [livro eletrônico] :  
volume 2 / organização Iara Nadine Vieira da  
Paz Silva, Paulo Sérgio da Paz Silva Filho,  
Lennara Pereira Mota. -- Teresina, PI  
: SCISAUDE, 2024.  
PDF

Vários autores.  
Bibliografia.  
ISBN 978-65-85376-44-0

1. Saúde pública - Brasil 2. Sistema Único de  
Saúde (Brasil) I. Silva, Iara Nadine Vieira da Paz.  
II. Silva Filho, Paulo Sérgio da Paz. III. Mota,  
Lennara Pereira.

24-223565

CDD-362.109

**Índices para catálogo sistemático:**

1. Saúde pública 362.109

Eliane de Freitas Leite - Bibliotecária - CRB 8/8415



10.56161/sci.ed.202408267



978-65-85376-44-0



**SCISAUDE**  
Teresina – PI – Brasil  
scienceaude@hotmail.com  
[www.scisaude.com.br](http://www.scisaude.com.br)



# APRESENTAÇÃO

É com grande satisfação que apresentamos o e-book "EVIDÊNCIAS EM SAÚDE PÚBLICA 2", uma continuação da nossa jornada em busca de conhecimento baseado em evidências científicas, essencial para a prática eficaz e consciente na área de saúde pública. Este segundo volume aprofunda as discussões iniciadas no primeiro, oferecendo uma análise criteriosa das práticas e políticas que impactam a saúde coletiva, sempre com foco na aplicação prática do conhecimento.

Com uma abordagem interdisciplinar e atualizada, o e-book reúne pesquisas recentes, estudos de caso e análises críticas sobre os principais desafios e avanços em saúde pública. Questões como epidemiologia, vigilância sanitária, políticas de prevenção, e os impactos sociais das intervenções em saúde são discutidos de forma abrangente e acessível, permitindo que profissionais da saúde, gestores, pesquisadores e estudantes encontrem neste material uma fonte confiável de informações.

Além disso, "EVIDÊNCIAS EM SAÚDE PÚBLICA 2" oferece reflexões sobre a importância da tomada de decisões informadas por dados concretos e evidências robustas, destacando como essas práticas podem melhorar a eficácia dos programas de saúde pública e, conseqüentemente, a qualidade de vida das populações.

Este e-book é um recurso valioso para todos que atuam ou se interessam pela área da saúde pública, oferecendo insights que podem influenciar positivamente a prática diária e o desenvolvimento de políticas de saúde mais justas e eficazes. Convidamos você a explorar este conteúdo rico e a utilizar as evidências apresentadas para fortalecer ainda mais sua atuação no campo da saúde pública. Que este guia seja uma ferramenta indispensável para a construção de um sistema de saúde mais eficiente e equitativo para todos.

**Boa Leitura!!!**



# Sumário

<b>EVIDÊNCIAS EM SAÚDE PÚBLICA 2</b> .....	<b>4</b>
<b>APRESENTAÇÃO</b> .....	<b>7</b>
<b>Sumário</b> .....	<b>8</b>
<b>CAPÍTULO 1</b> .....	<b>10</b>
<b>ABORDAGENS TERAPÊUTICAS NAS LESÕES POR PRESSÃO EM PACIENTES COM DIABETES</b> .....	<b>10</b>
10.56161/sci.ed.202408267C1.....	10
<b>CAPÍTULO 2</b> .....	<b>29</b>
<b>ANÁLISE DO NÍVEL DE DEPRESSÃO EM IDOSOS</b> .....	<b>29</b>
10.56161/sci.ed.202408267C2.....	29
<b>CAPÍTULO 3</b> .....	<b>46</b>
<b>BOAS PRÁTICAS DE SEGURANÇA DO PACIENTE APLICADAS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA: UMA REVISÃO Á LUZ DA LITERATURA</b> .....	<b>46</b>
10.56161/sci.ed.202408267C3.....	46
<b>CAPÍTULO 4</b> .....	<b>54</b>
<b>COMPOSTO NATURAL: QUINONA: AVALIANDO SUA IMPORTÂNCIA NA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA</b> .....	<b>54</b>
10.56161/sci.ed.202408267C4.....	54
<b>CAPÍTULO 5</b> .....	<b>63</b>
<b>DISFUNÇÕES HEMATOLÓGICAS EM PACIENTES PORTADORES DE IMUNOSSUPRESSÃO EM HIV</b> .....	<b>63</b>
10.56161/sci.ed.202408267C5.....	63
<b>CAPÍTULO 6</b> .....	<b>76</b>
<b>FATORES ASSOCIADOS À FALHA NA ATIVAÇÃO OOCITÁRIA HUMANA</b> .....	<b>76</b>
10.56161/sci.ed.202408267C6.....	76
<b>CAPÍTULO 7</b> .....	<b>85</b>
<b>IMPLICAÇÕES DA COVID-19 PARA A SAÚDE MENTAL DOS IDOSOS</b> .....	<b>85</b>
10.56161/sci.ed.202408267C7.....	85
<b>CAPÍTULO 8</b> .....	<b>97</b>
<b>O SOFRIMENTO MORAL NO CONTEXTO LABORAL DA ENFERMAGEM</b> .....	<b>97</b>
10.56161/sci.ed.202408267C8.....	97
<b>CAPÍTULO 9</b> .....	<b>110</b>



<b>PREVALÊNCIA DE ANSIEDADE EM ESTUDANTES UNIVERSITÁRIOS EM TEMPOS DE PANDEMIA .....</b>	<b>110</b>
10.56161/sci.ed.202408267C9.....	110
<b>CAPÍTULO 10.....</b>	<b>123</b>
<b>TDH (TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE) EM ESTUDANTES UNIVERSITÁRIOS .....</b>	<b>123</b>
10.56161/sci.ed.202408267C10.....	123
<b>CAPÍTULO 11.....</b>	<b>142</b>
<b>TRANSFORMAÇÕES E DESAFIOS NA SAÚDE MENTAL NO BRASIL: UM ESTUDO REFLEXIVO.....</b>	<b>142</b>
10.56161/sci.ed.202408267C11.....	142
<b>CAPÍTULO 12.....</b>	<b>152</b>
<b>UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA CRISPR-CAS9 PARA O TRATAMENTO DA TALASSEMIA ALFA INTERMEDIÁRIA, PATOLOGIA DE NATUREZA HEREDITÁRIA .....</b>	<b>152</b>
10.56161/sci.ed.202408267C12.....	152



# CAPÍTULO 12

## UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA CRISPR-CAS9 PARA O TRATAMENTO DA TALASSEMIA ALFA INTERMEDIÁRIA, PATOLOGIA DE NATUREZA HEREDITÁRIA

USE OF CRISPR-CAS9 TECHNOLOGY FOR THE TREATMENT OF ALPHA THALASSEMIA INTERMEDIATE, A HEREDITARY PATHOLOGY

 10.56161/sci.ed.202408267C12

**Sarah Oliveira da Silva**

Universidade Unifacid Wyden

<https://orcid.org/0009-0008-3007-6475>

**Marianne Silva Lopes**

Universidade Unifacid Wyden

<https://orcid.org/0009-0000-3399-4804>

**Silvia Letícia Maciel Barbosa**

Universidade Unifacid Wyden

<https://orcid.org/0009-0000-3910-6505>

**Evelle Rodrigues Souza**

Universidade Unifacid Wyden

<https://orcid.org/0009-0007-7199-067X>

**Tawanne Lima Da Silva**

Universidade Unifacid Wyden

<https://orcid.org/0009-0001-7040-8779>

**Bruna Matos Fonseca**

Universidade Unifacid Wyden

<https://orcid.org/0009-0009-1394-5875>

**Andréia Guímel de Sousa Soares**

Universidade Unifacid Wyden

<https://orcid.org/0009-0007-8850-3786>

**Amanda Kelly de Carvalho Silva**

Universidade Unifacid Wyden

<https://orcid.org/0009-0000->

**Thaynara de Araújo Silva**

Universidade Unifacid Wyden

<https://orcid.org/0009-0006->

**Ag-Anne Pereira Melo de Menezes**

Universidade Unifacid Wyden

<https://orcid.org/0000-0003-2830-990X>



## RESUMO

As hemoglobinopatias adultas são doenças genéticas causadas por mutações que afetam a produção de globina, essencial para a função da hemoglobina nos glóbulos vermelhos. Estas condições se dividem em duas categorias: talassemias, que envolvem a diminuição ou ausência de cadeias de globina, e hemoglobinopatias, que resultam de variantes estruturais da hemoglobina, como a hemoglobina S. A talassemia alfa, por exemplo, pode se manifestar em quatro formas clínicas, sendo a mais grave a síndrome da hidropsia fetal da hemoglobina Bart's, que é fatal. Pacientes com talassemia intermediária enfrentam sérios desafios de saúde, com o câncer sendo a principal causa de morte, seguido por infecções graves e doenças cardíacas. Este capítulo utiliza uma revisão de artigos recentes (2019-2024) das bases de dados Pubmed, Scielo e Google Acadêmico para avaliar os avanços no tratamento dessas condições. O sistema CRISPR-Cas9, originalmente utilizado por bactérias para defesa, transformou a edição genética ao possibilitar modificações precisas no DNA. Esse sistema tem mostrado grande potencial para corrigir genes defeituosos, oferecendo novas abordagens para tratar doenças genéticas como a talassemia alfa intermediária. Apesar das promessas da terapia gênica, surgem questões éticas, especialmente em relação à eugenia e à modificação genética, exigindo uma regulamentação rigorosa para garantir práticas seguras e éticas. O capítulo explora os avanços recentes no uso do CRISPR-Cas9, os desafios técnicos e éticos envolvidos, e as perspectivas futuras para a sua aplicação clínica.

palavras chave: Doenças Hereditárias; Hemoglobina H; Terapia gênica.

## ABSTRACT

Adult hemoglobinopathies are genetic disorders caused by mutations that affect globin production, which is essential for hemoglobin function in red blood cells. These conditions are categorized into two main groups: thalassemias, which involve reduced or absent globin chains, and hemoglobinopathies, which result from structural variants of hemoglobin, such as hemoglobin S. For example, alpha thalassemia can present in four clinical forms, with the most severe being Bart's hydrops fetalis syndrome, which is fatal. Patients with intermediate thalassemia face significant health challenges, with cancer being the leading cause of death, followed by severe infections and cardiovascular diseases. This chapter reviews recent literature (2019-2024) from databases such as PubMed, SciELO, and Google Scholar to assess advancements in the treatment of these conditions. The CRISPR-Cas9 system, originally used by bacteria for defense, has revolutionized genetic editing by enabling precise modifications to DNA. This system has shown great potential for correcting defective genes, offering new approaches for treating genetic disorders such as intermediate alpha thalassemia. Despite the promising prospects of gene therapy, ethical issues arise, particularly regarding eugenics and genetic modification, necessitating rigorous regulation to ensure safe and ethical practices. The chapter explores recent advancements in CRISPR-Cas9 technology, the associated technical and ethical challenges, and future prospects for its clinical application.

**Keywords:** Hereditary Diseases; Hemoglobin H; Gene Therapy.



## 1. INTRODUÇÃO

As hemoglobinopatias adulta consiste em 2 pares de subunidades de globina, cuja produção é estritamente regulada para garantir sua expressão equilibrada nas células eritróides (Pavani, 2020), constituem um grupo de doenças monogênicas hereditárias com transmissão autossômica recessiva, originadas a partir de mutações que comprometem a síntese das cadeias de globina da hemoglobina ou afetam suas regiões regulatórias.

Estas patologias podem ser divididas em dois principais grupos: as talassemias, que se caracterizam pela diminuição ou ausência na produção de uma ou mais cadeias de globina, e as hemoglobinopatias, que decorrem de variantes estruturais da hemoglobina, como, por exemplo, a hemoglobina S (Oliveira, 2023).

Os distúrbios sanguíneos que se manifestam por níveis reduzidos ou pela ausência de cadeias normais de globina na hemoglobina dos glóbulos vermelhos são atualmente classificados como talassemias. As cadeias de globina presentes na hemoglobina incluem quatro tipos distintos: alfa ( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ), gama ( $\gamma$ ) e delta ( $\delta$ ). Dependendo da cadeia cuja síntese é comprometida, as talassemias são denominadas conforme o tipo de cadeia afetada, como  $\alpha$ -talassemia,  $\beta$ -talassemia,  $\gamma$ -talassemia,  $\delta$ -talassemia,  $\delta\beta$ -talassemia ou  $\epsilon\gamma\delta\beta$ -talassemia (Shafique, 2023).

De acordo com o Ministério da Saúde, a talassemia alfa pode se manifestar em quatro formas clínicas distintas. A primeira é o portador clinicamente normal ou silencioso, que não apresenta sintomas ou sinais clínicos da condição. A segunda forma é o traço talassêmico alfa, caracterizado por uma anemia microcítica leve. A terceira forma é a doença da hemoglobina H, que se caracteriza por uma anemia moderada a grave; nesta condição, as mutações genéticas comprometem significativamente a produção das cadeias alfa, resultando na formação de tetrâmeros de cadeias beta em excesso, conhecidos como hemoglobina H. Por fim, a síndrome da hidropsia fetal da hemoglobina Bart's é a forma mais severa e incompatível com a vida, uma vez que a hemoglobina formada não contém cadeias alfa e, portanto, não é capaz de transportar oxigênio adequadamente (Barbosa, 2023).

O câncer destaca-se como a principal causa de óbito entre pacientes com talassemia intermediária, representando 38,2% dos casos, conforme demonstrado na Tabela 01. Este dado reflete a vulnerabilidade desses pacientes a malignidades, possivelmente devido a fatores como o estresse oxidativo e a sobrecarga de ferro decorrente das transfusões frequentes. Além disso, infecções graves, responsáveis por 23,1% das mortes, e doenças cardíacas, que contribuem com 15,4% dos óbitos, também são causas significativas de mortalidade, evidenciando a



complexidade dos desafios clínicos enfrentados por indivíduos com talassemia intermediária (Vitrano et al, 2019).

**Tabela 01.** Óbito em pacientes com talassemia maior e talassemia intermediária

Causas de morte	Talassemia maior	Talassemia intermediária
Câncer	7,5	38,2
Doenças cardíacas	40,0	15,4
AVC	2,5	0
Infecção	7,5	23,1

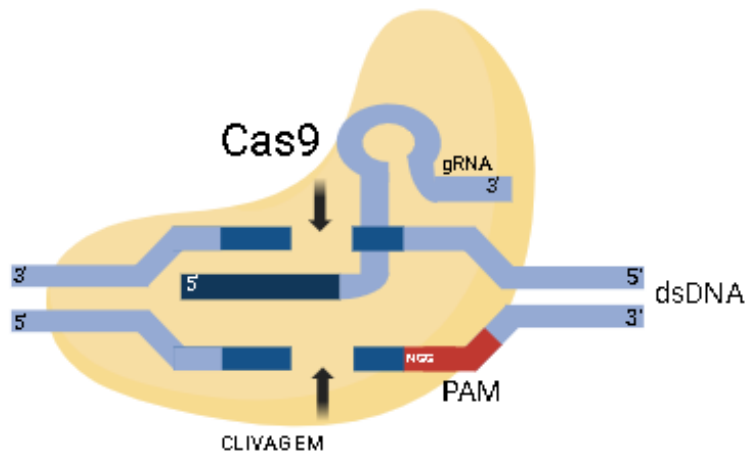
Fonte: Vitrano et al, 2019

No Brasil, conforme dados da Associação Brasileira de Talassemia (Abrasta), existem 553 pessoas cadastradas com talassemia beta, 310 com talassemia maior e 243 com talassemia intermediária, com destaque para a Região Sudeste, especialmente o estado de São Paulo, que lidera o número de casos. (Senado Federal, 2021.)

O sistema CRISPR, uma sigla em inglês para "Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats" (Repetições Palindrômicas Curtas Agrupadas e Regularmente Interespçadas), é inicialmente conhecido por conferir imunidade adaptativa contra ácidos nucleicos exógenos em bactérias. Este sistema é composto por sequências altamente variáveis que assimilam material genético de plasmídeos invasores e de bacteriófagos, resultando no desenvolvimento de uma imunidade herdada, a qual é gradualmente codificada em DNA ao longo do tempo (Serpeloni, 2022).

Esta metodologia tem o potencial de investigar a função dos mecanismos genéticos com relevância biológica e médica. No contexto médico, as ferramentas de edição genômica, além de sua aplicação atual na modificação de células somáticas e pluripotentes humanas, constituem estratégias moleculares para modelar e corrigir mutações genéticas. Dessa forma, a edição genômica pode modificar o genoma humano com o intuito de tratar ou criar diagnósticos e terapias baseadas em genes para uma ampla gama de doenças e distúrbios (Gutiérrez, 2023).

**Figura 1:** A sequência CRISPR identifica o DNA alvo, gerando um RNA guia específico que se une à Cas9; o complexo formado corta o DNA na sequência alvo, e a célula repara a quebra, o que pode resultar na edição do gene.



Fonte: Autor, 2024, Created with BioRender.com

A terapia gênica é um procedimento concebido para introduzir genes normais em um organismo com o objetivo de substituir genes mutados, utilizando técnicas de DNA recombinante. Trata-se de um aprimoramento genético no qual um gene funcional substitui um gene defeituoso responsável por doenças. Entre as ferramentas de edição genética, a CRISPR-Cas9 se destaca por seu impacto significativo, proporcionando avanços notáveis e benefícios de grande valor científico no campo terapêutico até os dias atuais (Mota, 2020).

Esses avanços não apenas constituem um marco na medicina, mas também possuem o potencial de transformar radicalmente a trajetória de vida dos pacientes afetados por doenças hereditárias. Condições antes vistas como sentenças inevitáveis estão agora sendo confrontadas por terapias genéticas que oferecem a possibilidade de tratamento duradouro e, em certos casos, a erradicação total da doença. Ademais, a terapia genética não se limita a tratar os sintomas, mas atua diretamente na etiologia genética das enfermidades, almejando soluções sustentáveis a longo prazo (Souza, 2023).

À medida que essas tecnologias evoluem e se tornam mais acessíveis, a expectativa é que a medicina genética alcance um novo patamar de eficácia, oferecendo esperança para



pacientes que, de outra forma, enfrentariam desafios graves e persistentes ao longo da vida. A integração dessas abordagens inovadoras no tratamento clínico poderá transformar radicalmente a abordagem das hemoglobinopatias, oferecendo novas perspectivas para a gestão e possível erradicação dessas condições hereditárias.

O objetivo deste capítulo é revisar os progressos mais recentes no uso do CRISPR-Cas9 para tratar a talassemia alfa intermediária, discutir os desafios técnicos e éticos associados a essa tecnologia e analisar as perspectivas futuras para a implementação clínica. À medida que a ciência avança, a esperança é que as estratégias de edição genética possam proporcionar uma solução definitiva para os pacientes que sofrem com essa condição debilitante, transformando a forma como abordamos e tratamos doenças genéticas.

## 2. MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica, que visa analisar e interpretar o tema abordado sem a utilização de métodos estatísticos. A revisão bibliográfica pode incluir pesquisas experimentais e não experimentais, combinando dados empíricos e teóricos para direcionar a definição de conceitos, identificar lacunas nas áreas de estudo, revisar teorias e analisar metodologicamente estudos sobre um determinado tópico.

A primeira etapa envolveu o estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos/amostragem ou busca na literatura. Para a busca dos artigos, foram utilizadas as seguintes bases de dados: National Library of Medicine (PubMed),

As estratégias de busca foram realizadas utilizando os descritores “Doenças Hereditárias”, “Hemoglobina H” e “Terapia gênica”. Artigos potencialmente relevantes foram obtidos, lidos na íntegra e avaliados de acordo com os critérios de elegibilidade.

Os estudos foram incluídos na revisão sistemática se cumprissem os seguintes critérios:

- a) Artigos publicados entre os anos de 2019 e 2024;
- b) Artigos publicados em inglês e português
- c) Artigos que abordassem sobre o Crispr- cas9 em relação a talassemia intermediária

Os estudos foram excluídos da revisão se cumprissem pelo menos um dos seguintes critérios:

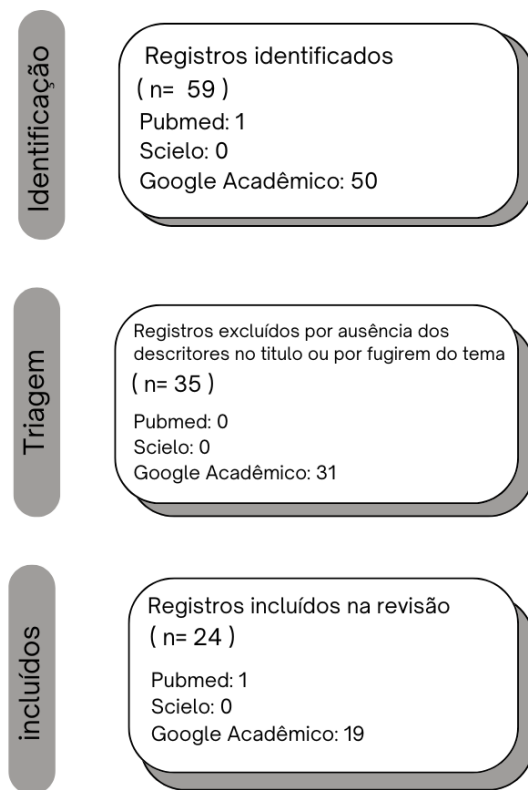
- a) Artigo duplicado;
- b) Ausência de descritores no título ou resumo;

- c) Artigos que não se enquadram no tema do estudo.

A estratégia de busca identificou 59 publicações. Destas, 35 foram excluídas após análise do título e resumos por não estarem em conformidade com a combinação dos descritores, duplicidade ou não se enquadrarem no tema do estudo. Ao final, 24 foram utilizados na presente revisão.

As etapas gerais da pesquisa de dados, os critérios de exclusão e inclusão e outras informações relevantes são apresentadas na Figura 1.

**Figura 1** - Fluxograma com os critérios para elegibilidade



Fonte: elaborado pelos autores

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O desenvolvimento da ferramenta de edição genômica CRISPR/Cas9 se deu em 2012, verificou-se que ambos crRNA e tracrRNA eram fundamentais para o funcionamento da técnica



pois, ao hibridizar, adotam uma conformação secundária necessária para a ligação à Cas9 e estabilização do complexo (Poletto, 2021).

Dessa forma, o RNA guia (gRNA) é uma molécula quimérica de cerca de 100 nucleotídeos que combina crRNA e tracrRNA em uma única estrutura, simplificando a técnica CRISPR/Cas9. Para induzir a quebra da dupla-fita de DNA, são necessários apenas dois componentes: o gRNA, que contém 20 nucleotídeos específicos da sequência alvo, e a proteína Cas9. Para uma modificação precisa do DNA, também é necessário um DNA molde ou vetor doador para o reparo por recombinação homóloga (Carusillo et al., 2020).

A ação do sistema CRISPR/Cas9 é ágil também, clivando o DNA segundos após chegar ao alvo. Entretanto, a permanência do sistema CRISPR/Cas9 na célula é de pelo menos algumas horas, o que acaba induzindo inúmeras e consecutivas quebras no mesmo alvo (Liu et al., 2020). Após reparos precisos e consecutivos no mesmo local pela via NHEJ, eventualmente algum erro será gerado, o que altera a sequência de ligação do gRNA ou a variante recém induzida seja permanente. De modo similar, a HDR também poderá ocorrer inúmeras vezes na mesma célula caso o dano seja recorrente. Assim, no desenho do vetor doador, é importante que a sequência modificada possua mutações silenciosas em possíveis sequências PAM e/ou na sequência de anelamento do gRNA, a fim de que o DNA já editado não seja clivado novamente (Jiang et al., 2019).

Para que a maquinaria CRISPR/Cas9 seja efetivamente introduzida nas células alvo, é necessário utilizar técnicas de transfecção ou transdução. A transfecção de plasmídeos CRISPR ou do complexo RNP é geralmente simples e pode atingir uma eficiência satisfatória, dependendo do tipo celular envolvido, tornando-se a escolha preferida na maioria dos casos. Métodos como eletroporação ou o uso de lipídios e polímeros catiônicos são comumente empregados para esse propósito (Rui et al., 2019).

Os vetores virais, como lentivírus e vírus adenoassociados (AAV), são frequentemente escolhidos para entregar o vetor doador ou sequências codificadoras do gRNA e Cas9, especialmente quando o alvo são células quiescentes ou de difícil transfecção, ou em abordagens de terapia in vivo (Doudna, 2020).

Na talassemia intermediária, o alto impulso eritropoiético causa diminuição da hepcidina, que é o principal regulador do ferro que se liga à ferroportina, um distribuidor de ferro, e a degrada



em lisossomo, o que irá aumentar a hiperabsorção de ferro da dieta e esgota o armazenamento de ferro em macrófagos, resultando em “anemia por carga de ferro” (Lee, 2022).

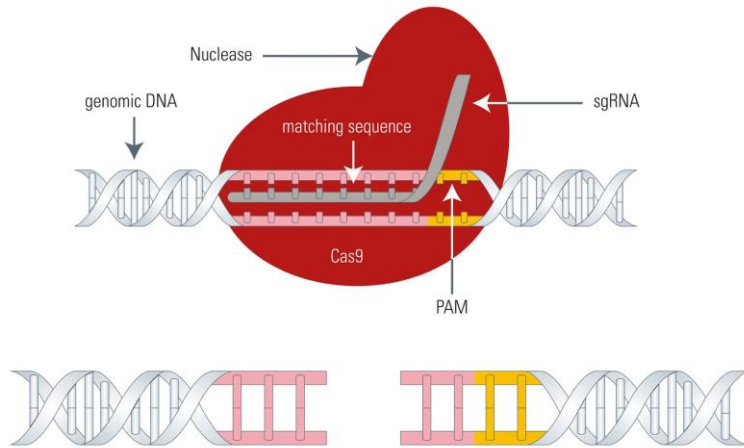
A hemoglobina H demonstra uma ineficiência significativa no transporte de oxigênio, comprometendo severamente sua função celular. Adicionalmente, a proteína hemoglobina H induz danos nas membranas dos eritrócitos, acelerando a hemólise. A combinação de uma síntese reduzida da cadeia alfa e a hemólise dos glóbulos vermelhos resulta em uma anemia grave e frequentemente fatal. Na ausência de tratamento, a maioria dos pacientes não sobrevive, com a maioria dos casos culminando em óbito antes do início da adolescência (Shafique, 2023).

A terapia gênica é um procedimento que visa introduzir genes normais em um organismo para substituir genes defeituosos, utilizando técnicas de DNA recombinante (Castro, 2020). Em síntese, constitui uma disciplina emergente na medicina, que proporciona abordagens terapêuticas específicas e personalizadas. O sistema CRISPR-Cas, dotado de características singulares, estabelece-se como uma ferramenta de grande valor na terapia gênica aplicada ao ser humano (Barajas, 2020).

A técnica CRISPR-Cas9 permite a intervenção direta em genes defeituosos de forma altamente específica, assemelhando-se a um míssil guiado que atinge células-alvo. Nesta abordagem, a enzima Cas9, uma nuclease, realiza o corte das duas fitas da dupla hélice do DNA, criando uma abertura para a inserção de novos segmentos genéticos. Além disso, já se desenvolveu uma metodologia de edição "sem corte" do DNA, que é particularmente eficaz para a modificação de uma única base do genoma (Sganzerla e Pessini, 2020).

Particularmente no que concerne à abordagem da talassemia alfa intermediária, uma hemoglobinopatia de caráter hereditário, com esse mecanismo de reparo do DNA da célula entra em ação, resultando em modificações genéticas que podem restaurar a produção normal de hemoglobina alfa. A Cas9 age como uma tesoura molecular, criando uma quebra de fita dupla no DNA. A célula inicia processos de reparo do DNA que podem levar à inserção ou exclusão controlada de sequências genéticas desejadas, indicadas na imagem a seguir:

**Figura 3:** Edição Genética com CRISPR/Cas9



Fonte: Christoph, 2019 [www.leica-microsystems.com](http://www.leica-microsystems.com)

## 5. CONCLUSÃO

Ao longo deste estudo sobre a utilização da tecnologia CRISPR-Cas9 para o tratamento da talassemia alfa intermediária, evidenciou-se o imenso potencial dessa abordagem para a correção de mutações genéticas que causam essa patologia hereditária. A CRISPR-Cas9, com sua capacidade de editar genes de maneira precisa, emerge como uma ferramenta poderosa, oferecendo uma nova perspectiva de tratamento para uma condição que, até recentemente, era abordada apenas com terapias paliativas e manejo sintomático.

Os resultados apresentados mostram que a CRISPR-Cas9 pode, de fato, corrigir mutações específicas associadas à talassemia alfa intermediária, restaurando a expressão normal de genes e, potencialmente, curando a doença em sua origem. Isso representa um avanço significativo, especialmente considerando a natureza crônica e debilitante da talassemia alfa, que atualmente requer tratamentos contínuos, como transfusões de sangue e terapia quelante para gerenciamento da sobrecarga de ferro.

A complexidade do sistema CRISPR-Cas9, incluindo a necessidade de um DNA molde ou vetor doador para a correção precisa por recombinação homóloga, também implica que as abordagens terapêuticas devem ser personalizadas e meticulosamente planejadas para cada paciente. A transição desta tecnologia para aplicações clínicas em larga escala dependerá, em grande parte, da capacidade de resolver essas questões técnicas e de garantir que a edição genética possa ser realizada de maneira segura e eficiente.



A possibilidade de usar a terapia gênica não apenas para tratar doenças, mas também para promover características desejáveis, pode abrir debates sobre eugenia e melhoramento genético. A linha entre tratamento de doenças e aprimoramento de características pode ser tênue, e isso levanta questões sobre as intenções e as consequências éticas de modificar o genoma humano.

A regulamentação da terapia gênica deve ser robusta para garantir práticas éticas e seguras. É necessário que existam diretrizes claras e uma supervisão adequada para prevenir abusos e garantir que as tecnologias sejam aplicadas de maneira responsável e ética.

Após décadas de desenvolvimento, o sistema CRISPR/Cas evoluiu para incluir técnicas avançadas de edição gênica, regulação transcricional e manipulação de RNA, com potencial para tratar uma ampla gama de doenças, incluindo câncer e condições genéticas monogênicas. O CRISPR/Cas9 e outras plataformas demonstraram habilidades excepcionais na edição do genoma, mas a criação de métodos seguros e eficientes para a entrega dessas ferramentas diretamente em células doentes *in vivo* continua sendo um desafio crucial. O progresso nesta área é fundamental para implementar essas inovações como terapias práticas e seguras (Li, 2023).

## REFERÊNCIAS

BARAJAS ESPINOSA, A. R.; HERNÁNDEZ-HERNÁNDEZ, M. La bioética del sistema CRISPR-Cas9 como terapia génica en enfermedades de importancia mundial. *Ciencias Huasteca Boletín Científico de la Escuela Superior de Huejutla*, v. 8, n. 16, p. 29–33, 2020.

BARBOSA, B. R.; PRADO, S. *As Bases do Diagnóstico Sindrômico*. p. 267–273, 2023.

CARUSILLO, A.; MUSSOLINO, C. DNA damage: From threat to treatment. *Cells (Basel, Switzerland)*, v. 9, n. 7, p. 1665, 2020.

DE CASTRO, J. D. C.; MONTARDO, E. C. O avanço da terapia gênica no tratamento de doenças. Em: *X Mostra Integrada de Iniciação Científica*. [s.l: s.n.].

DOUDNA, J. A. The promise and challenge of therapeutic genome editing. *Nature*, v. 578, n. 7794, p. 229–236, 2020.

DUARTE, P. A. O. *Hemoglobinopatias e seu Diagnóstico Laboratorial*. <https://repositorio.ul.pt/handle/10451/63247>: Universidade de Lisboa, 2023.

GUTIÉRREZ-RODRÍGUEZ, A. et al. CRISPR/Cas9 genome editing approaches for psychiatric research. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil: 1999)*, v. 45, n. 2, p. 137–145, 2023.



JIANG, F.; DOUDNA, J. A. CRISPR-Cas9 structures and mechanisms. *Annual review of biophysics*, v. 46, n. 1, p. 505–529, 2017.

LEE, Y.-C. et al. Thalassemia intermedia: Chelator or not? *International journal of molecular sciences*, v. 23, n. 17, p. 10189, 2022.

LI, T. et al. CRISPR/Cas9 therapeutics: progress and prospects. *Signal transduction and targeted therapy*, v. 8, n. 1, 2023.

MOTA, C. A TÉCNICA DE CRISPR-Cas9 NA TERAPIA GÊNICA: uma revisão da literatura. *Revista Transformar*, v. 14, p. 562–698, 2020.

PAVANI, G. et al. Correction of  $\beta$ -thalassemia by CRISPR/Cas9 editing of the  $\alpha$ -globin locus in human hematopoietic stem cells. *Blood advances*, v. 5, n. 5, p. 1137–1153, 2021.

POLETTI, É. Edição genômica por CRISPR/Cas9 para as mucopolissacaridoses de modelos celulares ao desenvolvimento de novas terapias. 2021.

RUI, Y.; WILSON, D. R.; GREEN, J. J. Non-viral delivery to enable genome editing. *Trends in biotechnology*, v. 37, n. 3, p. 281–293, 2019.

SERPELONI, B. B. et al. sistema CRISPR/Cas9 e o potencial para a talassemia beta. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba*, v. 23, n. 1, p. 2–5, 2022.

SGANZERLA, A.; PESSINI, L. Edição de humanos por meio da técnica do Crispr-cas9: entusiasmo científico e inquietações éticas. *Saúde em Debate*, v. 44, n. 125, p. 527–540, 2020.

SHAFIQUE, F. et al. Thalassemia, a human blood disorder. *Brazilian Journal of Biology*, v. 83, p. e246062, 2021.

SOUZA, C. R. AVANÇOS NA TERAPIA GENÉTICA PARA TRATAMENTO DE DOENÇAS HEREDITÁRIAS”. *Revista Ibero-Americana De Humanidades*, v. 9, p. 1227–1230, [s.d.].

VITRANO, A. et al. The era of comparable life expectancy between thalassaemia major and intermedia: Is it time to revisit the major-intermedia dichotomy? *British journal of haematology*, v. 176, n. 1, p. 124–130, 2017.